



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Ciencias Matemáticas

Escuela Profesional de Computación Científica

**Modelamiento de la remodelación ósea para el  
tratamiento de la metástasis ósea**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Computación  
Científica

**AUTOR**

Flor Amalia PERALES APAICO

**ASESOR**

Oscar BENITO PACHECO

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Perales, F. (2021). *Modelamiento de la remodelación ósea para el tratamiento de la metástasis ósea*. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Ciencias Matemáticas, Escuela Profesional de Computación Científica]. Repositorio institucional Cybertesis UNMSM.

---

### Metadatos complementarios

| <b>Datos de autor</b>                    |   |
|--|---|
| Nombres y apellidos                      | Flor Amalia Perales Apaico  |
| Tipo de documento de identidad           | DNI   |
| Número de documento de identidad         | 47307189  |
| <b>Datos de asesor</b>                   |   |
| Nombres y apellidos                      | Lic. Oscar Benito Pacheco   |
| Tipo de documento de identidad           | DNI   |
| Número de documento de identidad         | 06242587  |
| URL de ORCID                             | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1157-7764">https://orcid.org/0000-0003-1157-7764</a> |
| <b>Datos del jurado</b>                  |   |
| <b>Presidente del jurado</b>             |   |
| Nombres y apellidos                      | Dra. María Natividad Zegarra Garay  |
| Tipo de documento                        | DNI   |
| Número de documento de identidad         | 09206994  |
| <b>Miembro del jurado 1</b>              |   |
| Nombres y apellidos                      | Dr. Hugo Froilán Vega Huerta  |
| Tipo de documento                        | DNI   |
| Número de documento de identidad         | 06147737  |
| <b>Miembro del jurado 2</b>              |   |
| Nombres y apellidos                      | Lic. Oscar Benito Pacheco   |
| Tipo de documento                        | DNI   |
| Número de documento de identidad         | 06242587  |
| <b>Datos de investigación</b>            |   |
| Línea de investigación                   | A.3.4.2. Ecuaciones diferenciales numéricas   |
| Grupo de investigación                   | No aplica.  |
| Agencia de financiamiento                | Sin financiamiento.   |
| Ubicación geográfica de la investigación | Universidad Nacional Mayor de San Marcos<br>Latitud: -12.06038                            |

|  |  |
|--|--|
|  | Longitud: -77.082238   |
| Año o rango de años en que se realizó la investigación | Marzo 2019 - octubre 2021<br>2019 - 2021   |
| URL de disciplinas OCDE                                | Matemática Aplicada<br><a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.01.00">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.01.00</a><br><br>Biología Celular<br><a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.01">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.01</a><br><br>Ciencias de la Computación<br><a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.02.01">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.02.01</a> |



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Universidad del Perú. Decana de América  
FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS  
ESCUELA PROFESIONAL DE COMPUTACIÓN CIENTÍFICA

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN LA MODALIDAD VIRTUAL PARA LA  
OBTENCIÓN DEL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN  
COMPUTACIÓN CIENTÍFICA  
(PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL 2021-I)**

En la UNMSM – Ciudad Universitaria – Facultad de Ciencias Matemáticas, siendo las 10:40 horas del jueves 21 de octubre del 2021, se reunieron los docentes designados como Miembros del Jurado Evaluador (PROGRAMA DE TITULACIÓN PROFESIONAL 2021-I): Dra. María Natividad Zegarra Garay (PRESIDENTE), Dr. Hugo Froilán Vega Huerta (MIEMBRO) y el Lic. Oscar Benito Pacheco (MIEMBRO ASESOR), para la sustentación de la Tesis titulada: “**MODELAMIENTO DE LA REMODELACIÓN ÓSEA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MESTÁSTASIS ÓSEA**”, presentado por la señorita **Bachiller Flor Amalia Perales Apaico**, para optar el Título Profesional de Licenciada en Computación Científica.

Luego de la exposición de la Tesis, la Presidente invitó a la expositora a dar respuesta a las preguntas formuladas.

Realizada la evaluación correspondiente por los Miembros del Jurado Evaluador, la expositora mereció la aprobación **regular**, con un calificativo promedio de **catorce (14)**.

A continuación, los Miembros del Jurado Evaluador dan manifiesto que la participante **Bachiller Flor Amalia Perales Apaico** en vista de haber aprobado la sustentación de su Tesis, será propuesta para que se le otorgue el Título Profesional de Licenciada en Computación Científica.

Siendo las 11:20 horas se levantó la sesión firmando para constancia la presente Acta.



Firmado digitalmente por ZEGARRA  
GARAY María Natividad FAU  
20148092282 soft  
Motivo: Soy el autor del documento  
Fecha: 03.11.2021 17:10:34 -05:00

Dra. María Natividad Zegarra Garay  
PRESIDENTE

Dr. Hugo Froilán Vega Huerta  
MIEMBRO

Lic. Oscar Benito Pacheco  
MIEMBRO ASESOR

*Dedicado a mi familia por su gran apoyo incondicional. A mis tios Blanco, Nancy y Jhony Apaico Asto quienes me brindaron su apoyo y ánimos para esta travesía.*

*A la Dra. Roxana Lopez por darme la oportunidad de trabajar junto a ella y por sus valiosos aportes en el momento de redactar este trabajo.*

*Al Dr. Omar, por la paciencia y la atención brindada en este trabajo.*

*A la familia Luciani Cano, por ese enorme cariño y a su inmensa bondad.*

*A mis tios Alejandro, Tomasa, Olga y Boby Perales Diaz, por extender su mano.*

*A mis amigas Laura, Thali, Allison, Zulma, Katy, Consuelo, Pilar, Mariel y Sergio por motivarme en los momentos mas difíciles.*

*A todos aquellos que siguen estando cerca de mi y que le regalan a mi vida algo de ellos.*

# Índice general

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION</b>    | <b>7</b>  |
| 1.1. Determinación del Problema . . . . .      | 7         |
| 1.2. Formulación del Problema . . . . .        | 7         |
| 1.2.1. Problema general . . . . .              | 7         |
| 1.2.2. Problemas específicos . . . . .         | 8         |
| 1.3. Objetivos de la investigación . . . . .   | 8         |
| 1.3.1. Objetivo general . . . . .              | 8         |
| 1.3.2. Objetivos específicos . . . . .         | 8         |
| 1.4. Justificación . . . . .                   | 8         |
| 1.5. Importancia . . . . .                     | 8         |
| <b>2. Revisión de la literatura</b>            | <b>9</b>  |
| 2.1. Antecedentes de estudio . . . . .         | 9         |
| 2.2. Bases Teóricas . . . . .                  | 10        |
| 2.2.1. El hueso . . . . .                      | 10        |
| 2.2.2. Funciones del tejido óseo . . . . .     | 10        |
| 2.2.3. Tipos de tejidos óseos . . . . .        | 11        |
| 2.2.4. Tipos de huesos . . . . .               | 11        |
| 2.2.5. Composición del hueso . . . . .         | 14        |
| 2.2.6. La remodelación ósea . . . . .          | 15        |
| 2.2.7. Cáncer . . . . .                        | 16        |
| 2.2.8. Metástasis ósea . . . . .               | 17        |
| 2.2.9. Células Madre: "STEM CELLS" . . . . .   | 19        |
| 2.2.10. Células madre mesenquimales . . . . .  | 21        |
| 2.2.11. Precursor hematopoyético . . . . .     | 22        |
| 2.2.12. Ligandos y receptores . . . . .        | 22        |
| 2.3. MODELOS MATEMÁTICOS BASE . . . . .        | 24        |
| 2.3.1. Modelo tipo Lemaire . . . . .           | 24        |
| 2.4. Definición de términos . . . . .          | 32        |
| <b>3. Hipótesis y Variables</b>                | <b>40</b> |
| 3.1. Hipótesis . . . . .                       | 40        |
| 3.1.1. Hipótesis General . . . . .             | 40        |
| 3.1.2. Hipótesis Específicas . . . . .         | 40        |
| 3.2. Operacionalización de variables . . . . . | 40        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>4. Materiales y métodos</b>                                 | <b>41</b> |
| 4.1. Tipo de investigación . . . . .                           | 41        |
| 4.2. Diseño de la investigación . . . . .                      | 41        |
| 4.3. Población y muestra . . . . .                             | 41        |
| 4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos . . . . . | 41        |
| 4.5. Plan de análisis estadísticos de datos . . . . .          | 41        |
| <b>5. Resultados</b>   | <b>42</b> |
| 5.1. Análisis cualitativo . . . . .                            | 42        |
| 5.2. Simulación . . . . .                                      | 46        |
| <b>6. Discusión</b>  | <b>47</b> |
| 6.1. Conclusiones . . . . .                                    | 47        |
| 6.2. Recomendaciones . . . . .                                 | 47        |

### **Reconocimientos**

A los profesores de la Facultad de Ciencias Matemáticas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

## RESUMEN

### MODELAMIENTO DE LA REMODELACION OSEA PARA EL TRATAMIENTO DE METASTASIS OSEA

FLOR AMALIA PERALES APAICO

SETIEMBRE - 2021

Asesor: Lic. Oscar Benito Pacheco  
Titulo obtenido: Bachiller en Computación Científica

.....  
“ En la presente investigación se estudian en detalle dos modelos matematicos en ecuaciones diferenciales ordinarias que explican las interacciones de dos celulas especializadas, los osteoclastos y los osteoblastos, la cual son los actores principales de la remodelación ósea; cuaya actividad consiste en retirar el tejido viejo y sustituirlo por uno nuevo.

Existen una gran variedad de factores que pueden alterar la comunicacion entre las celulas óseas, en particular la invasion de las células cancerosas al medio óseo. En general para que un cierto tipo de cancer tenga exito en su invasion, sus características celulares deben brindarle ventaja para poder competir por los recursos en el tejido. La metastasis es una etapa letal de la progresion del cancer, se caracteriza por la propagacion y diseminacion incontroladas de células de un tumor principal a tejidos distantes como el hueso.

Finalmente, estos modelos nos ayudaran en la comprensión de la evolución de la metástasis osea, además mostraremos las simulaciones.”

PALABRAS CLAVES: MODELO MATEMATICO  
REMODELACION OSEA  
METASTASIS OSEA

ABSTRACT

MODELING OF BONE REMODELING FOR THE TREATMENT OF BONE METASTASIS

FLOR AMALIA PERALES APAICO

SEPTEMBER - 2021

Adviser: Lic. Oscar Benito Pacheco

Obtained title: Bachelor of Scientific Computing

.....  
In the present investigation, two mathematical models in ordinary differential equations that explain the interactions of two specialized cells, osteoclasts and osteoblasts, which are the main actors of bone remodeling, were studied in detail; whose activity consists of removing the old tissue and replacing it with a new one.

There are a wide variety of factors that can alter communication between bone cells, in particular the invasion of cancer cells into the bone environment. In general, for a certain type of cancer to be successful in its invasion, its cellular characteristics must give it an advantage in order to compete for resources in the tissue. Metastasis is a lethal stage of cancer progression, characterized by the uncontrolled spread and spread of cells from a main tumor to distant tissues such as bone.

Finally, these models will help us to understand the evolution of bone metastasis, and we will also show the simulations.

KEYWORDS: MATHEMATICAL MODEL  
BONE REMODELING  
BONE METASTASIS

# Capítulo 1

## PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACION

### 1.1. Determinación del Problema

Actualmente el estudio de ecuaciones diferenciales ordinarias son importante porque describen fenómenos de la naturaleza y además ayuda en la consolidación tanto de matemáticos como de ingenieros. Para dichas ecuaciones se han desarrollado métodos tanto analíticos como numéricos lo que han permitido establecer resultados de existencia, unicidad, estabilidad, dependencia continua (tanto de los coeficientes como de las condiciones iniciales).

En el presente trabajo se presentaran modelos del tipo Lemaire (ver [10]) y del tipo Komarova (ver [8]), los cuales están asociados al remodelamiento óseo en el tratamiento de la metástasis ósea. Realizaremos el análisis cualitativo de los sistemas a plantear, también simulaciones para ver el comportamiento del fenómeno.

### 1.2. Formulación del Problema

Los problemas de la investigación están formulados de la siguiente manera:

#### 1.2.1. Problema general

¿Será posible obtener resultados de existencia, unicidad y estabilidad para el problema planteado?

### **1.2.2. Problemas específicos**

1. ¿Será posible demostrar la estabilidad de soluciones del problema propuesto?
2. ¿Es posible realizar la simulación numérica para contrastar los resultados?

## **1.3. Objetivos de la investigación**

### **1.3.1. Objetivo general**

El objetivo general es dar una explicación detallada de la solución y el comportamiento del modelo matemático.

### **1.3.2. Objetivos específicos**

1. Demostrar que los teoremas de existencia y unicidad son importantes en el desarrollo de la solución del sistema EDO (Ecuación diferencial ordinaria).
2. Realizar una ilustración detallada del comportamiento del modelo matemático.
3. Mostrar mediante las simulaciones el comportamiento de los modelos matemáticos.

## **1.4. Justificación**

Esta investigación se inició con la identificación del modelo de Lemaire y el interesante enfoque que plantea sobre la remodelación ósea, al igual que Komarova. En este ambiente, fue motivador estudiar el modelo y el fenómeno biológico que describe la remodelación ósea cuando está en la fase de la metástasis ósea.

## **1.5. Importancia**

Esta tesis tiene una importancia teórica y práctica, porque se describe el comportamiento de células especializadas que intervienen en la remodelación ósea, además del efecto de la enfermedad, el cáncer, y cómo altera el ambiente de estas células.

# Capítulo 2

## Revisión de la literatura

### 2.1. Antecedentes de estudio

“ El objeto de estudio del estudiante de computación científica es el modelo matemático; es una ecuación, pero no es cualquier ecuación, expresa una fórmula, la cual representa la relación entre variables o parámetros, estas reflejan problemas de distintos ámbitos para luego ser interpretadas y cuyos resultados son utilizados por un especialista de cierta área. Es por ello que esta labor es muy importante. La Biología Matemática o Biomatemática es el área que utiliza las herramientas de las matemáticas para entender fenómenos presentes en la biología.

Una de las enfermedades que ha sido estudiada intensamente desde diversos enfoques en las últimas décadas es el cáncer. Esta enfermedad es denominada así a un conjunto de enfermedades que atacan a diversas partes del organismo y presentando formaciones de tumores (malignos o benignos). En el caso de presentar tumores malignos, se presenta una característica que define a este tipo de tumores es la propagación rápida de células que invaden partes del cuerpo o de algunos órganos, a este proceso se le llama metástasis. Además, esta enfermedad es una de las principales causas de muerte<sup>1</sup>.

El cáncer es un problema de salud pública a escala mundial, pues así lo demuestran las tasas de incidencia y mortalidad<sup>2</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que en el año 2015, 8,8 millones de personas fallecieron por cáncer. Entre los que causaron mayor cantidad fueron el cáncer pulmonar, hepático, colorrectal, gástrico y de mama. Mundy en [12], indica que las observaciones realizadas a diversos pacientes con cáncer, la mayoría no muere por el tumor que aparece por primera vez sino que por la metástasis que produce este tumor.

Por otro lado Lipton en [11], estudia el proceso del cáncer en los huesos y observa que el proceso de renovación de los huesos realizado por los osteoclastos y osteoblastos se ve afectado cuando hay presencia de células cancerígenas, produciendo algunas lesiones óseas. Otra de las perspectivas que podemos mirar la remodelación de los huesos cuando hay presencia de metástasis es por medio de una ecuación diferencial, en este caso, ordinaria para su mejor entendimiento y con ayuda de las simulaciones numéricas poder contrastar las hipótesis biológicas.

---

<sup>1</sup>Fuente OMS <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

<sup>2</sup>Fuente INEN <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/>

Desde que inició el interés por el comportamiento óseo se intentó establecer un modelo constitutivo para la remodelación ósea. Ha habido pocos intentos de definir matemáticamente la dinámica de la remodelación ósea a nivel celular. Teniendo en cuenta los factores, podemos obtener varios modelos, los cuales indican su importancia en esta actividad, es decir, cuanto es su influencia en esta actividad. Estos factores son los siguientes:

1. Factores Bioquímicos.- Son los factores locales, autocrinos y paracrinos.
2. Factores Biomecánicos.- Aumenta la formación de periostio cuando la carga no es la adecuada.
3. Factores Geométricos.- La superficie disponible depende del reclutamiento de preosteoblastos y osteoclastos.

De acuerdo a los factores mencionados anteriormente, con respecto a los bioquímicos, se han propuesto cuatro modelos; dos de ellos proponen un modelo matemático que explica la actividad diferencial de la administración de PTH (Hormona paratiroidea) en la acumulación ósea, por Kroll en [7] y por Rattanakul, Lenbury, Krishnamara y Wolkind en [15]. Komarova, Smith, Dixon, Sims y Wahl presentan en [8] un modelo propone las interacciones autocrinas y paracrinas entre los osteoblastos y los osteoclastos. Lemaire, Tobin, Greller, Cho y Suva en [10], incorporan la vía RANK-RANKL-OPG, que se considera ampliamente esencial para la regulación de la formación de osteoclastos y osteoblastos.

Los modelos que presentamos aquí están inspirados por [10] y [8], en el cual se presentan las características relevantes que están presentes en la remodelación y nos brinda información sobre la cantidad de células presentes en el proceso.”

## **2.2. Bases Teóricas**

En esta sección presentamos algunos conceptos biológicos, los cuales pueden leerse con más detalle en [1, 3, 4, 5, 9, 14].

### **2.2.1. El hueso**

“ Es el órgano principal del sistema esquelético. Formado por un tejido conectivo mineralizado, además de actuar como reservorio de calcio y fósforo.

### **2.2.2. Funciones del tejido óseo**

Cumple varias funciones:

1. Ofrece sostén y forma al cuerpo.
2. Sirve de protección al cuerpo, protege a los órganos internos frente a impactos.
3. Por su interacción con el sistema muscular tiene un rol importante en la generación de movimiento.

4. Almacena una serie de minerales, cuando son necesarios, son liberados a la sangre, y esta los distribuye a otras partes del organismo.
5. Alberga la médula ósea, fuente de células madre y células sanguíneas.

### 2.2.3. Tipos de tejidos óseos

#### Tejido óseo compacto

Lo notamos en la diáfisis. Es una masa compacta donde las cavidades sólo son visibles al microscopio. Presenta una estructura formada por láminas concéntricas alrededor de un conducto central que se denomina conducto de Havers; es el conducto por donde van a pasar los vasos sanguíneos que nutren al hueso y los nervios. La forma en que se orientan los sistemas de Havers en cada zona guarda estricta relación con los requerimientos mecánicos a que el hueso está sometido. Los osteocitos, las células maduras del hueso, se disponen normalmente entre estas láminas concéntricas. Al conjunto formado por el conducto de Havers y las laminillas óseas con los osteocitos se denomina osteona, esta es la unidad estructural del hueso compacto.

#### Tejido óseo esponjoso

Lo notamos en la epífisis. Constituido por una red tridimensional de expículas o trabéculas ramificadas que limita un laberinto de espacios intercomunicados ocupados por médula ósea con vasos sanguíneos. Tiene otra estructura histológica en la que las láminas no están organizadas de forma concéntrica sino que forman trabéculas dispuestas en red observándose como un mosaico de piezas angulares que dejan espacios internos donde se sitúa la médula ósea. Las laminillas no forman osteonas. En este caso los vasos sanguíneos no penetran en las trabéculas así que los osteocitos se nutren de los propios vasos que hay en la médula ósea.”

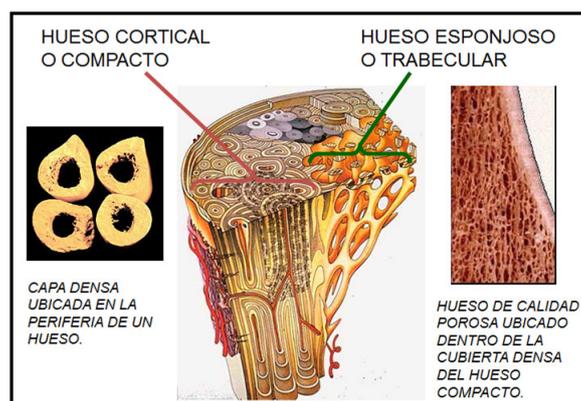


FIGURA 1.1: Componentes del tejido óseo. Fuente[URL:<https://bit.ly/2vGBfIN>]

### 2.2.4. Tipos de huesos

“ Se clasifican según su forma en largos, cortos, planos e irregulares.

## Huesos largos

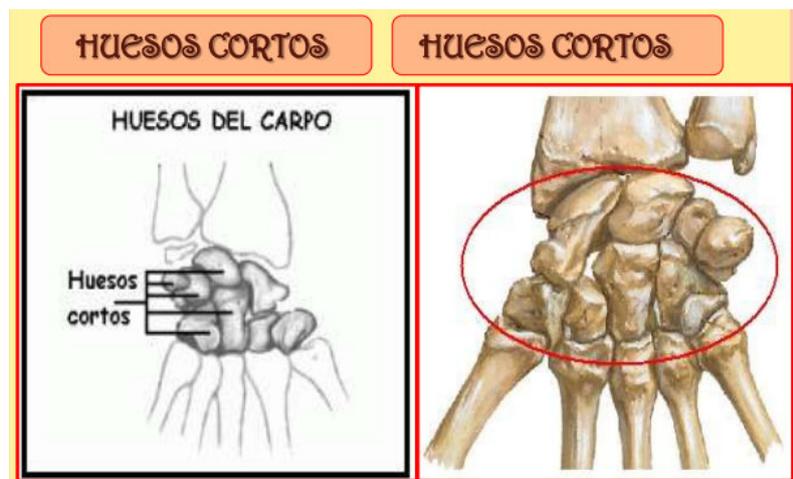
Son brazos de palanca para ejecutar movimientos, podemos distinguir tres regiones anatómicas: epífisis, metáfisis y diáfisis, como por ejemplo: femur, tibia, perone, falanges, entre otros.



Fuente[URL:<https://www.slideshare.net/Almadalista/expocicion-dennys-efectiva>]

## Huesos cortos

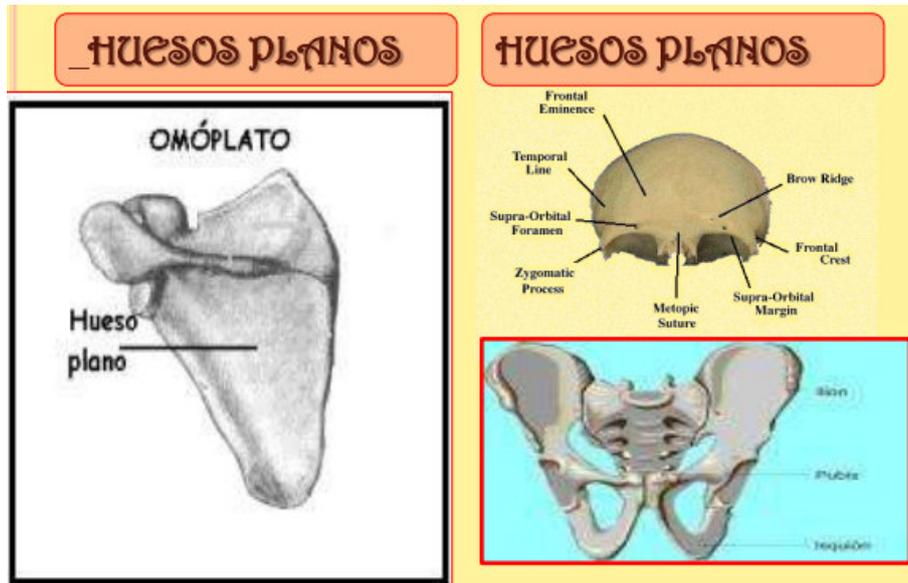
Dan sostén y soportan pesos, no tienen una dimension predominante. Se localizan agrupados y habitualmente permiten el movimiento de las extremidades.



Fuente[URL:<https://www.slideshare.net/Almadalista/expocicion-dennys-efectiva>]

## Huesos planos

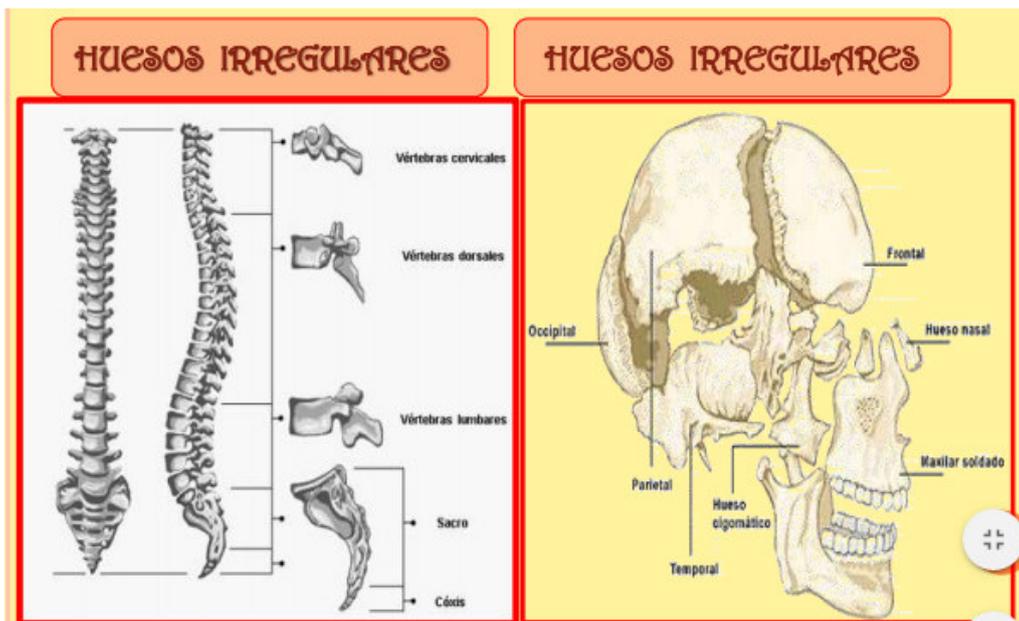
Se encargan de proteger órganos, tienen un tamaño bastante pequeño. Apenas soportan carga, como en el caso del cráneo. Su forma es aplanada, no redondeada, como por ejemplo: huesos del cráneo, esternon, omoplatos, entre otros.



Fuente[URL:<https://www.slideshare.net/Almadalista/expocicion-dennys-efectiva>]

## Huesos irregulares

Representan todos aquellos huesos que por su forma no se pueden clasificar en otro tipo, como por ejemplo: huesos de la columna vertebral y de la cara.



Fuente[URL:<https://www.slideshare.net/Almadalista/expocicion-dennys-efectiva>]

## 2.2.5. Composición del hueso

Es una variedad del tejido conjuntivo, está formado por células y por una matriz ósea.

### Matriz ósea

Presenta una parte orgánica que forma el 20 % de esta matriz, una parte inorgánica que representa el 70 % y el 10 % restante es agua.

- Fase orgánica.- Formada por sustancia fundamental (proteoglicanos y glucoproteínas) y fibras colágenas.
- Fase inorgánica.- Formada por fosfato de calcio, encargados de proporcionar resistencia y dureza al tejido óseo.

### Células óseas

Está formado por células especializadas, las cuales poseen diferentes funciones. Podemos encontrar entre ellas: los osteocitos, células que se encuentran en el interior del tejido óseo; los osteoblastos, células formadoras del tejido óseo; los osteoclastos, las cuales destruyen el tejido óseo y las células de revestimiento, encargadas de proteger la matriz ósea. Los osteoblastos y osteoclastos trabajan conjuntamente para la regulación del crecimiento óseo. Las células osteoprogenitoras o células madre óseas son células indiferenciadas con carácter de fibroblastos. Durante la formación de los huesos, estas células sufren división y diferenciación a células formadoras de hueso (osteoblastos) mientras que los preosteoclastos darán origen a los osteoclastos. ”

**Cuadro 2.1:** Actividades y características de los osteoclastos y osteoblastos

| OSTEOBLASTOS (OB)  | OSTEOCLASTOS (OC)   |
|--|---|
| Se originan de células madre mesenquimales.  | Se derivan de células precursoras provenientes del linaje monocito-macrofago.   |
| Responsable de la síntesis / mineralización / deposición de la matriz ósea.  | Son las únicas capaces de resorción ósea  |
| Constan sólo de un núcleo.   | Constan de varios núcleos.  |
| Pueden quedarse en la matriz ósea para madurar en osteocitos. Pueden diferenciarse en células de revestimiento óseo. | Los osteocitos precursores tienen en su superficie RANK que enlazado con RANKL se convierten en osteoclastos activos. |
| Producen la osteoprotegerina (OPG) que actúa para evitar el enlace RANK/RANKL.                                       |   |

**Cuadro 2.2:** Actividades y características de los osteocitos y las células de revestimiento óseo

| OSTEOCITOS  | CÉLULAS DE REVESTIMIENTO                     |
|---|--|
| Están conectados mediante canales y funcionan como mecanosensores.  | Brindan soporte metabólico a los osteocitos. |
| Indican a los OC y OB donde y cuando realizar la resorción y formación ósea.<br>Se originan de células madre mesenquimales. | Regula el paso de iones de calcio.           |

### 2.2.6. La remodelación ósea

“ De acuerdo al autor Enrique Diaz Ocampo: "La osteogénesis", es el proceso de formación ósea. Este proceso se divide en tres etapas: *Síntesis de la matriz orgánica extracelular*. Esta etapa es llevada a cabo por los osteoblastos maduros, y lo realizan mediante la secreción de proteínas colágenas (colágenos tipo 1) y proteínas no colágenas (osteonectina, osteopontina, etc). La segunda etapa consiste en *Mineralización de la matriz*, esta etapa también realizado por los osteoblastos, está dividido en dos fases: vesicular y fibrilar. Por este proceso se genera un hueso nuevo. Finalmente la última etapa se conoce como *Remodelación del hueso* mediante *resorción y reformación ósea*, esta etapa toma lugar dentro de cavidades que necesitan ser remodeladas, denominadas como *sitio de remodelación*. Dicho trabajo es realizado por *unidades multicelulares básicas (BMU)* que consisten principalmente en un grupo de osteoclastos y osteoblastos. La remodelación ósea mantiene el correcto funcionamiento del hueso y está dividida en 6 fases que se presentarán a continuación:

1. Fase inactiva.- Aun no se conocen los factores que desencadenan la siguiente etapa. Sin embargo, se tiene evidencia de que las células de revestimiento óseo previenen que se realice la resorción ósea desequilibrada[6].
2. Fase activa.- Los precursores de osteoclastos y osteoblastos empiezan a interactuar provocando la *diferenciación*<sup>3</sup> de los precursores de osteoclastos. Lo anterior implica que los osteoclastos maduros se adhieren a la superficie ósea mineralizada e inicia la resorción ósea.
3. Fase de resorción.- Los osteoclastos maduros disuelven la matriz mineral y orgánica de la sección a remodelar. Mediante este proceso se liberan factores de crecimiento contenidos dentro de la matriz, principalmente el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Cabe aclarar que la resorción ósea produce cavidades en la superficie del hueso cortical llamadas canales cilíndricos de Haversianos.
4. Fase de reversa.- En esta fase se realiza una transición entre la finalización de la resorción ósea y el principio de la formación ósea. En la cavidad realizada se encuentran células como osteocitos (que se encontraban dentro de la matriz ósea) y

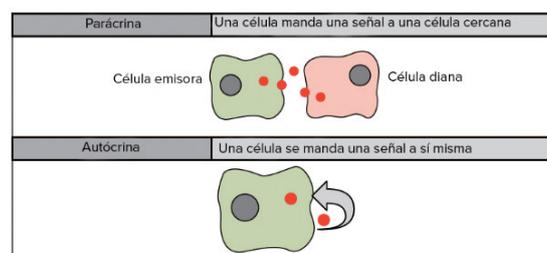
<sup>3</sup>Proceso por el cual la célula se transforma en otro tipo de célula

osteoblastos precursores que fueron reclutados para inicializar el proceso de formación.

5. Fase de formación ósea.- Una vez que los osteoclastos finalizaron la resorción ósea, los precursores de osteoblastos, sintetizan una sustancia de cementación como base para que el nuevo tejido se adhiera a ella. Después de varios días, los osteoblastos maduros sintetizan una matriz de osteoide<sup>4</sup> que rellena la cavidad, los demás osteoblastos continúan la síntesis ósea y finalizan desactivándose, cubriendo la zona remodelada. Algunos de los osteoblastos quedan atrapados en la matriz ósea, para madurar en osteocitos. Dichos osteocitos se comunican con los osteoblastos superficiales por medio de una red de canales.
6. Fase de mineralización.- En esta última fase, se mineraliza el osteoide y el proceso regresa a la fase inactiva.

El ciclo de remodelación ósea necesita de una coordinación entre el proceso de resorción y el de formación ósea. Esto significa que los osteoclastos y los osteoblastos se comunican y sincronizan para mantener un equilibrio en los niveles de *masa ósea*<sup>5</sup> y de este modo conservar una estructura funcional. Sin embargo, tal sincronización es bastante complicada; las células antes mencionadas utilizan las señalizaciones autocrina<sup>6</sup> y paracrina<sup>7</sup>, que están controladas por los factores TGF- $\beta$ , RANKL, RANK, OPG, PTH entre otros. A pesar de la complejidad bioquímica del ciclo de remodelación ósea, se descubrió que, la vía de comunicación RANK-RANKL-OPG regula (en su mayoría) las interacciones entre osteoclastos y osteoblastos.”

FIGURA 1.3: Señalización paracrina y autocrina



Fuente[URL:<https://es.khanacademy.org/science/biology/cell-signaling/mechanisms-of-cell-signaling/a/introduction-to-cell-signaling>]

### 2.2.7. Cáncer

Comienza cuando las células crecen o aumentan descontroladamente sobrepasando a las células normales, es decir, *la división celular se altera*, lo cual dificulta que el cuerpo

<sup>4</sup>Es la matriz extracelular sin mineralizar

<sup>5</sup>Medida de la cantidad de minerales

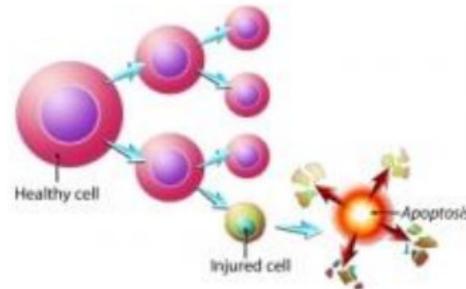
<sup>6</sup>Forma de señalización celular en la que la célula se comunica consigo misma

<sup>7</sup>Forma de señalización celular en la que una célula produce una señal que induce cambios en las células cercanas

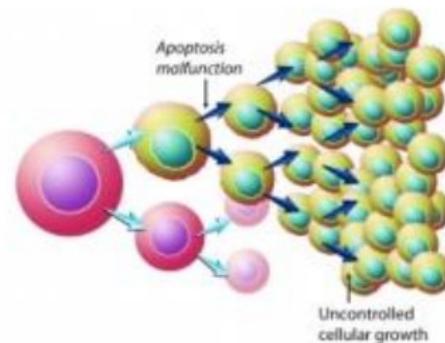
funciones de la manera que debería. Se puede originar en cualquier parte del cuerpo. **NO ES SOLO UNA ENFERMEDAD**, existen muchos tipos de cáncer, son diferentes en la manera que crecen y se propagan<sup>8</sup>.

Fuente[URL:[https://gen5fq.files.wordpress.com/2010/08/clase-4-11-1-tema-i-](https://gen5fq.files.wordpress.com/2010/08/clase-4-11-1-tema-i-regulacion-del-ciclo-celular-y-cancer.pdf)

### Normal Cell Division



### Cancer Cell Division



regulacion-del-ciclo-celular-y-cancer.pdf]

## 2.2.8. Metástasis ósea

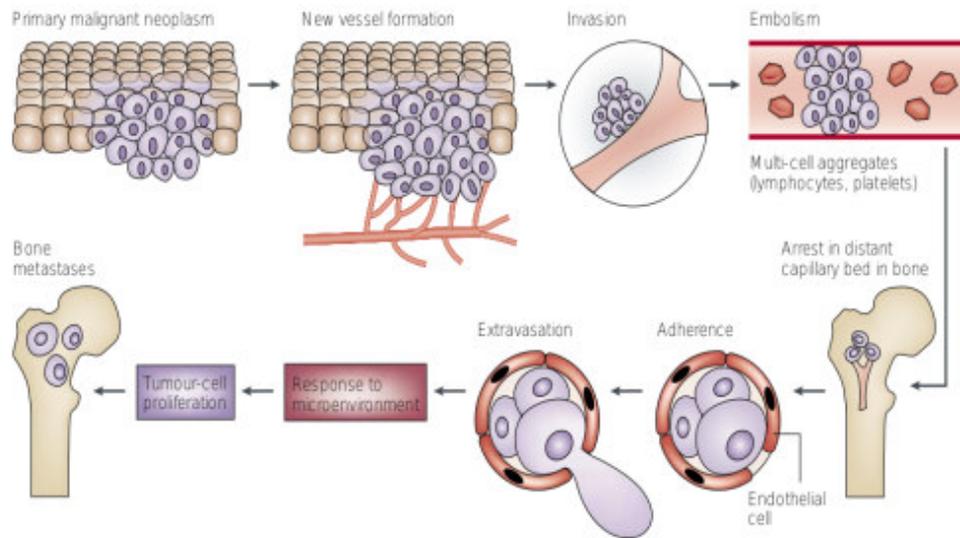
“ Se denomina así a la propagación de las células de cáncer, es decir, se van a otras partes del cuerpo, se llama ósea, porque se originó en el hueso y está propagándose por todo el organismo. El proceso de proliferación del cáncer consta de cinco etapas[5]:

1. Invasión: Las células cancerosas atraviesan la barrera de la membrana basal.
2. Intravasión: Las células cancerosas se mueven a través de las paredes de los vasos sanguíneos o linfáticos hacia el vaso mismo.
3. Transporte: Las células cancerosas viajan por los vasos sanguíneos hasta adherirse hacia algún tejido de soporte. Cuando un grupo de células cancerosas se adhieren a alguna capilaridad se acomodan en forma de microtombos (microcoágulos).
4. Extravasación: Las células de los microtombos se mueven a través de las paredes del vaso sanguíneo hasta encontrar el tejido de algún órgano.

<sup>8</sup><https://www.cancer.org/es/cáncer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>

5. Formación de micrometastasis: Utilizando los sistemas de proliferación celular del medio, las células cancerosas se replican hasta formar una masa de tumor.
6. Colonización: En esta etapa compiten las células cancerosas por los recursos del medio para poder propagarse.

FIGURA 1.4: Ciclo de reproducción del cáncer. Fuente[Mundy, 2002]



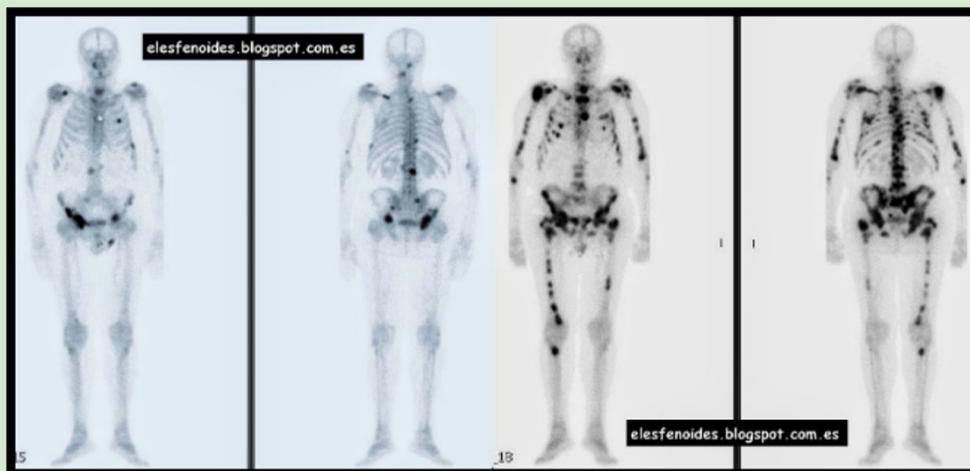
## Consecuencias

En su determinación por proliferarse, las células cancerosas envían sustancias señalizadoras que distorsionan la comunicación entre las células BMU. Esta interferencia causa enfermedades muy serias al paciente como osteoporosis, osteopetrosis, enfermedad de Paget, osteoartritis entre otras. También causa lesiones, *como el aumento considerable de reabsorción del hueso*, es decir, el aumento de los osteoclastos que siguen removiendo el tejido óseo sin control; la otra es *cuando hay un aumento de osteoblastos* que van formando más tejido incontrolablemente.”

FIGURA 1.5: EJEMPLO

## METÁSTASIS ÓSEAS [PRÓSTATA]. 2 (IMÁGENES) CASO.

Hombre, 80 años. Carcinoma de próstata con metástasis óseas. Control mediante rastreo óseo completo.



Gammagrafía ósea tras la administración IV de  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP. De izquierda a derecha: proyección anterior y posterior 6 meses antes, proyección anterior y posterior en la actualidad. Se observan múltiples captaciones patológicas del radiotrazador compatibles con infiltración secundaria [lesiones blásticas] que afectan al esqueleto axial y apendicular, con mayor extensión en el estudio actual. Progresión de la enfermedad metastásica ósea.

Fuente[URL:<http://elesfenoides.blogspot.com/2014/05/hombre-80-anos.html>]

### 2.2.9. Células Madre: "STEM CELLS"

“ Son conocidas como "las proveedoras de nuevas células", es decir, es un componente principal del cuerpo; en base a ellas se originan todas las demás células con funciones especializadas.

Bajo las condiciones adecuadas en el cuerpo o en un laboratorio, las células madre se dividen para formar más células llamadas células hijas. Estas células hijas se convierten en nuevas células madre (autorrenovación) o en células especializadas (diferenciación) con una función más específica, como células sanguíneas, células cerebrales, células del músculo o células óseas.

#### Características

Son las siguientes:

- Indiferenciación

Son células no especializadas que no tienen marcadores de diferenciación, por ende, no son funcionales, no cumplen una función específicamente.

- Automantenimiento

Tienen la capacidad de mantener el número de células relativamente estable a través del mecanismo de división asimétrica, por el cual cada célula troncal produce al dividirse dos células hijas: una de ellas conserva las características de la célula troncal y la otra célula adquirirá la determinación hacia un linaje determinado.

- **Proliferación**  
Son capaces de realizar ciclos de división celular por largos períodos de tiempo, por lo que no lo hacen permanentemente. Además están quietas, y solo se activan en situaciones especiales.
- **Producción de progenies indiferenciadas**  
Producen progenies de células progenitoras, también llamadas transitorias, comprometidas a determinados linajes celulares que, a su vez, son las que darán origen a las células diferenciadas y funcionales de los distintos órganos.
- **Regeneración post-injuria**  
Tienen la capacidad de participar en la regeneración de tejidos en condiciones fisiológicas y/o después de una injuria o daño.

### Clasificación

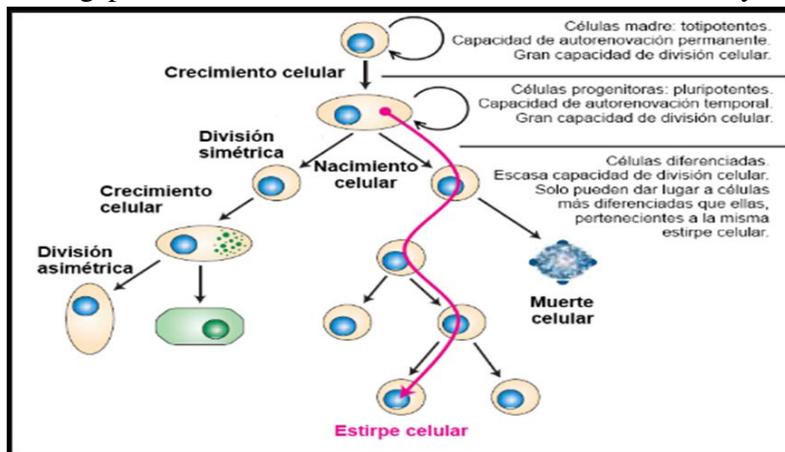
Se pueden clasificar de dos maneras:

- Según su origen:
  - Embrionarias, en la masa celular interna del blastocito embrionario.
  - Embrionarias germinales, en la cresta gonadal fetal.
  - Adultas o somáticas, en tejidos de adultos como sangre, piel, etc.
- Según su potencialidad:

A mayor potencialidad menor grado de diferenciación. Con respecto a la diferenciación se las clasifica de menor a mayor diferenciación, de la siguiente manera:

- Totipotenciales, células madre en cigoto.
- Pluripotenciales, células madre embrionarias en blastocito.
- Multipotenciales, células madre del adulto multipotenciales.
- Oligopotenciales, células madre del adulto oligopotenciales.
- Célula progenitora.
- Célula diferenciada, célula madura.
- Célula terminal diferenciada, célula madura.

FIGURA 1.6: División celular de células madre. Fuente[URL:<http://b-log-ia20.blogspot.com/2012/03/mas-alla-del-ciclo-celular-vida-y.html>]



## Importancia

⊗ En la salud, por lo siguiente:

Cuando se lesiona o enferma el cuerpo, sus células se dañan o mueren. Cuando esto sucede, las células madre se activan, estas tienen la tarea de reparar los tejidos dañados y sustituir las células que mueren rutinariamente. De esta manera las células madre nos mantienen sanos e impiden el envejecimiento prematuro. **Las células madre son como nuestro propio ejército de médicos microscópicos.**<sup>9</sup>

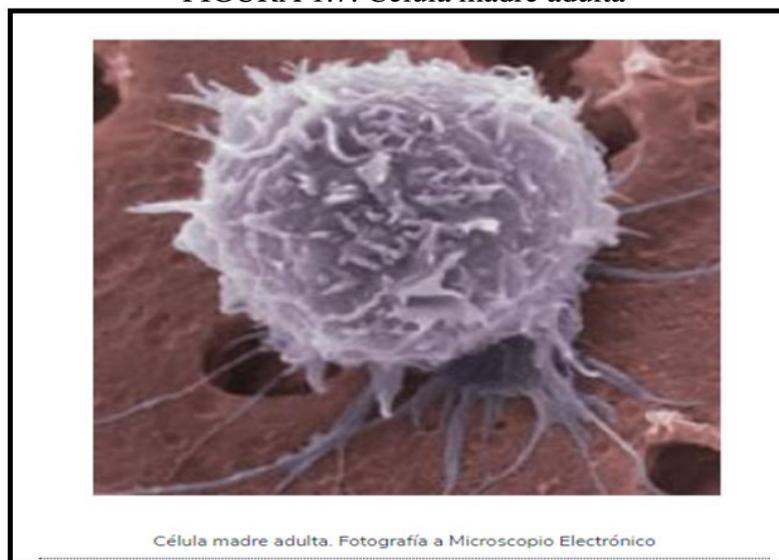
⊗ Las células madre vienen en muchas formas diferentes. Los científicos creen que cada órgano de nuestro cuerpo tiene su propio tipo específico de células madre. Por ejemplo, nuestra sangre viene de células madre de la sangre (también conocidas como hematopoyéticas).<sup>10</sup>

### 2.2.10. Células madre mesenquimales

Son células madre adultas, cuya potencialidad son multipotentes, lo que significa que pueden dar lugar a más de un tipo de célula especializada del cuerpo, pero no a todos los tipos.

Deben su nombre mesenquimal a su habilidad para diferenciarse en otros tipos celulares a partir del mesodermo (capa celular intermedia de las tres que forman el embrión en desarrollo. De ella se derivan los huesos, el tejido conectivo, los músculos, la sangre, etc). Dan lugar a las distintas células especializadas que se encuentran en el tejido esquelético. Por ejemplo, pueden diferenciarse o especializarse en células cartilagosas (condrocitos), células óseas(osteoblastos) y células grasas(adipocitos). Cada una de estas tienen su forma, estructura y función característica, y cada uno pertenece a un tejido en particular.”

FIGURA 1.7: Célula madre adulta



Fuente[URL:<https://naukas.com/2014/08/29/que-son-las-celulas-madre/>]

<sup>9</sup><https://ipsell.com/>

<sup>10</sup><https://ipsell.com/>

### **2.2.11. Precursor hematopoyético**

Se dan a partir de la diferenciación de las células madre comprometidas. Estas células precursoras son identificables morfológicamente, conformando una línea de maduración que finaliza con la célula madura correspondiente.

“Las células de resorción ósea, como células originadas en el mesodermo, pueden provenir de los linajes hematopoyético o mesenquimal, siendo posible su diferenciación a partir de células de médula ósea y aun, de células mononucleares de sangre periférica, quienes tienen la capacidad de servir como progenitores del linaje osteoclástico.

### **2.2.12. Ligandos y receptores**

Así como un viaje de miles de millas comienza con un solo paso, la compleja vía de señalización dentro de una célula empieza con un solo suceso clave: la unión de una molécula señalizadora, o ligando, a la molécula que lo recibe o receptor.

Los receptores y ligandos son de muchas formas, pero todos tienen algo en común: vienen en pares combinados en los que un receptor solo reconoce uno o algunos ligandos específicos y un ligando al receptor cambia su forma o actividad, lo que le permite transmitir una señal o producir directamente un cambio dentro de la célula.”

#### **Tipos de receptores**

Los receptores son de muchos tipos, pero pueden dividirse en dos categorías principales:

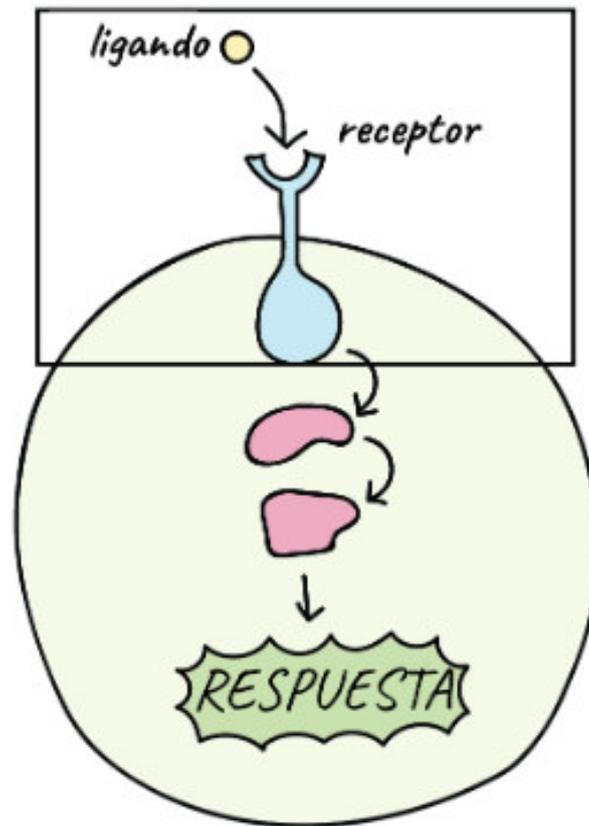
- Receptores intracelulares, que se encuentran dentro de la célula (en el citoplasma o en el núcleo).
- Receptores de la superficie celular, que se localizan en la membrana plasmática.

#### **Tipos de ligandos**

“Los ligandos, que son producidos por células señalizadoras e interactúan con los receptores al interior o exterior de las células diana, son de muchos tipos diferentes. Algunos son proteínas, otros son moléculas hidrofóbicas como los esteroides y otros incluso son moléculas gaseosas pequeñas como el óxido nítrico.”

- Ligandos que pueden entrar a la célula  
Los pequeños ligandos hidrofóbicos pueden atravesar la membrana plasmática y unirse a receptores intracelulares en el núcleo o en el citoplasma. En el cuerpo humano, algunos de los ligandos más importantes de este tipo son las hormonas esteroideas.
- Ligandos que se unen al exterior de la célula  
Los ligandos solubles en agua son polares o cargados y no pueden atravesar la membrana plasmática con facilidad, así que la mayoría de ellos se une a los dominios extracelulares de los receptores de superficie celular y permanece en la superficie exterior de la célula.

FIGURA 1.8: ligando/receptor



Fuente[URL:<https://es.khanacademy.org/science/biology/cell-signaling/mechanisms-of-cell-signaling/a/signal-perception?modal=1>]



lado de ellas con un signo (+) o (-) muestran una acción estimuladora o limitadora. Las flechas con forma de zigzag representan vías de señalización celular (de célula a célula o de la célula en sí misma) que conduce a una producción creciente o decreciente. Las flechas que apuntan a una **X** significa apoptosis o muerte celular. Las flechas con forma de doble guión representan la unión del receptor con el ligando. Los cuadros no están incluidos en el modelo, representan almacenes de células.

En el modelo gráfico que se muestra en la figura anterior, son las interacciones celulares que se llevan a cabo a través de la activación de los receptores celulares. Los diferentes tipos de células representados en el modelo responden a la activación de sus receptores produciendo nuevas moléculas, diferenciando o muriendo.

La formulación matemática del modelo **está influenciada principalmente por eventos fisiológicos que involucran la unión al receptor y el modelado de señalización intracelular**. Sin considerar las interacciones osteoblásticas, el esquema de reacción de la unión de PTH con su receptor se representa de la siguiente manera:

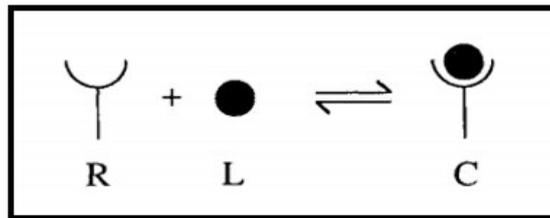


Figura 2.2: Ilustración esquemática para caso simple de unión del ligando al receptor. Fuente [Receptors-Lauffenburger, [9]]

Usando los principios de la cinética de acción de masas, la ecuación que describe la tasa de cambio de la densidad (acumulación de gran cantidad de elementos o individuos en un espacio determinado) del complejo receptor/ligando  $C$ , en función del número de receptor libre  $R$  y la concentración del ligando  $L$  es de la forma:

$$\frac{dC}{dt} = k_f RL - k_r C \quad (2.1)$$

Este modelo es encontrado en [9].

Ahora, aplicando lo anterior a la reacción de PTH con su receptor:

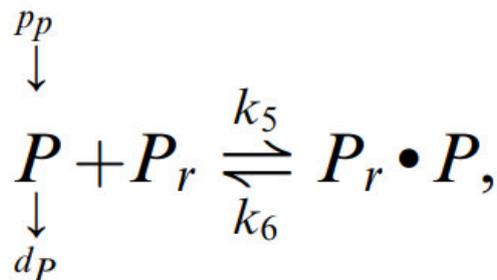


Figura 2.3: Ilustración de la reacción de PTH con su receptor. Fuente [Lemaire et. al. [10]]

Donde  $p_p$  y  $d_p$  son abreviaturas para flujos de producción y destrucción de PTH.

“Aplicando la ley de acción de masas a la ecuación (2.1), se obtienen las siguientes ecuaciones diferenciales ordinarias que se usan para describir las reacciones de los receptores y los ligandos correspondientes, incluida la PTH( $P$ ) con su receptor( $P_r$ ):

$$\frac{dP}{dt} = S_p + I_p + (k_6 \cdot P_r \bullet P - k_5(R_T^P - P_r \bullet P) \cdot P) \cdot (B + R) - k_p \cdot P \quad (2.2)$$

$$\frac{d(P_r \bullet P)}{dt} = k_5(R_T^P - P_r \bullet P) \cdot P - k_6 \cdot P_r \bullet P \quad (2.3)$$

En estado de equilibrio, la proporción de receptores de PTH ocupados está dado por:

$$\pi_p = (P_r \bullet P) / R_T^P = P / (P + P^s) \quad (2.4)$$

Donde,

$$P^s = \frac{k_6}{k_5} = \frac{dia^{-1}}{pM^{-1}dia^{-1}} = p^{-1}M \quad (2.5)$$

$P^s$  es la constante de equilibrio de disociación.

Mientras la concentración de PTH es:

$$P = \frac{S_p + I_p}{k_p} = P^0 + \bar{P} \quad (2.6)$$

Con

$$\begin{aligned} P^0 &= \frac{S_p}{k_p} \\ \bar{P} &= \frac{I_p}{k_p} \end{aligned} \quad (2.7)$$

Donde:

$$\begin{aligned} P^0 &= \frac{\text{Tasa de síntesis de PTH}}{\text{Tasa de eliminación de PTH}} = \frac{pM dia^{-1}}{dia^{-1}} = pM \\ \bar{P} &= \frac{\text{Tasa externa de entrada de PTH}}{\text{Tasa de eliminación de PTH}} = \frac{pM dia^{-1}}{dia^{-1}} = pM \end{aligned} \quad (2.8)$$

Por lo tanto, tenemos:

$$\pi_p = \frac{P}{P + P^s} \approx \frac{\bar{P} + P^0}{\bar{P} + P^s} \quad (2.9)$$

para  $P^0 \ll P^s$ .

| SIMBOLO | UNIDAD                             | VALOR                | DESCRIPCION   |
|---------|------------------------------------|----------------------|---|
| $C^s$   | $pM$                               | $5 \times 10^{-3}$   | Valor de C para obtener el flujo de la diferenciación media   |
| $D_A$   | $pM dia^{-1}$                      | 0,7                  | Tasa de apoptosis de osteoclastos causada por TGF- $\beta$    |
| $d_B$   | $pM dia^{-1}$                      | 0,7                  | Tasa de diferenciación de respuesta de osteoblastos           |
| $D_C$   | $pM dia^{-1}$                      | $2,1 \times 10^{-3}$ | Tasa de diferenciación de precursores de osteoclastos         |
| $D_R$   | $pM dia^{-1}$                      | $7 \times 10^{-4}$   | Tasa de diferenciación de progenitores de osteoblastos        |
| $f_0$   | sin dimension                      | 0,05                 | Proporción fija   |
| $I_L$   | $pM dia^{-1}$                      | $0 - 10^6$           | Tasa de administración de RANKL                               |
| $I_O$   | $pM dia^{-1}$                      | $0 - 10^6$           | Tasa de administración de OPG                                 |
| $I_P$   | $pM dia^{-1}$                      | $0 - 10^6$           | Tasa de administración de PTH                                 |
| $K$     | $pM$                               | 10                   | Concentración fija de RANK                                    |
| $k_1$   | $pM^{-1} dia^{-1}$                 | $10^{-2}$            | Tasa de unión OPG-RANKL                                       |
| $k_2$   | $dia^{-1}$                         | 10                   | Tasa de desunión de OPG-RANKL                                 |
| $k_3$   | $pM^{-1} dia^{-1}$                 | $5,8 \times 10^{-4}$ | Tasa de unión de RANK-RANKL                                   |
| $k_4$   | $dia^{-1}$                         | $1,7 \times 10^{-2}$ | Tasa de desunión de OPG-RANKL                                 |
| $k_5$   | $pM^{-1} dia^{-1}$                 | 0,02                 | Tasa de unión de PTH con su receptor                          |
| $k_6$   | $dia^{-1}$                         | 3                    | Tasa de desunión de PTH con su receptor                       |
| $k_B$   | $dia^{-1}$                         | 0,189                | Tasa de eliminación de AOB                                    |
| $K_L^P$ | $\frac{pmol}{pmolcelulas}$         | $3 \times 10^6$      | Número máximo de RANKL adheridos en cada superficie de célula |
| $k_O$   | $dia^{-1}$                         | 0,35                 | Tasa de eliminación de OPG                                    |
| $K_O^P$ | $\frac{pmoldia^{-1}}{pmolcelulas}$ | $2 \times 10^5$      | Tasa mínima de producción de OPG por célula                   |
| $k_p$   | $dia^{-1}$                         | 86                   | Tasa de eliminación de PTH                                    |
| $r_L$   | $pM dia^{-1}$                      | $10^3$               | Tasa de producción y eliminación de RANKL                     |
| $S_P$   | $pM dia^{-1}$                      | 250                  | Tasa de síntesis de PTH                                       |

Figura 2.1: Parámetros del modelo con valores

Los bosquejos de reacción de los enlaces de OPG(O) con RANKL(L) y RANK(K) son los siguientes:

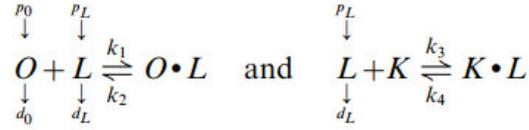


Figura 2.3: Ilustración de la reacción de OPG con RANKL y RANKL con RANK.  
Fuente[Lemaire, 2004]

“ Donde  $p_O$ , abreviatura de producción y  $d_O$ , abreviatura de destrucción de  $OPG(O)$ ;  $p_L$ , abreviatura de producción y  $d_L$ , abreviatura de destrucción de  $RANKL(L)$ ,  $O \bullet L$  y  $K \bullet L$  representan los complejos  $OPG - RANKL$  y  $RANK - RANKL$  respectivamente. Las ecuaciones diferenciales que describen la evolución temporal de las variables  $O, L, O \bullet L$  y  $K \bullet L$  ( $K$  no se considera una variable del modelo; la concentración de  $RANK$  se mantiene fija para reflejar la accesibilidad no reducida de los precursores de osteoclastos) son los siguientes:

$$\begin{aligned} \frac{dO}{dt} &= p_O - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - d_O \\ \frac{d(O \bullet L)}{dt} &= k_1 \cdot O \cdot L - k_2 \cdot O \bullet L \\ \frac{dL}{dt} &= p_L - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - k_3 \cdot K \cdot L + k_4 \cdot K \bullet L - d_L \\ \frac{d(K \bullet L)}{dt} &= k_3 \cdot K \cdot L - k_4 \cdot K \bullet L \end{aligned} \tag{2.10}$$

$d_O$  es una función de degradación lineal:  $d_O = k_O \cdot O$

Siendo  $k_O$  la tasa de eliminación de OPG.

En este artículo, los autores proponen que la tasa de proliferación celular es proporcional a la ocupación del receptor. Además, las respuestas celulares antiproliferativas son inversamente proporcional a la ocupación del receptor. En consecuencia, la tasa de producción de  $OPG(p_O)$  está regulada a la baja por  $PTH$ :

$$p_O = \frac{K_O^P}{\pi_p} R + I_O \tag{2.11}$$

Donde:

- $K_O^P$  es la tasa de producción mínima de  $OPG$ .
- $I_O$  es la tasa de introducción externa de  $OPG$ .
- $R$  es el valor de la respuesta de osteoblastos.
- $\pi_p$  es la proporción de receptores de  $PTH$  ocupados.

A diferencia de  $OPG$ ,  $RANKL$  está adherido a la superficie de los osteoblastos, esta superficie transporta un número limitado de moléculas  $RANKL$ , es por ello que la tasa de producción  $p_L$  debe ser autolimitada. **El control de la concentración de  $RANKL$  en**

**la superficie celular se obtiene:**

$$p_L - d_L = r_L \cdot \left(1 - \frac{L + O \bullet L + K \bullet L}{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B}\right) + I_L \quad (2.12)$$

Donde,

$r_L$  es la tasa de producción y eliminación de  $RANKL$ .

$I_L$  es la tasa de entrada externa de  $RANKL$ .

$L + O \bullet L + k \bullet L$  es la concentración total actual de  $RANKL$ (libre y unido)."

Los estados supuestamente estables de las concentraciones de  $RANKL$  y  $OPG$  se calculan a partir de las ecuaciones (2.9), (2.10) y (2.11), las cuales son:

$$\begin{aligned} L &= \frac{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B}{1 + k_3 K/k_4 + k_1 O/k_2} \cdot \left(1 + \frac{I_L}{r_L}\right) \\ O &= \frac{K_O^P}{k_O \pi_p} R + \frac{I_O}{k_O} \end{aligned} \quad (2.13)$$

La demostración de lo mencionado anteriormente es la siguiente:

“Primero hallaremos  $OPG(O)$ , en la ecuación (2.9) tomamos:

$$\begin{aligned} \frac{dO}{dt} &= p_O - k_1 O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - d_O \\ \frac{d(O \bullet L)}{dt} &= k_1 \cdot O \cdot L - k_2 \cdot O \bullet L \end{aligned} \quad (2.14)$$

Las ecuaciones en (2.13) igualamos a cero, **porque quiero que sean constantes, como se está aludiendo a la variación de las concentraciones de las células en un determinado tiempo:**

$$\begin{aligned} \frac{dO}{dt} &= 0 \\ \frac{d(O \bullet L)}{dt} &= 0 \end{aligned} \quad (2.15)$$

Reemplazando lo anterior en (2.13):

$$\begin{aligned} p_O - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - d_O &= 0 \\ k_1 \cdot O \cdot L - k_2 \cdot O \bullet L &= 0 \end{aligned} \quad (2.16)$$

Se reduce a una sola ecuación:

$$p_O - d_O = 0 \quad (2.17)$$

Se sabe que  $p_O = \frac{K_O^P}{\pi_p} R + I_O$  y  $d_O = k_O \cdot O$ , entonces, reemplazamos en (2.16):

$$\begin{aligned} \frac{K_O^P}{\pi_p} R + I_O - k_O \cdot O &= 0 \\ k_O \cdot O &= \frac{K_O^P}{\pi_p} R + I_O \\ O &= \frac{K_O^P}{k_O \pi_p} R + I_O \end{aligned} \quad (2.18)$$

Ahora se hallará  $L$ , para ello tomaremos las siguientes ecuaciones de (2.9):

$$\begin{aligned}\frac{d(O \bullet L)}{dt} &= k_1 \cdot O \cdot L - k_2 \cdot O \bullet L \\ \frac{dL}{dt} &= p_L - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - k_3 \cdot K \cdot L + k_4 \cdot K \bullet L - d_L \\ \frac{d(K \bullet L)}{dt} &= k_3 \cdot K \cdot L - k_4 \cdot K \bullet L\end{aligned}\quad (2.19)$$

Como quiero que sean constantes, igualamos a cero:

$$\begin{aligned}\frac{d(O \bullet L)}{dt} &= 0 \\ \frac{dL}{dt} &= 0 \\ \frac{d(K \bullet L)}{dt} &= 0\end{aligned}\quad (2.20)$$

Entonces,

$$\begin{aligned}k_1 \cdot O \cdot L - k_2 \cdot O \bullet L &= 0 \\ p_L - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - k_3 \cdot K \cdot L + k_4 \cdot K \bullet L - d_L &= 0 \\ k_3 \cdot K \cdot L - k_4 \cdot K \bullet L &= 0\end{aligned}\quad (2.21)$$

Resolviendo:

$$\begin{aligned}k_1 \cdot O \cdot L = k_2 \cdot O \bullet L &\Rightarrow O \bullet L = \frac{k_1 \cdot O \cdot L}{k_2} \\ k_3 \cdot K \cdot L = k_4 \cdot K \bullet L &\Rightarrow K \bullet L = \frac{k_3 \cdot K \cdot L}{k_4} \\ p_L - d_L &= 0\end{aligned}\quad (2.22)$$

Se sabe que:  $p_L - d_L = r_L \cdot (1 - \frac{L+O \bullet L+K \bullet L}{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B}) + I_L$ . Luego, por lo expuesto, tenemos que  $p_L - d_L = 0$  y además

$$\begin{aligned}r_L \cdot (1 - \frac{L+O \bullet L+K \bullet L}{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B}) + I_L &= 0 \\ r_L \cdot (1 - \frac{L+O \bullet L+K \bullet L}{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B}) &= -I_L \\ 1 - \frac{L+O \bullet L+K \bullet L}{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B} &= -\frac{I_L}{r_L} \\ 1 + \frac{I_L}{r_L} &= \frac{L+O \bullet L+K \bullet L}{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B} \\ (1 + \frac{I_L}{r_L}) \cdot (K_L^P \cdot \pi_p \cdot B) &= L + O \bullet L + K \bullet L\end{aligned}\quad (2.23)$$

Reemplazando lo hallado en (2.21):

$$(1 + \frac{I_L}{r_L}) \cdot (K_L^P \cdot \pi_p \cdot B) = \frac{k_4}{k_3 K} \left( \frac{K k_3 \cdot L}{k_4} \right) + \frac{k_1 \cdot O \cdot L}{k_2} + \frac{K \cdot k_3 \cdot L}{k_4}\quad (2.24)$$

Simplificando:

$$\begin{aligned}(1 + \frac{I_L}{r_L}) \cdot (K_L^P \cdot \pi_p \cdot B) &= \frac{k_4}{k_3 K} \left( \frac{K k_3 \cdot L}{k_4} \right) + \frac{k_1 \cdot O \cdot L}{k_2} + \frac{K \cdot k_3 \cdot L}{k_4} \\ (1 + \frac{I_L}{r_L}) \cdot (K_L^P \cdot \pi_p \cdot B) &= L + \frac{k_1 \cdot O \cdot L}{k_2} + \frac{K \cdot k_3 \cdot L}{k_4}\end{aligned}\quad (2.25)$$

Factorizando:

$$(1 + \frac{I_L}{r_L}) \cdot (K_L^P \cdot \pi_p \cdot B) = L \left( 1 + \frac{k_1 \cdot O}{k_2} + \frac{K \cdot k_3}{k_4} \right)\quad (2.26)$$

Despejando  $L$ :

$$L = \left(1 + \frac{I_L}{r_L}\right) \cdot \left(\frac{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B}{1 + \frac{k_1 \cdot O}{k_2} + \frac{K \cdot k_3}{k_4}}\right) \quad (2.27)$$

Finalmente, con esto se demuestra lo enunciado en (2.12)."

El linaje de los osteoblastos proviene de una gran población de progenitores no comprometidos. Estos progenitores expresan un receptor específico de  $TGF - \beta$  que, una vez activado, conduce a la diferenciación de los progenitores en  $ROB$ . Si la tasa de liberación de  $TGF - \beta$  por osteoclasto activo es constante, el flujo de entrada en el compartimento  $ROB$  depende solo de la respuesta de las células madre mesenquimáticas a la unión de  $TGF - \beta$ . Dicha respuesta está representada por una relación de proporcionalidad con la ocupación del receptor  $TGF - \beta$ ,  $\pi_C$ :

$$D_R \cdot \pi_C = D_R \cdot \frac{C + C^0}{C + C^s} \quad (2.28)$$

Donde,  $D_R$  es un factor de proporcionalidad,  $C$  es la concentración de los AOCs,  $C^s$  es el coeficiente de unión a la disociación de  $TGF - \beta$  con su receptor,  $C^0$  ( $C^0 = f_0 \cdot C^s$ ) representa la concentración basal de  $AOCs$  en el sistema, siendo  $f_0$  una proporción fija definida.

Al ingresar células al compartimento de los osteoblastos de respuesta (ROB), estas se vacían por el flujo de salida de células diferenciadas o apoptóticas de ROB, que luego ingresan al compartimento de osteoclastos activos(AOB). Bajo la influencia de  $TGF - \beta$ , que inhiben y estimulan la producción de AOB, respectivamente,

$$\frac{D_B}{\pi_C} R = D_B \cdot \frac{C + C^s}{C + C^0} \cdot R \quad (2.29)$$

Se define  $D_B = f_0 \cdot d_B$ , en el cual:  $D_B$  es la tasa de producción de osteoblastos activos(AOB),  $f_0$  es una proporción fija,  $d_B$  es la tasa de diferenciación de los osteoblastos de respuesta(ROB).

Con esto se culmina la explicación de los factores que influyen en la diferenciación de los osteoblastos; una vez que se convierten en osteoblastos activos, están listos para intervenir en la remodelación ósea, para dicha intervención estos liberan en su superficie RANKL, para que luego se acoplen con RANK y así estimular la producción de osteoclastos.

La unión RANK-RANKL promueve la diferenciación de las células madre mesenquimales o precursores hematopoyéticos en osteoclastos activos(AOC);  $\pi_L$  es la tasa de diferenciación que es proporcional a la relación de ocupación de RANK. Esta tasa es igual  $K \bullet L / K$  en el caso que se considera:

$$\frac{K \bullet L}{K} = \frac{k_3}{k_4} \cdot \frac{K_L^P \cdot \pi_p \cdot B}{1 + \frac{k_3 K}{k_4} + \frac{k_1}{k_2 \cdot k_O} \cdot \left(\frac{K_O^P}{\pi_p} R + I_O\right) \cdot \left(1 + \frac{I_L}{r_L}\right)} \quad (2.30)$$

Luego de dicha unión, el flujo de los precursores de diferenciación que entran al compartimento de osteoclastos activos(AOC) es dado entonces por:

$$D_C \cdot \pi_L = D_C \cdot \frac{K \bullet L}{K} \quad (2.31)$$

En el cual,  $D_C$  es la tasa de diferenciación de los precursores de osteoclastos.

En este compartimento se fabrica el TGF- $\beta$ (factor de crecimiento transformante beta), la cual tiene dos funciones, la de estimular o inducir e inhibir, para el fenómeno de la apoptosis de los AOCs(osteoclastos activos), esta la estimula y se representa como:

$$D_A \cdot p^i_C \cdot C = D_A \cdot \frac{C + C^0}{C + C^s} \cdot C \quad (2.32)$$

Cuando empiezan a salir del compartimento los osteoclastos activos, estos están listos para ser partícipes conjuntamente con los osteoblastos en la remodelación ósea.

Las ecuaciones que rigen la evolución del número de células en cada compartimento son simplemente ecuaciones de equilibrio, lo que significa que cada compartimento de células se alimenta mediante un flujo entrante y se vacía por el flujo saliente de células diferenciadas o apoptóticas:

$$\begin{aligned} \frac{dR}{dt} &= D_R \cdot \pi_C - \frac{D_B}{\pi_C} R \\ \frac{dB}{dt} &= \frac{D_B}{\pi_C} R - k_B \cdot B \\ \frac{dC}{dt} &= D_C \cdot \pi_L - D_A \cdot \pi_C \cdot C \end{aligned} \quad (2.33)$$

donde, R es el valor de osteoblastos de respuesta, B es el valor de osteoblastos activos, C es el valor de osteoclastos activos.

## 2.4. Definición de términos

- **ACOPLAMIENTO.** Hace referencia a vincular, combinar, acomodar, unir o ajustar dos o más elementos.
- **ANABOLISMO.** “Consiste en fabricar y almacenar; es la base del crecimiento de nuevas células, el mantenimiento de los tejidos corporales y la creación de reservas de energía para poderlas utilizar en el futuro. Durante esto, las moléculas simples y de tamaño reducido se modifican para construir moléculas de hidratos de carbono, proteínas y grasas más complejas y de mayor tamaño.
- **ANTAGONISTA.** Es el musculo que actúa en oposición a la fuerza y movimiento que genera otro músculo.
- **APOPTOSIS.** La muerte celular programada.
- **AUTOCRINA.** Es una forma de comunicación celular, en la que la célula se comunica consigo misma, es decir, establece una especie de monólogo, es decir se manda una señal a si misma.
- **BIDIRECCIONAL.** Que se aplica a dos objetivos. Se refiere a aquello que puede asegurar el enlace entre dos elementos en ambos sentidos.
- **BIOQUIMICA.** Parte de la química que estudia los elementos que forman parte de la naturaleza de los seres vivos. Es una rama de la ciencia que estudia la composición química de los seres vivos, especialmente las proteínas, carbohidratos, lípidos

y ácidos nucleicos, además de otras pequeñas moléculas presentes en las células y las reacciones químicas que sufren estos compuestos (metabolismo) que les permiten obtener energía (catabolismo) y generar biomoléculas propias (anabolismo). Es la ciencia que estudia la base química de las moléculas que componen algunas células y los tejidos, que catalizan las reacciones químicas del metabolismo celular. Ciencia que se interesa por la composición material de los seres vivos, significa el estudio de sus compuestos (señala que cosas conforman algo) elementales, como proteínas, carbohidratos, lípidos y ácidos nucleicos; así como de los procesos que les permiten mantenerse con vida, como el metabolismo (reacciones químicas para transformar compuestos en otros), el catabolismo (obtención de energía) y anabolismo (síntesis de los propios compuestos). Es clave para la comprensión de los diversos y complejos que implica la vida, lo cual es, a su vez, indispensable para aprender a protegerla, mejorarla, curarla, etc.

- **BMU.** Unidades básicas multicelulares, la conforman los osteocitos, osteoclastos y osteoblastos que actúan de forma orquestada completando cada ciclo de remodelación ósea.”
- **CATABOLISMO.** Es el proceso mediante el cual se produce la energía necesaria para todas las actividades celulares. En este proceso las células descomponen moléculas de gran tamaño (mayoritariamente de hidratos de carbono y grasas) para obtener energía. Define la descomposición de los alimentos y nutrientes para que tengan la capacidad de construir y añadir a los procesos de crecimiento de los tejidos y músculos.
- **Cbfa1.** Es una proteína que une secuencias específicas de ADN, controlando así la transcripción de la información genética de ADN a ARN mensajero, contienen uno o más dominios de unión al ADN; los cuales se unen a secuencias específicas de ADN adyacentes a los genes que regulan. Es un regulador clave de la diferenciación de osteoblastos in vivo. Es un gen crítico no solo para la diferenciación de osteoblastos sino también para la función de los osteoclastos. Más conocido como el factor de unión al núcleo alfa (1), es un factor de transcripción esencial para la diferenciación osteoblástica y la osteogénesis.
- **CÉLULA.** Es la unidad morfológica y funcional de todo ser vivo. De hecho, es el elemento de menor tamaño que puede considerarse vivo.
- **CELULAS ESPECIALIZADAS.** Son aquellas avocadas al cumplimiento de una función en particular o más específica dentro de un sistema o tejido celular.
- **CÉLULAS ESTROMALES.** Tipo de célula que constituye ciertos tipos de tejido conjuntivo (tejido de sostén que rodea otros tejidos y órganos). Muestran un potencial de diferenciación hacia diferentes líneas celulares. Células del tejido conectivo de un órgano que se encuentra en el tejido conectivo laxo. Estas son a menudo asociadas con la mucosa uterina y el ovario, así como con el sistema hematopoyético y otras partes.

- **CÉLULAS MADRE.** Son la materia prima del cuerpo; a partir de ellas se generan todas las demás células con funciones especializadas.
- **CÉLULAS OSTEOPROGENITORAS.** Son células derivadas de células madre mesenquimatosas que dan origen a osteoblastos.
- **CITOQUINA.** Son proteínas de bajo peso molecular esenciales para la comunicación intercelular. Son producidas por varios tipos celulares, principalmente por el sistema inmune. Estos mediadores solubles controlan muchas funciones fisiológicas críticas tales como: diferenciación y maduración celular, inflamación y respuesta inmune local y sistémica, reparación tisular, hematopoyesis, apoptosis y muchos otros procesos biológicos.
- **COLAGENO.** Es una proteína que nuestro cuerpo produce de forma natural.
- **CONECTIVO.** Que sirve para conectar.
- **CORTICAL.** De la corteza (capa exterior que cubre o envuelve) o relativo a ella.
- **CUASI.** Casi, aproximadamente.
- **DIFERENCIAL.** Puede emplearse como adjetivo o como sustantivo. En el primer caso, el término alude a aquello vinculado a la diferencia que existe entre elementos o a lo que permite establecer una diferenciación. En el segundo caso, en el ámbito de las matemáticas, se conoce una diferencia muy pequeña de una variable.
- **DIFERENCIACION.** Es un mecanismo mediante el cual una célula no especializada sufre modificaciones citológicas, dando lugar a los numerosos tipos celulares que forman el cuerpo como los miocitos (células musculares), los hepatocitos (células del hígado), los enterocitos (células del intestino) o incluso las neuronas (células del sistema nervioso). Durante este proceso, ciertos genes son expresados mientras que otros son reprimidos, es intrínsecamente regulado gracias a distintos mecanismos de regulación de la expresión genética de las células. Así, la célula diferenciada expresará ciertos genes y adquirirá determinadas funciones. Es el proceso que produce distintos tipos de células.
- **DIFERENCIACION CELULAR.** Es el proceso por el cual las células de un linaje celular concreto (el linaje celular se determina en el momento de la formación del embrión) sufren modificaciones en su expresión génica, para adquirir la morfología y las funciones de un tipo celular específico y diferente al resto de tipos celulares del organismo. Proceso en que las células madres originan los distintos tejidos de un organismo adulto, ocurre durante el desarrollo embrionario, aunque hay células madres llamadas células troncales, que continúan diferenciándose en determinados tipos celulares durante la edad adulta del individuo. Durante el desarrollo embrionario, este proceso a través del cual una célula adquiere una forma y una función determinada. Cualquier célula que presente potencia (capacidad de diferenciación) es lo que se denomina célula madre.

- **ESTROMA.** Es el almacén o entramado de un órgano, esto es, su matriz extracelular (con sus componentes fibrilares y sustancia fundamental) además de aquellos elementos celulares conectivos que sintetizan la matriz. Además, es un tejido conjuntivo reticular. Se considera como el tejido de sostén o soporte del tejido que cumple la función específica de un órgano, también está formado por células que forman el tejido denominado parénquima.
- **FACTOR NUCLEAR k B.** Es un grupo de proteínas que ayudan a controlar muchas funciones en la célula, como el crecimiento y la supervivencia, también controla las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Puede ser hiperactivo o encontrarse en cantidades mayor que lo normal en algunos tipos de células cancerosas.
- **FENOTIPO.** Es cualquier característica o rasgo observable de un organismo, como su morfología, desarrollo, propiedades bioquímicas, fisiología y comportamiento.
- **FISIOLÓGICO.** Es el estudio científico de las funciones y mecanismos que funcionan dentro de un sistema vivo.”
- **HEMATOPOYESIS.** “Es el proceso o producción de formación, desarrollo y maduración de las células sanguíneas (hema, sangre; poiesis, formación) como los eritrocitos, granulocito, linfocitos, monocitos y plaquetas; a partir de un precursor celular común e indiferenciado conocido como célula madre. Este proceso se lleva a cabo en la médula ósea durante toda la vida.
- **HISTOLOGICA.** Ciencia que estudia la estructura microscópica de las células y los tejidos.
- **HORMONAS.** Son sustancias segregadas (separadas o apartadas) por células especializadas, localizadas en glándulas endocrinas (carentes de conductos), o también por células epiteliales e intersticiales cuyo fin es el de influir en la función de otras células.
- **HUESO TRABECULAR.** Hueso de calidad porosa ubicado dentro de la cubierta densa del hueso compacto.
- **INHIBICION.** Impedir, reprimir, obstaculizar o trabar algo, como una actividad.
- **INSUMO.** Es todo aquello disponible para el uso y el desarrollo de la vida humana, desde lo que encontramos en la naturaleza, hasta lo que creamos nosotros mismos, es decir, la materia prima de una cosa. En general pierden sus propiedades y características para transformarse y formar parte del producto final.
- **LINEA DE BASE.** Es una descripción detallada de todo lo que existe en el área de influencia del proyecto antes de que se desarrolle, donde considere todos los atributos relevantes, su situación actual y su posible evolución.
- **LINFA.** Es un líquido transparente que recorre los vasos linfáticos.

- **MATRIZ EXTRACELULAR.** Es una estructura de moléculas, sobre todo proteínas y carbohidratos, que se disponen en el espacio intercelular y que son sintetizadas y secretadas por las propias células. Es esencial para estos organismos puesto que permite la aprobación de las células para formar tejidos.
- **MECANISMO.** Alude al conjunto de diversos componentes o elementos destinados a asegurar el funcionamiento efectivo de algo.
- **MÉDULA OSEA.** Tejido blando contenido en el interior de algunos huesos.
- **MEMBRANA.** A nivel celular, la membrana plasmática o membrana celular es un tipo de laminilla que permite la separación del sitio intracelular del extracelular, esta membrana es la que confiere forma y tamaño a la célula, su composición es compleja ya que está constituida por 3 capas, dos de ellas son conformadas a base de proteínas y una está compuesta por lípidos, es decir, tienen como base de estructura proteínas periféricas e intramembranas respectivamente. Tiene una propiedad y es ser selectivamente permeable, a su vez, cumplen una función importante que es el transporte celular.
- **MESÉNQUIMA.** Tejido conjuntivo embrionario que forma la mayor parte del mesodermo. Está formado por células estrelladas y separadas entre sí por una matriz gelatinosa. Durante su desarrollo da lugar a los tejidos óseo, conjuntivo y cartilaginoso.  
Tejido primitivo mesodérmico del que derivan gran parte de los tejidos orgánicos, en conjunto es un tejido conectivo laxo (carece de rigidez o tensión), de consistencia viscosa, rica en colágeno y fibroblastos. Da lugar por el proceso de diferenciación tisular a vasos sanguíneos y órganos cardiovasculares, músculo liso, mesotelio, sistema linfático y tejido conectivo propiamente dicho. ”
- **METABOLISMO.** Es el proceso vital para toda forma de vida, en la cual el organismo obtiene energía de los alimentos.
- **MODULAN.** Modificar alguna cosa.
- **OPG.** “ Es la osteoprotegerina, proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que actúa como un señuelo impidiendo la unión de RANKL con su receptor RANK. De este modo, impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis. Los osteoblastos maduros producen OPG, bloquea el transcurso de la osteoclastogénesis, impidiendo la formación de osteoclastos; los osteoblastos inmaduros, por medio de la disminución de la OPG e incremento de la OPGL, reclutan a los osteoclastos y limpian el tejido óseo viejo.
- **OSTEOBLASTOS.** Son células del hueso encargadas de sintetizar la matriz ósea, por lo que están involucradas en el desarrollo y el crecimiento de los huesos. Su desarrollo se ve influido por distintos factores que estimulan su formación como la hormona paratiroidea y la vitamina D. Se encarga del mantenimiento, crecimiento y reparación del hueso. Responsable de la formación de tejido óseo nuevo.”

- **OSTEOCITOS.** Son las células del hueso maduro y formado.
- **OSTEOCLASTOS.** Son células multinucleadas que degradan y reabsorben huesos, implicado en la remodelación del hueso natural.
- **OSTEOIDE.** Etimológicamente significa apariencia del hueso, es la porción orgánica sin mineralizar de la matriz ósea que se forma con anterioridad a la maduración del tejido óseo.
- **OSTEOLITICA.** Que deteriora el hueso. Que presenta una disminución de la densidad o capacidad de atenuación de las estructuras óseas.
- **OSTEOPOROSIS.** Es una enfermedad del esqueleto en la cual la masa ósea se encuentra disminuida, con lo que aumenta la fragilidad del hueso, esto ocasiona un incremento en la susceptibilidad o tendencia a las fracturas.
- **PATOGENIA.** Parte de la patología que estudia las causas y el desarrollo de las enfermedades.
- **PARACRINA.** Es una forma de comunicación celular, en la que la célula manda una señal a una célula cercana.
- **PTH.** “ Es la hormona paratiroidea, un factor de crecimiento propio que se activa en la osteogénesis, también regula las concentraciones extracelulares de calcio y fosfato en todo el cuerpo. Activa la función de los osteoclastos, para aumentar la resorción (perdida) de hueso y así aumentar los niveles plasmáticos de calcio. Aumenta la remodelación ósea con un efecto neto positivo sobre la masa ósea, incrementando el número de osteoblastos y su actividad, principalmente en los lugares de remodelación.
- **PTHrP.** “Es la proteína relacionada con la hormona paratiroidea, también es un factor local presente en una gran variedad de tejidos y tipos celulares en los que ejerce acciones autocrinas, paracrinas sobre la diferenciación y/o supervivencia celular. Es sintetizada por los osteoblastos y condrocitos, y juega un papel importante en el desarrollo del hueso endocondral y como regulador del metabolismo óseo en adultos. Es mucho más importante que la PTH en el desarrollo óseo embrionario. Regula el desarrollo normal del hueso endocondral.”
- **PULSÁTIL.** Se dice del órgano que late.
- **PUTATIVA.** Deriva del latín putatÄ«vus, que indica reputado o considerado. Es un adjetivo que se emplea cuando las personas califican a un individuo como algo que en realidad no es, hermano putativo; tío putativo.
- **RANK.** Son las siglas del receptor activador del factor nuclear k B, es una proteína de membrana tipo I expresada en la superficie de los osteoclastos.

- **RANKL.** Son las siglas del ligando (denominación que recibe una molécula capaz de interactuar con un receptor de membrana) receptor activador para el factor nuclear  $\kappa$ B, es una importante molécula del metabolismo óseo. Se encuentra en la superficie de la membrana de los osteoblastos. Su principal función es la activación de los osteoclastos, su superproducción está implicada en gran variedad de enfermedades degenerativas del tejido óseo.
- **RETROALIMENTACION.** Se refiere a que el sistema en sí mismo entiende cual es el procedimiento que van a realizar todos los componentes.
- **RESORCION OSEA.** Es el proceso por el cual los osteoclastos eliminan tejido óseo liberando minerales, resultando en una transferencia de ion calcio desde la matriz ósea a la sangre. Puede ser el resultado de la falta de ejercicio y la falta de estímulos para el mantenimiento del tejido óseo. Las dos funciones principales son la reparación de tejido seo dañado (los osteoclastos destruyen el hueso dañado para que pueda ser sustituido por tejido sano) y la regulación del metabolismo de varios minerales, en especial del metabolismo del calcio; la resorción ósea permite mantener los niveles adecuados de calcio en sangre, esencial para numerosas funciones, por ejemplo, para la contracción muscular.
- **REVESTIMIENTO.** Se utiliza para nombrar a la cubierta o capa que permite decorar o proteger una superficie.
- **SÉRICO.** Del suero sanguíneo o relacionado con él.
- **SIMPLIFICAR.** Se trata de un verbo que es fruto de la suma de dos componentes del latín: el adjetivo simplex, que puede traducirse como simple, y el verbo facere, que es sinónimo de hacer. Se vincula a lograr que algo se vuelva más simple: es decir, menos complejo, difícil o complicado.”
- **SINTETIZAR.** Junta o aclara una posición o función.
- **SISTEMICA.** “Significa que afecta al cuerpo entero, en lugar de una sola parte o un solo órgano.
- **SUERO.** Parte de la sangre o de la linfa que permanece líquida después de haberse producido la coagulación.
- **TEJIDO.** Son aquellos materiales biológicos naturales constituidos por un conjunto complejo y organizado de células, de unos o varios tipos, distribuidas regularmente con un comportamiento fisiológico coordinado y un origen embrionario común.
- **TEJIDO CONECTIVO.** Tejido que generalmente sirve de conexión o enlace entre diferentes estructuras y brinda la forma, resistencia y protección a otros tejidos del organismo.”

- **TGF  $\beta$** . Factor de crecimiento beta es una proteína que pertenece a la superfamilia de los factores de crecimiento, cuyas funciones son: la regulación de la proliferación y diferenciación de varios tipos celulares, pero también de la respuesta inmunitaria. Interviene en muchos procesos biológicos. Es esencial para el correcto funcionamiento celular e inmune, y su modulación es imprescindible para evitar el desarrollo de desórdenes inmunitarios.
- **TNF**. “ Más conocido como factor de necrosis (muerte de las células y los tejidos de una zona determinada de un organismo vivo) tumoral, a la cual pertenecen el RANKL, RANK, y la OPG. Son un grupo amplio de moléculas similares estructuralmente que actúan como receptores de ligandos implicados en la apoptosis y en la proliferación celular. Proteína elaborada por los glóbulos blancos en respuesta a un antígeno (sustancia que hace que el sistema inmunitario brinde una respuesta inmunitaria específica) o a una infección, también se puede producir en un laboratorio. Puede estimular la respuesta inmunitaria del paciente y, asimismo, puede provocar necrosis (muerte celular) en algunos tipos de células tumorales. Está en estudio para el tratamiento de algunos tipos de cáncer.
- **TONICO**. Que da fuerza y energía al organismo. Modo o manera en que se desarrolla o desenvuelve una cosa o un asunto.”
- **TRABECULAR**. Es cada una de las pequeñas prolongaciones ósea entrecruzadas que forman una malla ósea y que limitan, compartimentando, las cavidades medulares del tejido esponjoso.
- **TRANSMEMBRANA**. Es al otro lado o a través de la membrana.

# Capítulo 3

## Hipótesis y Variables

### 3.1. Hipótesis

#### 3.1.1. Hipótesis General

Es posible obtener resultados de existencia, unicidad y estabilidad para el problema planteado.

#### 3.1.2. Hipótesis Específicas

1. Es posible demostrar la estabilidad de soluciones del problema propuesto.
2. Se realizará la simulación numérica para contrastar los resultados.

### 3.2. Operacionalización de variables

Para la demostrar la existencia, unicidad y estabilidad de las soluciones se utilizó el Teorema de Picard, las herramientas del álgebra lineal para encontrar los autovalores y a partir del signo que tengan los autovalores se puede deducir si las soluciones son estables o no, esto debido a los resultados que aparecen en [3], [6] y [13].

# Capítulo 4

## Materiales y métodos

### 4.1. Tipo de investigación

Es una investigación aplicada, por lo que se caracteriza porque busca la aplicación o utilización de los conocimientos que se adquieren. Se encuentra estrechamente vinculada con la investigación básica, pues depende de los resultados y avances de esta última.

### 4.2. Diseño de la investigación

En cuanto al diseño de investigación de este trabajo es un diseño no experimental.

### 4.3. Población y muestra

Para esta tesis no corresponde.

### 4.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica es la observación.

### 4.5. Plan de análisis estadísticos de datos

La presente investigación no requiere plan de análisis estadísticos de datos.

# Capítulo 5

## Resultados

### 5.1. Análisis cualitativo

“Primero comenzaremos con el análisis según [2]. Tomando las siguientes ecuaciones diferenciales ordinarias, (2.3) y (2.9) para hacer el análisis respectivo. Para esto, garantizamos la existencia y unicidad de soluciones con el siguiente resultado, el cual podemos encontrar la demostración en [13].

**Teorema 1.** Sean  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$  un subconjunto abierto y no vacío, y  $F \in C^1(\Omega)$ . Consideremos el siguiente problema

$$\frac{dZ}{dt} = F(Z), Z(0) = Z_0. \quad (5.1)$$

La ecuación (5.1) posee una única solución.

Por medio del Teorema 1, se obtiene existencia y unicidad de soluciones del siguiente problema:

$$\frac{dP}{dt} = S_p + I_p + (k_6 \cdot P_r \bullet P - k_5(R_T^P - P_r \bullet P) \cdot P) \cdot (B + R) - k_p \cdot P$$

$$\frac{d(P_r \bullet P)}{dt} = k_5(R_T^P - P_r \bullet P) \cdot P - k_6 \cdot P_r \bullet P$$

$$\frac{dO}{dt} = p_O - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - d_O$$

$$\frac{d(O \bullet L)}{dt} = k_1 \cdot O \cdot L - k_2 \cdot O \bullet L$$

$$\frac{dL}{dt} = p_L - k_1 \cdot O \cdot L + k_2 \cdot O \bullet L - k_3 \cdot K \cdot L + k_4 \cdot K \bullet L - d_L$$

$$\frac{d(K \bullet L)}{dt} = k_3 \cdot K \cdot L - k_4 \cdot K \bullet L$$

Para hallar la estabilidad de las soluciones, haremos un cambio de variable para ambos sistemas". Sea  $P = x_1$  y  $P_r \bullet P = x_2$ , el sistema será de la forma:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= S_p + I_p + (k_6 \cdot x_2 - k_5(R_T^P - x_2) \cdot x_1) \cdot (B + R) - k_p \cdot x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_5 \cdot (R_T^P - x_2) \cdot x_1 - k_6 \cdot x_2 \end{aligned} \quad (5.2)$$

Resolviendo las ecuaciones anteriores apoyándonos en el álgebra lineal:  $x' = Ax + b$ , donde

$$x = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix}$$

$$A = \begin{pmatrix} -k_p - k_5 - R_T^P(B + R) & k_6(B + R) \\ k_5 R_T^P & -k_6 \end{pmatrix}$$

$$b = \begin{pmatrix} k_5(B + R)x_2x_1 + S_p + I_p \\ -k_5x_2x_1 \end{pmatrix}$$

Como  $P(\lambda) = \det(A - \lambda.I)$ , es para hallar los autovalores; al aplicar esto, obtenemos lo siguiente:

$$\lambda_1 < 0 \text{ y } \lambda_2 < 0$$

siendo  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son los autovalores del sistema de EDO de la unión del receptor con PTH, por el [2, Teorema 2, p. 381] es asintóticamente estable. De lo anterior, hacemos lo mismo para el siguiente sistema: Consideremos  $O = y_1, O \bullet L = y_2, L = y_3, K \bullet L = y_4$ . Reemplazando lo anterior en el sistema, obtenemos:

$$\begin{aligned} k_2y_2 - k_1y_1y_3 + p_O - d_O &= 0 \\ -k_2y_2 + k_1y_1y_3 &= 0 \\ k_2y_2 - k_3Ky_1 + k_4y_4 + p_L - d_L &= 0 \\ k_3Ky_3 - k_4y_4 &= 0 \end{aligned} \quad (5.3)$$

Resolviendo lo anterior, apoyándonos en el álgebra lineal, tenemos lo siguiente:

$$P(\lambda) = \det(A - \lambda.I)$$

y

$$\lambda(\lambda + k_2)(\lambda^2 + k_4\lambda - k_4k_3K) = 0$$

Por lo tanto, los autovalores son:

$$\lambda_1 = 0, \lambda_2 = -k_2, \lambda_3 = \frac{-k_4 + \sqrt{k_4(k_4 + 4Kk_3)}}{2}, \lambda_4 = \frac{-k_4 - \sqrt{k_4(k_4 + 4Kk_3)}}{2} \quad (5.4)$$

Osea,  $\lambda_1 = 0, \lambda_2 < 0, \lambda_3 > 0, \lambda_4 < 0$ ; aplicando nuevamente el [2, Teorema 2, p. 381], se concluye que asintóticamente inestable.

Los estados observables en sistemas biológicos a menudo corresponden a estados estables del sistema. Generalmente en biología, estos estados son estados estacionarios, o estados oscilantes (ritmos biológicos). Los comportamientos oscilantes surgen, por regla

general, después de que un estado estable o su ubicación dinámica pierda su estabilidad. El comportamiento dinámico del modelo se puede delinear determinando sus estados estables y su estabilidad.

Los estados estacionarios de la ecuación (2.32) son las raíces del polinomio de cuarto orden en tres variables:

$$\lambda(\lambda + k_2)(\lambda^2 + k_4\lambda - k_4k_3K) = 0 \quad (5.5)$$

Como se ha visto que hay un  $\lambda = 0$ , no se puede concluir por el Teorema 2 de [2] (mencionado anteriormente), para su análisis se utilizará el teorema de la variedad central.

Las variables del modelo y su valor inicial se enumeran a continuación: Siguiendo las

**Cuadro 5.1:** Valores de las células óseas

| SIMBOLO | UNIDAD | VALOR DE REFERENCIA | DESCRIPCION                   |
|---------|--------|---------------------|-------------------------------|
| R       | pM     | 0.0007734           | Respuesta de los osteoblastos |
| B       | pM     | 0.0007282           | Osteoblastos activos          |
| C       | pM     | 0.0009127           | Osteoclastos activos          |

ideas de [6], mostraremos los siguiente: Tomando la ecuación (2.33)

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= S_p + I_p + (k_6 \cdot x_2 - k_5(R_T^P - x_2) \cdot x_1) \cdot (B + R) - k_p \cdot x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= k_5 \cdot (R_T^P - x_2) \cdot x_1 - k_6 \cdot x_2 \end{aligned} \quad (5.6)$$

Escribiendo en su forma matricial, tenemos  $x' = Ax + b$ , donde

$$\begin{aligned} x &= \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} \\ A &= \begin{pmatrix} -k_p - k_5 - R_T^P(B + R) & k_6(B + R) \\ k_5 R_T^P & -k_6 \end{pmatrix} \\ b &= \begin{pmatrix} k_5(B + R)x_2x_1 + S_p + I_p \\ -k_5x_2x_1 \end{pmatrix} \end{aligned}$$

Tomando la matriz A:

$$A = \begin{pmatrix} -k_p - k_5 - R_T^P(B + R) & k_6(B + R) \\ k_5 R_T^P & -k_6 \end{pmatrix}$$

Luego, obtenemos el polinomio característico

$$\lambda^2 + (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0 \quad (5.7)$$

donde  $a, b, c, d$  forman parte de la siguiente matriz

$$A1 = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$$

con

$$\begin{aligned} a &= -k_p - k_5 - R_T^P(B + R) \\ b &= k_6(B + R) \\ c &= k_5 R_T^P \\ d &= -k_6 \end{aligned}$$

Así, la ecuación característica es:

$$\lambda^2 - (-k_p - k_5 - R_T^P(B + R) - k_6)\lambda + ((-k_p - k_5 - R_T^P(B + R))(-k_6) - (k_6(B + R) * k_5 R_T^P)) = 0 \quad (5.8)$$

Donde:  $a+d$ : Es la traza de la matriz A y  $ad-bc$ : Es la determinante de la matriz A.

Luego,

$$\begin{aligned} T &= -(k_p + k_5 + R_T^P(B + R) + k_6) \\ T^2 &= (k_p + k_5 + R_T^P(B + R) + k_6)^2 \end{aligned} \quad (5.9)$$

Además

$$\begin{aligned} D &= [(-k_p - k_5 - R_T^P(B + R)) * (-k_6) - (k_6(B + R) * k_5 R_T^P)] \\ D &= [(k_p + k_5 + R_T^P(B + R)) * (k_6) - (k_6)((B + R)k_5 R_T^P)] \\ D &= [k_6(k_p + k_5 + R_T^P(B + R) - (B + R)k_5 R_T^P)] \\ D &= [k_6(k_p + k_5 + R_T^P(B + R)(1 - k_5))] \\ -4D &= -4(k_6(k_p + k_5 + R_T^P(B + R)(1 - k_5))) \end{aligned} \quad (5.10)$$

Sumando (5.9) y (5.10), se obtiene

$$T^2 - 4D = (k_p + k_5 + R_T^P(B + R) + k_6)^2 - 4(k_6(k_p + k_5 + R_T^P(B + R)(1 - k_5))) \quad (5.11)$$

Resolviendo (5.11), obtenemos

$$T^2 - 4D > 0$$

Por lo tanto, los autovalores son reales y distintos, esto es debido a [6, Capítulo 4, p. 61]. Entonces, los retratos de fase de los estados estacionarios depende del signo de los autovalores.

## 5.2. Simulación

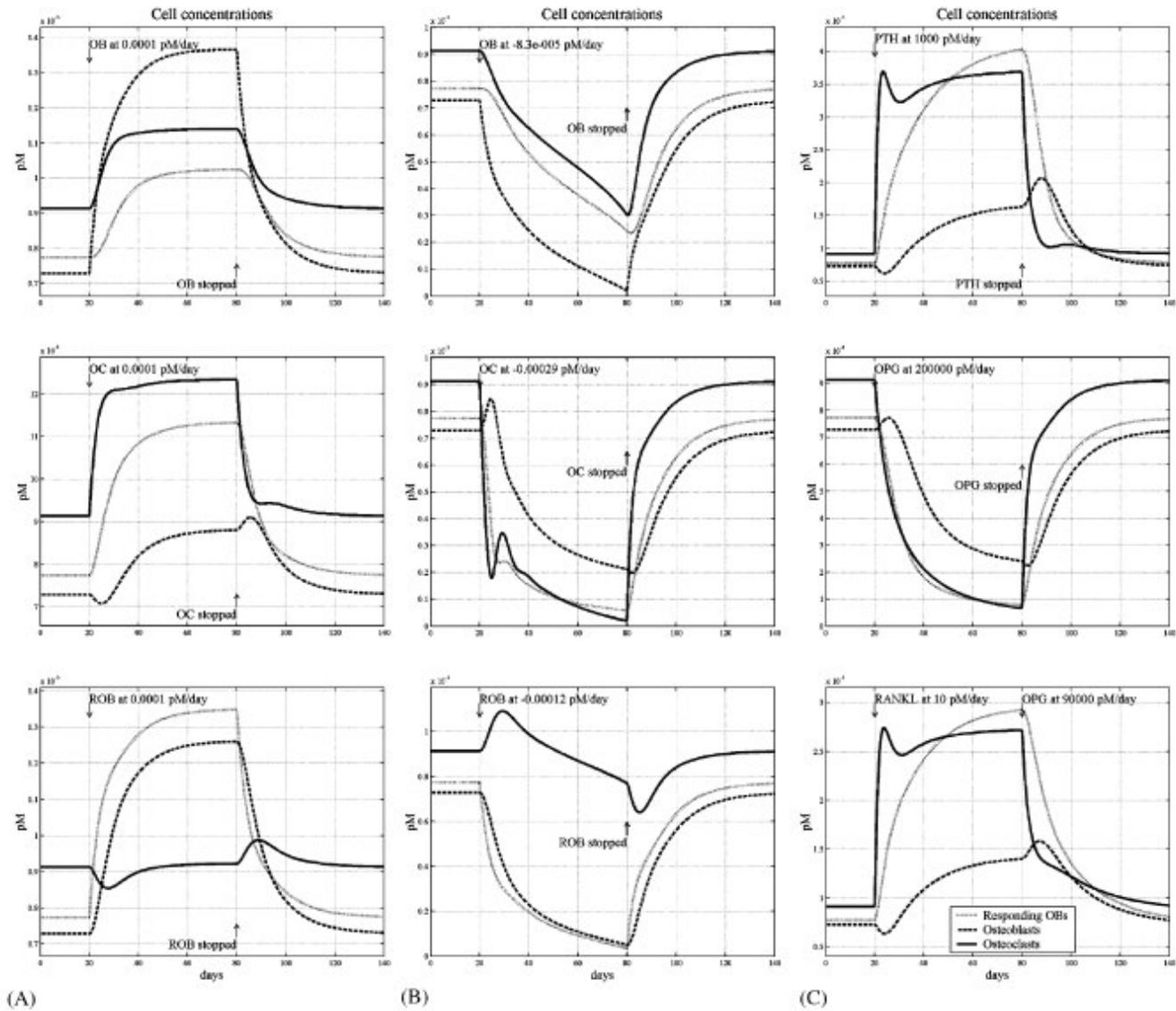


Figura 2.4: Variación de las concentraciones de las células óseas

La gráfica anterior representa resultados de experimentos computacionales, se observa que hay 3 columnas, en la parte inferior izquierda hay una letra, de acuerdo a ello se hará el análisis, recuadro por recuadro.

# Capítulo 6

## Discusión

### 6.1. Conclusiones

- En la columna A, a las células óseas se ha agregado AOBs, AOCs y ROBs, alternativamente a una velocidad constante durante 60 días, en la cual se muestra un aumento de las células óseas, es decir, aumentan.
- En la columna B, a las células óseas se les retira AOBs, AOCs y ROBs alternativamente a una velocidad constante durante 60 días, en la cual se observa que hay una disminución de las células óseas pero los osteoclastos no disminuyen tanto, depende de qué célula se está retirando.
- En la columna C, a las células óseas se agrega PTH y OPG, en el último recuadro se agrega RANKL y OPG, en el primer recuadro hay un aumento de las células óseas, unas más que otras, en el segundo recuadro, hay un decrecimiento de estas concentraciones y por último, en el tercer recuadro, se ve un aumento de las concentraciones.

### 6.2. Recomendaciones

1. “El presente trabajo puede ser mejorado y obtener resultados de bifurcaciones utilizando herramientas de la topología diferencial.
2. Estudiar modelos que sean próximos al presentado en este trabajo y realizar posibles extensiones colocando más términos, siempre que estas extensiones tengan significado físico, químico o biológico.
3. Aplicar métodos numéricos para el problema expuesto en este trabajo.”

# Bibliografía

- [1] Benito Gallego, C., Análisis de estabilidad en un modelo de remodelación ósea basado en poblaciones celulares, Dep. Ingeniería Mecánica, Escuela Técnica Superior de Ingeniería, Universidad de Sevilla, 2015.
- [2] Braun, M., Bocanegra, F. P., de Guzmán, M., Ecuaciones diferenciales y sus aplicaciones, Grupo editorial iberoamérica, 1990.
- [3] Díaz Ocampo, E., Modelación de tratamientos para la metastasis ósea vía control óptimo, Tesis; Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 2019.
- [4] Florencio-Silva, R., Rodriguez, G., Sasso-Cerri, E., Simões, M.J., Cerri, P. S., Biology of bone tissue: Structure, Function, and Factors that influence bone cells, *Biomed. Res. Int.*, 2015 (2015).
- [5] Glorio, R., Carbia, S, Haas, R., Células madre: "Realidad o Fantasía", Archivos Argentinos de Dermatología, Asociación Argentina de Dermatología, 2009.
- [6] Hirsch M. W., Smale S., Devaney R. L., Differential Equations, Dynamical Systems, and an Introduction to Chaos, Elsevier, 2013.
- [7] Kroll, M. H., Parathyroid Hormone Temporal Effects on Bone Formation and Resorption, *Bulletin of Mathematical Biology*, 62(2000), 163 - 187.
- [8] Komarova, S.V., Smith, R.J., Dixon, S.J., Sims, S.M., Wahl L.M., Mathematical Model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling, *Bone*, 33(2)(2003), 206 - 215.
- [9] Lauffenburger, D. A., Linderman J. J., Receptors: models for binding, trafficking, and signalling, Oxford University Press on Demand, 1993.
- [10] Lemaire, V., Tobin, F.L., Greller, L.D., Cho, C. R., Suva L. R., Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling, *Journal of Theoretical Biology*, 229(3)(2004), 293 - 309.
- [11] Lipton, A., Pathophysiology of bone metastasis: how this knowledge may lead to therapeutic intervention, *The Journal Of Supportive Oncology*, 2(3)(2004), 205 - 13.
- [12] Mundy, G.R., Metastasis to bone: causes consequences and therapeutic opportunities, *Nature Reviews Cancer*, 2(8)(2002), 584-593.

- [13] Perko, L., Differential Equations and Dynamical Systems Texts in Applied Mathematics, Third Edition, USA, 2: 74,89.
- [14] Qing, Q. H., Mechanics of cellular bone remodeling: coupled thermal, electrical, and mechanical field effects, CRC Press, 2013.
- [15] Rattanakul, C., Lenbury, Y., Krishnamara, N., Wolkind, D. J., Modelling of bone formation and resorption mediated by parathyroid hormone: response to estrogen/PTH therapy, *Biosystems*, 70(1)(2003), 55-72.