



Yo soy médico Cirujano (UNL), Doctor en Medicina (UNR), Adscripto a la Docencia (UNR), Investigador Principal (CONICET) e Investigador Superior (CIUNR), y fundador y titular por 8 años de la Cátedra de Biología de Bioquímica, de la Carrera del Doctorado en Medicina, y de mi Centro de Investigación en la Facultad, y llevo 53 años de actividad científico-académica, en continuidad actualmente, a mis 79 años.

Como actividades extra-curriculares (hobbies) desarrollo la música y la modelística en ingeniería en miniatura.

ACTUALIZACIONES / Review

## ¿A QUÉ PREGUNTA RESPONDE “EL HUESO”? Una cuestión de direccionalidad estructural y organización biológica (Hueso y huesos, del big-bang a la osteoporosis)

José Luis Ferretti,<sup>1</sup> Nicolás Pilot,<sup>2</sup> Leandro Pisani,<sup>2</sup> Sergio Lüscher,<sup>1</sup> Leandro Mackler,<sup>1</sup>  
Gustavo Roberto Cointry,<sup>1\*</sup> Ricardo Francisco Capozza<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario.

<sup>2</sup> Unidad de Estudios Biomecánicos Osteomusculares (UDEBOM), Centro de Atención, Docencia e Investigación (CUADI), Universidad del Gran Rosario (UGR), Rosario. Argentina.

*El Universo es asimétrico, y estoy convencido de que la vida es un resultado directo de esa asimetría, o de sus consecuencias indirectas.*

LOUIS PASTEUR

### Resumen

La “razón de ser” de nuestros huesos y esqueletos constituye un dilema centralizado en los conceptos biológicos de “estructura” y “organización”, cuya solución necesitamos comprender para interpretar, diagnosticar, tratar y monitorear correctamente las osteopatías fragilizantes. Últimamente se ha reunido conocimiento suficiente para proponer aproximaciones razonables a ese objetivo. La que exponemos aquí requiere la aplicación de no menos de 6 criterios congruentes: 1) Un criterio *cosmológico*, que propone un origen común para todas las cosas; 2) Un criterio *biológico*, que explica el origen común de todos los huesos; 3) Un enfoque *epistemológico*, que desafía nuestra capacidad de comprensión del concepto concreto de estructura y del concepto abstracto de organización, focalizada en la noción rectora de *direccionalidad espacial*; 4) Una visión *ecológica*, que destaca la importan-

cia del entorno mecánico de cada organismo para la adecuación de la calidad mecánica de sus huesos a las “funciones de sostén” que les adjudicamos; 5) Una correlación entre todo ese conocimiento y el necesario para optimizar nuestra aptitud para resolver los problemas *clínicos* implicados y 6) Una jerarquización del *papel celular* en el manejo de las interacciones genético-ambientales necesario para asimilar todo el problema a una simple cuestión de *organización direccional* de la estructura de cada hueso. Solo aplicando estos 6 criterios estaríamos en condiciones de responder a la incógnita planteada por el título. La conclusión de esta interpretación de la conducta y función de los huesos debería afectar el fundamento de la mayoría de las indicaciones farmacológicas destinadas al tratamiento de la fragilidad ósea. **Palabras clave:** biomecánica ósea, estructura ósea, organización, direccionalidad, osteopatías fragilizantes, osteopenia, osteoporosis.

\*E-mail: [gcointry@gmail.com](mailto:gcointry@gmail.com)



## Abstract

### TO WHAT QUESTION IS 'BONE' THE ANSWER?

#### A matter of structural directionality and biological organization

#### (Bone and bones, from the Big Bang to osteoporosis)

The nature of the general behavior of our bones as weight-bearing structures is a matter of two biological concepts, namely, structure and organization, which are relevant to properly interpret, diagnose, treat, and monitor all bone-weakening diseases. Different approaches can be proposed to trace the corresponding relationships. The one we present here involves six congruent criteria, namely, 1) a cosmological proposal of a common origin for everything; 2) a biological acknowledgement of a common origin for all bones; 3) the epistemological questioning of our understanding of the concrete concept of structure and the abstract notion of organization, focused on the lead idea of directionality; 4) the ecological insight that emphasizes the relevance of the

mechanical environment of every organism to the naturally-selected adjustment of the mechanical properties of their mobile bones to act as struts or levers; 5) The clinical aspects of all the alluded associations; 6) The central role of bone cells to control the genetics/environment interactions of any individual as needed to optimize the directionality of the structure of each of his/her bones to keep their mechanical ability within physiological limits. From our point of view, we could only solve the riddle posed by the title by addressing all of these six criteria. The striking conclusion of our analysis suggests that the structure (not the mass) of every bone would be controlled not only to take care of its mechanical ability, but also to cope with other properties which show a higher priority concerning natural selection. The matter would be that this interpretation of bone behavior and 'function' should affect the rationales for most pharmacological indications currently made to take care of bone fragility.

**Key words:** bone biomechanics, bone structure, organization, directionality, bone-weakening diseases, osteopenia, osteoporosis.

## Introducción

El planteo del título no es nuevo,<sup>1</sup> pero justifica ampliamente esta pequeña revisión actualizada del problema.

Para comprender *qué significan nuestros huesos* necesitamos saber, al menos, por qué están hechos como lo están.<sup>2</sup> Y para eso, también necesitamos aprender "de dónde vienen" nuestros esqueletos. No olvidemos que, como cualquier otra estructura del Universo, los huesos y los esqueletos tienen una *historia exclusiva*, encadenada a una serie de procesos y circunstancias determinantes que, en todos los casos, solo pudieron operar

en forma *direccional*, es decir, privilegiando una determinada orientación espacial.<sup>3</sup>

Ese conocimiento se podría impartir y asimilar más o menos fácilmente, si no fuera por la cantidad de conceptos confusos que se han difundido últimamente entre los osteólogos respecto de las relaciones entre la estructura ósea y sus entornos mecánico y metabólico. Que tengamos dificultad para entenderlo no significa que no sea sencillo. Quizá lo que hace falta es cambiar el modo de pensar. Por tal razón, nos parece que el mejor método para revisar esta cuestión debería comenzar por razonar 'en limpio', como si se ignorase

completamente el conocimiento osteológico corriente, tratando de analizar la historia de los esqueletos actuales desde el mismísimo comienzo de las cosas, sin supuestos previos, y con referencias accesibles.

### **¿De dónde viene todo? (el enfoque cosmológico)**

Cualquiera podría pensar, a la manera de Parménides (¡si no se esforzara demasiado en optimizar los argumentos!), que el calcio (Ca) o el carbono (C), en cuanto *elementos* químicos, *siempre 'estuvieron allí'*, desde el principio de los Tiempos.<sup>4</sup> La realidad es bastante distinta. Según la teoría en boga, en el momento del Big-Bang *no había* elementos químicos. Los átomos no habrían podido formarse en esa circunstancia tan especial, por exceso de agitación térmica, aunque sí habría existido muchísima energía radiante ('al principio, se hizo la luz') en forma de campos.<sup>5</sup> Sin embargo, hubo algo que seguramente sí, *siempre estuvo allí* para todas y cada una de las cosas: esto es la *direccionalidad* (es decir, la *orientación espacial*) respetada por cada acontecimiento, cada campo, o cada estructura generados a todo lo largo del Tiempo.

Inmediatamente después del Big-Bang, el Universo se fue enfriando, primero por una expansión violenta del espacio (*'inflaciones' eran las de antes...*<sup>6</sup>) y luego más lentamente, lo que permitió, por fin, la generación de átomos livianos, de hidrógeno (H) y, en menor proporción, de helio (He), a partir de la energía radiante. Con el tiempo, y por condensación gravitatoria (*obviamente direccional en sentido centrípeto*) de grandes masas, esos átomos se comprimieron y fusionaron entre ellos, 'fabricando' elementos más complejos, como C, y, bastante más tarde, Ca, en las estrellas y galaxias primitivas.<sup>7</sup> El átomo de C se formó respetando una particular disposición tetraédrica de sus nubes electrónicas, que definió, correlativamente, cuatro orientaciones espaciales diferentes para la manifestación de sus valencias para reaccionar con otros átomos, del mismo o de otros elementos.

Las estrellas primitivas estallaron luego en

supernovas, dispersando los elementos relativamente pesados que contenían, que fueron utilizados otra vez, por acumulación gravitacional, para formar estrellas nuevas que repitieron el proceso compresivo, como verdaderas usinas de átomos de elementos cada vez más pesados. Una de esas nuevas estrellas fue el Sol, con sus planetas orbitales formados del mismo polvo. En algunos de esos planetas, los elementos de todo tipo que se habían colectado empezaron a combinarse entre ellos para formar moléculas más y más complejas, especialmente respetando la particular disposición espacial electrónica del átomo de C.<sup>8</sup> Si como caso particular tomamos la Tierra, y nos circunscribimos al interés de este tema, de ahí en adelante todo lo demás es Historia Natural.

### **¿De dónde vienen los huesos? (el enfoque biológico)**

Como todos los demás elementos de nuestros huesos, el C y el Ca provienen *únicamente* del referido 'polvo de estrellas' *direccionado* en la forma referida. Sus estructuras atómicas se constituyeron siempre igual, de acuerdo con la dirección de las fuerzas nucleares y electromagnéticas que gobiernan las interacciones espaciales dentro del núcleo y entre núcleos y electrones. Y fue a partir de las propiedades particulares de esas estructuras atómicas elementales que tuvieron lugar *todas* las reacciones químicas conocidas, que solo son interacciones entre los electrones periféricos de los átomos.

Esto determinó una persistente e infalible *orientación espacial* de la estructura *macroscópica* de la materia viva, derivada principalmente de la *disposición tetraédrica* de la estructura del átomo de C. Ejemplos críticos para el caso son las macromoléculas de las proteínas 'estructurales' de los seres vivos. Se destacan entre ellas las fibras helicoidales de colágeno, de cuya *direccionalidad* depende su resistencia a la tracción. Y, más específicamente respecto de los huesos, es también importante la disposición espacial de los huecos interfibrilares del colágeno para el alojamiento del Ca durante la



mineralización, de cuya *direccionalidad* global depende la resistencia de las fibras a la compresión.<sup>3,9</sup> Cuando la vida animal no artrópoda estaba todavía confinada casi completamente al agua salada, la posibilidad de constituir fibras mineralizadas orientó *direccionalmente* la selección natural de especies que podían manejar mejor que otras los movimientos de su cuerpo sobre la base del desarrollo de vigas y palancas rígidas conformadas con esas fibras. Ese principio elemental de conformación *orientada* determinó la mayor parte de la *direccionalidad* estructural que presentan *todos* los huesos.

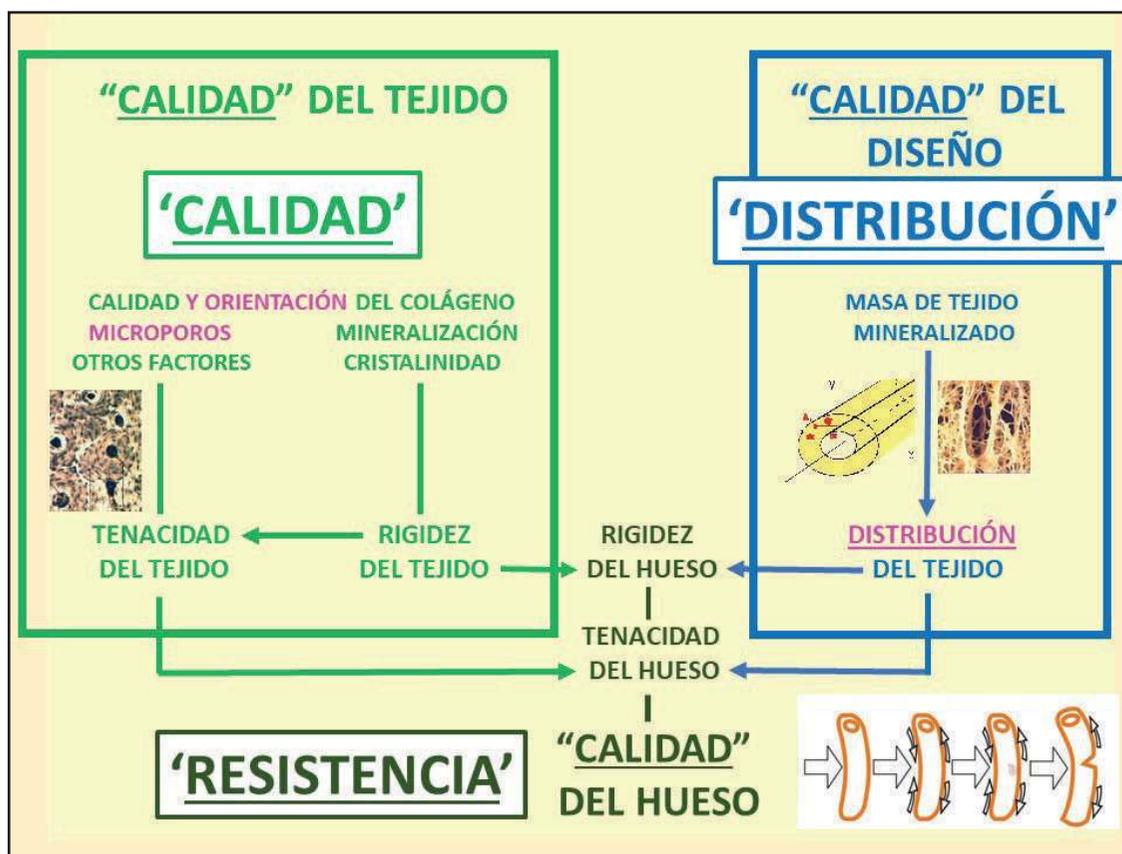
Gracias a la ventaja constitutiva de ‘tener huesos’, esas especies pudieron salir del agua, arrastrarse, caminar, correr, saltar, trepar, volar, volver a nadar sin ser peces, y parase en dos patas (y también competir, comer y parir).<sup>10</sup> Y obviamente, la satisfacción de cada una de estas propiedades constituyó siempre un problema de *resistencias estructurales orientadas en determinados sentidos*, de cuya solución dependió *siempre críticamente* la supervivencia de cada especie.

### **Estructura x Organización = Direccionalidad (el enfoque epistemológico)**

Según los físicos, existen tres conceptos importantes para ‘explicar todo’: materia, energía e información.<sup>11</sup> En Biología, las cosas no son muy diferentes. Si nosotros, como observadores, deseáramos analizar la ‘razonabilidad’ de la referida evolución ‘óseo-dependiente’ de los vertebrados conforme la Biología de Sistemas,<sup>12</sup> nos veríamos restringidos a interpretar la información disponible respecto de solo dos elementos de juicio (*no hay otros*): la *estructura* y la *organización* de la materia viva correspondiente.<sup>13</sup> Aquí nos encontramos con un problema epistemológico: para conocer *estructuras* resistivas (disposiciones particulares de la *materia* en el espacio en relación con las *energías* involucradas en la acción de las fuerzas en juego) puede bastarnos *observar*. Pero para comprender las *organizaciones* que las determinan (*relaciones abstractas* entre estructuras a través

de procesos sistematizables, que involucran *información*), necesitamos también *pensar*.

- Por *estructura* entendemos aquí el *sustrato material* de la resistencia mecánica de cualquier hueso, contemplando ambas: su naturaleza física y su distribución espacial, tanto a nivel del tejido óseo mineralizado (fibras, cristales, lamelas, osteonas) como del hueso integrado (arreglos trabeculares y corticales).<sup>3</sup> No sabemos por qué, fuera de los artrópodos, la *única* forma macromolecular conocida como naturalmente seleccionada para construir estructuras que satisficieran los referidos desafíos *direccionales* a relativamente altos niveles de rigidez fue el colágeno mineralizado. Ni tampoco nos consta por qué, consecuentemente, las *únicas* estructuras rígidas que parecen haberse constituido a esos efectos con ese material, aparte del esmalte dentario, fueron los huesos-órgano de los endoesqueletos.<sup>14</sup> Pero sí podemos proponer, conforme lo observado hasta hoy, que *no parece haber habido una mejor solución estructural alternativa* a los problemas referidos de sostén, traslación, masticación, lucha por la hembra, y capacidad de parir (todos ellos con alta connotación selectiva) de todos los vertebrados. En el nivel microestructural del tejido óseo, los arreglos referidos configuran las llamadas *propiedades materiales* óseas: rigidez (resistencia a la deformación inductora de resquebrajaduras) y tenacidad (resistencia a la formación y al progreso de las resquebrajaduras) del tejido mineralizado, que están altamente determinadas por la *direccionalidad* espacial de sus componentes. Estas propiedades contribuyen significativamente a determinar, en particular, la ‘anisotropía’ (comportamiento distinto en diferentes direcciones del espacio) y, en general, lo que entendemos como la ‘calidad mecánica’ del *tejido* óseo (Figura 1, izquierda),<sup>9,15-16</sup> si bien *no directamente* las del hueso entero. De tejido a hueso, la organización estructural se complica. La masa de tejido, por encima de su complejidad microestructural ya incorporada, se reestructura espacialmente en corazas corticales y tramas trabeculares, que desarrollan



**Figura 1.** Componentes biológicos de las tres “calidades” óseas: la del tejido (izquierda), la del diseño de cortezas y tramas (derecha) y la del hueso entero (centro, abajo). El esquema de abajo a la derecha expresa la sucesión de las dos propiedades “estructurales” que, combinadas, configuran la “resistencia ósea”: la rigidez (resistencia a la deformación inductora de resquebraaduras) y la tenacidad (resistencia a la formación y al progreso de las rajaduras).

su propia macroarquitectura, en forma secundaria, al nuevo nivel de complejidad de *órgano*. Los arreglos cortical y trabecular configuran las *propiedades geométricas* óseas (‘calidad del diseño’; Figura 1, derecha), que también respetan su propia *direccionalidad* (‘anisotropía del hueso’), y determinan, *junto con* las propiedades materiales, las *propiedades estructurales* óseas (rigidez y tenacidad del hueso). Es la *integración* de esas propiedades materiales y del diseño lo que constituye la *resistencia a la fractura* (‘calidad del hueso’; Figura 1, abajo). Por lo

tanto, el análisis de la *estructura* de un hueso permite determinar *tres* niveles distintos de ‘calidad’: la calidad del tejido, la del diseño y la del hueso entero, que *no deben confundirse* en la jerga osteológica cuando se utiliza libremente la expresión ‘calidad ósea’.<sup>17</sup>

- Por *organización* entendemos el conjunto de *relaciones funcionales abstractas* que vinculan, en forma operativa, 1) los distintos procesos de los que surgen las propiedades materiales, geométricas y estructurales óseas, y 2) la manera como se configura la resistencia



ósea a la fractura, por combinación entre ellas, y en forma excluyente de otros determinantes. Aquí estamos proponiendo que la resistencia ósea está condicionada primariamente por la *direccionalidad* (arreglo espacial) de todos los elementos referidos, que constituiría la principal característica observable de la organización que la determina. ¡No hay patrones ni estructuras que se soporten únicamente sobre un mecanismo de difusión! Por eso, vamos a analizar los procesos que determinan esa *direccionalidad*, en forma más detallada que la mera descripción de la estructura ósea.

Existen al menos *tres clases o categorías de mecanismos* (y no parece haber una cuarta) cuya organización le confiere una orientación espacial específica a la estructura de los huesos en forma predeterminada, combinando de distintas formas sus propiedades materiales y geométricas mediante procesos genéticos, fisicoquímicos y biomecánicos entrelazados. En el contexto de este análisis, las 3 'fuentes organizativas' de esa *direccionalidad* (Figura 2) son:

(I) Los procesos *morfogenéticos* que determinan que 'el hueso se forme aquí, y no allá' durante el desarrollo embrionario, orientando espacialmente la formación y el crecimiento de los núcleos de osificación en localizaciones específicas. Estos procesos también determinan, cualitativamente, que el tejido que va a desarrollarse sea cartílago fibroso (para osificación membranosa), cartílago hialino (para osificación endocondral) o tejido fibroso (que no genera cartílago ni hueso).<sup>14</sup>

(II) Los procesos *fisicoquímicos* que determinan la formación y la mineralización de las fibrillas elementales de colágeno, y su arreglo espacial en fibras más complejas, y luego en laminillas y osteonas, mediante mecanismos *direccionados* espacialmente en forma automática por reacciones que dependen de las interacciones electromagnéticas interatómicas e intermoleculares.

(III) Los procesos *biomecánicos* que determinan que el tejido mineralizado así

formado se *redistribuya direccionalmente* en el espacio (respetando, independientemente, su propia *direccionalidad intrínseca*, previamente adquirida según [II]), dando lugar a los diseños de tramas trabeculares o corazas corticales, que varían lenta pero constantemente en su disposición arquitectónica, muy activamente en el curso del desarrollo, y en forma menos notable en la vida adulta.<sup>3</sup>

### **La influencia mecánica ambiental (el enfoque ecológico)**

La organización de los tres procesos referidos sería suficiente *per se* para determinar, respectivamente y *en forma excluyente de otros*, la capacidad de cada hueso móvil dentro del esqueleto para 'constituirse' como competidor por la supervivencia de su portador actuando como una palanca o como una viga. Pero los tres mecanismos están siempre naturalmente influenciados, y de distinta manera cada uno, por *estímulos mecánicos exógenos*, que también conllevan todos, obviamente, alguna orientación espacial. Analicemos su influencia en cada caso referido arriba.

En (I), la clase de estimulación mecánica local deriva naturalmente del crecimiento y del movimiento del embrión. Estos procesos comprenden esfuerzos en compresión, o bien efectos 'de deslizamiento o de corte' (*shear stress*), como los producidos al pararse uno sobre un libro y girar haciendo deslizar las hojas entre sí, que determinan *direccionalmente* la clase de tejido cartilaginoso (y luego óseo) que se formará: cartílago fibroso, en el primer caso; cartílago hialino, en el segundo; y tejido fibroso (*ni cartílago, ni hueso*), si no hubiera *ninguna* estimulación mecánica.<sup>14</sup>

En (II), la tracción mecánica exógena puede interferir con el autoensamble fisicoquímico natural de fibras, lamelas y osteonas, orientando la disposición intrínseca de la microarquitectura del tejido mineralizado en formación, que determina que su calidad mecánica



**Figura 2.** Representación de las tres modalidades de expresión de “direccionalidad” en la organización de la producción y la distribución espacial del tejido óseo mineralizado:

**Direccionalidad I.** Genéticamente determinada por la formación inicial, embrionaria, del tejido.

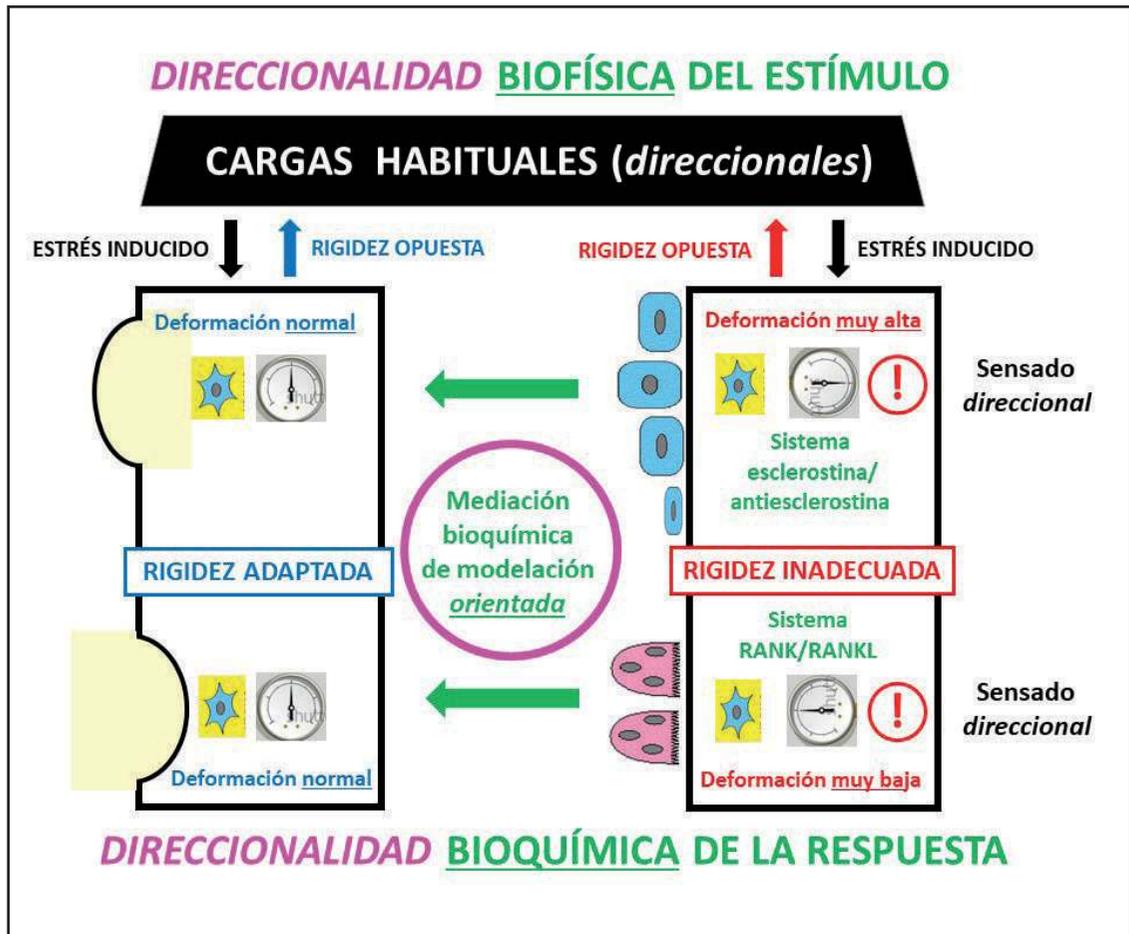
**Direccionalidad II.** Automáticamente resultante de la orientación de las fibrillas y fibras colágenas y de las lamelas y osteonas que ellas forman.

**Direccionalidad III.** Biomecánicamente controlada por la formación y la remoción de tejido mineralizado (modelado óseo) en sitios independientes del hueso, a cargo del *mecanostato* óseo.

(rigidez y tenacidad ‘del tejido’) resulte orientada en determinadas *direcciones* relativamente privilegiadas por el uso durante el proceso formativo.<sup>18,19</sup>

En (III), las pequeñas deformaciones del tejido determinadas por el uso mecánico cotidiano del esqueleto, sensadas y ‘trabajadas’ por los osteocitos, determinan una destrucción de tejido ‘sobrante’ y una adición de tejido ‘faltante’ en diferentes puntos independientes del es-

queleto, optimizando el diseño de los huesos en función de las necesidades *direccionales* de sostén resultantes del trabajo del portador. Esta concepción dio lugar al desarrollo de la teoría del *mecanostato* óseo de Frost,<sup>20</sup> que concibe un servosistema que modularía *directionalmente* el modelado óseo por interacción entre los niveles *celular* y *tisular* en función de la orientación espacial de las exigencias mecánicas del microentorno (Figura 3a).



**Figura 3a.** Esquema del mecanismo de acción elemental del mecanostato óseo. A la derecha se representa la situación-problema en la cual los osteocitos habrían detectado señales de error derivadas de una excesiva (arriba) o insuficiente (abajo) deformación usual del tejido duro, como resultado de una inadecuada rigidez respecto del entorno mecánico usual del hueso. Esto motiva la liberación de factores estimulantes o inhibidores de la formación o la destrucción de hueso, según el caso (se exponen los correspondientes a los sistemas esclerostina/antiesclerostina y RANK/RANKL solo a modo de ejemplo entre otros muchos, conocidos o no), que actúan sobre los osteoblastos (arriba) u osteoclastos locales (abajo) orientando espacialmente los procesos formativos y/o destructivos que determinan el modelado óseo. El resultado (izquierda) es una rigidización (arriba) o una flexibilización (abajo) de la estructura del hueso, en sentido contrario al determinado por la señal de error inicial. El proceso configura un servocontrol de la rigidez estructural del hueso en valores óptimos, en función del uso mecánico al que lo somete su portador. Nótese el carácter eminentemente direccional, tanto del estímulo biofísico inicial como el de la respuesta bioquímico-estructural final.<sup>21</sup> No se conocen otros servosistemas biofísicos ni bioquímicos que controlen ninguna otra variable o propiedad esquelética.





su mineralización, por lo cual su importancia clínico-terapéutica depende de esas circunstancias.

La situación (III), en cambio, está en permanente actividad durante toda la vida, y afecta al determinante a la vez más dócil y más importante de la resistencia a la fractura, que es la calidad arquitectónica del *diseño* (trabecular o cortical) de cada hueso, *en relación con la dirección* de las fuerzas que lo desafían cotidianamente.<sup>21</sup> Esta condición genera diferencias estructurales de un hueso a otro, de un individuo a otro, o de una especie de vertebrado a otra.<sup>3,14,22-26</sup> Además, la situación (III) está determinada por *los dos únicos* procesos que, además de crecer en largo, 'puede' manifestar biológicamente el hueso, que son la *modelación* y la *remodelación*.<sup>27,28</sup> Estos mecanismos (generalmente anabólico el primero y catabólico el segundo cuando su balance de masa es negativo) están en continua acción, y son altamente modificables de dos (*y solo dos*) maneras: por el entorno mecánico (gravedad, actividad física), en forma *direccional*, y por el entorno endocrino-metabólico del esqueleto, en forma sistémica, *no direccional*.

¿Tan simple? ¿Y por qué no? La simplicidad del mecanismo no limita la complejidad del resultado, y las explicaciones más simples siempre son mejores candidatas que las más complejas para reflejar la realidad.<sup>4</sup> Por eso, el concepto (III) es *casi todo lo que hay que conocer* para comprender el impacto mayor o menor de cualquier *osteopenia* para el desarrollo de una *osteoporosis*. Recordemos que 'osteopenia' significa 'falta de tejido óseo normal dentro del hueso normal', y que las *osteoporosis* son '*fragilidades óseas* de origen osteopénico',<sup>29</sup> que solo pueden producirse cuando la magnitud de la osteopenia sea *suficiente para alterar significativamente el diseño óseo desde el punto de vista mecánico*, ya que la microestructura del tejido mineralizado es normal por definición.

De aquí surge que la *diferencia fundamental entre osteopenias y osteoporosis* no resulta obligadamente de *un mayor o menor déficit de masa ósea mineralizada*, sino de la eventual *inadecuación mecánica* que ese déficit pueda ocasionar en la *orientación direccional del diseño del hueso*, respecto del entorno mecánico del esqueleto de cada individuo (Figura 4). Esta situación puede agravarse, adicionalmente, por la interurrencia de excesos remodelatorios intracorticales que pueden incrementar peligrosamente la microporosidad del tejido, y con ello su tenacidad y la del hueso, por un mecanismo asociado a lo anterior.

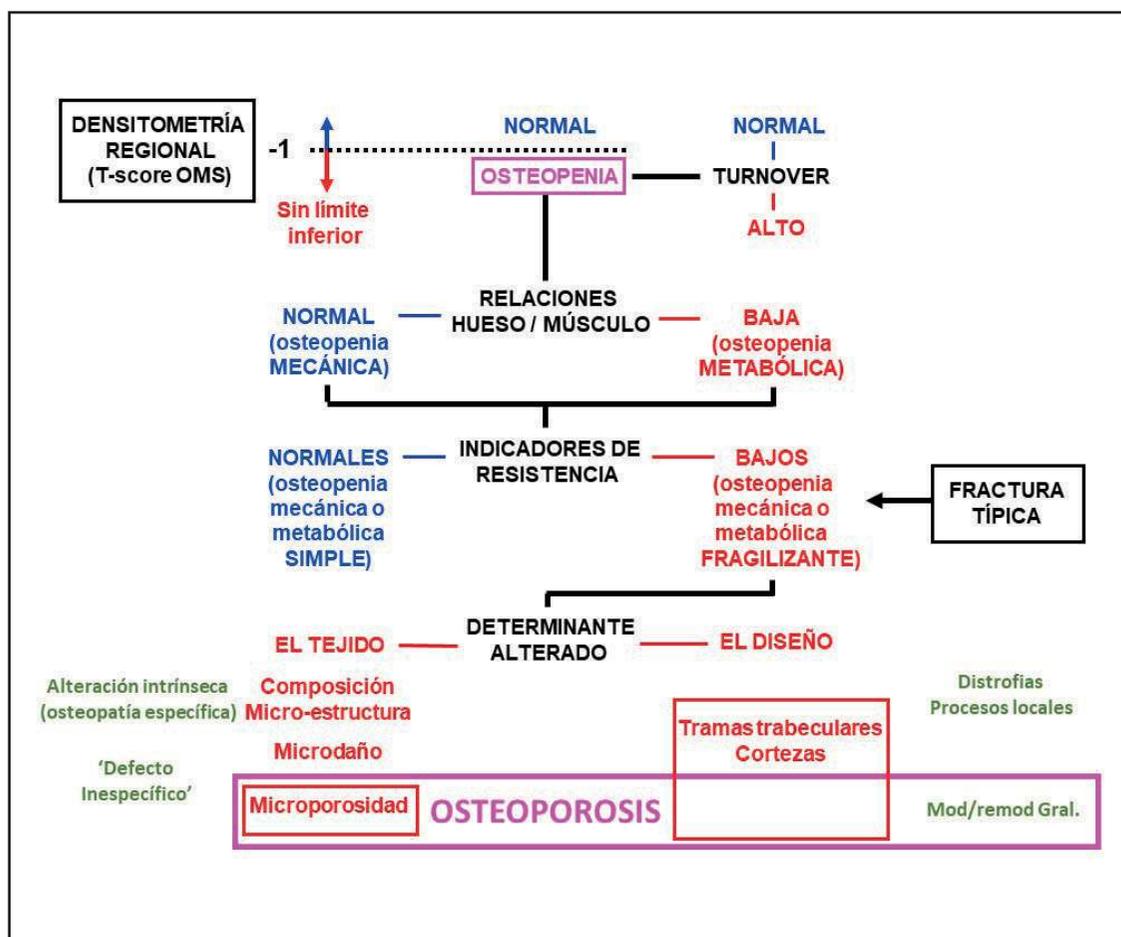
Hace bastante tiempo, todos los futuros homínidos fuimos 'filogenéticamente condenados' a sufrir distintos problemas por haber triunfado selectivamente en nuestro 'alevoso intento evolutivo' de bipedestarse en forma absoluta, permanentemente y *a toda costa*. En ese 'a toda costa' radica el problema. No fueron 'costas menores'. Al pasar paulatinamente algunos cuadrúpedos a bípedos, hace 'solo' 4 millones de años (un abrir y cerrar de ojos, frente a los más de 300 millones de años que llevábamos muy adaptados a andar en cuatro patas), nos fueron ocurriendo, entre muchas otras, tres cosas fundamentales:

1. La 'espinas dorsal', que trabajaba resistiendo a la tracción, como una cuerda para colgar ropa, pasó a hacerlo en compresión, como una 'columna vertebral'.

2. Las caderas, que soportaban cada una más o menos un cuarto del peso del cuerpo sin las patas traseras, pasaron a soportar el doble de eso, con los cuellos femorales trabajando en un ángulo distinto.

3. Las muñecas, que resistían a la compresión, pasaron a trabajar en tracción.

Hoy nos quejamos porque, superada cierta edad no prevista en los registros evolutivos previos, los seres humanos empezamos a padecer insuficiencias mecánicas 'naturales' en columna, caderas y muñecas, derivadas de *insuficiencias en el diseño* de las estructuras óseas de sostén.



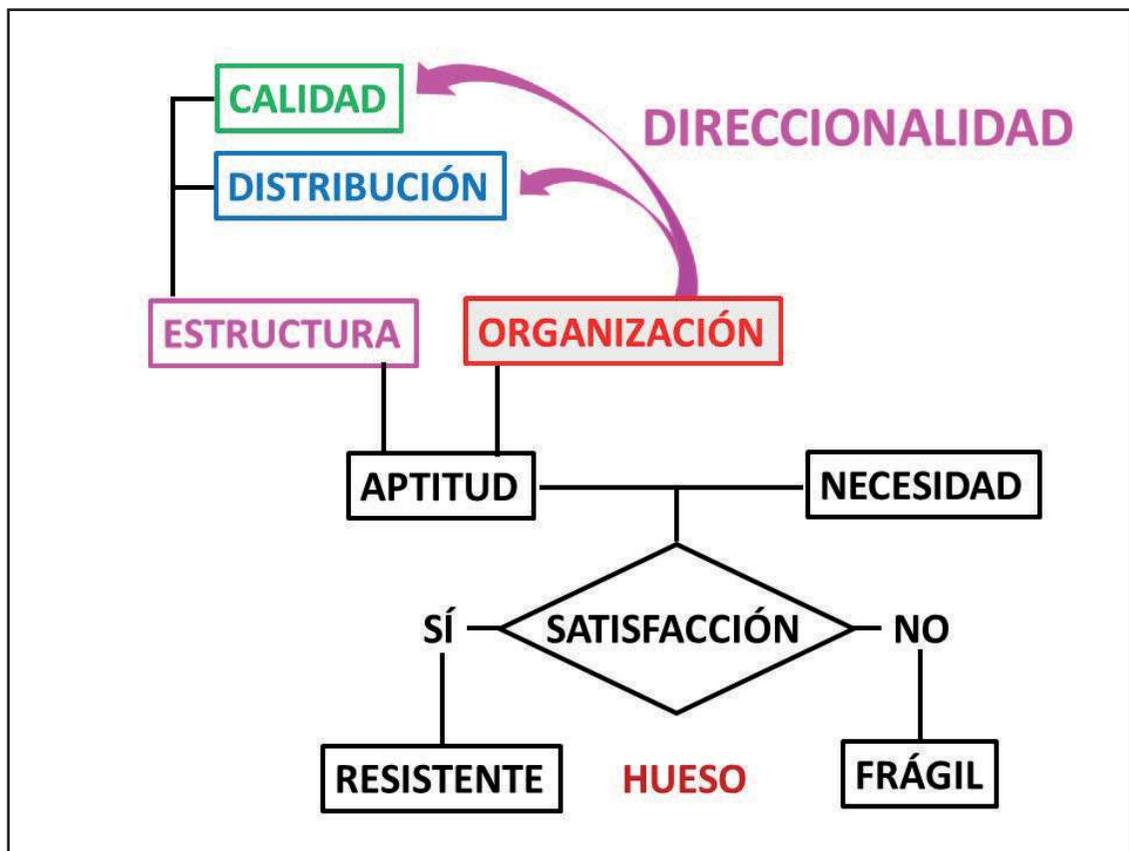
**Figura 4.** Algoritmo ‘idealizado’ de un diagnóstico diferencial entre osteopenias (arriba, izquierda) y osteoporosis (abajo). Las *osteopenias* deben diagnosticarse solo densitométricamente, aunque sin reconocer un límite inferior para discriminar entre “osteopenia” y “osteoporosis”. La determinación de indicadores del remodelado óseo distinguiría procesos con recambio óseo alto o bajo (arriba, derecha). La proporción entre los estados funcionales del esqueleto y de la musculatura (relaciones “hueso/músculo”; centro-arriba) puede distinguir entre osteopenias y osteoporosis de etiologías mecánica (por desuso, relación conservada) o metabólica (‘primaria’ o sistémica, relación reducida). El cálculo de indicadores de resistencia, como los “Bone Strength Indices”,<sup>31,32</sup> o la presencia de una fractura ósea típica, permiten diagnosticar y evaluar *fragilidad* (centro), condición indispensable para el diagnóstico de *osteoporosis*, que, por eso mismo, *no puede* efectuarse solo densitométricamente. La verificación del diagnóstico de *osteoporosis* requiere, además, la demostración de la normalidad del componente tisular de “calidad” en la determinación de la fragilidad (abajo, izquierda), salvo en lo referente a su microporosidad, que puede encontrarse afectada por exceso de remodelado intracortical, y agravar biomecánicamente el cuadro en forma significativa. Sin dejar de tener en cuenta la eventualidad de esta importante interacción, las *osteoporosis* quedarían así definidas como “*fragilidades osteopénicas* derivadas de deterioros relevantes del *diseño* de la estructura ósea (cortical o trabecular)”.



Ese sufrimiento de la *estructura* ósea solo puede ocurrir por insuficiencia de la... *organización* que controla su orientación espacial (Figura 3b, Figura 5a). No es casual que, con la edad, la médula ósea roja (única proveedora de precursores osteoblásticos y osteoclastos necesarios para toda modelación o remodelación ósea) tienda a permanecer activa preferentemente en nuestros cuerpos vertebrales y en las metafisis de nuestros huesos largos. ¿Sería el lector capaz de continuar

creyendo, después de enterarse de todo esto si aún no lo sabía, que *la médula ósea* ‘sirve para’ producir células sanguíneas? Si desea usted desconcertarse un poco más, le sugerimos recordar el título de este trabajo.

Es que nuestra concepción de las ‘funciones que cada órgano desempeña’ es una cuestión de mera opinión.<sup>4,12-13</sup> Ni la médula ni los huesos ‘sirven para’ algo especial. Respecto de los huesos, solo parecería que, a medida que la edad lo va permitiendo, la

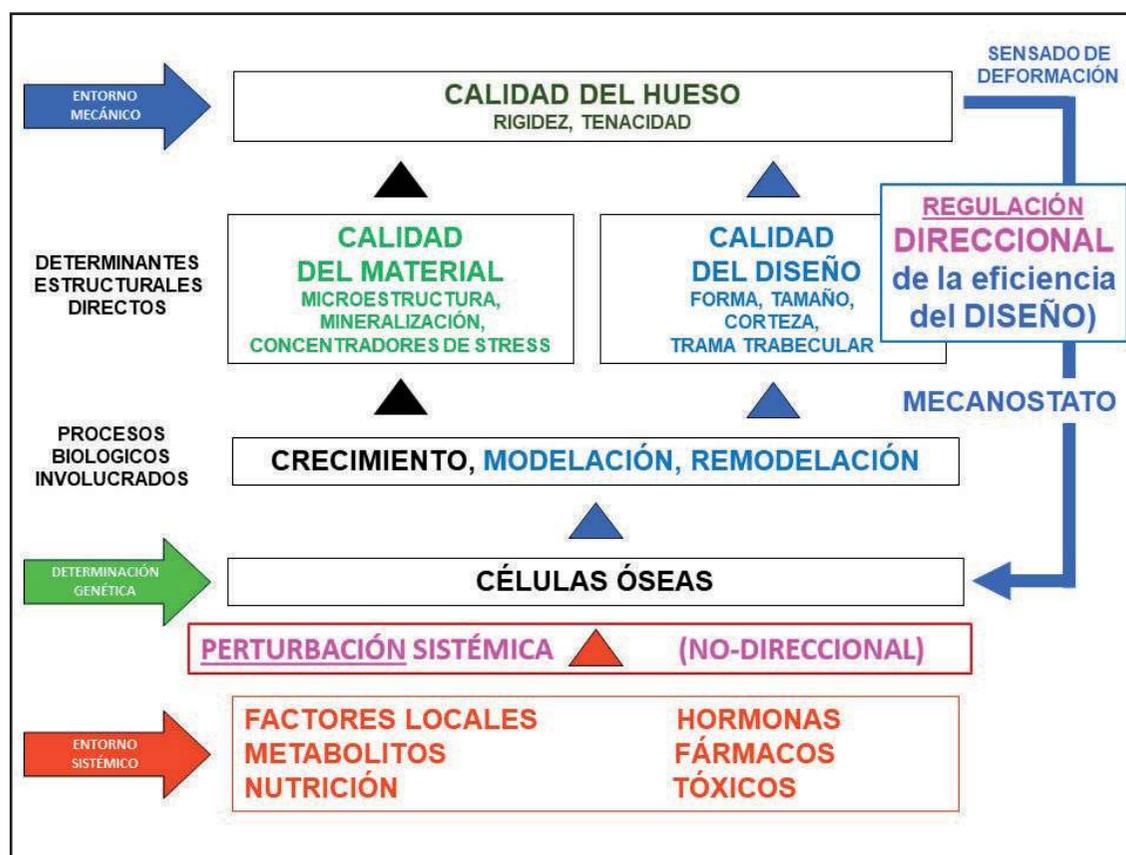


**Figura 5a.** Esquema interpretativo del papel de la organización de la direccionalidad de la calidad y la distribución del tejido óseo mineralizado en la determinación biológica de la resistencia ósea. Un hueso puede considerarse “resistente” o “frágil” según se satisfaga la correspondiente adecuación de la organización de su estructura en términos de la direccionalidad de los elementos materiales que configuran la calidad mecánica y la distribución espacial de su tejido mineralizado. El esquema biológico correspondiente a esta organización (que, convenientemente adaptado, puede aplicarse a muchos otros procesos patológicos) se expone en la Figura 5b.

incidencia de las enfermedades *estructurales* tiende a aumentar en los sitios donde persisten problemas filogenéticos *también estructurales* sin resolver; y que, para resolverlos, el único recurso natural disponible es optimizar la *organización* de los elementos a la mano (Figuras 3b y 5a).

Para ayudar a comprender este problema, nosotros proponemos, con cierto fundamento propio,<sup>30</sup> que se debe reconocer la existencia de cierta ‘estratificación de los niveles biológicos

de control’ de esa organización (Figura 5b), que, por suerte, son muy concretos. La resistencia de un hueso a la deformación y a la fractura (nivel superior de organización) depende *solamente* de la calidad mecánica y la distribución del tejido mineralizado (segundo nivel).<sup>9,15-16,31-32</sup> Estas dos propiedades (especialmente la segunda, según vimos) dependen *solamente* de la modelación y la remodelación (tercer nivel), que son procesos típicamente celulares (cuarto nivel),



**Figura 5b.** Representación esquemática de la organización de la determinación biológica de la resistencia ósea reconociendo sus niveles jerárquicos. Cada nivel se representa exponiendo la totalidad de los determinantes involucrados en el proceso. Por consiguiente, la modificación de cualquiera de los niveles requiere indefectiblemente la de al menos uno de los componentes de su nivel determinante inmediato inferior. En azul se representa la regulación direccional de la eficacia arquitectónica del diseño óseo por el mecanostato. En rojo se representa la interferencia potencial de factores biológicos sistémicos (*no direccionales*) sobre el trabajo regulatorio *direcciona*l a cargo del mecanostato.



doblemente sujetos *solamente* a sus conocidos condicionantes y determinantes genéticos, por un lado, y endocrino-metabólicos (quinto nivel), por otro. *Ninguno* de los niveles del sistema puede modificarse si no se modifica su inmediato inferior, y *todos* los elementos intervinientes en su funcionamiento están indicados explícitamente en el esquema.<sup>15-16,33</sup>

El mecanostato operaría en los tres niveles superiores, optimizando la rigidez/resistencia de cada hueso adecuando la distribución espacial (no la calidad intrínseca) de la masa de su tejido mineralizado (Figura 2, abajo) a los requerimientos del uso mecánico cotidiano, a través de modulaciones *espacialmente orientadas* de la modelación o la remodelación (Figura 3a).<sup>34-37</sup> Los osteocitos sensorían las deformaciones del tejido duro en el que se alojan, provocadas por el uso mecánico del esqueleto, a partir de estímulos de desplazamiento/rozamiento (*shear stress*) inducidos entre las capas moleculares que constituyen sus membranas celulares. Por encima de determinados valores umbrales de deformación, estos estímulos biofísicos serían transmitidos al núcleo por sistemas microtubulares, integrinas, etc., para producir modificaciones puntuales en la actividad del genoma.<sup>38-42</sup> Estos cambios epigenéticos modularían la clase y la orientación de la liberación de mediadores celulares en función del correspondiente sentido direccional del estímulo biofísico inicial.<sup>21</sup> Los osteoblastos y osteoclastos vecinos responderían a esos mediadores con incrementos o inhibiciones de sus actividades formativas o destructivas de hueso, según el caso. El resultado constituiría un refuerzo *mecánicamente orientado* de la estructura ósea en los sitios que previamente eran más deformados por el uso, y *viceversa*, con el consiguiente *servocontrol de la deformabilidad* (o su inversa, la rigidez, que es proporcional en cierto modo a la resistencia a la fractura) del hueso-órgano.<sup>43</sup> A propósito: la rigidez estructural ósea es la *única* propiedad esquelética regulada en for-

ma retroalimentada en *todos* los vertebrados. En congruencia con novedosas evidencias de otros obtenidas a niveles inferiores de complejidad biológica,<sup>44</sup> hemos demostrado que la eficiencia arquitectónica de la distribución del tejido así optimizada se potencia cuando su deformabilidad se torna crítica.<sup>22-24, 37</sup>

El mecanismo de acción del mecanostato, esencialmente *direccional*, sería suficiente *per se* para mantener niveles aceptables de resistencia estructural ósea, si no fuera por la obligada perturbación que producen sobre ese control los factores endocrino-metabólicos reguladores del equilibrio mineral del organismo (quinto nivel en la Figura 5b). De hecho, estos sistemas comparten los efectos blásticos y clásticos del mecanostato con una obligada prioridad biológica, porque las variables que ellos controlan integran o constituyen propiedades o funciones vitales para la subsistencia. Los efectos de esos factores siempre son de naturaleza *sistémica* (estimulaciones o inhibiciones globales, no puntuales, con el mismo signo en todos los sitios); es decir, *no direccional*, igual que los de otros agentes exógenos no mecánicos, como drogas y tóxicos. Sin duda, muchos factores humorales son necesarios para asegurar la salud esquelética durante toda la vida. Sin embargo, lejos de 'controlar' nada en todo el esqueleto (ni masa mineralizada, ni densidad, ni composición, ni formación, ni destrucción, ni modelación, ni remodelación, ni recambio son servocontrolados por sistema humoral alguno), el impacto de las variaciones de esos agentes sobre el control direccional ejercido por el mecanostato resultará *siempre perturbador* (nunca coadyuvante) de la eficiencia regulatoria de la calidad estructural ósea.<sup>35</sup> Precisamente, las alteraciones de esos reguladores constituyen las causas de *todas* las osteopenias y osteoporosis conocidas que no reconozcan etiologías primarias (específicas de las células óseas) o por desuso.

Este razonamiento nos lleva a una conclusión que puede sorprender a más de uno.

Simplificando en extremo (Figura 4), podemos proponer que:

Las *osteoporosis* son deterioros puros del *diseño* (no la masa) de la *estructura* ósea derivados del fracaso de la *organización* direccional (biomecánica) de su mantenimiento.

Esta definición ofrece una interesante connotación terapéutica. Todo tratamiento de una *osteopenia* dirigido a mejorar la eficiencia estructural (resistencia a la fractura) de cualquier hueso debe contemplar *siempre* la necesaria estimulación mecánica *direccional*, tanto en el sentido determinado por las cargas impuestas por su uso corriente, como en el correspondiente a las fuerzas que podrían fracturarlo. Ya se está reuniendo evidencia clínica preliminar en este sentido.<sup>45,46</sup>

Dicho de otro modo, y en un sentido más amplio, cualquier tratamiento farmacológico exitoso orientado solo a mejorar *sistémicamente* (esto es, metabólicamente, sin una orientación espacial determinada) el *balance de masa* ósea, está limitado a lograr solo incrementos densitométricos transitorios de masa mineralizada, *sin correlato biomecánico*. Así, en esos casos, no tendría por qué manifestarse obligadamente una correlación significativa entre la masa de mineral y la resistencia de un hueso. Por caso, engrosar tramas trabeculares desconectadas incrementaría significativamente la masa, con un impacto mecánico nulo. Y, en contraste, proteger *pequeñas* porciones de tejido mineralizado que estén manteniendo la integridad de la trama sería *altamente relevante* para mantener intacta su resistencia a la fractura, sin cambios densitométricos ostensivos. En pocas palabras, la idea rectora de todo tratamiento debe tener en cuenta tanto la *estructuralidad* (basada en la *organización*), como la *regionalidad* (limitación natural biomecánica de la manifestación de todas las interacciones referidas) y la *temporalidad* (carácter siempre transitorio de todos los efectos) involucradas en el análisis

de la eficiencia mecánica de cada hueso.<sup>47</sup> En última instancia, todo osteólogo debería tener permanentemente en cuenta que, por encima de un hueso (a nivel de complejidad *orgánico*) o de un esqueleto (a nivel de complejidad *sistémico*), está tratando a un paciente (a nivel de complejidad *individual*) en tanto interactúa con su entorno (a nivel de complejidad *ecosistémico*).

Si estas apreciaciones fueran desestimadas, ocurrirían frecuentemente situaciones similares a la planteada en el primero de los dos ejemplos referidos arriba. De hecho, todo 'hueso artificialmente ganado' (que sería, en principio, mecánicamente *'inútil'* hasta demostrar lo contrario) será eliminado rápidamente por el mecanostato al suspender el tratamiento, a menos que su uso cotidiano lo haya deformado, y lo continúe haciendo, con intensidad suficiente como para 'mover el amperímetro' de los osteocitos. O sea: 'a menos que el nuevo hueso *hubiera sido depositado en sitios mecánicamente relevantes*, y que el uso mecánico hiciera también lo suyo'.

También por eso, obviamente, los efectos *propios* de un tratamiento sistémico para osteopenias y osteoporosis deberían involucrar *la estimulación o la protección del trabajo* de los osteocitos.<sup>21,48</sup> Esta deseable propiedad farmacológica está compartida por los estrógenos<sup>49</sup> (indicación condicionada a otros criterios, que no analizamos aquí), la calcitonina<sup>50</sup> (que pocos indican porque es inyectable y relativamente poco potente), los bisfosfonatos<sup>51</sup> (que pueden contaminar los cristales y rigidizar demasiado al tejido, reduciendo su tenacidad<sup>52</sup>), y la PTH 'anabólica'<sup>53</sup> (que parece lo mejor para indicar a este respecto, aunque es inyectable y cara). De todos modos, ninguno de esos agentes está libre de la condena a la *restitución de la situación del hueso al estado inicial* luego de suspender el tratamiento, a menos que durante su transcurso se hubiera logrado neutralizar la afección (generalmente sistémica) determinante de la osteopenia causal de la fragilidad.

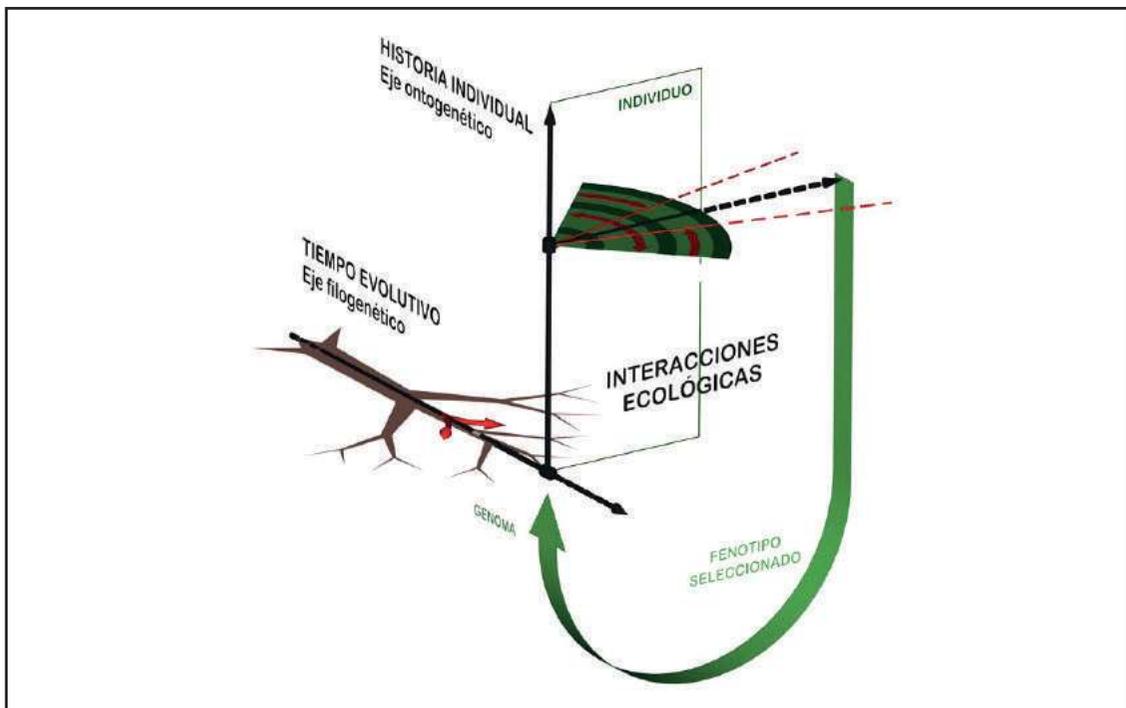


### La organización celular y las interacciones genético-ambientales (el enfoque sistémico)

Todo lo anterior ocurre en forma naturalmente inevitable, porque las relaciones funcionales referidas constituyen expresiones particulares de una característica biológica común a las estructuras de los huesos de todos los esqueletos, inherente a su organización, que es imposible soslayar (Figuras 3b, 5a y 5b): todos los procesos biológicos descritos arriba tienen lugar a nivel celular.

Recordemos que las células son las ‘unidades estructurales’ de todos los seres vivos; pero también constituyen sus ‘unidades de organización’. Esa ‘organización celular’ res-

ponsable de la eficiencia arquitectónica (direccional) de la estructura de cada hueso viene determinada filogenéticamente, en virtud de cambios transgeneracionales extremadamente lentos del genoma de cada especie (Figura 6, eje apuntando a la derecha). Para cada individuo de una especie dada, el desarrollo ontogenético (historia individual) del esqueleto respetará esa determinación ancestral, con su programa morfogenético específico de represiones y derrepresiones puntuales sucesivas del DNA (véase Figura 6, eje apuntando hacia arriba). Pero la modulación de cada una de esas represiones y derrepresiones, tanto durante el desarrollo como después



**Figura 6.** Representación esquemática de las relaciones entre la composición genómica de una especie vertebrada (eje “filogenético” horizontal, expresión proyectada del “árbol de la Evolución”) y la determinación de la resistencia de los huesos de uno de sus individuos por parte de factores epigenéticos (eje “ontogenético” vertical) y ecológicos (eje ambiental, al fondo). El fenotipo esquelético resultante (flecha verde) será responsable de la aptitud selectiva del portador para pasar su genotipo al genoma integral de la especie para la reiteración del ciclo reproductivo produciendo un nuevo individuo recombinado, un paso más adelante en el prolongado proceso selectivo/evolutivo hacia la determinación eventual de una nueva especie.

de completado este, dependerá permanentemente del entorno *epigenético*, que determinará la *expresión final* de las características estructurales (es decir, el *fenotipo*) de cada hueso (Figura 6, eje apuntando hacia el fondo). Y sobre ese fenotipo influirán, adicionalmente, los dos entornos: mecánico (*direccional*) y sistémico (*no direccional*) referidos antes (Figuras 5a y 5b). Nótese que las posibilidades de que el individuo implicado transmita sus características *genotípicas* óseas a su descendencia, contribuyendo con ello a la constitución futura del genoma *de la población* de su especie, dependerán del triunfo de su... *fenotipo* óseo en la lucha por la supervivencia/trascendencia (véase Figura 6, asa 'de vuelta' hacia el eje filogenético). Y la eficacia competitiva de ese fenotipo dependerá siempre mucho más de la calidad del *diseño* de cada hueso que de la de su material mineralizado.

### De 'objetivos', 'respuestas' y 'preguntas' (el enfoque filosófico)

Esta no es una cuestión menor: ¿Afecta o no el entorno *epigenético* al trabajo regulatorio del mecanostato? Evidencia creciente por el 'sí, pero...', a la que hemos aportado recientemente,<sup>54-56</sup> sugiere que el mecanostato *no respetaría* 'leyes matemáticas generales' en su trabajo regulatorio, en cada sitio anatómico y en cualquier circunstancia de interacción de la estructura y el entorno mecánico del esqueleto, como lo sugería, un tanto vagamente, la llamada 'Ley de Wolff'.<sup>57</sup> En su lugar, el sistema constituiría 'un mecanismo regulatorio biológico tendiente a producir una estructura adaptada a las demandas mecánicas, *en tanto se respete su adecuación para la supervivencia según las pautas de la Selección Natural*'.<sup>58</sup>

Sintetizando y simplificando: el genoma de cada especie vendría a ser como la vitrina de trofeos del Club de la Vida, a la cual aportan preseas solamente los *fenotipos* individuales triunfadores en la lucha por sobrevivir y procrear. Entonces, si de huesos hablamos, cabe el planteo: los fenotipos triunfadores se-

rán predominantemente los de individuos a los que sus mecanostatos les habrán provisto adecuadamente lo necesario para que sus huesos *¿no se fracturen?... o... ¿los ayuden a sobrevivir y procrear...?*

Dicen que nunca hubo nada nuevo bajo el Sol. Nosotros acotaríamos que eso puede ser cierto, pero que esa cuestión solo habría podido plantearse luego del reciente advenimiento de *Homo sapiens*, una especie biológicamente 'pícaro', cuya estructura mental está organizada de tal forma que le permite proponer argumentos que pretendan *explicar por qué* nunca hubo nada nuevo bajo el Sol. Y también si realmente eso es cierto, o no. De acuerdo con el llamado 'Principio Antrópico'<sup>59</sup> (uno de los últimos 'productos' intelectuales sorprendentes de *Homo*), parece que los huesos, en cuanto *estructuras direccionales predecibles*, *no* constituirían nada nuevo bajo el Sol. Pero la *aptitud de nuestra mente preguntona* para desafiarnos a nosotros mismos a averiguarlo, sí. Precisamente, a esa inquietud trató de responder este artículo.

¿A qué pregunta responde, entonces, 'el hueso'? De acuerdo con lo analizado, y con el investigador que planteó originalmente la cuestión,<sup>1</sup> podríamos proponer que 'el hueso' constituiría la respuesta más adecuada al planteo de '¿Qué componente resistivo aportó la necesaria *rigidez direccional* a las estructuras biológicas de soporte de cada individuo vertebrado, *conforme las restricciones operativas y las modalidades de su organización forzadas por la Selección Natural*?'.

Una pregunta derivada, más pragmática, aunque quizá demasiado pretenciosa, sería: '¿Con qué elementos contaríamos nosotros -si acaso- para *modular a nuestra voluntad* el sentido biológico de la *organización* que gobierna la eficacia mecánica de la *estructura* de los huesos, que lleva ya 300 millones de años de supervivencia?'. Recordemos que, para modificar la *estructura* alterada de los huesos de nuestros pacientes, debemos sí o sí modificar la *organización* responsable de esa falla



(véase Figura 5a), en forma efectiva y permanente.

Desde Aristóteles sabemos que la *inteligencia consiste no solo en el conocimiento, sino también en la destreza para aplicar los conocimientos a la práctica...* y también (agregaríamos nosotros) en la picardía para advertir a tiempo nuestra incapacidad para lograrlo. Hasta hoy, parece que la asignatura 'picardía' la aprobamos *cum laude*, pero que 'capacidad' la llevamos previa.

### Colofón

Hermano Clínico: antes de utilizar tu lapicera, te invitamos a releer el último párrafo. Si aun

así persistiera tu optimismo por el desarrollo actual de las bases fisiopatológicas y biomecánicas de la terapéutica osteológica corriente, entonces te invitamos a releer todo el artículo.

*Mi Arquitectura es como un organismo vivo, es biológica.*

LE CORBUSIER

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: abril 2020  
Aceptado: junio 2020

### Referencias

1. Huiskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat* 2000; 197:145-56.
2. Havill LM, Coan HB, Mahaney MC, Nicoletta DP. Characterization of complex, co-adapted skeletal biomechanics phenotypes: a needed paradigm shift in the genetics of bone structure and function. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12:174-80.
3. Wainwright SA, Biggs WD, Currey JD, Gosline JM (eds). Mechanical Design in Organisms. London: Edward Arnold; 1976 [*Diseño Mecánico en Organismos*. Madrid: Blume; 1980].
4. Russell B (ed). Wisdom of the West. London: Aldus; 1960 [*La Sabiduría de Occidente*. Madrid: Aguilar; 1962].
5. Weinberg S (ed). Los Tres Primeros Minutos del Universo. Madrid: Alianza; 1980.
6. Kragh H (ed). Historia de la Cosmología. De los Mitos al Universo Inflacionario. Barcelona: Crítica; 2008.
7. Hogan CJ (ed). El libro del Big Bang. Introducción a la Cosmología. Madrid: Alianza; 2005.
8. Du Sautoy M (ed). Simetría. Un Viaje por los Patrones de la Naturaleza. Barcelona: Acantilado; 2009.
9. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA (eds). Skeletal Tissue Mechanics. New York: Springer; 1998.
10. Currey JD (ed). Bones. Structure and Mechanics. Princeton & Oxford: Princeton University Press; 2002.
11. Arroyo E (ed). Boltzmann. La termodinámica y la entropía. Barcelona: RBA; 2012.
12. Tavassoly I, Goldfarb J, Iyengar R. Systems Biology Primer: Basic methods and approaches. *Essays Biochem* 2018; 62:487-500.
13. Varela FG, Maturana HR, Uribe R. Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization and a model. *Curr Mod Biol* 1974; 5:187-96.
14. Hall BK (ed). Bones and Cartilage. Developmental and Evolutionary Skeletal Biology. 2<sup>nd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2015.
15. Ferretti JL. Biomechanical properties of bones. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds). Bone Densitometry and Osteoporosis. Berlin: Springer; 1998.
16. Ferretti JL, Capozza R, Cointy G. Propiedades biomecánicas óseas. En: Osteoporosis. Zanchetta J (ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. Pp. 39-50.

17. Fihrie DP. Measuring 'bone quality'. *J Musculoskel Neuron Interact* 2005; 5:318-20.
18. Warshaw J, Bromage TG, Terranova CJ, Enlow DH. Collagen fiber orientation in primate long bones. *Anat Rec* 2017, doi 10.1002/ar.23571.
19. Allison SJ, Poole KES, Treece GM, et al. The influence of high-impact exercise on cortical and trabecular bone mineral content and 3D distribution across the proximal femur in older men. *J Bone Miner Res* 2015; 30:1709-16.
20. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cel Evol Biol* 2003; 275: 1081-101.
21. Capozza R, Nocciolino L, Cointry G, Ferretti JL. Cooperación biofísico-bioquímica en el control direccional de la 'calidad estructural' ósea. *Actual Osteol* 2015; 11: 1136-50.
22. Ferretti JL, Spiaggi E, Capozza R, Cointry G, Zanchetta J. Interrelationships between geometric and mechanical properties of long bones from three rodent species with very different biomass. Phylogenetic implications. *J Bone Miner Res* 1992; 7(S2):S423-5.
23. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Montuori E, Zanchetta J. Determination of femur structural properties by geometric and material variables as a function of body weight in rats. Evidence of a sexual dimorphism. *Bone* 1993; 14:265-70.
24. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Zanchetta J. Interrelationships between densitometrical, geometric and mechanical properties of rat femurs. Inferences concerning mechanical regulation of bone modeling. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1389-93.
25. Di Masso R, Font M, Capozza R, Detarsio G, Sosa F, Ferretti JL. Long-bone biomechanics in mice selected for body conformation. *Bone* 1997; 20:539-45.
26. Vera MC, Ferretti JL, Abdala V, Cointry GR. Biomechanical properties of anuran bones: correlations with locomotor modes and habitat use. *J Anat* 2020; doi: 10.1111/joa.13161.
27. Frost HM. Structural adaptations to mechanical usage: 1. Redefining Wolff's Law: The bone modeling problem. *Anat Rec* 1990; 226:403-13.
28. Frost HM. Structural adaptations to mechanical usage: 1. Redefining Wolff's Law: The bone remodeling problem. *Anat Rec* 1990; 226:414-22.
29. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-91.
30. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. De la Osteología a la Osteomiología. Tres décadas de aportes originales continuos al análisis biomecánico osteomuscular. *Actual Osteol* 2018; 14: 125-47.
31. Ferretti JL, Capozza RF, Zanchetta J. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for noninvasive assessment of rat femur bending strength. *Bone* 1996; 18:97-012.
32. Cointry GR, Ferretti JL, Reina P, Nocciolino L, Rittweger J, Capozza R. The pQCT "Bone Strength Indices". Relative mechanical impact and diagnostic value of the indicators of bone tissue and design quality employed in their calculation in healthy men and pre- and postmenopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2014; 14:29-40.
33. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Dev* 2003; 124:269-79.
34. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Some roles of mechanical usage, muscle strength and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research. *Calcif Tissue Int* 1997; 62:1-7.
35. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporoses - Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. In: Orthopaedic Issues in Osteoporosis. An YH (ed). Boca Raton (FL): CRC Press; 2003.
36. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R. Regulación biomecánica y modulación endocrino-metabólica de la eficiencia estructural ósea. En: Zanchetta JR (ed). Osteoporosis. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. Pp 73-98.
37. Capozza R, Rittweger J, Reina P, et al. pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass density in the tibiae of healthy sedentary and trained men and women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2013; 13:195-205.



38. Ingber DE, Wang N, Stamenovic D. Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems. *Rep Prog Phys* 2014; 77. Doi:10.1088/0034-4885/77/4/046603.
39. Jansen KA, Atherton P, Ballestrin C. Mechanotransduction at the cell-matrix interface. *Semin Cell Devel Biol* 2017; 71:75-83.
40. Wasik AA, Schiller HB. Functional proteomics of cellular mechanosensing mechanisms. *Semin Cell Devel Biol* 2017; doi.org/10.1016/j.semcd.2017.06.019.
41. Reppe S, Darta HK, Gautvik KM. Omics analysis of human bone to identify genes and molecular networks regulating skeletal remodeling in health and disease. *Bone* 2017; 101:88-95.
42. Cho S, Irianto J, Discher DE. Mechanosensing by the nucleus: From pathways to scaling relationships. *J Cell Biol* 2017; 216:305-15.
43. Wallace IJ, Demes B, Judex S. Ontogenetic and genetic influences of bone's responsiveness to mechanical signals. In: Percival CJ, Richtsmeier JT (eds). *Building Bones: Bone Formation and Development in Anthropology*. Cambridge (UK): Cambridge Univ Press; 2017. Pp. 233-53.
44. Elosegui-Artola A, Oria R, Chen Y, et al. Mechanical regulation of a molecular clutch defines force transmission and transduction in response to matrix rigidity. *Nat Cell Biol* 2016 18:540-5. Doi:10.1038/ncb3336.
45. Armstrong MEG, Lacombe J, Wotton CJ, et al. The associations between seven different types of physical activity and the incidence of fracture at seven sites in healthy postmenopausal UK women. *J Bone Miner Res* 2019; 35: 277-90.
46. Goodman CA, Hornberger TA, Robling AG. Bone and skeletal muscle: Key players in mechanotransduction and potential overlapping mechanisms. *Bone* 2015; 80:24-36.
47. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Osteocitos mirando hacia arriba (o 'La estructura ósea vista desde abajo'). *Actual Osteol* 2014; 10:45-82.
48. Hughes JM, Petit MA. Biological underpinnings of Frost's mechanostat thresholds: The important role of osteocytes. *J Musculoskel Neuronal Interact* 2010; 10:128-35.
49. Frost HM. On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: A new model. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1473-7.
50. Fensenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone. Does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J* 2015; 8:180-7.
51. Bellido T, Plotkin L. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone* 2011; 49:50-5.
52. Reinwald AMR, Burr DB. Alendronate reduces bone toughness of ribs without significantly increasing microdamage accumulation in dogs following 3 years of daily treatment. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:354-60.
53. Capozza R, Ferretti JL, Ma Y, Meta M, Alippi R, Zanchetta J, Jee WSS. Tomographic (pQCT) and biomechanical effects of PTH(1-38) on chronically immobilized or overload rat femurs. *Bone* 1995; 17(4S):233S-39S.
54. Rittweger J, Ireland A, Lüscher S, Nociolino LM, Pilot N, Pisani L, et al. Fibula: The forgotten bone – May it provide some insight on a wider scope of bone *mechanostat* control? *Curr Osteoporos Rep* 2018; doi.org/10.1007/s11914-018-0497-x.
55. Birkhold AI, Razi H, Duda GN, Weinkamer R, Checa S, Willie BM. The periosteal bone surface is less mechano-responsive than the endocortical. *Nat Sci Rep* 2016; doi: 10.1038/srep23480.
56. Bergström I, Kerns JG, Törnqvist AE, et al. Compressive loading of the murine tibia reveals site-specific micro-scale differences in adaptation and maturation rates of bone. *Osteopor Int* 2017; 28:1121-31.
57. Pearson OM, Lieberman DE. The aging of Wolff's "Law": ontogeny and responses to mechanical bending in cortical bone. *Yearb Phys Anthropol* 2004; 47 63-9.
58. Bertram JE, Biewener AA. Bone curvature sacrificing strength for load predictability? *J Theor Biol* 1988; 131:75-92.
59. Alonso JM (ed). *Introducción al Principio Antrópico*. Madrid: Encuentro; 1989.

ACTUALIZACIONES / Review

## DE LA OSTEOLÓGÍA A LA OSTEOMIOLOGÍA: TRES DÉCADAS DE APORTES ORIGINALES CONTINUOS AL ANÁLISIS BIOMECÁNICO OSTEOMUSCULAR

José Luis Ferretti\*, Gustavo Roberto Cointry, Ricardo Francisco Capozza

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC) - Hospital Provincial del Centenario y Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Argentina.

*“Si, al efectuar un experimento, usted verifica una hipótesis propuesta, lo que ha hecho es efectuar una medición. Si el experimento no verifica la hipótesis, usted habrá protagonizado un descubrimiento.”*

**Albert Einstein**

### Resumen

En consonancia con la orientación tradicional de nuestras investigaciones, la Osteología está incorporando progresivamente el análisis estructural-biomecánico óseo y las interacciones músculo-esqueléticas. En este artículo se sintetizan los aportes originales del CEMFoC a la Osteología moderna en el terreno biomecánico en forma didáctica, para que el lector aprecie sus posibles aplicaciones clínicas. Los hallazgos aportaron evidencias sucesivas en apoyo de dos proposiciones fundamentales: a) los huesos deben interpretarse como estructuras resistentes, biológicamente servocontroladas (*“Los huesos tienden siempre a mantener un factor de seguridad que permite al cuerpo trabajar normalmente sin fracturarse”* – Paradigma

de Utah) y b) los huesos interactúan con su entorno mecánico, determinado principalmente por las contracciones musculares, en forma subordinada al entorno metabólico (*“Los huesos son lo que los músculos quieren que sean, siempre que las hormonas lo permitan”*). Los avances producidos se refieren, tanto cronológica como didácticamente, al conocimiento osteológico en general y al desarrollo de recursos novedosos para el diagnóstico no invasivo de fragilidad ósea, para distinguir entre osteopenias y osteoporosis, y para discriminar entre sus etiologías ‘mecánica’ y ‘sistémica’. Finalmente, el nuevo conocimiento se integra en la proposición de un algoritmo diagnóstico para osteopenias y osteoporosis. El espíritu general de la presentación destaca que la evaluación osteomuscular dinámicamente integrada genera un nuevo espacio de análisis personalizado de los pacientes para la atención de cualquier osteopatía fragilizante con criterio biomecánico.

**Palabras clave:** biomecánica ósea, osteopenia, osteoporosis, densitometría ósea, tomografía ósea, relaciones hueso/músculo, sarcopenia, dinamometría.

\*E-mail: [joseferretti@gmail.com](mailto:joseferretti@gmail.com)



## Abstract

### **FROM OSTEOLOGY TO OSTEO-MYOLOGY: THREE DECADES OF CONTINUOUS, ORIGINAL CONTRIBUTIONS TO MUSCULOSKELETAL BIOMECHANICAL ANALYSIS**

*In consonance with the traditional spirit of our studies, skeletal research is being progressively focused on the structural-biomechanical analysis of bone and the muscle-bone interactions. In this article, the CEMFoC's members summarize their original findings in bone biomechanics and their potential clinical applications. These findings provided evidence supporting two fundamental hypotheses, namely, A. bones constitute resistive structures, which are biologically servo-controlled ('Bones tend to maintain a safety factor which allows the body to function normally avoiding fractures' – the 'Utah paradigm'), and B. the interactions of bones with their mechanical environment mainly are determined by the contraction of local muscles – 'bone-muscle units'), and are subordinated to the control*

*of the metabolic environment ('Bones are what muscles wish them to be, provided that hormones allow for it'). The achievements in the field are presented in a chronological and didactical sequence concerning the general knowledge in Osteology and the development of novel resources for non-invasive diagnosis of bone fragility, aiming to distinguish between osteopenias and osteoporosis and the 'mechanical' and 'metabolic' etiology of these conditions. Finally, the integrated new knowledge is presented as supporting for a proposed diagnostic algorithm for osteopenias and osteoporosis. In general terms, the article highlights the dynamic evaluation of the musculoskeletal system as a whole, opening a new diagnostic field for a personalized evaluation of the patients affected by a bone-weakening disease, based on functional and biomechanical criteria.*

**Key words:** bone biomechanics, osteopenia, osteoporosis, bone densitometry, bone tomography, bone/muscle interactions, sarcopenia, dynamometry.

## Introducción

El Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC) acaba de cumplir 30 años de vida oficial (1987-2017). Sus estudios, iniciados en la práctica en 1984, estuvieron siempre orientados al análisis de la estructura de los huesos, de sus relaciones con su entorno mecánico, y de su regulación biológica, para mejorar el diagnóstico de la fragilidad esquelética según criterios biofísicos. Con esa finalidad, se analizaron: a) las relaciones entre las propiedades materiales y geométricas óseas para la determinación biológica de la resistencia a la fractura y b) las interacciones músculo-esqueléticas (unidades músculo-hueso), contribuyendo en ambas instancias al desarrollo del concepto de 'mecanostato óseo' introducido por Harold M. Frost, según se sintetiza a continuación.

## **A. ANÁLISIS DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS 'MATERIALES', 'GEOMÉTRICAS' Y 'ESTRUCTURALES' ÓSEAS (¿Qué son los huesos?)**

En los años 80, la composición y la estructura de los huesos se analizaban en forma estática, en términos de moléculas, densidades minerales y parámetros histomorfométricos, estudiando aisladamente osteoblastos y osteoclastos, y desconociendo la integración de la modelación y la remodelación en esquemas dinámicos, con sentido regulatorio. Contrastando con esa visión, nuestros trabajos intentaron asociar la estructura ósea con el entorno mecánico del esqueleto en forma dinámica, con sentido direccional. Contribuimos así a incorporar conceptos como fuerza, defor-

mación, estrés, calidad material, geometría y resistencia, destacando el papel central del osteocito y la participación accesoria de blastos y clastos como operarios de un sistema cibernético encargado de regular la eficiencia mecánica de la estructura ósea en función del uso cotidiano del esqueleto.

En los primeros trabajos determinábamos las propiedades mecánicas de huesos largos de pequeños animales empleando aparatos para pruebas destructivas de diseño y construcción propios. Luego utilizamos equipos estándar computarizados. El diseño geométrico de las secciones transversales diafisarias se analizó inicialmente mediante microscopía estándar grillada y, desde 1993, empleando tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT), de pequeño campo y alta resolución, que permitió medir también la DMO volumétrica del tejido cortical (vCtD) como correlato de su rigidez. Podían así estudiarse, por un lado, las propiedades mecánicas ‘estructurales’ de los huesos enteros: rigidez (resistencia a la deformación) y tenacidad (resistencia a la formación de resquebrajaduras), que configuran en conjunto su resistencia a la fractura; y, por otro, algunos aspectos de sus dos determinantes excluyentes: la *calidad mecánica* ‘intrínseca’ y la *distribución espacial* del tejido mineralizado ‘sólido’, según criterios originales para la época. Se distinguieron así tres ‘calidades’ óseas: la del material, la del diseño y la del hueso entero. Los primeros estudios publicados (1984-93) fueron pioneros en la materia, y el CEMFoC fue el primer laboratorio del mundo en combinar técnicas mecánicas y tomográficas, y luego también dinamométricas, para analizar biomecánicamente los mismos huesos. El conjunto de estos estudios (1984-2017) produjo los siguientes hallazgos originales en Osteología Básica, Experimental y Clínica.

### **1. Osteología Básica. Análisis de las propiedades materiales y geométricas como determinantes excluyentes de la resistencia ósea (¿Por qué los huesos son como son?)**

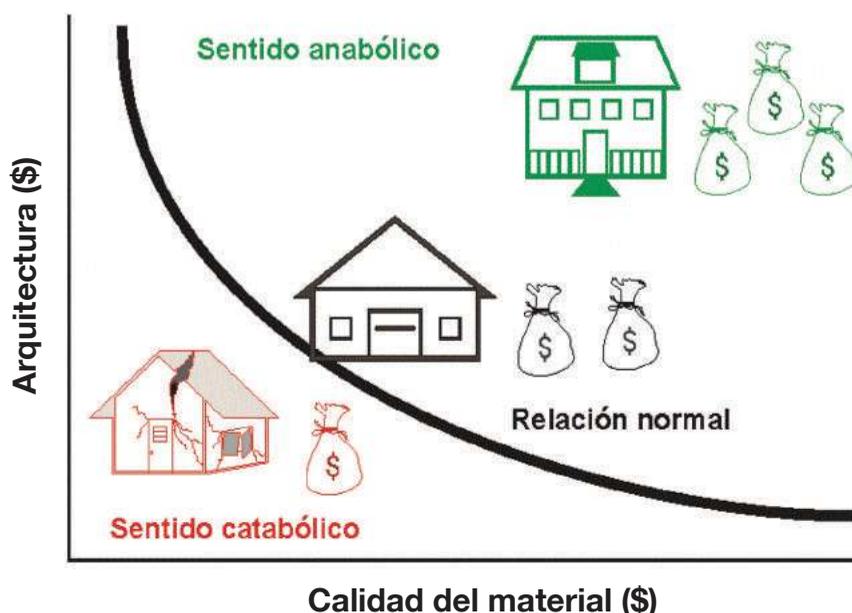
Está bien establecido que la regulación de las propiedades mecánicas óseas “estructurales” (rigidez, tenacidad y resistencia del hueso entero) depende de la correcta adecuación de la calidad mecánica del tejido mineralizado (propiedades “materiales”: rigidez y tenacidad intrínsecas) y de su distribución espacial (propiedades “geométricas”: diseño de tramas trabeculares y cortezas) (Figura1). El sistema retroalimentado encargado del correspondiente control biomecánico se denomina ‘*mecanostato* óseo’ y funciona a partir del sensado osteocítico de las minideformaciones locales del tejido mineralizado provocadas por el uso. En función de ellas, detectando las correspondientes señales de error (valores umbrales críticos de deformación del tejido), los osteocitos liberan mediadores hacia los osteoblastos y osteoclastos vecinos, direccionalmente orientados para disparar o modular localmente la formación o la destrucción de tejido mineralizado. De esa forma, el sistema añade o quita tejido duro en distintos sitios según corresponda, adecuando el diseño del hueso a su deformabilidad ideal. Esta regulación direccional, mecánicamente inducida, sería suficiente para controlar la resistencia ósea *per se*; pero el entorno endocrino-metabólico del esqueleto puede perturbarla en forma no direccional (sistémica) en función del equilibrio mineral, que es una condición más vital que el riesgo de fractura.



**Figura 1.** Factores materiales (a la izquierda, en verde) y geométricos (a la derecha, en azul) que determinan biológicamente la resistencia ósea (abajo) en forma excluyente. Las flechas gruesas esquematizan el circuito de funcionamiento del *mecanostato*.

Nuestros trabajos en este campo fueron de los primeros en evidenciar experimentalmente esta regulación. Uno de los desarrollos más fructíferos fue la definición de lo que llamamos ‘relaciones de distribución/calidad’ (d/c) y sus variables asociadas. Las relaciones d/c (Figura 2) se analizaron en huesos largos, correlacionando indicadores de la eficiencia de la distribución espacial del tejido cortical respecto de la resistencia a la flexión o a la torsión (‘momentos de inercia’ de las secciones transversales diafisarias, MI, y) con un indicador de su calidad mecánica (rigidez, aproximada por su densidad mineral volumétrica, vCtD, x). Las curvas d/c, que expresan siempre relaciones negativas de forma hiperbólica, describen cuán eficazmente está distribuido el tejido cortical en determinadas direcciones (en

términos de MI, en las ordenadas) en relación con la mayor o menor resistencia del tejido a ser deformado por una misma carga (en términos de vCtD, en las abscisas). En otras palabras: “cuánto momento de inercia ‘construye’ el hueso con la misma masa cortical en función del uso, para un mismo grado de ‘docilidad’ tisular a la deformación”. La posición gráfica de las curvas d/c experimentales, en relación con las determinadas en animales sanos, permitió distinguir desviaciones del control del diseño óseo por el *mecanostato* en sentido anabólico (arriba y/o a la derecha) o catabólico (abajo y/o a la izquierda), de la hipérbole, según el caso. A esta interpretación parcial del análisis de las relaciones entre variables involucradas en la regulación universal de la estructura de los huesos la denominamos ‘concepto d/c’.



**Figura 2.** Concepto de “distribución/calidad” (d/c). La determinación biológica de la resistencia ósea surge del control de una relación negativa (hiperbólica) entre la calidad (rigidez) del tejido óseo mineralizado (x) y su distribución espacial (y), similar a la que existe entre el costo de la calidad de los materiales (x) y del arquitecto contratado (y) para construir una casa.<sup>12</sup>

La primera evidencia de una relación d/c se obtuvo analizando huesos de especies diferentes, lo que nos permitió anticipar algunas de sus implicaciones filogenéticas.<sup>1</sup> Así, demostramos que las propiedades óseas estructurales están determinadas por las propiedades materiales y geométricas en función del peso corporal,<sup>2</sup> que las relaciones d/c describen cómo el entorno mecánico del esqueleto orienta espacialmente la modelación<sup>3-5</sup> y que al menos parte de su control por el *mecanostato* está genéticamente determinado.<sup>6\*</sup> Luego, analizando radios ultradistales de niños, niñas, hombres, y mujeres premenopáusicas (pre-MP) y postmenopáusicas (post-MP) sanos mediante pQCT, describimos el efecto modulador (positivo) de las hormonas sexua-

les sobre la evolución del diseño metafisario de los huesos largos durante el desarrollo y la adultez,\* después confirmado por otros. Complementariamente, analizando por pQCT utensilios fabricados con huesos de especies de la Patagonia por sus habitantes primitivos, verificamos una correspondencia recíproca entre la rigidez del material óseo empleado y la eficiencia del diseño de las herramientas producidas, sugiriendo que ya el hombre prehistórico había intuido la relación d/c para su elaboración.<sup>7</sup> Estos desarrollos se revisaron en coautoría con H.M. Frost.<sup>5,8-13\*\*</sup>

Una consecuencia práctica de esa elaboración fue que la determinación de la ‘masa ósea’ empleando DXA, sea como ‘contenido mineral óseo’ (CMO), o como

\* Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2003.

\* Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2000

\*\* Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2004



‘densidad mineral ósea’ (DMO de proyección ‘areal’, no volumétrica, como la determinada tomográficamente), pese a expresar aceptablemente la masa ósea mineralizada a los fines metabólicos, no era aplicable a la evaluación de la resistencia ósea o del riesgo de fractura. De hecho, al no reflejar directamente la calidad mecánica ni la distribución del tejido mineralizado, esos datos carecían del necesario correlato biomecánico.<sup>14,15</sup> Estas derivaciones entraron en conflicto con las recomendaciones del uso de *T-scores* densitométricos de DMO para diagnosticar ‘osteoporosis’ (‘fragilidad ósea osteopénica’ según el NIH) difundidas por la OMS, entonces en boga, pero que luego fueron perdiendo vigencia. Esta dificultad se obvió con el desarrollo de índices *tomográficos* de resistencia ósea, que se describen más abajo.

## **2. Osteología Experimental. Efectos farmacológicos sobre las propiedades mecánicas óseas (¿Los efectos nutricionales, hormonales, tóxicos y farmacológicos ‘pasan todos’ por el *mecanostato*?)**

Ya desde 1984 comenzamos a demostrar que los efectos de muchos tratamientos sobre las propiedades mecánicas óseas derivan de cambios inducidos en la eficiencia del *mecanostato* para controlar el diseño óseo, en función de la rigidez del tejido mineralizado (como lo expresan las curvas *d/c*) y del uso cotidiano del esqueleto, antes que de modificaciones directas de la masa ósea.

La demostración de diferentes períodos de recuperación para los efectos producidos por la restricción proteico/calórica sobre las propiedades materiales que para los que afectan las propiedades geométricas femorales de ratas jóvenes señaló el distinto significado biológico de esos dos atributos óseos.<sup>16,17</sup> La descripción original

de los efectos biomecánicos de los colecalciferoles sobre esas propiedades en fémures de pollo mostró la mayor eficiencia del 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> respecto del 25OHD<sub>3</sub> y del colecalciferol, y permitió proponer el uso del modelo estudiado como el primer bioensayo biomecánico de la actividad de un tratamiento osteoactivo.<sup>18,19</sup> La primera evidencia de que los efectos de la hipofisectomía y del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (hrGH) sobre las propiedades materiales del hueso cortical de rata joven se producen sobre su tenacidad, por maduración excesiva del colágeno, con una respuesta deficiente del *mecanostato*, surgió de la primera aplicación de curvas *d/c*.<sup>20\*</sup> La mejora del diseño diafisario como respuesta mecanostática a los efectos de la acumulación de aluminio sobre la rigidez del tejido mineralizado en fémur de rata, demostrada analizando relaciones *d/c*,<sup>21</sup> fue una de las primeras evidencias de un efecto sobre la calidad del material óseo independiente de la mineralización. El análisis de la interacción entre la diabetes experimental y el tratamiento con ranelato de estroncio en ratas demostró que sus efectos podían describirse en función del deterioro de la capacidad ósea de distribuir arquitectónicamente el tejido cortical de huesos largos a valores comparables de *vCtD*.<sup>22</sup>

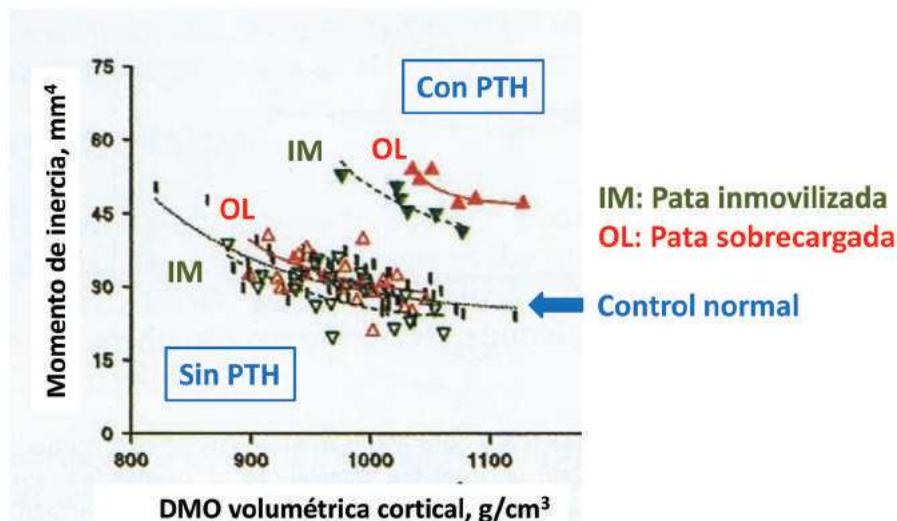
**Efectos de la PTH.** Ya en 1985 describimos los efectos de cambios en la secreción endógena de PTH inducidos por variación de Ca y Mg dietarios sobre la biomecánica femoral en ratas, como primera demostración de una interacción no mecánica (metabólica) con el funcionamiento del *mecanostato*.<sup>23</sup> Para analizar esa importante relación empleando PTH administrada en dosis anabólicas, utilizamos ratas con

\* Premio SIBOMM a la Investigación Básica, Quito, 2003

una pata inmovilizada y la otra sobrecargada (modelo de WSS Jee, Universidad de Utah), combinando por primera vez recursos histomorfométricos, tomográficos y mecánicos. Así, describimos en forma temprana los efectos positivos de la hPTH y de inhibidores remodelatorios (calcitonina, risedronato) sobre la modelación cortical, y demostramos su dependencia crítica de la estimulación mecánica<sup>24,25</sup> (Figura 3). Esto describió la primera interacción conocida (anabólica) de un tratamiento (PTH) con los efectos del entorno mecánico sobre el es-

queleto, con la participación del *mecanostato* verificada analizando relaciones d/c, luego apoyada por otros en modelos *in vitro*. Hoy sigue sosteniéndose que la PTH constituye el mejor tratamiento para mejorar una osteopenia generando masa ósea *de novo*, porque, además de sus efectos anabólicos, potencia el trabajo de los osteocitos dentro del *mecanostato*. Así, el nuevo material tiende a depositarse en sitios mecánicamente relevantes, siendo en consecuencia protegido por el sistema.

**Efectos de los glucocorticoides (GC).**



**Figura 3.** Relaciones de “distribución/calidad” (d/c) entre el momento de inercia para flexión (y) y la vDMO cortical (vCtD, x) de fémures de ratas con una pata trasera inmovilizada (IM) y la otra sobrecargada (OL), tratadas o no con PTH anabólica, respecto de controles sanos sin tratar.<sup>24,25</sup> El tratamiento interactúa positivamente con la actividad física.

Hacia 1995, el CEMFoC fue el laboratorio que más glucocorticoides diferentes (4) había estudiado en el mundo respecto de sus efectos biomecánicos óseos: cortisol (CTS), betametasona (BMS), dexametasona (DMS) y deflazacort (DFZ). En fémures de rata describimos, en forma original, deterioros combinados de las propiedades materiales y geométricas, resultantes de la superación de la capacidad compensadora del *mecanostato*. Para el CTS, esos efectos eran bifásicos: positivos en bajas

dosis y negativos en altas, correlativos con sus efectos sobre la absorción intestinal de Ca, y refirieron por primera vez la afectación del período de deformación plástica pre-fractura de un hueso por un tratamiento farmacológico.<sup>26</sup> En cambio, esos efectos fueron monofásicos-negativos para los rangos completos de dosis útiles de BMS<sup>27</sup> y DMS.<sup>28\*</sup> El estudio con DMS constituyó la primera referencia a una in-

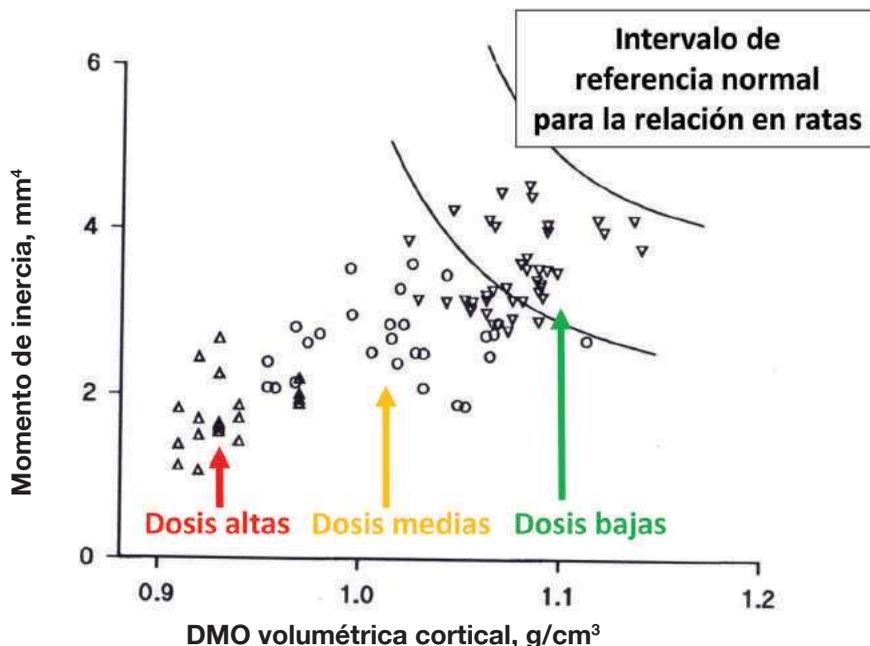
\* Premio Dr. R. Erasquin, UBA, 1994



teracción farmacológica (negativa) con el *mecanostato*, que fue verificada analizando relaciones d/c (Figura 4), y el primer reporte del uso combinado de pruebas mecánicas y pQCT en los mismos huesos. La primera comparación reportada de efectos biomecánicos óseos de distintos cor-

ticoides mostró una escala ascendente de agresividad: CTS<DFZ<BMS<DMS.\* Esto constituyó la primera descripción biomecánica integral de la osteoporosis corticoidea, con efectos deletéreos severos sobre el *mecanostato*.

#### Efectos de los bisfosfonatos (BP).



**Figura 4.** Las mismas relaciones de “distribución/calidad”, en fémures de ratas tratadas con distintas dosis de dexametasona, con referencia a ratas sin tratar, describen el efecto catabólico dosis-dependiente del tratamiento.<sup>28</sup>

Hacia 1995, el CEMFoC había estudiado los efectos biomecánicos óseos de más BP diferentes (5) que ningún otro laboratorio en el mundo: etidronato (EHDP), pamidronato (APD), olpadronato (OPD), alendronato (ALN) y risedronato (RIS). Esto incluyó la primera descripción de los efectos de un BP (APD) sobre las propiedades materiales, geométricas y estructurales óseas en conjunto, en 1990.<sup>29\*</sup> Este estudio, en particular, reveló una llamativa disociación entre efectos de un mismo fármaco sobre la rigidez de un hueso, por

un lado, y sobre su diseño y su resistencia, por otro (anticipo de los efectos específicos de los BP sobre el tejido duro), y también alertó sobre el carácter ‘anabólico’ de los efectos en dosis bajas, relegando el clásico efecto ‘anticatabólico’ solo a dosis altas. Además, describió la primera interacción (positiva) de un tratamiento con el *mecanostato* por corrimiento de su *setpoint*, que podía evaluarse analizando la relación d/c. Estos resultados, contrastantes con el tradicional efecto puramen-

\* Premios AMAIFA, Bs.As., 1990-91 y 1991-92

\* Premio International Conference on ‘Steroids & Bone’, Florencia, 1995

te 'antiosteoclástico' de los BP, motivaron estudios de otros investigadores (Plotkin, Parfitt, Boland, Bellido) que demostraron efectos positivos originales de los BP sobre osteoblastos y osteocitos. En congruencia con esa interpretación, demostramos que el APD atenúa los efectos deletéreos de la betametasona;<sup>30</sup> que el RIS impide el deterioro trabecular inducido por inmovilización,<sup>25</sup> y que el OPD y el ALN previenen la fragilidad ósea inducida por ovariectomía.<sup>31,32\*</sup> Estos últimos estudios reportaron las primeras evidencias de efectos positivos simultáneos de un BP sobre las dos propiedades materiales óseas relevantes para la determinación de la resistencia 'estructural': la rigidez y la tenacidad del tejido, y motivaron la primera revisión publicada de los efectos biomecánicos de los BP en 1995.<sup>33</sup> También dieron lugar a una Familia Internacional de Patentes de los efectos del OPD sobre propiedades materiales óseas<sup>34</sup> y a la primera descripción integral de las propiedades farmacológicas del OPD.<sup>35</sup> Recientemente se confirmó que los efectos positivos del OPD sobre la resistencia de hueso no-remodelante (cortical de rata) pueden también producirse *mejorando* la tenacidad del tejido mineralizado por una optimización de su arreglo microestructural, en paralelo con la referida interacción positiva sobre el *mecanostato* respecto de la modelación cortical.<sup>36</sup> Hasta entonces, los mecanismos de acción de los BP se consideraban mayormente anti-remodelatorios, aun cuando su impacto mecánico no correlacionara con los cambios densitométricos inducidos. Estos estudios añadieron a esa posibilidad 1) los efectos positivos sobre las propiedades materiales óseas, con impacto sobre el período de deformación plástica pre-fractura del hueso y 2) la interacción positiva del BP con el *me-*

*canostato*, soportada por evidencias de efectos sobre los osteocitos. Esta y otras observaciones sugirieron, a contracorriente con las concepciones del momento, que la resistencia ósea puede mejorarse sin afectar la mineralización tisular<sup>37</sup> como está ampliamente confirmado ahora.

### 3. Osteología Clínica (¿Cómo traducir ese conocimiento a la práctica médica?)

Durante los últimos 20 años, el conocimiento adquirido nos permitió fundamentar el desarrollo de nuevos recursos no invasivos para evaluar la resistencia de algunos huesos humanos, como derivaciones del 'concepto-distribución/calidad' (d/c).

**Curvas "Z-scorizadas" de relaciones de distribución/calidad.** La "Z-scorización" de curvas de referencia de relaciones d/c [MI (y) vs. vCtD (x)] determinadas empleando pQCT en diáfisis de huesos largos de hombres y de mujeres pre-MP y post-MP sanos<sup>38</sup> permitió evaluar la aptitud del *mecanostato* para optimizar el diseño diafisario. De hecho, una desviación del dato de un paciente respecto de la gráfica d/c de referencia, cuantificada por su Z-score (negativo o positivo), es hasta hoy el único recurso conocido para evaluar la eficiencia regulatoria de su *mecanostato*, con especificidad de sitio óseo.

**Z-scores de distribución/calidad en pacientes con metabopatías crónicas.** Estudiando con pQCT las tibias de pacientes cirróticos o hemodializados crónicos demostramos que los indicadores de las propiedades mecánicas corticales y trabeculares se afectan en función de la severidad de la enfermedad (CHILD score, TRAP-5b sérica).\*\* Pero también vimos que los Z-scores de la relación d/c arrojaron valores dispersos, identificando casos con distintos grados de afectación de la eficiencia del *mecanostato* estimada de esa forma (Figura 5), *con independencia de*

\* Premio AMAIFA, Bs. As., 1995-96

\* Premio SAO, Bs. As., 2012

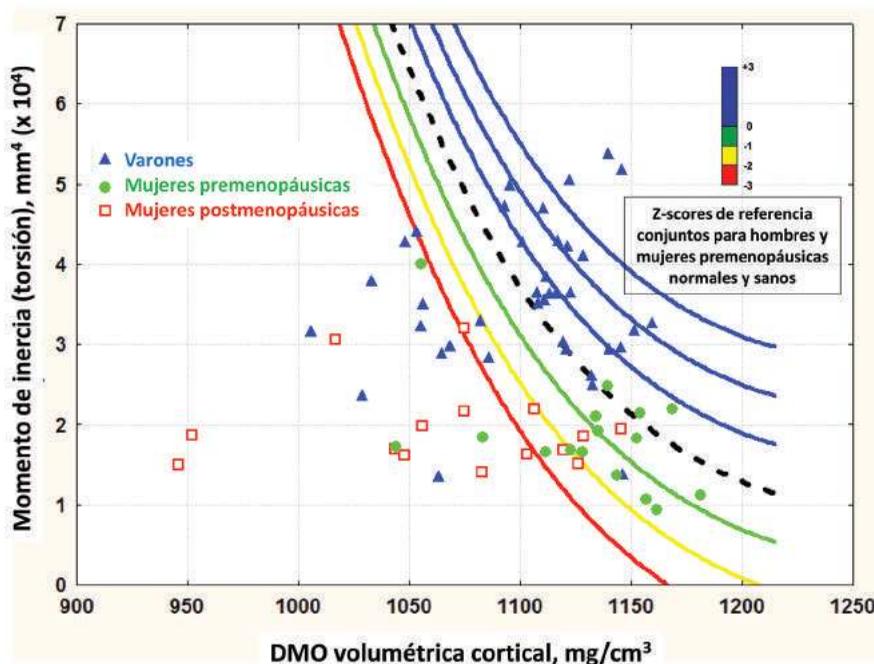
\*\* Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2013



otros indicadores. Es decir, las relaciones d/c permitirían distinguir pacientes con mayor o menor riesgo de fracturas corticales, independientemente de su masa ósea. Este recurso debería validarse ahora, verificando que los Z-scores d/c correlacionen con la incidencia de fracturas (corticales) más ajustadamente que los T-scores de DMO (DXA) en estudios prospectivos. Además, en lo que fue la primera descripción biomecánica ósea en

pacientes de enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial (ECRM), detectamos un déficit del crecimiento óseo y un incremento de la mineralización del tejido (alta vCtD), con una respuesta insuficiente del *mecanostato* (bajos MI), que redujeron la resistencia diafisaria a la flexión y torsión por alteración del diseño, demostrada analizando curvas d/c.\*

**Desarrollo de indicadores no invasivos de resistencia ósea.** Tal vez nuestro desarro-



**Figura 5.** Relaciones d/c determinadas en hombres y en mujeres pre-MP y post-MP hemodializados, con referencia a la gráfica “Z-scorizada” para hombres y para mujeres pre-MP normales en conjunto. La distribución irregular de valores normales o reducidos de la relación indicaría distintos grados de fragilidad ósea cortical determinados por la enfermedad, derivados de un deficiente control del diseño óseo cortical por el *mecanostato*.

llo diagnóstico original más significativo fue el cálculo de los llamados ‘índices de resistencia ósea’ (*Bone Strength Indices*), cuya sigla (BSI) fue adoptada internacionalmente para designar cualquier tipo similar de indicador. La forma hiperbólica de las curvas d/c nos sugirió que *el producto* de la ordenada (MI) por la abscisa (vCtD) de cualquiera de sus puntos debería, además de resultar relativamente constante, correlacionar significativamente con la resistencia del hueso estudiado, mu-

cho mejor que como lo haría un simple dato de DMO (DXA) en el mismo sitio; y así lo demostramos, en fémures de rata desafiados en flexión.<sup>39\*\*</sup> De esa observación surgió el primer indicador no invasivo de resistencia ósea,  $BSI = MI \times vCtD$ , del cual se pueden calcular variantes para la resistencia diafisaria a la flexión anteroposterior o lateral o a la torsión,

\* Premio Dr Günther Fromm, AAOMM, 2015)

\*\* Premio International Conference on Calcium Regulating Hormones -ICCRH-, Melbourne, 1995

según el MI seleccionado para el cálculo, con amplias posibilidades de aplicación.<sup>11,13, 40-47</sup> La validez de los BSI estaría obviamente restringida a la mediodiáfisis femoral de rata que les dio origen; pero su empleo se ha extendido a la evaluación de otros sitios óseos en múltiples especies, incluido el hombre. Una derivación más ubicua del BSI, el Stress Strength Index (SSI), evalúa la resistencia a la torsión de huesos largos en distintos puntos de sus diáfisis.<sup>40</sup> El cálculo automático de los BSI, del SSI, y de los necesarios MI, fue incorporado por los fabricantes (Stratec, Alemania) al software incluido en los equipos de pQCT a partir de 1993, sobre la base de nuestros desarrollos.

**Análisis del comportamiento independiente de los componentes de los BSI.** El análisis de las contribuciones relativas de la vCtD y los MI al valor de los BSI en distintos individuos puede evaluar el estado relativo de la calidad y de la distribución de su tejido mineralizado en forma independiente de otros factores etiopatogénicos de la fragilidad estudiada, contribuyendo de esa forma a mejorar su interpretación.<sup>48</sup> Para corroborarlo, demostramos, en radio distal humano, que sus MI pueden discriminar entre individuos sanos y con fractura de Colles con aceptables valores de *ROC-analysis*,<sup>49</sup> y que la PTH intermitente los mejora, compensando mecánicamente el posible deterioro trabecular por exceso remodelatorio.<sup>50</sup> La vCtD es naturalmente menos variable que los MI, pero el análisis de la distribución intracortical de sus valores (que puede detectar discontinuidades de las subáreas más densas) puede constituir un indicador de resistencia ósea en mujeres post-MP.<sup>51</sup> El diagnóstico de la afectación particular de uno u otro de los componentes del BSI puede orientar también la terapéutica del caso, mejorando su especificidad.

**Interpretación general de las relaciones biomecánicas entre propiedades óseas.** Los referidos desarrollos nos permitieron proponer, con argumentos originales, que la determinación biológica de la estructura re-

sistiva de los huesos depende *mucho más de la distribución que de la calidad mecánica* de su tejido duro, y responde generalmente a mecanismos que reconocen una alta *direccionalidad*, establecida específicamente por *vectores de carga*.

## B. ANÁLISIS DE LAS INTERACCIONES ENTRE MÚSCULOS Y HUESOS

### (¿Qué es la 'unidad músculo-hueso'?)

Al mismo tiempo que jerarquizamos la importancia de los factores biofísicos *direccionales* en la determinación de la eficiencia arquitectónica de la estructura ósea, evidenciamos que esa direccionalidad está mucho más fuertemente orientada por las contracciones de los músculos que afectan a los huesos que por la carga pasiva del cuerpo. La investigación de esta interacción entre músculos y huesos fue encarada, al principio, analizando las relaciones *antropométricas* entre las *masas* muscular y ósea determinadas por *DXA*. Luego se complementó ese análisis mediante el estudio de las *relaciones biomecánicas estáticas* entre descriptores tomográficos de la *calidad mecánica* ósea y de las *áreas de las secciones* musculares adyacentes, determinados empleando *pQCT*. Últimamente, esos estudios se ampliaron con el análisis de las *relaciones biomecánicas dinámicas* entre músculos y huesos, complementándolos con determinaciones directas, *dinamométricas*, de la *fuerza* muscular, en individuos que manifestaban distintos *grados de uso* de la musculatura estudiada.

Estos crecientes niveles de interpretación de las interacciones músculo-hueso (masa > estructura > fuerzas > uso) se asocian, respectivamente, a la interpretación de los conceptos clínicos de *sarcopenia* (déficit de *masa* muscular), *dinopenia* (falta de *fuerza* muscular) e *hipoactividad física* (falta de *uso* de la musculatura), cuya importancia en la determinación biológica de la eficiencia *estructural* (direccional) de los huesos afectados (osteoporosis) se incrementa progresivamente en ese orden.

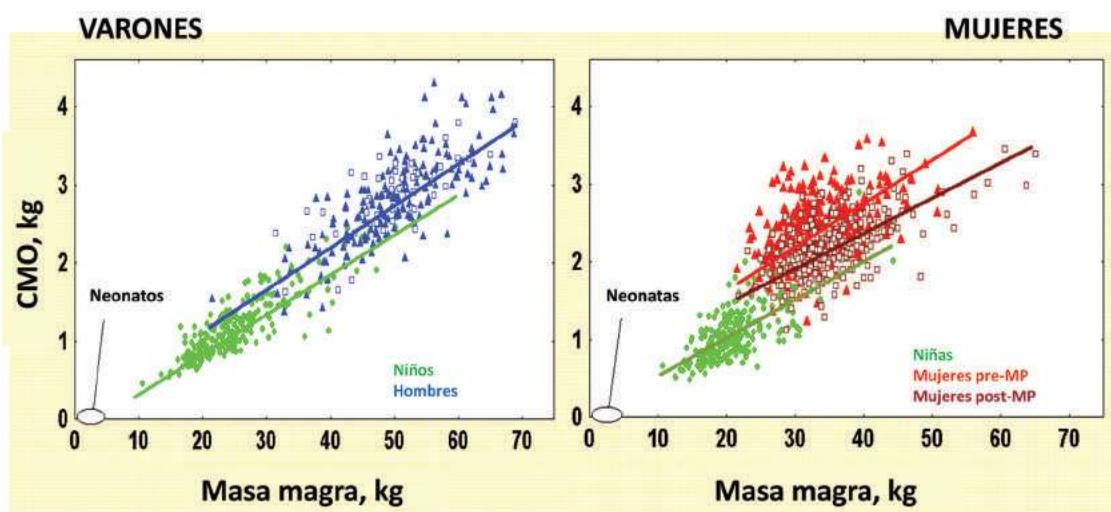


El Grupo del CEMFoC, en colaboración con la *International Society of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* (ISMNI, Berlín) y con H.M. Frost, fue pionero en jerarquizar la relevancia de las contracciones musculares regionales como componentes del entorno mecánico que determina las propiedades estructurales de cada hueso móvil.<sup>9-12,52</sup> Esta idea está convalidada por la creciente tendencia actual a investigar las interacciones músculo-hueso en relación con la definición y la descripción clínica del concepto *antropométrico* de sarcopenia. De hecho, sería preferible que las investigaciones se orientaran progresivamente al *análisis biomecánico* (estático y dinámico) de las interacciones músculo-esqueléticas, que constituyen los determinantes estructurales óseos más eficaces. Nuestros estudios originales de Osteología Básica y Clínica han tratado de respetar sucesivamente esa orientación, según sigue.

### 1. Osteología Básica. Análisis fundamental de la proporcionalidad hueso/músculo (¿Los huesos son lo que los músculos ‘quieren que sean’?)

**Proporcionalidad hueso/músculo (h/m) antropométrica analizada empleando DXA.**

La proporcionalidad entre las masas ‘ósea’ (CMO, y) y ‘muscular’ (magra, MM, x) del cuerpo entero, ajustada o no a la masa grasa, determinada en 1450 niños, hombres y mujeres pre-MP y post-MP sanos, fue lineal y paralela en todos los grupos, apoyando la existencia de un mismo *mecanostato* en todo *Homo sapiens*. Y sus ordenadas, crecientes en el orden: [niños y niñas < hombres y mujeres post-MP < mujeres pre-MP], expresaron la interferencia positiva de las hormonas sexuales sobre la correspondiente regulación biomecánica<sup>53</sup> (Figura 6). Esa observación se extendió luego a más de 3000 hombres y mujeres colombianos, incluyendo determinaciones en miembros superiores e inferiores.<sup>54\*</sup> Con esos datos como referencia, confeccionamos cartas *Z-scorizadas* de las relaciones CMO/MM, con especificidad de sexo y estado reproductivo<sup>55\*\*</sup> y desarrollamos un utilitario de *software* para el cálculo de *Z-scores* individuales. Luego propusimos que los *Z-scores* de las relaciones h/m podían diferenciar entre osteopenias de etiología *mechanica*, con valores normales (‘fisiológicas’ o ‘por desuso’, según Frost), con tratamiento predominantemente fisiátrico, o *metabólica*, con valores bajos (‘verdaderas’ para Frost, sean primarias o



**Figura 6.** Relaciones densitométricas “hueso/músculo” (CMO/masa magra) en cuerpo entero de 1450 niños, niñas, hombres, y mujeres pre-MP y post-MP normales.<sup>53</sup>

\* Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2002; Premio Int Soc of Musculoskeletal & Neuronal Interactions –ISMNI–, Grecia, 2004; Premio IBMS, Osaka, Japón, 2003

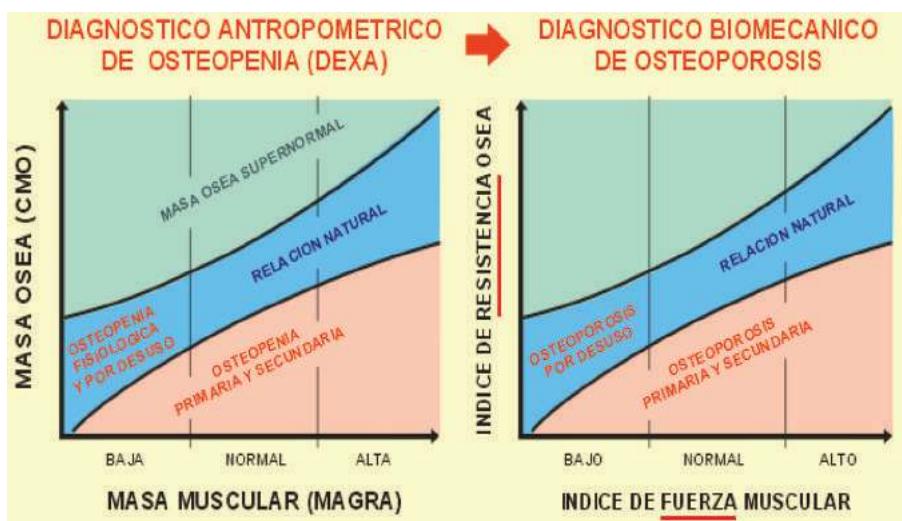
\*\* Premio Dr. Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2005; Premio IOF, Isla Margarita, Venezuela, 2004

secundarias a disendocrinias), con tratamiento predominantemente farmacológico (Figura 7, izq.). Estos desarrollos, presentados en INNOVAR 2012, se difundieron y aplicaron ampliamente.<sup>9,11,12,42,44-47,56,57</sup> El reciente análisis de más de 4000 niños/niñas, hombres y mujeres pre-MP y post-MP mexicanos sanos confirmó lo anterior, demostrando que la MM es un determinante independiente del CMO más significativo que la masa grasa, el peso, la talla y/o la edad. También describimos en forma original la influencia predominante del

estadio Tanner-III (coincidente con el brote de crecimiento corporal) en la determinación de las diferencias sexuales en la proporción h/m y desarrollamos nuevas cartas Z-scorizadas de referencia, discriminadas ahora para niños y niñas contemplando su estado de desarrollo puberal.\*

**Demostración del carácter biomecánico de la relación h/m empleando DXA y pQCT.**

El análisis de la relación CMO(y)/MM(x) (DXA) en los miembros superiores de 600 hombres y mujeres pre-MP y pos-MP colombianos de



**Figura 7.** Izquierda: aplicación de las relaciones densitométricas determinadas según la figura 6 al diagnóstico diferencial entre osteopenias ‘fisiológicas’ o ‘por desuso’ (mecánicas) y ‘primarias’ o ‘secundarias’ (metabólicas). Derecha: contraste de lo anterior con una determinación tomográfica de la relación h/m según indicadores tomográficos de resistencia ósea y de fuerza muscular (no de masa densitométrica), que extendería esa diferenciación a las osteoporosis del mismo tipo.<sup>12,44</sup>

hábitos rurales (R) o urbanos (U) demostró: 1) la correspondencia biomecánica entre la fuerza del puño (y) y la MM(x), independiente del sexo y de la condición R/U, y 2) la asociación también biomecánica entre el CMO (y) y la fuerza del puño (x), con ordenadas más altas para hombres que para mujeres, y también mayores para R que para U en hombres y mujeres pre-MP, pero no post-MP. Esto verificó que la masa ósea no solo depende de la masa, sino también de la fuerza de la

musculatura regional y del uso que se hace de ella (input del mecanostato), y que esta relación es hormono-dependiente (setpoint del sistema).\*\*

El uso de pQCT, más adecuado que el de DXA para analizar las relaciones biomecánicas h/m (Figura 7, der.), fue aplicado en for-

\* Premio Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2016  
 \*\* Premio Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2017



ma pionera por el CEMFoC, que fue considerado un centro de referencia por ofrecer un conjunto original de bases racionales para su interpretación.<sup>4,5,11,40-47,57</sup> Entre otros estudios, demostramos que los indicadores óseos de calidad del diseño y de resistencia están más fuertemente determinados por factores mecánicos, como la fuerza muscular regional (estimada por el área muscular de corte del scan) y la longitud de la palanca ósea, que por el peso, la talla o la edad. Además, verificamos que la vCtD, solo sensible a la edad de menopausia, sería un factor *determinante* de la resistencia ósea, antes que una variable *determinada* por los confundidores analizados.<sup>58\*</sup> También efectuamos una descripción tomográfica integral (cortes cada 5% de longitud) de la tibia humana en hombres y mujeres sanos de hábitos sedentarios.<sup>59\*\*</sup> Demostramos así la progresión de la adaptación del hueso a la compresión, de uniaxial a biaxial del tobillo a la rodilla, y la adaptación a la flexión y a la torsión hacia la mediodiáfisis, y que esta última propiedad crece con el grado de ajuste de las relaciones d/c determinadas en cada sitio. Otros estudios similares en corredores entrenados mostraron mejoras en la geometría diafisaria (MI), con impacto positivo sobre la resistencia ósea (BSI).<sup>38,60-62\*\*\*</sup> En contraste, la inmovilización prolongada deterioró la masa ósea tibial, con variación temprana de los indicadores metabólicos,<sup>63</sup> alterando progresivamente la estructura trabecular y el diseño diafisario (MI) en forma recuperable<sup>64</sup> y con alta especificidad de sitio. De modo que sus efectos no fueron exactamente simétricos respecto de aquellos ejercidos por la sobrestimulación mecánica del mismo hueso.<sup>65,66</sup>

La dinamometría (fuerza del puño para miembros superiores, plataforma de piso para inferiores) complementó esta informa-

ción con datos genuinos de fuerza muscular, porque puede calcular la fuerza efectivamente ejercida sobre un hueso dado en esfuerzos fisiológicos máximos. Sabiendo que el estrés específico del tejido mineralizado óseo es de 180 MPa (18 kg/mm<sup>2</sup>), se puede estimar cuánta masa mineralizada (CMO) *debería contener* una rodaja ósea típica (p. ej., la diáfisis tibial a un 14% de su altura, que soporta casi únicamente compresión uniaxial) en un individuo determinado, para resistir una carga X veces superior sin fracturarse (CMO mínimo *necesario* para alcanzar un *factor de seguridad* de X). Entonces, determinando por pQCT el CMO *real* del individuo en ese sitio, se puede calcular, sobre la base de la proporción entre este y el CMO teóricamente necesario calculado antes, qué porcentaje de ese factor de seguridad está cubierto, empleando solamente datos del mismo sujeto (Figura 8). Este procedimiento provee un indicador no invasivo ideal para *evaluar la fragilidad ósea* en forma *direccional*, dato esencial para diagnosticar osteoporosis.

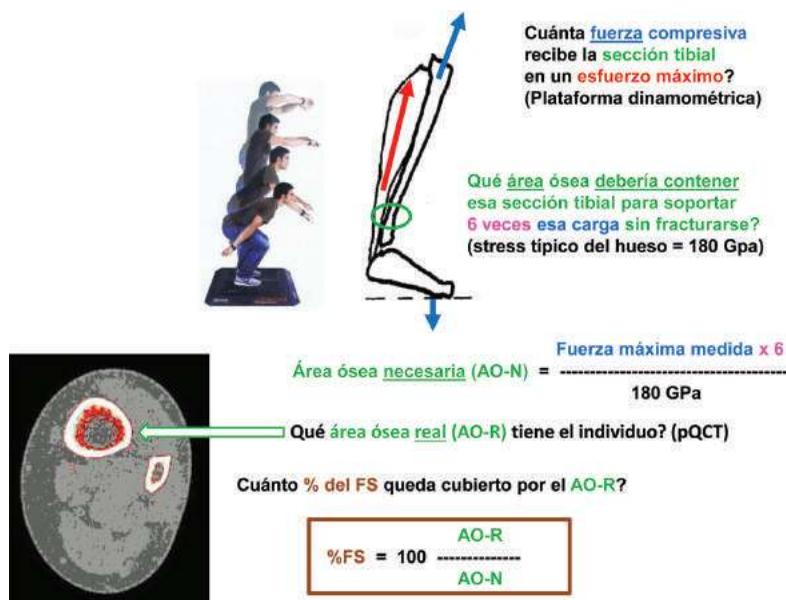
## 2. Osteología Clínica (¿Qué significan las relaciones hueso/músculo? ¿Pueden evaluarse?)

**Aplicaciones del análisis original de las relaciones antropométricas hueso-músculo (DXA).** En 208 niños afectados por el desastre de Chernobyl que fueron tiroparatiroidectomizados por carcinoma tiroideo, demostramos una interacción negativa de la fosfatemia sobre la proporcionalidad h/m, como primera referencia de un diagnóstico de osteopenia 'metabólica' aplicando los Z-scores desarrollados.<sup>67</sup> En bailarinas de ballet del Teatro Colón de Buenos Aires con extrema delgadez e hipertrofia muscular, los Z-scores de la relación h/m se redujeron en proporción con la calciuria, sugiriendo una dependencia estrogénica del fenómeno (datos de la Dra. Drnovsek, Hospital Ramos Mejía, Bs. As.). En mujeres obesas hiperinsulinémicas euglicémicas demostramos la asociación de valores altos de MM con bajos Z-scores

\* Premio Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2014

\*\* Premios Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2008 y 2010

\*\*\* Premio Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2012



**Figura 8.** Cálculo de la cobertura porcentual del ‘factor de seguridad’ a partir de la masa mineralizada (contenido mineral óseo, CMO) determinada por pQCT al 14% de altura tibial (sitio cortical que soporta compresión uniaxial casi pura), respecto de la necesaria para soportar 6 veces el valor de la carga compresiva producida por un esfuerzo fisiológico máximo (salto a máxima altura) determinada dinamométricamente.

h/m, en función del BMI, la hiperinsulinemia y el índice HOMA.\* En hombres y mujeres panhipopituitarios encontramos valores normales de Z-scores h/m tanto antes como después del tratamiento con rhGH, evidenciando efectos paralelos de la GH sobre ambos efectores, óseo y muscular (datos del Grupo KIM, Bs. As.). En mujeres post-MP demostramos que valores bajos de ambas variables, CMO y MM, se asocian con una mayor incidencia de fracturas ‘osteoporóticas’, especialmente de cadera, respecto de las que tienen reducido solo uno de ellos.<sup>68</sup>

**Aplicaciones del análisis original de las relaciones biomecánicas hueso/músculo (QCT, pQCT).** Estas relaciones se verificaron en varias circunstancias diferentes. Demostramos que el CMO y la vDMO de los cuerpos vertebrales (QCT) y el ángulo radiográfico de Cobb correlacionan significativamente tanto entre sí como con el área seccional de

los músculos periespinales, con pendientes decrecientes con el tiempo de menopausia.\* Y en pacientes celíacos demostramos la interacción de factores metabólicos (no-mecánicos) con la determinación biomecánica de la estructura ósea y un dimorfismo sexual de los efectos óseos de la enfermedad.<sup>69\*\*</sup> En los pacientes dializados referidos antes, el deterioro óseo cortical fue prevenido significativamente por su grado de actividad física. En niños con osteogénesis imperfecta encontramos conservadas las asociaciones naturales de diferentes propiedades óseas, entre sí y con el grado estimado de estimulación mecánica (score de actividad), sugiriendo que el *mecanostato* permanecería activo en estos pacientes. Eso justificaría la indicación de tratamientos fisiátricos controlados, dirigidos a mejorar la resistencia ósea.<sup>\*\*\*</sup>

\* Premio Dr. Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2001

\* Premio International Congress of Radiology, Roma, 2000

\*\* Premios SAO, Bs. As., 2000, y Alge-Solway, Lima, 2001

\*\*\* Premio SIBOMM a la Investigación Clínica, Quito, 2003



### DERIVACIONES PRÁCTICAS (¿Qué son realmente las osteopenias y las osteoporosis?)

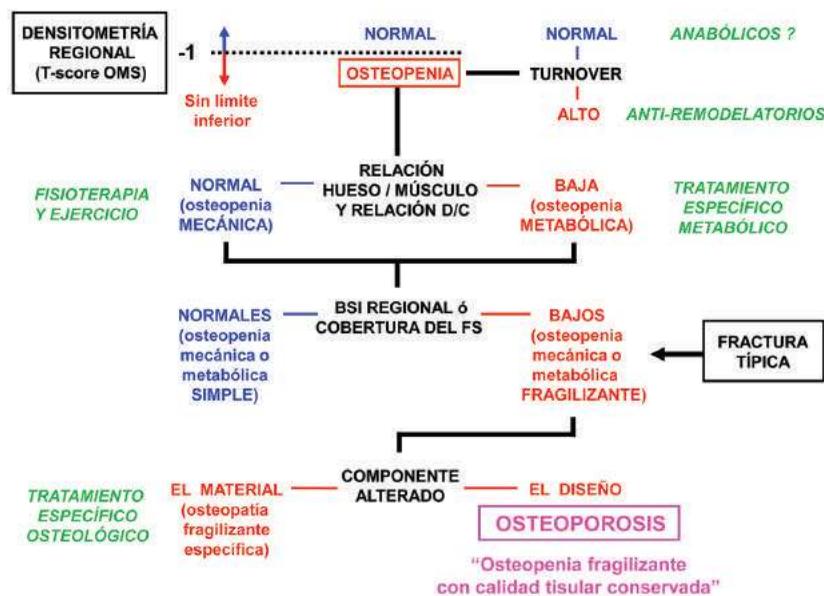
La tabla 1 muestra las posibilidades diagnósticas no invasivas de las dos técnicas absorciométricas más difundidas (DXA y pQCT)

en relación con lo antedicho. La importancia de los desarrollos originales descritos para interpretar cualquier osteopatía fragilizante puede apreciarse integralmente, si se tiene en cuenta la secuencia de criterios que ellos contribuyeron a establecer, esquematizada en la figura 9:

**Tabla 1.** Posibilidades técnicas de las dos metodologías absorciométricas más difundidas: DXA y pQCT, para determinar las variables y propiedades óseas y musculares referidas.

QUÉ SE PUEDE ESTIMAR, CON QUÉ RECURSO, Y QUÉ NO SE PUEDE							
	Cantidad de mineral contenida en el hueso	Cantidad de 'masa ósea mineralizada'	'Calidad' del tejido	Diseño del hueso	Resistencia a la fractura	Estado del mecanostato	Relación h/m (osteopenia 'metabólica' o 'mecánica')
					Compresión	Otras	
DXA	Proyección (areal)	-	-	-	?	-	'Masa/masa' (cuerpo entero)
pQCT	Rodaja (volumétrica)	-	Rigidez (vCtD) solamente	Perímetros CtTh MIs	Área ó CMO cortical, vDMO trabecular	BSIs SSIs BR, SF	'Área/área'

Abreviaturas: h/m: Hueso/músculo, vCtD: Densidad mineral volumétrica cortical, CtTh: Espesor cortical, MIs: Momentos de inercia seccionales (para flexión y torsión), BSIs *Bone Strength Indices* (índices de resistencia ósea - para flexión y torsión), SSIs: *Stress Strength Index* (índice de stress y resistencia - para torsión), BR: *Buckling ratio* (inverso a la resistencia a la flexión por compresión axial), SF: *Safety factor*: Factor de seguridad (relación entre hueso presente y hueso necesario), d/c: Distribución (MI, y) / calidad (vCtD, x).



**Figura 9.** Algoritmo diagnóstico propuesto como ideal para osteopenias y osteoporosis, según los criterios expuestos. 'Osteopenia' es un diagnóstico densitométrico que puede expresarse en *T-scores* de DMO, *sin límite inferior* referido al diagnóstico de osteoporosis. Los indicadores bioquímicos evaluarán la 'alta' o 'baja' actividad del *turnover*. La relación h/m sugerirá la etiología 'mecánica' o 'metabólica' del proceso. El *Z-score* de la relación tomográfica d/c (MI vs. vDMO cortical) evaluará el estado funcional del *meconostato* y detectará independientemente alteraciones de sus propiedades materiales (vDMO cortical) o geométricas (MI). El producto  $MI \times vDMO \text{ cortical} = \text{Bone Strength Index (BSI)}$  evaluará su resistencia a la fractura, y el nivel de cobertura del factor de seguridad (FS) calificará su riesgo de fracturarse (dato innecesario si el paciente presenta ya una fractura osteoporótica). Solo verificando el carácter 'fragilizante' de la osteopenia corresponderá establecer si su causa es una alteración definida del material mineralizado (*osteopatía específica*) o de su diseño (en cuyo caso, y solo en ese caso, se podrá establecer el diagnóstico de *osteoporosis*). El espacio entre los recuadros 'Osteopenia' y 'Osteoporosis' expresa la enorme diferencia conceptual y física que separa ambos diagnósticos. En *italica*: (en verde) se indican los tratamientos genéricos clásicos de los trastornos establecidos.

1. Las *osteopenias* son deterioros *antropométricos* de la masa ósea mineralizada, cuya calidad remanente es normal, que deben diagnosticarse por DXA según los *Z-scores* de CMO recomendados por la OMS, *sin contemplar su límite inferior para el diagnóstico de osteoporosis*.

2. Las *osteoporosis* son trastornos *biomecánicos* (*fragilidades óseas derivadas* de osteopenias), para cuyo diagnóstico (que no puede efectuarse por DXA) debe evaluarse necesariamente la resistencia ósea en forma direccional respecto de la forma de producción de la fractura que se desea prevenir.

3. La resistencia de un hueso solo puede evaluarse determinando sus propiedades materiales y geométricas en forma direccional y calculando el correspondiente BSI.

4. La naturaleza de la fragilidad de un hueso solo puede determinarse comparando sus propiedades materiales y geométricas y analizando sus asociaciones mutuas (relaciones d/c) para conocer el estado funcional del *mecanostato*.

5. No tiene sentido determinar la resistencia de un hueso sin asociarla a la fuerza efectiva de la musculatura que lo afecta (relaciones h/m determinadas por DXA o pQCT), para determinar la naturaleza 'mecánica' o 'metabólica' de su problema y definir su tratamiento, y de ninguna manera puede hacerse comparándolo con huesos de otros individuos, similares o más jóvenes.

6. El tratamiento adecuado de una osteopenia u osteoporosis debe incluir *siempre* ejercicios direccionalmente indicados, y solo *eventualmente* agentes *anti-remodelatorios* (no 'antirresortivos') preventivos, únicamente en presencia de remodelación aumentada con balance de masa negativo; o bien, *promodelatorios* (no 'anabólicos') curativos, cuando la conectividad del tejido no está demasiado deteriorada, prefiriendo en ambos casos los fármacos que ejercen efectos positivos sobre los osteocitos.

7. Para monitorear la evolución del tratamiento de cualquier osteoporosis es necesaria-

rio determinar el estado y el balance de masa del remodelado (evaluado empleando DXA de cuerpo entero) y las propiedades materiales y geométricas óseas, en función de todas las relaciones anteriores (ninguna de las cuales es evaluado empleando DXA).

La figura 9 expresa las grandes diferencias que existen entre los conceptos y los diagnósticos de osteopenias y osteoporosis, según las ideas expuestas en esta recopilación.

### **PERSPECTIVAS DE DESARROLLO DE NUEVAS IDEAS (¿El mecanostato es tan elemental como lo cuentan, o puede ser aún más versátil?)**

Los hallazgos referidos constituyeron una fuente inagotable de nuevas hipótesis y ampliaron considerablemente el campo para su investigación.

Entre otros desarrollos recientes, hemos demostrado que el peroné humano, muy poco estudiado por otros, es un hueso biomecánicamente complicado, cuyas características pueden poner a prueba la concepción actual del control *mecanostático* de la estructura ósea. En contraste con la de la tibia,<sup>38,59,62,65</sup> la estructura cortical peronea es insensible a la inmovilización crónica.<sup>66</sup> De hecho, el peroné presenta cinco regiones aparentemente adaptadas a diferentes modos de deformación<sup>70</sup> y responde al entrenamiento crónico en carrera *flexibilizándose*, en vez de rigidizarse, hacia el centro de sus mitades proximal y distal, aunque rigidizándose hacia el extremo distal.\* Estas curiosas respuestas parecen congruentes 1) en la mitad proximal, con la necesidad de almacenar energía elástica de las contracciones musculares involucradas en el salto, 2) en la mitad distal, con la conveniencia de facilitar la expansión de la mortaja articular tibioperonea para optimizar la movilidad del pie y 3) hacia el extremo distal, con la exigencia de mejorar la resistencia a la flexión/torsión, que es la más crítica en el hombre. En contraste con lo

\* (Premio Dr. Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2017)



observado en los corredores y en entrenados en fútbol, el peroné se *rigidiza* proximalmente, en proporción con la fuerza de la musculatura peronea que rota externamente el pie, aunque igualmente se refuerza en su extremo distal. Este particular comportamiento sugiere, por un lado, una *adaptabilidad variable* del hueso a distintas necesidades a lo largo de su diáfisis, que, para ciertos cuadrúpedos corredores (gacelas en el primer caso; leopardos, en el segundo), posee amplias connotaciones selectivas respecto de funciones totalmente diferentes, *independientemente de la protección regional del hueso contra la fractura*. Si así fuera, en ciertas regiones óseas poco propensas naturalmente a fracturarse, los osteocitos humanos podrían someter su funcionamiento a la actividad de genes ancestrales, que podrían reprimirse/desreprimirse en función de una estimulación mecánica específicamente orientada y suficientemente intensa y duradera, tal vez de distinta forma en diferentes huesos. Este juego funcional priorizaría funciones de alta connotación selectiva para especies filogenéticamente no muy lejanas, aun en desmedro de la resistencia local a la fractura. Varias evidencias citomorfológicas refuerzan esta idea.

Esta nueva concepción de la funcionalidad del *mecanostato* apoyaría en forma original el desarrollo de planes de ejercicios direccionalmente orientados a adaptar la estructura de algunos huesos osteopénicos al logro de un factor de seguridad adecuado. Esto permitiría no solo prevenir fracturas en la dirección seleccionada, sino también desafiar el concepto mismo de *osteoporosis* desde el punto de vista biomecánico.

## COLOFÓN

Por sobre cualquier otra característica, estas investigaciones intentaron siempre fundamentar una idea general: “Antes que tratar de interpretar una enfermedad basándose solamente en nociones académicas clásicas, para posicionar estadística o epidemiológicamente

al paciente, y luego tratarlo esquemáticamente para incluirlo en los porcentajes de ‘respondedores’ o ‘no respondedores’ a la terapia, conviene contemplar tanto al sujeto estudiado como a su enfermedad en un contexto biológico integrado a nivel individual, con derivaciones diversas y complejas, encarando su tratamiento en forma funcional y dinámica”. Esta diferencia, a nuestro criterio, distinguiría un fármaco-terapeuta de un médico.

## RECONOCIMIENTOS

*Todos los trabajos referidos fueron continuamente apoyados por subsidios (PIP's, PICT's) de la Universidad Nacional de Rosario (UNR), de la ANPCyT (FonCyT, SeCyT-MinCyT) y del CONICET. Los tres miembros del CEMFoC son investigadores del CONICET y JLF lo es también del Consejo de Investigaciones de la UNR (CIUNR).*

*Muchos de nuestros trabajos fueron ejecutados en colaboración con investigadores de instituciones académicas e industriales nacionales (Facultad de Medicina, UNR; Facultades de Odontología y de Veterinaria, UBA; Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata; CUADI, Instituto Universitario del Gran Rosario -IUGR-, Rosario); Fundación de Investigaciones Metabólicas -FIM- de Bs.As.; Laboratorios Gador SA, Bs.As.; Hospitales Provincial del Centenario de Rosario, y Udaondo y Garrahan de Bs.As., y otras); latinoamericanas (UNAM y Hospital Infantil Federico Gómez, México; Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia; Eli Lilly-LA); norteamericanas (MSD, Univ de Utah, Eli Lilly Co), europeas (Universität Würzburg, Würzburg, German Aerospace Agency (DLR), Colonia, y Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Alemania; Manchester Metropolitan University, UK; Sandoz, Basilea, Suiza; Center of Thyroid Cancer, Minsk, Bielorrusia; Univ Primorska, Koper, Eslovenia) y australianas (Childrens' Hospital, Westmead). Además, su contenido fue discutido con especialistas y expertos en seminarios y presentaciones invitadas en*

Phoenix, Filadelfia, Clearwater (USA), Varne-münde, Bad-Liebenzell (Alemania), Ipswich (UK), Oporto (Portugal), Cerdeña (Italia), Santorini, Delfos, Porto-Heli (Grecia), Eilat (Israel) y Takamatsu (Japón); en las universidades de California (UCSF), Utah, Creighton (USA), Ulm, Giessen (Alemania), Leiden (Holanda) y Niigata (Japón); en los Hospitales Lariboisière (París) y Pomnik (Varsovia), y en más de 350 presentaciones fuera de Iberoamérica, principalmente en reuniones de ASBMR, ISMNI, IBMS (antes IC-CRH), IOF, ECTS, International Society of Bone Morphometry, 'Bone Densitometry Workshops',

'Workshops on Bisphosphonates', y especialmente en los 'Sun Valley Workshops on Hard Tissue Biology' (Idaho, USA).

Los trabajos de otros autores que discuten la interpretación de nuestros hallazgos (no contemplados por simplicidad) están referidos en nuestras publicaciones citadas).

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: agosto 2017.

Aceptado: octubre 2017.

## Referencias

1. Ferretti JL, Spiaggi E, Capozza R, Cointry G, Zanchetta J. Interrelationships between geometric and mechanical properties of long bones from three rodent species with very different biomass. Phylogenetic implications. *J Bone Miner Res* 1992;7(S2):423-25.
2. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Montuori E, Zanchetta J. Determination of femur structural properties by geometric and material variables as a function of body weight in rats. *Bone* 1993;14:265-70.
3. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Zanchetta J. Interrelationships between densitometrical, geometric and mechanical properties of rat femurs. Inferences concerning the mechanical regulation of bone modeling. *J Bone Miner Res* 1993;8:1389-96.
4. Ferretti JL. Perspectives of pQCT technology associated to biomechanical studies in skeletal research employing rat models. *Bone* 1995;17(4S):353-64.
5. Ferretti JL, Frost HM, Gasser J, High W, Jee WSS, Mosekilde L. On osteoporosis research: Its focus and some insights from a new paradigm. *Calcif Tissue Int* 1995;57:399-404.
6. Di Masso R, Font M, Capozza R, Detarsio G, Sosa F, Ferretti JL. Long-bone biomechanics in mice selected for body conformation. *Bone* 1997;20:539-45.
7. Scheinsohn V, Ferretti JL. The mechanical properties of bone materials in relation to the design and function of prehistoric tools from Tierra del Fuego (Argentina). *J Archaeol Sci* 1995;22:711-7.
8. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. En: Genant H, Guglielmi G, Jergas M (eds). *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Berlín:Springer, 1997, p.143-61.
9. Ferretti JL, Schiessl H, Frost HM. On new opportunities for absorptiometry. *J Clin Densitom* 1998;1:41-53.
10. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Some roles of mechanical usage, muscle strength, and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research. *Calcif Tissue Int* 1998;62:1-7.
11. Ferretti JL, Frost, HM. Osteopenias and osteoporoses. Muscle-bone intractions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. En: An YH (ed). *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. Boca Raton (FL):CRC Press, 2002, p. 203-17.
12. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone inte-



- reactions, osteopenias and osteoporosis. *Mech Ageing Devel* 2003;124:269-79.
13. Ferretti JL. Noninvasive assessment of bone architecture and biomechanical properties in animals and humans employing pQCT technology. *J Jap Soc Bone Morphom* 1997;7:15-25.
  14. Roldán E, Ferretti JL. How do anti-osteoporotic agents prevent fractures? *Bone* 2000;26:393-6.
  15. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR. Why does a bone break. *Arch Osteopor* 2012;7(S1):128-9.
  16. Ferretti JL, Tessaro R, Delgado C, Bozzini CE, Alippi R, Barceló A. Biomechanical performance of diaphyseal shafts and bone tissue of femurs from protein-restricted rats. *Bone Miner* 1988;4:329-41.
  17. Alippi RM, Meta MD, Bozzini C, Olivera MI, Ferretti JL, Bozzini CE. Dynamics and recovery of morphometrical variables and pQCT-derived cortical bone properties after a short-term protein restriction in maturing rats. *Growth Devel Aging* 2001;65:67-72.
  18. Ferretti JL, Audisio E, Tessaro R, Galassi C, Masoni A, Puche RC. Effects of cholecalciferol, 25(OH)-cholecalciferol and 1,25-(OH)<sub>2</sub>-cholecalciferol on the mechanical properties of femurs of rachitic chicks fed a P-deficient diet. *Nutr Rep Int* 1984;29:213-16.
  19. Audisio E, Ostera D, García Véscovi E, Ferretti JL. Dose-response curves of cholecalciferol effects on biomechanical properties of rachitic chick femurs. *Nutr Rep Int* 1985;32:1139-44.
  20. Feldman S, Cointry G, Sarrió L, Ferretti JL, Capozza RF. Effects of hypophysectomy and growth hormone replacement on cortical bone structure and biomechanics in rats. *Bone* 2004;34:203-15.
  21. Cointry G, Capozza R, Negri A, Ferretti JL. Biomechanical impact of aluminum accumulation in rat cortical bone. *J Bone Miner Metab* 2005;23:15-23.
  22. Álvarez-Lloret P, Fernández J, Molinuevo M, et al. Multi-scale approach for the evaluation of bone mineralization in strontium ranelate-treated diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 2018, doi: org/10.1007/s12011-018-1322-1.
  23. Ferretti JL, Tessaro R, Audisio E, Galassi C. Long-term effects of high or low Ca intakes and of lack of parathyroid function on rat femur biomechanics. *Calcif Tissue Int* 1985;37:608-12.
  24. Capozza R, Ferretti JL, Ma Y, Meta M, Alippi R, Zanchetta J. Tomographic (pQCT) and biomechanical effects of hPTH(1-38) on chronically immobilized or overloaded rat femurs. *Bone* 1995;17(4S):233-9.
  25. Ma Y, Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Alippi R, Jee WSS. Effects of on/off anabolic hPTH and remodeling inhibitors on metaphyseal bone of immobilized rat femurs. Tomographical (pQCT) description and correlation with histomorphometric changes in tibial cancellous bone. *Bone* 1995;17(4S):321-8.
  26. Ferretti JL, Vázquez S, Delgado C, Capozza R, Cointry G. Biphasic dose-response curves of cortisol effects on rat diaphyseal bone biomechanics. *Calcif Tissue Int* 1992;50:49-54.
  27. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Delgado C, Zanchetta J. Monophasic dose-response curves of betamethasone on geometric and mechanical properties of femur diaphyses in growing rats. *Bone* 1995;16:103-8.
  28. Ferretti JL, Gaffuri O, Capozza R, et al. Dexamethasone effects on structural, geometric and material properties of rat femur diaphyses as described by peripheral quantitative computerized tomography (pQCT) and bending tests. *Bone* 1995;16:119-24.
  29. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Montuori E, Roldán E, Pérez Lloret A. Biomechanical effects of the full range of useful doses of APD on femur diaphyses and cortical bone tissue in rats. *Bone Miner* 1990;11:111-22.
  30. Ferretti JL, Delgado C, Capozza R, Cointry G, Roldán E, Pérez-Lloret A. Protective effects of disodium etidronate and pamidronate against the biomechanical repercussion of beta-methasone-induced osteopenia in growing rat femurs. *Bone Miner* 1993;20:265-76.
  31. Ferretti JL, Mondelo N, Capozza R, Cointry GR, Zanchetta JR, Montuori E. Effects of large doses of olpadronate (dimethyl-pamidronate) on mineral density, cross-sectional architecture, and mechanical properties of rat femurs. *Bone* 1995;16(4S):285-93.

32. Cointry G, Mondelo N, Zanchetta J, Montuori E, Ferretti JL. Intravenous olpadronate restores ovariectomy-affected bone strength. A mechanical, densitometric and tomographic (pQCT) study. *Bone* 1995;17(4S):373-8.
33. Ferretti JL. Effects of bisphosphonates on bone biomechanics. En: Bijvoet OLM, Canfield R, Fleisch H, Russell RGG (eds). *Bisphosphonate on Bones*. Amsterdam: Elsevier, 1995, p. 211-29.
34. Papapoulos S, Ferretti JL, Labriola R, Mondelo N, Roldán E. Bone mass anabolic composition (Patent family). WO 96/19998, *Int Patent Office*, La Haya (Holanda), 1996.
35. Roldán EJ, Pérez Lloret A, Ferretti JL. Olpadronate: a new amino-bisphosphonate for the treatment of medical osteopathies. *Expert Opin Invest Drugs* 1998;7:1521-8.
36. Capozza R, Mondelo N, Reina P, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Cointry G. Mineralization- and remodeling-unrelated improvement of the post-yield properties of rat cortical bone by high doses of olpadronate. *J Musculoskel Neuron Interact* 2013;13:185-94.
37. Cointry G, Capozza R, Chiappe MA, Feldman S, Reina P, Ferretti JL. Novel experimental effects on bone material's properties and the pre- and post-yield behavior of bones may be independent of bone mineralization. *J Bone Miner Metab* 2005;23(S):30-5.
38. Capozza R, Rittweger J, Reina P, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Cointry G. pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass density in the tibiae of healthy sedentary and trained men and women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2013;13:195-205.
39. Ferretti JL, Capozza RF, Zanchetta JR. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for the noninvasive assessment of rat femur bending strength. *Bone* 1996;18:97-102.
40. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J. Noninvasive bone strength indices as analyzed by peripheral quantitative computed tomography. En: Schönau E (ed). *Paediatric Osteology*. Berlin: Elsevier, 1996, p. 141-6.
41. Ferretti JL. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for evaluating structural and mechanical properties of small bone. In: An YH, Draughn R (eds). *Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1999, p. 386-406.
42. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry G, Capigliani R, Roldán E, Zanchetta J. Densitometric and tomographic analyses of musculoskeletal interactions in humans. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000;1:31-34.
43. Ferretti JL, Cointry G, Capozza RF, Capigliani R, Chiappe MA. Analysis of biomechanical effects on bone and on the bone-muscle interactions in small animal models. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001;1:263-74.
44. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength. En: An YH (ed). *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. Boca Raton (FL):CRC Press, 2002, p. 145-67.
45. Cointry G, Capozza R, Negri A, Roldán E, Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004;4:1-11.
46. Rittweger J, Ferretti JL. Imaging mechanical muscle-bone relationships. How to see the invisible. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2014;14:29-40.
47. Ireland A, Ferretti JL, Rittweger J. Imaging of the muscle-bone relationship. *J Curr Osteopor Rep* 2014;12:486-95.
48. Cointry GR, Ferretti JL, Reina PS, Nocciolino LM, Rittweger J, Capozza RF. The pQCT "Bone Strength Indices" (BSI's, SSI's). Relative mechanical impact and diagnostic value of the indicators of bone tissue and design quality employed in their calculation in healthy men and pre- and post-menopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2014;14:29-40.
49. Schneider P, Reiners C, Cointry G, Capozza R, Ferretti JL. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteopor Int* 2001;12:639-46.
50. Zanchetta J, Bogado C, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human



- parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:539-43.
51. Roldán E, Capiglioli R, Capozza RF, Cointry G, Ferretti JL. Postmenopausal changes in the distribution of the volumetric BMD of cortical bone. A pQCT study of the human leg. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001;2:157-62.
  52. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J, Wilhelm G. The role of muscles in the mechanical adaptation of bone. En: *Advances in Osteoporosis*, Ser 1: 53-62, 1998.
  53. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, García S, Plotkin H, Zanchetta J. Gender-related differences in the relationships between densitometric values of whole-body bone mineral content and lean mass in humans between 2 and 87 years of age. *Bone* 1998;22:683-90.
  54. Capozza R, Cointry G, Cure-Ramírez R, Ferretti JL, Cure-Cure C. A DXA study of muscle-bone relationships in the whole body and limbs of 2,512 normal men and pre- and postmenopausal women. *Bone* 2004;35:283-95.
  55. Cure-Cure C, Capozza R, Cointry G, Meta M, Cure-Ramírez P, Ferretti JL. Reference charts for the relationships between DXA-assessed bone mineral content and lean mass in 3,063 normal men and pre- and post-menopausal women. *Osteopor Int* 2005;16:2095-106.
  56. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Zanchetta JR. Dual-energy X-ray absorptiometry. En: Preezy VR, Peters TJ (eds). *Skeletal Muscle: Pathology, Diagnosis and Management of Disease*. London: Greenwich Medical, 2001, p. 451-8.
  57. Cointry G, Capozza R, Feldman S, Reina PO, Cure-Cure C, Ferretti JL. Absorptiometric assessment of muscle-bone relationships in humans. Reference, validation, and application studies. *J Bone Miner Metab* 2005;23(S):109-14.
  58. Reina P, Cointry GR, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Capozza R. Analysis of the independent power of age-related, anthropometric and mechanical factors as determinants of the structure of radius and tibia in normal adults. *J Musculoskel Neuron Interact* 2015;15:10-22.
  59. Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, Reina PS, Ferretti JL, Cointry GR. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. *J Anat* 2010;216:470-81.
  60. Wilks DC, Winwood K, Gilliver S, Sun L, Gutwasser C, Ferretti JL. Bone mass and geometry of the tibia and the radius of Master sprinters, middle and long-distance runners, race-walkers, and sedentary control participants. *Bone* 2009;45:91-7.
  61. Wilks DC, Winwood K, Ferretti JL, Sargeant A, Felsenberg D, Rittweger J. Age-dependency of bone mass and geometry. A pQCT study on male and female master sprinters, middle and long-distance runners, race-walkers and sedentary people. *J Musculoskel Neuron Interact* 2009;9:236-46.
  62. Feldman S, Capozza R, Reina P, Ferretti JL, Rittweger J, Cointry G. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1580-8.
  63. Buehlmeier J, Frings-Meuthen P, Ferretti JL, et al. Markers of bone metabolism during 14 days of bed rest in young and older men. *J Musculoskel Neuron Interact* 2017;17:399-408.
  64. Rittweger J, Felsenberg D, Ferretti JL, et al. Vertical jumping performance after 90 days bed rest with and without flywheel resistive exercise, including a 180 days follow-up. *Eur J Appl Physiol* 2007;100:427-36.
  65. Rittweger J, Goosey-Tolfrey V, Cointry G, Ferretti JL. Structural analysis of the human tibia in men with spinal cord injury by tomographic (pQCT) serial scans. *Bone* 2010;47:511-8.
  66. Ireland A, Capozza R, Cointry G, Nocciolino L, Ferretti JL, Rittweger J. Meagre effects of disuse on the human fibula are not explained by bone size of geometry. *Osteopor Int* 2017;28:633-41.
  67. Schneider P, Biko J, Reiners C, Capozza R, Cointry G, Ferretti JL. Impact of parathyroid status and Ca and vitamin-D supplementation on bone mass and muscle-bone relationships in 208 Belarussian children after thyro-parathyroidectomy because of thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2004;112:444-50.

68. Capozza RF, Cure-Cure C, Cointry GR, Cure P, Rittweger J, Ferretti JL. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause. *Menopause* 2008;15: 1-9.
69. Ferretti JL, Mazure R, Tanoue P, et al. Analysis of the structure and strength of bones in celiac disease patients. *Amer J Gastroenterol* 2003;98:382-90.
70. Cointry GR, Nocciolino L, Ireland A, Ferretti JL, Rittweger J, Capozza RF. Structural differences in cortical properties between upper and lower human fibula as described by pQCT serial scans. *Bone* 2016;90:185-94.



## Fibula: The Forgotten Bone—May It Provide Some Insight On a Wider Scope for Bone *Mechanostat* Control?

J. Rittweger<sup>1,2</sup> · A. Ireland<sup>3</sup> · S. Lüscher<sup>4</sup> · L. M. Nocciolino<sup>4</sup> · N. Pilot<sup>5</sup> · L. Pisani<sup>5</sup> · G. R. Cointry<sup>4</sup> · J. L. Ferretti<sup>4</sup> · R. F. Capozza<sup>4</sup>

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2018

### Abstract

The human fibula responds to its mechanical environment differently from the tibia accordingly with foot usage. Fibula structure is unaffected by disuse, and is stronger concerning lateral bending in soccer players (who evert and rotate the foot) and weaker in long-distance runners (who jump while running) with respect to untrained controls, along the insertion region of peroneus muscles. These features, strikingly associated to the abilities of the fibulae of predator and prey quadrupeds to manage uneven surfaces and to store elastic energy to jump, respectively, suggest that bone mechanostat would control bone properties with high selective connotations beyond structural strength.

**Keywords** pQCT · mechanoadaptation · exercise · disuse

The Utah Paradigm of Skeletal Physiology [1] proposed that bone *mechanostat* dictates the architectural properties of bone cortical shells and trabecular networks tending to adapt bone resistance to fracture by spatially orienting local bone modeling. The directionality of the process would be determined by cell-to-cell mediators delivered by strain-sensitive elements (supposedly osteocytes) according to the direction and magnitude of the tiny deformations of the hard tissue induced by the loads customarily induced by mechanical usage. As a result, the bone's structural stiffness would be directionally adapted to the mode of use of the bone as determined by the amplitude and

frequency of the induced modes of deformation [2]. Reasonably, any training activity involving a specific mode of deformation of any mobile bone should reinforce its structure to resist the specific kind of stress involved. Conversely, disuse should weaken bone structure predominantly concerning the directions of the stresses which were seldom supported previously.

In humans, these features and effects have been repeatedly observed in diaphyses of long bones (humerus, radius, femur, tibia). However, in some long bones which work in parallel with others in the limbs, such as the fibula [3] and possibly the ulna [4], this behavior seems to be blunted in some instances by reasons which are not fully understood.

The fibula contributes up to 30% of shank load, with its contribution increasing with load magnitude [5]. Therefore we could expect that in exercise or disuse conditions where load magnitude changes, the relative change in fibular loading would be greater than that in the neighbouring tibia. This contribution does not appear to be trivial, supported by substantial tibia growth following removal of the fibula. Finally, the fibula appears to have mechanoadaptive capacity as evidenced by its dramatic growth when grafted to replace a tibia shaft segment following osteotomy [6]. Thus, we could expect that adaptation of the fibula to exercise and disuse would be at least comparable to that observed in the neighbouring tibia.

We have developed a pQCT scanning protocol that consists in the serial study of the whole length of long bones (scans at

✉ A. Ireland  
a.ireland@mmu.ac.uk

<sup>1</sup> Division of Space Physiology, German Aerospace Center, Institute of Aerospace Medicine, Cologne, Germany

<sup>2</sup> Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany

<sup>3</sup> School of Healthcare Science, Manchester Metropolitan University, John Dalton Building, Chester Street, Manchester M1 5GD, UK

<sup>4</sup> Center of P-Ca Metabolism Studies (CEMFoC) National University of Rosario and Arg NRC (CONICET), Rosario, Argentina

<sup>5</sup> Unidad de Estudios Biomecánicos Osteo-musculares (UDEBOM), Instituto Universitario Gran Rosario (IUGR), Rosario, Argentina

every 5% of tibia length throughout the leg) [3, 7••]. Using this procedure we have performed a series of observational, cross-sectional studies which have described the whole tibia and fibula structure in otherwise healthy men and women which had been previously subjected to different degrees and types of physical activity [3, 7••, 8•, 9, 10]. These observations showed some striking differences in the behavior of the two bones which seem to describe a ‘canonical’ response of cortical tibia structure to its mechanical environment concerning the above reference to bone *mechanostat* and a contrasting, ‘non-canonical’ behavior of that of the fibula of the same individuals. The surprising conclusion from these studies was that the fibula does not adapt, or that it adapts in a peculiar way to loading and unloading stimuli. We will explain and interpret this in the following.

### Structural Aspects of Tibia and Fibula in Healthy, Untrained Men and Women

Cortical tibia structure seems to reflect the changing pattern of stresses naturally exerted by its mechanical environment [7••]. Distally, the bone is chiefly adapted to resist compression, for which only the bone amount present in the cross-section matters, regardless of its distribution. Cortical mass, thickness and moments of inertia (MIs) for A-P and lateral bending and torsion are minimal, and cross-sectional circularity is maximal. This is congruent with the need to support the whole body weight at the heel articular surface. Going proximally, cortical mass, thickness and all MI’s increase progressively and reach a maximum at about the mid-diaphysis. This is consonant with the need to deal with bending and torsion stresses introduced e.g., by muscle attachments to the bone, which are naturally greatest at mid-shaft and above. Thereon, total bone mass and the MI’s show a further increase while cortical thickness is progressively reduced as the amount of trabecular bone increases. This would reflect the need to support the axial load of the whole body weight on each of the two plates at the knee.

Cortical fibula structure shows no less than five different regions with a similar amount of bone mass but changing values of the three MIs [3] which is difficult to evaluate following the Theory of Elasticity [11]. The MIs are maximal at both bone ends and at the mid-shaft and minimal at the middle regions of the proximal and distal halves of the diaphysis, with cortical diameter being minimal and thickness maximal toward the distal end. This suggests a generally minimal compromise with uniaxial load support throughout the bone and, in contrast, a high influence of bending and torsion stresses at the middle of the proximal and distal halves, and an increasing resistance to buckling toward the distal end.

### Disuse Effects on Tibia and Fibula Cortical Structure

The effects of long-term disuse of the lower limbs on tibia [10] and fibula [8•] were examined in nine men with spinal cord injury (SCI) an average of 17.8 years (range 9–32 years) following injury, and nine age-, height- and weight-matched men without SCI.

In the tibia, bone mass was 22–51% lower in individuals with SCI than controls with the greatest deficits evident at sites at the proximal and distal ends of the bone. A strong relationship ( $R^2 = 0.98$ ) was observed between endocortical circumference and BMC deficit at different sites, which may relate to a higher surface:volume ratio for absorption at the endocortical surface which has a high rate of bone turnover. Lower bone mass in SCI was attributable primarily to decreased trabecular bone mineral density (BMD) at distal and proximal sites, whereas deficits in the shaft resulted from a combination of lower cortical BMD and greater endocortical and smaller periosteal circumferences.

In the fibula of the same individuals, there was no difference in bone mass throughout the fibula shaft. Whilst lower bone mass was observed in SCI at the most proximal (5% tibia length) and distal (90%) sites, these deficits were significantly lower than those observed in the neighboring tibia. In contrast to the tibia, small advantages in cortical thickness at shaft site were evident in SCI in addition to smaller endocortical circumference. Whilst bone geometry explained the majority of site variance in BMC in the tibia, as surface:volume ratio of the fibula was higher than that in the tibia this could not explain discordant group differences in the two bones.

### Effects of Chronical Training on Tibia and Fibula Cortical Structure

**Long-Distance Running** The effects of chronical training (10 km/week for > 11 years) in long-distance running in young-adult men and women compared with untrained controls were highly diverging between the tibia [9] and the fibula [12].

*In the tibia*, as expected, all mass- and geometry-related parameters were positively associated with running training, more evidently in men than in women, with the exception of the cortical vBMD which was decreased (probably because of microdamage-related remodeling).

*In the fibula*, instead, training had only little effect on cortical area and BMC and, strikingly, it was associated with reductions in the lateral bending MI (yMI) preserving the A-P bending MI (xMI) with a significant impairment of the ‘shape index’ (yMI/xMI ratio) at the proximal half of the bone. Also strikingly, at the distal end, training was associated

with reduction of all MI's while the buckling ratio was improved [13].

**Soccer Playing** A cross-sectional study with people who had a history of more than 4 years of competitive soccer training on both bones [13] yielded much less surprising results than the study in runners.

*In the tibia*, results largely resembled those observed for long-distance running.

*In the fibula*, contrasting with the effects of running, soccer training was associated with significant enhancement of all mass- and geometry-related indicators, including all the MIs, especially that for lateral bending ( $\gamma$ MI), predominantly at the proximal half of the bone (i.e. coinciding with the insertion area of peroneus longus and brevis which evert and externally rotate the foot and are especially trained in soccer) with respect to untrained controls, in close, region-specific association with the dynamometrically assessed peak force of foot external rotation. Strikingly, this effect was exerted *beyond* the natural, negative association of the efficiency of distribution of cortical bone (MI,  $\gamma$ ) and the stiffness of the mineralized tissue (cortical vBMD,  $x$ ) ('distribution/quality' relationship) [14] which characterizes the outcome of *mechanostat* regulation of bone design.

### Inferences Concerning the Bone *mechanostat*

The effects above, namely that the fibula is less resistant to torsion and bending in runners, but more resistant in soccer players could, at least partly, be explained by self-selection bias, given that the above-cited studies were cross-sectional and that the athletes chose their disciplines by their own volition. However, we argue here that the known effects of mechanical usage on bone are so strong, in particular in the growing skeleton, that therefore bone structure-linked self-selection effects would mostly be explicable through mechanical usage of the fibula at young age, and that therefore the observed group differences mostly reflect individual-specific adaptations effectuated by *mechanostat* function. In this context, contrasts between the clear divergent traits in the tibia's and fibula's cortical structure are very striking, and they may provide a clue to understand how specific elements of mechanical exposure shape our bones.

- a. Running training seems to *weaken* both the *proximal half* (a region which seldom fractures) concerning lateral bending, and the *distal end* (the most prone region to fracture) [15] concerning all kinds of deformation, yet improving distal resistance to buckling (the most common type of fracture). Enabling the fibula to store more muscular

energy is favorable to jump higher while running despite the ability of the foot, with little or no effect on fracture rate in the studied conditions, either for the proximal or distal regions [16, 17].

- b. Soccer training, by contrast, seems to *reinforce* cortical structure, perhaps even *beyond the needs* of a bone structure's requirements for preventing fracture, but favorably concerning the achievement of a strong support to the musculature which everts and rotates the foot. This effect is favorable to run on uneven surfaces when the foot is able to manage it [18].

Both kinds of training effects on fibula structure may indeed have a highly selective value, either for prey (a) or predators (b) [19, 20]. To note, (a) gazelle's fibula, fused distally to the tibia, departs from it proximally as a thin ribbon of bone, as an ideal arrangement to optimize muscle energy storage [16, 17], and (b) leopard's fibula, totally independent from the tibia, shows a far more robust structure than that of the gazelle's, as an ideal device to provide a strong insertion to peroneus muscles which evert and rotate the clawed foot [18].

This raises questions. Firstly, does the bone *mechanostat* work exclusively to optimize bone strength by ensuring a given safety factor, as currently conceived? Or is there an un-recognized bone adaptive control mechanism that slims structures down to improve elastic energy storage, notably within acceptable strength limits? And if so, then would we humans have the appropriate, ancestral genes to allow for that adaptation to specific kinds of mechanical loads? [1, 2, 21–23].

### Compliance with Ethical Standards

**Conflict of Interest** J. Rittweger, A. Ireland, S. Lüscher, L.M. Noccoiolo, N. Polit, L. Pisani, G.R. Cointy, J.L. Ferretti and R.F. Capozza declare no conflict of interest.

**Human and Animal Rights and Informed Consent** This article does not contain any studies with human or animal subjects performed by any of the authors.

### References

Papers of particular interest, published recently, have been highlighted as:

- Of importance
  - Of major importance
1. Frost HM, editor. The Utah paradigm of skeletal physiology. Athens: ISMNI; 2002.
  2. Lanyon L. Strain-related control of bone (re)modeling: objectives, mechanisms and failures. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2008;8:298–300.

3. Cointry GR, Nociolino L, Ireland A, Hall NM, Kriechbaumer A, Ferretti JL, et al. Structural differences in cortical shell properties between upper and lower fibula as described by pQCT serial scans. A biomechanical interpretation. *Bone*. 2016;90:185–94.
4. Schaffler MB, Burr DB, Jungers WL, Ruff CB. Structural and mechanical indicators of limb specialization in primates. *Folia Primatol*. 1985;45:61–75.
5. Wang Q, Whittles M, Cunningham J, Kenwright J. Fibula and its ligaments in load transmission and ankle joint stability. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;330:261–70. **This article described the substantial variance in the fibula's contribution to shank loading dependent on ankle position and load magnitude.**
6. Pecina M, Ruszkowsky I, Muffik O, Anticevic D. The fibula in clinical and experimental evaluation of the theory of functional adaptation. *Coll Anthropol*. 1982;6:197–206.
7. Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, Reina PS, Schiessl H, Rittweger J, et al. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. *J Anat*. 2010;216:470–81. **This article described the striking variation in cortical structure of the fibula along its length.**
8. Ireland A, Capozza RF, Cointry GR, Nociolino L, Ferretti JL, Rittweger J. Meagre effects of disuse on the human fibula are not explained by bone size or geometry. *Osteoporos Int*. 2017;28:633–451. **This article described similar bone mass throughout the fibula shaft of individuals with spinal cord injury and uninjured controls, in contrast to large deficits observed in the tibia of the same individuals.**
9. Feldman S, Capozza RF, Mortarino P, Reina P, Ferretti JL, Rittweger J, et al. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44:1580–8.
10. Rittweger J, Goosey-Tolfrey VL, Cointry GR, Ferretti JL. Structural analysis of the human tibia in men with spinal cord injury by tomographic (pQCT) scans. *Bone*. 2010;47:511–8.
11. Timoshenko PS, Godier JN, editors. *Theory of Elasticity*. New York: McGraw Hill; 1982.
12. Nociolino L, Lüscher S, Cointry G, Pisani L, Pilot N, Rittweger J, et al. [Contrasting biomechanical response of mid-proximal fibula and tibia to the same mechanical environment] (abstract). *Actual Osteol*. 2017;13(Suppl 1):46–7.
13. Lüscher S, Nociolino LM, Pilot N, Pisani L, Cointry GR, Rittweger J, et al. Description of cortical fibula structure in trained footballers using peripheral quantitative computed tomography (pQCT), with dynamometric correlates. ECTS, Abstracts of the ECTS Congress (Abstract Nr P091), Valencia (Spain), 2018. *Calcif Tissue Int*. 2018;102:S1–S159.
14. Capozza RF, Rittweger J, Reina PS, Mortarino P, Nociolino LM, Feldman S, et al. pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass and density of the tibiae of healthy sedentary and trained men and women. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013;13:195–205.
15. Sherbondy PS, Sebastianelli WJ. Stress fractures of the medial malleolus and distal fibula. *Clin Sports Med*. 2006;25:129–37.
16. Howell AB, editor. *Speed in animals*. Chicago: University of Chicago Press; 1944.
17. McLean SP, Marzke M. Functional significance of the fibula: contrasts between humans and chimpanzees. *Folia Primatol*. 1994;63:107–15.
18. Beumer A, Valstar ER, Garling EH, Niesing R, Ranstam J, Löfvenberg R, et al. Kinematics of the distal tibiofibular syndesmosis. *Acta Orthop Scand*. 2003;74:337–43.
19. Barnett CH, Napier JR. The rotatory mobility of the fibula in eutherian mammals. *J Anat*. 1953;87:11–21.
20. Marchi D, Shaw CN. Variation on fibular robusticity reflects variation in mobility patterns. *J Hum Evol*. 2011;60:9:16.
21. Huiskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat*. 2000;197:145–56.
22. Pearson OM, Lieberman DE. The aging of Wolff's "Law": ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Yearb Phys Anthropol*. 2004;47:63–99.
23. Vatsa A, Breuls RG, Semeins CM, Salmon PL, Smit TH, Klein-Nulend J. Osteocyte morphology in fibula and calvaria - is there a role for mechanosensing? *Bone*. 2008;43:452–8.