

HUESO, HUESOS

DEL BIG-BANG A LA OSTEOPOROSIS



JOSÉ LUIS FERRETTI

GUSTAVO ROBERTO COINTRY • RICARDO FRANCISCO CAPOZZA

HUESO, HUESOS

DEL BIG-BANG A LA OSTEOPOROSIS

JOSÉ LUIS FERRETTI
GUSTAVO ROBERTO COINTRY
RICARDO FRANCISCO CAPOZZA

CENTRO DE ESTUDIOS DE METABOLISMO FOSFOCÁLCICO (CEMFOC)
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS UNIVERSIDAD
NACIONAL DE ROSARIO



FUNDACIÓN DE INVESTIGACIONES METABÓLICAS (FIM)
BUENOS AIRES 2023

IN MEMORIAM



EL MAESTRO
Harold M Frost
(1921-2004)

'Filósofo del Hueso', descubridor del doble marcado con tetraciclina y de la distinción entre 'modelación' y 'remodelación', ideólogo de la Teoría del Mecanostato Óseo, y propulsor del análisis biomecánico de las interacciones 'músculo/hueso'.



EL INNOVADOR
Hans Schiessl
(1949-2022)

Productor alemán de aparatos de tomografía ósea de campo pequeño desarrollados por la Universidad de Würzburg, y de equipos de dinamometría y de estimulación vibratoria osteomuscular, que permitieron a muchos niños y adultos recobrar su capacidad de locomoción.

EL CENTRO DE ESTUDIOS DE METABOLISMO FOSFOCÁLCICO (CEMFOC) A MÁS DE 30 AÑOS DE SU CREACIÓN



Fachada de las dependencias del Centro de Estudios de Metabolismo FosfoCálcico (CEMFOC) durante el período de su instalación en el edificio del Servicio de Radiología y Análisis por Imágenes del Hospital Provincial del Centenario de Rosario. El Centro estaba ubicado en el ángulo que se muestra del piso superior.

El Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico comenzó a gestarse a principios de los 80's, en el seno de la Cátedra de Biología I-II de la Facultad de Ciencias Bioquímicas de la UNR, fundada y dirigida por José Luis Ferretti, e integrada además por Daniel Echave, Oscar Comba, Ernesto Iriarte y Nora García, la tesista Hilda Abranzón, y los entonces alumnos Eduardo Audisio, Cristián Delgado, Carlos Galassi, Eleonora García-Vescovi, Daniel Gazzola, Sergio Ghersevich, Delia Ostera, y Rubén Tessaro.

A principios de 1987, el CEMFoC se constituyó oficialmente como una institución independiente, creada dentro del Área 8 de la Secretaría de Salud Pública de la Provincia de Santa Fe, fundada y dirigida por el mismo titular, ubicada provisoriamente en el Servicio de Urología del Hospital del Centenario de Rosario (Hospital-Escuela de la Facultad de Medicina de la UNR), gracias a una generosa gestión de su Director, Alfredo Campodónico.

Desde su origen, el CEMFoC contó por varios años con la exclusiva colaboración voluntaria de un grupo de ex-alumnos de la referida Cátedra, integrado por Analía Brachetta, Gina Brunori, Ricardo Capozza, Oscar Carballo, Gustavo Cointry, Cristián Delgado, Germán Detarsio, Richard Esterlizzi, Fernando Fernández, Enrique Ida, Inés Menoyo, Nora Meoli, Gustavo Millán, Flavia Rondelli, Gustavo Rossignol, Fabiana Sosa, María Troffé, María Inés Zanor, y Guillermo Zegna Ratá, sin cuyo aporte desinteresado nunca hubiera podido concretarse su funcionamiento.

Las investigaciones realizadas por el Grupo del CEMFoC entre 1987 y 1990 motivaron que la Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM) de Buenos Aires otorgara su titular una importante Beca desde 1990 hasta 2001 para dirigir su sección de Investigación Básica. Esa actividad se complementó con la integración de Ricardo Capozza y Gustavo Cointry al trabajo de la institución porteña por varios años, obteniendo ambos sus Doctorados en la UBA, y con la colaboración externa de Carlos E Bozzini, María R Alippi, Aníbal Pérez Lloret, Ernesto Montuori, Emilio Roldán, Nélide Mondelo, Armando Negri, Haraldo Claus-Hermberg, Daniel Flores, Enrique Isola, Sergio Vázquez, Ricardo Capiglioni, Sergio García, y las tesistas Olga Gaffuri y María A Chiappe.

El generoso apoyo de la FIM a las investigaciones del Grupo permitió su contacto con numerosos equipos de investigación e industriales nacionales y extranjeros, y potenció la difusión internacional de su producción a través de más de 450 presentaciones en reuniones científicas en todo el Mundo, posibilitando, directa o indirectamente, la mayor parte de la producción que describe este libro.

A partir de 2001, el CEMFoC mantuvo su esquema de interacciones nacionales e internacionales desde Rosario, en una nueva sede cedida por el Servicio de Radiología y Análisis por Imágenes del Hospital del Centenario, cuya ubicación se muestra en la fotografía, y fue reconocido oficialmente por el Consejo Superior de la Facultad de Medicina de la UNR. Estuvo siempre integrado por los tres co-autores de este libro, agregándose la colaboración ocasional de Ariel Sánchez, María R Ulla, Mario Morosano, Carlos Tozzini, Lida Morisoli, Sara Feldman, Virginia Abdala, Miriam Vera, Horacio Suby, Rosa Balbiano, Stella M Daniele, Irene Grappiolo, Paola Reina, Laura Nocciolino y Sergio Lüscher (los ocho últimos, Tesisistas de Doctorado), y de los Becarios-Alumnos Leandro Sarrió, Matías Fracalossi, Alejandro Carbone, Gabriela Marchetti, María C Ferullo y Leandro Mackler.

Desde su fundación hasta hoy, el CEMFoC mantuvo interacciones productivas con las siguientes instituciones:

- **En el ámbito local:** el Instituto de Genética Experimental, el Centro de Biología Ósea, el Centro de Biología, las Cátedras de Biología, de Análisis por Imágenes, y de Clínica Médica y Terapéutica de la Facultad de Medicina; el Centro de Menopausia y Osteoporosis, el Centro de Diálisis y Transplantes y el Servicio de Gastroenterología y Hepatología de su Hospital-Escuela, y la Cátedra de Bioquímica Clínica de la Facultad de Bioquímica de la UNR; y con el Grupo de Estudios de Litiasis (GEL) y el Centro de Endocrinología de Rosario.

- **En el ámbito nacional:** las cátedras de Fisiología de las Facultades de Odontología y de Veterinaria, y la de Nutrición de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, de la UBA; el Instituto Latinoamericano de Investigaciones Médicas de la Universidad del Salvador, los servicios de Endocrinología del Hospital 'Garrahan', de Intestino del

Hospital 'Udaondo', y de Endocrinología del Hospital 'Ramos Mejía'; la Asociación de Investigaciones Arqueológicas (AIA/CONICET), y el Grupo KIMS International del Hospital Alemán, en Buenos Aires; y el Laboratorio de Investigación en Osteopatías y Metabolismo Mineral de la Facultad de Ciencias Exactas de la UN de La Plata, los Institutos de Biodiversidad Neotropical de la UN de Tucumán y de Biología Tropical de la UN de Misiones; el Centro de Enfermedades Óseas Metabólicas (CEOM) de Córdoba, y los laboratorios farmacéuticos Gador, Casasco, Lilly Argentina y BioSidus.

- **En el ámbito internacional:** la Radiobiology Division de la Universidad de Utah (Salt Lake City, UT), la Southern Colorado Clinic (Pueblo, CO), la School of Healthcare Sciences de la Manchester Metropolitan University (UK), el German Space Center (Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt, DLR, Colonia, Alemania), la Klinik für Nuklearmedizin de la Universidad de Würzburg (Alemania), el Institute of Anatomy de la Universidad de Aarhus (Dinamarca), la Universidad Primorska (Koper, Eslovenia), el Pomnik Szpital de Varsovia (Polonia), la Universidad Metropolitana de Barranquilla (Colombia), la Universidad Autónoma (UNAM) y el Hospital Infantil 'Federico Gómez' (México); y las empresas Norland Co (Fort Atkinson, WI), Osteopharm (Toronto, Can), MSD Research (Nueva Jersey, NJ), Eli Lilly Co (Indianapolis, IN), Sandoz Gerontological Research (Basilea, Suiza), y, fundamentalmente, Stratec Medizintechnik GmbH (Pforzheim, Alemania).

En tanto se va concretando la instalación definitiva del CEMFoC en la Facultad de Medicina de la UNR, el Grupo ha asociado sus actividades locales con las del Centro Universitario de Asistencia, Docencia e Investigación (CUADI) de la Universidad Gran Rosario (UGR), dentro del cual ha constituido una Unidad de Estudios Biomecánicos Osteomusculares (UDEBOM) para coparticipar interdisciplinariamente, manteniendo la continuidad de su línea clásica de investigación por más de tres décadas.



PRÓLOGO I

(RELATIVO A LA INVESTIGACIÓN BÁSICA)

Un escrito es siempre mejor aprovechado cuando se cuenta con referencia de sus circunstancias y de su escritor. Me ha tocado reseñar tales testimonios, y entonces pido al lector que considere la subjetividad axiomática de este prólogo, pues mi intención no es otra que la de invitar a que cada página sea disfrutada con la misma intensidad con que lo haría un rayano al autor. Los libros académicos como este no suelen tener el hechizo de un final *thriller*. Pero aquí el lector encontrará que, una vez finalizada su lectura, los conceptos se prorrogarán en el pensamiento propio, y generarán el suspenso o la tensión alentadora que cada uno se permita elaborar. No es una obra que concluye, sino una que persiste. Tal es el modo en el que el lector debe predisponerse al recorrer estas páginas. Se debe intentar desafiar al libro y ensayar hipótesis alternativas. Y cuando la opción no resulte convincente, será importante volver a repasar estos capítulos una y otra vez. Aliento al lector a generar su propio compás de lectura. Existen tramos difíciles, y algunos vocablos ajenos al médico promedio. Sin embargo, es necesario incorporarlos para no perder la esencia del mensaje último. Ese recado que tiene como destino generar un recurso cognitivo nuevo para incorporarlo a la tarea de atención del paciente. Sin dudas, el profesional de la salud que se esfuerza por superar los marcos acostumbrados de su quehacer y de su cultura cotidiana resulta ser luego quien más ayuda puede ofrecer a sus pacientes.

El libro. Se trata de una obra elaborada en idioma castellano. Existen varios textos académicos escritos en otras lenguas, pero la barrera idiomática es importante; especialmente en esta rama del conocimiento, en la cual la terminología ha sido utilizada o traducida con frecuencia en forma voluble o inexacta. Los léxicos están aquí expresados en forma inequívoca.

Otro punto de mucha relevancia es que todo el contenido carece de conflictos de interés. Más allá del compromiso con la opinión de otros autores (ver las citas), no existen en el libro cuestiones vinculadas a aspectos extra-científicos. La transparencia intelectual es otra virtud apreciable.

La distribución temática de los capítulos es muy didáctica y prolija, siguiendo una secuencia pedagógica lógica.

Las figuras, dibujos, gráficos científicos y tablas suelen hablar por sí mismos. Siempre es recomendable detenerse en la búsqueda de una interpretación propia, comparar las figuras con el texto, o releer alguna opinión anterior que no parezca cerrada, pues el escrito permite la interacción y el enfoque de un mismo concepto desde diferentes aristas.

Las referencias bibliográficas han sido seleccionadas a partir de medios científicos reconocidos y revisados. Muchas de ellas sirven para ampliar datos u observar los experimentos originales que dan basamento al libro.

La edición es simple, apropiada y ajustada a los tiempos del lector moderno. Se trata, en síntesis, de un buen material para conservar en la vitrina de cabecera de cualquier interesado en esta temática.

La osteología en la ciencia que viene. Antes, uno accedía a un libro biomédico para alcanzar el clímax del conocimiento. Hoy, ya sabemos que un libro nuevo expresa el pasado inmediato, ya en el mismo momento de su lanzamiento.

La ciencia, la ciencia osteológica, hoy transcurre en un intrincado proceso en el que las ideas y las evidencias danzan en ritmos cambiantes, avanzan multidimensionalmente, y se mezclan con tecnologías incomprensibles para la medicina tradicional, que son absolutamente innovadoras. Son tiempos de revolución tecnológica, y quienes se suban al rayo de esta tendencia seguramente padecerán fricciones emocionales, y deberán soportar las incertidumbres de confiar en especialistas educados por tendencias muy diferentes. Al tiempo, se descubrirán avances significativos, superadores. El futuro es una escalera sin pasamanos, un vehículo sin GPS, una caja de Pandora abierta.

En este escenario, el libro es un escalón concreto en la Osteología de la ciencia que viene. El lector debe pensar que está traspasando la levedad clásica del conocimiento, la habitualidad, para ensayar un desafío virtual entre sus ideas previas y las que encontrara aquí. En este sentido, es un texto académico; pero está presentado con la modalidad erudita que viene.

El autor principal. José Luis (Pepe) Ferretti, médico, biólogo, educador, pensador, con una innata capacidad para analizar datos e integrar conocimientos, ha generado una variedad de hipótesis funcionales, muchas de ellas en el área de la Osteología.

El verdadero científico es aquel que rompe estructuras del saber para crear otras nuevas. El 'técnico en ciencias', en cambio, es quien genera las evidencias y luego propone las bases de consensos o guías de procedimientos. Luego, los investigadores médicos las confirmarán mediante estudios clínicos regulados, e inducirán a los médicos asistenciales a definir la práctica médica actualizada. Claro que todo esto ocurre de un modo secuencial, y a veces el curso de un paso a otro insume tiempo en dimensiones generacionales. En los foros académicos, nacionales e internacionales, donde se integran todos estos actores de la traslación científica, era muy frecuente ver a Pepe en su tarea de verdadero científico, 'rompiendo' la práctica médica recién actualizada. Esto generaba estupor entre los prácticos de la salud; discusión entre los técnicos de la ciencia, y admiración entre los colegas verdaderos científicos. Muchas de sus ideas fueron confirmadas años después y alcanzaron la práctica médica; otras están aún en evolución, y otras en el ruido de las 'rupturas' del conocimiento previo. Entonces, a este libro, típico del criterio docente de Pepe, hay que contemplarlo de un modo longitudinal, evolutivo, ya sea el lector un médico práctico, un investigador médico en estudios regulatorios, un técnico científico en procura de consensos, o un científico procurando llegar a la cima actual del conocimiento.

Debo decir que la intelectualidad de Pepe no se agota en el campo biomédico. Sus visiones autónomas y disidentes de la historia universal, la religión, la filosofía, la naturaleza, la geografía, el ambiente, la música, el arte y el lenguaje han generado un autodidacta fino, complejo, simple y sofisticado a la vez. Lo único que lamento de ser un contemporáneo de Pepe es que seguramente no alcanzaré los tiempos generacionales suficientes para ver todas sus ideas completadas en manos del paciente. El *'from bench to the bedside'* ha sido demasiado prolongado en la Osteología médica. Este libro, sin embargo, permite disfrutar una vez más de acompañar a Pepe en su camino. Ojalá el lector experimente la misma sensación, y juzgue a los contenidos en su estado evolutivo, en fermentación, en el modo que Pepe nos acostumbró a entenderlos.

Emilio J. A. Roldán



PRÓLOGO II

(RELATIVO A LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA)

René Descartes, el gran filósofo francés del 1600, decía que leer buenos libros es como conversar con sus autores; de esa manera, al leer, uno puede dialogar con los mejores genios del presente o del pasado. Todavía mejor que una mera conversación, porque en los libros los autores comparten lo más selecto de sus pensamientos.

Este libro, como lo ha hecho siempre el Doctor José Ferretti, desafía nuestras concepciones, nos enfrenta a pensamientos distintos a los propios, contrasta nuestros conocimientos y prácticas médicas. Exige una actitud de apertura, con el ánimo de aprender. De esta manera, uno puede modificar su forma de pensar, enriquecerla, o también, confirmarla.

Los autores nos proponen dejar de interpretar al esqueleto como una masa estática, y comenzar a concebirlo como 'una estructura dinámica, enmarañada en un entorno regulatorio, mecánico, y en uno modulante, sistémico, impulsado todo en forma integrada por el motor de la musculatura regional'.

He disfrutado especialmente del capítulo 9, con su slogan: 'Para qué sirve saber todo eso, con especial referencia a las osteopenias y las osteoporosis'. Considero que debiera ser de lectura obligada para todo especialista en Osteología. En el mismo, se define a la Osteopenia como la falta de tejido óseo mineralizado dentro de los huesos, sin compromiso de su calidad mecánica, y sin obligación de originar fragilidad. Por otro lado, la Osteoporosis es definida como la fragilidad ósea de origen osteopénico puro. A su vez, esta última puede ser 'sistémica' (es decir: 'primaria, o endocrino-metabólica', independiente de la estimulación mecánica del mecanostato) o mecánica. Este enfoque tiene connotaciones terapéuticas, porque las osteopatías fragilizantes de etiologías 'mecánicas' deben tratarse con recursos predominantemente fisiátricos; en tanto las 'sistémicas' requieren obligadamente tratamientos farmacológicos, combinados o no con indicaciones fisiátricas.

Desde hace muchos años, la densidad mineral ósea a real medida por densitometría es nuestra principal herramienta diagnóstica.

Los autores la aconsejan, pero nos invitan a entenderla mejor. De nada valen tramas masivas, con altas densidades óseas, si están pobremente conectadas. Nos recuerdan que la densidad mineral ósea tiene muchas limitaciones, por ignorar todos los factores microestructurales relevantes para la rigidez (mineralización volumétrica, cristalinidad, etc.) y para la tenacidad del tejido (*creep factors, stress raisers*), así como la calidad arquitectónica del diseño trabecular y cortical, que son los determinantes excluyentes de la resistencia del hueso integrado.

A lo largo de mi actividad profesional atendiendo pacientes con problemas óseos, he visto numerosas personas a las cuales la densitometría 'las había enfermado'. Personas que presentaban valores 'relativamente' bajos de DMO como una mera característica, consecuencia natural de un desarrollo esquelético acorde a la estimulación mecánica recibida. Especialmente, personas de contextura pequeñas, que no 'encajaban' en las características de los individuos jóvenes referenciados por la OMS. A esos individuos, me he dedicado a convencerlos de que no estaban enfermos. Gracias a la concepción biomecánica, entendí para siempre que, para que haya enfermedad, debe haber habido 'algo más' que pérdida de masa ósea; la 'poca' masa ósea por sí sola no es necesariamente patológica, si es constitucional.

A los lectores les deseo que, como a mí, su dialogo con los autores a través de estas páginas no los deje indiferentes. No se asusten con la propuesta de reevaluar muchos de nuestros conceptos sobre el sistema musculoesquelético; la forma como se enferma; los recursos con que se lo debe evaluar, y los criterios con que se lo debe tratar y monitorear. Los invito a integrar, de una vez y para siempre, el concepto del mecanostato óseo, y la importancia crucial y distintiva que tiene el músculo sobre el hueso. Esa es 'la Osteología que viene', la única válida; y no podemos darnos el lujo de ignorarla.

Coincido con el Dr. Emilio Roldán en que la apreciación de un escrito es siempre mejora provechada cuando se conoce a su escritor. Por eso también me atrevo a compartir mi valoración personal del Dr. José 'Pepe' Ferretti. En mi opinión personal, más allá de un investigador, Pepe Ferretti es un pensador que, con su originalidad, cambió para siempre el rumbo de la Osteología argentina. Durante toda su vida pensó de una manera distinta a lo que pensábamos los clínicos.

Pepe multiplica la verdad, nunca la acota, nunca la simplifica, siempre la complica; y cuando uno piensa que llegó al máximo de la complicación, una nueva flecha aparece en sus eternos gráficos abriendo caminos que se conectan entre sí y con los caminos y las flechas anteriores. Imposible olvidar sus clases con sus gráficos característicos, chiquitos al inicio y cada vez más y más complejos. Recuerdo sus charlas eternas e ilimitadas, difícil era que pueda cumplir el tiempo asignado. Generoso al máximo y porfiado al extremo, insistía en enseñarnos lo que deberíamos haber aprendido, y no tomaba a mal nuestras ideas o discusiones.

Compartí con él muchos años, pero, aun intentándolo desde todos los ángulos posibles, no logré influir o cambiar su parecer. En cambio, él cambió mi pensamiento sobre el hueso de manera definitiva. No sólo eso, sino que también cambió la institución a la que pertenezco. El IDIM nunca sería lo que es si Pepe no hubiese formado parte de él; Nunca sería lo que es si hubiese seguido pensando como pensaba antes de la llegada de Pepe. No se puede medir la gratitud que todos le debemos a Pepe, pero él jamás la pidió. Su ser no pedía, solo daba; es el ejemplo de una vida generosa.

Considero que la ciencia y la universidad argentina nunca le otorgaron el lugar que él merecía; no terminaron de valorar lo grandioso de este científico. Desde el IDIM, intentamos contribuir y promover su desarrollo científico porque estábamos convencidos de su valor al nivel de los mejores del mundo.

Todos tenemos maestros que marcan nuestras vidas. Pepe es el mejor y más importante maestro que marcó mi vida. Siempre lo dije.

Gracias, Pepe, por cambiar mi forma de pensar sobre el hueso. Gracias, Pepe, por haber cambiado y hecho crecer el IDIM.

Para lograr la grandeza se necesitan de grandes hombres; en la ciencia tú eres uno de ellos.

José Rubén Zanchetta

ÍNDICE

PREFACIO

INTRODUCCIÓN

HACIA UNA CONCEPCIÓN MODERNA DE LAS ESTRUCTURAS BIOLÓGICAS Y DE LA NATURALEZA DE LA VIDA

- Planteo general
- 'Estructura'
- 'Organización'
- Argumentos filogenéticos, ontogenéticos y ecológicos para aproximar la organización de una estructura viviente
- Relaciones funcionales biológicas
- Sistemas biológicos
 - Sistemas regulatorios biológicos
- Análisis de la complejidad estructural y organizativa de los sistemas biológicos y de los seres vivos.

CAPÍTULO 1

QUÉ SON LOS HUESOS, POR QUÉ SON COMO SON, Y PARA QUÉ 'SIRVEN' (Propiedades mecánicas óseas)

- ¿De dónde vienen los huesos?
 - I. ¿Por qué hay 'algo' en lugar de 'nada', y de dónde surge la 'direccionalidad'?
 - II. ¿Qué papel juega la direccionalidad en las propiedades de los huesos?
- Propiedades mecánicas óseas elementales
- Interrelaciones entre strain, stress y 'resistencia'
- Determinantes biológicos de la resistencia mecánica ósea

CAPÍTULO 2

EL PROBLEMA DE LA CALIDAD MECÁNICA DEL TEJIDO ÓSEO

- Determinación biológica de la calidad mecánica de la matriz ósea mineralizada.
- Progresión del nivel molecular (matriz mineralizada) al nivel tisular (tejido óseo).
 - I. El componente mineral y la 'densidad del tejido'
 - II. El componente microestructural del tejido
 - III. 'Dolores de crecimiento'
- Cómo puede evaluarse la calidad del tejido óseo mineralizado
 - I. Métodos in vitro
- a. Tests mecánicos destructivos
- b. Indentación
- c. Histomorfometría de biopsias óseas de cresta ilíaca sin decalcificar
 - II. Métodos no-invasivos
- a. Ultrasonometría ósea
- b. Tomografía computada cuantitativa ósea
- c. Absorciometría ósea de proyección, de doble haz de rayos X (DEXA)

CAPÍTULO 3

EL PROBLEMA DE LA CALIDAD DEL DISEÑO ARQUITECTÓNICO ÓSEO

- Ventajas biomecánicas de un 'segundo nivel' de anisotropía.
- Mecanismos posibles de distribución y redistribución del tejido mineralizado
 - I. Aporte de la modelación
 - II. Aporte de la remodelación
- Integración de la modelación y la remodelación en términos de diseño óseo
- Constitución de los patrones estructurales cortical y trabecular del tejido
- Relevancia mecánica de los arreglos cortical y trabecular
- Evaluación de la modelación y la remodelación
 - I. Métodos invasivos
 - II. Métodos no-invasivos
- Evaluación de la calidad arquitectónica del diseño óseo
 - I. Métodos invasivos
 - II. Métodos no-invasivos

CAPÍTULO 4

DETERMINACIÓN BIOLÓGICA DE LA 'CALIDAD' (RESISTENCIA) ÓSEA

- 'Natividad biomecánica' del tejido óseo.
- Determinación biológica de la calidad mecánica de los huesos-órgano.
- Evaluación de la resistencia a la deformación y a la fractura de un hueso-órgano.
 - I. Métodos destructivos in vitro.
 - II. Métodos in vivo (concepto de índice de resistencia' o 'resistómetro').
 - a. Generación de 'Índices de Resistencia Ósea' (BSI's).
 - 1. Estimación no-invasiva de la calidad del tejido óseo.
 - 2. Estimación no-invasiva de la calidad del diseño óseo.
 - 3. Combinación de indicadores de calidad del tejido y del diseño.
 - 4. Indicadores tomográficos de rigidez/resistencia ósea (BSI's, SSI's)
 - b. Estimaciones de la distribución de stress por análisis de elementos finitos.
 - 1. Empleando DEXA
 - 2. Empleando microtomografía computada cuantitativa (HR-pQCT)
 - c. Otras posibles aproximaciones.

CAPÍTULO 5

¿QUÉ ASPECTOS DE LA 'CALIDAD ÓSEA' ESTÁN SOMETIDOS A REGULACIÓN BIOLÓGICA?

- La única variable ósea biológicamente regulada
- El mecanostato óseo
- Relaciones de 'distribución/masa' (d/m)
- Relaciones de 'distribución/calidad' (d/c)

CAPÍTULO 6

EL INPUT Y EL OUTPUT DEL MECANOSTATO - DIRECCIONALIDAD Y RELACIONES 'MÚSCULO-HUESO'

- Niveles de complejidad biológica de estímulos y respuestas en Biomecánica Ósea
- Por qué es tan relevante la direccionalidad
- ¿El peso corporal o la fuerza muscular?
- Relaciones biomecánicas entre fuerza muscular y estructura ósea
- Rangos significativos de strain y respuestas estructurales.
- El 'factor de seguridad'
- Expresiones visibles de las relaciones 'músculo-hueso' (h/m).
 - I. Relaciones h/m antropométricas, entre las masas ósea y muscular.
 - II. Relaciones h/m biomecánicas, entre la fuerza muscular y la resistencia ósea.
 - III. Relación h/m tomográfico/dinamométrica y cálculo del 'factor de seguridad'
- Repercusiones esqueléticas de la actividad física.
- Interrelaciones sistémicas ('cross-talk') entre músculos y huesos.
- ¿Homeostasis biomecánica exclusiva, o 'algo más'?

CAPÍTULO 7

EL SET-POINT DEL MECANOSTATO - INTERACCIÓN SISTÉMICA DEL ENTORNO METABÓLICO CON EL CONTROL DIRECCIONAL DEL DISEÑO ÓSEO SIN AFECTAR AL TEJIDO.

- Caracterización del 'entorno sistémico' del esqueleto.
- Alteraciones sistémicas del diseño óseo por perturbación del set-point del mecanostato sin efectos primarios sobre la calidad del tejido.
 - I. El set-point del mecanostato afectado por la homeostasis fosfo-cálcica.
 - a. Impacto del aporte de Ca y P.
 - b. Impacto de la secreción endógena de PTH (PTH 'catabólica').
 - c. Impacto del aporte exógeno intermitente de PTH (PTH 'anabólica').
 - d. Impacto de la secreción endógena de calciferoles.
 - e. Impacto de la suplementación calciferólica en hipoparatiroides
 - f. Impacto de la secreción endógena de calcitonina.

- II. El set-point del mecanostato afectado por el déficit de estrógenos.
 - a. El 'beneficio estrogénico' de la vida fértil femenina.
 - b. El 'maleficio hipoestrogénico' de la menopausia
 - c. Qué hueso se afecta más: ¿el trabecular, o cortical?
 - d. Relaciones 'd/m' y 'd/c' como indicadoras del estado del mecanostato.
 - e. Relaciones 'h/m' como indicadoras del papel del input del mecanostato.
- III. El set-point del mecanostato afectado por otros factores sistémicos sin impacto sobre la calidad del tejido (osteoporosis secundarias).
 - a. El mecanostato en el dismetabolismo lípido (incluye insulino-resistencia)
 - b. El mecanostato en el hipopituitarismo, con o sin aporte exógeno de GH.
 - c. El mecanostato en el hipercorticismismo
 - d. El mecanostato en el estado urémico crónico
 - e. El mecanostato en la cirrosis crónica
 - f. El mecanostato en la enfermedad celíaca

CAPÍTULO 8

MODULACIÓN DEL TRABAJO DEL MECANOSTATO POR ALTERACIONES SISTÉMICAS PRIMARIAS DE LA CALIDAD DEL TEJIDO ÓSEO

(Cuando el desarreglo sistémico implica cambios estructurales)

- I. Alteraciones primarias endógenas de la calidad del tejido óseo
 - a. Efectos de la edad y/o la menopausia.
 - b. Efectos de la carencia proteica o proteico-calórica.
 - c. Efectos de la carencia de calciferoles.
 - d. Efectos de la diabetes Tipo 2 sin obesidad.
 - e. Efectos de la hipofisectomía, compensada o no.
 - f. Efectos de la insuficiencia renal crónica en dializados.
 - g. Efectos de enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial.
 - h. Efectos de la osteogénesis imperfecta.
 - i. Efectos de la falta de remodelación (osteopetrosis, secuestro óseo)
- II. Alteraciones primarias exógenas de la calidad del tejido óseo.

- a. Efectos del aporte exógeno de Ca y P.
- b. Efectos del aporte exógeno sustitutivo de proteínas.
- c. Efectos del aporte calciférico en estados carenciales.
- d. Efectos del tratamiento con PTH anabólica.
- e. Efectos del tratamiento con estrógenos o con SERMS.
- f. Efectos del tratamiento con bisfosfonatos.
- g. Efectos de otros tratamientos en boga (denosumab, romosozumab).
- h. Efectos de la contaminación de los cristales (F, Al).
- i. Efectos del ranelato de Sr en ratas sanas o diabéticas.
- III. Comentario sobre efectos tisulares ajenos a la mineralización.

CAPÍTULO 9

APLICACIONES DE LAS NUEVAS IDEAS A LA INTERPRETACIÓN DE LAS OSTEOPATÍAS FRAGILIZANTES Y DE LA VERDADERA DIFERENCIA ENTRE OSTEOPENIAS Y OSTEOPOROSIS.

- a. Los huesos son estructuras genéticas, mecánicas, metabólicas... ¿O todo a la vez...?
- b. Las tres posibles 'formas de ser' de la fragilidad ósea
- c. ¿Cómo evaluar la fragilidad ósea en el marco de las relaciones 'h/m'?
- d. La forma 'natural' de adquirir fragilidad ósea, sin enfermarse
- e. De poros en los huesos, y otras calamidades
- f. De la realidad a la apariencia
- g. Cómo mejorar la apariencia
- h. ¿Por qué no? (un algoritmo lógico de diagnóstico)
- i. ¿Se puede organizar un estudio tomográfico óseo integral, aplicado al caso?
- j. El 'riesgo de fractura' como un problema aparte.
- k. Recursos terapéuticos para reducir el riesgo de fractura a nivel individual.
 - 1. ¿Cómo mejorar la calidad mecánica del tejido en huesos frágiles?
 - 2. ¿Cómo mejorar el diseño de huesos frágiles afectados por el entorno mecánico?
 - 3. ¿Cómo mejorar el diseño de huesos frágiles afectados por el entorno metabólico?

- 4. ¿Cómo mejorar la aptitud individual para eludir situaciones de riesgo?

• l. Particularidades terapéuticas:

- 1. Traducción mecánica de los efectos 'pro-modelantes' y 'anti-remodelantes'

- 2. El 'efecto sitio'

- 3. De 'merecidas vacaciones' y sus consecuencias (hueso 'útil', hueso 'inútil').

• m. ¿Estuvo bien 'pararse en dos patas'...?

APÉNDICE (EPISTEMOLÓGICO-METODOLÓGICO)

• Dolores de crecimiento epistemológicos

• Impacto de los desarrollos epistemológicos en las ciencias biomédicas

• Un vistazo crítico al recetario estadístico

• El verdadero alcance de los recursos inductivos (no todo está perdido)

PREFACIO

El mago hizo un gesto, y desapareció el hambre; hizo otro gesto, y desapareció la injusticia; hizo otro gesto, y desapareció la guerra. El político hizo un gesto, y desapareció el mago.

Woody Allen

Hace poco, la comunidad biomédica conmemoró el 50avo aniversario del nacimiento de los bisfosfonatos (BPs) a la investigación biomédica. Los BPs son potentes inhibidores de la remodelación del esqueleto, un proceso que puede provocar balances negativos entre la formación y la destrucción de masa ósea mineralizada. Por eso, resultan útiles para tratar afecciones que provocan una aceleración y/o un descontrol remodelatorio, como la enfermedad de Paget, la invasión metastática, o las osteopenias y osteoporosis con alto grado de recambio (*turnover*) óseo. La comprobada eficacia de los BPs para neutralizar parcial o totalmente las pérdidas de masa ósea que se observan en esos casos sugirió que estos compuestos podrían *también* neutralizar la pérdida de *integridad mecánica de la estructura* ósea derivada de las pérdidas de masa.

Para verificarlo, la industria farmacéutica financió estudios clínicos destinados a demostrar la eficacia de los BPs, y de otros productos con efectos análogos, para prevenir las fracturas osteoporóticas. Con toda razón, entre otros argumentos para justificar esos estudios, se calificó a la osteoporosis como 'La Pandemia Silenciosa del Nuevo Milenio', y los *end points* de todos esos estudios se focalizaron en *algunas variables consideradas asociadas* a la resistencia ósea a la fractura que se podían medir fácilmente, como la 'masa ósea mineralizada', y la tasa global de remodelación.

La mejor manera de determinar la 'masa ósea mineralizada' era (y es) expresándola en forma de 'densidad mineral ósea' (DMO) de proyección ('areal', no volumétrica), determinada como la *cantidad de mineral presente por unidad de área* de la región ósea proyectada

empleando absorciometría ósea de rayos X ('absorciometría por doble haz de rayos X', o 'densitometría ósea', abreviada DEXA ó DXA). Y la mejor manera de evaluar no-invasivamente la remodelación era (y es) la medición de indicadores bioquímicos de la formación y la destrucción óseas en muestras de sangre o de orina. La histomorfometría de biopsias óseas sin decalcificar constituye en realidad la metodología ideal para describir y evaluar el recambio óseo; pero su carácter invasivo ha restringido su indicación.

Esta situación determinó que las industrias farmacéuticas y de equipos de diagnóstico costearan numerosos estudios clínicos efectuados con BPs y con otros agentes potencialmente anti-osteoporóticos.

Los estudios mostraron que, efectivamente, esos agentes mejoraban la DMO y normalizaban los indicadores bioquímicos de destrucción ósea; y hasta reducían bastante la incidencia de fracturas, en estudios controlados sobre muestras de casos seleccionados. Pero es llamativo que raramente (o nunca) se promocionaron esos productos aludiendo a que reducen el riesgo de fracturas 'porque' mejoran la DMO.

Otra observación notable respecto de la comercialización de estos productos es el reciente reporte de numerosos casos de desaparición de las ganancias de masa mineralizada previamente logradas *luego de la suspensión* de los tratamientos. Este fenómeno tiene lugar frecuentemente empleando BPs, denosumab y sus derivados, y otras drogas que estimulan la producción de hueso sin reducir su eliminación, como los llamados 'anabólicos' óseos (PTH, y otros agentes en estudio).

Sugestiva y paradójicamente, también acaban de cumplir 50 años las estadísticas epidemiológicas de incidencias y consecuencias de fracturas osteoporóticas de cadera, que justificaron el mote de 'Pandemia Silenciosa'. Las versiones actuales de esas estadísticas muestran mejoras relativas de esas incidencias, con resultados dispares según las condiciones clínicas de los casos evaluados. No viene al caso analizar la relación costo/beneficio de esa situación; pero lo real es que, después de haberse invertido tanto tiempo y dinero, los fondos de la Industria destinados a estudios de esa clase *se han reducido*.

Esto significa una sola cosa: *Las cuentas no cierran*. Y cuando las cuentas no cierran, es porque algo *no está bien*.

Esta diversidad de resultados podría haberse debido a la orientación de la modelización o del diseño de los estudios, que a veces relativizaba sus resultados. Pero, notablemente, se produjo no hace mucho un giro, antes impensable, en dos aspectos importantes de los reportes de estudios publicados en las mejores revistas:

1. Sus objetivos explícitos ya no jerarquizaron indiscutiblemente a la DMO como un *estimador directo (gold standar) de la resistencia ósea* con la contundencia mostrada durante décadas, y
2. Sus *end points* clínicos apuntaron a la tasa concreta de incidencia de fracturas, y a las interacciones músculo-hueso, en vez de atender prioritaria o exclusivamente a la mejora de la DMO o de los indicadores bioquímicos.

Uno de nosotros (JLF), hace unos 20 años, preguntó públicamente, en uno de los prestigiosos Simposios Internacionales conocidos como '*Bisphosphonates - From the Laboratory to the Patient*' efectuados bianualmente en Davos (Suiza): '*¿Quién de los presentes puede explicar, concretamente y con pruebas, por qué los BPs previenen las fracturas osteoporóticas?*'. Ninguno de los 450 especialistas presentes de todo el Mundo aventuró una respuesta concreta. La situación no parece haber cambiado mucho hasta hoy.

Nuestro equipo de trabajo detectó algunas de las posibles razones de esta aparente paradoja biomédico-epidemiológica, que valen en general para cualquier droga osteoactiva que se desee ensayar de esas mismas formas. Cuando un laboratorio pionero argentino (Gador SA) inició el desarrollo y la producción de BPs originales en Buenos Aires, también hace más de 50 años, nosotros ya nos ocupábamos de estudiar sus efectos sobre las propiedades mecánicas óseas relevantes para la resistencia a la fractura en pequeños animales, directamente determinadas mediante tests destructivos. Tan desorientada estaba por entonces la investigación básica y clínica de los efectos (metabólicos y de balance de masa) de drogas osteoactivas en todo el Mundo, que nuestro humilde Grupo se constituyó, entre 1983 y 1996, en uno de los laboratorios que más

BPs (5 distintos) y más glucocorticoides (también, 5 diferentes) había estudiado determinando sus efectos directos sobre las propiedades mecánicas de los huesos *ex-vivo* en roedores.

Pese a nuestra precariedad instrumental, podíamos evaluar, directa o indirectamente, las propiedades óseas que determinan en forma excluyente la resistencia a la fractura de cada hueso ensayado. Estas propiedades son: la 'calidad mecánica' del material óseo (que calculábamos indirectamente, a partir de los datos mecánicos que obteníamos de tests destructivos de huesos enteros ejecutados con aparatos diseñados y contruidos por nosotros mismos), y su distribución en el espacio, o 'diseño' óseo (que evaluábamos directamente analizando secciones de huesos por reflexión, con un microscopio ordinario con ocular reticulado).

Para sorpresa de los editores de las pocas buenas revistas que aceptaron nuestros primeros reportes experimentales, *no necesitábamos conocer la masa mineralizada* de los huesos para explicar los efectos positivos de cualquier tratamiento sobre su resistencia a la fractura. Esto nos valió la oposición de muchos investigadores defensores de la naturaleza 'metabólica', antes que 'biomecánica', de los huesos; una polémica que este libro refiere y analiza profundamente.

Pese a esa notable contrariedad, durante los últimos 35 años difundimos nuestros hallazgos a través de un centenar de publicaciones originales, y más de 450 presentaciones de trabajos o ponencias invitadas efectuadas fuera del País, en América, Europa, Asia y Oceanía. Esta actividad se pudo mantener gracias al fuerte apoyo brindado por la Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM) de Buenos Aires, que complementó durante 11 años (de 1990 a 2001) el tradicional soporte que recibimos permanentemente del CONICET y de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT). Pudimos entonces discutir nuestras discrepancias, cambiando ideas con una pléyade creciente de investigadores que compartían o no nuestra posición 'estructuralista'.

Especialmente formativas fueron nuestras interacciones con los grupos 'de punta' de esa tendencia, que organizaron reuniones

específicas, como los *Workshops on Hard Tissue Biology* efectuados cada año en Sun Valley (Idaho), desde 1991, y las Reuniones Anuales de la *International Society of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* efectuadas en Grecia, Alemania o Inglaterra, desde los 90's, seguidas por las *Black Forest Meetings* anuales efectuadas en la Selva Negra alemana, en las que participamos, sin solución de continuidad hasta hace poco, que nada tenían que ver con los grandes congresos comerciales. Esta tarea interactiva nos permitió contribuir con nuestros estudios al desarrollo original de algunas de las nuevas ideas que fundamentaron este libro.

Últimamente, esas nuevas ideas que ofrece la 'Osteología Estructural' cobraron impulso, no sólo porque sustituyeron falsas creencias previas con un conocimiento más verosímil, sino también porque podían fundamentar pedidos de nuevos subsidios para enmendar los anteriores fracasos. Pero, según se comentó más arriba, y confirmado por contactos personales con directivos de empresas relevantes para el caso, advertimos que muchas veces *ya era tarde* para conseguir eso. Muchos grandes inversionistas ya no miraban al hueso con el mismo interés que antes; pero no precisamente por insensibilidad a la eclosión de las nuevas ideas, sino por el *debilitamiento de las concepciones tradicionales*, que había motivado un sensible achicamiento del mercado previamente perfilado en base a esas ideas.

Por encima del contenido anecdótico de lo antedicho, el nuevo conocimiento comprende casi la totalidad de la *organización* de los huesos y esqueletos, y de sus relaciones con el sistema muscular. Ya veremos el tremendo significado del concepto de *organización biológica* a lo largo de este libro.

Desde hace varias décadas, los desarrollos llevados a cabo, entre otros, por nuestros dos principales maestros, Harold M Frost y Hans Schiessl, lamentablemente desaparecidos, han introducido un nuevo paradigma en la Osteología Moderna. Los Osteólogos están dejando de interpretar a los huesos como *masas estáticas*, 'morfogenéticamente determinadas y endocrino-metabólicamente reguladas', y están comenzando a concebirlos como *estructuras dinámicas*, enmarañadas en un *entorno regulatorio, mecánico, y en uno modulante, sistémico*, impulsado todo en forma integrada por el motor de la musculatura regional.

El *entorno mecánico* es un orientador y *regulador direccional* de la eficiencia de la estructura de los huesos. El *entorno sistémico* (endocrino-metabólico), pese que constituye un *coadyuvante indispensable* del desarrollo normal de todos los huesos, también opera como un *perturbador no-direccional* del control biomecánico cotidiano de la eficiencia de su estructura. Esta concepción 'estructural-dinámica' sugiere que la integridad de los huesos como órganos de sostén se concibe y se altera de otra manera que como se pensaba, y que a los huesos hay que atenderlos y corregirlos respetando esa forma de enfermarse, si se quiere evitar que se fracturen. Esta es 'la Osteología que viene', y no podemos darnos el lujo de ignorarla.

Paradójicamente, nuestra impresión es que Argentina, justamente un país pionero en investigación y desarrollo de conceptos y de productos osteológicos de avanzada, es al mismo tiempo uno de los países en los cuales esas nuevas ideas están demorando más en incorporarse y asimilarse. De hecho, al menos hasta 2022, *ninguna reunión científica latinoamericana, regional ni nacional*, fue jamás organizada *en torno a un programa* que contemplara genuinamente la discusión interactiva del análisis biomecánico 'agresivo' de la estructura ósea y sus relaciones con el riesgo de fractura. La última ocasión que tuvimos (como *único grupo* ocupado en el tema desde México hasta Tierra del Fuego) de difundir estos conceptos a nivel nacional, fue una exposición personal de 20 minutos efectuada al final de una de las sesiones en una reunión en 2019, y la más próxima anterior a ella tuvo lugar en 2013. El panorama parece aún menos promisorio a nivel latinoamericano. Sólo un puñado de médicos del País (7), de México (2) y de Colombia (1), interesados en el tema, han interactuado significativamente con nosotros en más de 40 años.

Justamente como una lógica reacción contra lo que tememos que configure una situación de 'desinformación relativa' que consideramos impropia, es que decidimos escribir este libro. No busque el lector en él una enciclopedia, ni un manual, ni un tratado, ni mucho menos un recetario. No podemos dar cuenta de un conocimiento tan vasto como toda la Osteología en pocas páginas. Pero sí creemos haber esbozado un panorama razonablemente completo de los nuevos conceptos, concebido 'de la a hasta la z', con una proporción de aportes propios que estimamos relevante para su integración. Simplemente, nos propusimos brindar algunas pautas generales de

razonamiento, que nos pareció necesario impartir para que todo ese nuevo conocimiento sea asimilado según el criterio de las tendencias actuales, y no el derivado de concepciones inadecuadas u obsoletas.

Apenas iniciada la tarea de escribir el texto, advertimos la necesidad de recurrir a formas de razonamiento no tradicionales, y no estrictamente biomédicas. El aspecto didáctico-pedagógico del proceso comunicativo, bastante complejo, reconoce raíces epistemológicas, y aun ontológicas, de modo que hubiera sido difícil organizar el temario sin recurrir a *excesos de simplificación*, y a cómodas alusiones extra-osteológicas. Estos recursos son ventajosos para transmitir el conocimiento, pero a veces lo hacen a expensas del nivel científico de la información impartida.

También por esa razón, debimos ordenar los temas, tratando expresamente que la secuencia de ideas vertidas avance estrictamente desde lo elemental y general hacia lo complejo y específico, respetando la organización creciente de las estructuras vivas en sus inamovibles *niveles de complejidad biológica*. Algo parecido a como se aprende un idioma desde la cuna. Además, ofrecemos aparte un discreto **Apéndice**, con algunas sugerencias elementales epistemológicas y metodológicas, que el lector puede consultar según deseo o necesidad.

Por las mismas razones, hemos comenzado la presentación del contenido específico del libro con una **Introducción** que expone, en forma muy simplificada, algunos conceptos biológicos generales que estimamos indispensables para comprender, a partir del Primer Capítulo, el contenido directamente osteológico de los siguientes. De todos modos, el lector ansioso por incorporar los nuevos conceptos osteológicos podrá directamente *saltear esta Introducción*, y comenzar la lectura del libro por su primer capítulo.

En los **9 Capítulos** que conforman el núcleo del libro, consideraremos, sucesivamente,

1. qué son los huesos,
2. de qué están hechos,
3. cómo están diseñados,
4. cómo integran 'calidad' con 'distribución',

5. qué sistema controla esa organización,
6. cómo operan la entrada (input) y la salida (output) de ese sistema,
7. qué puede perturbar sistémicamente su punto de referencia biomecánico,
8. qué puede condicionar su output por alterar la calidad mecánica del tejido óseo, y
9. para qué sirve saber todo eso, con especial referencia a las osteopenias y las osteoporosis.

En lo posible, hemos tratado de restringirnos a los temas sobre los cuales podemos opinar con cierta libertad por experiencia propia. En apoyo de esa intención, ofrecemos, al final del texto, una referencia completa de nuestra producción original publicada en inglés y en español. Esos trabajos, al par que ofrecer nuestros avances sucesivos en el tema, discuten en sus textos los estudios de todos los otros autores que han concordado o no con nuestras concepciones. Por simplicidad, *sólo hemos citado esos trabajos propios* en el texto (en color verde), en cuyas propias referencias el lector encontrará las fuentes directas de discusión de nuestras opiniones. El referenciado general del contenido del libro se ofrece inespecíficamente al final de cada capítulo, en forma de generosas selecciones de otras fuentes de consulta autorizadas sobre cada tema (algunas de ellas con simples finalidades de divulgación), que permiten ampliar substancialmente esa discusión.

Esperamos haber logrado nuestro objetivo. De cualquier modo, y por las dudas, vaya el lector preparado para leer el texto con la atención y la paciencia que creemos merece.

LOS AUTORES

Quien encuentra grandes soluciones es quien enfoca los problemas con más amplitud, quien adopta una actitud filosófica ante la ciencia; es decir, quien sitúa el problema dado en su contexto más amplio y está dispuesto a revisar los fundamentos mismos de las teorías o de las técnicas.

Mario Bunge

INTRODUCCIÓN

HACIA UNA CONCEPCIÓN MODERNA DE LAS ESTRUCTURAS BIOLÓGICAS Y DE LA NATURALEZA DE LA VIDA



La vida comenzó cuando pudieron aislarse del medio sistemas moleculares de composición y actividad controladas respecto de las condiciones externas.

Harold Morowitz
'The Emergence of Everything'

SUB ÍNDICE

- Planteo general
- 'Estructura'
- 'Organización'
- Argumentos filogenéticos, ontogenéticos y ecológicos para aproximar la organización de una estructura viviente
- Relaciones funcionales biológicas
- Sistemas biológicos
 - Sistemas regulatorios biológicos
- Análisis de la complejidad estructural y organizativa de los sistemas biológicos y de los seres vivos.

PLANTEO GENERAL

¿Qué significa, científicamente, 'estar vivo'? ¿Cómo podemos representarnos el *funcionamiento* de las estructuras vivientes? Tratemos de explicarlo respetando, pero también criticando, las limitaciones metodológicas referidas en el **Apéndice**.

Existen muchas formas modernas de interpretar la naturaleza de la materia viva. Tal vez convenga hacerlo a partir de la concepción clásica de Gottfried Leibnitz, de orden más universal, que propone tres ideas fundamentales: *realidad, orden, y razón*:

***Lo real responde a un orden general,
que es lo puede ser comprendido sobre la base de un
sistema apropiado de principios racionales***.

Para nosotros, el 'sistema apropiado de principios racionales' que propone Leibniz no es otra cosa que *nuestro razonamiento lógico*; lo 'real' en Leibniz es lo que conocemos como la *estructura* de la materia viviente y de los esqueletos, y el 'orden general' al que él alude es lo que referiremos como su *organización*. Definamos, entonces, 'estructura' y 'organización' en el ámbito de la Biología:

- *Estructura* es el conjunto limitado de *componentes materiales* que integran la masa viviente, analizado desde el punto de vista de su composición y su conformación espacial.

- *Organización* es la aparente *razón de ser* de los cambios (transformaciones, interacciones) que esos elementos de la estructura manifiestan en el tiempo. Este concepto es abstracto y sutil, porque siempre va a depender de la *opinión de un observador*, que a su vez estará fundado en su información previa, en su capacidad de asociación de ideas, y en sus prejuicios.

Mario Bunge nos ha enseñado que *'materia'* es *todo lo que puede cambiar*; caso contrario, se trata de una *idea*. Eso nos permite efectuar una útil distinción: Las *estructuras* son entidades *materiales*. Las *organizaciones*, en cambio, son proposiciones *ideales*, que pueden sustituirse por otras, pero que en sí mismas no pueden cambiar. Por eso, las *estructuras* biológicas parecen más fáciles de definir que sus *organizaciones*. Por ejemplo:

- Dos fémures de distintas especies: uno de hombre y otro de rata, analizados como *órganos*, presentan *distinta estructura*, porque sus componentes materiales no son idénticos, y están arreglados de diferente manera en el espacio. Sin embargo, en cuanto ambos se comportan como fémures, como componentes del *sistema* esquelético, los dos responden a una *misma organización*, a nivel estructural de órgano.

- No obstante, si el observador analizara los mismos huesos observando su *tejido* óseo mineralizado con un microscopio, encontraría que, además de diferir en su estructura (¡mucho más ahora que lo que parecía antes!), los dos fémures difieren *adicionalmente* en algunos aspectos menores de su organización. Entre otras cosas, *el tejido* cortical diafisario del fémur humano muestra siempre abundante remodelación intra-cortical de tipo haversiano, mientras que el de rata no la manifiesta prácticamente nunca. El objetivo del observador será entonces explicar, por su cuenta y riesgo, *por qué* ocurren esta y otras muchas diferencias en la *organización* de ambos huesos.

Simplificando: para comprender una *estructura*, sólo se requiere *observar y describir*. En cambio, para comprender una *organización*, también es necesario *pensar*. Profundicemos, entonces, el análisis de los conceptos de *estructura* y *organización*, en general en Biología, y específicamente en Osteología.

'ESTRUCTURA'

Las estructuras se definen observando y asociando la composición y la disposición espacial de sus componentes materiales. En las *estructuras vivientes*, esos elementos deben estudiarse en distintas

circunstancias, y a diferentes escalas de tamaño. Así se aprecia que *todos* los seres vivos respetan una estricta *jerarquización* de los materiales que integran la composición y la disposición espacial de su estructura a distintas escalas de *tamaño*.

Esta 'jerarquía de escalas' surge de la existencia de 'componentes' simples, que integran 'unidades' más complejas, pudiendo a su vez esas unidades comportarse como *componentes* de *otras* unidades de mayor complejidad (**Figura i-1**); y así, sucesivamente. La integración de una *unidad* por sus *componentes* a un nivel más alto de *interacción* se aprecia cada vez que las *propiedades del conjunto* (la unidad) *van más allá* de la suma de las *propiedades de sus partes* (los componentes).

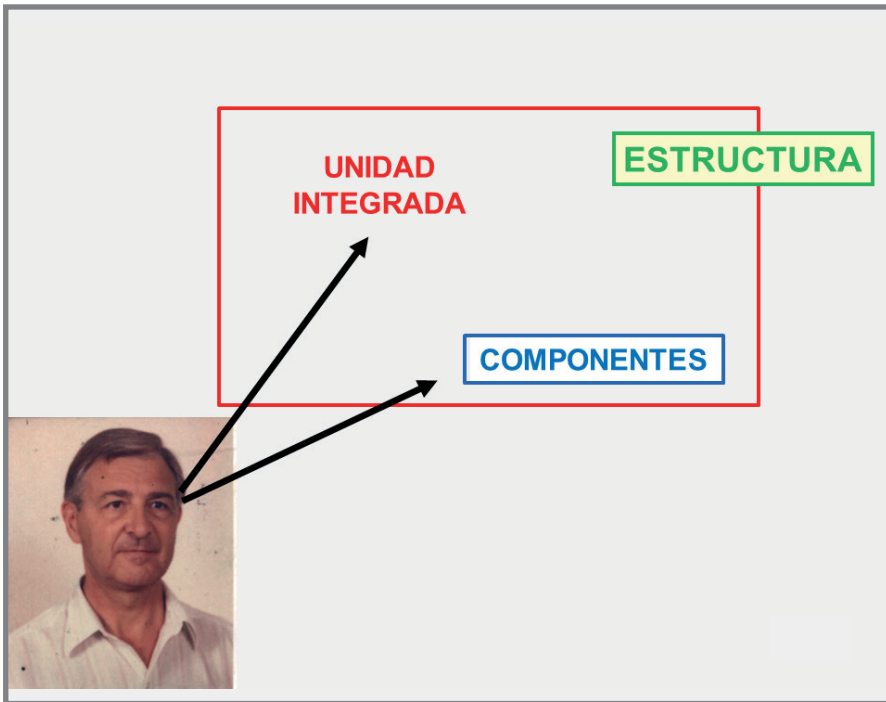


Figura i-1. Distinción entre 'componentes' y 'unidades' de la estructura de la materia viva por un observador.

Así, por ejemplo, distinguimos a los huesos integrados como *unidades* estructurales; pero, a su vez, participando como *componentes* de *otra unidad*, integrada como una estructura de nivel superior, que denominamos esqueleto (**Figura i-2**).

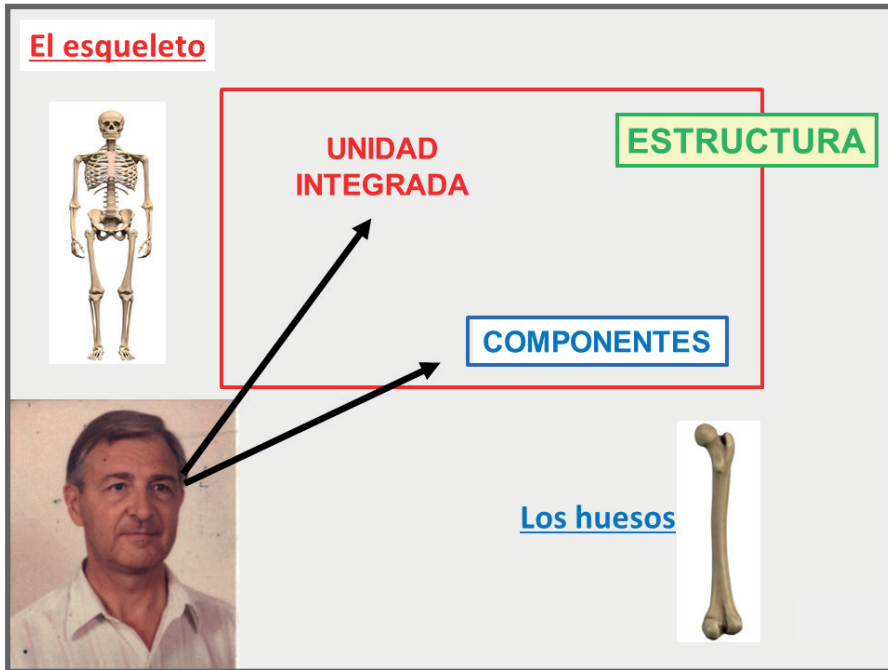


Figura i-2. Distinción, por un observador, de 'los huesos' como 'Componentes' de una 'Unidad' más compleja, con 'propiedades emergentes' propias, que él reconoce como 'el esqueleto'.

Surge así el concepto de 'propiedad emergente', que es la capacidad de una unidad para manifestar *transformaciones e interacciones* que *no están presentes* entre las propiedades de sus *componentes aislados*. Por ejemplo: la *rigidez direccional* propia del tejido óseo mineralizado 'emerge' de la complementación entre la rigidez aportada por dos de sus componentes: por un lado, las fibras colágenas, que son resistentes a la tracción a lo largo de su estructura, pero no a la compresión; y por otro, la deposición de cristales de mineral 'duro' sobre ellas, que son demasiado pequeños para aportar individualmente alguna resistencia al tejido, pero que, *entre todos*, le confieren la necesaria resistencia a la compresión.

Cada vez que distingamos 'propiedades emergentes' en una unidad, que no estaban presentes en sus componentes separados, habremos traspuesto un *nivel de complejidad* estructural biológica. Es decir: habremos reconocido a la 'unidad' detectada, como *integrada* a un nivel de complejidad *superior* al de sus 'componentes' aislados. La **Figura i-3** ejemplifica parcialmente esta situación dentro del universo

osteológico, haciendo alusión a otros 'componentes' y 'unidades' igualmente relacionados según la referida 'jerarquía de escalas' (huesos, esqueletos, individuos). El lector es libre de imaginar el resto.

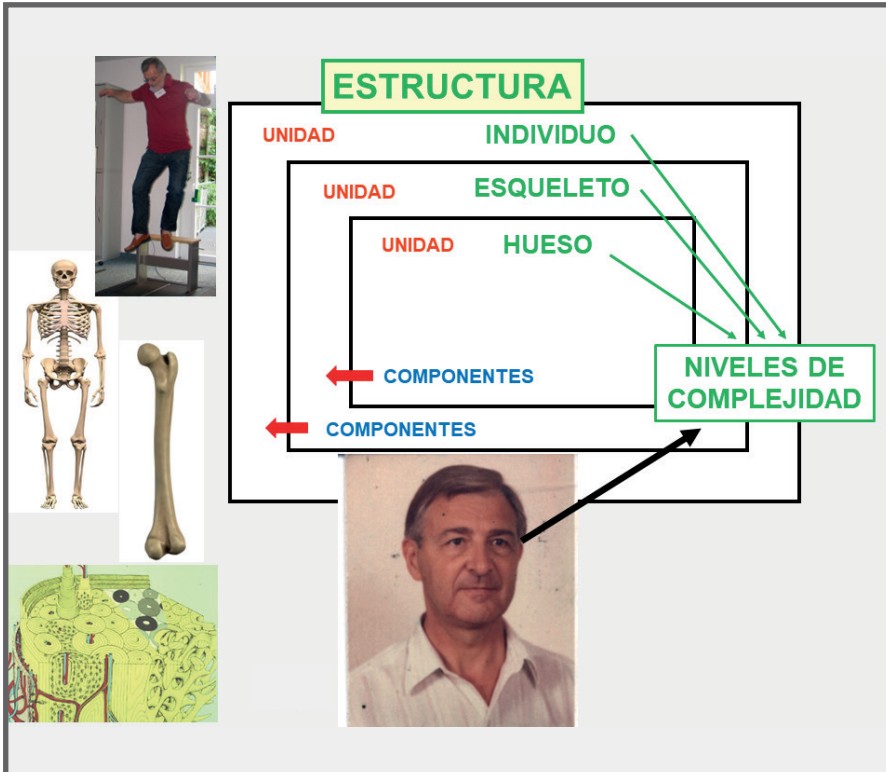


Figura i-3. Distinción, por un observador, de 'niveles de complejidad' osteológicos crecientes en la integración de una estructura viviente.

Notablemente, *todas* las estructuras vivientes se caracterizan por mostrar *siempre una misma serie* de diez niveles posibles de complejidad creciente (**Figura i-4**), cuya simple enumeración describe su naturaleza y muestra abiertamente la mencionada 'jerarquía de escalas':

1. Molecular/macromolecular
2. Organelar (de organelas celulares)
3. Celular (de células de cualquier tipo)
4. Tisular (de tejidos)
5. Orgánico (de órganos)
6. Sistémico (de 'sistemas de órganos')
7. Individual (de individuos)

8. Poblacional (de conjuntos de individuos de una misma especie)
9. Comunitario (de conjuntos de individuos y poblaciones de distintas especies)
10. Ecosistémico (de todo lo anterior -Biosfera- integrado al medio ambiente)

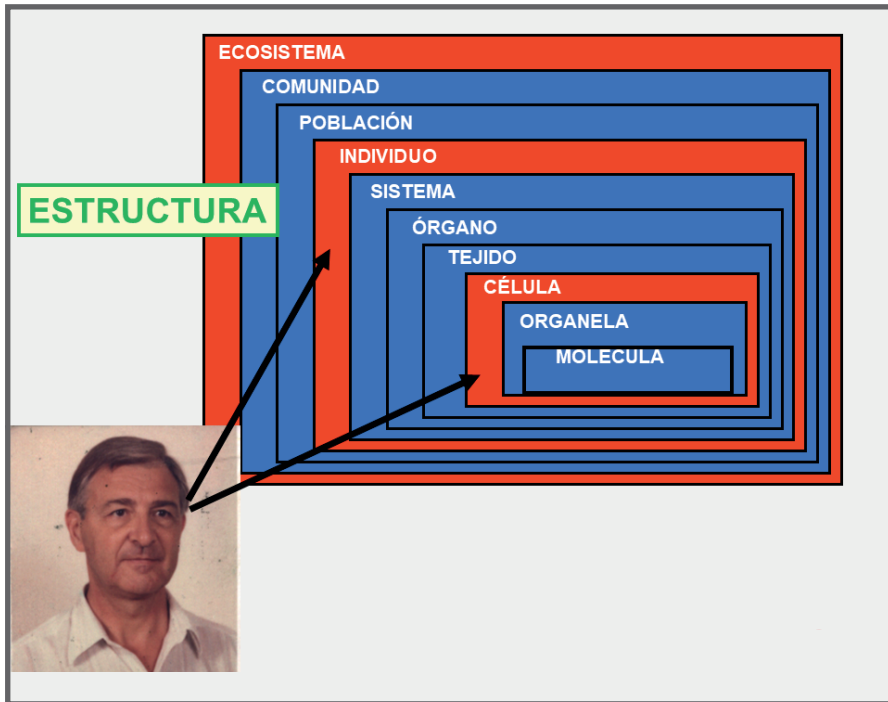


Figura i-4. Los diez niveles de complejidad que, sin excepción, reconocen todas las estructuras vivientes.

Experimentalmente, no siempre se puede observar la escala completa de niveles de complejidad de una estructura en el material a estudiar. Eso depende de la clase de propiedades (*variables seleccionadas*) que se desea analizar, según el *modelo* (representación siempre *parcial* de la realidad a los fines experimentales) que imprescindiblemente respetará el estudio. Pero los niveles de complejidad *siempre están presentes*, respetando invariablemente las siguientes características generales:

1. En todas las estructuras vivientes deberá estar siempre presente el nivel *molecular* (base material de la producción de *todos* los fenómenos biológicos conocidos).

2. Los demás niveles respetarán el orden referido de complejidad, sin solución de continuidad, independientemente del reino, tipo, clase, orden, familia o género de la especie analizada. Las únicas dos excepciones a esta regla son la ausencia de los niveles tisular, orgánico y sistémico para los seres unicelulares, y la del nivel organelar para los *procariontas* (bacterias y análogos unicelulares primitivos).

3. Nunca se podrán reconocer otros niveles de complejidad, *inferiores, intermedios, ni superiores* a los ya enumerados, para ninguna estructura viviente. Es *imposible* que la materia viva *pueda* arreglarse estructuralmente de *cualquier otra manera*. La 'escala de los diez niveles jerárquicos' comprende *todas* las posibilidades de complejidad biológica.

4. Solamente *dos* de esos niveles integran y muestran un grado de organización capaz de sostener una *vida independiente* como *in-divi-duo* (es decir: un ser que *no pueda dividirse en dos* sin perder su organización). Son ellos: 1. el nivel *celular* (que comprende, además de todas las células de los individuos pluricelulares, a todos los *individuos* unicelulares, pro o eucarióticos, que no lo trascienden), y 2. el nivel *individual* mismo (**Figura i-4**).

El reconocimiento de las características generales de los niveles de complejidad de cualquier estructura viviente es indispensable para describir e interpretar sus transformaciones e interacciones como paso necesario para fundamentar cualquier interpretación por parte de un observador que pretenda explicar su organización.

'ORGANIZACIÓN'

La *organización* de una estructura viviente surge de la *interpretación*, por un observador, de las *razones de ser* (condiciones necesarias para su producción, sentido aparente de los cambios, etc.) de las dos únicas clases de manifestaciones que *se pueden* observar y registrar: las *transformaciones* y las *interacciones* que pueden expresarse en determinadas circunstancias (**Figura i-5**). Siguiendo a Humberto Maturana y Francisco Varela, el concepto de *organización* sólo podrá ser *propuesto teóricamente por un observador, según su propia opinión*. Un problema aquí es que el observador *en sí mismo*

funciona también como una estructura biológica permanentemente cambiante, en función de su propio entorno y de su propio campo de interés, de los cuales lo observado forma parte.

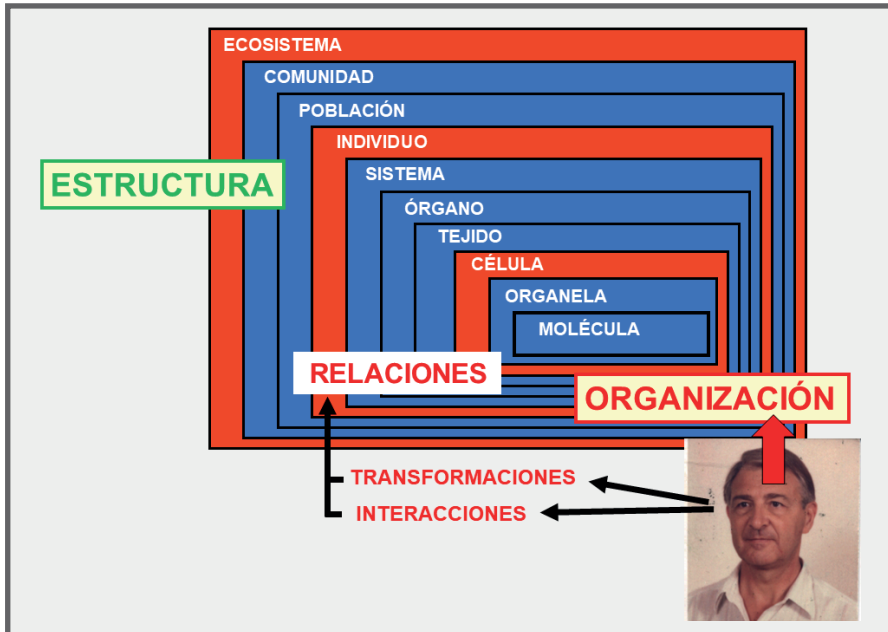


Figura i-5. Percepción, por un observador, de las transformaciones e interacciones que manifiestan las estructuras vivientes, como único recurso a su alcance para interpretar su organización.

¿Cómo pueden apreciarse e interpretarse las 'transformaciones' e 'interacciones'?:

- Las *transformaciones* pueden caracterizarse *describiendo o comparando características físicas* que pueden modificarse (variables), en correspondencia con otro concepto de Leibniz: 'Cada vez que hay un cambio, hay *algo* que cambia' (de color, de tamaño, de forma, etc.)

- En cambio, las *interacciones* que asocian esas transformaciones entre ellas o con otros fenómenos sólo podrán establecerse *correlacionando* las variables modificadas. Las interacciones no proveen datos de *propiedades concretas* de la materia, sino *recursos formales* (al mejor estilo *platónico*) para proponer *interpretaciones* de su comportamiento, basadas en *evidencias de variable confiabilidad*. Esa tarea, que está sujeta inevitablemente al *paradigma preferido* del

observador, requiere un grado de abstracción superior al necesario para 'describir' o 'comparar', y también ofrece muchos aspectos abiertos a la crítica.

A pesar de la inevitable *subjetividad* del Método, la observación de una misma estructura viviente en el tiempo le permitirá al observador explicar algunos aspectos de su funcionamiento (es decir, *aproximar* o *imaginar su organización*). Por ejemplo, analizando la organización de los esqueletos, él podría proponer, como característica propia de los mismos, su *resistividad direccional* (**Figura i-6** – génesis del concepto de 'estructura ósea resistiva'). Esta condición (que el lector ya advertirá como *subjetiva*, en concordancia con lo antedicho) será discutida en profundidad en el **Capítulo 1**.

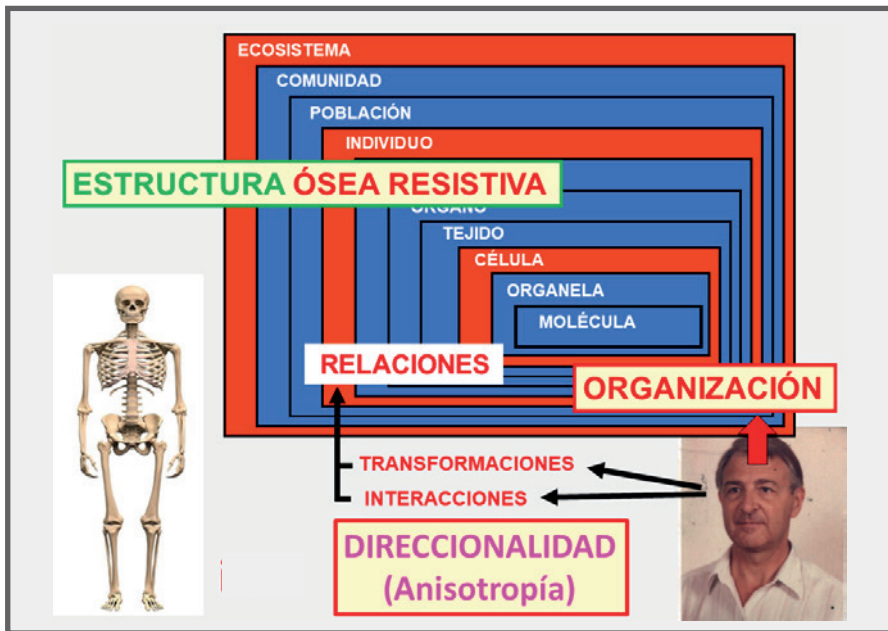


Figura i-6. Propuesta, por un observador, de una organización basada en una 'resistividad direccionalmente orientada' de los esqueletos, en base a sus transformaciones e interacciones.

No es fácil, sin embargo, proponer libremente 'razones de organización'; pero vamos a intentarlo con recursos sencillos. A continuación, presentaremos *tres condiciones fundamentales* que debe cumplir la organización de cualquier estructura viviente, correspondientes con un triple sentido de interpretación: *filogenético, ontológico y ecológico*.

ARGUMENTOS FILOGENÉTICOS, ONTOGENÉTICOS Y ECOLÓGICOS PARA APROXIMAR LA ORGANIZACIÓN DE UNA ESTRUCTURA VIVIENTE.

Las relaciones observadas para cualquier estructura viviente respetan **tres formas fundamentales** de comportamiento, comunes para todas ellas:

1. Su constitución en cuanto especie, en forma independiente del tiempo (nuestro esqueleto se comporta siempre como el de un *Homo sapiens*), que está determinada por su *genoma* completo.

2. Una cierta especificidad de respuesta a cambios del entorno a lo largo del tiempo (nuestro esqueleto responde siempre 'como esqueleto' a todo su entorno de estímulos), que está determinada por la naturaleza físicoquímica de sus *proteínas estructurales y enzimáticas*.

3. Un determinado orden en su comportamiento, que depende de las condiciones físicas o químicas del cambiante *entorno molecular* en cada sitio (nuestro esqueleto responde según lo determina la *secuencia temporal* de las activaciones enzimáticas que dan lugar a sus procesos biológicos).

Así, para analizar cualquier estructura viviente (por ejemplo, un hueso), necesitaremos respondernos, correlativamente con esas tres ideas, **tres preguntas fundamentales**:

1. ¿De qué clase de hueso se trata? Esto se responde caracterizando la *constitución* y la *organización* de su estructura en cuanto a su *condición anatómica (morfogénesis)*, dos propiedades que respetan su *especificidad de especie*; es decir, siguiendo criterios *morfo y filogenéticos* (*filo* se refiere al 'hilo' de la Evolución).

2. ¿Qué grado de desarrollo presenta su portador? Esto se responde caracterizando la estructura y la organización del hueso en relación con el grado de desarrollo alcanzado por el portador, en base a su *especificidad individual* (¿a qué especie pertenece él?), *mantenida a lo largo de su historia natural*; es decir, con un criterio *ontológico* (*onto* se refiere al 'ser').

3. ¿Qué le venía sucediendo al hueso hasta que se lo estudió?

Esto se responde caracterizando los determinantes del *orden* del comportamiento de la estructura del portador, respetando su

especificidad individual, pero en función de su interacción con *factores micro y macro-ambientales*; es decir, con un criterio *ecológico* (*eco* se refiere a la 'casa' o al 'ambiente' donde se vive).

Para ayudar a responder esas 3 preguntas, proponemos un esquema sencillo, de 3 'ejes' *correlativos asociados*. No se trata de ejes matemáticos, como los de un sistema de coordenadas espaciales; sino de una suerte de 'tubos imaginarios conductores de tiempo' que representan

- I. la evolución (temporal) de distintos vertebrados, a nivel de *especie*,
- II. el desarrollo (temporal) de cada uno de sus integrantes, a nivel *individual*, y
- III. su comportamiento (temporal) en función del ambiente, a nivel *ecosistémico*.

Los iremos presentando de a uno, hasta integrarlos en un esquema general:

I - El primer eje temporal, *filogenético* (Figura i-7a) expresa el tiempo evolutivo, a lo largo del cual vienen produciéndose las *transformaciones transgeneracionales* responsables de la constitución genómica global (*pool* de genes) de *cada especie*, extinta o no, y sus variaciones adaptativas.

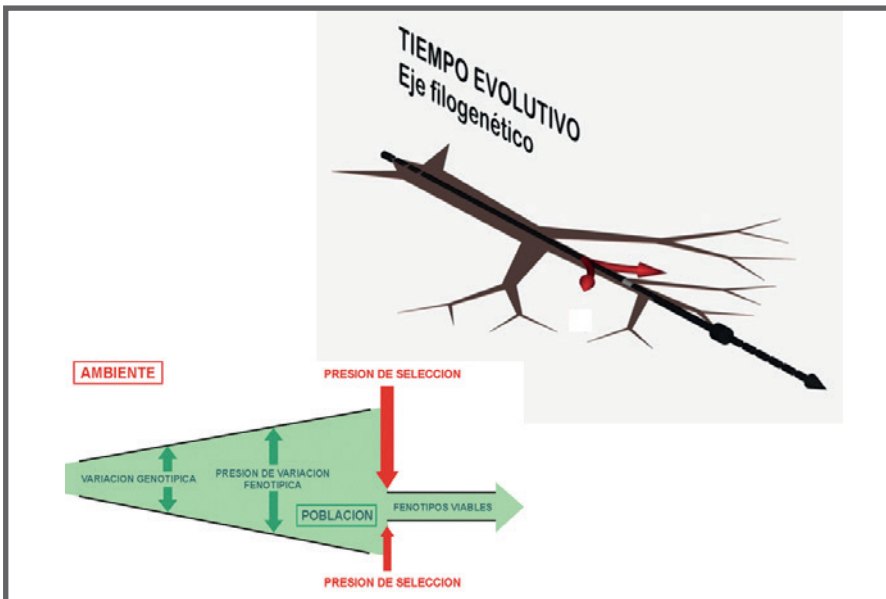


Figura i-7a. Representación del 'Eje Filogenético' del sistema triaxial que fundamenta la organización de todos los esqueletos.

II - El segundo eje temporal, ontogenético (Figura i-7b - vertical) expresa, a partir del punto arbitrario del eje horizontal que le da origen, que representa *una especie dada cualquiera (por ejemplo, Homo sapiens)*, el tiempo de desarrollo de uno solo de sus individuos (por ejemplo, un humano), del nacimiento a la muerte.

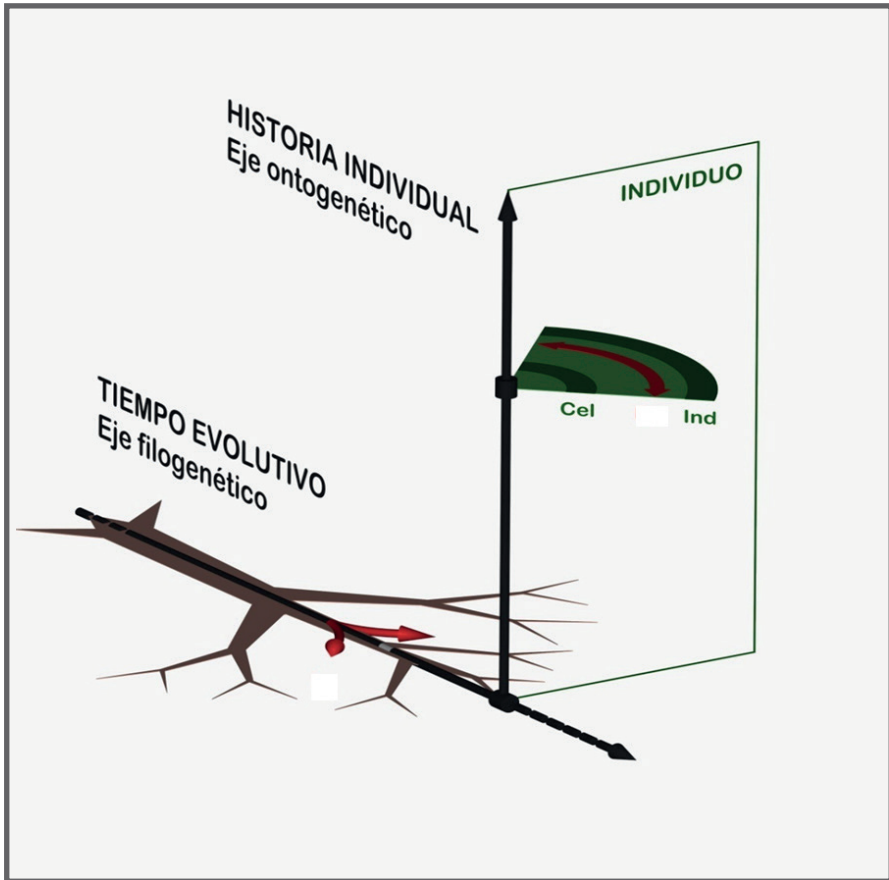


Figura i-7b. Representación del 'Eje Ontogenético' del sistema triaxial que fundamenta la organización de todos los esqueletos.

III - El tercer eje temporal, ecológico (Figura i-7c - horizontal, al fondo) expresa la ocurrencia y la magnitud de las transformaciones e interacciones que el individuo manifiesta frente a factores epigenéticos o simplemente ecológicos, *micro- o macro-ambientales*, estables o cambiantes, a lo largo de su vida.

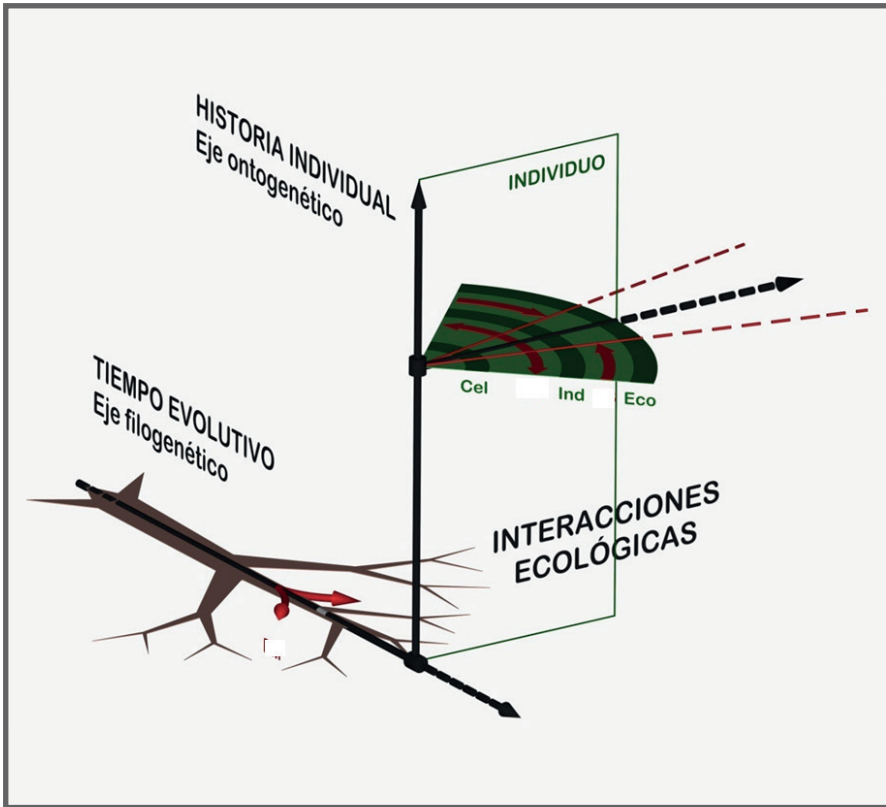


Figura i-7c. Representación del 'Eje Ecológico' del sistema triaxial que fundamenta la organización de todos los esqueletos.

Analícemos ahora esos ejes uno por uno, para ayudarnos a interpretar la *organización* de las estructuras vivientes, incluyendo todos sus *problemas osteológicos*.

I. El Eje temporal Filogenético (Figura i-7a)

Este eje representa la proyección aplastada de un árbol ramificado (el 'Árbol de la Evolución'), didácticamente imaginable con las raíces ubicadas a la izquierda y la copa a la derecha. Su estructura se ha simplificado geoméricamente en forma ideal, hasta reducir su espesor al de un plano, pero manteniendo la *imagen mental* de su enramado.

El origen del eje representa, a la izquierda, el momento remoto en que se desarrollaron los esqueletos, hace unos 350 millones de años (y, por extensión, podemos prolongarlo mentalmente hasta el mismísimo origen de la Vida sobre la Tierra, ubicado diez veces más temprano, hace unos 3.500 millones de años). Cada uno de sus puntos representa un momento particular del Tiempo Evolutivo, con todas las especies circunstancialmente existentes incluidas en el correspondiente escenario.

El *transcurso* del eje representa la historia evolutiva de los genomas o *pooles* de genes de todas y cada una de las especies de vertebrados de la Biosfera, pasada y presente. Esto incluye sus períodos de generación como especies, sus historiales adaptativos, y sus eventuales extinciones y supervivencias, con todas las *transformaciones e interacciones* que les dieron lugar. El extremo derecho del eje representa el *momento evolutivo actual*, comprendiendo todas las especies de vertebrados vivientes, incluyendo 'nuestra' *Homo Sapiens Sapiens* originada hace menos de 100.000 años (un 'pestañear de ojos', en el Tiempo Evolutivo). El eje 'captura', también, las diferencias entre huesos de la misma clase pertenecientes a especies diferentes.

La evolución de las especies ha sido y está siendo afectada por muchos factores, entre los que destacan dos principales, operantes permanentemente en sentidos opuestos: una *presión de variación* y una *presión de selección*, que están representadas didácticamente en la figura (abajo y a la izquierda).

- La *presión de variación* (de las especies - en verde) está determinada

1. por la tasa histórica de mutaciones aleatorias de las gametas de algunos individuos, que luego trascendieron a los genomas de sus descendencias para contribuir a la competencia circunstancial, y

2. por todos los cambios independientes de ellas, pero trascendentes para el desarrollo de la especie. Esta presión tiende a *ampliar* el rango de capacidades adaptativas de los individuos de cada especie (flechas verdes), como si se tratara de 'abrir un abanico' de posibilidades de supervivencia.

- La *presión de selección* (del ambiente - en rojo) tiende a *restringir* la chance individual de supervivencia, como si se cerrara o se 'corriera' una 'puerta' selectiva que enfrentara al 'abanico' de posibilidades opuesto por la especie. El proceso mantiene 'en carrera' sólo a los individuos más aptos (con sus genomas incluidos) para sobrellevar, a nivel *poblacional*, futuras *adaptaciones a nivel de especie*, o eventuales *especiaciones* (generaciones de *nuevas especies*). Esas 'adaptaciones' a nivel de especie comprendieron, históricamente, la eliminación competitiva de los individuos y de las especies menos aptas, que no 'pasaron por puerta' selectiva (*adaptación a nivel de individuo*).

La variación histórica aleatoria del ambiente ecológico y de la inducción espontánea de mutaciones (que el Nobel de Física Steven Weinberg denominó suspicazmente 'accidentes históricos') fue enorme y compleja. Así se constituyó un proceso evolutivo *irrepetible* (¡perdonémos los defensores de la existencia de vida *similar a la humana* fuera de la Tierra!), además de *inevitable, inmodificable, irreversible, interminable, e imprevisible*. Esto resulta importantísimo para comprender no sólo la *organización* de todas las estructuras vivientes, incluyendo a los esqueletos, sino también *la naturaleza misma de la Vida*.

II. El Eje temporal Ontogenético (Figura i-7b)

Este eje tiene su origen en el nacimiento de un individuo determinado de una especie seleccionada, y representa su 'ascenso' histórico hasta su muerte. Durante ese proceso se producen todas las transformaciones e interacciones determinantes de su *desarrollo*. Su contenido permite diferenciar huesos de la misma clase dentro de un mismo individuo, en distintos períodos de su crecimiento y desarrollo.

El número y el orden de los pares de *loci* del genoma de ese individuo (sitios para la ubicación de cada par de alelos, dispuestos a lo largo de todo el DNA) se corresponderán con los de todos los demás individuos de su especie. Pero el *conjunto* de sus propios *alelos* (pares de genes determinantes de un mismo carácter, que ocupan los dos sitios disponibles en cada par de *loci* a lo largo de todo el DNA, en forma excluyente) presenta una combinación *única, irrepetible*, de los alelos *disponibles para cada locus* dentro del *pool*

de genes contenido en la población, que sólo puede representarse en este Eje Ontogenético. Se exceptúan únicamente de este proceso los individuos (inferiores) originados por bipartición o por brotes, que no nos interesan aquí, y los gemelos idénticos.

El eje Ontogenético refleja la historia natural de *inhibiciones y activaciones* que operan en forma específicamente programada en el genoma de cada individuo. Esto determina todas las *diferenciaciones* celulares implicadas en su crecimiento y desarrollo, y sus expresiones visibles; es decir, su *fenotipo*. 'Fenotipo' (del griego *phainen*=apariencia) significa el *aspecto observable y operante* del individuo, resultado de la *expresión* posible de los correspondientes genes, que determina, a su vez, sus *aptitudes competitivas* ('en la cancha se ven los (fenotipos de los) pingos').

Sobre cada punto del Eje Ontogenético se puede representar una imagen seccional *estática* de la estructura y la organización del *genotipo* del individuo en *cierto momento*. Algo así como una 'radiografía de su genoma', que mostraría el estado molecular correspondiente a las inhibiciones y activaciones de ese instante. El sector de círculo ubicado a cierta altura sobre este eje representa parte de esa imagen, sobre la cual se pueden expresar los cambios que pudieren resultar de interacciones que involucren o no a esos genes. Lo arcos concéntricos de colores dibujados sobre el sector expresan los referidos niveles de complejidad biológica a los cuales se puede manifestar 'individualidad': el celular (Cel) y el individual (Ind).

III. El Eje interactivo Ecológico (Figura 1-7c)

Este eje, horizontal y oscilante, no responde a 'determinantes históricos'. Debe interpretárselo como 'oscilante' en el plano horizontal, con punto de pivote a una determinada altura sobre el eje Ontogenético, que representará un cierto instante de su *edad biológica*. La amplitud de la oscilación, variante a cada momento, representa la influencia de todos los *factores ambientales* sobre el sistema. Estos incluyen tanto el *microambiente* del genoma, en el que operan influencias *epigenéticas*, como el *macro-ambiente* exterior al individuo, que comprende todos los *factores ecológicos* que influyen su comportamiento a niveles supraindividuales.

Esto es: interacciones *poblacionales*, entre individuos de una misma especie; *comunitarias*, entre individuos de especies diferentes; y *ecosistémicas*, entre los individuos de todas las especies contenidos en un ecosistema de factores vivos y no-vivos. Importan mucho aquí la actividad física (que ejerce efectos *direccionales* sobre el esqueleto), y todos los agentes humorales, nutricionales, farmacológicos y tóxicos que pueden afectar *sistémicamente* (en forma *no-direccional*) el metabolismo y la estructura de los huesos.

Las oscilaciones horizontales de este eje representarían los efectos, positivos o negativos, de la 'variancia ambiental' del individuo sobre el estado esquelético, que fuera determinado por los dos ejes anteriores en forma de 'variancia genética'. El resultado combinado de las dos fuentes de variación, genética y ambiental (*no se conocen* otras), determina el grado de participación del esqueleto en la competitividad del *fenotipo* del individuo por el *predominio y/o la supervivencia*. El lector comprenderá ahora fácilmente la extraordinaria capacidad de *variación de la estructura* de los huesos (en calidad de *transformaciones e interacciones* perceptibles), a pesar de la relativa *constancia de su organización* ('yo soy un hueso, pero *ahora*').

En general, pese a que la estructura de cada individuo cambia a cada momento, la *especificidad* de su comportamiento como tal tenderá a mantenerse dentro de los límites permitidos por su *organización*. Esto es así porque el genoma de todas sus células (siempre el mismo para todas) ofrece a estos fines un almacén siempre *constante* de *especificidad de especie*, en el que se basa su *identidad*. En consonancia con Heráclito ('no puedes bañarte dos veces en el mismo río'), un médico sabe que le mentiría a su paciente si le dijera que sus huesos están 'exactamente tan osteopénicos como lo estaban el año pasado', porque el paciente 'ya no es el mismo'. Claro que, luego, el osteólogo ignorará al filósofo, porque le cobrará los honorarios al mismo individuo de antes. Estos ejemplos monetarios ayudan a comprender por qué el análisis del comportamiento de cualquier individuo (y de su esqueleto), debe necesariamente contemplar su *historia ontogenética* y sus *interrelaciones ecológicas*.

Yendo al terreno anecdótico: una postal bromista ofrecida a la salida del Louvre mostraba el esqueleto de un niño, referido al pie como 'La

joya del Museo: el esqueleto de Napoleón cuando era niño'. El chiste hacía efecto; pero no era necesario retrasarse tanto en el tiempo para sorprender a nadie: el esqueleto del lector de estas líneas ya *no* es el mismo que era cuando comenzó a leer este párrafo. Digámoslo claro (y no lo olvidemos, a lo largo de todo el libro):

Los huesos *no* son. Los huesos *pasan*.

Más adelante apreciaremos la tremenda importancia práctica de este concepto.

La **Figura i-7d** muestra la concreción de una 'vuelta completa del sistema generacional' que alimenta al Eje Filogenético; es decir, de una *generación*. Todos los *fenotipos* seleccionados como 'aptos' en esa competencia pueden trascender a una nueva generación dentro de su especie, si también son capaces de reproducirse. La flecha descendente del esquema, que conecta el Eje Ecológico con el punto de partida del Eje Ontogenético sobre el Filogenético, completa el 'ciclo vital' de la correspondiente *generación de individuos*.

Nótese que a la 'competencia por la subsistencia' la sobrellevan los *fenotipos* de los individuos de cada especie. Sólo del triunfo de esos fenotipos dependerá la trascendencia del *genotipo* del individuo a la generación siguiente. Ese será el vehículo de su participación puntual ('granito de arena') en la constitución futura del *genoma de la especie*, para mantener o mejorar la 'presión de variación' (**Figura i7-a**). De hecho, sólo luego de la necesaria procreación del nuevo individuo portando una *combinación irrepetible de una mitad aleatoria* de esos 'genes de fenotipo triunfante' será posible la adición de (¿lo que quede de?) esos genes al 'genoma de la especie'. Y de ese pool de genes de la especie surgirá la nueva generación de... *genotipos*, cuyos... '*fenotipos expresados*' (luego de la interacción de los 'tres ejes') competirían en la nueva puja.

El concepto de *organización biológica* se integra si se completa el análisis del 'ciclo vital individual' de interacciones que tiene lugar entre los tres ejes. El esquema global (**Figura i7-d**) muestra que la estructura y la organización del *fenotipo* de cualquier individuo 'expresa su *constitución filogenética*, modulada por su *desarrollo ontogenético*, y por sus *interacciones ecológicas*'. Por eso, solamente podremos comprender la estructura y la organización de un hueso si

conocemos la especie de la que proviene (componente filogenético), el grado de desarrollo del portador (componente ontogenético), y la historia de interacciones ambientales y epigenéticas que determinaron la correspondiente 'expresión fenotípica ósea actual' de los alelos relevantes de su genoma (componente ecológico).

Analícemos ahora de qué manera un individuo dado cualquiera puede participar en el proceso evolutivo de los esqueletos en el ámbito de su propia especie. Esto nos permitirá también aproximar lo que significa 'estar vivo', tanto para el individuo como para su esqueleto.

Reconocemos *dos requisitos* para que el individuo *pueda* participar del ciclo sin desaparecer del proceso evolutivo:

1. Que *triunfe* en la competencia como individuo *fenotípicamente* apto para sobrevivir y reproducirse.

2. Que tenga descendencia *fértil*, y que ella origine progenie, para vehiculizar *genotípicamente* ese triunfo a los fenotipos siguientes (es decir: que tenga nietos).

Nótese que a la batalla por la *subsistencia* la libran los *fenotipos*; pero *lo que trasciende filogenéticamente* tras el triunfo en esa batalla es la transmisión del *genotipo* de cada vencedor a su descendencia. Es que *sólo así* podrá ese individuo contribuir al *pool* de genes de la especie al 'sortearse' la próxima generación en la ruleta de la meiosis seguida de fecundación. En todos los vertebrados, esta trascendencia supone un intercambio de alelos entre los *genotipos* de ambos progenitores vencedores, provenientes de ese *pool*.

El nuevo individuo procreado 'accede' al Eje Filogenético por interacción de su progenitor con su pareja (que lo 'espera allí' luego de dar ella 'su propia vuelta de tuerca') vía el asa que conecta los ejes Ecológico y Filogenético de la figura, transformándola en un integrante más de la especie 'puntualmente' representada. Con origen en ese punto filogenético así modificado, un naciente Eje Ontogenético podrá ahora representar el desarrollo de ese nuevo individuo. Luego, será la expresión *fenotípica* del *genotipo cruzado* de ese individuo la que competirá por su propia subsistencia y trascendencia, igual que como sucedió con sus progenitores. Pero siempre según las condiciones *que circunstancialmente le correspondan sobrellevar a*

él, expresadas en su también nuevo Eje Ecológico particular ('nunca lo mismo', estrictamente hablando); y así, sucesivamente.

Un ejemplo sencillo: Supongamos un sistema constituido por clubes de fútbol compitiendo en campeonatos, cuyos premios consistan cada vez en un excelente *manual actualizado* (de *edición única* para el ganador) para mejorar diferentes aptitudes de los futbolistas en forma exclusiva, efectiva y *secreta*. A los partidos del campeonato deberán jugarlos y ganarlos *los jugadores*, y los premios se irán acumulando, con sus secretos, en la biblioteca privada del club, para que nuevos jugadores los consulten en conjunto para ser mejores. Los jugadores vienen a ser los *fenotipos* aptos para la competencia ecológica, y las *instrucciones secretas* de los manuales ganados representan a los *genotipos* aportados por los jugadores a la biblioteca (el *pool* de genes de la especie). El aporte de la biblioteca a la formación de nuevos jugadores siempre representará un factor de orden *genotípico*; pero los jugadores formados sólo podrán ganar nuevos campeonatos si sus *fenotipos* resultantes son aptos para lograrlo (¡y si realmente lo logran!). Y así, sucesivamente.

El seguimiento de *cada* individuo y su descendencia en ese derrotero describirá la *historia* de su *progenie*. El seguimiento de *todos* los individuos de una especie dada en conjunto, en ese mismo derrotero, describirá la *evolución* de esa *especie*. De esta interpretación, simplista pero efectiva, surgen dos conceptos fundamentales:

1. Cada 'vuelta de tuerca' del sistema (**Figura i-7d**) implica un *mínimo paso unitario* en el proceso histórico evolutivo de la especie representado sobre el Eje Filogenético. Esto representará sólo una modificación del genoma integral de la especie, *mínima*, pero que, de todos modos, *altera infinitesimalmente* la 'presión de variación' de la misma (**Figura i-7a**) para enfrentar próximos desafíos ambientales impredecibles.

2. Cada 'individuo nuevo' constituido tras completarse cada vuelta, será tan similar y al mismo tiempo tan diferente respecto del anterior, como el lector pueda imaginar después de haber asimilado todo lo antedicho.

Un ejercicio formativo: Reemplace ahora el lector 'individuo' por 'hueso' en (2); imagine luego que cada 'nuevo hueso' determinado

de esa forma está contenido dentro del organismo de cada paciente osteológico que debe atender. Y que ese hueso participa del esquema de la misma forma que el individuo, sólo que a un nivel inferior (orgánico) de complejidad. Entonces, ya habremos empezado a 'entrar en materia'...

Un hueso vivo 'es' ni más ni menos que eso:

'Un fenotipo estructural orgánico específico, resultante de una expresión génica realizada dinámicamente dentro de un portador constituido por un genoma al cual aportaron antes dos fenotipos progenitores aptos, todo ello inmerso en un océano de interacciones ontogenéticas y ecológicas, que ofrecen al observador, en forma integrada, un conjunto instantáneo de transformaciones e interacciones observables actuales, a partir del cual él puede proponer una organización de ese hueso como un órgano vivo de sostén'.

Estamos en condiciones de proponer algunas generalizaciones importantes:

- Todas las manifestaciones biológicas observables resultan de reacciones químicas catalizadas por enzimas.

- La producción de todas las enzimas y las proteínas estructurales se encuentra genéticamente controlada.

- *Factores ambientales* (incluyendo los epigenéticos) pueden tanto despertar, estimular, inhibir o anular el trabajo de cualquier enzima, del cual depende también la manifestación de todos los caracteres 'genéticamente determinados' del individuo.

La *sucesión temporal* de los cambios provocados por los factores ontogenéticos y ecológicos constituye lo que antes referimos como *relaciones de orden* de todos los fenómenos biológicos. Al final de este capítulo veremos que esto vale tanto para calificar el estado normal o patológico del individuo, como para monitorear su tratamiento, o aun para determinar si está vivo o no.

Por citar un ejemplo práctico osteológico: nunca podríamos definir qué está ocurriendo en un hueso de un individuo vivo, conociendo

solamente su constitución filogenética (esqueleto de *homo Sapiens*) y su historia ontogenética (esqueleto de Juan Pérez, masculino, 62 años), si ignoráramos la historia de su interacción con el ambiente propio del que fuera hasta hoy su nicho ecológico. Esto es: 'las interacciones epigenéticas y los efectos integrados de los entornos endocrino-metabólico y mecánico sobre el esqueleto masculino de Juan Pérez, desde su nacimiento hasta sus 62 años actuales, en general, y en especial durante los últimos tiempos'. Una descripción integral de estas situaciones configuraría el *desideratum* del 'filósofo del hueso', Harold M. Frost: 'una *definición operacional* de la salud esquelética'. Podemos decir que:

*los osteólogos nos ocupamos de los esqueletos **de los fenotipos producto de los genotipos de los fenotipos triunfantes** de la generación anterior.*

Hemos analizado algunos elementos de la 'generación' de la organización de una estructura biológica, con énfasis en los esqueletos. Para comprender cómo *funciona* esa organización, debemos analizar ahora qué son las *relaciones funcionales* biológicas y los *sistemas biológicos* estructurados que las manifiestan, entre los cuales figuran los sistemas *regulatorios* biológicos.

RELACIONES FUNCIONALES BIOLÓGICAS

Una de las características de las estructuras vivas es su *irritabilidad*; o sea, su capacidad de responder a cambios fisicoquímicos *específicos* del ambiente, que el observador considera 'estímulos', manifestando transformaciones e interacciones observables también *específicas*, que el observador considera 'respuestas'. Las relaciones funcionales biológicas son importantes, porque constituyen la *base observable de la organización* de cualquier ser vivo.

La respuesta *primaria* de toda estructura a cualquier estímulo (que debe estar organizada al menos al nivel *celular*) está siempre condicionada a la ocurrencia de una *interacción directa* entre el vector *fisicoquímico* del estímulo y una *molécula* de la estructura que *pueda* interactuar con él, que sería su *receptor*. El nivel de complejidad de este *primer cambio* nunca supera el *molecular*, y la naturaleza de cada una de sus unidades de cambio es del tipo 'todo o nada'; es

decir, no reconoce gradaciones (ver **Apéndice**). De hecho, el cambio de la molécula receptora constituye un fenómeno completo en sí mismo, y *unitario*. Sin embargo, según lo permitan la intensidad de la estimulación y la asequibilidad de receptores, la amplitud de la respuesta celular puede *crecer* en forma *proporcional*, según la *magnitud* del estímulo, o en forma *diferencial*, en función de su *velocidad* de cambio.

Un cambio *efectivo* inducido en el receptor produce un cambio subsiguiente, que podrá involucrar la estimulación o inhibición de alguna enzima citoplásmica (mecanismo 'no genómico'), o nuclear (mecanismo 'genómico'), con mayor o menor especificidad. La estructura alterada puede, a su vez, manifestar cambios sucesivos expresados a *cualquier nivel de complejidad*, incluso los *supraindividuales*, con una intensidad variable según intervengan o no eventos *amplificadores* de la respuesta.

Por ejemplo: La actividad en ciertas *organelas* de varios *osteoclastos*, estimulada por una suficiente concentración de un mediador *molecular* producido por osteocitos vecinos, puede originar la destrucción local de *tejido* mineralizado. Esto puede adelgazar una columna de la trama trabecular del cuerpo de una vértebra, reduciendo su resistencia a la fractura a nivel de *órgano*, y con ella la estabilidad de la columna vertebral a nivel de *sistema*. Si eso contribuyera a producir una fractura en el *individuo* portador, sus consecuencias trascenderían aun a niveles *supraindividuales* de complejidad (problemas familiares, necesidad asistencial, coberturas sociales, etc.).

Por consiguiente, podemos decir que:

*Los estímulos biológicos **obran siempre inicialmente a nivel molecular**; pero las respuestas biológicas a esos estímulos **pueden darse a cualquier nivel de complejidad estructural, y su amplitud y su grado de especificidad pueden variar bastante, entre diferentes estructuras, individuos, o especies, y en distintas situaciones.***

Comúnmente, una respuesta sólo tiene lugar cuando el estímulo afecta un *número crítico* de receptores ('*umbral* de respuesta'). Si un estímulo suficiente crece en intensidad o se prolonga, la respuesta crecerá en forma *exponencial* en las etapas iniciales (curva de 'estímulo-respuesta'; **Figura i-8**). Si el estímulo continúa creciendo, la

disponibilidad relativa de moléculas necesarias no renovables puede reducir progresivamente la respuesta (comportamiento 'a *rendimiento decreciente*'), con una tendencia a la *saturación* (reducción del incremento de la respuesta hasta alcanzar asintóticamente un nivel máximo). Estímulos demasiado intensos pueden resultar *nocivos* y hasta fatales para la estructura.

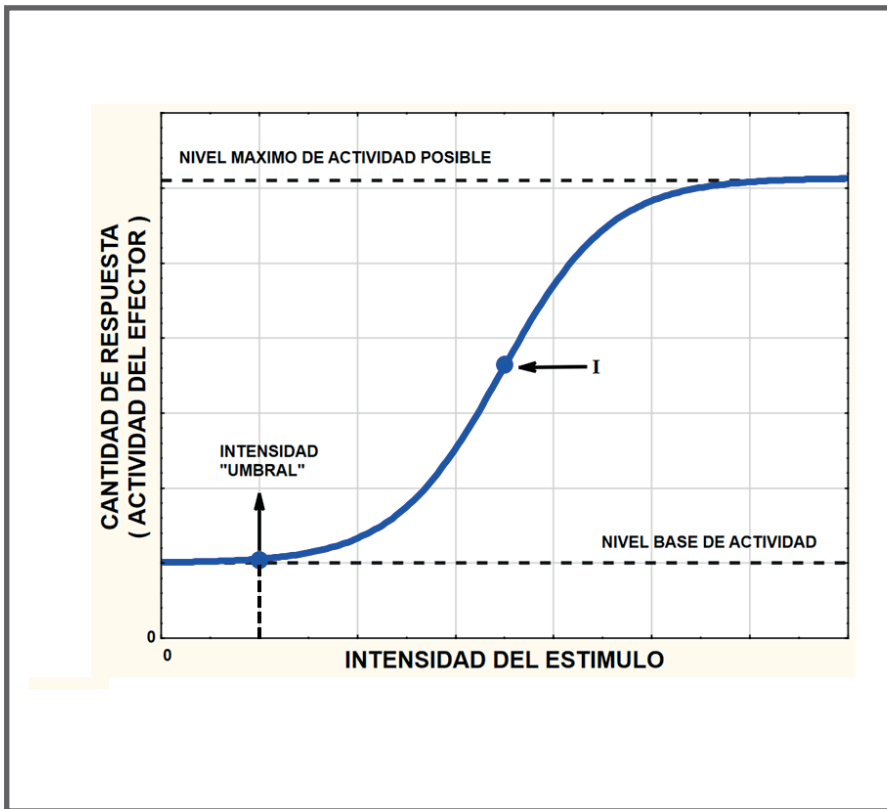


Figura i-8. Esquema de una curva típica de "estímulo-respuesta"

En síntesis:

a. En el mundo biológico existen estímulos *ineficaces, mínimos, efectivos, máximos y nocivos,* y estructuras *reactivas y refractarias,* con variable *especificidad* en el primer caso, pero siempre *saturables.*

b. La clase de fenómeno a observar cada vez que se desafíe a la estructura dependerá, por un lado, de la naturaleza e intensidad

del estímulo; y por otro, de la especie, del individuo considerado, de su grado de desarrollo individual, y del micro o macroentorno en el que se produzca el fenómeno, en congruencia con los tres ejes temporales de la **Figura i-7c**.

c. El nivel de complejidad estructural al cual se pueda manifestar la respuesta no está restringido *a priori*.

Los sistemas biológicos elaboran sus respuestas en función del trabajo de *cuatro clases de componentes típicos*, integrando 'estructuras' y 'organizaciones':

1. el *sensor*, que 'reconoce' al estímulo en forma más o menos específica, y reacciona al mismo manifestando un *cambio* interno en la estructura;

2. el *modulador*, 'cerebro' del sistema que transforma el conjunto de cambios derivados de los sensores en un cambio distinto, generalmente en forma de un mensaje traducible dentro del sistema, en función de la intensidad y/o de su número o de su frecuencia, y a veces también de su *direccionalidad*;

3. el *efector*, que reacciona al 'cambio traducible' producido por el modulador manifestando la 'respuesta' de la estructura, y

4. el *amplificador* (no siempre presente), que puede difundir el 'mensaje' del modulador a un mayor número de efectores, o también favorecer el impacto de su respuesta afectando a otros efectores, al mismo o a diferentes niveles de complejidad.

Esto explica la amplia *variabilidad* de las respuestas biológicas, en magnitud, signo y/o direccionalidad. Cuanto más alto sea el nivel de complejidad al que se manifieste la respuesta, mayor habrá sido el número y la influencia de los efectores involucrados, y mayor podrá ser también la *variabilidad* de la respuesta. Este juego de influencias puede comprender factores *intercurrentes*, de los cuales nos ocuparemos más adelante.

Alunas cuestiones metodológicas del estudio de las relaciones entre variables biológicas y de su interpretación se tratan aparte, en el **Apéndice**.

SISTEMAS BIOLÓGICOS.

Para comprender el comportamiento de una estructura biológica debemos desentrañar su *organización*. Y cada vez que concebimos una *organización* estamos proponiendo el funcionamiento de un *sistema*. Un 'sistema' es un concepto muy amplio, que se define como un *fragmento del Universo* (el que *nos interesa*) delimitado *para* su estudio.

La palabra más importante de la definición de 'sistema' es *para*. Ese 'para' implica una *intención* del investigador, con la *preconcepción subjetiva* de una hipótesis de funcionamiento, asociada a algún *paradigma científico* a gusto del proponente. Siguiendo a Humberto Maturana:

Un sistema biológico consiste en un arreglo estructural y relacional imaginario, que contiene todos los elementos a considerar, estén o no comprendidos en cada experimento a efectuar, pero que estén vinculados a la clase de organización implicada en la hipótesis de trabajo a desafiar.

Entonces, para concebir y estudiar un sistema necesitamos efectuar *dos abstracciones sucesivas*: Primero, la 'construcción imaginaria' del sistema, echando mano a todos los elementos que consideremos necesarios para explicarlo, *sin importarnos los demás*. Y segundo, la *limitación de su extensión* a lo estrictamente requerido para ese fin ('elegir es renunciar').

El rango de niveles de complejidad comprendido en esa operación, y la dificultad de estudiarlos, quedan fuera de cuestión aquí. Lo que nos interesa es asimilar 'sistema' a una *propuesta mental de una cierta organización estructural, adaptada convenientemente al caso por el autor que 'desea demostrarla'* (o sea: *subjetiva*). Ergo, la razonabilidad y la eventual validez del arreglo estructural y relacional propuesto por el investigador *corren por su exclusiva cuenta*. Según Maturana,

la identidad de un sistema queda especificada solamente por su organización, nunca por su estructura: pero la operación mental que define al sistema surge de la forma como el lenguaje del observador describe algunos aspectos particulares de la realización estructural del sistema, que le son accesibles a él mismo según su propio arreglo estructural circunstancial como tal.

Es fácil ejemplificar esta situación en forma interactiva, invitando al lector a analizar mentalmente, de acuerdo con sus propios conocimientos, la concepción teórica de los siguientes ejemplos de sistemas biológicos concretos, teniendo siempre presente que *todos ellos son o forman parte de sistemas*:

- El mecanismo regulador de la glicemia.
- El ritmo cardíaco durante el transcurso de una carrera.
- El Ciclo de Krebs.
- Un bosque húmedo afectado por una tormenta nocturna.
- Las estructuras mentales participantes en un cambio de idea.
- La mitad sur de un jardín zoológico afectada por un ruido intenso.
- Una Unidad Estructural de Remodelación Ósea (la famosa BSU) durante un tratamiento.

De todos modos, a los fines que nos ocupan, un fenómeno puede considerarse *'sistémico'* únicamente si resulta del operar de sus componentes *mientras realizan las relaciones que determinan su organización como tal*. Para Maturana,

un fenómeno nunca es 'sistémico'

***cuando un único componente del sistema lo determina por sí sólo,
aun cuando la presencia de ese componente sea estrictamente
necesaria para su funcionamiento.***

Un ejemplo osteológico lo aclara fácilmente: Supongamos que deseamos analizar la *organización de la modelación ósea* como un sistema. Según esa concepción, la destrucción ósea aislada, producto del trabajo auto o paracrinamente controlado de un osteoclasto, *no constituiría* un fenómeno *'sistémico'*, aunque forme parte del proceso analizado. Sólo se trataría de *un acontecimiento interno en la organización propuesta para el sistema*, porque ésta comprendería también una *formación ósea*, y otros procesos que podrían cursar a niveles de complejidad estructural más bajos y/o más elevados. En este caso, el propuesto *'sistema'* deberá englobar mecanismos *que compensen o que exageren* ese trabajo, según lo determinen circunstancias ajenas al osteoclasto mismo, dentro del *esquema regulatorio general de la estructura ósea*, cuya concepción *está orientada a explicar otra cosa, más allá* de la destrucción referida.

Las explicaciones científicas siempre están referidas a *alguna clase* de sistemas, con su correspondiente *estructura* y *organización*. Y así las expondremos en este libro, haciendo referencia a los conceptos de 'estructura', 'organización' y 'sistema' en el sentido en que se desarrollaron aquí.

SISTEMAS REGULATORIOS BIOLÓGICOS

Existen sistemas biológicos *propuestos para* explicar las interacciones entre ciertas estructuras *diferentes*, 'de forma de' mantener determinadas variables dentro de valores 'adecuados' para su funcionamiento sin comprometer la vida. Se los conoce como 'sistemas regulatorios biológicos'. Un prototipo *elemental* de esos sistemas, que comprende una interacción entre *sólo dos* estructuras distintas, se esquematiza en la **Figura i-9a**. Cada *caja* representa una *estructura*, y cada *flecha* un *vector de información*.

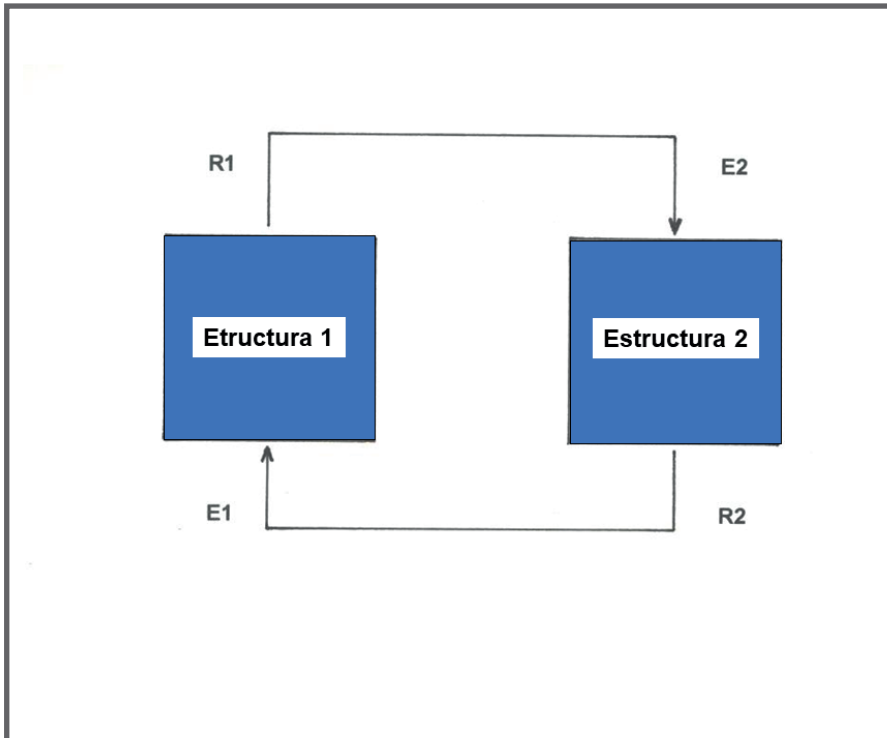


Figura i-9. Esquema elemental de un sistema regulatorio biológico en el que participan solamente dos estructuras.

El funcionamiento de este *sistema regulatorio elemental* respeta las siguientes condiciones:

- Cada estructura *puede* naturalmente reaccionar a una cierta clase de estímulo (E) biofísico o bioquímico, con un cambio específico en una determinada variable (producción y/o secreción de una sustancia, inhibición o activación de un gene, etc.).

- La respuesta (R) de una de las estructuras *puede* afectar al trabajo de la otra, si existe una *comunicación apta* para vehicular la información necesaria. Cuando esto ocurre, se dice que el cambio producido por la primera estructura da origen a un *vector de información* para la segunda. En ese caso, las relaciones entre las variables determinantes de la respuesta de la segunda estructura diferirán de las determinantes de la primera, porque sus *mecanismos de producción* serán diferentes, como lo sugieren las *distintas gráficas para cada estructura* en la Figura i-9b.

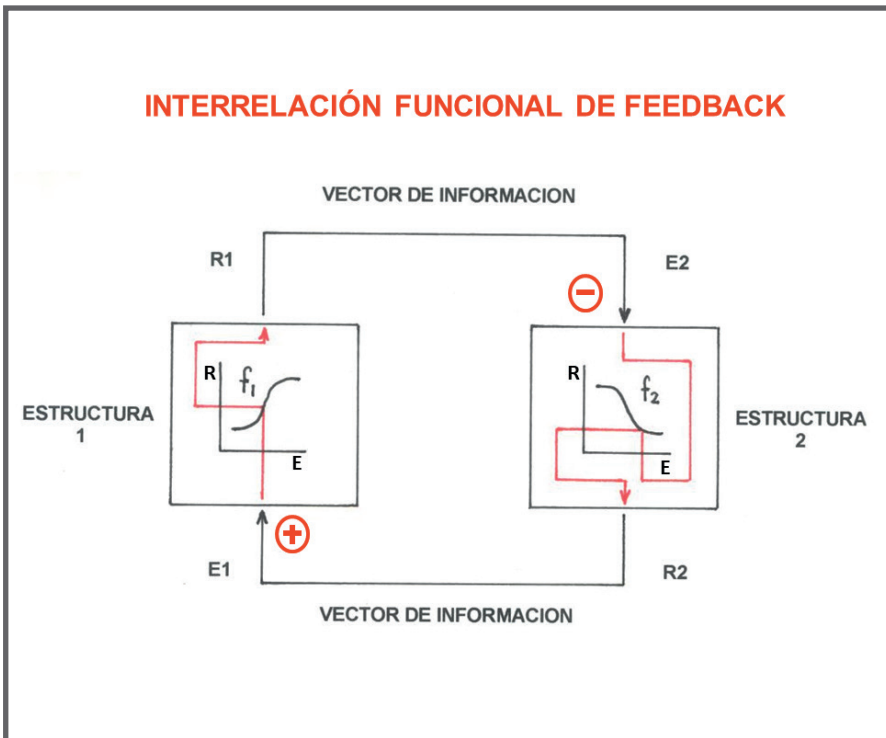


Figura i-9b. Reciprocidad entre los signos y diferentes mecanismos de producción de las respuestas en un sistema regulatorio biológico.

- La respuesta de la segunda estructura puede consistir tanto en una estimulación como en una inhibición de su trabajo específico (sentidos 'positivo' o 'negativo' de la relación implicada). Y ese fenómeno puede también originar, recíprocamente, un vector de información apto para 'devolverle el mensaje' a la primera (no importa su sentido), si también existe un canal para esa información.

- Si el cambio inducido por la segunda estructura sobre la primera (no importa su signo) modifica en ésta *la misma clase de respuesta* que indujo el cambio que antes la afectó a ella, queda establecida una *interacción funcional mutua* entre ambas estructuras, que configura un sistema *retroalimentado*, o *servosistema* (*feedback system* - ver Apéndice).

Toda retroalimentación tiene un 'sentido', positivo o negativo, determinado por la *integración de los sentidos* de los mensajes intercambiados por sus estructuras. Para cada interacción establecida entre dos estructuras dadas (independientemente de los signos de otras posibles relaciones) se ha convenido que, si ambos signos son iguales (+/, ó -/), la retroalimentación es *positiva*; y si son distintos (+/-, ó -/+), es *negativa*.

- En la retroalimentación positiva, las estructuras participantes tienden a estimularse o a inhibirse mutuamente en forma progresiva, originando situaciones de estallido (ovulación, parto, eyaculación) o de agotamiento (relajación uterina postparto, relajación posteyaculatoria, satisfacción postestornudo).

- En la retroalimentación *negativa*, las estructuras tienden a manifestar un cierto *statu-quo* de equilibrio funcional. Como resultado, las variables que constituyen los vectores de información tienden a mantener sus valores dentro de rangos relativamente estrechos. El sistema esquematizado en la Figura i-9b es del tipo *negativo*.

Cuando una de las variables controladas *en forma negativa* constituye un vector de información crítico para el funcionamiento de una o más estructuras, pertenecientes o no al sistema, se dice que esa variable está biológicamente *regulada* por el sistema. En ese caso, se constituye un *sistema 'regulatorio' biológico retroalimentado negativo*, o 'servosistema negativo'. Las interacciones entre el páncreas endocrino

'beta' y el conjunto de efectores [hígado-músculo] dentro del complejo sistema regulatorio de la glucemia (Figura i-9c) constituyen un ejemplo típico de este caso.

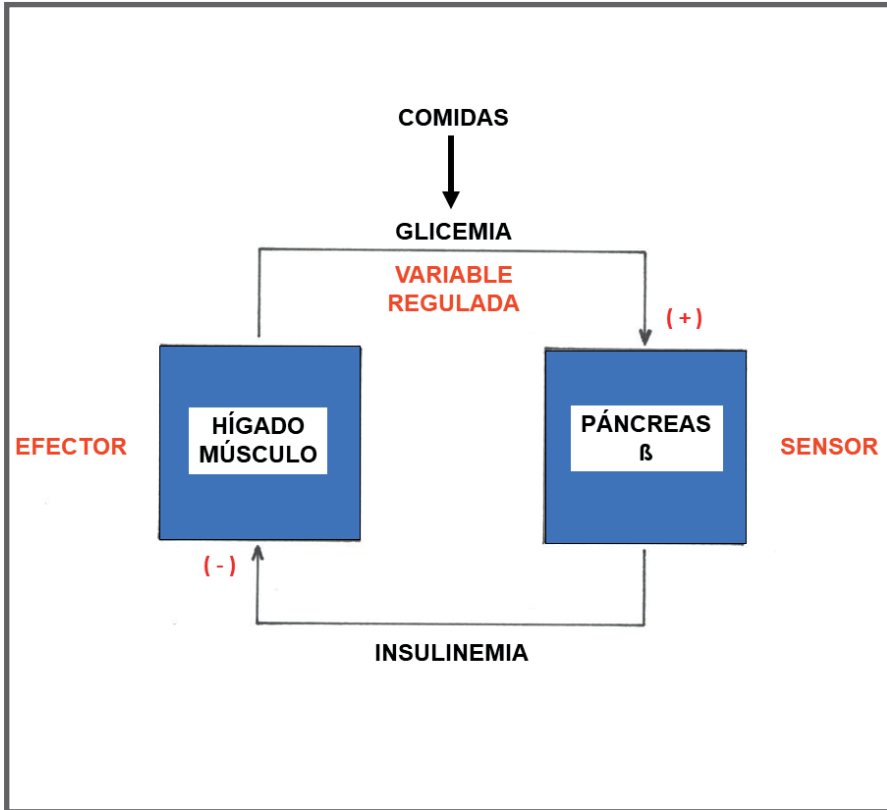


Figura i-9c. Ejemplo relativo a la figura anterior: Asociación funcional entre el nivel de glucemia y la secreción de insulina.

Entonces cobran valor las *fluctuaciones* de esa variable. Si la variable 'ha de ser' regulada, el sistema deberá 'reconocer' valores límite mínimos y/o máximos de la misma, que, si son sobrepasados, constituirán '*señales de error*'. Las '*señales de error*' evocan siempre una reacción correctiva por parte del sistema. Juegan entonces los conceptos de 'sensor', 'modulador' y 'efector' aplicados antes a la noción de 'relación estímulo-respuesta'. La Figura i-10 esquematiza un prototipo de este funcionamiento, aplicado a un sistema de control de fluctuaciones de una variable regulada en *ambos sentidos* de cambio.

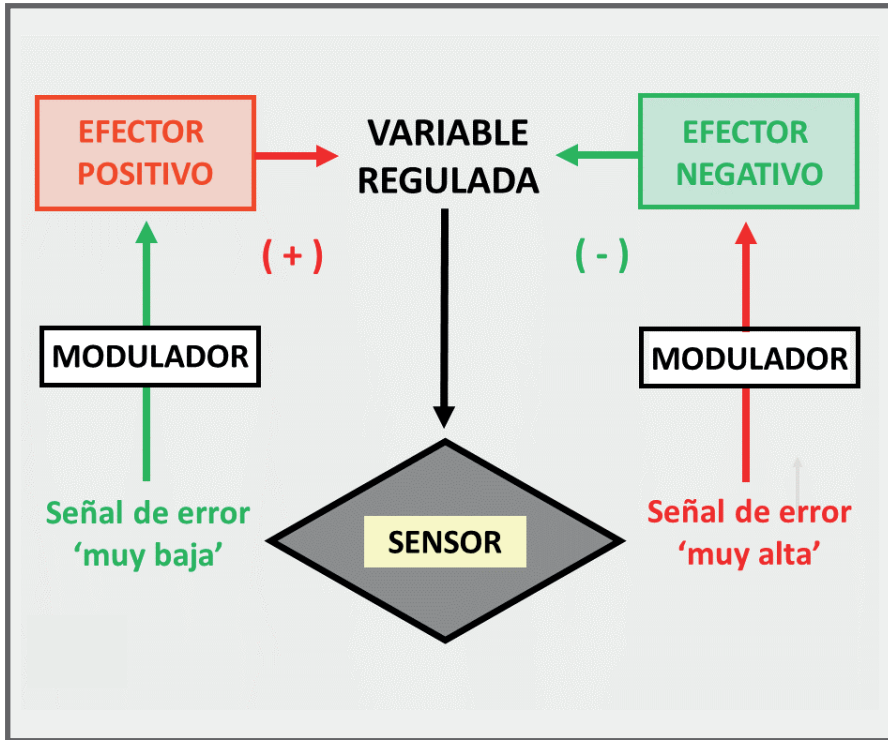


Figura i-10. Esquema de un sistema regulatorio biológico retroalimentado dispuesto para el control de su variable regulada en ambos sentidos posibles de cambio.

Los sistemas de control, muy difundidos en Fisiología Humana, reconocen, en forma excluyente, alguna de las siguientes modalidades diferentes de trabajo:

1. Pueden tender a neutralizar el 'error' reaccionando instantáneamente en forma total y completa, hasta dejar de hacerlo, también instantáneamente, cuando los valores vuelven a acomodarse dentro del rango 'normal'. Esta modalidad, del tipo 'sí/no', o 'todo o nada' (asimilable al acto de regular la temperatura de la lluvia del baño) provee un control rudimentario, que puede determinar 'rebotes' y nuevas reacciones, hasta normalizar la variable por aproximaciones sucesivas, en un proceso relativamente lento.

2, a-b. Pueden trabajar variando la intensidad de su respuesta en forma *continua*, gracias a que las estructuras participantes modifican permanentemente sus mensajes mutuos, activadores o inhibitorios,

en forma relativamente suave. Este mecanismo puede cursar en función

a. de la *amplitud* o de la *frecuencia* del cambio producido en la variable regulada (sistemas *proporcionales*), o bien

b. de su *velocidad* o *tasa de cambio* (sistemas *diferenciales*).

Un ejemplo de estos sistemas, que se analiza más adelante, es el que controla la calcemia afectando a los efectores intestinal, renal y óseo del metabolismo fosfocálcico (**Figura 7-3, Capítulo 7**) adecuando la secreción de PTH y de otras hormonas por las glándulas correspondientes.

3. También pueden detectar la magnitud y el signo de los *cambios acumulados* inducidos previamente, como si respondieran al *área bajo la curva* de variación de la variable en tiempos relativamente prolongados (sistemas *integrales*). Un ejemplo de este tipo, que analizaremos más adelante, es el llamado *mecanostato* óseo de Frost (**Figuras 5-1 a 5-8, Capítulo 5**). Este sistema regula la rigidez estructural ósea a través del sensado osteocítico de la magnitud, la frecuencia y la tasa de cambio (impacto) de las deformaciones del tejido duro provocadas por la *historia (direccional)* de uso del hueso.

Muchas veces participan, simultánea o alternativamente, *más de dos* estructuras en un mismo sistema regulatorio, sea al mismo o a distintos niveles de complejidad, con interacciones de signos diversos entre ellas, como en el sistema regulador de la calcemia. A mayor complejidad del sistema, mayor probabilidad de que el mismo afecte a otras variables más o menos críticas para otros sistemas, correlativos o no, regulatorios o no. Y también, mayor chance para la constitución de 'puntos de ataque' para modular farmacológicamente su funcionamiento.

Los sistemas regulatorios pueden explicar muchos fenómenos biológicos 'salvando las apariencias' (ver **Apéndice**). La posibilidad de regular determinadas variables constituiría una *propiedad emergente* del sistema regulatorio organizado, que ninguna de las estructuras que lo componen podría aportar por sí sola. Y su organización debe estar integrada a un determinado nivel máximo de complejidad (celular, tisular, orgánico, individual). Esto nos permite efectuar

generalizaciones interesantes en Biomedicina. Veamos algunas, aplicables a los fines de este libro:

- Un sistema regulatorio puede mantener su variable regulada dentro de límites 'normales' para el observador, sin que sus estructuras perturbadoras ni reguladoras, ni sus restantes vectores de información, manifiesten fenómenos observables 'anormales' (Figura i-11, arriba). Esta situación podría definirse como 'normalidad', o 'salud', dentro del campo de interpretación ofrecido por el sistema.

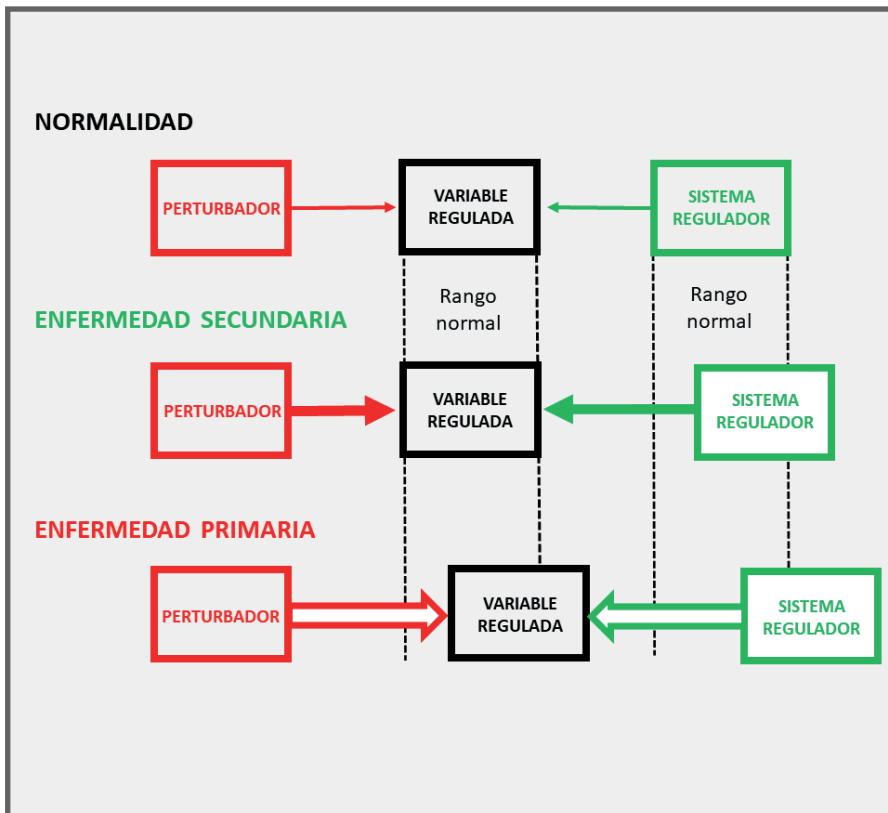


Figura i-11. Grados de interacción entre un perturbador de una variable regulada y su sistema regulador.

- A veces, sin embargo, la 'normalidad' de la variable regulada sólo puede lograrse si se producen estimulaciones o inhibiciones *exageradas* de las estructuras del sistema (Figura i-11, centro). Esto sucede cada vez que la variable regulada está afectada por

otros sistemas distintos del que la regula, exigiendo del mismo una variación anormal de su actividad. Puede configurarse así una 'enfermedad secundaria' del sistema, que sólo puede reconocerse determinando la anormalidad de los indicadores del funcionamiento de las estructuras o vectores de información afectados.

Ejemplo: Una insuficiencia renal crónica (perturbación exógena) con normocalcemia (variable regulada normal) por hiperparatiroidismo secundario permanente (reacción secundaria anormal del sistema).

- Otras veces, la variable regulada muestra valores anormales porque una de las estructuras que integran el sistema deja, por cuenta propia, de comportarse según su organización natural (Figura i-11, abajo). Esto configura una 'enfermedad primaria' del sistema, que se manifiesta cuando la alteración inducida supera su capacidad regulatoria. La enfermedad puede reconocerse determinando la anormalidad conjunta, de la variable regulada y de indicadores del funcionamiento de la estructura afectada dentro del sistema. Ejemplos: Hipercalcemia por hiperparatiroidismo primario, o por invasión metastásica del esqueleto (en ambos casos, las perturbaciones primarias óseas superan la capacidad regulatoria de la calcemia por el sistema).

Estos tipos de anomalías regulatorias, que pueden perturbar a *otros* sistemas, ocurren en muchos casos de osteopenias y osteoporosis como consecuencia de perturbaciones endocrino-metabólicas del control mecánico de la rigidez de la estructura ósea. Por eso, su reconocimiento es crucial para interpretar la etiopatogenia, el diagnóstico, el tratamiento y el monitoreo terapéutico de esas afecciones, como veremos luego.

ANÁLISIS DE LA COMPLEJIDAD ESTRUCTURAL Y ORGANIZATIVA DE LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS Y DE LOS SERES VIVOS.

Redondeemos ahora nuestro concepto de la *naturaleza de la Vida*: ¿Un individuo determinado, o un hueso, se comportan *respetando siempre una misma organización* como tales 'porque' están vivos, o bien 'para' mantenerse vivos, o simplemente *porque no lo pueden evitar*?

Para Maturana, la única clase de *organización* que un observador puede proponer para explicar en qué consiste 'estar vivo', es que todas las estructuras vivientes parecen actuar como si estuvieran siempre predeterminadas para 'arreglárselas por sí solas', sujetas únicamente a mantener permanentemente su aptitud *para seguir comportándose de esa manera*. Es decir, 'para' renovar sus componentes de forma de poder continuar manifestando *siempre las mismas* relaciones de constitución, de especificidad y de orden que hemos descripto.

No podemos demostrar experimentalmente que esta capacidad de los seres vivos orientada a mantener esa organización dependa estrictamente de los sistemas regulatorios que referimos antes, más otros aun ignorados; aunque, de veras, *lo parece*. Pero sí podemos afirmar que esa capacidad es una *característica exclusiva* de todos los seres vivos, y que constituye en sí misma una *organización de orden superior*, que parece respetarse siempre *en forma prioritaria a cualquier otra*. Maturana la denomina, con toda propiedad, *organización autopoietica*, o *autopoiesis* ('auto' = propio; 'poiesis' = desarrollo). Se plantea así una *correspondencia biunívoca* entre los conceptos de *autopoiesis* y de *vida*.

Según esta interpretación, todas las estructuras vivientes (incluyendo todos los vertebrados) funcionarían como las observamos, y no de otra forma, no '*gracias a que* son autopoieticas', sino al contrario: Así lo hacen y lo harán, *siempre y cuando* lo que hagan *no interfiera con* su organización autopoietica (que constituye la naturaleza misma de su vida). Dicho de otra forma: cualquier manifestación observable de una estructura viviente sólo podría explicarse a partir de la idea de que su producción *no le ha impedido continuar* siendo autopoietica. Esto sugiere una proposición interesante:

Las manifestaciones vitales de cualquier estructura (incluyendo a los huesos) no ocurren porque la misma 'deba', 'sepa', o 'quiera' manifestarlas; sino simplemente porque esas manifestaciones 'pueden' ocurrir. Y 'poder ocurrir', en este contexto, es sinónimo de 'ocurrir', y eso procede siempre 'con tal que' se mantenga su autopoiesis.

Algunos aspectos de la Historia Evolutiva parecen desacreditar este concepto. La adquisición de la pluricelularidad, hace 500-600 millones de años, con diferenciaciones celulares que permitieron una 'sana' repartición del trabajo biológico de diferentes estructuras en

los seres 'superiores', requirió también la aparición de mecanismos moleculares *en conflicto* con la autopoiesis (**Figura i-12**). En efecto: nuestra desagradable 'obligación de morir', adquirida justamente a partir de nuestros ancestros pluricelulares primitivos, está acoplada a la inevitable necesidad de nuestras células diferenciadas de activar la 'santabárbara' de la *apoptosis* en algún momento de su vida.

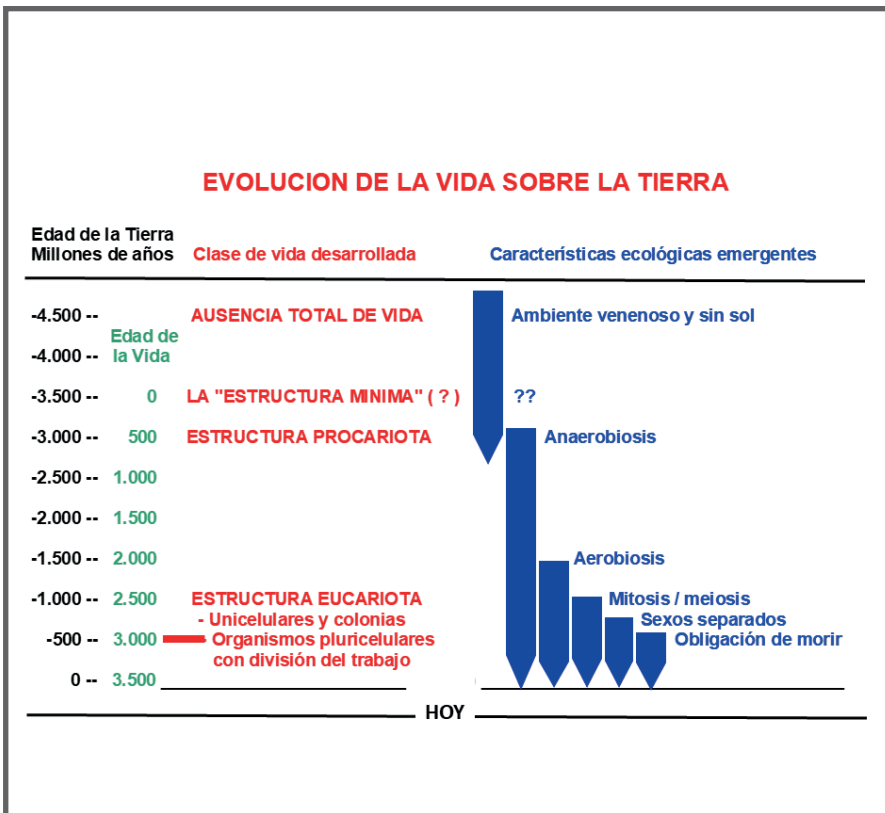


Figura i-12. Diagrama evolutivo elemental de las especies que muestra que la provechosa adquisición de la aerobiosis y la pluricelularidad también involucró la 'obligación de morir'.

Pero así también ocurrió que la diferenciación de propiedades superiores (¡incluyendo la de poseer esqueletos óseos!) es una entre tantas 'conquistas' que nos habrían 'forzado' a renunciar a la inmortalidad (de nuevo: 'elegir es renunciar'). De hecho, a diferencia de nuestros antepasados unicelulares sin 'reparto del trabajo', y de sus descendientes sobrevivientes (¡que tienen todos hoy 3.500 millones de 'años de edad', y ninguna obligación cierta de morir!),

todos los *metazoos* (animales superiores) nacemos con la certeza de desaparecer con un determinado plazo. Pero, pese a eso, la propuesta relación biunívoca 'autopoiesis \Leftrightarrow vida' no ha perdido vigencia a los niveles celular, tisular, orgánico, sistémico e individual.

Una derivación importante de esta situación es la *subordinación de los sistemas regulatorios biológicos de adquisición más reciente a los más antiguos*. Es como si los sistemas de aparición más antigua hubieran adquirido 'derecho de piso' dentro de la organización de los individuos portadores, en asociación con su aptitud de sobrevivir por adaptaciones sucesivas a situaciones *nuevas*. Esta condición habría trascendido a los seres vivos desarrollados con posterioridad, cuyos 'nuevos' sistemas de control habrían provisto especializaciones funcionales con valor competitivo para la invasión de nichos ecológicos. Incluso, *habrían resultado tan críticos para la autopoiesis* como los anteriores; pero, claro, esa 'autopoiesis' ¡ya los incluía a ellos...!

Así, los sistemas y estructuras más recientes estarían *organizados en forma subordinada* a los más antiguos, y la organización autopoietica debería considerarse en función del sistema regulatorio biológico *más antiguo* que se pudiera proponer para cada caso analizado. Esta cuestión es importante en Osteología, para comprender por qué el control mecánico de la eficiencia estructural de los esqueletos (relativamente reciente) se *subordina* al control metabólico del vital equilibrio mineral del medio interno (mucho más antiguo - **Capítulo 7**).

Interpretaciones como esta tienen la ventaja de *eludir* la ilusoria 'interpretación antropomórfica' de todos los sistemas, relaciones, 'funciones', etc. que muchos observadores frecuentemente *inventan* para comprender la estructura y la organización de las estructuras vivientes. Así, las estructuras son asimiladas a pequeños 'homúnculos', capaces de 'razonar' por su cuenta y de 'interpretar' su situación, en coordinación con lo que 'piensan' los demás 'seres'.

Opuestamente, en este libro se describen e interpretan la estructura y la organización de las células óseas, del tejido óseo, de los huesos, de los esqueletos, y del individuo humano, sin reconocer *a priori* la existencia de una 'obligación' de trabajar respetando ninguna 'función' preestablecida. En lugar de ese tipo de explicaciones, se describen y analizan *relaciones funcionales y sistemas biológicos*, que van propuestos según interpretaciones subjetivas, cierto; pero basadas

en evidencias observables, *libres* de sesgos utilitarios o teleológicos (es decir: *científicas*). Recordemos de nuevo a Maturana:

Los seres vivos no ‘existen *para* operar’, sino que *surgen como un producto* de su propio operar (organización autopoietica).

Ese recurso didáctico particular es, a nuestro juicio, el más idóneo disponible para ayudar a comprender *qué* son los huesos; *por qué* los huesos son como son; *de qué* se enferman cuando dejan de responder a ese ‘por qué’; *qué* deberíamos hacer para impedirlo, o para curarlos *de eso mismo*, y *qué* deberíamos observar para certificar que estuviéramos actuando correctamente.

*Si queremos mejorar el futuro de algo,
no tenemos que ocuparnos de su presente,
sino de su pasado.*

J.L.F.

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

- Aguilera Mochón (ed). *El Origen de la Vida Sobre la Tierra. El Mayor Reto de la Biología*. RBA, Navarra (España), 2016.
- Bejan A. *Life and Evolution as Physics*. *Commun Integrat Biol* 9, doi org/10.1080/19420889, 2016.
- Blanco Laserna D (ed). *La Evolución. El Fenómeno más Complejo del Universo*. RBA, Navarra (España), 2016.
- Cabej N (ed). *Epigenetic Basis of Evolution*, 2a Ed. Elsevier/Academic Press, Londres, 2019.
- Chaisson E (ed). *Epic of Evolution. Seven Ages of the Cosmos*. Columbia Univ Press, NY, 2005.
- Dobzhansky T. *Nothing in Biology makes sense except in the light of Evolution*. *Amer Biol Teacher* (March) p125, 1973.
- Goyal D et al. *Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease*. *J Endocrinol* 242; T105, 2019.
- Greene JC. *From Aristotle to Darwin: Reflections on Ernst Mayr's interpretation in 'The Growth of Biological Thought'*. *J Hist Biol* 25; 257, 1992.
- Kardong K (ed). *Vertebrates. Comparative Anatomy, Function, Evolution*. 6a Ed, McGraw Hill, NY, 2009.
- Kauffman S (ed). *The Origins of Order. Self-Organization and Selection in Evolution*. Oxford Univ Press, NY, 1993.
- Laubichler M, Maienschein J (eds). *Form and Function in Developmental Evolution*. Cambridge Univ Press, Cambridge, N), 2009.
- Macía Santamaría J (ed). *De la Simplicidad a la Complejidad. Propiedades Emergentes de los Sistemas Complejos*. RBA, Navarra (Esp), 2016.
- Matsuno K. *Making biological theory more down to Earth*. *Progr Biophys Mol Biol* 1; 1-11, 2013.
- Maturana H, Varela F (eds). *De Máquinas y Seres Vivos. Autopoiesis: La Organización de lo Vivo*. 5a ed, Ed Universitaria, Santiago (Chile), 1994.
- Maturana H. *The nature of the Laws of Nature*. *Syst Res* 17; 459, 2000.
- Mayr E. *Cause and effect in Biology. Kinds of causes, predictability, and teleology are viewed by a practicing biologist*. *Science* 134; 1501, 1961.
- Mayr E. *The evolution of living systems*. *Proc Natl Acad Sci USA* 51; 934, 1964.
- Mayr E. *The role of Systematics in Biology*. *Science* 159; 595, 1968.
- Mayr E. *Speciation and macroevolution*. *Evolution* 36; 1119, 1982.
- Mayr E. *The objects of Selection*. *Proc Natl Acad Sci USA* 94; 2091, 1997.
- Müller G, Newman S (eds). *Origination of Organismal Form. Beyond the Gene in Development and Evolutionary Biology*. MIT (MA), 2003.
- Riedl R. *Order in living organisms*. Wiley, Chichester (UK), 1978.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Roldán C (ed). *Leibniz. En el Mejor de los Mundos Posibles*. EMSE (Barcelona), 2017
- Stearns S. *Evolutionary medicine: its scope, interest, and potential*. *Proc R Soc B* 279; 4305, 2012.
- Torday J. *A central theory of Biology*. *Med Hypotheses* 85; 49, 2015.
- Torday J. *Homeostasis as the mechanism of Evolution*. *Biology* 4; 573, 2015.
- Torday J. *Life is simple - Biologic complexity is an epiphenomenon*. *Biology* 5; 17, 2016.
- Torday J. *The cell as the first niche construction*. *Biology* 5; 19, 2016.
- Torday J. *The emergence of Physiology and form: Natural Selection revisited*. *Biology* 5; 15, 2016.
- Torday J. *Phenotype as agent for epigenetic inheritance*. *Biology* 5; 30, 2016.
- Torday J. *A systems approach to physiologic evolution: from micelles to consciousness: Systems Evolutionary Physiology*, doi 10.1002/jcp.25820, 2017.
- Torday J. *The resolution of ambiguity as the basis for life. A cellular bridge between Western reductionism and Eastern holism*. *Progr Biophys Mol Biol*, doi 0.1016/j.pbiomolbio.2017.07.013, 2017.
- Torday J. *The singularity of Nature*. *Progr Biophys Mol Biol*, doi 10.1016/j.pbiomolbio.2018.07.013, 2018.
- Varela F, Maturana H, Uribi R. *Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization, and a model*. *BioSystems* 5; 187, 2974.
- Wainwright P. *Many-to-one mapping of form and function: A general principle in organismal design?* *Integr Comp Biol* 45; 256, 2005.
- Wainwright P. *Functional versus morphological diversity in macroevolution*. *Annu Rev Ecol Evol Syst* 38; 381, 2007.
- Weinberg S. *Dreams of a Final Theory. The Search for the Fundamental Laws of Nature*. Pantheon Books, New York, 1993 [El sueño de una Teoría Final. La búsqueda de las leyes fundamentales de la Naturaleza. Crítica, Barcelona, 1994].

CAPÍTULO 1

**QUÉ SON LOS HUESOS, POR QUÉ SON COMO SON,
Y PARA QUÉ 'SIRVEN'**

(PROPIEDADES MECÁNICAS ÓSEAS)



**El Universo es asimétrico; la vida es un resultado directo de la
asimetría del Universo y sus consecuencias.**

Louis Pasteur

SUB ÍNDICE

- ¿De dónde vienen los huesos?
 - I. ¿Por qué hay 'algo' en lugar de 'nada', y de dónde surge la 'direccionalidad'?
 - II. ¿Qué papel juega la direccionalidad en las propiedades de los huesos?
- Propiedades mecánicas óseas elementales
- Interrelaciones entre strain, stress y 'resistencia'
- Determinantes biológicos de la resistencia mecánica ósea

¿DE DÓNDE VIENEN LOS HUESOS?

No podemos saber *para qué* sirven los huesos. Esa dificultad epistemológica está analizada aparte (ver **Apéndice**). Tan así es, que no nos equivocáramos si propusiéramos que los huesos *no* ‘sirven’ *para* nada. Porque sólo se ‘sirve’ con respecto a un *objetivo*, y no podemos concebir cuál es *el objetivo de los esqueletos* (algo de lo que emana un desagradable tufillo a ‘diseño inteligente’; un concepto extraño al Pensamiento Científico). Para eso deberíamos conocer, o poder predecir, el *futuro* de la Evolución de los vertebrados, y ya hemos aclarado también que la Evolución es *impredecible*.

Sin embargo, *sí podemos* proponer, en base a evidencias arqueológicas y taxonómicas, *para qué sirvieron* los huesos desde su origen, porque para eso basta un análisis del *pasado*. Esto nos va a resultar útil como ejercicio, porque, para interpretar la Osteología moderna, *no debemos olvidar* ese pasado. Pero, para liberar al lector de cualquier interferencia de su conocimiento previo sobre el tema, iniciaremos ese análisis desde el Principio de los Tiempos, en forma didácticamente asimilable a como se aprende un idioma ‘de cuna’.

I. ¿Por qué hay ‘algo’ en lugar de ‘nada’, y de dónde surge la ‘direccionalidad’?

La no-existencia del vacío que proponía Heráclito está superada hoy por el avance de la Física Teórica. Según ella, el ‘vacío’ no está vacío, sino que posee una *textura* configurada plenamente por la presencia de *campos* de las más variadas clases, frecuencias, longitudes de onda e intensidades. Esos campos no tienen masa *per se*, pero pueden presentar ‘condensaciones’ de ondas, que, por interacciones con otros campos, pueden constituir ‘partículas elementales con masa’. Esas partículas, interactuando entre sí en diversas combinaciones en trillones de trillones de instancias, conforman lo que nosotros, a nuestro nivel macroscópico de captación de la realidad, percibimos como ‘materia’, porque, como nos enseñaron en la escuela, ‘ocupa un lugar en el espacio’ e ‘impresiona nuestros sentidos’. Pero la *organización* de la materia en el Tiempo, desde el Principio hasta comportarse como hoy la percibimos, resultó de procesos muy complicados, aun a partir de la constitución de los primeros átomos.

Según la concepción del *Big-Bang*, cada átomo primitivo originado (casi todos de la estructura más simple, la del H, con alguna proporción menor de He) interactuó inmediatamente con todo el resto, también en forma de campos (electromagnéticos, gravitatorios, etc.). Así se formaron enormes condensaciones de materia, que constituyeron las primeras estrellas. En esas primeras estrellas, los átomos primitivos se fueron *fusionando* por presiones *direccionales* derivadas de la atracción gravitatoria del conjunto, formándose algunos elementos más complejos, fundamentalmente C, O y N.

El crecimiento excesivo de algunas estrellas determinó que la presión expansiva de la radiación producida por las fusiones atómicas que ocurrían en sus centros excediera a la presión gravitatoria del acúmulo progresivo de agregados periféricos sobre su propia masa, hasta determinar su estallido en supernovas. Esas violentas explosiones dispersaron por el espacio los átomos de H, He, C, O, N, etc., que fueron luego atraídos nuevamente por la misma gravitación, para formar *otras* estrellas y sus planetas, y fueron sometidos a nuevas fusiones por compresión. Este mecanismo constituyó la *única posibilidad conocida* de formación de elementos más pesados que el H y el He, incluyendo, para nuestro interés, *todo el Ca y todo el P* del Universo; y, por supuesto, *de nuestros huesos*. Nótese bien:

No existen otros 'calcios' ni 'fósforos' que esos.

Llamativamente, en todo lo anterior jugó siempre un papel ineludible la *direccionalidad*, tanto *a priori* (direccionalidad de la formación de los componentes subatómicos) como *a posteriori* (direccionalidad de la formación de los átomos). Examinemos esas influencias, a los fines de este libro, comenzando por el átomo biológicamente más importante, que fue el de C.

En el planeta Tierra de nuestra estrella Sol, la química del C se desarrolló ampliamente a partir de la generación de la vida, hace unos 3.500 millones de años. En los procesos involucrados, la disposición tetraédrica de los electrones de los átomos de C (**Figura 1-1**) dio lugar a múltiples combinaciones espaciales *direccionalmente* diferenciadas. Se originaron así biomoléculas de todo tipo, muchas de las cuales, por lo demás idénticas, presentaron conformaciones espacialmente opuestas, 'en espejo' (quiralidad).

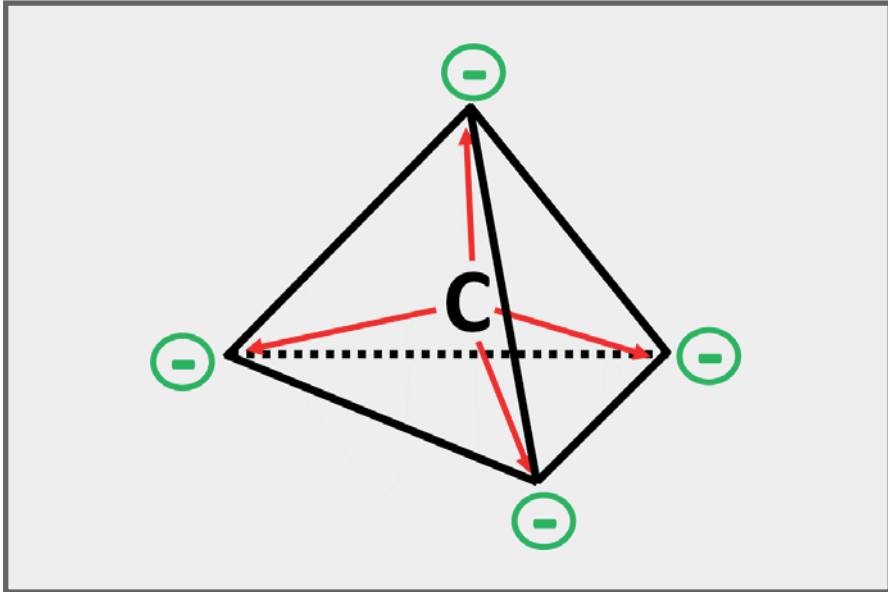


Figura 1-1. Disposición tetraédrica de los electrones del átomo de C, fundamental para el desarrollo de muchas de las direccionalidades moleculares específicas de las estructuras de los seres vivos.

Por razones que no discutiremos aquí, la quiralidad adoptó modalidades *excluyentes* en moléculas como las de los glúcidos (sólo formas 'D') y aminoácidos (sólo formas 'L'), determinando *direccionalidades* específicas de algunas de las macromoléculas que ellos constituyeron. Esa direccionalidad adquirió una importancia fundamental en las llamadas 'proteínas *estructurales*', distinguidas de las demás por privilegiar sus propiedades resistivas *en una cierta dirección* a expensas de otras. En adelante, nos referiremos a esta propiedad de 'privilegio direccional' de las estructuras como '*anisotropía*' (*an* = no; *iso* = igual; *tropía* = comportamiento), que, en este caso, significa 'comportamiento desigual en distintas direcciones del espacio'.

Durante la Evolución de los seres vivos en la Tierra, esas macromoléculas *les dieron forma* a todas las estructuras *subcelulares* y *celulares*. Esta condición resultó un 'condicionante espacial' relevante para la manifestación de múltiples 'orientaciones' o 'formas' de tejidos, órganos e individuos (*morfogénesis orientada*, según D'Arcy Thompson) y para determinar sus diferentes 'organizaciones estructurales'.

Esa 'expresión estructural de comportamientos moleculares orientados', resultó específica a los niveles de individuo y de especie, porque fue un determinante de primer orden del diseño mecánico de los organismos. Y porque, por esa misma razón, contribuyó substancialmente a condicionar el continuo proceso de Selección Natural en función de la 'supervivencia de los más aptos', según la primitiva concepción de Darwin y Wallace. Nótese bien:

Esa direccionalidad fue inevitable.

II. ¿Qué papel juega la direccionalidad en las propiedades de los huesos?

En todos los esqueletos, la distribución espacial *direccionada* de sus elementos es primordial para la manifestación de *todas* sus propiedades mecánicas. Primordialmente, esa *direccionalidad* (anisotropía) surge de la orientación espacial de las largas moléculas helicoidales de colágeno (una proteína estructural), que presentan una notable resistencia a la tracción longitudinal. De hecho, las matrices tisulares mineralizadas de todos los huesos presentan esa *direccionalidad* a nivel macromolecular, propia de las fuerzas electromagnéticas de interacción entre átomos (enlaces, etc.) y moléculas (fuerzas de van der Waals, etc.), que se complementa con numerosas microestructuraciones complementarias, propias de cada caso.

En términos físicos, la *direccionalidad* que determina esta situación da origen a una *anisotropía mecánica* ('distinta *resistencia* en distintas direcciones') de la estructura de las moléculas fibrosas que forman el tejido óseo. Esta propiedad molecular, de antecedentes cósmicos, *no puede* modificarse 'de afuera'; es decir, no es sensible a las influencias de su entorno mecánico, por simples razones de relación entre fuerzas. A lo sumo, la *orientación espacial general* de las fibras en el espacio puede influirse por las fuerzas de tracción propias de los movimientos producidos durante el desarrollo de cada individuo, como repetidamente se ha verificado. Pero, en las 'cinchadas a nivel molecular' entre los componentes que determinan la morfología direccional *de cada fibra*, siempre triunfan las enormes fuerzas cuánticas interatómicas y las electromagnéticas intermoleculares, por sobre las humildes fuerzas newtonianas derivadas de compresiones o tracciones producidas por las cargas soportadas. Baste por ahora

este concepto. Más adelante veremos que, a niveles superiores de complejidad, las cosas pueden funcionar de otra manera.

En el esqueleto humano adulto, las fibras de colágeno calcificadas se *auto-arreglan* paralelamente en estructuras laminares denominadas 'lamelas', que a su vez se disponen en capas también paralelas, con distintas orientaciones de las fibras en cada una, constituyendo las conocidas *osteonas* (ver **Capítulo 3**). Este arreglo automático muestra, en todas las instancias, una gran *direccionalidad*, expresada ahora a un nivel de complejidad más alto. Se constituye así, por encima de la *direccionalidad* o anisotropía macromolecular, la *direccionalidad* o *anisotropía tisular*.

La direccionalidad a nivel molecular afecta significativamente la disposición de los cristales de apatita sobre las fibras, de forma que se optimiza la adición complementaria de resistencia a la *compresión* al conjunto fibras/cristales.

El conjunto de estos y otros procesos *direccionales* contribuye a determinar las dos propiedades mecánicas específicas del tejido mineralizado:

- la *rigidez*, que es la resistencia *directional* a la deformación (inductora de resquebrajaduras), y

- la *tenacidad*, que es la resistencia *directional* a la formación y al progreso de resquebrajaduras por exceso de deformación.

Nótese que estas dos direccionalidades *no tienen por qué coincidir*. La rigidez y la tenacidad son propiedades fundamentales del tejido mineralizado, que, combinadas, determinan en forma excluyente su *calidad mecánica*; o sea, su *resistencia* (desafiada siempre *directionalmente*) a separarse en fragmentos.

Estos arreglos fibrilares, de complejidad molecular, complementados por los de otros componentes (que referiremos en el **Capítulo 2**), constituyeron ensambles de complejidad creciente. Por esta razón, las estructuras configuradas adquirieron propiedades emergentes al nivel inmediato superior (tisular): los 'tejidos óseos mineralizados', que presentan una 'calidad mecánica' adecuada a las funciones de vigas o palancas que desempeñan.

Sin embargo, esas propiedades, configuradas y organizadas al nivel tisular, *no habrían bastado per se* para constituir 'huesos' (al siguiente nivel de complejidad, de *órgano*), capaces de soportar el esfuerzo (*stress*) derivado de las cargas usuales del cuerpo sin deformarse demasiado, o sin resultar inadecuadamente *quebradizos* ('fáciles de romper *después que empezaron* a romperse'). Y tampoco les hubiera permitido a los huesos *adaptarse a los cambios* morfológicos y mecánicos que sus portadores manifestaran durante sus períodos de crecimiento y desarrollo. La Naturaleza resolvió esta situación recurriendo a *sólo dos mecanismos posibles*:

- Por un lado, el crecimiento involucró cambios *geométricos* en la conformación del hueso, que sólo pudieron solucionarse removiendo tejido de un sitio y/o agregándolo en otro distinto (un proceso que más adelante describiremos como 'modelación').

- Por otro lado, una vez consolidada la mineralización y la complejidad molecular de la matriz 'sólida', su *direccionalidad microestructural* sólo pudo modificarse, en casos necesarios, *eliminando el tejido formado y sustituyéndolo por otro* en el mismo lugar, pero con una orientación diferente (un proceso que más adelante describiremos como 'remodelación').

Tanto la modelación como la remodelación surgieron de la Selección Natural como *los únicos* recursos biológicos *organizados* a los que mentalmente podemos aludir, por el momento, para explicarnos cómo los huesos 'tenderían a resolver' sus problemas mecánicos.

Estas características complican, pero al mismo tiempo jerarquizan, el papel de la *direccionalidad* en la concepción mecánica de los huesos. Ahora podemos decir que

la direccionalidad (anisotropía) estructural de un hueso integrado como órgano comprende una combinación de otras dos direccionalidades (anisotropías): la del tejido mineralizado que lo constituye (direccionalidad o anisotropía 'molecular/tisular' de la microestructura de la matriz), y la del diseño arquitectónico de sus cortezas y sus tramas trabeculares (direccionalidad o anisotropía de la distribución del tejido a nivel de órgano, con su propia anisotropía incluida).

Suena como que existieran *dos niveles* de anisotropía... ¡Correcto! Ya nos ocuparemos de ese importante aspecto de la calidad mecánica ósea en los capítulos siguientes, cuando podamos comprenderlo mejor.

Así definidas a grandes rasgos las características físicas óseas elementales que debemos conocer para encarar el estudio de este libro, aprovechemos el valor didáctico de la **Figura i-7d** de la **Introducción** para analizar, ahora

a. el *surgimiento* de la calidad mecánica de los huesos como un conjunto de *propiedades emergentes* manifestadas a los niveles tisular, orgánico y sistémico, con un criterio *filogenético*: es decir, a lo largo de la Evolución de los vertebrados, con interacciones a los niveles *individual* y *poblacional*;

b. el desarrollo de las propiedades esqueléticas con un criterio *ontogenético*: es decir, como parte de la historia natural de cada vertebrado en particular, a nivel *individual*, y

c. su *modulación ecológica*, contemplada a lo largo de la historia de interacciones de cada individuo con su entorno mecánico y metabólico dentro de su nicho, a niveles *individual*, *poblacional* y *ecosistémico*.

Según el proceso de Selección Natural, dentro de cada especie, algunos individuos, dentro de su especie, habrían sido más favorecidos que otros respecto de su aptitud competitiva, por haber sobrellevado variaciones fenotípicas previas que les habrían *facilitado su adaptación* a determinados cambios ambientales de sus nichos ecológicos y a las modificaciones de sus hábitos motrices. Como resultado, esa clase de individuos habría tendido a *predominar sobre los demás* en las generaciones subsiguientes, y a ocupar en forma preponderante el nuevo nicho. Así, a lo largo del tiempo evolutivo, habrían ocurrido dos cosas, de acuerdo con el esquema triaxial de la figura:

1. Las características *fenotípicas* de la especie habrían tendido progresivamente a cambiar, en promedio, en la población, conforme esa situación. Esto determinó la llamada 'adaptación a nivel de especie'.

2. El *pool* de genes de la especie en conjunto habría tendido a reflejar la *preponderancia porcentual* de los correspondientes alelos en los *genotipos* individuales. Esto determinó la *predominancia progresiva de los alelos* selectivamente favorables en el genoma de la especie.

En términos evolutivos, esta situación se describe como el resultado siempre variable de la confrontación permanente entre las dos 'presiones' opuestas: de variación y de selección, que muestra el esquema inferior de la **Figura i-7a**:

a. La *presión de variación* queda determinada por la variable *heterogeneidad fenotípica* de la especie, resultante de la sumatoria de los cambios individuales referidos.

b. La *presión de selección* resulta de las *variaciones del ambiente* que modifican constantemente las condiciones de supervivencia de la especie dentro de su nicho ecológico.

En otras palabras (y en un sentido muy general):

El 'permiso' de la presión de selección prioriza el 'paso al futuro' de los portadores de cambios congruentes con cada variación ambiental dentro de cada especie.

Nótese, además, que los correspondientes cambios individuales favorables de *estructura y organización* producidos de esa manera sólo habrían podido ocurrir respetando la *autopoiesis* individual en cada instancia (**Introducción**).

En este contexto, el desarrollo de muchas valencias críticas para la supervivencia de los animales superiores tuvo relación con requerimientos *mecánicos*, vitales para la competencia por el terreno y por la hembra (aptitud para la lucha), para la relación 'predador/presa' (locomoción rápida), para la forma de comer (masticación), para la reproducción (aptitud para la parición), etc. Para desarrollar todas esas aptitudes es necesario contar, además de una musculatura proveedora de la suficiente fuerza y *potencia* (capacidad de liberar energía por unidad de tiempo), con *brazos de palancas rígidos y resistentes* sobre los cuales ejercer las correspondientes *fuerzas*. *Eso es lo que aportaron los huesos* al proceso evolutivo de los vertebrados superiores.

Remitiéndonos a nuestra pregunta original (**Introducción**), podríamos responder ahora que '*para eso sirvieron*' los huesos.

Este proceso resultó indudablemente beneficioso a nivel de *especie*, pero el precio pagado a lo largo del proceso fue relativamente alto a nivel de *individuo*. De hecho, la *fractura* de cualquier hueso en un individuo de una determinada especie durante la Evolución, *lo*

descalificó como fenotipo competitivo, y lo *descartó* del proceso selectivo esquematizado en la **Figura i-7d**. Esto implicó que los que *continuamos vivos* en cada especie (nosotros, incluyendo nuestros pacientes, en la nuestra) *hemos superado* esa clase de problemas a lo largo de nuestra línea ancestral.

Ahora, la respuesta a la cuestión de *para* que *servieron* los huesos parece orientarse mejor, especialmente si contemplamos el problema desde una *perspectiva temporal*.

Los *endoesqueletos* (distintos de los *exoesqueletos*, o caparazones) aparecieron durante la Evolución hace unos 350 millones de años. En ese momento, con excepción de algunas especies de invertebrados inferiores (artrópodos, y otros), la vida animal 'superior' se desarrollaba exclusivamente *dentro del agua* (**Figura 1-2**). Y fue también dentro del agua donde se originaron los primeros endoesqueletos conocidos. Entre estos primeros *vertebrados* figuran los antiguos peces 'osteictios' o 'teleósteos' (peces con esqueleto completo, hoy representados por las sardinas, las merluzas, y otras exquisiteces).

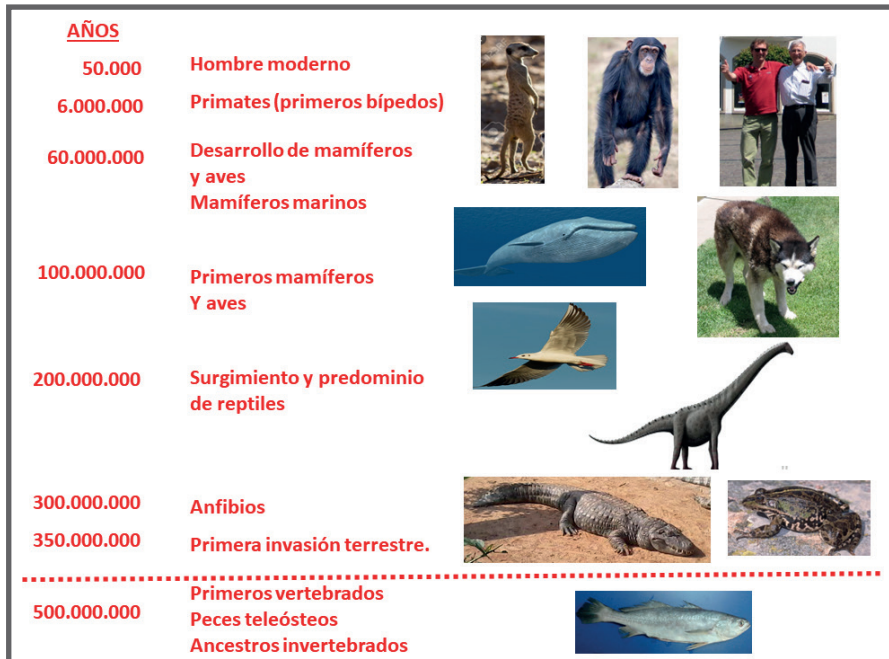


Figura 1-2. Esquema que resume la evolución de los vertebrados, desde el momento de 'salir del agua' hasta el de la bipedestación.

Por entonces, las perspectivas de desarrollo de 'vida animal diversificada' fuera del agua eran muy prometedoras; pero no existían especies acuáticas que pudieran aprovechar los variados nichos ecológicos vírgenes que ofrecía la tierra firme. De hecho, los animales acuáticos en esa época *no podían vivir* fuera del agua, porque no eran pulmonados. Y aun si hubieran podido desarrollar esa capacidad, *no habrían podido salir* del medio acuático por su cuenta para invadir el medio terrestre, simplemente porque no tenían patas. Además, si hubieran podido salir, y diversificarse, les habría resultado bastante difícil alimentarse de comida dura y seca, a la que a veces habría que atrapar corriendo, trepando, o volando; y evitar ser comidos por otros, *también corriendo, trepando o volando*.

Los restos fósiles y la taxonomía nos muestran que, groseramente, estas dificultades fueron siendo vencidas poco a poco, durante los referidos 300 y pico de millones de años, a medida que se desarrollaron especies con capacidades más complejas: anfibios con patas que les permitían salir del agua y volver a ella; reptiles con patas con las que podían arrastrarse o caminar fuera del agua; aves con patas y alas, capaces de caminar, correr, y volar; mamíferos con patas capaces de caminar, correr, saltar, volar sin ser aves, trepar a las plantas, y cavar cuevas; mamíferos con patas que volvieron al agua sin ser peces, pero respirando y pariendo (aunque perdiendo las patas); y, finalmente, mamíferos primates con manos, que nos paramos en dos patas, pero que también fuimos perdiendo la capacidad de correr, saltar, y trepar a las plantas.

Esos desarrollos, tan importantes para la conquista de *nuevos nichos ecológicos* terrestres favorables para la subsistencia de cada una de las especies de vertebrados que finalmente sobrevivimos, dependieron críticamente de las *adaptaciones estructurales* de los *sistemas de palancas óseas* que permitieron efectuar los movimientos necesarios. Pero las adaptaciones a nivel de especie, que determinaron el proceso evolutivo, también dependieron del valor competitivo de *otras* propiedades de los fenotipos, adquiridas por cada especie en función de sus posibilidades, orientadas siempre por las presiones de variación y de selección (**Figura i-7a**).

En consecuencia, los huesos de cada especie de vertebrado evolucionaron *correlativamente* con otras propiedades y valencias, competitivamente valiosas según el momento. Esto determinó

que los esqueletos de especies modernas (caso paradigmático, *la nuestra*) 'arrastrarán' características morfológicas *extrañas a prima facie* (como los insólitos brazos de palancas de los hombros y de las caderas humanos), que sólo pueden explicarse analizando su homología con especies anteriores. Por caso, ¿habrá advertido el lector que *alguna vez fuimos todos reptiles?* (de ellos se originaron todas las aves y *todos* los mamíferos).

De cualquier modo, los cambios esqueléticos de todos los vertebrados pudieron explicarse en función del *valor mecánico* del juego de palancas óseas comprometido, para competir por el espacio ecológico, por la alimentación y por la pareja, y para favorecer la parición. *No parece* haber habido otros factores *más críticos* para orientar la evolución de los esqueletos, ni del tejido mineralizado que los integra.

¿Por qué insistimos tanto en estos conceptos, tan alejados del recetario clínico? Porque, curiosamente, es que *'poreso' nacieron y se desarrollaron* los esqueletos, entonces, cuando ellos se enferman *intrínsecamente* (no por traumas, infecciones o tumores), se *'desorganizan' solamente 'respecto de eso'* (de su valor como vigas o palancas). Y, aunque nos cueste entenderlo, *sólo 'de eso'* podemos curarlos, siempre y cuando entendamos *la organización* de sus estructuras *'respecto de eso'*, con la necesaria venia de la *autopoiesis* (**Introducción**).

Esta aseveración se puede demostrar por el absurdo: Podría proponerse, alternativamente, que la Selección Natural hubiera favorecido el desarrollo de *otras* propiedades reconocidas de los huesos por sobre su resistencia mecánica; por ejemplo, la capacidad de *bloquear las radiaciones ambientales ionizantes*, que de otro modo acabarían fácilmente con la médula ósea hematopoyética; o bien la aptitud para *almacenar minerales* como Ca, P, Mg, Na, Cl y carbonatos, que resultan vitales para el equilibrio metabólico del organismo (el P, incidentalmente, constituye un caso raro de acumulación ambiental preferencial en nuestro planeta). Sin embargo, a lo largo de la Evolución, esos requerimientos estuvieron *siempre* cubiertos *en exceso* por la *masa* de tejido óseo de cada vertebrado *'utilizada para fabricar los huesos'*. Parecería que la solución de los demás problemas tuvo lugar como un *'fenómeno colateral deseable, pero no controlado'*, a la postre *excesivo*, resultante del desarrollo *prioritario* de las propiedades físicas *selectivamente críticas* de los huesos para su desempeño como vigas, columnas y palancas. Esta circunstancia

podría explicar por qué *nunca se produjeron*, ni se conocen hoy, enfermedades ni estados carenciales derivados de una insuficiencia del bloqueo radiactivo, ni de los depósitos esqueléticos de minerales. Recuerdese, entonces:

La 'masa ósea mineralizada' nunca constituyó una variable *filogenéticamente importante per se*.

En consecuencia, nunca 'sirvió' específicamente para nada, salvo como '*sustento físico*' para la expresión de la robustez ósea, *sin correlato mecánico propio*.

No nos debe extrañar, entonces, que la masa ósea *no constituya* una variable biológica *regulada*, en ningún vertebrado, ni tampoco un determinante *directo* relevante de resistencia o de fragilidad ósea, como se verá más adelante.

Nótese que, en general, *la frecuencia o la seriedad* de las enfermedades de cualquier individuo vivo son *proporcionales a dos cosas*:

- *al valor selectivo de las propiedades que ellas alteran; o sea, que serán más frecuentes o serias cuanto más comprometan la supervivencia del individuo, y*

- *al grado de insuficiencia de su correspondiente adaptación estructural a nivel de especie; o sea, que serán más frecuentes o serias cuanto menos resuelta esté la adaptación de la estructura que las involucra en la especie.*

En general, la propensión de la estructura de cada ser viviente a *desorganizarse* con riesgo de vida dependerá de la eficiencia *aun no consolidada* de los sistemas de control que la comprenden. En general (salvo traumas, infecciones, o tumores), tendemos a *enfermarnos más* de los huesos respecto de lo que *menos resuelto tengamos* en función de las últimas solicitaciones ambientales históricas relacionadas con nuestra competitividad por la subsistencia. Más simple todavía:

Como individuos, nos enfermamos más de lo que '*menos claramente*' tenemos regulado *filogenéticamente*, en términos adaptativos, *a nivel de especie*.

Este paradigma, que reviviremos más adelante (**Capítulo 9**), surge claramente cuando las estructuras estudiadas están adaptadas a soportar cargas, como los huesos, las articulaciones, los ligamentos, las fascias y los tendones⁹⁹. Esto vale para todos los esqueletos; pero en especial para el humano, que es el que ‘surgió’ en último término. De hecho, la especie ‘más evolucionada’ es también la que arrastra consigo más problemas adaptativos previos que debieron resolverse antes, independientemente de los que se están resolviendo lentamente ahora. Como consecuencia, los huesos humanos tenderían a afectarse más por problemas *mecánicos* derivados de *adaptaciones incompletas de la estructura ósea a nivel de especie*, que por otras cosas. Esto es congruente con la *naturaleza primariamente mecánica* de las manifestaciones clínicas más frecuentes de todas las enfermedades esqueléticas: el *dolor* por compromiso estructural, las *deformaciones*, y las *fracturas*.

PROPIEDADES MECÁNICAS ÓSEAS ELEMENTALES

Acabamos de jerarquizar *el valor* (no la ‘función’) de los huesos y esqueletos como *estructuras mecánicas*, tanto estáticas o de sostén, como dinámicas o de palancas, por sobre cualquier otra propiedad. Analicemos, entonces, qué *características físicas* óseas resultaron las más relevantes a los fines evolutivos^{31,96,100}.

Hemos basado la aptitud mecánica de los huesos en su *rigidez* y su *resistencia a fracturarse*. Estos dos términos, y otros también significativos en mecánica, suenan intuitivamente fáciles de comprender; pero su empleo aquí requiere algunas precisiones, para evitar confusiones con sus significados en el lenguaje corriente, que no es siempre coincidente. También es necesario definir otras propiedades, poco conocidas, para precisar el concepto de ‘resistencia’. Para eso recurriremos a una útil *digresión didáctica*: analizaremos someramente los significados de varias parejas de ‘antónimos mecánicos’ (con útiles traducciones al inglés, para interpretar mejor los trabajos científicos sobre el tema) en función de su utilidad para ‘conversar’ obre Biomecánica Ósea:

1. Duro vs blando (en inglés: *hard vs soft*): Un cuerpo sólido es duro o blando en función de su resistencia al *rayado*. Esta propiedad no tiene *nada que ver* con nuestro objetivo.

2. Robusto vs endeble (en inglés: *robust vs feeble*): Esta cualidad alude a la conformación, más que a la resistencia mecánica de un cuerpo sólido, y *sólo tiene uso en el lenguaje corriente*.

3. Fuerte vs débil (en inglés: *strong vs weak*): Estos términos del lenguaje coloquial *no resultan específicos de propiedades definidas* de los sólidos como para su aplicación en Física, y, de hecho, no se reconocen magnitudes ni unidades para representarlos. Se podrían utilizar, pero se prefieren los siguientes.

4. Rígido vs flexible; o bien, indeformable vs deformable; o 'no complaciente' vs 'complaciente' (en inglés: *rigid ó stiff vs flexible; indeformable vs deformable; non-compliant vs compliant*): Este punto es *esencial* respecto del espíritu de todo el libro. Un hueso será más o menos *rígido* según resista más o menos la deformación por cargas. Esta propiedad es muy importante, porque, para que cualquier cuerpo sólido se fracture, *debe necesariamente deformarse antes, lo suficiente* para que ocurra, primero, la formación de *resquebrajaduras*, y luego, el crecimiento y la confluencia de esas *resquebrajaduras*, que completará su separación en fragmentos. Repitamos:

Ningún cuerpo sólido se fractura si previamente no se deforma lo suficiente.

Conviene profundizar, entonces, el concepto de *rigidez*: primero, *en general*; y después, relativo a los niveles de complejidad óseos de 'órgano' (hueso) y de 'tejido' (trabecular y cortical) por separado:

En general, a cualquier nivel de complejidad, la *rigidez* de un hueso, o la de su tejido mineralizado, se expresan como una relación entre la *carga* deformante (*load*; una *fuerza*) y la *deformación* que manifiesta (una diferencia ΔL entre una *longitud* final L_2 y una inicial L_1 , tomada en el sentido de la deformación: una *distancia*). La relación carga/deformación (*load/deformation ratio*) queda entonces expresada:

'Rigidez' = carga (F)/deformación (ΔL).

Para los huesos integrados como órganos, esta expresión define directamente su

Rigidez estructural = $F/\Delta L$.

La rigidez estructural debe expresarse en unidades de fuerza y de longitud: kg/mm, o bien N/mm (N = 'newton', a razón de 9.8 N por kg). Pero, como esta propiedad es muy *anisotrópica* (dependiente de la dirección), no se puede obviar la *forma* del hueso, ni la manera como se lo desafió para medirla. Entonces, además de los N necesarios, habrá que especificar siempre las *condiciones* de carga y de deformación establecidas.

Para el tejido mineralizado, en cambio, la rigidez es una propiedad *específica, intrínseca, independiente de tamaño y forma*, de modo que, para expresarla, se deben *normalizar* ambos componentes del cálculo, para tamaño y para forma:

- La *carga* (F) se normaliza expresándola por unidad de *área* (A) de una sección ósea imaginaria transversal a su sentido, cociente que se conoce como *stress*:

$$\text{'Carga' (F) ==> stress} = F/A$$

(en kg/mm, N/mm, o unidades derivadas).

- La *deformación* (ΔL) se normaliza en relación con la longitud inicial L, expresándola como '*deformación relativa*', o *strain*:

$$\text{'Deformación' } (\Delta L) ==> \text{strain} = \Delta L/L, \text{ o bien}$$
$$100 \Delta L/L (\%), \text{ adimensional.}$$

Nos queda así definida la *rigidez* específica o intrínseca del tejido mineralizado, también conocida como '*módulo elástico*' de Young, que se calcula como:

stress

Rigidez específica del tejido ('módulo elástico' de Young) = -----

strain

y se expresa en N/m² (Pascales), MN/m² (megaPascales), ó GN/m² (gigaPascales, o, más familiarmente, kg/mm²).

Nótese la importante diferencia entre la naturaleza de la *rigidez* considerada a nivel de *tejido* (rigidez *específica*, o módulo elástico *de Young* = stress/strain) y a nivel de *órgano* (rigidez *estructural*, o módulo elástico *estructural* = relación carga/deformación).

Curiosamente, las unidades en que se expresa cualquier forma de rigidez son siempre unidades de *presión* (como las que se usan para los neumáticos, que también incluyen la forma inglesa: *libra/pulgada²*, que no adoptamos aquí). La presión es una magnitud bastante adecuada para representar el 'sufrimiento' *-stress-* de la estructura ósea asociado a la 'deformación' *-strain-* producto de la carga. En cuanto al término 'módulo elástico', en realidad es *impropio*, porque no expresa una *elasticidad*, sino una *rigidez* (sólo que está determinada en condiciones elásticas). Se lo aplica generalmente referido al tejido óseo, pero a veces se lo aplica también al hueso integrado, en cuyo caso se lo distingue como 'módulo elástico estructural'. Veremos esto con más detalle en los **Capítulos 2 & 3**)

5. Elástico vs inelástico o plástico (en inglés: *elastic vs inelastic* ó *plastic*): Estas propiedades no son intuitivas. Un cuerpo sólido sometido a deformación es tanto más 'elástico' cuanto mayor sea la *proporción de energía que devuelve* al liberarlo de la carga (deformación reversible, o elástica, como la de una pelota de goma que rebota). Y será tanto más 'plástico' cuanto *menor* sea esa proporción (deformación irreversible, o plástica, como la de un trozo de plastilina arrojado al piso). 'Elasticidad' y 'plasticidad' no definen *ni más ni menos* que esas propiedades, y nunca se refieren a *otras* características del cuerpo analizado. Un comportamiento elástico requiere la *integridad* de la estructura del cuerpo, *sin resquebrajaduras*. Cuantas *más* resquebrajaduras se acumulen en la estructura del cuerpo, tanto *menos* elástico (más plástico) será su comportamiento al deformarlo. Los huesos se comportan *elásticamente* si no se los deforma demasiado, y luego *plásticamente* si se los deformara más, *a partir de la primera resquebrajadura*. Eso configura un comportamiento sucesivo, 'elástico-plástico', separado por un punto crítico llamado 'punto de cesión' (de *rendición*, de *entrega* – en inglés, *yield point*).

Es muy importante distinguir entre *elasticidad vs plasticidad*, por un lado, y *rigidez vs flexibilidad*, por otro. Algunos ejemplos hablarán por sí solos:

- Una pelota de goma para paleta, muy densa, es al mismo tiempo rígida y elástica.
- Un bloque de cera frío es rígido y plástico.
- Una hoja delgada de acero templado es elástica y flexible.
- Una lámina de plomo es flexible y plástica.

Observemos, ahora: groseramente hablando,

los huesos son 'bastante' rígidos, y 'claramente' elástico-plásticos.

Volveremos luego sobre esta interesante condición.

6. Resiliente vs viscoelástico (en inglés: *resilient vs visco-elastic*): Esta distinción es más difícil. Los cuerpos elásticos deformados por cargas retoman su forma original al descargarse, pero pueden hacerlo en forma *más o menos rápida*, y *perdiendo más o menos energía* como calor en el proceso de ida y vuelta. A iguales valores de carga soportada, un cuerpo elástico será tanto más *resiliente* cuanto más rápidamente retome su forma original, y cuanto más devuelva de la *energía* empleada en deformarlo cuando se lo descarga, sin presentar resquebrajaduras. El caso contrario: lentitud al retomar la forma, y pérdida de *energía* en el proceso de ida y vuelta, corresponde a un comportamiento más *viscoelástico*. 'Resiliencia' puede homologarse a la *cantidad de energía que el cuerpo puede absorber 'elásticamente'*, antes de manifestar su primera resquebrajadura. Ejemplos:

- Una pelotita de espuma de goma, o un 'resorte perfecto', son a la vez elásticos y extremadamente resilientes.

- Un pomelo maduro también es elástico hasta cierto punto, pero al mismo tiempo es visiblemente viscoelástico, y muy poco resiliente.

El orden creciente de resiliencia, o decreciente de viscoelasticidad, de los tejidos biológicos de sostén, es: 1. Cartílago, 2. Tejido colágeno, 3. Hueso, 4. Esmalte dentario.

7. 'Dúctil' vs quebradizo (en inglés: *ductile vs brittle*): A partir del punto de cesión (*yield point*, paso del comportamiento elástico al plástico provocado por la primera resquebrajadura), un hueso será *más dúctil*, o *menos quebradizo*, cuanto más extensa resulte su deformación por estiramiento sin separarse en fragmentos (exagerando: como si fuera una goma de mascar). Esta propiedad se corresponde con una *ampliación del recorrido posible* del deslizamiento entre los componentes de su tejido, *sin que por eso se produzcan resquebrajaduras, en favor de su tenacidad*. En cambio, el hueso será *más quebradizo* cuanto *menos sea capaz* de soportar un estiramiento sin manifestar resquebrajaduras de avance rápido.

En otras palabras: un cuerpo será más quebradizo cuanto más fácilmente 'termine de romperse luego de empezar a hacerlo', como el mármol o el vidrio. Y esto puede ocurrir por *reducción del recorrido posible* de ese deslizamiento en condiciones íntegras (es decir, por *baja ductilidad*), y/o por *facilitación de la formación y el crecimiento* de las resquebrajaduras (menor requerimiento de *energía*; un *problema diferente, de tenacidad*, que tratamos a continuación). Entonces, cabe también analizar el binomio:

8. 'Tenaz' vs quebradizo. Análogamente a la ductilidad, la *tenacidad* se opone también al comportamiento quebradizo; pero no lo hace en función de la *elasticidad de los componentes del tejido*, sino en función de la *energía (= capacidad para efectuar trabajo) necesaria* para producir y/o para extender resquebrajaduras ('trabajo de fractura'). Con este nuevo criterio 'energético' de resistencia a las resquebrajaduras, un hueso será *más tenaz* cuanto *más trabajo deba invertirse* en deformarlo hasta romperlo; y *más quebradizo* cuanto *menos trabajo* requiera separarlo en fragmentos. Si bien se expresa en iguales unidades que la *resiliencia*, la tenacidad comprende la energía disipada *durante la totalidad del comportamiento* del hueso en los tests destructivos, desde el comienzo del período elástico hasta la fractura, en términos de 'energía necesaria' para *generar las nuevas superficies* que involucra el proceso. En consecuencia, la tenacidad *incluye en su valor a la resiliencia*, porque ésta representa la resistencia a la *primera* resquebrajadura, y la tenacidad representa la resistencia a todas ellas. La tenacidad se puede expresar simplemente como la *energía total* absorbida por el hueso desde que se lo comienza a deformar hasta que se lo fractura, en términos absolutos (en Joules, J), ó bien en relación con su volumen (en J/vol). Y esto vale tanto para el tejido mineralizado sólido (tenacidad *intrínseca o específica* del tejido) como para el hueso integrado (tenacidad *estructural* del hueso-órgano). En este libro nos referiremos frecuentemente a la *tenacidad ósea*, más que a la ductilidad o a la resiliencia (condiciones poco aludidas en la literatura, en general), como propiedad relevante a los fines clínicos.

9. Resistente vs frágil (en inglés: *strong* ó *resistant vs fragile*; o también *strong vs weak*, pero esto último confunde con la referencia a la dupla fuerte/débil descripta más arriba): Esta *importante dupla de propiedades* refiere la *resistencia general a fracturarse (integrada)* que el hueso opone a la carga que lo deforma, que está determinada

por la *asociación de su rigidez y de su tenacidad*. La ‘resistencia’ es una forma *poco específica* de describir la ‘calidad mecánica’ de un cuerpo, porque depende mucho de la forma como se lo desafíe (sentido de la carga, apoyos, ‘geometría’ de la determinación, impacto de la carga, etc.). Por eso, la expresión de la ‘resistencia’ de un cuerpo siempre debe especificar el *procedimiento empleado* para deformarlo. Esa resistencia se puede concebir como un *stress*; es decir, como la fuerza (F) que el cuerpo cargado *opone como reacción* a una carga, *por unidad de área* de una superficie imaginaria (A) transversal a la dirección de esa fuerza reactiva. Como dijimos antes, la magnitud de este cociente entre una fuerza y una superficie (presión), se denomina, en este caso, ‘esfuerzo’ (traducción directa del inglés *stress*), y como tal, se expresa como F/A . Como las variaciones de las áreas seccionales de los huesos en estos casos son mínimas, podemos recurrir a la simplificación (incorrecta, pero aceptable) de asimilar ‘stress’ con ‘fuerza’. En adelante, utilizaremos el término *stress* (adoptado como anglicismo, por su amplia difusión en el lenguaje) como equivalente a *esfuerzo*, o ‘*sufrimiento*’ óseo (y no nos va a importar mucho si lo asimilamos, para el caso, a una *fuerza*).

Adoptamos todas estas simplificaciones porque la terminología biomecánica *no les resulta intuitiva* a los clínicos en todas las instancias; pero existen algunas analogías que pueden ayudar a comprenderla. Algunas acepciones de las palabras que utilizamos aquí presentan connotaciones en cierto modo análogas a las de su empleo en la jerga *psicológica*. Son claros ejemplos: *stress* (esfuerzo, sufrimiento, presión), ‘tenacidad’ (resistencia global a ‘ceder la integridad’), ‘rigidez’ (resistencia a ‘doblegarse’), ‘quebradizo’ (propenso a la falla fácil tan pronto la misma comienza a producirse), ‘cesión’ (renuncia), ‘resiliencia’ (resistencia inicial a doblegarse ante el esfuerzo), ‘complacencia’ (aceptación fácil de condiciones desfavorables), etc. Esa relativa afinidad es útil a los fines didácticos, porque puede ayudar a asociar ideas y a recordar conceptos importantes. Atento a estas afinidades, en este libro trataremos de referirnos a las propiedades mecánicas que mejor puedan interpretarse o traducirse a conceptos comunes, según la ocasión, sin pretensiones exageradas de exactitud terminológica o técnica.

Una dificultad especial del uso de la terminología mecánica en Osteología radica en que las propiedades mecánicamente relevantes aludidas arriba son atribuidas con una incorrecta libertad, según

el caso, tanto a *huesos enteros* (nivel *orgánico* de complejidad, referido corrientemente como 'estructural') como a muestras de *tejido óseo mineralizado* (nivel *tisular*, idealmente cortical, referido corrientemente como 'material', 'intrínseco', o 'específico'). Lo grave de esta costumbre es que no siempre se especifica *de qué situación* se trata. Esto es muy importante, porque la interpretación de la información *difiere considerablemente* en uno y en otro caso. Nosotros trataremos de eludir esta frecuente fuente de confusión, refiriendo siempre el nivel de complejidad correspondiente.

A medida que vayamos avanzando en el análisis de niveles crecientes de complejidad de la organización esquelética, descubriremos los mecanismos que *interrelacionan esas propiedades con signos diversos*. De hecho, *pueden existir* huesos normales de paredes gruesas, pero de tejido muy poco rígido; o de paredes delgadas, pero muy bien diseñadas; y muchas otras combinaciones particulares de materiales, propiedades y diseños. Obviamente, la resistencia comparativa de esos huesos *no será predecible a primera vista*.

De todos modos, conviene familiarizarse un poco con el problema desde el principio. Un ejercicio útil que proponemos al lector es *analizar la razonabilidad* de las siguientes 'descripciones mecánicas' (correctas en todos los casos) de materiales u objetos corrientes, que a prima facie podrían *no resultar intuitivas*:

- *El acero es rígido, tenaz y resistente.*
- *El mármol, o el vidrio, son rígidos; pero también frágiles, porque son poco tenaces.*
- *El caucho es elástico, pero también quebradizo, porque es muy poco tenaz.*
- *Una rama verde es muy poco rígida, pero es resistente, porque es tenaz.*

En la práctica, los huesos son 'suficientemente' rígidos, tenaces y resistentes, *conforme el entorno mecánico en el cual se desenvuelven*. Analizaremos esta interesante propiedad más adelante, en el **Capítulo 5**.

Finalmente, hacemos notar que la resistencia a la fractura puede entenderse y expresarse en términos de *cargas soportadas* bajo determinadas condiciones. Pero, sin embargo, es más propio, en función del análisis de la *integridad estructural ósea* (que es

objeto de este libro), hacerlo en relación con las interacciones que, correlativamente, tienen lugar entre carga y deformación, o bien entre sus similares, *stress* y *strain*. Estas interacciones *no son* intuitivas. Su comprensión requiere un pequeño esfuerzo didáctico adicional de nuestra parte (inverso a la exactitud técnica), que pretendemos ofrecer en el apartado siguiente.

INTERRELACIONES ENTRE STRAIN, STRESS Y 'RESISTENCIA'.

La fuerza que determina el *stress* producido en el seno de un hueso como reacción a una carga, no es un 'vector unidireccional', como a primera vista parece. Siempre opera una *dupla* de fuerzas opuestas de magnitud equivalente: la de acción y la de reacción (Ley de Newton). Pero el resultado de la aplicación de la fuerza puede provocar *respuestas variables* por parte del hueso, o de su estructura. Si el hueso estuviera libre de moverse, la fuerza aplicada *modificará su cantidad de movimiento*, como ocurre cuando se lo utiliza como una palanca (biomecánica *dinámica*), similar a lo que ocurre al patear una pelota. Pero si el hueso se encontrara relativamente fijo, como lo está en condiciones naturales *estáticas* (es decir, si la fuerza aplicada *no puede* modificar su cantidad de movimiento), la fuerza *deformará* su estructura (biomecánica *estática*), como sucede con la tabla cuando se salta sobre un trampolín. A nosotros nos interesa el análisis *estático* de las propiedades mecánicas óseas referidas a *deformaciones* de su estructura (tabla del trampolín), para comprender la determinación de su resistencia a la fractura.

Se reconocen no menos de *seis métodos tradicionales* para producir deformación en un hueso (**Figura 1-3**):

- por compresión,
- por tracción,
- por flexión,
- por torsión,
- por 'corte' (deslizamiento, 'acizallamiento', efecto 'tijera'; como pararse sobre un libro y mover los pies, haciendo deslizar las hojas; en inglés, *shear*), y
- por *buckling* (producción de flexión o torsión, puras o combinadas,

por *compresión axial*, sin carga lateral (como el bastón de caña en la clásica pose de Charlie Chaplin), debido a la delgadez relativa de las paredes (como pararse sobre una lata de cerveza vacía y aplastarla, inclinándose -flexión- o girando -torsión-).



Figura 1-3. Las seis formas clásicas de deformación de cualquier cuerpo sólido, referidas a un hueso largo.

Sin embargo, mediante esas seis maneras de deformar sólo podemos provocar, en el seno del hueso, *tres* tipos fundamentales de deformación relativa (*strain*): compresión, tracción, y ‘corte’. Y de ellos, a los fines prácticos de este libro, sólo nos interesan *dos*: la *compresión* y la *tracción*, que son dos expresiones de signo contrario de *un mismo* modo de deformación.

La **Figura 1-4** muestra cómo cualquier tipo de deformación de un cuerpo (hueso) puede siempre reducirse a distintas combinaciones de sólo *compresiones* y *estiramientos*. Esta observación, fuera de su carácter convencional, es importante para simplificar el análisis de algunos aspectos de la regulación biomecánica de la resistencia de la estructura ósea, como veremos en el **Capítulo 5**.

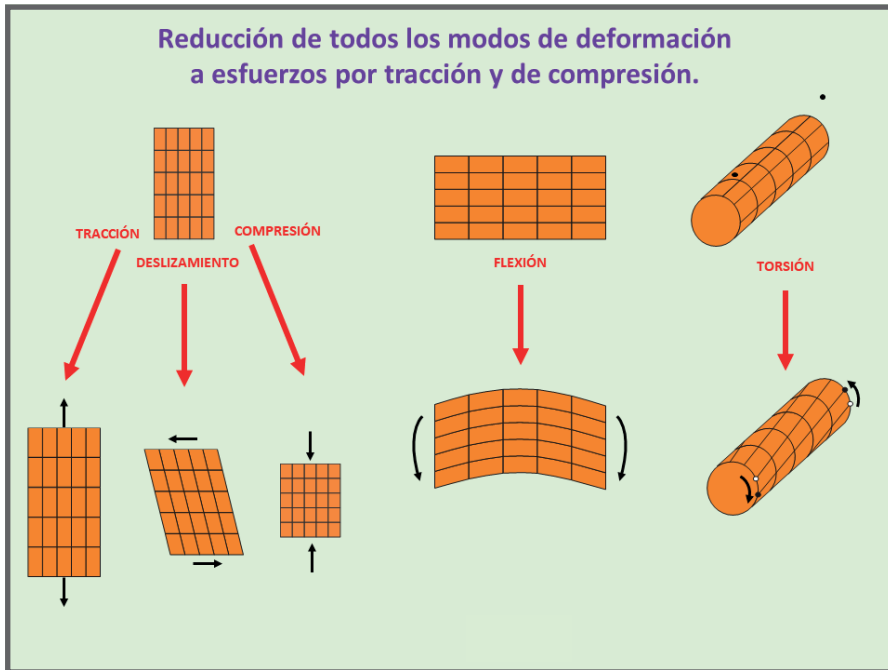


Figura 1-4. Reducción de cualquier forma de deformación de un cuerpo sólido a la producción de esfuerzos únicamente en tracción y en compresión.

Generalmente, los conceptos de *stress* y *strain* no son fáciles de interpretar para quienes no están familiarizados con su uso. Por eso, no resulta fácil comprender cómo, *stress* y *strain*, están íntimamente relacionados respecto del concepto de 'resistencia a la fractura'. Parece intuitivo aceptar que el determinante de la fractura fuera el *stress* ('sufrimiento'), porque es una expresión directa de la fuerza de carga. Sin embargo, las cosas no son estrictamente así.

Por ejemplo: si uno toma entre sus manos un lápiz por sus extremos, y lo flexiona hasta romperlo, cualquiera podría pensar que lo rompió porque 'le hizo fuerza'; es decir, porque ejerció sobre él una determinada carga que le provocó un cierto *stress*. Esto parece cierto, porque, de lo contrario, no lo habría roto. Sin embargo, no es toda la verdad. De hecho, si en vez de hacer eso, uno hubiera colocado al lápiz sobre el piso, y se hubiera parado sobre él, probablemente le habría impuesto una carga (*stress*) mayor; y, sin embargo, tal vez no lo hubiera roto, al menos por flexión. La razón de esta diferencia estriba en que, tomando el lápiz entre las manos, se lo *deformó por sobre su capacidad de soportarlo* en el punto de mayor estiramiento. En cambio, comprimiéndolo contra

el suelo, prácticamente *no se lo deformó* en ese sentido, que es el más indicado para fracturarlo, sino en *compresión*, y en el sentido en que mejor la soporta. Ergo, *no todo está en la carga (stress)* sino en la *forma* como la carga *deforma* al objeto (*strain*), y en la *magnitud de la relación* entre ese *stress* y ese *strain*.

Ahora es más fácil decirlo: la fractura no es sólo una cuestión de *stress* (esfuerzo), sino también de *strain* (deformación relativa). Veamos entonces de qué forma *stress* y *strain* están *interrelacionados*.

Sin dudas, el *stress* (F/A) producido por la carga *deformará al hueso*; pero, según *la manera como el hueso se deforme*, la *distribución* de ese *stress* en el seno de su estructura variará conforme la *disposición de sus elementos resistivos*, que puede ser muy diferente de un punto al otro del hueso. Esta característica origina *gradientes de concentración* de *stress* de distintos tipos (compresión, tracción, 'corte') en distintos lugares, que siempre irán acompañados del correspondiente *strain* de la estructura. La relación entre *stress* y *strain* en un determinado punto de un hueso define su *rigidez* en ese sitio (*en relación con el tipo de deformación producido*). Siempre habrá una relación local entre *stress* y *strain*; y cuanto mayor sea el *strain* de la estructura y menor su capacidad para oponerse a la acción de la fuerza de carga (menor rigidez), mayor será el riesgo que afrontará el hueso a *resquebrajarse* en ese sitio (*y en relación con el tipo de deformación producido*).

Ahora bien: la fractura ocurrirá cuando *no se pueda impedir* el progreso de esas resquebrajaduras hasta que se produzca su confluencia en un trazo completo. Para eso también juega la relación *stress/strain*. Pero se añade ahora un *tercer elemento*, ajeno a ella, que es la *resistencia propia del tejido a que la energía liberada en la deformación se emplee en generar nuevas superficies*. Esta importante propiedad es lo que concebimos como *tenacidad* ósea. Podemos decir, entonces, que

la fractura tendrá lugar en el punto de la estructura en el cual su rigidez resulte incapaz de evitar una deformación (strain) suficiente como para que la energía liberada en el proceso supere la capacidad del tejido para oponerse a la separación de sus elementos (tenacidad)

Seguramente, ya empieza el lector a apreciar una conexión fundamental entre *rigidez*, *tenacidad* y *resistencia*. Esas tres características,

cuando se refieren al hueso entero, constituyen lo que llamamos 'propiedades *estructurales*' óseas, que podemos describir un poco más detalladamente ahora, para ayudarnos a comprender los capítulos siguientes:

a. Rigidez estructural es la variable relación entre *stress* y *strain* del hueso integrado como órgano, que se opone al estiramiento de los elementos de su estructura 'en todo tiempo, lugar y circunstancia', desde el reposo del hueso hasta su fractura.

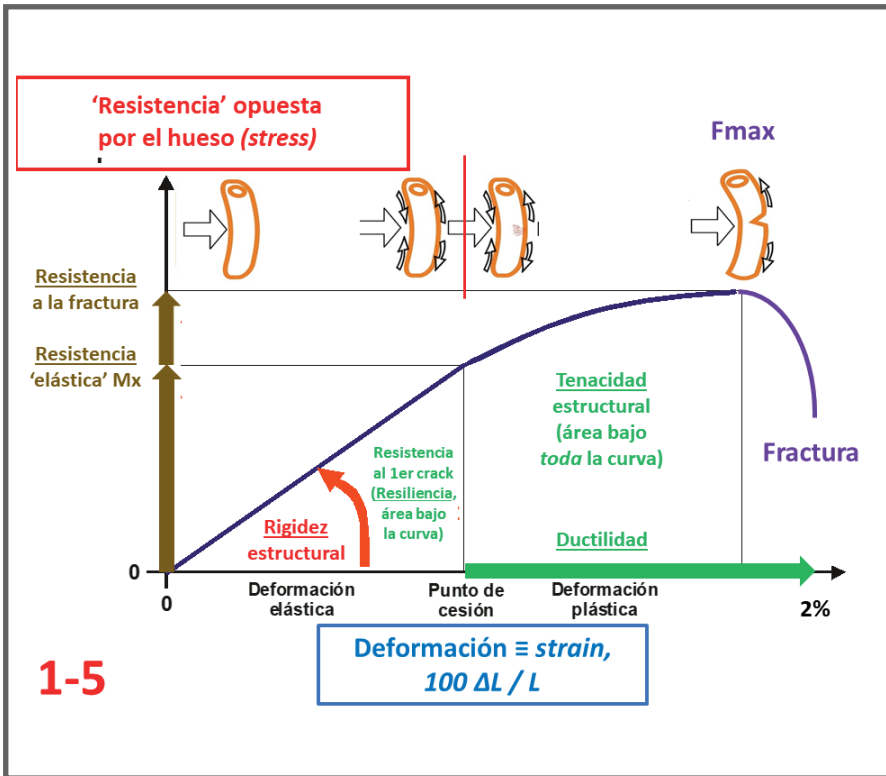
b. Tenacidad estructural es la capacidad de la estructura del hueso integrado para oponerse a los estiramientos y los deslizamientos entre sus elementos resistivos, desde el reposo hasta la fractura. Esta propiedad comprende dos determinantes: 1. la resiliencia, que está referida al *strain* del tejido en el período elástico, y la *ductilidad*, que lo está durante el período plástico, y 2. la resultante 'concentración local de *stress*', que tiende a evitar la *utilización de la energía de la deformación* para la generación y el progreso de las resquebrajaduras a partir del *yield point*.

c. Resistencia estructural es la condición 'integral' del hueso de resistir su separación en fragmentos, resultante de una *necesaria combinación de la rigidez y la tenacidad estructurales (a y b) como factores determinantes mecánicos excluyentes (no hay otros) de la fragilidad ósea*.

La comprensión de las relaciones entre *stress* y *strain*, por un lado, y entre carga y fractura de un hueso, por otro, *tampoco* es intuitiva, ni fácil de explicar. Nosotros intentaremos hacerlo en una forma poco técnica, pero convenientemente didáctica (es decir, ¡recurriendo a un exceso pecaminoso de simplificación! - *Ingenieros, abstenerse*).

Imaginemos el caso hipotético en que un dispositivo mecánico pudiera actuar sobre un hueso impedido de moverse, con una fuerza suficientemente grande como para *deformarlo progresivamente* en forma inevitablemente *constante* en el tiempo (es decir: hacerlo a una '*tasa constante de deformación*', independientemente de las características del hueso). Y que también lo hiciera manifestando una *baja tasa* (velocidad) de deformación, como para que un observador del hueso pueda apreciar directamente el proceso como filmado en *cámara lenta*. Sobre ese escenario, describiremos el progreso del

consecuente 'mecanismo de fractura', ayudados por la gráfica del esquema rudimentario que muestra la **Figura 1-5**.



A lo largo de todo el proceso, la carga productora de esa deformación constante determinará sobre el hueso a cada instante un *par de fuerzas* (Ley de Newton) *permanentemente variable*. Las fuerzas intervinientes en el par serán la fuerza directamente ejercida, y la fuerza contraria e idéntica 'devuelta' por la elasticidad y la direccionalidad de la estructura del hueso. Obviamente, ambas fuerzas del par serán siempre *idénticas* y *contrarias* durante todo el proceso (¡o bien recibiríamos un *whatsapp* urgente y lapidario de parte de Newton!). Pero obsérvese que el *valor* de esa dupla (la *intensidad paralela* de las dos fuerzas) *variará constantemente*, porque dependerá de la *capacidad de la estructura del hueso para manifestar su reacción a cada instante*.

Ahí está todo el secreto. A medida que el elemento deformante avanza (no importa el valor de la carga), con tal que no se produzcan

resquebrajaduras, la estructura del hueso se irá deformando más. Y su resistencia para continuar siendo deformada determinará que el valor del par de fuerzas *aumente progresivamente* con la deformación. La situación es asimilable a la de un arco que se va tensando para disparar una flecha: *cada vez cuesta más* estirarlo, aunque siempre serán *iguales* la fuerza que uno le hace al arco y la que el arco 'devuelve' en cada momento. Dicho de otro modo:

*a las 'fuerzas' contrarias actuantes
(que cambian siempre juntas, pero siempre con los mismos valores
para cada una), no las determina la 'carga' del elemento deformante,
**sino la relación entre el avance lineal de la deformación y la
capacidad de la estructura del hueso para resistirla a cada paso.***

Al principio, se establece una *relación lineal* entre el progreso constante de la deformación (x) y el valor creciente del par de fuerzas (y), siempre que la estructura del hueso esté intacta (**Figura 1-5**, parte lineal, a la izquierda de la curva). Esto refleja el referido 'comportamiento elástico' del hueso, similar al del arco.

Pero el *progreso constante de la deformación* (x) determinará en algún momento la producción de alguna *resquebrajadura* en el seno de la estructura ósea. A partir de esa situación, que antes definimos como 'punto de cesión' (*yield point*), *el sucesivo progreso de la deformación* le generará al hueso *nuevas* resquebrajaduras. Y en estas condiciones, el *valor* del par de fuerzas establecido a cada instante (y) seguirá creciendo, pero *ya no lo hará en forma lineal* con la progresiva deformación (x), sino cada vez proporcionalmente *menos* (crecimiento decreciente - parte *no lineal*, a la derecha de la curva), porque las sucesivas resquebrajaduras irán *debilitando progresivamente* a la estructura. La deformación producida por el avance del aparato (x) *avanzará* siempre en forma constante, pero la resistencia opuesta (valor del par de fuerzas generado, y) crecerá cada vez menos. Si esto le ocurriera al arco (resquebrajado, para el caso), seguramente lo advertiríamos con nuestros brazos como una *disminución progresiva* de su resistencia a ser estirado en cuanto más fuerza ejerzamos sobre él.

Si la deformación continuara creciendo, y con ella fuera aumentando (aunque cada vez menos) la fuerza opuesta por el hueso, siempre se llegará a un cierto *valor máximo* (F_{max}) del par de fuerzas,

que representará *la mayor resistencia que el hueso pudo oponer* (o soportar) durante el proceso, *aun sufriendo las primeras resquebrajaduras*. Hasta ese punto, el hueso habrá manifestado un grado de *deformación* importante, pero que generalmente *no es aún suficiente* para fracturarlo.

Luego de ese punto, la producción y el progreso crecientes de las resquebrajaduras determinarán que el valor del par de fuerzas ya no 'crezca cada vez menos', sino que ahora *decrezca progresivamente* (y), por incapacidad del deteriorado hueso para mantenerlo, frente al avance constante de la deformación (x). En otras palabras: el hueso *se deformará más y más, oponiendo cada vez menos fuerza* (cada vez más *strain* para menos *stress*) Así las cosas, el continuo avance de la deformación determinará, en algún momento, que el estiramiento en *tracción* (lo que *peor* soporta la estructura) producido en algún punto del hueso sea suficiente para provocar su fragmentación.

Si se ha comprendido esta burda pero quizá útil explicación, entonces se podrán consolidar los siguientes cinco conceptos (también simplificados) fundamentales en Biomecánica Ósea que anticipamos más arriba:

1. La relación entre la carga (fuerza) que el hueso soporta en cada momento del proceso y la deformación (lineal) que manifiesta, que llamamos *rigidez estructural*, se puede definir como:

***Rigidez estructural del hueso = carga (fuerza)
soportada/deformación manifestada.***

- La forma técnica de expresar la *carga soportada* es como el 'sufrimiento' (*stress*) producido *en el tejido* por acción de la fuerza correspondiente (F) *por unidad imaginaria de área ósea* (A) *transversal a la carga*. Esto es lo que antes referimos como $stress = F/A$, y que ahora proponemos simplificar considerándolo simplemente como una *fuerza*.

- La forma técnica de expresar la *deformación* es la *proporción porcentual entre la diferencia de longitud ΔL producida y la longitud de reposo L* de la estructura. Eso es lo que antes referimos como $strain = 100 \Delta L / L$.

Esta concepción de la *rigidez*, equivalente a la anterior, es de aplicación universal (vale tanto para la deformación del tejido como para la del hueso entero), y se puede expresar como:

$$\text{Rigidez} = \text{stress} / \text{strain}$$

2. La rigidez estructural del hueso es *crítica para su resistencia*, porque, si se llegara a alcanzar un *strain* (deformación relativa) por estiramiento cercano al 2% en algún punto de su estructura, se produciría indefectiblemente su fractura. En principio: a mayor capacidad del hueso para soportar esfuerzo (*stress*) sin deformarse demasiado (*strain*), mayor será también su *resistencia a la fractura*.

Pero esto *no define completamente* el problema:

3. En tanto la estructura del hueso no presente resquebrajaduras, la relación *stress/strain* se mantendrá *constante* con el aumento de la carga, y la deformación producida *podrá revertirse* si la carga se retirara (comportamiento '*elástico*' – asimilable al del arco). Pero, si la carga crece lo suficiente como para *resquebrajar* al hueso (cosa que sucede en el referido '*punto de cesión*' (*yield point*) - **Figura 1-5**, al centro de la gráfica), la deformación del hueso (*strain*) crecerá *proporcionalmente más* que el esfuerzo (*stress*) involucrado, y la deformación producida ya *no sería completamente reversible* si la carga se revirtiera (comportamiento '*plástico*').

4. A partir del punto de cesión (a la derecha de la gráfica), una *fracción creciente* de la *energía* disipada en el proceso de carga se invertirá en *deformar más y más* al hueso en *forma irreversible* y en la *generación de nuevas superficies* de resquebrajaduras (procesos progresivamente *facilitados*), con una *relación de fuerzas* de la dupla *cada vez menor*.

5. En estas nuevas condiciones, el crecimiento constante del *strain* (deformación relativa - eje 'x' de la gráfica), acompañado por valores cada vez más bajos de *stress* (oposición a la deformación - eje 'y' de la gráfica), provocará *nuevas resquebrajaduras* por estiramiento, *en proporción con* la capacidad del hueso para oponerse a su generación y progreso (tenacidad). Cuando, en algún punto de la estructura (generalmente ubicado *sobre la superficie* del hueso), el *strain por estiramiento* ($100 \Delta L/L$) alcance el punto crítico del 2% de

la longitud inicial de reposo L de la estructura, el hueso se fracturará irremediablemente.

Ocupémonos ahora de reforzar el concepto de **tenacidad**:

La *tenacidad ósea* es una propiedad compleja. En general, *varía recíprocamente con la rigidez* del tejido en relación con su grado de mineralización (**Capítulo 2**); pero también comprende otros factores determinantes, *independientes* de la rigidez del hueso:

- Se debe contar con una cierta *capacidad de elongación del tejido sin que se produzcan resquebrajaduras*, para prolongar el proceso en el tiempo. Esto es lo que ya definimos como *ductilidad*, y depende en gran parte de la *calidad de las moléculas de colágeno* manifestada luego del punto de cesión.
- Pero también se debe *resistir* a esa elongación (de lo contrario, resultaría contraproducente), a favor de la *rigidez* (enlaces moleculares del colágeno) y de la *resistencia al deslizamiento* (**creep factors**) de los elementos del tejido.
- Además, se debe disipar la energía disponible por acción de la carga para *dificultar su empleo en la generación de las nuevas superficies*. Una vez generada una resquebrajadura, más imperativo resultará que la estructura evite su progresión por ampliación de la hendidura. Esto se consigue en tanto se dificulte la *concentración de stress* cerca de sus extremos por las soluciones de continuidad (igual quena hoja de cartón con un corte en su interior: si quisiéramos agrandarlo tironeando de sus bordes, *se extenderá por sus extremos*). Así se define automáticamente la condición de 'concentradores de stress' (**stress raisers**) de las lagunas, microporos, canales vasculares, sistemas de Havers, y las mismas resquebrajaduras.

Podemos repasar ahora sintéticamente los conceptos referidos, como si se tratara de respuestas a un *autotest*:

- a. El *stress* ('esfuerzo' del hueso para oponerse a la deformación, eje y) expresa la *magnitud de la dupla de fuerzas involucrada a cada instante* del proceso de fractura, que crece constantemente al principio hasta el punto de cesión; luego lo hace más lentamente hasta un máximo, y finalmente decrece, hasta anularse al final.

b. El *strain* concomitante (deformación relativa, eje x), constantemente creciente por definición, *determina* la fractura por estiramiento cuando el hueso ya no puede oponerse a que se alcance el valor de 2% en alguno de sus puntos.

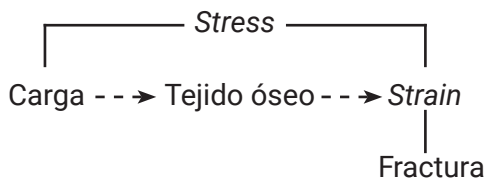
c. La *tenacidad* del hueso se opone constantemente a la generación y al progreso de las resquebrajaduras que determinan la crisis referida en (b).

d. En general, se va a cumplir que:

- El *comportamiento elástico* del hueso le confiere capacidad para *absorber stress*.
- La *tenacidad* del hueso le confiere capacidad para *absorber energía*.
- La *resistencia* del hueso le confiere capacidad para *evitar la fractura*.

e. Será automático entender, entonces, que

ningún hueso se fracturará si antes no se deforma lo suficiente, y su mejor defensa es su capacidad máxima para soportar stress sin deformarse, y para mantener su estructura poco proclive a emplear energía en la formación y el progreso de resquebrajaduras.



f. La *magnitud* del *stress* óseo manifestado frente a una misma carga (una aproximación a su 'resistencia' relativa) *varía con la geometría* del proceso de deformación, y según se considere el hueso entero o diferentes regiones. Distintas partes de un hueso pueden ser más o menos *rígidas* (tolerantes de *stress* con poca manifestación de *strain*) o *resistentes* según su disposición, las condiciones de deformación, y la presencia y la densidad de *concentradores de stress* en la estructura.

g. Estas relaciones son fundamentales para entender qué es lo que fractura al hueso:

La separación de un hueso en fragmentos ocurre cuando la estructura 'estresada' ya no puede resistir el strain en tracción que tiende a provocarla en el correspondiente 'punto débil' debido a la claudicación de su tenacidad.

Entendemos que el lector habrá terminado de comprender este proceso, si no le sorprende advertir que, en el instante *inmediatamente previo* a la fractura (**Figura 1-5**),

el strain manifestado tiende a un máximo, y el stress involucrado tiende a ser nulo.

Luego de estas reiteraciones de conceptos desde distintos enfoques, esperamos que se comprenda por qué la expresión 'resistencia mecánica' no es un asunto sencillo, y por qué esa 'resistencia' no es una magnitud física bien definida, para la cual existan unidades concretas de expresión.

De cualquier modo, en la práctica, la 'resistencia' de cualquier hueso se puede evaluar *siempre* de alguna manera (como lo detallaremos al final de este Capítulo); aunque en todos los casos se deberá especificar la clase de deformación involucrada en su determinación (típicamente: la resistencia a la compresión, a la tracción, a la flexión, a la torsión, al corte, al *buckling*, o a formas combinadas); la descripción de la 'geometría' del método de deformación empleado, y la velocidad con que se deforma al hueso, o 'grado de *impacto*'). Asimismo, si se aplicó una carga en flexión, por ejemplo, además de indicarlo, se deberá especificar, por caso: flexión en 'cantilever' (un extremo fijo y el otro cargado, como en un trampolín); flexión a 3 puntos, con carga central; flexión a 4 puntos (con la carga central distribuida en dos sitios cercanos equidistantes del centro), etc.

En *cualquiera* de esos casos, un valor indicativo de esa resistencia, interesante para nosotros aquí, es el *máximo stress* (F_{\max}/A ; en inglés: *ultimate stress*) manifestado *inmediatamente antes* que se inicie su declinación hacia la fractura (**Figura 1-5**). Ya anticipamos que, en la práctica, se puede despreciar la variación (mínima) del 'área ósea imaginaria' A , y focalizar la determinación en la *fuerza* (carga) máxima F_{\max} (en inglés: *ultimate force, ultimate load*) involucrada. Se acepta entonces, en general, que F_{\max} (a secas) representa la 'resistencia

máxima' ofrecida por el hueso en ese punto, en unidades sencillas de fuerza, *en las condiciones ensayadas*. Por eso decimos que tanto F_{\max} (fuerza) como, preferiblemente, F_{\max}/A (*stress*) son las mejores formas de expresar físicamente la *resistencia a la fractura* de cualquier hueso sometido a una cierta clase de deformación por carga, especificando siempre la clase de deformación y las condiciones de desafío.

Estas formas representan, de distintas maneras, lo que comúnmente queremos significar cuando, en la clínica, hablamos de 'resistencia ósea' en sentido amplio (en inglés: *ultimate strength, fracture strength*, o, directamente, *bone strength*). Por eso decimos, también, que esta es una expresión para la cual *no existen* unidades físicas propias de medida, sino unidades 'prestadas' de fuerza, o de *stress*. Más adelante, en este mismo capítulo y en los **Capítulos 2 & 3**, reiteraremos y profundizaremos estos conceptos, aplicándolos a la evaluación directa (destruictiva) de la resistencia del tejido óseo y del hueso integrado, respectivamente.

Ahora es el momento de volver a la Filogenia, para proponer que

durante la Evolución, lo que les habría permitido a las especies de vertebrados acceder a todos los nichos ecológicos que ocuparon durante su historia terrestre, seguramente fue la disponibilidad de 'columnas, vigas y palancas óseas' elástico-plásticas, resistentes a la fractura, que fueran a la vez lo necesariamente rígidas y tenaces como para poder soportar el mayor stress posible antes de manifestar el strain necesario para que se produzcan resquebrajaduras en su estructura suficientes para determinar su fragmentación a partir de algún punto crítico.

La **Figura 1-6** repasa, en forma grosera pero ilustrativa, el comportamiento mecánico de un hueso largo sometido a deformación en flexión por una carga creciente hasta la fractura. A un nivel de comprensión elemental, pero por el momento suficiente, el dibujo distingue el período de comportamiento elástico del hueso (izquierda), previo a la formación de la primera resquebrajadura (punto de cesión - centro), y el período plástico, a partir de ese punto y hasta la fractura (derecha). Se indican las propiedades relevantes para la manifestación integrada de la *resistencia* del hueso. En rojo está representada la *rigidez estructural*, que se manifiesta en todo el proceso resistivo. En verde oscuro está indicada la *tenacidad*, que también opera desde el

principio de la deformación hasta la fractura. Y en verde claro están indicadas las dos propiedades asociadas a la tenacidad, que operan, una en el período elástico (*resiliencia*), y la otra en el plástico (*ductilidad*).

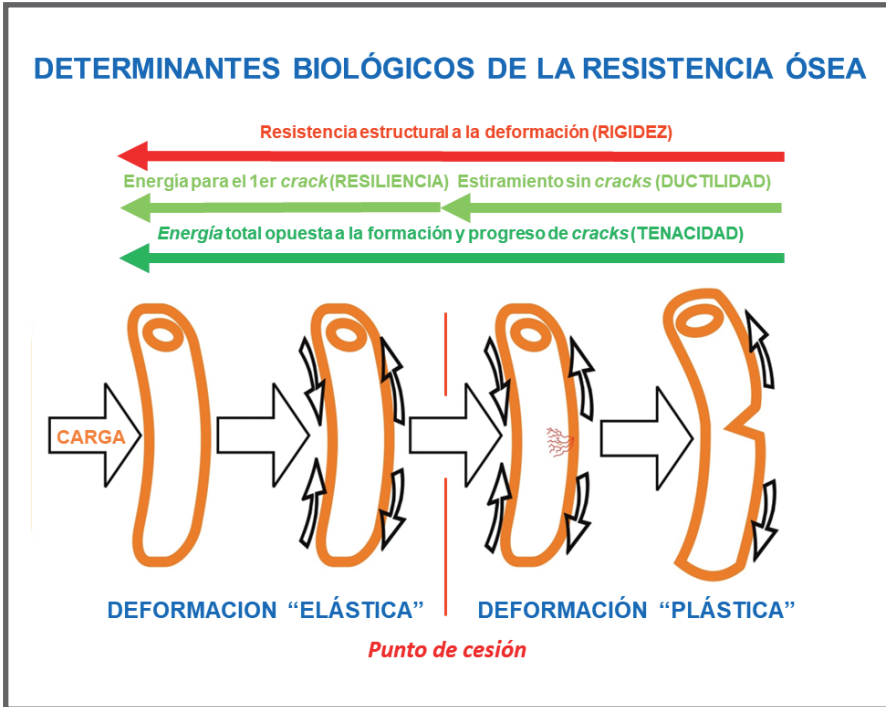


Figura 1-6. Representación esquemática de los comportamientos sucesivos elástico y plástico que manifiesta un hueso bajo una carga creciente hasta fracturarse, y de las propiedades que se oponen a esa situación.

En esas condiciones particulares de deformación (flexión), las primeras resquebrajaduras se formarán del lado *convexo* del hueso deformado, porque allí es donde resultan máximos el esfuerzo (*stress*) y la deformación (*strain*) por *estiramiento* durante todo el período elástico.

Quizá llame la atención, en la parte inferior de la **Figura 1-6**, la focalización de estas propiedades estructurales óseas en *una sola* variable crítica: la *deformación* (en azul). Esto no es banal. Ya hemos dicho que la fractura de un hueso únicamente *podrá* ocurrir (¡o sea, *siempre ocurrirá!*) cuando tenga lugar, en algún punto de su estructura, un *strain* (de estiramiento) que alcance una *magnitud crítica* como para que las resquebrajaduras progresivamente acumuladas confluyan en un único trazo, que permita la separación total en fragmentos.

Ahora resultará fácil comprender que, *controlando solamente la rigidez* de un hueso (manifestación de *stress* máximos y *strains* mínimos durante el periodo elástico), se estaría controlando *también*, en buena parte, aunque colateralmente, y no siempre en forma proporcional, su *resistencia a la fractura*. Volveremos sobre este aspecto crucial de la Osteología Moderna más adelante (**Capítulo 5**), al tratar del *mecanostato* óseo.

DETERMINANTES *BIOLÓGICOS* DE LA RESISTENCIA MECÁNICA ÓSEA

¿Qué es lo que hace *resistentes a la fractura* a las estructuras óseas?
¿De dónde surgen su *rigidez* y su *tenacidad*?

La respuesta parece difícil, porque las estructuras óseas son arquitectónica y mecánicamente *muy* complejas. Sin embargo, las condiciones básicas que determinaron filogenéticamente esa propiedad vital son (¿se adivina?) *solamente dos*, y los registros fósiles muestran rotundamente que así lo fueron desde el principio. Novelizando didácticamente el problema, todo sugiere que la Naturaleza nunca hubiera ‘descubierto otro camino’ para que los vertebrados produzcamos columnas, vigas y palancas rígidas y resistentes a la fractura, fuera de

1. producir un *material mecánicamente adecuado* (un problema de **calidad**), y

2. *acomodarlo eficientemente* en el espacio (un problema de **distribución**), de modo que el conjunto *no se deforme demasiado por las cargas*, y *dificulte* en lo posible la formación y el progreso de resquebrajaduras, al **mínimo costo** posible (energético y de masa).

Esto parece perogrullesco. ¿A quién no se le ocurriría lo mismo, sin ser tan ‘sabio’ como Madre Natura? Preguntémosle a un arquitecto cómo conseguiría, a un mínimo costo, diseñar un puente que no se venga abajo; y seguramente generaríamos el siguiente diálogo:

- Arq: ‘Muy simple: *elijo* bien el material, y lo *ubico* donde corresponde’.

- Uno: ¿Adonde corresponde para qué?
- Arq: Para que el puente *no se deforme*.
- Uno: ¿Por qué, para que no se deforme? ¿No es que el objetivo es la 'fortaleza'? ¿A qué viene eso de la 'rigidez'?
- Arq: Es que, si una cosa no se deforma, no *puede* empezar a romperse; y si no empieza a romperse alguna vez... *no se va a romper nunca*.

'Calidad' y 'distribución'... ¡Parecería que la Naturaleza les hubiera copiado el esquema a los arquitectos! Pero sucede que Ella trabajó *primero*. Los arquitectos son los copiones. Por nuestra parte, los médicos no nos permitiríamos nunca esa bajeza. Nosotros pretendemos ser más originales que los arquitectos, y más sabios que la Naturaleza: en vez de interpretarla y copiarla, preferimos *ignorarla*. Por eso nos va como lo comentamos en el **Prefacio**, cuando intentamos prevenir o mejorar osteopatías fragilizantes.

Así vemos que, por un lado, los arquitectos compitieron y compiten entre sí, desde antes de Imhotep (más de 5 milenios atrás), por crear las construcciones más adecuadas a cada problema planteado. Ellos trabajaron siempre focalizando el interés en la *rigidez* de sus estructuras, y orientando su organización según los fines específicos de sus contratistas, sin descuidar su belleza, como nos enseñan los libros de Historia de la Arquitectura. Y, por otro lado, todos los vertebrados de la Tierra competimos y seguimos compitiendo desde hace 350 millones de años (¡sin advertirlo, obvio!) por adecuar nuestros esqueletos a cada problema particular que la presión de selección nos fue presentando a nivel de especie, con variados matices durante el tiempo filogenético (**Figura i-7a, Introducción**). Pero todos focalizamos la solución del problema resistivo (también sin advertirlo) en la *rigidez* de las estructuras óseas, orientando su *organización* sin comprometer su autopoiesis como individuos.

El éxito de ambos, arquitectos y vertebrados, radicó siempre en la ventaja competitiva de haber elegido *la mejor materia prima* (problema de la *calidad del material*) y la mejor forma de *distribuirla en el espacio* (problema del *diseño arquitectónico*). En este sentido, curiosamente, *nunca* hubo *otro* problema selectivo ni evolutivo por resolver.

Esto simplifica el tema, naturalmente. Podemos sintetizar, ahora:

Los problemas estructurales de los huesos relativos a optimizar su resistencia a las cargas evitando deformaciones y fracturas se habrían resuelto pura y exclusivamente solucionando dos 'sub-problemas': uno de calidad del tejido y otro de calidad de diseño.

A continuación, analizaremos en profundidad esos *dos problemas biológicos excluyentes* para determinar la resistencia ósea a la fractura: el de la *calidad del tejido*, y el de la *calidad del diseño*, en sendos capítulos sucesivos, respectivamente dedicados al nivel *tisular* (**Capítulo 2**) y al nivel *orgánico* (**Capítulo 3**) de la complejidad estructural ósea.

La cosa más práctica e importante de un hombre es su conocimiento del Universo.

Gilbert Chesterton

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

- Abé H et al (eds). *Data Book on Mechanical Properties of Living Cells, Tissues, and Organs*. Springer, USA, 1996.
- Ambrosi D, Cowin S et al. *Perspectives of biological growth and remodeling*. *J Mech Phys Solids* 59; 863, 2011.
- Ambrosi T et al. *Distinct skeletal stem cell types orchestrate long bone skeletogenesis*. *eLife* 10, doi org/10.7554/eLife.66063, 2021.
- Berendsen A, Olsen B. *Bone development*. *Bone* 80; 14, 2015.
- Bergmann P, Boonen S, Devogelaer J, Reginster J et al. *Loading and skeletal development and maintenance*. *J Osteoporos*, doi 10.4061/2011/786752, 2011.
- Bianco P. *Stem cells and bone: A historical perspective*. *Bone* 70; 2, 2015.
- Biewener A. *Musculoskeletal design in relation to size*. *J Biomech* 24 (Suppl 1); 19, 1991.
- Bilezikian J, Raisz L, Rodan G. *Principles of Bone Biology (2a Ed)*, Vols 1 & 2. Academic Press, New York, 2002.
- Burr D, Organ J. *Postcranial skeletal development and its evolutionary implications*. En: *Building Bones. Bone Formation and Development in Anthropology*. Percival C, Richtsmeier (eds), Cambridge Univ Press, Cambridge, NY, 2017.
- Burr D, Allen M. *Basic and Applied Bone Biology (2a Ed)*. Elsevier & Academic Press, Londres, 2019.
- Caglioti L et al. *Astrobiology and biological chirality*. *Orig Life Evol Biosph* 36; 459, 2006.
- Cowin S. *Bone Mechanics Handbook (2a Ed)*. CRC Press, Boca Raton (FL), 2001.
- Currey J (ed). *Bones. Structure and Biomechanics*. Princeton Univ Press, USA, 2006.
- Currey J (ed). *Esqueletos Animales*. Omega, Barcelona, 1976.
- Dillon S et al. *How to build a bone: PHOSPHO1, biomineralization, and beyond*. *J Bone Miner Res Plus* 3; 1, 2019.
- Dumont E. *Bone density and the lightweight skeletons of birds*. *Proc R Soc B* 277; 2193, 2010.
- Farr J, Khosla S. *Skeletal changes through the lifespan - From growth to senescence*. *Nat Rev Endocrinol*, doi 10.1038/Nrendo.2015.89, 2015.
- Feng X, Teitelbaum S. *Osteoclasts: New insights*. *Bone Res* 1; 11, 2013.
- Hall B (ed). *Bones and Cartilage. Developmental and Evolutionary Skeletal Biology (2a Ed)*. Elsevier, NY, 2020.
- Hart N, Rantalainen T et al. *Mechanical basis of bone strength: Influence of bone material, bone structure and muscle action*. *J Musculoskel Neuron Interact* 17; 114, 2017.
- Hart N, Rantalainen T et al. *Biologic basis of bone strength: Anatomy, Physiology, and measurement*. *J Musculoskel Neuron Interact* 20; 347, 2020.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Helms J, Schneider R. Cranial skeletal biology. *Nature* 423; 326, 2003.
- García-Aznar J et al. *Bone* 151, doi: org/10.1016/j.bone.2021.116032, 2021.
- Le Gross Clack W (ed). *Historia de los Primates. Una Introducción al Estudio del Hombre Fósil*. EUDEBA (Bs As), 1979.
- Long F, Ornitz D. Development of the endochondral skeleton. *Perspect Biol* 5; 1; 2013.
- Lucas G et al (eds). *A Primer of Biomechanics*. Springer, NY, 1999.
- Macdonald H, Kontulainen S, Petit M et al. Bone strength and its determinants in pre- and early pubertal boys and girls. *Bone* 39; 598, 2006.
- Macho G. *General principles of evolutionary morphology*. In: *Handbook of Paleoanthropology*. Springer, Berlín, 2013.
- Martin R, Burr DB, Sharkey NA (eds). *Skeletal Tissue Mechanics*. Springer, NY, 1998.
- Padoa E (ed). *Historia de la Vida Sobre la Tierra*. Eudeba, BS As, 1979.
- Pérez Bernal F. *Simetría y supersimetría. Orden y equilibrio en las leyes que describen el Universo*. RBA, Navarra (España), 2015.
- Subramaniam V, Bhatnagar M (eds). *Trabecular and Cortical Bone. Morphology, Biomechanics, and Clinical Implications*. Nova Biomedical, NY, 2014.
- Thomson TD (ed). *Sobre el crecimiento y la forma*. Blume, Madrid, 1981.
- Wainwright S, Currey J et al (eds). *Diseño Mecánico en Organismos*. Blume, Madrid, 1980.

CAPÍTULO 2

EL PROBLEMA DE LA CALIDAD MECÁNICA DEL TEJIDO ÓSEO



'Toda Ciencia o es Física o es filatelia.

Ernest Rutherford
Nobel de Química en 1908

SUB-ÍNDICE

- Determinación biológica de la calidad mecánica de la matriz ósea mineralizada.

- Progresión del nivel molecular (matriz mineralizada) al nivel tisular (tejido óseo).
 - I. El componente mineral.
 - II. El componente microestructural.
 - III. 'Dolores de crecimiento'.

- Cómo puede evaluarse la calidad del tejido óseo mineralizado.
 - I. Métodos in vitro.
 - a. Tests mecánicos destructivos.
 - b. Indentación.
 - c. Histomorfometría de biopsias óseas de cresta ilíaca sin decalcificar.
 - II. Métodos no-invasivos.
 - a. Ultrasonometría ósea.
 - b. Tomografía computada cuantitativa ósea.
 - c. Absorciometría ósea de proyección, de doble haz de rayos X (DEXA)

DETERMINACIÓN BIOLÓGICA DE LACALIDAD MECÁNICA DE LA MATRIZ ÓSEA MINERALIZADA

Como hemos visto, los huesos son estructuras organizadas anisotrópicamente, cuyas propiedades resistivas relevantes para la Selección Natural dependieron siempre del aprovechamiento de sus componentes para alcanzar la máxima resistencia al mínimo costo en masa. Esta organización requiere ordenamientos que, a veces, comprenden ciertos 'subniveles' de complejidad, que complementan a los 'clásicos' escaños que muestra la **Figura i-4 (Introducción)**, en congruencia con el concepto de 'fractalidad' (que no discutiremos aquí). De hecho, la estructura del tejido óseo reconoce un rango de *10 órdenes de magnitud* (¡diez ceros luego de la coma!) en términos de longitudes críticas de sus macro, micro y nano-componentes.

Todo parece indicar que la mejor materia prima disponible durante el tiempo filogenético para producir un 'material óseo' a la vez *dúctil* (**Capítulo 1**) y resistente a la *tracción* habrían sido las *fibras colágenas* constituidas por haces paralelos de fibrillas elementales. Un complemento valioso para optimizar esa propiedad habría consistido en la adición de enlaces interfibrilares estabilizantes llamados '*cross links*', que mejoran su resistencia individual a la tracción, y les añaden algo (muy poco) de rigidez y de resistencia a la compresión.

Todo parece indicar, también, que la mejor manera de agregarles rigidez y resistencia a la *compresión* a esos conjuntos ordenados de fibras consistió en seleccionar la aptitud para que pudieran incrustarse *crisales de fosfato de calcio* en sitios moleculares adecuados de su microestructura (**Figura 2-1**).

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

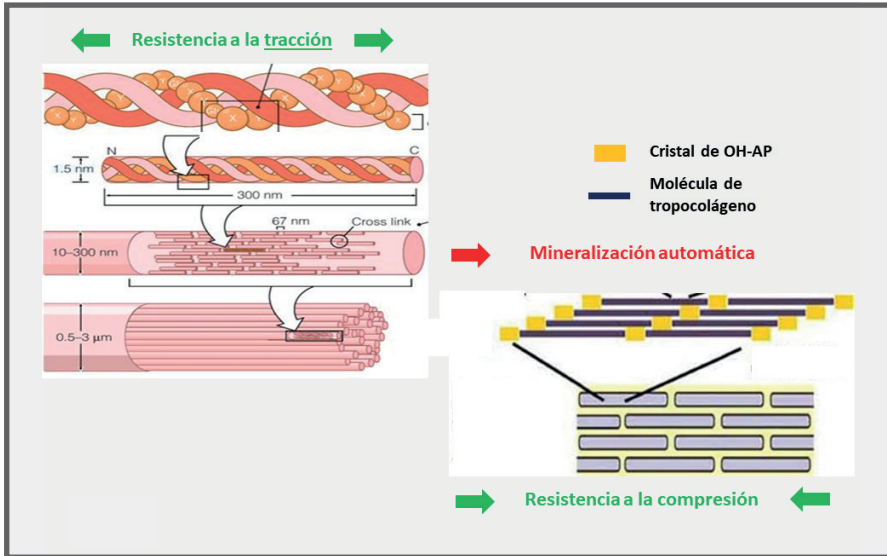


Figura 2-1. Microestructura elemental de las fibrillas/fibras de colágeno óseo y de su mineralización espontánea.

No es de extrañar, entonces, que el *desarrollo biológico* de una óptima resistencia a cualquier modo de deformación de los huesos haya resultado de la adquisición de una aptitud de células diferenciadas especializadas (los *osteoblastos*) para formar *matrices colágenas calcificadas* (**Figura 2-2**), a un nivel dimensional *micrométrico*.

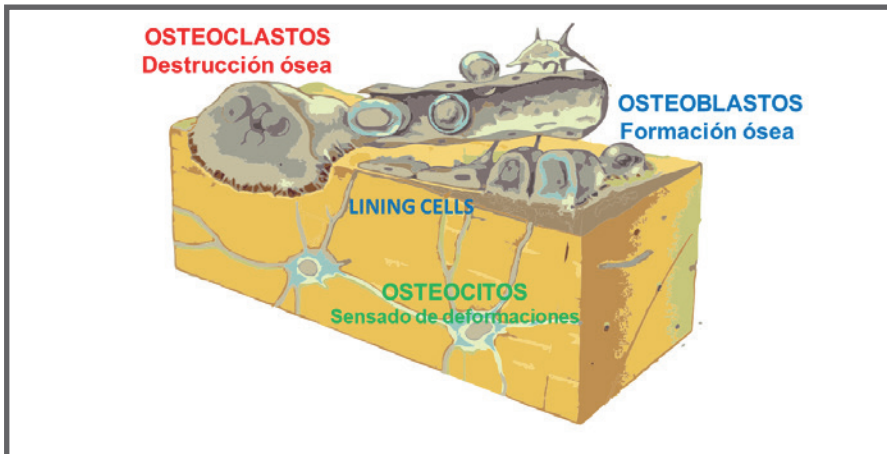


Figura 2-2. Disposición elemental de las células encargadas de producir matriz colágena calcificada (osteoblastos, que quedan luego inmersas en su seno como osteocitos), y de destruir el tejido óseo mineralizado (osteoclastos).

Llamativamente, fuera del trabajo sintético osteoblástico, esta disposición de la trama fibrosa resulta en gran parte de un proceso *automático*, fisicoquímico, que está asociado al comportamiento de muchas microestructuras, que a veces respetan y a veces 'rompen' ciertas *leyes naturales de simetría*. No parece intuitivo, pero para los físicos existen ciertas 'leyes de simetría' que el Universo entero respeta a rajatabla, como si 'conociera' su existencia; y que algunos fenómenos particulares se explican aceptando que los mismos implican una 'ruptura' de esas leyes. En otras palabras: la Simetría estaría 'antes' que los planteos de las explicaciones.

Todas las matrices óseas conocidas son de colágeno calcificado, componente que constituye tanto como un 90% del material orgánico óseo. Las fibras de mejor calidad, para una enorme mayoría de esqueletos normales, son las que incorporan colágeno con microestructura helicoidal del 'tipo I' (cuyo detalle invitamos a estudiar en libros especializados), incrustado con cristales de OH-apatita.

Anecdóticamente, este arreglo microestructural de las matrices colágenas calcificadas se refleja en la disposición que los arquitectos diseñan para las varillas de hierro (el colágeno) y el cemento (los cristales) de las vigas y columnas de los edificios que construyen.

La eficiencia mecánica de esta microestructura mejora con la densidad de enlaces (*cross links*) de las fibras, de un nivel dimensional *nanométrico* (de 10^{-7} a 10^{-9} m), de los cuales se distinguen dos tipos:

1. Los *links* 'enzimáticos', formados por la enzima oxidasa de lisina, que acoplan el aminoácido situado al extremo de una fibra con el del extremo de su vecina. Estos *links* pueden luego madurar formando enlaces trivalentes, *añadiendo* proporcionalmente *tenacidad* al conjunto fibroso, por mejorar su capacidad de absorción de energía de deformación durante el período de resistencia plástica del hueso, en tracción, flexión o compresión.

2. Los *links* 'no enzimáticos', formados por reacción espontánea entre moléculas de azúcares y grupos amino de lisina o arginina de las fibras, dando lugar a 'productos de glicosilación avanzados' (*advanced glycation products*, AGEs) como la pentosidina, cuya acumulación *rigidiza* los haces fibrilares. Esto limita el deslizamiento intermolecular de las fibrillas, reduciendo en consecuencia su

ductilidad (**Figura 1-6, Capítulo 1**), con lo que se estrecha el 'rango de estiramiento' para absorber energía elástica, fenómeno que se *opone* a la *tenacidad* del tejido.

Además, la integridad microestructural del tejido está reforzada por algunas proteínas no-colágenas, como la osteopontina o la osteocalcina, que completan el restante 10% del material orgánico óseo, y contribuyen a adherir las fibrillas de colágeno entre sí y con los cristales. Estas proteínas son particularmente elongables en forma elástica (reversible), por presentar enlaces intramoleculares fáciles de 'desenrollarse', o aun de separarse transitoriamente y luego volverse a unir, en una especie de 'sacrificio transitorio' ('enlaces sacrificables'; *sacrificial bonds*). Y, además, pueden formar complejos moleculares entre ellas mismas y los cristales, que pueden desdoblarse reversiblemente. Esta condición le confiere *ductilidad* al tejido, y minimiza el riesgo de ruptura de las fibras colágenas al elongarse en tracción. Eso mejora su capacidad de absorber energía, *contribuyendo* a manifestar su *tenacidad*. Y también reduce el *stress* soportado por los cristales (que son los elementos 'quebradizos' de la microestructura del hueso), *incrementando adicionalmente* la *tenacidad* de la microestructura, siempre a un nivel dimensional *nanométrico*.

Para mantener íntegras a las células formadoras, la matriz mineralizada resistiva producida debió siempre ser un 'producto no viviente, *externo a la fábrica viva*'. En los tiempos en que se originaron los vertebrados, la composición de sus medios internos se asemejaba a la de los océanos precámbricos en los que se desarrolló la vida, como nosotros todavía tendemos a tenerla. O sea, que se disponía, en el ambiente extracelular, de abundantes elementos minerales capaces de precipitar en cristales, entre ellos Ca, P y Mg; pero esa precipitación sólo podría tener lugar si alguna *enzima específica* lo hiciera localmente *posible* en el momento adecuado.

Parece que el recurso seleccionado para optimizar esto fue una especialización de los fenotipos osteoblásticos para que no sólo produjeran colágeno, sino también *fosfatasa alcalina*, y segregaran ambos productos juntos al medio circundante. Razonablemente, esa diferenciación habría sido seleccionada siguiendo el patrón general filogenético esquematizado en la **Figura i-7d (Introducción)**.

Durante el proceso formativo del tejido, a medida que avanza la producción de matriz mineralizada, los osteoblastos productores van quedando inmersos en su seno, comunicados entre sí por prolongaciones citoplásmicas, consolidándose su posición al completarse la mineralización. En esas condiciones de trabajo, los osteoblastos originales pasan a comportarse de un modo muy distinto, no ya con funciones productivas, sino *regulatorias*, en calidad de *osteocitos* (**Figura 2-2**), de los que nos ocuparemos más adelante (**Capítulo 5**).

De esa forma se proveyeron, al mismo tiempo,

- un lecho fibrilar extracelular de matriz no calcificada ('osteoidé'), pero óptimamente adecuado para el depósito cristalino, y

- la enzima específica para la formación 'local' de esos cristales, priorizando la formación de fosfatos cálcicos por sobre la de cualquier otro producto.

Figurativamente, nuestros esqueletos están constituidos por una sencilla y *quasi*-constante 'mezcla de mar y de vida fabricada con polvo de estrellas'.

La combinación de factores biológicos (síntesis de colágeno y fosfatasas) y fisicoquímicos (formación y deposición de los cristales cálcicos) posee connotaciones biomecánicas importantes. Entre ellas figura la determinación natural de la *rigidez intrínseca o específica*, o 'módulo elástico de Young', de la matriz ósea mineralizada, que es la capacidad de soportar cargas deformándose lo menos posible, *independientemente de su tamaño y forma* (**Capítulo 1**), aunque *no de la direccionalidad*. Esta propiedad *intensiva* (independiente de la cantidad) está determinada predominantemente por la calidad mecánica de las fibras colágenas (composición y *links*); por la calidad química y el tamaño alcanzado por los cristales depositados sobre ellas ('cristalinidad'), y por el grado de calcificación del conjunto.

Un factor relevante durante el proceso formativo de matriz osteoide es su *tasa natural de mineralización*, que es la velocidad de deposición de los cristales sobre las fibras. La mineralización, que depende críticamente de la asequibilidad de Ca y P en el medio y de la provisión local de fosfatasas, procede habitualmente según un

patrón temporal de 'crecimiento asintótico, a rendimiento decreciente, o de saturación' (ver **Apéndice**) como el esquematizado en la **Figura 2-3**. La deposición reconoce dos etapas sucesivas: una 'primaria', que incrementa rápidamente el número y menos rápidamente el tamaño de los cristales en los primeros días, hasta alcanzar un 70% del espacio molecular disponible en pocas semanas; y una 'secundaria', que sigue aumentando lentamente el tamaño cristalino durante meses o años. Este proceso puede llegar a ocupar hasta un 95% del espacio asequible en la matriz para la mayoría de los huesos, si el 'tiempo de vida' del tejido lo permite. Pero normalmente ocurre que la destrucción del tejido implícita en el proceso natural de 'remodelación' (ver más adelante) puede eliminar el tejido en pleno proceso de mineralización, *reduciendo* este porcentaje. En cualquier caso, el *nivel promedio de mineralización de la matriz*, expresado en vol/vol, es de un 42-48%. El nivel máximo, de 48%, resulta biomecánicamente crítico, por razones que veremos más adelante, y habría sido seleccionado como 'techo' por ensayo y error para todos los vertebrados durante el tiempo evolutivo.

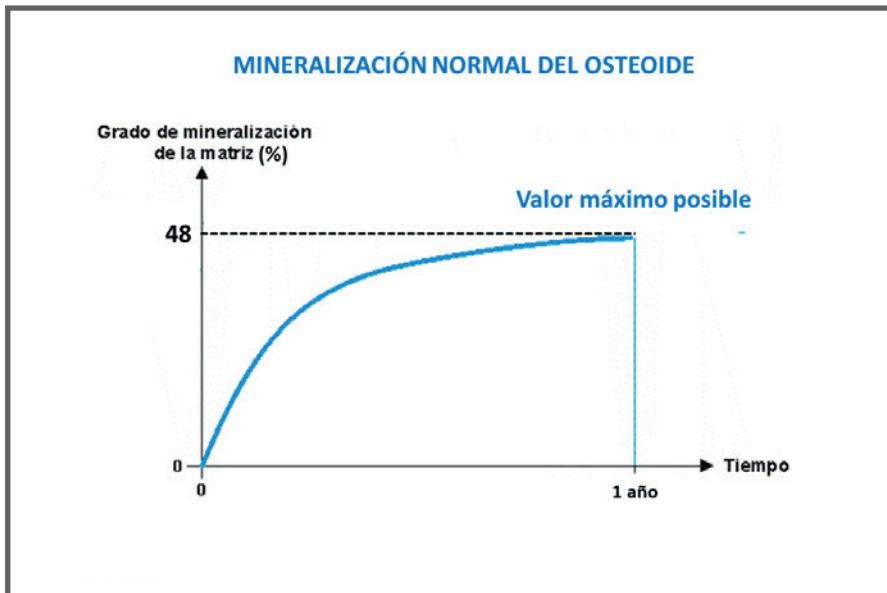


Figura 2-3. Esquema idealizado del progreso de la calcificación de la matriz colágena, supuesto que pudiera completarse hasta el final.

La mineralización del colágeno tiene un gran impacto biomecánico. El crecimiento del contenido mineral de la matriz incrementa mucho

la resistencia de las fibras a la compresión, y también un poco (hasta un 20-25%) a la tracción. Pero también *reduce su tenacidad*, en la medida en que crezca el *tamaño* de los cristales ('cristalinidad'). El crecimiento de cada cristal aumenta su área de interacción con las fibras, *reduciendo* su deformabilidad (menor *ductilidad*). La tenacidad del tejido se reduce porque, de esa forma, se 'permite' la fractura a un *bajo* nivel de deformación. La mineralización y la cristalinidad están normalmente *inter-reguladas*. John Currey nos enseñó que, dentro de los límites fisiológicos del comportamiento mecánico de un hueso, *un aumento demasiado grande de su rigidez conlleva siempre una reducción también importante, y hasta peligrosa, de su tenacidad*, como veremos en seguida.

Como los cristales no están estequiométricamente balanceados respecto del Ca y del P, otros iones pueden sustituir los grupos fosfato o hidroxilo; principalmente, el carbonato, que genera deformaciones que reducen la cristalinidad, y con ella la rigidez del tejido. El P puede reemplazarlo, atenuando ese efecto.

El agua tisular aporta lo suyo, contribuyendo a acoplar minerales entre sí y a la matriz colágena, con la particularidad de permitir movimientos entre ellos y deformaciones de las fibras; y también mantiene la distancia adecuada entre los 'látigos' sucesivos de los cristales, que la desplazan al crecer. Esto es importante, porque el desplazamiento del agua por los cristales puede *rigidizar al tejido y reducir su tenacidad*.

La cantidad total de Ca depositado en el esqueleto humano adulto supera los 1.500 g, constituyendo un 'depósito metabólico' absolutamente inagotable de ese y de otros elementos como P, Mg, Na y K para proveer a la homeostasis mineral del medio interno. Las lagunas y canalículos que alojan a los osteocitos y a sus prolongaciones, y, principalmente, la enorme superficie formada entre los cristales y la capa de agua que los rodea, que está conectada con el ambiente extracelular, constituyen un campo inmenso para un intercambio iónico. Esta condición puede dar cuenta de buena parte de la homeostasis mineral del organismo y del crecimiento mismo de los cristales, muy por encima de las posibilidades regulatorias de la remodelación (ver más adelante). Sin embargo, para el ambiente óseo *local*, ese mecanismo, que moviliza cantidades exiguas de minerales, nunca podría constituirse en un proceso estrictamente

'desmineralizante' ni 'remineralizante' del tejido óseo, ni adquirir una trascendencia mecánica relevante. Por consiguiente, no tiene sentido decir que un hueso está 'desmineralizado', como si fuera posible extraerle solamente el mineral, 'desnudándole' el colágeno con el tiempo. Y, simétricamente, tampoco tiene sentido decir que el esqueleto pueda 'remineralizarse', como si de alguna forma algún mineral perdido pudiera ser repuesto en el lugar donde estaba. Simplificando:

Normalmente, no es posible extraerle ni agregarle *calcio 'puro'* al esqueleto, fuera del natural depósito producido durante la formación ósea y de los mínimos intercambios propios de la homeostasis mineral.

Aparte de eso, sólo se puede perder o ganar *tejido óseo mineralizado completo*.

A medida que se completa la mineralización de la matriz ósea, va aumentando correlativamente su *densidad*, porque el mineral es mucho más pesado que el colágeno. Y también, correlativamente, va aumentando su *rigidez específica*. Esto significa que el tejido óseo mineralizado más maduro es siempre *más denso y más rígido* que el recientemente formado.

John Currey, zoólogo de ley, estudió la relación entre la rigidez específica (y) y el grado de mineralización (x) de la matriz mineralizada de los tejidos resistivos de muchas especies de vertebrados, y verificó que su forma matemática responde al tipo sigmoideo (**Figura 2-4**). Esta proporcionalidad, fuera de la dentina y del esmalte dentario, queda establecida desde las estructuras mineralizadas más deformables (las astas de los ciervos) hasta las más rígidas conocidas (las *bullas* timpánicas de las ballenas), comprendiendo *dentro* de ese rango a todos los huesos. Las connotaciones funcionales de este amplio rango de rigidez son evidentes. En el extremo inferior, la cornamenta de los ciervos presenta una docilidad elástica extrema con máxima tenacidad, una condición típicamente 'anti-fractura', protectora de la especie en las luchas 'a cornadas' por la hembra (la cornamenta del perdedor se fractura lo menos posible para otra ocasión, hasta su renovación al año siguiente). En el extremo superior, la *bullla* timpánica de las ballenas presenta la altísima rigidez necesaria, con mínima pero intrascendente tenacidad, para resistir las grandes presiones

subacuáticas sin trastornos auditivos. Pero, de todos modos, la relación *rigidez-vs-mineralización* puede considerarse *prácticamente lineal* dentro de los rangos fisiológicos de variación de las diferentes matrices que presentan los huesos de todos los vertebrados, como lo indica el espacio entre las líneas verticales de la figura.

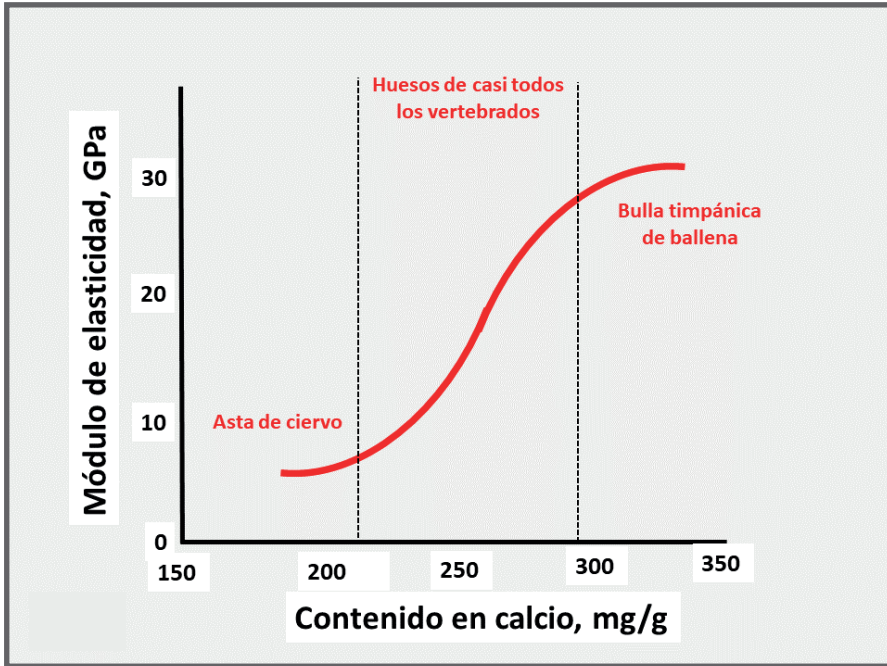


Figura 2-4. Relación esquemática entre el contenido en calcio de los tejidos óseos y similares de todos los animales y su grado de rigidez.

Los grados *extremos* de rigidez referidos no son estructuralmente aptos para los esqueletos. El tejido óseo no puede ser tan deformable que no sirva como columna o viga estática y también como palanca dinámica; pero tampoco puede ser tan rígido que se torne peligrosamente quebradizo, como el mármol o el vidrio. Y sucede que el grado de mineralización tanto *aumenta la rigidez* de la matriz colágena como *reduce su tenacidad* (inducción de comportamiento quebradizo). Esto último es peligroso, porque compromete su resistencia a la fractura. Por eso, según Currey, el 'grado ideal' de mineralización de todas las matrices óseas habría sido selectivamente restringido, durante la Evolución, a un rango de valores intermedios, con un máximo centrado cerca del referido 48% en términos de volumen, o de su equivalente, el 67% de contenido en cenizas del

hueso seco. El esquema de la **Figura 2-5** ilustra el carácter crítico de este nivel de mineralización para optimizar la combinación de las tres propiedades mecánicas referidas de la matriz mineralizada: *rigidez*, *tenacidad*, y su resultante *resistencia*, que, como ya hemos visto (**Capítulo 1**), *no son mutuamente correlativas*.

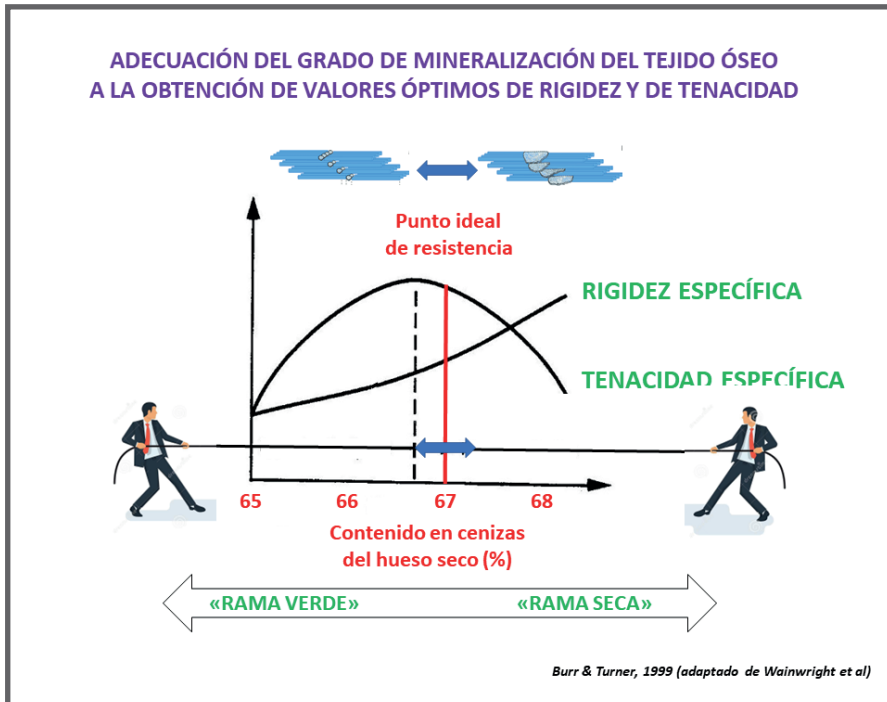


Figura 2-5. Esquema que muestra la adecuación de la rigidez y la tenacidad del tejido óseo en función de su mineralización, para optimizar su resistencia a la fractura.

Independientemente de la rigidez, la *tenacidad* del tejido óseo está determinada, además de la mineralización, por otros elementos (**Capítulo 1**). En general, como ya anticipáramos, todos ellos pueden clasificarse en *dos tipos*:

1. Los que le confieren *resistencia* o *tolerancia* al *deslizamiento* (**creep factors**) entre los elementos fibrilares, como la densidad de *cross-links* del colágeno, o la relación entre colágeno, cristales, y proteínas no-colágenas.

2. Los llamados 'concentradores de *stress*' (**stress raisers**) que determinan altos valores de sufrimiento (*stress*) en puntos de menor

resistencia determinados por soluciones de continuidad, como los microporos o el microdaño del tejido. En realidad, los *stress raisers* no constituyen verdaderos 'componentes microestructurales' del tejido mineralizado, sino '*fallas microestructurales*' determinadas por discontinuidades que contribuyen a su deterioro resistivo. De todos modos, a los fines de este libro, los consideraremos como *determinantes de la tenacidad* (como en realidad *lo son*) de la misma jerarquía y relevancia que los *creep factors*, por conveniencia didáctica. Y los incluiremos en los esquemas que describen la determinación de propiedades óseas con participación de la tenacidad a nivel tisular.

Estos factores se vuelven a considerar más abajo, y se los presentará también esquematizados en la **Figura 2-12**, derecha. Existen otros factores determinantes menores de la tenacidad, que no referimos aquí, y seguramente habrá otros más, que aun desconocemos.

PROGRESIÓN DEL NIVEL MOLECULAR DE COMPLEJIDAD (MATRIZ MINERALIZADA) AL NIVEL TISULAR (TEJIDO ÓSEO)

Conviene jerarquizar, en este tópico, la participación del *componente mineral y la densidad del tejido*, y la de sus *componentes microestructurales*.

I. El componente mineral, y la 'densidad del tejido'.

La composición de la *matriz* colágena calcificada, al nivel de complejidad molecular, 'no viviente', fue consolidada durante los susodichos 350 millones de años de Evolución, y se la considera relativamente poco variable, aun entre especies diferentes. Sin embargo, tanto la composición como la microestructura y las propiedades mecánicas del *tejido* óseo mineralizado *in vivo*, que contiene a la matriz como *uno* de sus múltiples componentes, *pueden variar bastante más*. Esto se debe a varias razones, según sigue.

La *matriz* colágena calcificada 'ideal', de aspecto microscópico 'sólido', acelular (no viviente), contribuye a formar un *tejido* complejo (viviente), que también presenta macroscópicamente una apariencia de 'sólido', aunque en realidad no lo es. De hecho, ese tejido se presenta 'integrado' con las células derivadas (osteocitos) de las que le dieron origen (osteoblastos) y con las lagunas y canalículos que las alojan, junto con sus prolongaciones, los vasos que las nutren, etc., alojados en inevitables *microporos*. Respetando estas diferencias, en adelante distinguiremos una '*matriz* ósea mineralizada' (sin elementos blandos), de nivel de complejidad *molecular/macromolecular*, y un '*tejido* óseo mineralizado' (con todos los elementos), o simplemente '*tejido* óseo', de nivel de complejidad *tisular*. Obviamente, entre la matriz y el tejido así definidos existen diferencias de *densidad*, porque el tejido presenta (aunque no muchos) espacios libres de material mineralizado, con densidad similar a la del agua, que no tienen lugar en la matriz.

El uso del término 'densidad' requiere una definición específica de las condiciones físicas de su determinación y de su forma de expresión, para evitar confusiones. Una cosa es expresar una densidad en términos de *superficie* (densidad 'areal', en g/cm^2 o unidades correlativas), como se hace con la densidad de población, o la de cabellos en el cuero cabelludo, o la densidad mineral ósea por unidad de área ósea proyectada, como la 'DMO' determinada por DEXA. Y otra, muy distinta, es hacerlo en la forma 'clásica', en términos de *volumen* (densidad 'volumétrica', en g/cm^3 o unidades correlativas), como la densidad de la leche, o la densidad mineral ósea determinada en las 'rodajas' de tejido, con un espesor conocido, obtenidas tomográficamente.

Más adelante nos ocuparemos de analizar íntegramente esta dificultad, que ha originado confusiones muy serias para la fisiopatología y la clínica osteológicas. Ahora nos limitaremos a distinguir entre la *densidad de la matriz* ósea supuestamente aislada, sin tomar en cuenta sus microporos, y la *densidad del tejido* óseo integrado, con sus microporos incluidos, que, en el caso trabecular, incluye también los grandes poros medulares. Nos apoyaremos en la Figura 2-6.

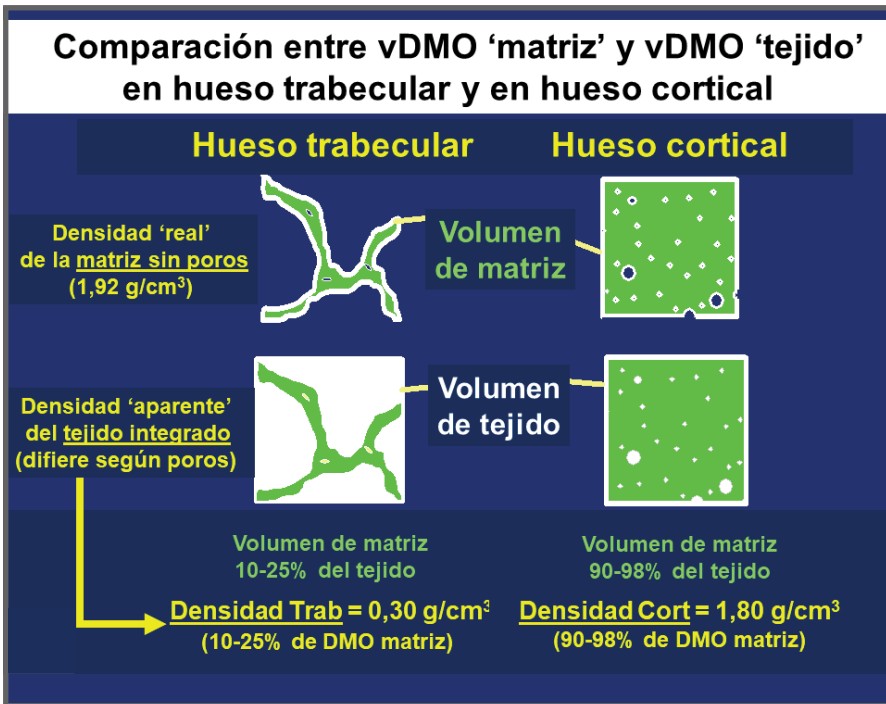


Figura 2-6. Esquematación de las diferencias conceptuales entre las vDMOs 'aparentes' de la matriz ósea mineralizada y del tejido óseo integrado.

Debemos distinguir, por el momento, tres 'densidades' volumétricas; una 'verdadera' y dos 'aparentes':

1. La 'densidad volumétrica real, o verdadera' (d_{ver}) de la **matriz ósea mineralizada supuesta 'sólida', sin sus microporos**, resultaría del cociente entre el peso y el volumen de una porción ideal de esa matriz, que no contuviera elementos extraños (células, vasos, etc.) ni microporos (canalículos, lagunas, etc.).

En la **Figura 2-6**, arriba, esto correspondería al 'peso dividido por el volumen' de solamente 'lo verde', *excluyendo* los 'globitos azules', y sería *equivalente* para para el tejido trabecular y para el cortical. Como esta determinación es prácticamente imposible (no se puede 'quitar' lo azul), la d_{ver} de la matriz ósea mineralizada sólo se puede estimar *por cálculo*.

Tal como esquematiza la **Figura 2-7**, esto es posible a partir

a. de las densidades conocidas de la matriz osteoide (colágeno 'virgen'; 1,0 g/cm³, asimilable a la del agua = 1,0) y la del mineral de hidroxapatita 'químicamente puro' (aproximadamente 3,2 g/cm³); y

b. de las *fracciones de volumen* conocidas que *habitualmente* ocupan en la matriz el material osteoide y el mineral, que podemos estimar en un 58% y un 42%, respectivamente, suponiendo que la mineralización hubiera alcanzado el máximo grado posible, pero dentro de las limitaciones impuestas por la remodelación natural del tejido.

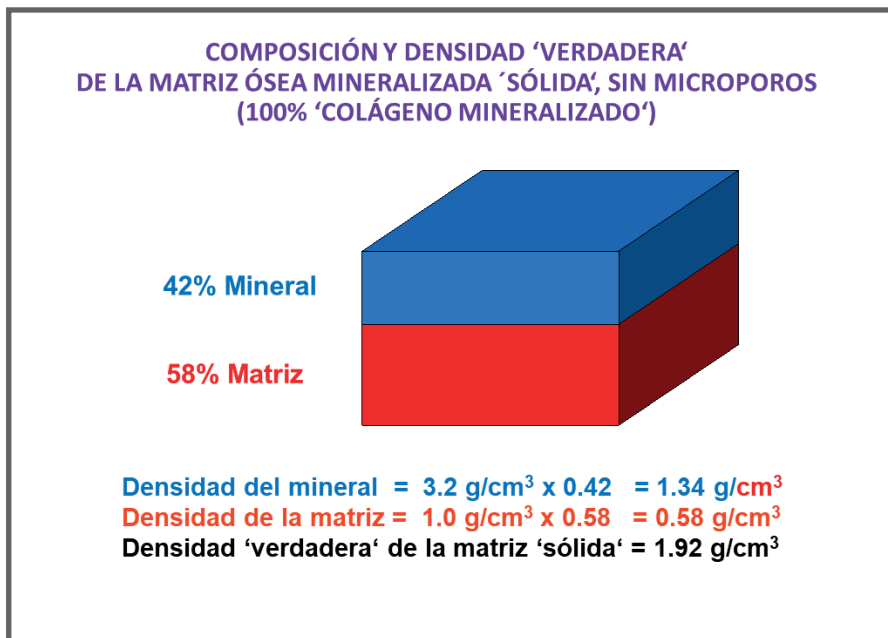


Figura 2-7. Composición y densidad de la matriz ósea mineralizada 'sólida', sin microporos.

Así, se pueden calcular las *fracciones de densidad* del mineral y de la matriz, que, sumadas, nos darán la d_{ver} de la matriz completamente mineralizada (1.92 g/cm³):

Fracción de densidad del mineral químicamente puro	= 3,2 g/cm ³ x 0.42 = 1,34 g/cm ³
Fracción de densidad de la matriz osteoide no mineralizada	= 1,0 g/cm ³ x 0.58 = 0,58 g/cm ³

Densidad "verdadera" (d_{ver}) de la matriz ósea totalmente mineralizada = 1,92 g/cm³

2. La 'densidad volumétrica aparente' (d_{ap}) del tejido óseo compacto ('cortical'), incluyendo la matriz mineralizada y sus microporos. Esta densidad es el cociente entre el peso y el volumen de una porción *real* de *tejido cortical*, incluyendo sus microporos, que ocupan normalmente un 2-10% de su volumen; y por lo tanto podemos llamarla, por simplicidad, 'densidad volumétrica cortical'. En la **Figura 2-6** (abajo, derecha), la densidad volumétrica cortical correspondería al cociente entre el peso del tejido total ('lo verde' más 'lo blanco') y su propio volumen. Es lo mismo que obtendríamos si aplicáramos el procedimiento clásico de Arquímedes, de sumergir un trozo 'sólido' de hueso cortical (con sus microporos llenos) en agua. Más adelante veremos que es más práctico medir la densidad volumétrica cortical tomográficamente, *en términos de su contenido mineral* (densidad 'mineral'), aunque sus valores difieran bastante. Obviamente, el valor de esta 'densidad aparente' cortical será menor que el de la D_{ver} de la matriz mineralizada 'pura', pero no mucho (un 90-98% del mismo), aproximando 1.80 g/cm³.

3. La 'densidad volumétrica aparente' (d_{ap}) del tejido óseo 'trabecular', incluyendo ambos, sus micro y sus macroporos medulares (que ocupan un 75-90% de su volumen, con un peso similar al del agua). A esta densidad podemos llamarla, por simplicidad, 'densidad volumétrica trabecular'. En la **Figura 2-6** (abajo, izquierda), la densidad volumétrica trabecular, también 'arquimedea', correspondería, igual que la anterior, al peso del tejido total ('lo verde' más 'lo blanco') dividido por su propio volumen. La densidad volumétrica trabecular también puede medirse tomográficamente en términos de su contenido mineral (ver más adelante), obteniendo menores valores. Obviamente, la densidad volumétrica trabecular será mucho menor que la d_{ver} de la matriz (sólo un 10-25% de ella), y que la densidad volumétrica cortical (menos de 1/3 de ella), alcanzando normalmente alrededor de 0.30 g/cm³.

Nótese que la densidad volumétrica *trabecular* resulta un mero indicador de la 'aglomeración' del tejido; o sea, de la proporción que ocupa el 'tejido óseo trabecular' dentro del volumen total de [hueso + médula]. En pocas palabras: la densidad volumétrica *trabecular* es sólo un indicador relativo de *masa* ósea mineralizada, Biomecánicamente, esta 'densidad' no presenta otro correlato que el de su aporte a la resistencia a la *compresión axial*, que, si la calidad del tejido es normal, se complementa con la *direccionalidad* de su trama.

En cambio, la densidad volumétrica *cortical*, que difiere tan poco de la d_{ver} de la matriz mineralizada, podría *representar*, en forma razonablemente aproximada, la *rigidez específica* del tejido, con la cual ya vimos que guarda una cierta *proporcionalidad aproximadamente lineal* dentro de un importante rango (**Figura 2-4**). Al menos, si la densidad cortical pudiera determinarse correctamente, representaría esa rigidez más ajustadamente a la realidad biomecánica que como lo haría la d_{ver} de la matriz mineralizada misma. Esto es así, porque la densidad cortical está referida al *conjunto integrado real* de todos los elementos tisulares, sean estos fortalecedores o debilitantes. De hecho, en este libro consideraremos frecuentemente a esta densidad cortical como un indicador confiable de la ‘rigidez específica’ (módulo elástico) del tejido mineralizado. Pero, de todos modos, la sola determinación de la densidad cortical nunca podría estimar el impacto mecánico de los componentes no-minerales del tejido, como los *arreglos microestructurales* espaciales de las fibras colágenas y demás elementos orgánicos, ni los poros, canalículos, resquebrajaduras, bandas de cemento, etc., que intervienen en la determinación de su rigidez y de su tenacidad. Al final de este Capítulo analizaremos varias formas de estimar algunos correlatos biomecánicos de la rigidez específica (no de otra propiedad) de la matriz mineralizada, que *tampoco* pueden capturar la influencia mecánica de los referidos cofactores microestructurales no-minerales.

Recordemos, entonces, el contraste señalado entre ambas ‘densidades aparentes’:

Recordemos, entonces, el contraste señalado entre ambas ‘densidades aparentes’: La densidad volumétrica cortical es un indicador parcial aceptable de calidad (rigidez); pero la densidad volumétrica trabecular sólo refleja aglomeración (‘masa’).

II. El componente microestructural del tejido.

Por encima de lo antedicho, las matrices óseas mineralizadas, pese a parecer macroscópicamente homogéneas, presentan una apreciable *complejidad microestructural*, que determina una importante *anisotropía* (direccionalidad) mecánica. En este caso, ‘anisotropía mecánica’ significa que la rigidez, la tenacidad y la resistencia intrínsecas (independientes de la forma) del tejido resisten a la deformación con mayor o menor eficacia *según la dirección de la*

carga, en relación con la *orientación preferencial de los elementos resistivos*, y con el *modo de deformación* considerado (tracción, compresión, torsión, flexión, corte, o *buckling*).

La anisotropía (direccionalidad) del tejido responde a *dos determinantes principales*:

1. Uno de esos determinantes es el *arreglo típico* de las fibras colágenas. Este puede disponerse en una de dos formas muy distintas de distribución espacial, que son:

a. Un arreglo 'en ovillo', con las fibras dispuestas en direcciones aleatorias, llamado 'hueso tramado' (*woven bone*) (**Figura 2-8**, izquierda). Los osteoblastos producen este tipo de tejido cuando sólo pueden depositarlo sobre lechos no óseos, o cuando su producción se encuentra anormalmente acelerada (callos fracturarios, enfermedades con alto recambio óseo, etc.). De hecho, todo el *hueso embrionario primitivo* es de este tipo. Este hueso tramado es mecánicamente poco eficiente, porque las fibras resisten mucho mejor la deformación en tracción cuando están dispuestas en forma estirada, colinealmente a la carga, que cuando están dispuestas sin dirección predominante.

b. Una disposición de las fibras estiradas en láminas paralelas, como si formaran cortinas o esterillas de paja, que se llaman 'laminillas óseas', o 'lamelas' (**Figura 2-8**, derecha), determina la constitución del hueso llamado 'lamelar' (*lamellar bone*). Esta estructura es la que se deposita, normalmente, sobre lechos óseos preexistentes, sean éstos del tipo lamelar o tramado. La eficiencia biomecánica del hueso lamelar es mucho mayor que la del tramado, al cual, de hecho, *sustituye* en toda ocasión en que el mismo es renovado. Por esta razón, *todo el hueso embrionario tramado es normalmente sustituido por lamelar* a poco de formado; de modo que, ya desde poco después del nacimiento,

***el único tipo de tejido que se forma normalmente
en todos los huesos humanos adultos
es el lamelar.***

En algunas especies, las microestructuras tisulares tramada y lamelar pueden combinarse en disposiciones laminadas tipo 'sandwich', llamadas 'hueso *laminar* o *plexiforme*' (única de todas estas estructuras que no se da en el hombre). *No se conocen otros tipos de hueso.*

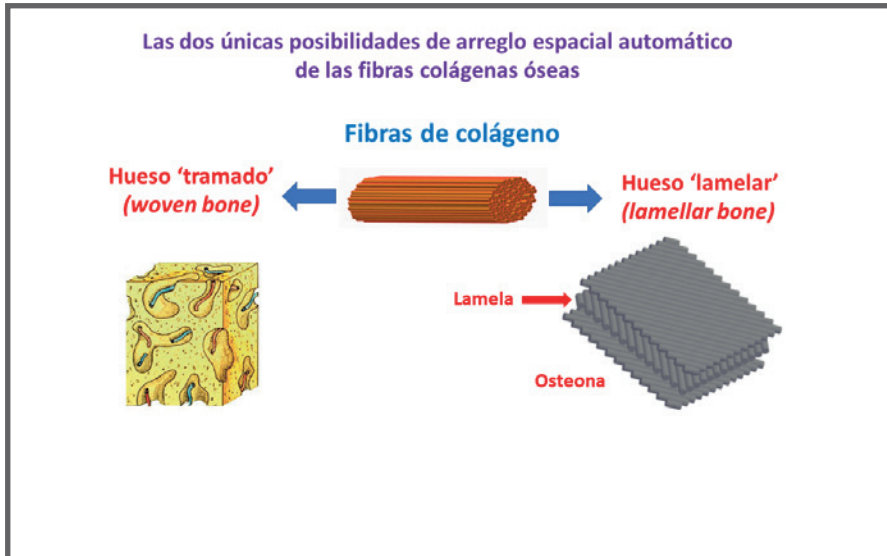


Figura 2-8. Las únicas dos maneras como puede ensamblarse el colágeno en huesos humanos: Hueso 'tramado' y hueso 'lamelar'

2. El otro determinante de la anisotropía (direccionalidad) del tejido óseo, *restringido al de tipo lamelar*, es la formación de conjuntos agrupados de lamelas superpuestas entre sí en forma cruzada según ángulos variables, como madera terciada, llamados *osteonas* (**Figura 2-8**, derecha). Además de su variable disposición en el espacio (ver más adelante), las lamelas y osteonas óseas pueden presentar distintos grados de *adhesividad* (críticos para determinar su *ductilidad*), tanto entre ellas como internamente para cada una, entre las fibras colágenas que las conforman, con la participación química de proteínas no-colágenas.

III. 'Dolores de crecimiento'

Una de las preguntas 'perturbadoras' que los alumnos de primaria suelen efectuar a sus docentes es ¿cómo hacen los huesos, que son tan 'duros', para crecer acompañando al resto del cuerpo, que es mucho más 'blando'? De hecho, la aptitud de los vertebrados para formar tejidos calcificados y huesos resistentes a la deformación implicó dar cuenta del *crecimiento* y de los *cambios morfológicos* de los individuos portadores, para lo cual esas estructuras 'duras' debían *cambiar de forma*.

Para cualquier otro tejido, el crecimiento no significa otro problema

que la hipertrofia y/o la hiperplasia, enfrentando al espacio. Pero para un hueso, el problema sólo podría solucionarse mediante la *organización de un comportamiento especial* de sus elementos a nivel de *tejido* (del cual no nos ocuparemos específicamente aquí). Por otra parte, también debió resolverse el problema de sustituir el tejido tramado por el lamelar, o el tejido lamelar mismo, cuando a su calcificación completa se añadiera la producción de resquebrajaduras por el uso (microdaño), poniendo en su lugar un tejido (osteóide) nuevo para mineralizarlo desde cero. Esto parece haberse resuelto con la diferenciación fenotípica de células especializadas en *destruir* el tejido (*osteoclastos*), que podría ser luego repuesto por osteoblastos en la misma o en otras locaciones, según conviniese a los nuevos requerimientos morfológicos y mecánicos.

Tal vez en relación con esta doble 'necesidad' de destruir y reconstruir hueso, la formación ósea osteoblástica y la destrucción ósea osteoclástica *no* proceden naturalmente en forma aleatoria, sino respondiendo estrictamente a *una u otra de dos* formas distintas de asociación u *organización* (*no conocemos otras, fuera del crecimiento endocondral*): la *modelación* y la *remodelación* (**Figura 2-9**). Ambos procesos son suficientemente importantes como para analizarlos ya, con cierto detalle.

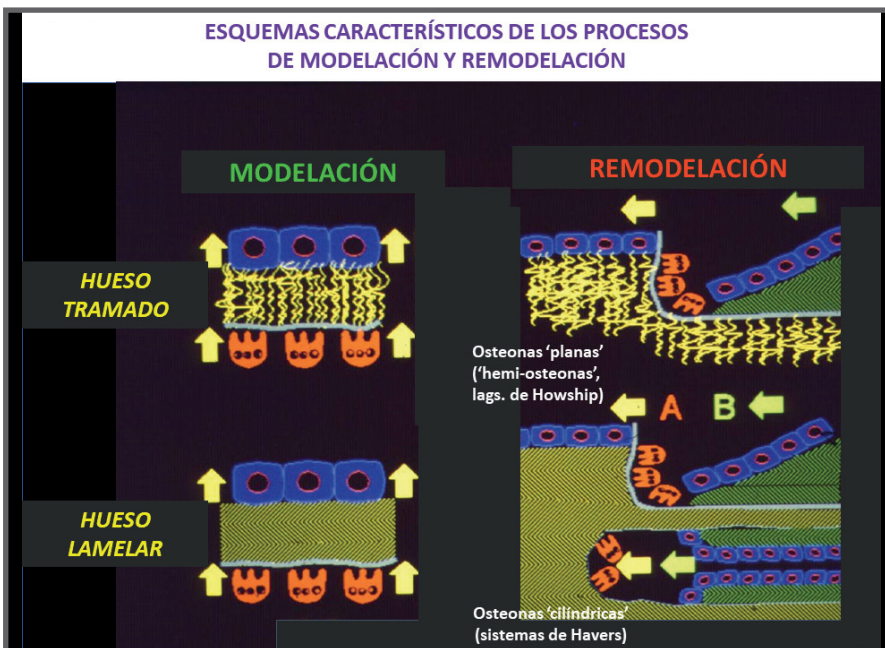


Figura 2-9. Esquemas representativos de los procesos de modelación y remodelación.

a. Modelación

'Modelación' es un término de acepción amplia en Biología, que comprende todos los procesos responsables de *la constitución y la adaptación morfológica* de las estructuras vivientes, en todas las especies. La ciencia que más directamente estudia la modelación en los animales es la Embriología; la que mejor explica sus mecanismos de producción es la Biomecánica; y las alteraciones clínicamente más importantes que derivan de ella son las que resultan de las malformaciones congénitas, de las deformaciones esqueléticas, y de las anaplasias propias de las enfermedades malignas. En Osteología, *la modelación ósea* es un mecanismo fundamental de adquisición de la forma normal o anormal de los huesos-órgano, en asociación con el Eje Ontogenético de la **Figura i-7c (Introducción)**, y su expresión está profundamente asociada con el entorno mecánico de los esqueletos, según lo esquematiza el Eje Ecológico de esa figura, como se analizará luego.

La modelación ósea comprende dos procesos, *geográficamente independientes* (es decir, *no-acoplados*), que pueden cursar sobre *amplias superficies óseas*:

1. La formación osteoblástica de tejido óseo mineralizado *nuevo* (*no repositorio* de otro recientemente eliminado en el mismo lugar), de estructura normalmente lamelar en humanos, depositado sobre superficies óseas preexistentes.
2. La destrucción osteoclástica de tejido óseo preexistente, de cualquier tipo microestructural, en otro sitio distinto, *sin 'compromiso' de reposición ulterior*.

b. Remodelación

La remodelación ósea es una *sucesión acoplada* de una destrucción osteoclástica de tejido óseo preexistente (que puede ser tramado o lamelar) en forma de un pequeño 'pozo', seguida por una reposición formativa osteoblástica de tejido óseo siempre lamelar, que puede ser completa o incompleta (o incluso faltar, en casos extremos), *en un mismo sitio puntual* del hueso. El nuevo hueso que da adherido al tejido previo remanente que rodea al pozo (*pit*) por una *capa de cemento*, de cuyo significado biomecánico nos ocuparemos más abajo.

Numerosos textos describen las características de la remodelación mucho más detalladamente que las de la modelación, o directamente *no toman en cuenta* a esta última. Esto deriva de la *sesgada* 'moda' de considerar a la remodelación como el principal, sino *el único*, proceso esquelético que merece atención para el diagnóstico y el tratamiento de todas las oteopenias y osteoporosis en los grandes ensayos clínicos controlados. Peor aún: desde hace tiempo (hasta hoy mismo) se viene considerando como 'remodelación' a *todos* los fenómenos que implican *cualquier clase* de formación y/o destrucción ósea (¡incluyendo la modelación!), ignorando su importante distinción como la describimos e interpretamos aquí. Nosotros respetaremos la concepción de la remodelación que sigue a continuación, y nos dedicaremos solamente a los aspectos de este mecanismo que revisten importancia estructural y mecánica para el esqueleto.

La *unidad procesal remodelante* es el 'pozo' (*pit*) que excavan los osteoclastos y que rellenarían los osteoblastos, y que, una vez completo, constituiría una 'unidad estructural ósea' (*Bone Structural Unit, BSU*). El perfil del relleno que finalmente cubriría el pozo recibe histomorfométricamente el inadecuado nombre de 'pared' (*en inglés: wall*), y su profundidad o espesor máximo se refiere como el 'espesor de la pared' que constituye el relleno completo del pozo (*en inglés 'histomorfométrico': wall thickness*). Los grupos celulares sucesivamente intervinientes (osteoclastos, luego 'células intermedias', luego osteoblastos) configuran la llamada 'unidad multicelular ósea' (*Bone Multicellular Unit, BMU*). En este libro siempre empleamos, como consideramos correcto, el término 'remodelación', a secas, estrictamente como un sinónimo de lo que se refiere en la literatura inglesa como '*BSU-based remodeling*', cuyo patrón de funcionamiento responde a la conocida secuencia de Frost, '*Activation-Resorption-Formation*' (ARF).

La *tasa de renovación (turnover)* del tejido óseo depende, primariamente, de la *frecuencia de activación* de las BMU's, así como del *volumen* de las BSU's. La activación de las BMUs, por su parte, puede proceder según dos formas distintas de *determinación*:

- respondiendo a patrones *aleatorios*, cuya naturaleza no es completamente conocida ('remodelación aleatoria', *stochastic remodeling* según Michael Parfitt), aunque estaría vinculada al entorno endocrino-metabólico del esqueleto; o bien

- procediendo en forma *dirigida* a reparar microdaño del tejido cortical ('remodelación orientada', *targeted remodeling* según Parfitt), respondiendo a factores quimiotácticos no bien determinados, pero con importante correlato biomecánico.

En otro orden de cosas, las BMUs pueden cursar según dos patrones *regionalmente* diferentes, respetando en ambos casos el mismo esquema secuencial ARF:

1. Sobre la superficie del tejido, formando las llamadas *lagunas de Howship*, que luego se rellenan por deposición de capas sucesivas de tejido óseo lamelar nuevo ('*wall*'), dando lugar a lamelas y osteonas 'planas' (**Figura 2-10**, izquierda), que algunos distinguen con el nombre particular de 'hemi-osteonas', en oposición a las que respetan el modo siguiente de formación.

2. En el seno del tejido, en forma de túneles ('*conductos*' de Havers) que luego se rellenan por deposición concéntrica de capas sucesivas de lamelas curvadas, dando lugar a osteonas 'cilíndricas' ('*sistemas*' de Havers - **Figura 2-10**, derecha).

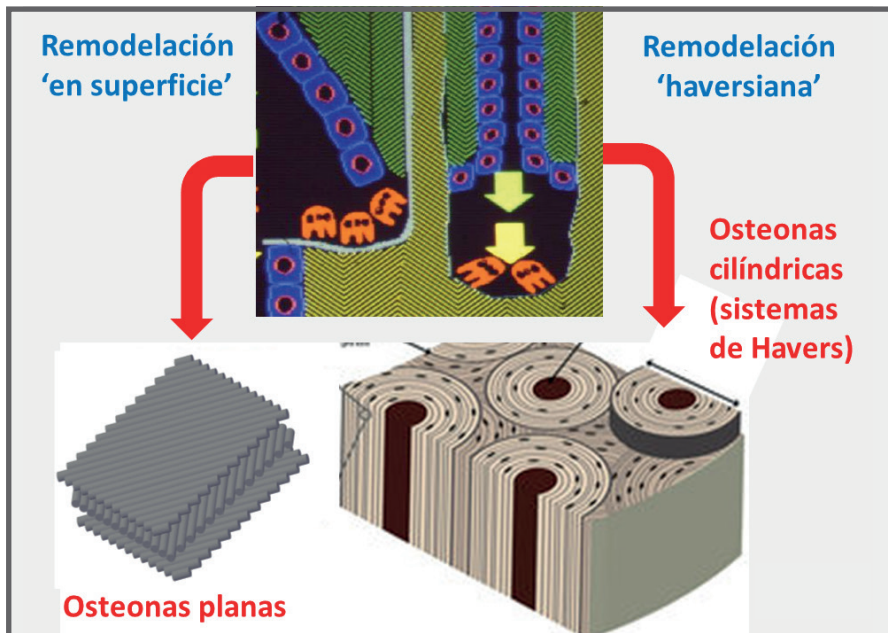


Figura 2-10. Distinción entre la remodelación que tiene lugar sobre la superficie del tejido y la que se da en profundidad.

Al igual que la modelación, la remodelación es un proceso *útil*, porque constituye el único recurso disponible que permite *reemplazar* localmente un tipo de tejido óseo por otro: tramado por lamelar, o bien uno lamelar muy calcificado, y/o con la microestructura orientada de una forma, por otro igual, pero por calcificar, y/o con las fibras orientadas de otro modo. Además, las osteonas del tejido lamelar constituyen verdaderas *unidades microestructurales* de carácter *renovable*, que pueden disponerse de distintas formas, según su ubicación en el tejido y el régimen de recambio al que las someta su circunstancia biomecánica o metabólica, según veremos más adelante.

En todos los casos, las lamelas neoformadas se adhieren al tejido preexistente mediante las referidas *capas de cemento*, que presentan connotaciones biomecánicas propias. Por un lado, las capas son más dóciles a deformarse que el resto del tejido mineralizado; y también permiten el *deslizamiento entre sistemas de Havers* frente a deformaciones importantes, favoreciendo la *ductilidad* del tejido; esto puede tanto favorecer como deteriorar la tenacidad del tejido, según la capacidad del resto de *creep factors* para limitar ese desplazamiento. Por otro lado, las capas también tienen la propiedad de *desviar la trayectoria de los trazos fracturarios* que eventualmente las alcancen, contribuyendo a *mejorar* la aptitud del tejido para *oponerse al progreso transversal de los trazos* (o sea, su tenacidad), en forma opuesta a cómo operan los *stress raisers*.

Además, en el caso especial de los conductos y sistemas de Havers, la remodelación constituye un recurso único para *reparar microfracturas* producidas en el seno de la estructura cortical. Detectada la discontinuidad del tejido, por las secciones producidas en las prolongaciones de los osteocitos vecinos, un conducto de Havers neoformado y atraído quimiotácticamente al lugar en cuestión 'arrasa' con la microfractura. Luego, el rellenado del canal con tejido óseo lamelar nuevo, microestructuralmente íntegro, sellado con bandas de cemento a las paredes, 'consolida' nuevamente la estructura, como si nada hubiera pasado. Esto constituiría un ejemplo de la referida *remodelación orientada (targeted remodeling)* de Parfitt, cuya trascendencia biomecánica discutiremos en el **Capítulo 5**.

Lo natural es que, con el tiempo, cualquiera fuere su causa, se produzcan nuevas tunelizaciones sobre las ya existentes. Esto permite distinguir sistemas haversianos 'primarios' (originales) y

'secundarios' (que 'invaden' a sus predecesores), respectivamente. Y también da lugar a la producción de sistemas de Havers de distintas dimensiones, especialmente cuando la tasa de remodelación (*turnover* del tejido) es alta. En general, se acepta que cada túnel, especialmente si está incompletamente relleno, constituye un 'concentrador de *stress*' (*stress raiser*) que favorece la producción de resquebrajaduras, reduciendo la tenacidad del tejido. Pero, por otro lado, una mayor heterogeneidad de la edad de los sistemas tiende a oponerse al progreso de las resquebrajaduras, mejorando esa tenacidad; y, como ya señalamos, las bandas de cemento contribuyen a desviar los trazos fracturarios.

Notablemente, la remodelación no cursa en forma comparable en todos los vertebrados. En general, en las especies más pequeñas y/o con una vida más corta, este proceso queda restringido a los cuerpos vertebrales, los ilíacos, y las metáfisis de los huesos largos, siendo mucho menos evidente, o incluso inexistente, en las diáfisis y en los tejidos corticales de grosor relativamente grande. Se especula que estas diferencias remodelatorias pueden asociarse a la probabilidad de ocurrencia de microdaño, fenómeno obviamente condicionado al peso o al tamaño del individuo y a su edad. También se las relaciona con el grado evolutivo de la especie en la escala zoológica. Por eso, se observa un incremento de la tasa activación de pozos remodelatorios, por ejemplo, en el orden 'roedores < conejos < ovejas < cerdos < monos < humanos'. Y también es esa la causa de la exigencia de experiencias dobles por las empresas farmacéuticas, diseñadas sobre modelos que empleen especies no humanas 'modelantes/remodelantes' y también 'sólo modelantes' para la aprobación de estudios controlados para demostrar el impacto mecánico de cualquier agente osteoactivo²⁵.

Es importante el impacto que produce la remodelación sobre la mineralización global del tejido óseo. El resultado natural de la organización formadora/destructora determina que el máximo 'natural' de mineralización global del tejido nuevo (Figura 2-3) sólo pueda alcanzarse si el tiempo real de su vida lo permite. Es decir, si ninguna de las osteonas en maduración fuera naturalmente removida por los osteoclastos antes de terminar de mineralizarse.

En efecto: la vida media de las osteonas, hasta sobrellevar su destrucción por osteoclastos, es de poco más de un año. Como la formación de las osteonas se sucede irregularmente a lo largo del

tiempo, es inevitable que, en una misma región del tejido, coexistan osteonas más y menos maduras, que presentarán distintos grados de mineralización. Esta importante condición determina que el grado de mineralización *global* del tejido constituya siempre un *promedio* de los grados de mineralización de sus osteonas individuales, que sólo excepcionalmente podría alcanzar el 'máximo absoluto posible'. Ese valor límite 'ideal' de mineralización de la matriz, tal como está indicado teóricamente en la **Figura 2-3**, sólo podría corresponder a una osteona que hubiera completado su mineralización. En consecuencia, el grado de mineralización *global* del tejido óseo (lamelar) sólo puede alcanzar valores menores, que se distribuyen estadísticamente respondiendo a una *curva gaussiana*, como la que está idealmente representada 'recostada' en la **Figura 2-11**, a la izquierda del eje 'y' de una gráfica similar a la de la **Figura 2-3**.

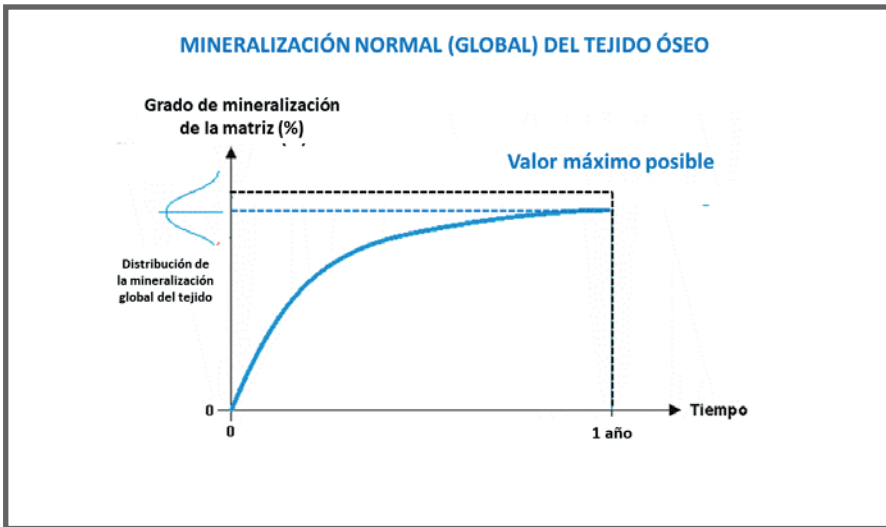


Figura 2-11. Esquema idealizado del progreso de la calcificación global 'real' del tejido óseo en el tiempo.

La representación teórica de la mineralización mostrada en la **Figura 2-11** puede alterarse de varias maneras. A modo de ejercicio, presentamos tres ejemplos de esa situación.

1. Si la remodelación se *acelerara* durante un cierto tiempo por cualquier razón, la mineralización de las osteonas quedaría en buena parte incompleta, y por tanto su grado promedio se reduciría, como se indica esquemáticamente en la gráfica de la **Figura 2-11a**.

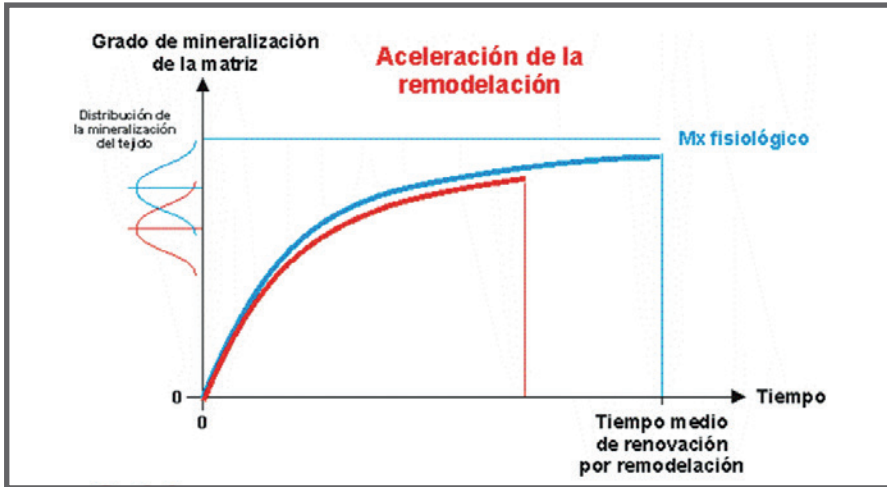


Figura 2-11a. Alteración del proceso natural de mineralización del tejido, derivada de una aceleración de su remodelación.

2. Inversamente, si la remodelación se *inhibiera* durante un tiempo, la mineralización de las osteonas tendería en general a completarse, con el consiguiente aumento de su grado, como se indica análogamente en la **Figura 2-11b**.

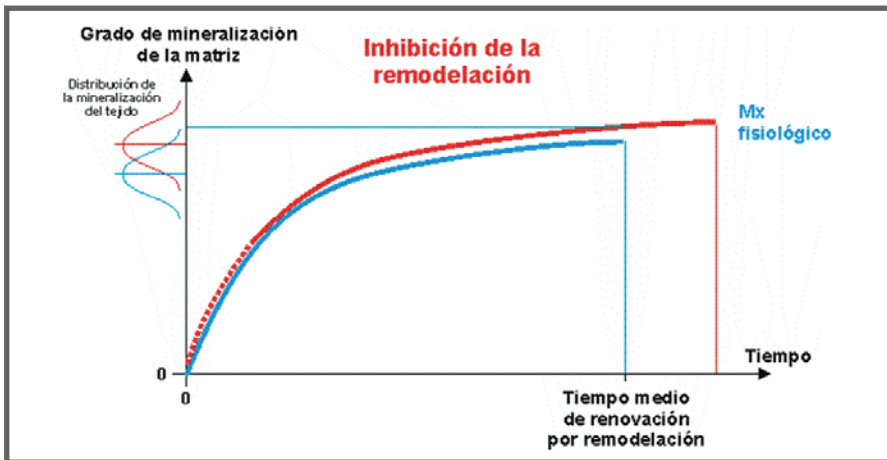


Figura 2-11b. Alteración del proceso natural de mineralización del tejido, derivada de una inhibición de su remodelación.

3. Y si ocurriera una *contaminación* de los cristales que favoreciera su deposición sobre las fibras, el máximo grado de mineralización podría adquirir un nuevo valor, como se indica en la **Figura 2-11c**.

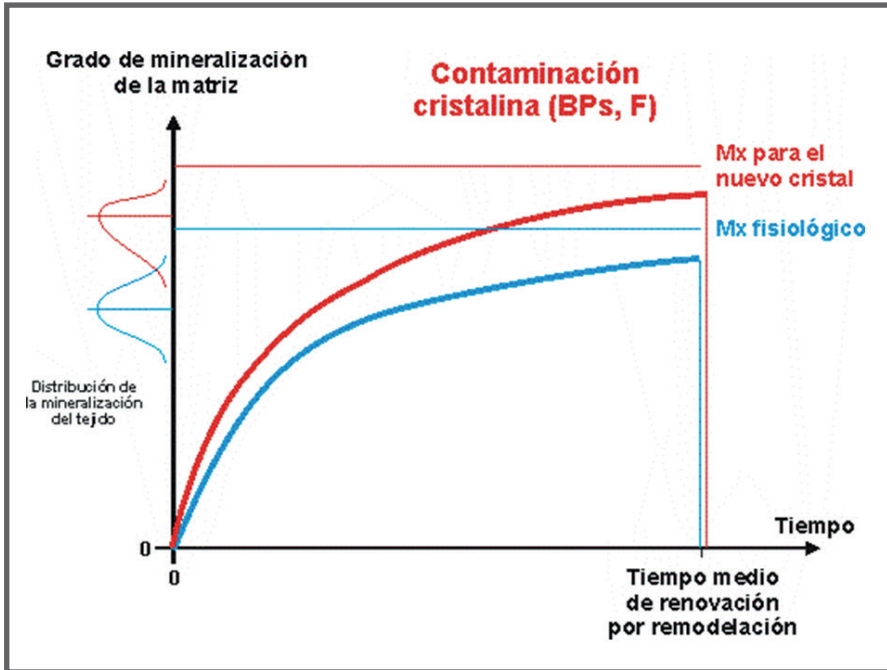


Figura 2-11c. Alteración del proceso natural de mineralización del tejido, derivada de una contaminación de los cristales que favoreciera su deposición o su aglomeración.

Otras circunstancias anormales en las cuales se pueden producir cambios mecánicamente relevantes de la mineralización del tejido se analizarán más adelante (**Capítulo 8**).

La **Figura 2-12** sintetiza didácticamente las contribuciones de los distintos determinantes microestructurales (a nivel molecular) de la rigidez (izquierda) y de la tenacidad (derecha) específicas del tejido mineralizado. La rigidez y la tenacidad del tejido son considerados responsables excluyentes de la integración de su *calidad mecánica* (resistencia - abajo) a un nivel de complejidad estructural un paso más alto (tisular). Se destacan

1. la contribución independiente de los factores fibrilares y minerales a la determinación de la rigidez del tejido,
2. la contribución independiente de los factores asociados al deslizamiento (*creep factors*) de los microelementos y a la concentración de *stress* en puntos débiles de la estructura (*stress raisers*) a la determinación de la tenacidad, y

3. el signo negativo que caracteriza a la relación inversa entre la rigidez y la tenacidad del tejido (centro, abajo).

Reiteremos que, en realidad, los *stress raisers* no constituyen verdaderos 'componentes microestructurales' del tejido mineralizado, sino 'fallas' microestructurales determinadas por discontinuidades que contribuyen a su deterioro resistivo. De todos modos, recordemos que, a los fines didácticos de este libro, los consideramos *determinantes de la tenacidad* (como en realidad lo son) de la misma jerarquía y relevancia que los *creep factors*. Y también consideremos que existen otros factores determinantes menores de la tenacidad tisular, que no referimos aquí.

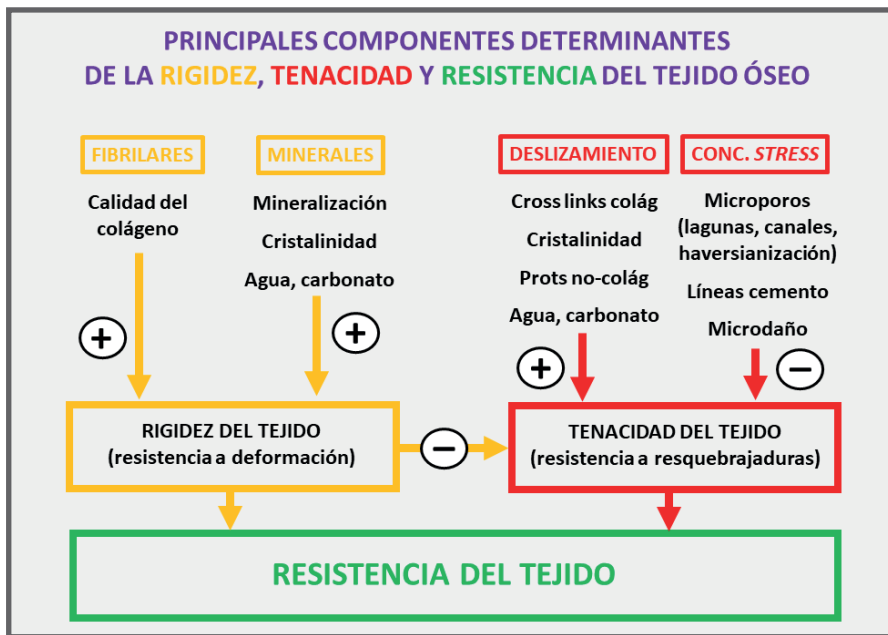


Figura 2-12. Contribución de los distintos factores determinantes de la rigidez y la tenacidad específicas del tejido óseo mineralizado a la constitución de su calidad mecánica.

Por encima de esas relaciones, los esfuerzos en *tracción* determinados por el entorno mecánico del embrión y del infante durante el crecimiento y el desarrollo del esqueleto pueden afectar la *direccionalidad* de las fibrillas (*nivel macromolecular*) y/o de los cristales en la matriz, y de las lamelas y osteonas (*nivel tisular*), durante el proceso de formación ósea. Estos efectos son importantes, porque pueden afectar la anisotropía del tejido y el comportamiento direccional del hueso-órgano en el

adulto (**Capítulo 4**). Pero, obviamente, sólo pueden manifestarse *antes* de que el tejido se rigidice por el avance de su mineralización.

Estas características, y otras que se comentarán más adelante, señalan una cierta *natividad biomecánica* del tejido óseo, que configura una condición importante a la hora de interpretar su fisiopatología. Esta 'dependencia del entorno mecánico' está representada en la **Figura 2-13**. Se esquematiza la relativa automaticidad de los procesos fisicoquímicos que originan el tejido mineralizado (en verde), pero *sin descuidar la participación significativa de las tracciones* referidas sobre la orientación definitiva de las fibras, lamelas y osteonas (en rojo).

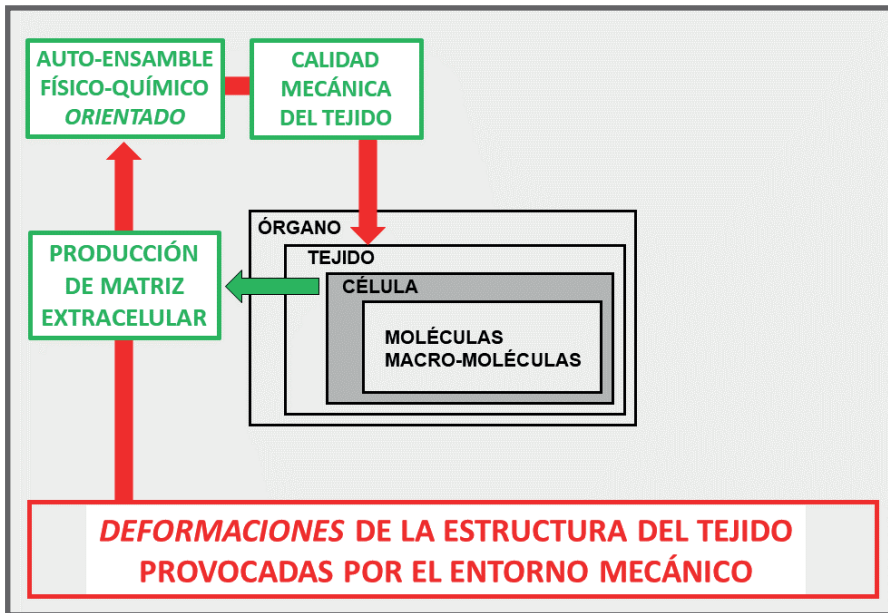


Figura 2-13. Integración 'quasi-automática', fisicoquímica/biomecánica, del nivel de complejidad estructural tisular a partir del celular en todos los huesos, con participación del entorno mecánico en su determinación.

De hecho, no se puede medir o estimar la calidad mecánica del tejido óseo mineralizado desconociendo la participación de cualquiera de estos determinantes. Lamentablemente, casi todos ellos son difíciles o imposibles de evaluar en forma directa y no-invasiva. De todos modos, existen algunos métodos, invasivos o indirectos, para *estimar* algunas propiedades mecánicas más o menos integradas del tejido óseo compacto, que conviene conocer y analizar en este punto, para comprender mejor los conceptos que acabamos de desarrollar.

CÓMO PUEDE EVALUARSE LA CALIDAD DEL TEJIDO ÓSEO MINERALIZADO

I. Métodos in vitro.

a. *Tests mecánicos destructivos*

La mejor manera de evaluar la 'calidad mecánica' (rigidez, tenacidad, resistencia) del tejido óseo mineralizado, y de comprender el significado práctico de todas las variables que la definen, es efectuar un ensayo directo, 'destructivo', de su resistencia a la deformación y a la fractura *in vitro* (es decir: fuera del cuerpo).

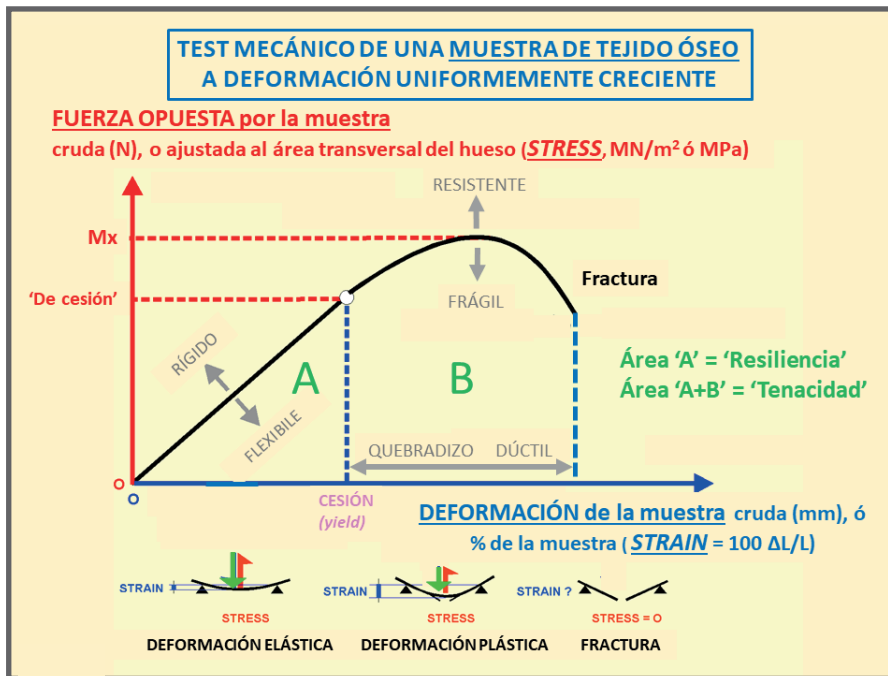


Figura 2-14. Curva típica de 'fuerza/deformación', del tipo de las obtenidas en los tests mecánicos óseos destructivos a tasa de deformación constante.

Estos tests se llevan a cabo ensayando *muestras* óseas aisladas, con máquinas específicamente diseñadas, que proveen *curvas típicas* de 'fuerza/desplazamiento' del material ensayado, como la representada en la gráfica de la **Figura 2-14** (análoga a la que expone la **Figura 1-5**, del **Capítulo 1**, pero *más explícita*). Para efectuar un ensayo mecánico de este tipo, se debe preparar una pieza sólida geoméricamente regularizada (un cubo, un cilindro, un paralelepípedo, etc.) del tejido mineralizado óseo

que se va a ensayar. La pieza debe estar especialmente torneada para homogenizar su sección en toda su longitud, a favor de la orientación de sus fibras, que no deberían dañarse demasiado, para evitar la generación de astilladuras que puedan comportarse como concentradores de stress. Esto permite reducir la influencia de la *forma* del objeto y de la *anisotropía* (direccionalidad) de su macroestructura sobre los resultados.

La muestra se instala en el aparato colocada sobre soportes apropiados, o aprisionada entre pinzas *ad-hoc*, según la forma como se la desea deformar. Luego se hace actuar sobre ella una fuerza relativamente grande mediante un motor, que la deforma de modo *constantemente creciente* en el sentido deseado, *muy por encima* de la capacidad de la estructura para oponerse a ello. La magnitud de la fuerza ejercida por el aparato (no importa su valor *per se*) debe ser suficiente para lograr que la velocidad de deformación, que puede ser relativamente baja (test de carga 'estática') o alta (test de 'impacto'), *no varíe* durante todo el ensayo. Es decir, que se trata de ensayos *a tasa constante de deformación* (no de carga). El objetivo del test es *graficar la relación cambiante* entre la *deformación* de la pieza (*x*) y la *fuerza* que la misma ejerce sobre los apoyos del aparato (*y*), en forma *dependiente de la reactividad mecánica de la estructura del hueso*, pero *independiente* de la fuerza de carga. La situación es equiparable a la planteada para explicar las propiedades mecánicas de los huesos enteros en el **Capítulo 1 (Figura 1-5)**.

La figura esquematiza el ensayo de una barra de tejido óseo mineralizado lamelar, torneada como un cilindro regular, con su eje mayor coincidente con la dirección de sus fibras, sometida a una deformación creciente en flexión 'a 3 puntos' (con apoyos laterales y carga al centro - panel inferior de la figura). El ensayo se registra en forma computada, como una gráfica de 'fuerza (*y*) / desplazamiento (*x*)' similar a la de la **Figura 1-5**. En las abscisas se representa el *desplazamiento constante* del elemento deformador, que *refleja directamente la deformación (strain)* que presenta la muestra. En este caso, el desplazamiento corresponde a la *flecha del arco* formado por la muestra al deformarse (abajo, en azul), no exactamente como una relación $\Delta L/L$; pero el software del aparato neutraliza automáticamente esa dificultad en forma adecuada a sus algoritmos de cálculo. En las ordenadas se expresa la *fuerza F* 'opuesta' por la pieza ensayada (abajo, flechas rojas) *a causa de la deformación* producida en su estructura (**Capítulo 1**), *ejercida sobre los apoyos*,

que es *lo único que el aparato realmente mide*. Como las áreas óseas transversales imaginarias sobre las que actúan las fuerzas (difíciles de calcular, especialmente en este caso) varían muy poco durante el ensayo, esta fuerza es prácticamente asimilada al *stress* óseo (= F/A) involucrado (abajo, flechas verdes).

La **Figura 2-15** muestra con más detalle la evolución de la fuerza F (y) en función del desplazamiento (x) durante todo el procedimiento. Fuerza y desplazamiento son asimilables, respectivamente, al *stress* y al *strain* manifestados, representando la evolución del *stress* (en rojo) hacia arriba, y la del *strain* (en azul) hacia abajo.

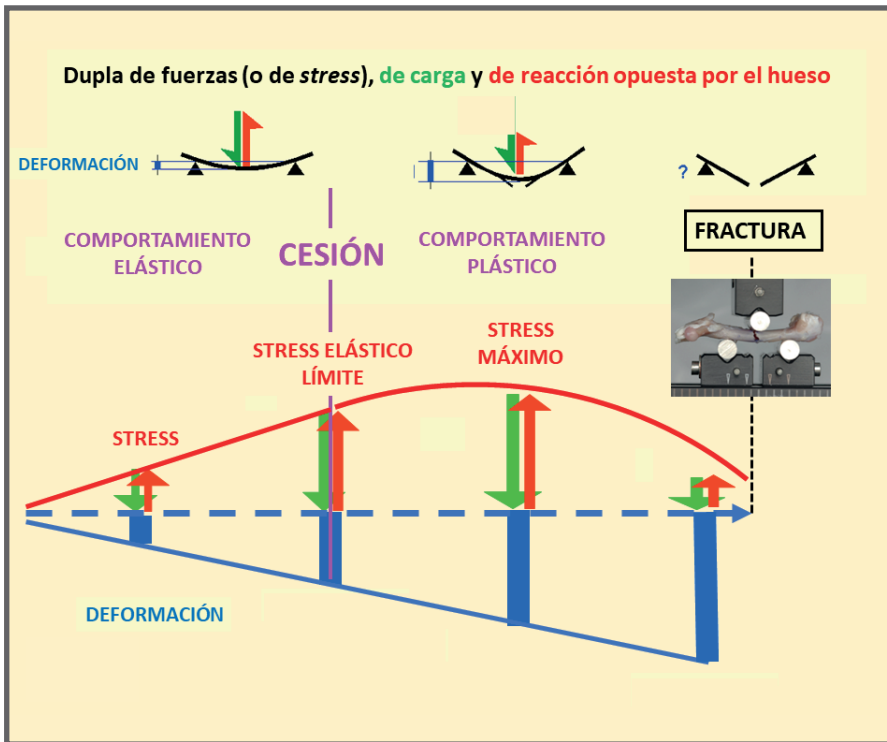


Figura 2-15. Esquema análogo al de la Figura 2-14, de una curva ideal de 'fuerza (stress)/desplazamiento (deformación)', que muestra el crecimiento del stress en función de la deformación, como curvas separadas.

En base a las **Figuras 2-14 y 2-15**, las dos fases sucesivas de deformación de la pieza ósea durante el test se pueden describir como sigue, en forma muy similar a como se hizo para la **Figura 1-5, Capítulo 1**:

- **La fase inicial, 'elástica'**, muestra una *relación lineal* entre el desplazamiento (deformación, *strain*, x) y la fuerza involucrada F (*stress*, y). La linealidad de la relación expresa un comportamiento 'elástico' de la pieza. Estas características reflejan la *integridad física* de la pieza en esta fase; es decir, la *ausencia de resquebrajaduras*. Este comportamiento continúa manifestándose hasta la producción de las primeras resquebrajaduras (punto de cesión, o *yield point*), dando lugar a la fase siguiente.

- **La fase final, 'plástica'**, muestra, a partir del punto de cesión, una *relación no lineal* entre desplazamiento (*strain*) y fuerza (*stress*). Esto ocurre porque, desde entonces, la fuerza F 'opuesta' por la pieza va creciendo *más lentamente que antes*, por la acumulación y el crecimiento de las resquebrajaduras, a medida que *umenta en forma siempre constante* el desplazamiento (*strain*) del dispositivo que la deforma. Este comportamiento 'post-yield' expresa el *deterioro creciente de la eficiencia mecánica* de la pieza. El crecimiento cada vez más lento de la curva culmina al alcanzarse un máximo, correspondiente a la *fuerza máxima* (F_{max} en la **Figura 2-14**, 'Mx'; o 'stress máximo' en la **Figura 2-15**) que puede 'oponer' la pieza ósea en toda la prueba. Este *stress ya no podrá ser mayor* ante el avance siempre constante de la deformación, porque la deteriorada elasticidad de la pieza no lo permitirá. En consecuencia, luego de alcanzado ese máximo, la curva *desciende*, reflejando el referido deterioro creciente de la pieza (*menos stress* en juego, pese a la *mayor* deformación). Al principio, el *stress* decae en forma relativamente lenta, pero luego lo hace más o menos abruptamente, hasta llegar a cero en el momento en que ocurre la separación de la muestra en fragmentos, porque entonces la muestra ya no puede 'oponer' *ninguna* fuerza al dispositivo que la deforma.

La curva de la **Figura 2-14** provee valores continuos del desplazamiento de la pieza (x) y de la fuerza opuesta por la misma sobre los apoyos (y). A partir de estos valores se puede calcular la relación 'fuerza/desplazamiento' de la pieza, simplemente como la pendiente ($y/x = F/d$) de la parte inicial, elástica, de la gráfica obtenida. Esta relación, constante para cualquier punto de ese tramo de la curva, expresará la *rigidez de la pieza* ensayada durante el período elástico. Como el nivel de complejidad correspondiente a la pieza ensayada es el *tisular*, la rigidez determinada se considera '*intrínseca*' del tejido mineralizado, y se asimila, directamente, su

'módulo de elasticidad' (**Capítulo 1**). Una *mayor pendiente* de la curva indicaría que la pieza opondría más fuerza por cada unidad de deformación que se le induce, y, por lo tanto, mostraría una *mayor rigidez específica*; y *viceversa*.

También durante esta fase, el *área bajo la curva* de 'carga/deformación' (que es una función del *producto* entre los valores 'y' (fuerza) y 'x' (distancia); es decir, un *trabajo*) equivale a la 'resiliencia' del tejido (que es justamente la *energía necesaria* para efectuar ese trabajo).

La *velocidad (tasa) de deformación* de la muestra en los tests destructivos puede ser tanto lenta (carga 'estática') como relativamente alta (ensayo de 'impacto'), dependiendo del objetivo de la prueba. La tasa de deformación juega mecánicamente en las determinaciones. La rigidez 'intrínseca' (módulo elástico) de los tejidos óseo, cartilaginoso y colágeno usualmente aumenta en proporción con ella: a mayor impacto, mayor rigidez. Recuérdese la enorme intensidad del impacto de un cuerpo en caída libre desde gran altura sobre el mar, comparable a la producida al colisionar contra una superficie sólida.

El valor de F alcanzado al punto de cesión (*stress 'de cesión', stress elástico límite*; **Figura 2-14**) y el máximo valor alcanzado luego de ese punto, es decir, en todo el test (*stress máximo, Mx*), indican, respectivamente, la 'carga elástica límite' del tejido (*'limit elastic load' of the tissue*) y la 'máxima carga soportada' por la pieza (*'ultimate load' of the tissue*) en las condiciones ensayadas. Ambos valores expresan diferentes facetas de la resistencia *del tejido óseo* a la carga y a la fractura. En términos de *stress*,

- el valor de *stress 'de cesión'* es el máximo soportado elásticamente por el tejido, y
- el *stress Mx* expresa la máxima 'resistencia' del tejido a ser deformado en toda la prueba.

El *stress Mx* es equiparable, con poco error, a la 'carga de fractura' del tejido en las condiciones ensayadas (*tissue ultimate load, tissue fracture load*); o, más arriesgadamente, a la 'resistencia del tejido' (*tissue ultimate strength*, o, directamente, *tissue fracture strength*). La determinación del *stress Mx* es la *mejor aproximación que se puede obtener directamente* de la 'resistencia' de la muestra de tejido

mineralizado en *las condiciones ensayadas*. Normalmente, el valor de *stress* 'de cesión' ronda entre un 50% y un 85% del valor M_x para el tejido óseo lamelar, en el sentido correspondiente a la disposición espacial de su microestructura. Nótese que *todo* lo determinado en el test depende, siempre, de las *condiciones geométricas* en las que se efectúa la deformación de la pieza, que deben especificarse siempre en la descripción de sus resultados.

Durante el período *plástico*, el valor de abscisa de la curva representa la 'ductilidad' del tejido (**Figura 2.14**, flecha gris de dos puntas sobre el eje x).

El *área total* ($A+B$) comprendida bajo la curva original, producto de la fuerza F por el *desplazamiento* d , que da como resultado un *trabajo*, representa el total de la *energía absorbida* ($EA = F \times d$) por la pieza durante su deformación. Este cálculo puede efectuarse para el total de la curva (área $[A+B]$, EA total, EA_{tot}), como estimación de la *tenacidad de la pieza*, o bien para la fase elástica (área 'A', que representa la 'resiliencia' de la pieza, EA_{el}) y para la plástica (área 'B', EA_{pl}) por separado. A su vez, los resultados pueden expresarse en valores absolutos (EA_{tot} , EA_{el} , EA_{pl}), en N.m, o relativos al volumen óseo ensayado (EA_{tot}/vol , EA_{el}/vol , EA_{pl}/vol), en N.m/cm³, aproximando en este último caso la *tenacidad específica del tejido óseo* (siempre, en las condiciones ensayadas).

Como la pieza testeada fue previamente regularizada para minimizar la participación de su forma en las determinaciones, los valores obtenidos en el test 'para la pieza', ajustados como *stress* (y), y como *strain* (x), se consideran válidos también 'para el tejido óseo mineralizado', en su calidad de *material compuesto*, en las condiciones ensayadas. Esta asimilación, sin embargo, sólo será válida en tanto el test haya tenido en cuenta la influencia de la *direccionalidad* de las microestructuras fibrilares complejas del tejido (deformación 'a favor' o 'discordante' con la 'trama del tejido'). Recuérdese la *alta anisotropía* de la microestructura del tejido mineralizado.

No es posible medir directamente el *stress* del tejido óseo en forma única para cualquier modo de deformación. Pero, mediante fórmulas especiales, adaptadas a cada tipo de deformación,

1. los valores de fuerza F 'opuesta' por la pieza que proveen las curvas de 'fuerza/desplazamiento' (F/d) se pueden expresar (como

se hizo en la gráfica) por unidad de área A de sección de la muestra transversal a la fuerza F ($y \Rightarrow F/A = stress$); y

2. los valores de 'desplazamiento' se pueden transformar, como también se hizo en la gráfica, en 'deformación relativa' de la pieza, como una relación entre el acortamiento o el alargamiento ΔL producido y la longitud de reposo L (entre apoyos) considerada ($x \Rightarrow \Delta L/L = strain$), determinable directamente por medición, o aplicando fórmulas *ad-hoc*.

De esta forma, se pueden obtener valores de *stress* y de *strain* para cualquier punto de la curva, así como transformar la curva completa de F/d en una similar de 'esfuerzo/ deformación relativa', o, en buen romance, de '*stress/strain*' = $(F/A) / (\Delta L/L)$. La relación *stress/strain* (muy similar a la que expresa la curva obtenida directamente a partir del test) es muy importante, porque la pendiente (constante) de su parte recta, previa al punto de cesión, expresa la *rigidez intrínseca* (módulo elástico) *del tejido* que constituye la pieza, en las condiciones ensayadas.

Los tests mecánicos destructivos pueden efectuarse para cualquier tipo de deformación, y aplicando cualquier geometría (posicionamiento de la pieza), con diferentes fórmulas para los cálculos de *stress* y *strain* en cada caso. Las piezas ensayadas pueden también ser fragmentos de tejido óseo tomados de sitios variables, incluyendo muestras biopsias para histomorfometría, siempre que el material que constituya la pieza sea macroscópicamente *compacto y homogéneo*, sin macroporos ni otros concentradores de *stress* visibles, y esté geoméricamente regularizado. Pero, en estos casos, debe tenerse en cuenta que la *direccionalidad* del ensayo debe coincidir con la de las fuerzas actuantes naturalmente sobre el hueso, conforme el entorno ecológico mecánico del individuo del cual se tomó la muestra. O bien, corresponderse con la hipotética dirección de las cargas *no habituales* que eventualmente *podrían fracturar* al hueso estudiado. De otro modo, el análisis carecería de sentido práctico.

Cuando se aplican tests como estos a huesos enteros, o a partes de huesos con estructuras integradas en arreglos trabeculares y corticales combinados, como se refirió en el **Capítulo 1**, las curvas obtenidas son similares a las que se obtienen de muestras óseas aisladas. Sin embargo, su interpretación difiere, porque los datos reflejarán el comportamiento *estructural* óseo a nivel de complejidad

de *órgano* (no ya de tejido), con una *geometría mucho más compleja*. De todos modos, aún en esos casos, las propiedades *intrínsecas del tejido* óseo pueden también aproximarse por cálculo; pero, en general, se prefiere su determinación directa como se especificó más arriba. Trataremos con más precisiones los tests para huesos enteros en el **Capítulo 4**.

b. Indentación

Se están desarrollando otras metodologías *in vitro*, capaces de medir la *dureza* (ver **Capítulo 1**) de muestras de hueso trabecular o cortical, mediante su ***indentación*** (compresión con un elemento punzante para relacionar la fuerza ejercida con la geometría del pozo producido) a niveles micro o nanométricos (*micro-hardness, nano-indentation*). Ya anticipamos que la dureza no es una propiedad biomecánicamente relevante en Osteología; pero también es cierto que, a partir de estos datos, podría derivarse, con ciertos recaudos, la *rigidez específica* (módulo elástico) del tejido óseo compacto. No estamos todavía en condiciones de evaluar la representatividad mecánica de estas técnicas, ni su aptitud para combinar sus resultados en forma de índices integrados de resistencia ósea a nivel de *órgano*; aunque la misma está parciamente avalada en la literatura.

c. Histomorfometría de biopsias de cresta ilíaca sin decalcificar.

Importante: En histomorfometría, las áreas de los cortes, obviamente medidas en 2D (mm^2) se expresan en la práctica como 'volúmenes' en 3D (mm^3) por considerarse que un espesor imaginario 'unitario' del corte, de 1 mm, no alteraría significativamente la forma ni las dimensiones captadas por la imagen.

Este método invasivo, que puede efectuarse in vivo (aunque su indicación está restringida por su agresividad), puede evaluar el grado de mineralización de la matriz ósea, determinando las siguientes variables en cada corte:

- El *volumen de hueso mineralizado*, con referencia al hueso trabecular o total: Área de corte de hueso compacto mineralizado/área de corte de hueso compacto trabecular o total, mineralizado o no (*Mineralized bone volume/Total bone volume, MnBV/BV, %*), que expresa la proporción de tejido óseo compacto trabecular o total que se encuentra mineralizada.

- El *volumen relativo de osteoide*, con referencia al hueso trabecular o al total: Área de corte de tejido osteoide/área de corte de tejido óseo trabecular o total, mineralizado o no (*Osteoid volume/bone volume, OV/BV, %*).

La mineralización de la matriz ósea, así evaluada, puede ofrecer una estimación indirecta de la calidad mecánica del tejido óseo compacto, en función de la relación referida, prácticamente lineal, entre su mineralización y su 'rigidez específica'. Pero la forma de expresión de los datos no permite el cálculo directo de la densidad total o mineral del tejido, que sería la variable que ofrecería el necesario correlato biomecánico. Lamentablemente, el método no permite evaluar la participación de otros determinantes microestructurales de la calidad mecánica del tejido óseo compacto.

Adicionalmente, la histomorfometría puede reconocer la presencia de elementos patológicos que podrían alterar la calidad mecánica del tejido óseo resistivo, como hueso u osteoide tramado, fibrosis peri-trabecular, depósitos de aluminio, de hierro o de amiloide, cristales de oxalato de calcio, etc. Y, además, puede evaluar el grado de desorganización microestructural de la matriz colágena en enfermedades como la de Paget, el hiperparatiroidismo, y otras.

II. Métodos no invasivos.

a. *Ultrasonometría ósea*

Una metodología no-invasiva para determinar la calidad mecánica global del tejido óseo compacto cortical in vivo podría ser la *ultrasonometría* de la *velocidad de propagación* (no la 'atenuación') del sonido (en inglés: *speed of sound, SOS*; no *broadband ultrasound attenuation, BUA*). Se determina a lo largo de algunas cortezas accesibles no-invasivamente a los electrodos de superficie del aparato, como la cara interna de la tibia, la metáfisis distal del radio, o las falanges de las manos. Los aparatos que determinan la SOS expresan sus resultados directamente en unidades de *rigidez (stiffness)*. Sin embargo, cabe efectuar dos observaciones a esta pretensión: - Por un lado, la variable determinada no constituye una *rigidez*, sino una *velocidad*,

cuya complicada correlación con la verdadera rigidez del tejido requiere mayor investigación y validación clínica.

- Por otro lado, la determinación involucra también la participación de *otros factores* estructurales óseos, independientes de la rigidez específica del tejido cortical, que también pueden afectar la SOS, como la presencia de poros o resquebrajaduras. Esto podría ser ventajoso, porque esos factores aportan también a la *calidad mecánica integral* del tejido óseo compacto, que es en realidad lo que más interesa conocer; pero su inclusión tiende a desvirtuar la correlación entre velocidad y rigidez que se toma como base para justificar el método.

La potencialidad de esta metodología merece una evaluación más cuidadosa, que idealmente debería combinar sus resultados con otros obtenidos no-invasivamente, de variables biomecánicamente complementarias del tejido óseo compacto, como intentaremos fundamentar en el **Capítulo 3**.

b. Tomografía computada cuantitativa ósea

Más difundidas, y probablemente más confiables que la determinación ultrasónica de la SOS, son las mediciones de **alguna forma de densidad** del tejido óseo compacto, *lo más aproximadas posible a la d_{ap} cortical*, que pueden efectuarse aplicando **recursos absorciométricos tomográficos**. Destaca en este campo la tomografía computada cuantitativa (TCC; *en inglés, QCT*), en sus variedades 'axial' (clásica, TAC; *en inglés, CAT, ó aQCT*) y 'periférica' (*en inglés, peripheral QCT; clásicamente, pQCT*). La pQCT también se puede efectuar a niveles más altos de resolución (micro-pQCT, micro-CT, μ CT; corrientemente, *'high-resolution pQCT', HR-pQCT*). Un problema común a todos los procedimientos absorciométricos para estimar la d_{ap} cortical o trabecular, es que sólo determinan la *absorción del haz de radiación que atraviesa el tejido óseo por los átomos de minerales* (predominantemente Ca y P, pero también otros, y no todos) que constituyen los cristales. Esto determina que los valores que se obtienen *no correspondan* a la d_{ap} del tejido atravesado, sino a lo que se conoce como '*densidad mineral volumétrica*' (vDMO), que resultan considerablemente *menores*.

Para determinaciones osteológicas de uso clínico, la forma clásica de QCT axial (aQCT) no resulta práctica, por su alta irradiación, baja resolución, y costo. Sin embargo, se la utiliza para las vértebras,

porque las demás formas de tomografía están limitadas a campos más pequeños, que no acceden al esqueleto axial humano. Para el esqueleto *periférico* humano (clásicamente, antebrazos y piernas) se prefiere la pQCT, relativamente económica y prácticamente no radiante, cuya resolución es suficiente para aproximar algunos diagnósticos confiables, según veremos en adelante. Algunos aparatos de pQCT permiten acceder también a la cabeza y al cuello.

La HR-pQCT, procedimiento relativamente lento y radiante, pero capaz de proporcionar resoluciones quasi-histomorfométricas, y análisis integrados directos de la resistencia estructural ósea simulada, está por el momento confinada a estudios de muñecas y tobillos; pero está destinada a imponerse en muchos aspectos, porque sus datos son importantes para estudios clínicos controlados con presupuestos suficientes.

Las determinaciones clínicas empleando cualquier forma de QCT siempre analizan 'rodajas' del cuerpo o de los miembros del individuo estudiado, de espesor constante y conocido (generalmente, 2-2.5 mm), a partir de las cuales se pueden efectuar mediciones de tipo *volumétrico*. Como el recurso, al fin y al cabo, es *absorciométrico* (similar al empleado en la DEXA), la variable determinada siempre es una *absorbancia de radiación* (generalmente rayos X). Pero esa absorbancia puede transformarse, empleando *fantomas* de referencia, en datos de *contenido mineral*. Este mineral consiste generalmente en fosfatos de calcio, acompañados de cantidades mucho menores de otros minerales de peso similar, cuya participación como componentes se ignora, pero que se *suman* en el resultado. De este modo, como las 'rodajas' tomográficas son de espesor conocido, pueden obtenerse valores *volumétricos* de 'contenido mineral óseo' (vCMO; en inglés, *volumetric Bone Mineral Content, vBMC*). A su vez, los datos de vCMO, divididos por el volumen calculable del área ósea de la rodaja, proveen los *datos también volumétricos de 'densidad mineral ósea'* que antes referimos como 'densidad mineral volumétrica', vDMO (en inglés, *volumetric Bone Mineral Density, vBMD*).

Una ventaja importante de la tomografía ósea es que sus datos pueden calcularse tanto para el hueso total (vDMO total) de la rodaja, como también para las regiones de hueso cortical o trabecular por separado (vDMO cortical, vDMO trabecular), con las mismas connotaciones biomecánicas que señalamos antes para las densidades óseas volumétricas (d_{ap}) cortical y trabecular (**Figura 2-6**).

En particular, la vDMO *cortical* medida por pQCT puede evaluar la calidad mecánica del tejido óseo compacto, porque, con algunos recaudos, es *homologable* a la d_{ap} del mismo tejido que referimos más arriba. Sin embargo, no debe confundirse con ella, porque la d_{ap} toma en cuenta *la totalidad* de los elementos del tejido óseo mineralizado, mientras la vDMO *sólo incluye los minerales absorciométricamente determinados* en ese tejido, desechando todos los demás componentes microestructurales. Por esta razón, los valores de vDMO cortical tomográfica tienen un máximo posible normal de alrededor de 1,20 g/cm³, bastante más bajo que el de la d_{ap} del mismo tejido, que es de alrededor de 1,80 g/cm³ (**Figura 2-6**).

En la práctica, dentro del rango usual de valores determinados, se puede aceptar una *proporcionalidad constante* entre los valores de vDMO y de d_{ap} corticales. Por lo tanto, la vDMO *cortical* tomográfica puede considerarse *representativa de ambas, la d_{ap} y la rigidez intrínseca* (módulo elástico) del tejido óseo compacto, *siempre y cuando se pueda también asumir que los demás componentes microestructurales no-minerales están normales, y que no intervienen significativamente en la determinación de esa propiedad en el volumen de hueso estudiado* (circunstancia bastante probable en la práctica). En todo caso, la vDMO cortical tomográfica puede tomarse como un *referente no-invasivo aceptable* de la rigidez específica del tejido óseo compacto, con valor comparativo para estudios intergrupales o de monitoreo terapéutico, en los cuales esa imprecisión se auto-elimina.

Una *limitación importante* del análisis tomográfico del hueso cortical es que sólo puede tomarse por seguro lo que el aparato mide directamente, que son los datos de vCMO y de área o de volumen de la rodaja ósea (con la definición asequible). Los datos de vDMO cortical sólo son confiables cuando el espesor de la corteza supera los 2 mm, en la aQCT clásica, o los 2 pixels de pantalla, por pQCT. Un error común derivado de esta dificultad es el 'efecto de volumen parcial' (*partial volume effect, PVE*), derivado de la inclusión o no de pixels parcialmente ocupados por tejido mineralizado en el área ósea de la imagen. Este defecto es importante cuando las cortezas son muy delgadas, y tiende en general a *reducir* artificialmente los valores de vDMO. Un algoritmo desarrollado por nuestro colaborador Jörn Rittweger del *German Space Center (DLR, Colonia, Alemania)* permite corregir el PVE de los datos de vDMO para cortezas delgadas; pero produce cierta *sobreestimación* de los valores reales, que hay que tener en cuenta.

Importante: Ningún recurso absorciométrico (ni DEXA ni QCTs) distingue entre una vDMO reducida por un déficit de tejido mineralizado por lo demás normal (osteopenia), o por una escasa mineralización de una masa tisular normal (osteomalacia). Para la tomografía, es lo mismo un píxel conteniendo 80% de hueso con densidad mineral normal y 20% de médula, que otro conteniendo 100% de hueso con 80% de la densidad mineral normal.

c. Absorciometría ósea de proyección, de doble haz de rayos X (densitometría ósea, DEXA)

La densitometría ósea corriente (DEXA) es la metodología más difundida y mejor estandarizada y referenciada para medir la masa de mineral presente (contenido mineral óseo, CMO; en inglés, *Bone Mineral Content, BMC*) en el *área de proyección* de regiones críticas del esqueleto, como la columna lumbar, el fémur proximal, y las muñecas, y aun en el cuerpo entero y sus regiones (cabeza, tronco, miembros). Pero, lamentablemente, ni el CMO absoluto así obtenido, ni su expresión por *unidad de área ósea proyectada* (densidad mineral ósea de proyección, o 'areal'; aDMO, ó directamente DMO; en inglés, *areal Bone Mineral Density, aBMD*, o directamente *bone mineral density, BMD*) pueden estimar, directa ni indirectamente, *ninguna propiedad mecánica* de la matriz ósea mineralizada ni del tejido óseo integrado. Por encima de esas limitaciones, la DEXA tampoco puede analizar separadamente los tejidos cortical y trabecular. Por estas razones, pese a las múltiples evidencias indirectas publicadas en contrario, ni los datos de CMO ni los de DMO en cualquiera de sus formas presentan el necesario correlato mecánico como para considerarse representativos genuinos de la rigidez, la tenacidad ni la resistencia óseas. Y esto tiene validez tanto a nivel tisular, como aquí nos interesa, como a nivel orgánico, según analizaremos con más detalle en el **Capítulo 4**.

*Es más fácil desintegrar un átomo
que un prejuicio.*

Albert Einstein

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

• Abueidda D et al. Modeling of stiffness and strength of bone at manoscale. *J Biomech Eng*, doi: 10.1115/1.4036314, 2017.

• Akhter M, Recker R. High resolution imaging in bone tissue research - Review. *Bone*, doi: 10-1016/j.bone.2020.115620, 2020.

• Ashman R, Rho J. Elastic modulus of trabecular bone material. *J Biomech* 21; 172, 1988.

• Bala Y, Seeman E. Bone's material constituents and their contribution to bone strength in health, disease, and treatment. *Calcif Tissue Int* 97; 308, 2015.

• Bergot C et al. The degree and distribution of cortical bone mineralization in the human femoral shaft change with age and sex in a microradiographic study. *Bone* 45; 435, 2009.

• Bhadada S, Rao S. Role of phosphate in biomineralization. *Calcif Tissue Int*, doi: 10.1007/s00223-020-00729-9, 2020.

• Boskey A, Recker R et al. Examining the relationships between bone tissue composition, compositional heterogeneity, and fragility fracture: A matched case controlled FTRI study. *J Bone Miner Res* 31; 1070, 2016.

• Burr D. Changes in bone matrix properties with aging. *Bone* 120; 85, 2019.

• Cui F et al. Self-assembly of mineralized collagen composites. *Mat Sci Eng R* 57; 1, 2007.

• Currey J. The relationship between the stiffness and the mineral content of bone. *J Biomech* 2; 477, 1969.

• Currey J. The effect of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone. *J Biomech* 21; 131, 1988.

• Currey J. The toughness of bone is usually attributed to its collagen, but how does it work? *Nature* 414; 699, 2001.

• Depalle B et al. The different distribution of enzymatic collagen cross-links found in adult and children bone result in different mechanical behavior of collagen. *Bone* 110; 107, 2018.

• Donnelly E. Methods for assessing bone quality. *Clin Orthop Relat Res* 469; 2128, 2011.

• Duboeuf F, Boivin G et al. Bone quality and biomechanical function: A lesson from human ossicles. *Bone* 73; 105; 2015.

• Farlay D, Delmas P, Boivin G et al. Mineral maturity and crystallinity index are distinct characteristics of bone mineral. *J Bone Miner Metab* 28; 433, 2010.

• Fratzl P, Weinkamer R. Nature's hierarchical materials. *Progr Mater Sci* 52; 1263, 2007.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- *Fratzl P (ed). Collagen: Structure and Mechanics. Springer, Berlín, 2008.*
- *Fratzl P. When the cracks begin to show. Nature Mater 7; 610, 2008.*
- *Fyhrie D, Christiansen B. Bone material properties and skeletal fragility. Calcif Tissue Int 97; 213, 2015.*
- *Gallant M, Allen M, Burr D et al. Reference-point indentation correlates with bone toughness assessed using whole-bone traditional mechanical testing. Bone 52; 301, 2013.*
- *Garnero P. The role of collagen organization on the properties of bone. Calcif Tissue Int 97; 229, 2015.*
- *Giangregorio L, Gordon C et al. Measuring apparent trabecular density and bone structure using pQCT at the tibia: Precision in participants with and without spinal cord injury. J Clin Densitom 16; 139, 2013.*
- *Granke M et al. Identifying novel clinical surrogates to assess human bone fracture toughness. J Biomech 47; 2504, 2014.*
- *Granke M et al. The role of water compartments in the material properties of cortical bone. Calcif Tissue Int 97; 292, 2015.*
- *Grassi L, Isaksson H. Extracting accurate strain measurements in bone mechanics: A critical review of current methods. J Mech Behav Biomed Mater, doi: 10-1016/j.jmbbm.2015.06.006, 2015.*
- *Greenwood C, Rogers K, Zioupos P et al. Towards new material biomarkers for fracture risk. Bone 93; 55, 2016.*
- *Groll O, Willnecker J et al. Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with pQCT. Skeletal Radiol 28; 696, 1999.*
- *Hangartner T, Gilsanz V. Evaluation of cortical bone by computed tomography. J Bone Miner Res 11; 1518, 1996.*
- *Hansen U, Zioupos P, Currey J et al. The effect of strain rate on the mechanical properties of human cortical bone. J Biomech Eng 130, doi: 10.1115/1.2838032, 2008.*
- *Helgason B, Viceconti M et al. Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: A literature review. Clin Biomech 23; 135, 2008.*
- *Hernández C et al. Quantitative relationships between microdamage and cancellous bone strength and stiffness. Bone 66; 205, 2014.*
- *Holloway-Kew K, Diez-Pérez A et al. Associations between parameters of pQCT and bone material strength index. Bone 155; 116268, 2022.*
- *Hou F, Fyhrie D et al. Human vertebral body apparent and hard tissue stiffness. J Biomech 31; 1009, 1998.*
- *Jenkins M, Hart N, Rantalainen T et al. Reliability of upper-limb diaphyseal mineral and soft-tissue measurements using pQCT. J Musculoskelet Neuron Interact 18; 438, 2018.*
- *Juszczyk M, Cristofolini L, Viceconti M et al. Accurate in vitro identification of fracture onset in bones: Failure mechanism of the proximal human femur. J Biomech 46; 158, 2013.*
- *Katsamenis O et al. Toughness and damage susceptibility in human cortical bone is proportional to mechanical inhomogeneity at the osteonal level. Bone 76; 158, 2015.*

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Louis O, Willnecker J et al. Cortical mineral content of the radius assessed by pQCT predicts compressive strength on biomechanical testing. *Bone* 16; 37, 1995.
- Luo Y, Wu X. Bone quality is dependent on the quantity and quality of organic-inorganic phases. *J Med Biol Eng* 40; 273, 2020.
- Mashiatulla M et al. Validation of cortical bone mineral density distribution using micro-computed tomography. *Bone* 99; 53, 2017.
- Müller R. Hierarchical microimaging of bone structure and function. *Nat Rev Rheumatol* 5; 373, 2009.
- Nijs J, Dequeker J et al. Diagnostic sensitivity of pQCT measurements at ultradistal and proximal radius in postmenopausal women. *Bone* 22; 659, 1998.
- Paschalis E, Shane E, Lyritis G, Skarantavos G, Boskey A et al. Bone fragility and collagen cross-links. *J Bone Miner Res* 19; 2000, 2004.
- Ramchand SK, Seeman E. The influence of cortical porosity on the strength of bone during growth and advanced age. *Curr Osteoporos Rep*, doi: 10.1007/s11914-018-0478-0, 2018.
- Rantalainen T, Nikander R, Heinonen A, Daly R, Sievänen H. An open-source approach for regional cortical bone mineral density analysis. *J Musculoskelet Neuron Interact* 11; 243, 2011.
- Reilly D, Burstein H. The elastic and ultimate properties of compact bone tissue. *J Biomech* 8; 393, 1975.
- Rho J, Turner C et al. Young's modulus of trabecular and cortical bone material: ultrasonic and microtensile measurements. *J Biomech* 26; 111, 1993.
- Richtie R et al. Plasticity and toughness in bone. *Phys Today. Amer Inst of Physics*, 2009.
- Rittweger J, Felsenberg D et al. Adjusting for the partial volume effect in cortical bone analysis of pQCT images. *J Musculoskelet Neuron Interact* 4; 436, 2004.
- Roschger P, Paschalis E, Fratzl P, Klaushofer K. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone* 42; 456, 2008.
- Rozental T, Bouxsein M et al. Bone material strength index as measured by impact microindentation in postmenopausal women with distal radius and hip fractures. *J Bone Miner Res* 33; 621, 2018.
- Sadoughi S et al. Effect of variations in tissue-level ductility on human vertebral strength. *Bone* 137; 115445, 2020.
- Schaffler M, Burr D. Stiffness of compact bone: Effects of porosity and density. *J Biomech* 21; 13, 1988.
- Schneider P, Borner W. Periphere quantitative computertomographie zur Knochenmineralmessung mit einem speziellen QCT scanner. *Fortschr Roentgenstr* 145: 292, 1991. (Pimera referencia de pQCT, por sus creadores alemanes)
- Schneider P, Tysarczyk-Niemeyer G, Ziegler R, Reiners C et al. Multicenter German reference data base for pQCT. *Technol Health Care* 3; 69, 1995.
- Serep-Ferlenguez Z, Schaffler M et al. Bone microdamage, remodeling and bone

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

fragility: How much damage is too much damage? BoneKey Rep 4, Art Nr 644, 2015.

- Sievänen H, Kannus P, Heinonen A, Vuori I et al. pQCT in human long bones: evaluation of in vitro and in vivo precision. *J Bone Miner Res 13; 871, 1998.*

- Stock S. The mineral-collagen interface in bone. *Calcif Tissue Int 97; 262, 2015.*

- Turner C. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int 13; 97, 2002.*

- Turner C et al. The elastic properties of trabecular and cortical bone tissues are similar: Results from two microscopic measurement techniques. *J Biomech 32; 437, 1999.*

- Van der Linden J, Weinans H. Effects of microarchitecture on bone strength. *Curr Osteoporos Rep 5; 56, 2007.*

- Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas P. The role of collagen in bone strength. *Osteoporos Int 17; 319, 2006.*

- Wagermaier W, Klaushofer K, Fratzl P. Fragility of bone material controlled by internal interfaces. *Calcif Tissue Int 97; 201, 2015.*

- Wagner D et al. Deriving tissue density and elastic modulus from microCT bone scans. *Bone 49; 931, 2011.*

- Wang W, Elbanna A. Crack propagation in bone on the scale of mineralized fibrils: Role of polymers with sacrificial bonds and hidden length. *Bone 68; 20, 2014.*

- Weiner S, Traub W, Wagner H. Lamellar bone: Structure-function relations. *J Struct Biol 126; 241, 1999.*

- Weiner S et al. High-resolution 3D structures of mineralized tissues in health and disease. *Nat Rev Endocrinol 17; 307, 2021.*

- Wong AK, Gordon C, Adachi J et al. A trimodality comparison of volumetric bone imaging technologies. Part I: Short-term precision and validity. *J Clin Densitom*, doi: 10.1016/j.jocd.2014.07.005, 2014.

- Young MF. Skeletal Biology: Where matrix meets mineral. *Matrix Biol 52-54; 1, 2016.*

- Zhang W et al. Hierarchical self-assembly of nano-fibrils in mineralized collagen. *Chem Mater 15; 3221, 2003.*

CAPÍTULO 3

EL PROBLEMA DE LA CALIDAD DEL DISEÑO ARQUITECTÓNICO ÓSEO



*'Vista a la izquierda 'es lo mismo que 'vista a la derecha',
sólo que todo lo contrario.*

Proverbio militar

SUB-ÍNDICE

- Ventajas biomecánicas de un 'segundo nivel' de anisotropía.
- Mecanismos posibles de distribución y redistribución del tejido mineralizado.
 - I. Aporte de la modelación.
 - II. Aporte de la remodelación.
- Integración de la modelación y la remodelación en términos de diseño óseo.
- Constitución de los patrones estructurales cortical y trabecular del tejido.
- Relevancia mecánica de los arreglos cortical y trabecular.
- Evaluación de la modelación y la remodelación.
 - I. Métodos invasivos.
 - II. Métodos no-invasivos.
- Evaluación de la calidad arquitectónica del diseño óseo
 - I. Métodos invasivos.
 - II. Métodos no-invasivos

VENTAJAS BIOMECÁNICAS DE UN 'SEGUNDO NIVEL' DE ANISOTROPÍA

A lo largo de la Evolución, nunca tuvo lugar el desarrollo de huesos 'sólidos', constituidos por masas homogéneas, con ni sin poros o microporos, del tejido mineralizado lamelar cuyas propiedades microestructurales y mecánicas acabamos de caracterizar. Ni siquiera se desarrollaron nunca huesos *geoméricamente homogéneos*, del tipo de los sólidos clásicos o los tubos regulares. Tal vez esas estructuras hubieran resultado *demasiado pesadas* para la locomoción, la vida arbórea, el vuelo, la natación, etc.; y metabólicamente muy costosas, y por eso hubieran presentado un *impacto selectivo negativo*. Pero, además, y más probablemente, esas estructuras hubieran fallado por *inadaptación de su diseño* a los requerimientos mecánicos reales del hueso. De hecho, para cada una de esas actividades de las distintas especies de vertebrados existen diseños óseos particulares, adaptados a sus respectivos nichos ecológicos y hábitos de locomoción, como hemos demostrado hace tiempo en mamíferos y aves^{13,15,16,20}, y, más recientemente, en anuros⁹².

De hecho, los huesos de todos los vertebrados presentaron siempre diseños macro-arquitectónicos *bastante atrevidos*. En los vertebrados superiores, estos arreglos consistieron siempre en las dos únicas formas conocidas de *distribución espacial* de masas de tejido óseo mineralizado 'sólido', generalmente lamelar, con grandes diferencias de porosidad:

- las *cortezas*, que mantienen el carácter 'compacto' del tejido que llamamos 'cortical' (en inglés: *cortical bone, compact bone, cortical tissue*), y que sólo presentan como soluciones de continuidad los referidos *microporos* (lagunas, canalículos), y
- las *tramas trabeculares*, que presentan, además, *macroporos* (soluciones de continuidad visibles directamente, o 'huecos') en una estructura integrada de tipo 'esponjoso', que llamamos 'tejido trabecular' (en inglés: *trabecular bone; spongy bone; cancellous bone*), rellenos de médula ósea.

Esas distribuciones particulares del tejido óseo siempre tendieron a *reducir* su masa al *mínimo imprescindible* para que la rigidez y la tenacidad de la estructura del hueso entero configuraran columnas, vigas o palancas a la vez mecánica y metabólicamente competitivas. Curiosamente, en contra de esta tendencia ancestral a *priorizar*

la calidad del diseño a la masa del tejido, muchos osteólogos procuran *aumentar* la masa ósea de sus pacientes, *desconociendo* su distribución, para prevenir fracturas. Hipócrates observaría esa escena con un dejo de preocupación. Pero, mucho más importante, Natura la observaría con cierto *deseo de venganza*, que ella misma satisfará luego en la práctica clínica, según veremos más adelante, al analizar las ‘vacaciones terapéuticas’ (**Capítulo 9**).

Volviendo a la Tierra, la interpretación correcta de esta situación puede resumirse diciendo que:

La anisotropía (direccionalidad) original del tejido óseo mineralizado, producto del arreglo microestructural combinado de sus componentes a niveles de complejidad molecular y tisular, habría sido convenientemente complementada, durante la Evolución, por un segundo grado de anisotropía (direccionalidad), producto de una distribución espacial del tejido así compuesto en arreglos estructurales corticales y trabeculares (‘huesos’), a nivel de complejidad orgánico.

Análogamente a la Naturaleza, los arquitectos diseñan vigas y columnas constituidas por material compuesto por hierros y cemento, arreglados direccionalmente en su interior (en correspondencia con nuestros niveles *macromolecular* y *tisular*), y luego disponen esas vigas y columnas *como elementos simples de estructuras más complejas*, que constituyen los ‘esqueletos’ de cemento de sus edificios (correspondientes a nuestro nivel *orgánico*). Este ejemplo nos ayuda a distinguir los *dos grados de anisotropía* (direccionalidad) que definen la eficiencia mecánica de las estructuras óseas:

- **La anisotropía (direccionalidad) ‘primaria’, del tejido mineralizado** (sólo lamelar en el humano adulto), expresada a los niveles *molecular* y *tisular* por el arreglo de fibras, cristales y demás elementos (que podríamos asimilar a la del cemento armado de las vigas y columnas), que es la que describimos en el **Capítulo 2**.

- **La anisotropía (direccionalidad) ‘secundaria’, de las cortezas y tramas trabeculares**, expresada a nivel *orgánico* de complejidad por la distribución espacial del tejido (lamelar en el humano adulto) en cortezas y tramas trabeculares (que podríamos asimilar a la del ‘esqueleto’ de vigas y columnas del edificio), que es la que describiremos ahora.

El proceso adaptativo de los esqueletos a sus cambiantes entornos mecánicos durante la Evolución consistió en los conocidos ensambles combinados de arreglos corticales y trabeculares constituidos siempre por tejido lamelar, a nivel de complejidad de *órgano*, que constituyen los *huesos*. El *mecanismo selectivo* de esa adaptación cursó a dos niveles diferentes de complejidad biológica: de *individuo*, y de *especie*. A nivel de *especie*, siguió, en general, la organización esquematizada en la **Figura i-7d (Introducción)**. La forma como se adaptó este proceso al entorno mecánico local del esqueleto de cada *individuo*, representada en el *Eje Ecológico* de esa figura, se analizará en el **Capítulo 5**.

Aquí nos ocuparemos solamente de la naturaleza y del valor arquitectónico de estos arreglos macroestructurales; y en el **Capítulo 5**, analizaremos los mecanismos que hicieron y hacen posible la distribución del tejido óseo que los determina, junto con la *organización* a la que parecen responder su desarrollo, su constitución y su funcionamiento.

MECANISMOS POSIBLES DE DISTRIBUCIÓN Y RE-DISTRIBUCIÓN DEL TEJIDO ÓSEO MINERALIZADO.

La producción y la disposición espacial de los arreglos cortical y trabecular, fuera del proceso de crecimiento endocondral, dependen del trabajo coordinado de osteoblastos y osteoclastos, organizado siempre según alguna de las *dos formas diferentes y excluyentes* de comportamiento del tejido que referimos en el **Capítulo 2**: la *modelación* y la *remodelación*. Ambos procesos contribuyen de distintas maneras a distribuir el tejido óseo en el espacio a los fines que nos ocupan ahora; y a promover el desarrollo y el crecimiento en ancho de los huesos, según analizaremos luego.

La forma didácticamente más adecuada de distinguir entre modelación y remodelación respecto de sus efectos estructurales es referirlas según cómo proceden sobre *las 'cuatro superficies óseas' reconocidas por los histomorfometristas*. Podemos representar esas superficies en un esquema rudimentario de la metáfisis de un hueso largo humano (**Figura 3-1**). De estas 4 superficies, 2 son predominantemente *modelantes*: la superficie *perióstica* y la superficie *endocortical*; y 2 son predominantemente *remodelantes*: la superficie *peritrabecular* y la superficie *intracortical*.

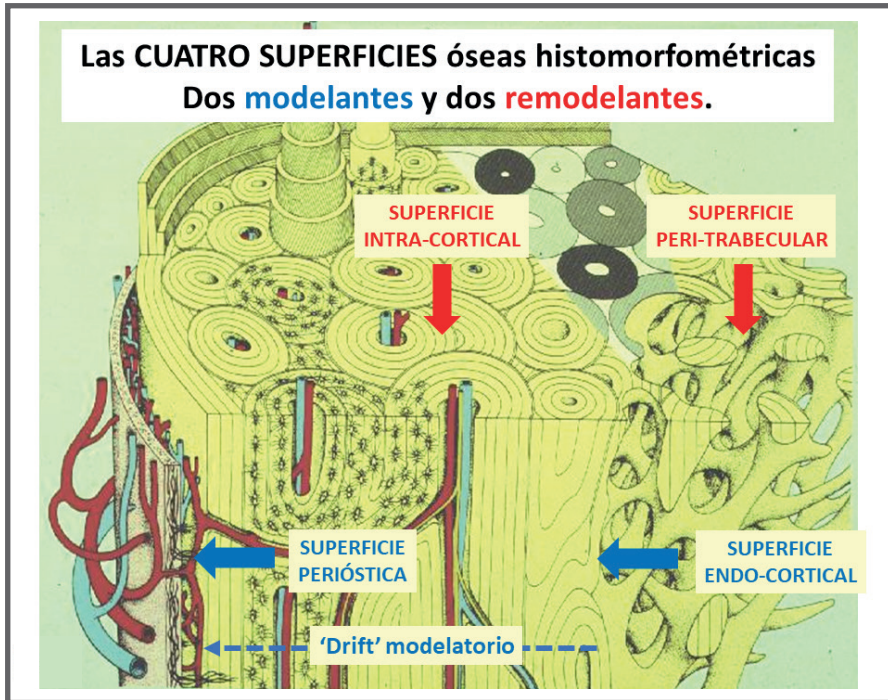


Figura 3-1. Representación esquemática elemental de las cuatro superficies óseas universalmente reconocidas para interpretar los efectos estructurales de la modelación y la remodelación.

Analicemos por separado la importancia de la modelación y la de la remodelación (**Figura 2-9, Capítulo 2**) dentro del tema que nos ocupa, referida a esas 4 superficies:

I. Aporte de la modelación.

La formación y la destrucción de tejido óseo propias de la modelación se manifiestan por separado, en forma *no-acoplada*, independiente del espacio y del tiempo. Los procesos modelatorios formativos, generalmente más importantes en volumen que los destructivos, ocurren predominantemente sobre el periostio; pero también pueden darse significativamente sobre el endostio, en caso de los *drifts* ('orientadores') *modelatorios* de Frost (ver más abajo), y, menos frecuentemente, sobre la superficie de las trabéculas en las tramas esponjosas ('mini-modelación', *minimodeling*). Los procesos destructivos se dan predominantemente en el endostio y sobre las trabéculas; y también, aunque raramente,

sobre el periostio. Estos procesos pueden confundirse con las fases destructivas de la remodelación, según aclararemos más abajo; pero se distinguen histomorfométricamente de ellas por no presentar las clásicas *líneas de cemento*.

Los resultados de la modelación deben analizarse según dos criterios diferentes y complementarios: en términos de *balance de masa ósea mineralizada*, y en términos *arquitectónicos*.

- **En términos de *balance de masa ósea mineralizada***, el resultado global de la modelación, para todo el esqueleto, es usualmente *positivo*, sin que se conozca por qué. En general, en promedio, tiende a depositarse más tejido óseo compacto nuevo que el que se destruye en el mismo tiempo en distintos puntos del mismo organismo. Por esta razón,

La modelación es considerada el único mecanismo 'anabólico' conocido que posibilita ganar masa ósea 'de novo'.

Por lo tanto, la modelación también constituye *el único recurso natural disponible para prevenir o mejorar una osteopenia o una osteoporosis por formación de tejido óseo lamelar nuevo (no por reposición de tejido óseo removido)* luego de terminado el crecimiento en largo de los huesos. Nos ocuparemos de esto en los **Capítulos 8 & 9**.

La tasa general de modelación, muy alta en personas jóvenes, tiende lamentablemente a disminuir con la edad, y lo hace críticamente en los humanos luego de los 50 años (**Figura 3-2**). Felizmente, sin embargo, la modelación *nunca desaparece del todo*: en general, tiende a mantenerse una tasa relativamente pequeña de deposición ósea perióstica y peri-trabecular, que puede resultar mecánicamente importante, especialmente en las mujeres (compensación geométrica incipiente de la baja densidad cortical por exceso de microporosidad), a veces hasta edades avanzadas. En las cortezas de los huesos largos, la modelación tiende a reducirse mucho luego de los 50 años. Sin embargo, aun a esas edades se pueden apreciar respuestas modelatorias moderadas, tendientes a mantener un diseño cortical adecuado en huesos sometidos a deformaciones por flexión y por torsión por el uso cotidiano, según un mecanismo regulatorio que se detallará luego (**Capítulo 5**). Este recurso natural es el único disponible para prevenir o atenuar los efectos mecánicos de una osteopenia

cortical. La modelación de las tramas trabeculares (*minimodeling*) tiende a persistir a tasas significativas durante más tiempo que la de las cortezas, y constituye *el único* recurso natural disponible para prevenir o atenuar los efectos mecánicos de una osteopenia trabecular, y, accesoriamente, el desarrollo de osteoartrosis.

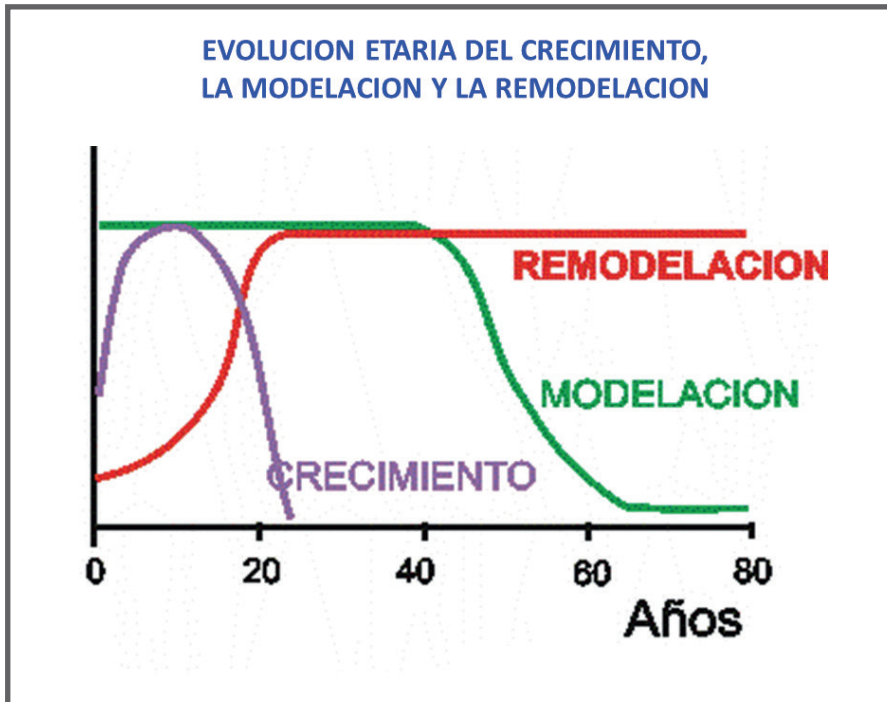


Figura 3-2. Representación gráfica elemental de la evolución etaria del crecimiento en largo, la modelación y la remodelación en el esqueleto humano.

- **En términos arquitectónicos**, el resultado local de la modelación, en regiones esqueléticas limitadas, o en un hueso único, es un *cambio en la forma* (diseño) del hueso, sin alteración de la calidad mecánica del tejido mineralizado. En general, estos procesos responden a patrones de estimulación mecánicos que *orientan espacialmente* la formación y/o la destrucción de hueso (origen del término *drifts modelatorios* con que los bautizó Frost). Los *drifts* modelatorios (**Figura 3-1**) comprenden procesos de formación y/o destrucción ósea en capas sobre las superficies endo y/o periósticas, que pueden o no operar simultáneamente, y que están altamente orientados por los patrones locales de estimulación mecánica derivados del uso regional cotidiano del esqueleto, según analizaremos luego (**Capítulo 6**).

Las respuestas modelatorias de este tipo tienden a realinear patrones arquitectónicos incorrectos, tanto corticales (*macromodeling*) como trabeculares (*minimodeling*). Estos fenómenos pueden ser cuantitativamente importantes, especialmente durante el crecimiento, o cuando se producen como respuesta a deformaciones óseas groseras, de las cuales sobran ejemplos en los textos de Ortopedia.

II. Aporte de la remodelación

Los resultados de la remodelación deben analizarse por separado: en términos *arquitectónicos*, en términos de *balance de masa ósea*, y en términos *homeostáticos*:

- **En términos arquitectónicos**, la remodelación peri-trabecular con balance negativo de masa puede debilitar la trama por adelgazamiento trabecular, y provocar perforaciones y microfracturas (que pueden o no ser reparadas por microcallos), afectando la interconectividad trabecular. Y la remodelación haversiana también puede *debilitar* a las cortezas, por adelgazar ('trabeculización cortical') y/o por incrementar la microporosidad de su tejido óseo compacto, además de multiplicar las bandas de cemento, cuyo impacto mecánico a nivel de tejido analizamos en el **Capítulo 2**.

- **En términos de balance de masa ósea**, la remodelación es un mecanismo potencialmente peligroso, porque el resultado neto de la remoción y la reposición de tejido óseo mineralizado de los pozos sólo puede ser, en el mejor de los casos, neutro (modo 'conservativo' de Frost); y cuando no, *negativo* (modo 'desuso' de Frost). También pueden producirse balances *positivos* de masa ósea, por reposición excesiva de tejido; pero esto sólo ocurre raramente, o por efectos medicamentosos de tipo anabólico, como los de la PTH 'intermitente' (**Capítulo 8**). De hecho,

la remodelación en modo 'desuso' (con balance negativo) es el único mecanismo conocido por el que se puede perder masa ósea; por lo tanto, constituye la única causa de todas las osteopenias y osteoporosis conocidas.

Lamentablemente, al contrario de la modelación, la remodelación (especialmente en la modalidad 'desuso') tiende a persistir en la vida adulta y en el anciano (**Figura 3-2**). Por eso, el balance general de masa ósea del organismo humano tiende a *negativizarse* progresivamente con la edad.

El carácter siempre unitario de la remodelación (en 'pozos', o en 'túneles') permite establecer algunos patrones cuantitativos importantes para su evaluación. La *tasa de remodelación* (una parte importante del 'recambio', o *turnover* óseo) está dada por la frecuencia de activación de nuevas BMUs, que determinarán nuevos pozos o túneles, y por su profundidad media. El volumen de tejido afectado *que aún no fue reintegrado* por el conjunto de BSUs o 'pozos' remodelatorios activos en un determinado momento configura el llamado *espacio remodelatorio*. El concepto de espacio remodelatorio es importante en términos metabólicos. En efecto, encontrándose siempre cada 'pozo' activo en proceso de excavación, o en una etapa incompleta de rellenado, la magnitud del espacio 'sin rellenar' a cada instante en todo el organismo dará una idea de la *ausencia circunstancial de masa ósea* que implica la marcha de la remodelación en el individuo. Esa ausencia de masa contribuirá, en muchas instancias, al diagnóstico de *osteopenia*; pero también constituirá el 'espacio de efecto' o 'ventana terapéutica' (*therapeutic window*) que corresponde contemplar para todo intento de completar el relleno del 'pozo' o del túnel por tratamientos 'anti-remodelatorios' (**Capítulos 8 & 9**).

- **En términos homeostáticos**, no está claro si la 'remodelación aleatoria' contribuye a la *homeostasis mineral* de alguna manera, o si acaso la *perturba*. De hecho, los cambios en la disponibilidad de mineral resultantes de la remoción y la deposición de tejido óseo por la remodelación global del esqueleto son, en conjunto, muy importantes. Pero son también más lentos en su organización, y menos 'finos' que lo necesario para corregir puntualmente la calcemia con la velocidad y la precisión tiempo-dependientes con que parece lograrlo el intercambio directo de iones sobre las superficies de los cristales óseos, que, como ya vimos en el **Capítulo 1**, depende de otros factores. *Nadie sabe* cómo contribuye exactamente el efector óseo al control de la homeostasis mineral; pero es posible que el intercambio iónico con los cristales constituya el mecanismo más relevante.

INTEGRACIÓN DE LA MODELACIÓN Y LA REMODELACIÓN EN TÉRMINOS DE DISEÑO ÓSEO

En general, para cualquier tipo de hueso, la modelación y la remodelación constituyen los *únicos* mecanismos normales por los cuales se puede aumentar o reducir, respectivamente, la cantidad de tejido mineralizado que lo compone, cualquiera sea su patrón estructural. Además, la modelación (especialmente) y la remodelación son también los únicos mecanismos posibles para *modificar el diseño óseo por redistribución* del tejido mineralizado. Por eso, es importante conocer cómo se integran esos dos procesos en un esquema simplificado que resuma todos los recursos biológicamente disponibles para la formación y la destrucción *espacialmente orientadas* del tejido óseo.

También es importante comprender (**Capítulo 2**) que ni la modelación es directamente asimilable a 'formación ósea osteoblástica', ni la remodelación lo es a 'destrucción ósea osteoclástica'. Al contrario: ambos procesos están concebidos como distintas *formas de combinar* actividades blásticas y clásticas, entendiéndolas como diferentes respuestas tisulares a diferentes clases de estimulación local, en buena medida mecánicas. Además, existen algunas condiciones excluyentes al respecto (*exclusion rules* de Frost) que se cumplen invariablemente; entre ellas, las siguientes:

- No pueden producirse hueso tramado y lamelar simultáneamente en un mismo sitio.
- No pueden ocurrir simultáneamente procesos productivos y destructivos de hueso en un mismo sitio esquelético pequeño.
- Nunca pueden encontrarse en un mismo lugar una BMU remodelatoria y un *drift* modelatorio.
- La presencia de cartílago sobre una superficie es una barrera local para cualquier *drift* modelatorio, formativo o destructivo. En las zonas óseas recubiertas por cartílago, el hueso subyacente sólo puede responder al mecanismo de osificación endocondral, y 'seguir' al cartílago, como lo haría un músico respecto de su director de orquesta. Esto no sólo atañe a las placas de crecimiento, sino a todos los sitios esqueléticos de inserción de tendones y fascias

(entesis), que están también recubiertos por una fase intermedia cartilaginosa; y explica algunas particularidades morfológicas locales en muchos huesos.

Estas y otras circunstancias configuran un cuadro general de los procesos formativos y destructivos de hueso, relativamente restrictivo en algunos aspectos, que el médico clínico debería conocer para evitar confusiones. Trataremos de aclarar esta importante faceta de la fisiopatología esquelética, apoyándonos en la **Figura 3-3**.

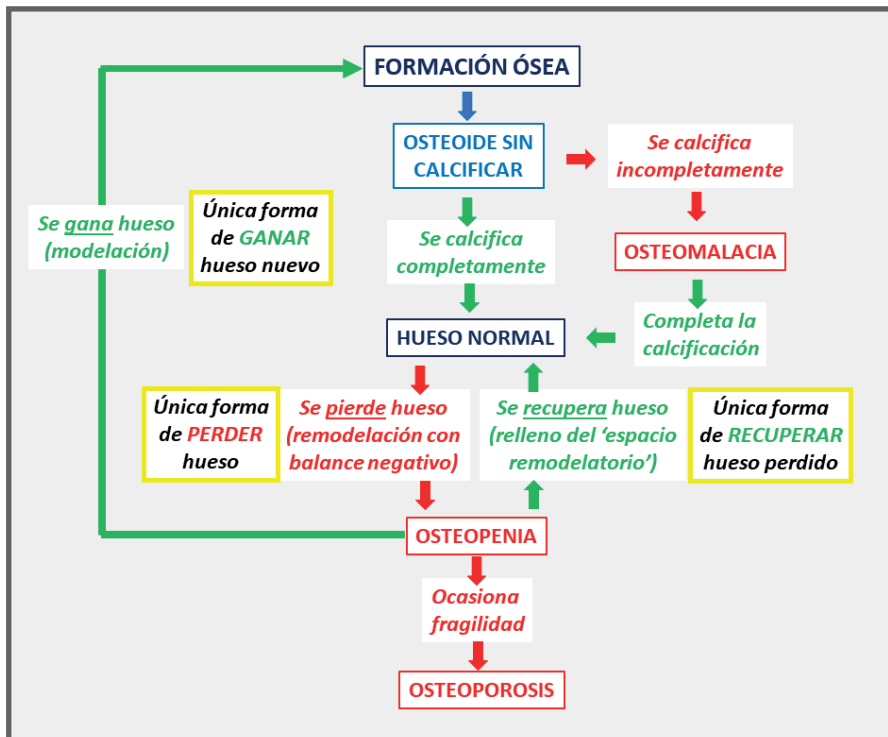


Figura 3-3. Organización del conjunto completo de los mecanismos naturales involucrados en los procesos de formación y de destrucción de hueso.

La figura comprende *todos* los mecanismos naturales involucrados en la formación y la destrucción de hueso. En verde están representados los procesos positivos; en rojo, los negativos; y en amarillo, los únicos recursos disponibles para producir cambios en el esquema.

Los osteoblastos producen osteoide, que puede calcificarse incompletamente (osteomalacia) o completamente (hueso normal).

El tejido mineralizado no se 'desmineraliza' ni se 'remineraliza', como si fuera una esponja que 'absorbe' o 'expulsa' calcio. La destrucción de hueso, recurso exclusivo osteoclástico, consiste siempre en un proceso del tipo *macrofágico*, que implica la desaparición relativamente rápida del tejido mineralizado implicado, sin una 'desmineralización' previa. Es decir, que la destrucción del tejido óseo *no es un proceso simétrico* al de su formación. En la formación, el hueso se mineraliza en forma paulatina, relativamente lenta. En contraste, en la destrucción, el hueso no se 'desmineraliza': se 'deshuesa' en forma relativamente rápida: es decir, se pierde rápidamente masa conjunta de colágeno y de mineral, como si fuera 'comido a mordiscos', sea como parte de una remodelación con balance negativo, o de la fase destructiva de una modelación. Un exceso relativo de este mecanismo puede provocar una *osteopenia*. Y luego, *si y sólo si* la osteopenia ocasionara *fragilidad* (no en otro caso, independientemente de su intensidad), se produciría una *osteoporosis* (**Capítulo 9**). Esta pérdida sólo puede recuperarse activando el *relleno de los pozos* (efecto de los tratamientos 'anti-remodelatorios', que se describirán luego). Y sólo puede revertirse promoviendo la *formación modelatoria de hueso nuevo*, por tratamientos anabólicos, 'pro-modelatorios', o por estimulación mecánica (ya señalamos a la modelación como *el único mecanismo que permite ganar masa ósea nueva*).

Cuando la *formación* de hueso tiene carácter *de novo*; es decir, que no constituye una fase restauradora del hueso previamente removido en una BSU remodelatoria, se considera involucrada en un proceso de *modelación*. Por otro lado, pueden darse dos formas distintas de *destrucción* ósea sin reposición local, que a veces son difíciles de distinguir entre sí:

- *Un pozo remodelatorio*, generalmente activado por estímulos de origen metabólico, puede concluir su evolución mostrando solamente la fase destructiva, sin reponer su masa mineralizada en absoluto, por fracaso total de la fase formativa usualmente acoplada, constituyendo un caso extremo del modo 'desuso' de remodelación de Frost.

- *Las fases destructivas de los 'drifts modelatorios'*, activadas siempre por balances históricos pobres de estímulos mecánicos, constituyen habitualmente extensas *áreas* (no pozos) de destrucción de tejido, que luego *no es repuesto* en el mismo lugar. Sin embargo, esa pérdida de hueso *puede o no* ser compensada por fases formativas no

acopladas del mismo o de distintos *drifts*, localizadas usualmente *del otro lado* de una pared cortical, o en cualquier otro lugar del esqueleto.

De ambas formas posibles de destrucción ósea, sólo la remodelación en modo 'desuso' puede ocasionar *en todos los casos* una pérdida neta de masa ósea; y si lo hiciera, siempre será de la forma descripta arriba. Cuando el esqueleto sufre un balance *negativo* entre formación y destrucción de masa ósea (circunstancia *siempre anormal*), existen sólo los dos recursos indicados en la **Figura 3-3**, para neutralizarla:

1. *Inhibir la remodelación en modo 'desuso'* (que casi siempre es perniciosa; o bien puede eliminar porciones de hueso mecánicamente inactivas, en cuyo caso es *anodina*) o la fase negativa de la modelación (que generalmente forma parte de algún proceso beneficioso, de reacomodación funcional del material mineralizado de un hueso por interacción de estímulos mecánicos - ver **Capítulo 6**). Esto puede lograrse inhibiendo la remodelación mediante un aumento de la *actividad física* en cualquier instancia, o bien indicando un tratamiento farmacológico 'anti-reabsortivo' cuando corresponda reducir una tasa de recambio óseo demasiado activa, *debidamente certificada* (¡no en otro caso!). Aquí reemplazaremos convenientemente el anglicismo 'anti-reabsortivo' por el término 'anti-remodelante', porque las drogas que inducen este efecto suprimen siempre *ambas fases* de la remodelación: la destructiva inicial, y también, aunque con cierta dilación beneficiosa ('ventana terapéutica'), la fase *formativa* que la sucede.

2. *Promover la formación modelatoria* de nuevo hueso, que siempre respetará el proceso descrito arriba, y siempre producirá, normalmente, tejido compacto lamelar. Esto puede producirse únicamente mediante estimulación por la actividad física, o por la administración de un tratamiento 'anabólico'.

Acabamos de describir de qué manera la modelación y la remodelación pueden afectar a la *masa ósea* mineralizada. Ahora explicaremos cómo ambos procesos, además de mejorar la masa, pueden aportar también al *diseño* y a la *constitución estructural*, mecánicamente relevante, de los huesos.

El desarrollo y el crecimiento de cada hueso en todos los vertebrados consisten esencialmente en combinaciones de procesos

modelantes y remodelantes (aparte del crecimiento endocondral, que desaparece poco después de los 20 años, otros *no hay...*) muy variados, distintos para cada modelo anatómico. Además, estos procesos respetan, en general, *tres patrones de organización* diferentes y simultáneos, que manifiestan entre sí distintas formas de interacción en los esqueletos. Son ellos:

1. la *determinación* por morfogénesis programada,
2. la *orientación* por el entorno mecánico, y
3. la *perturbación*, impredeciblemente *agonista o antagonista* del entorno endocrino - metabólico sobre los dos anteriores.

Analizaremos en detalle estos efectos, respectivamente, en los **Capítulos 4, 6 & 7**, y los integramos luego en el **Capítulo 9**.

CONSTITUCIÓN DE LOS PATRONES ESTRUCTURALES CORTICAL Y TRABECULAR DEL TEJIDO ÓSEO ('DISTRIBUCIÓN' DEL TEJIDO - 'DISEÑO ÓSEO')

En condiciones de normalidad endocrino-metabólica y nutricional, el desarrollo y el crecimiento del esqueleto de cualquier individuo reflejan las influencias *morfogenéticas* y las del entorno *mecánico*. En contraste, esas influencias no se hacen notar mucho sobre la *calidad química y mecánica de la matriz ósea mineralizada*, que depende de otros tipos de genes, y que varía relativamente poco, tanto en el mismo individuo a lo largo de su vida, como de un individuo a otro, y aun entre individuos de especies diferentes. Tampoco es muy relevante la influencia morfogenético-mecánica sobre la *calidad mecánica del tejido óseo mineralizado*, aunque ésta puede deteriorarse individualmente por fatiga (acumulación de resquebrajaduras a mayor velocidad que la de su reparación), o por remodelación exagerada (bandas de cemento, sistemas de Havers, microporos) durante la vida, y especialmente tras la menopausia. En cambio, los factores morfogenéticos y mecánicos *afectan mucho* los *diseños macro-arquitectónicos* de los huesos-órgano. Y los correspondientes cambios *sólo pueden resultar* de interacciones sobre la modelación y/o la remodelación.

Algunos aspectos del desarrollo y el crecimiento de un hueso largo, a partir de la formación de su molde cartilaginoso, ejemplifican estas interacciones, que a veces se muestran entre las diferentes estructuras (cartílago, tendón, tejido fibroso) que integran el aparato de sostén y de locomoción del organismo. Aprovechemos ese ejemplo:

Los moldes cartilaginosos que inician el desarrollo de un hueso largo se constituyen durante el período embrionario, más o menos en el centro de los sitios de formación de las futuras metafisis. En el centro del interior de esos moldes, parte de sus células sufren una muerte programada, y su matriz cartilaginosa se calcifica luego en forma automática (físicoquímica), sin participación del trabajo celular. Seguidamente, ese material calcificado es removido por condrocitos originados por diferenciación local de precursores. A medida que se va destruyendo el tejido cartilaginoso original, equipos de osteoblastos, también diferenciados localmente, van depositando sobre sus restos una matriz *osteóide* nueva, que termina mineralizándose y osificándose *dentro del molde*. Se completa así un ciclo de actividad asimilable al de una *remodelación*, sólo que es originado sobre una matriz *cartilaginosa*, a la que luego reemplaza un tejido óseo. Este proceso 'óseo', siempre contenido dentro del molde, avanza hacia sus extremos a medida que el esbozo de hueso crece en largo. En cierto momento de esa excursión, los extremos del molde cartilaginoso complejizan su estructura, transformándose en 'placas de crecimiento'. A partir de este punto, la historia de la osificación es la que relatan los buenos libros de Histología y Embriología. Pero podemos comentar algo sobre el hueso que se va formando.

Tanto si proviene del molde original, como del molde complejo que incluye las placas, el nuevo tejido óseo producido en reemplazo del cartílago calcificado fagocitado es llamado 'esponjosa primaria', y sólo puede ser del tipo *tramado*, porque no existía previamente ninguna superficie ósea sobre la cual depositarlo (**Figura 3-4**, derecha, abajo). En consecuencia, su eficiencia mecánica es pobre, por lo que, a medida que el hueso crece en largo, su resistencia a la deformación en flexión o en torsión hacia el centro de la futura diáfisis tiende a decrecer. Esta circunstancia promueve su *remodelación sustitutiva*, a cargo ahora de osteoclastos destructores y osteoblastos formadores de nuevo hueso. El nuevo tejido óseo compacto, que tiene estructura *lamelar*, porque se va depositando sobre restos de tejido óseo preexistente, constituye la llamada 'spongiosa secundaria' (**Figura 3-4**, '1').

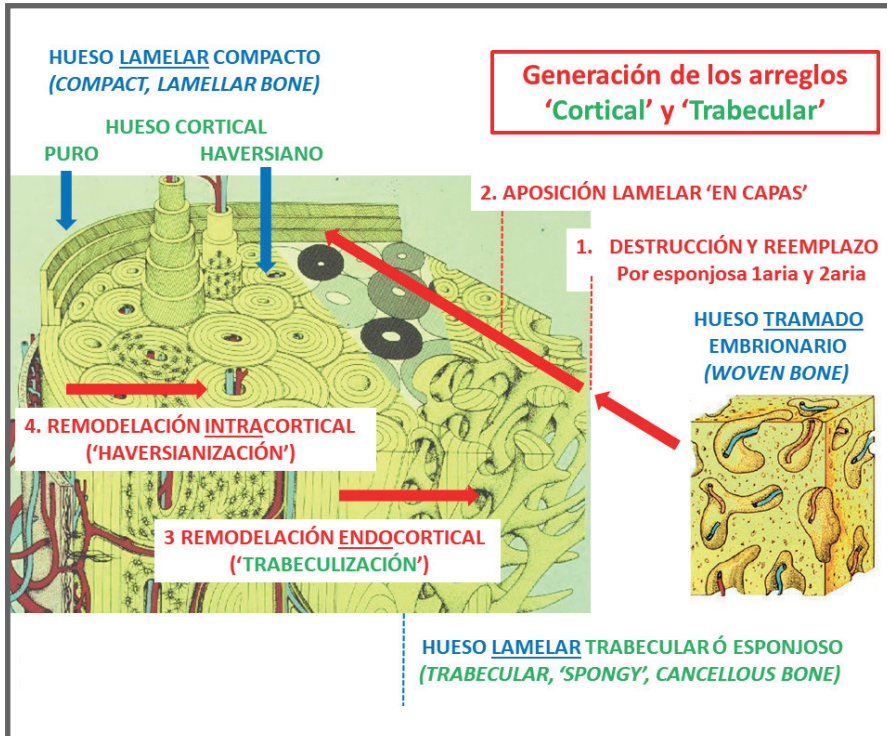


Figura 3-4. Esquema elemental que describe parcialmente la secuencia formativa de un hueso del tipo 'endocondral' a partir de la formación de las 'esponjosas', combinando procesos modelatorios y remodelatorios.

La esponjosa secundaria es mecánicamente más eficiente que la primaria; pero, en tanto se forma este nuevo tejido, el hueso va creciendo en largo cada vez más rápidamente, y la diáfisis, cada vez más alargada, tiende a ser más flexible. Por mecanismos que explicaremos más adelante (**Capítulo 5**), la creciente deformación cotidiana de la diáfisis y las metáfisis por el entorno mecánico promueve la aposición sub-perióstica de capas concéntricas adicionales de tejido óseo compacto en ambas regiones, siempre de estructura lamelar, respetando el típico patrón de *drifts modelatorios formativos* (**Figura 3-4**, '2'). Este proceso no tiene nada que ver con el carácter endocondral del desarrollo que describimos hasta aquí: su naturaleza corresponde al 'otro' tipo de osificación posible (membranosa), derivado de los exoesqueletos primitivos. De modo que la 'verdadera' osificación de los huesos largos es una *combinación* de un modelo endocondral, que provee su crecimiento en largo, con otro membranoso, responsable de su crecimiento en ancho.

La aposición lamelar de tejido compacto subperióstico, al estilo de las catáfilas de una cebolla, conforma con el tiempo una estructura tubular muy rígida alrededor de la estructura interior de *spongiosa* secundaria, que se va engrosando constantemente por crecimiento centrífugo del hueso por el mismo mecanismo. Sobreviene entonces un *doble proceso de remodelación* en sentido centrífugo, que tiende a modular la rigidez estructural de ese arreglo. Sus mecanismos son:

1. Una remodelación *lacunar* en 'modo desuso', que remueve casi toda la *spongiosa* secundaria central, y también afecta la parte endóstica de la estructura sólida lamelar que la venía rodeando, generando cavidades de distinto tamaño, que configuran una *trama porosa, cavitaria (trabecular) de hueso lamelar remanente*. Ese hueso remanente, que involucra la '*trabeculización*' de buena parte del tejido compacto, va constituyendo una *trama trabecular*, cuya presencia siempre será más evidente hacia las metafisis que hacia el centro de la diáfisis, donde se va reabsorbiendo para contribuir a formar la *cavidad medular (Figura 3-4, '3')*.

2. Una remodelación *haversiana* (haversianización 'primaria') del seno del tejido lamelar compacto no removido, que va incrementando su microporosidad (**Figura 3-4, '4'**), en forma más notable hacia el eje central del hueso (zona que corresponde al tejido más antiguo) que hacia la periferia, donde se continúa añadiendo el tejido compacto nuevo por deposición de capas lamelares concéntricas. Además, sobre las superficies endocorticales de la cavidad medular se instalan *drifts* modelatorios destructivos (**Figura 3-1, derecha, en azul**), que la van ensanchando, en respuesta a estímulos que analizaremos más adelante (**Capítulo 6**).

Se van generando así los referidos *arreglos cortical y trabecular* del hueso lamelar depositado sobre la *spongiosa* secundaria (**Figura 3-4, '1'**), que termina siendo totalmente removida. El cortical se va *haversianizando (primaria y secundariamente)* con el tiempo. El trabecular sobrelleva remodelación lacunar y/o *mini-modeling*, que irán adecuando el diseño de su trama a los requerimientos mecánicos (**Capítulo 6**) a medida que el hueso se alarga, tendiendo luego a desaparecer por remodelación en 'modo desuso' hacia el centro de la diáfisis, contribuyendo siempre a formar la cavidad medular del hueso.

De esta manera se va constituyendo la trama trabecular metafisaria definitiva, que resulta, mayormente, de un *arreglo estructural remanente* del primitivo tejido lamelar compacto 'sólido' que constituía la *spongiosa* secundaria y el tejido endo-cortical. Este tejido es lo que conocemos como 'hueso trabecular', o 'hueso esponjoso' (en inglés: *trabecular bone, spongy bone, cancellar bone*).

Ahora podemos profundizar (**Figura 3-4**) la descripción de la estructura ósea y la distinción de las '4 superficies' que representamos originalmente en la Figura 3-1. Vemos en ella las capas concéntricas, de aposición reciente, de hueso lamelar muy compacto y denso, con poca o ninguna remodelación haversiana. Hacia el interior del área intra-cortical, ese hueso presenta grados crecientes de remodelación haversiana. El endostio constituye el límite entre esta estructura lamelar compacta y la región que viene siendo cavitada por la remodelación en modo 'desuso' de la *spongiosa* secundaria original (no mostrada).

La referida remodelación en modo desuso que determinó ese *remanente*, respetó las regiones de tejido lamelar compacto preexistente por las que pasaba una mayor concentración de 'líneas de fuerza' ($stress = F/A$) provenientes de la superficie articular, y *eliminó el tejido mecánicamente menos solicitado*. La desaparición de las placas de crecimiento permitirá luego la 'continuidad ósea' de las tramas trabeculares epifisaria y metafisaria, que quedará definitivamente orientada siguiendo las referidas líneas de fuerza.

El proceso continúa según este mismo esquema, durante toda la vida. Lógicamente, la eliminación del tejido trabecular menos solicitado incrementa siempre la sollicitación del tejido restante. Según veremos más adelante (**Capítulo 5**), esa sollicitación evoca siempre una reacción mini-modelatoria que ensancha cada trabécula demandada. En consecuencia, el proceso destructivo/formativo tiende permanentemente a auto-equilibrarse, por remodelación lacunar y/o por *minimodeling*, según sea necesario.

La resultante *escultura trabecular* metafisaria queda optimizada por un diseño perfectamente orientado por las *líneas de fuerza* (*stress*) locales que determinaron su permanencia, cuyo soporte material queda conformado con un *mínimo aporte de masa mineralizada*. Esta historia recuerda y reafirma la cuestión de la 'natividad biomecánica' del tejido óseo, y su permanente competencia con las estructuras

circundantes (incluso del mismo tipo óseo) por *captar el stress regional*. Y no deja de tener en cuenta la ley del *menor aporte (metabólico)* de masa para soportar *el mayor esfuerzo (mecánico)* con mínima deformación por parte de la estructura.

Aunque no resulte intuitivo, la asombrosa aptitud de las tramas trabeculares para seguir siempre las líneas de fuerza que transmiten las cargas de las superficies articulares a las cortezas, o *viceversa*, *no resulta* de un proceso constructivo, sino de uno *destrutivo (!)*. Sin embargo, esto tiene su lógica: Si se debiera construir esa (o cualquier otra) estructura *'a partir de hueso ya presente y a través del espacio'*, sería imposible lograrlo siguiendo *'líneas de fuerza (stress)* que deberían transcurrir *por el vacío'*, porque esas líneas representan siempre *vectores de stress = F/A*) que sólo pueden ser *soportados por estructuras materiales en las cuales poseen sus puntos de apoyo (stress = F/A)*. En consecuencia, la única posibilidad de lograr una trama estructural orientada según *líneas de fuerza preexistentes* es trabajando a partir de una estructura más *'sólida'* que esté ya *soportando* esas líneas, eliminando todo el material posible que *no constituya* un soporte significativo para ellas, hasta que sólo quede la trama. El caso es asimilable a la anécdota de Miguel Ángel, que explicó una vez cómo conseguía transformar un frío bloque de mármol en una estatua capaz de conmover al que la contemplara, diciendo: *'Simplemente, tomo un cincel y un martillo, y le quito todo lo que sobra'*.

Sintetizando: las tramas trabeculares (y en realidad, cualquier clase de hueso) no se construyen en función de la *'disponibilidad de balances positivos de masa de origen metabólico'*, orientada en el espacio como por arte de magia, siguiendo la dirección de líneas de fuerza que *'al principio no están, pero que se manifestarán luego de lograda su integridad física'* (?). Al contrario: las tramas trabeculares resultan de la destrucción remodelatoria de hueso lamelar compacto preexistente, respetando determinadas partes de su estructura que soportaban (y soportan) la mayor parte del esfuerzo (*stress*) de carga, distribuido en toda la región ósea metafisaria con una concentración variable, representada por las susodichas líneas de fuerza. Por decirlo de otra forma:

***Las tramas trabeculares no son construcciones metabólicas:
son remanentes biomecánicos.***

Los *distintos tipos de remodelación* que pueden sobrellevar esos arreglos estructurales pueden determinar diferencias en las propiedades mecánicas intrínsecas (incluyendo los poros) de su material mineralizado constitutivo. Especialmente, la remodelación haversiana propia de los arreglos corticales puede reducir la rigidez y la tenacidad específicas del tejido que los integra. Además, las bandas de cemento de los sistemas de Havers difieren de las que consolidan las BSUs reintegradas a las lagunas de Howship en las estructuras trabeculares. De todos modos,

los tejidos lamelares que integran tanto las cortezas como las tramas trabeculares difieren en general relativamente poco en sus propiedades mecánicas intrínsecas.

La adecuación morfológica necesaria entre las *superficies articulares* y los cuerpos óseos que las soportan reconoce las mismas bases biomecánicas que rigen el desarrollo diáfiso-metafisario, pero aplicadas a un razonamiento diferente. Al mismo tiempo que los huesos crecen en largo y en ancho, tiene lugar un ensanchamiento de las superficies articulares, congruente con el aumento progresivo del tamaño corporal y de las consecuentes cargas compresivas a soportar mientras el embrión se desarrolla (recordar: $stress=F/A$). Notablemente, en los huesos largos, las superficies osteo-cartilaginosas articulares resultan siempre bastante más grandes que las áreas de corte transversales de hueso cortical, a cualquier nivel que se las tome. Expliquemos esta curiosa característica.

A medida que un hueso largo crece en longitud, el molde cartilaginoso remanente del centro de osificación de cada extremo (es decir, la 'placa de crecimiento') se va desplazando en sentido centrífugo, 'alargando' al hueso. En tanto, la formación metafisaria de hueso avanza según dos direcciones opuestas: hacia el futuro centro de la diáfisis (podríamos decir, 'hacia atrás' del frente de osificación), a gran velocidad, determinando los desarrollos descritos antes; y hacia la futura epífisis ('hacia adelante' del frente), a menor velocidad. El hueso *epifisario* formado es recubierto del otro lado (sobre la superficie de la articulación) por una capa delgada de cartílago hialino articular, que, como antes acotamos, también 'dirige' el crecimiento del tejido óseo subyacente.

Esta superficie articular cartilaginosa, aproximadamente 4 veces *menos rígida* que el tejido óseo mineralizado 'sólido', va siendo cargada progresivamente en forma compresiva, a lo cual debe siempre oponer un *stress* ($= F/A$) que no podría superar al 'típico' del cartílago, porque de otro modo lo rompería. Esto se consigue por el único mecanismo posible: *aumentando el área de cartílago articular por crecimiento lateral*, de forma de mantener sobre esa superficie un *stress* ($= F/A$) 4 veces *menor* que el del hueso; es decir, *cuadruplicando el área A de cartílago articular respecto del área A transversal total del tejido óseo diafisario*.

Naturalmente, el crecimiento del cartílago 'arrastra' al del hueso subyacente. Por esa razón (*no puede haber otra*), las epífisis y metafisis de los huesos largos son siempre más anchas que las diáfisis; y también, opuestamente, a medida que el hueso crece en longitud, el grosor metafisario debe ir reduciéndose hasta adoptar las medidas diafisarias. Todos estos procesos están determinados por *drifts* modelatorios productivos y destructivos (**Figura 3-1, Capítulo 3**) que actúan sobre las superficies perióstica y endocortical (ver más adelante), según la ocasión.

En los *cuerpos vertebrales*, las leyes mecánicas determinantes de todos los procesos descritos son respetadas de la misma forma que en los huesos largos. De hecho, el crecimiento en altura de los cuerpos procede por placas situadas en ambos extremos, como en los huesos tubulares. Pero, en las vértebras, la participación proporcional de hueso cortical y trabecular es *casi constante en toda su altura*. Y la capacidad de resistir cargas en compresión para la estructura combinada porosa del hueso es similar a la de la estructura osteocartilaginosa articular integrada de las epífisis de los huesos largos. Por eso, los cuerpos vertebrales presentan una diferencia de anchura relativamente pequeña entre sus superficies articulares y su 'cintura' central, con mínimo pero significativo aporte de hueso cortical. Las mismas leyes rigen, también, cuando las relaciones entre las cargas a soportar por los cuerpos y la rigidez del tejido que las soporta *se alteran*, por degeneración biológica y mecánica de la estructura osteocartilaginosa articular (osteoartrosis). La reacción de la estructura al cambio resultante de la distribución de *stress* de cargas (superficies osteoarticulares sobrecargadas) es también aquí una *ampliación de la superficie cartilaginosa*,

con el correspondiente soporte óseo subyacente, en la única dirección *posible* (hacia la periferia articular). Este proceso es un determinante mayor de la formación de *osteofitos* en el raquis, así como en cualquier articulación que lo requiera.

Los procesos descritos hasta aquí configuran, en general, una *organización regional diferencial* del trabajo de las células óseas, que puede esquematizarse en función de las 4 'superficies activas' esquematizadas en la **Figura 3-1**, a cuyas características podemos agregar ahora que:

- La superficie *perióstica*, predominantemente modelante, determina el crecimiento óseo en ancho, y las adecuaciones morfológicas entre epífisis, metáfisis y diáfisis en los huesos largos, a medida que aumenta su longitud. Además, resulta esencial para la determinación de los 'momentos de inercia' de las secciones corticales (ver más abajo), que dependen mucho más de su diámetro perióstico que del endocortical.

- La superficie *intracortical*, predominantemente remodelante en modo *haversiano*, puede manifestar un comportamiento aleatorio (*stochastic remodeling*) o direccionalmente orientado a la reparación de microfracturas (*targeted remodeling*), incrementando por cualquiera de ellos el grado de *microporosidad intracortical*, que multiplica los sitios de menor resistencia (concentradores de *stress*) de las cortezas, reduciendo su tenacidad; pero también *incrementando la proporción de bandas de cemento*, que pueden detener o desviar los avances de los trazos, *favoreciendo* la tenacidad.

- La superficie *endóstica*, yuxtamedular, predominantemente modelante en fase destructiva, o remodelante en modo 'desuso' en la modalidad lacunar, complementa el trabajo de la superficie perióstica, contribuyendo

1. a formar la cavidad medular de los huesos, y
2. a modelar el diseño diafisario, determinando 'desde adentro' el espesor cortical y los 'momentos de inercia' (ver más abajo) de las secciones corticales de los huesos largos.

- La superficie *peri-trabecular*, también yuxta-medular, puede presentar tanto modelación (*minimodeling*, determinante de

engrosamiento) como remodelación en superficie, esta última más frecuente, en cualquiera de sus modos: 'conservativo' (determinante del mantenimiento de la trama) o 'desuso' (determinante de adelgazamientos, perforaciones, fracturas, y discontinuidades).

De acuerdo con lo anterior, nótese bien que:

- El diseño de las *cortezas* es esencialmente de origen *modelatorio*, pudiendo presentar, aparte, grados variables de remodelación haversiana en su seno; y su arquitectura macroscópica, en cuanto a forma y espesor, respeta una adecuación a un régimen de cargas que combina la *compresión* con la *flexión* y la *torsión* (**Capítulos 5 & 6**).

- Las *tramas trabeculares* presentan una '*arquitectura macroscópica*' (mejor denominación que 'microarquitectura', como se la refiere en la jerga derivada del concepto impreciso en boga de 'calidad ósea', que se discute en otra parte). Este diseño respeta la geometría de la transmisión de cargas *compresivas* de las superficies articulares hacia las cortezas, a través de las metáfisis.

- De los dos tipos de arreglos estructurales, *el cortical es mecánicamente el más relevante* para el mecanismo de producción o de prevención de fracturas, que siempre comienzan a producirse sobre las superficies *periósticas*, de estructura cortical.

RELEVANCIA MECÁNICA DE LOS ARREGLOS CORTICAL Y TRABECULAR

Ahora podremos apreciar qué propiedades arquitectónicas de los diseños trabecular y cortical de tejido óseo lamelar resultan mecánicamente relevantes, conforme los *patrones de resistencia* que les corresponde soportar en todos los esqueletos.

I. El diseño de las tramas trabeculares es relevante para transmitir cargas compresivas entre las superficies articulares y las cortezas; y *no tanto*, como a veces se cree, para resistir fracturas. De hecho, el *stress* de fractura del hueso trabecular 'puro' es de 50 MPa, frente a 160-180 MPa

del hueso cortical. En cambio, las tramas trabeculares son muy flexibles y más tenaces que las cortezas, con un *strain* de fractura (deformación crítica) del 50% frente al referido 2% del cortical.

La eficiencia mecánica del diseño *aumenta* en las siguientes circunstancias:

- Cuanto mayor es la 'densidad' (aglomeración) de hueso trabecular *por unidad de volumen* total de tejido, incluyendo la médula (*bone volume per tissue volume*; un indicador de *masa*, no de densidad del tejido; en histomorfometría o en HR-pQCT: Bv/Tv), propiedad sólo relevante para resistir en *compresión*.

- Cuanto mayor es el número de trabéculas por unidad de área de observación (*trabecular number*; en histomorfometría o en HR-pQCT: TbN).

- Cuanto mayor es el espesor de las trabéculas (*trabecular thickness*; en histomorfometría o en HR-pQCT: TbTh).

- Cuanto mayor es la proporción de trabéculas conformadas 'en placa' (*plate-like*) que 'en rodillo' (*rod-like*).

- Cuanto menor es la separación entre trabéculas (*trabecular separation*; en histomorfometría o en HR-pQCT: TbSp).

- Cuanto menor es la *anfractuosidad*, o más baja es la relación entre la 'superficie' (*perímetro* de corte histomorfométrico) y el 'volumen' (*área* de corte) de la trama (en histomorfometría: *surface/volume ratio*, o '*shape index*').

- Cuanto mayor es la *interconectividad* trabecular, o la relación entre 'nodos' y 'puntas' de la trama (*trabecular connectivity*; en histomorfometría: TbCn); o también, cuanto menor es el 'número de perfiles trabeculares aislados' (en histomorfometría: TbPfN).

- Cuanto mejor concuerda la alineación de la trama con el sentido de las cargas soportadas (una condición no capturada hasta hoy por ninguna técnica, histomorfométrica ni absorciométrica).

II. El diseño de las cortezas óseas es relevante para soportar cargas en modalidades simples o combinadas de compresión, tracción, flexión, torsión y *buckling*, y muy crítico para la manifestación de la resistencia a la fractura de cada hueso integrado como órgano. A diferencia del arreglo trabecular, que casi no presenta remodelación haversiana, en las cortezas óseas ese proceso puede determinar diferencias regionales importantes en las *propiedades mecánicas del tejido* mineralizado, por la constitución de *microporos*. Es importante aclarar aquí que, aunque hemos incluido a los microporos como determinantes de la calidad de tejido 'sólido', en realidad son expresiones de su *distribución* (claro que *intracortical*). De todos modos, cuando hacemos referencia a la calidad del diseño, obviamos esa dificultad suponiendo que no existirían anormalidades a ese nivel de complejidad. Así, podemos decir que, *para una misma calidad mecánica del tejido óseo compacto*,

- la eficiencia del diseño cortical para resistir a la *compresión* o a la *tracción* aumenta cuanto mayor sea la *masa* de hueso cortical en la unidad de área ósea transversal al sentido de la carga, no importa su distribución; pero

- la eficiencia para resistir a la *flexión* o a la *torsión* (para una misma *masa* de tejido presente) aumenta cuanto *más periféricamente* esté ubicada la masa de tejido cortical respecto del eje mecánico correspondiente (anteroposterior o lateral, para flexión; central, para torsión), con una *dependencia sólo menor* de su masa.

La comprensión de esta última propiedad, muy importante, no es intuitiva. La dificultad estriba en entender que, *para una misma masa ósea, la rigidez a la flexión o a la torsión de las estructuras tubulares se incrementa si se les aumenta el diámetro, aunque se adelgacen sus paredes*. Esto se aprecia fácilmente en la práctica, cuando se observa la alta resistencia a la flexión de las estructuras tubulares que los arquitectos utilizan para sostener los andamiajes de edificios relativamente altos, comparada con lo que ocurriría si se las construyera de acero sólido. Anecdóticamente, en Hong-Kong, los impresionantes andamios construidos alrededor de sus altísimos edificios están hechos de *cañas huecas de bambú*.

Simplificando:

Para una misma cantidad (masa) y calidad de material contenido por unidad de longitud, la resistencia a la flexión o a la torsión de cualquier tubo hueco (incluso un hueso) crece exponencialmente con el aumento de sus diámetros externo e interno, pese al obvio afinamiento proporcional de sus paredes (esto es válido sólo hasta un cierto punto, según analizaremos luego).

En consecuencia, nos parece conveniente definir ‘perifericidad’ en este contexto; y cómo influye esa condición en la resistencia del hueso a la flexión o a la torsión, mediante su descripción geométrica.

‘Perifericidad’ implica ‘distanciamiento respecto de algo central’. Aquí la concebimos como la distancia a la cual se encuentra el área cortical de una sección transversal de un hueso hueco, respecto de *determinados ejes mecánicos óseos de deformación*. Los mejores indicadores geométricos de esta condición en Osteología son los ‘segundos momentos de inercia del área de la sección’ de hueso cortical con respecto a esos ejes; o, por simplicidad, los ‘momentos de inercia’ (MIs) seccionales corticales.

Los MIs son *importantísimos* para describir la eficiencia del diseño de las cortezas de los huesos largos (igual que los de las cañas de bambú de Hong-Kong) para resistir flexión o torsión. Detengámonos aquí para definirlos, y para explicar sus métodos de cálculo y sus potencialidades y alcances como indicadores geométricos. Los MIs pueden calcularse de muchas maneras, y respecto de cualquier eje de referencia; pero, para el análisis de huesos tubulares, se consideran tradicionalmente tres:

1. El MI para flexión ántero-posterior, calculado respecto del sentido ‘de arriba abajo’ o ‘de abajo arriba’ en relación con la sección en la **Figura 3-5**, con el hueso curvándose sobre el eje x (MI_x).

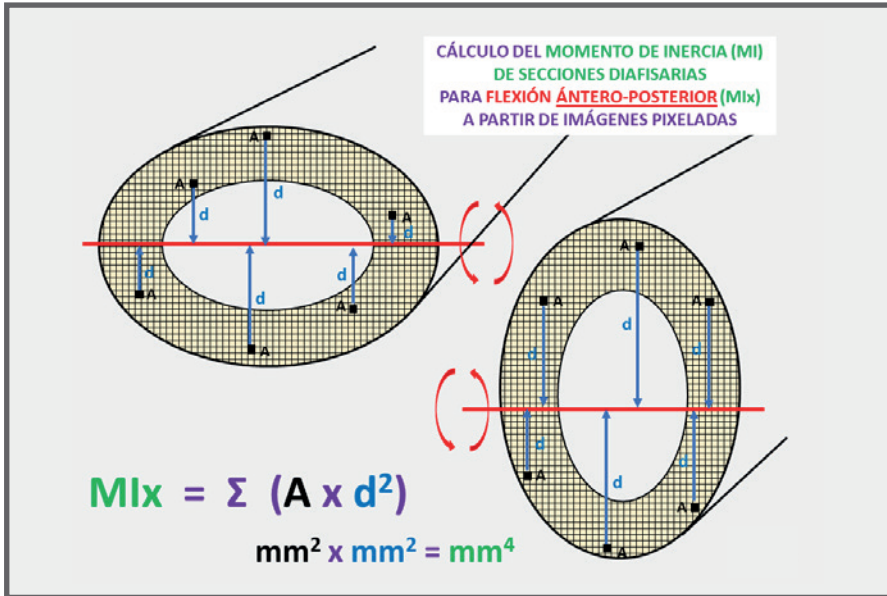


Figura 3-5. Cálculo de MI's para flexión ántero-posterior de secciones diafisarias óseas a partir de imágenes tomográficas.

2. El MI para flexión lateral, calculado respecto del sentido 'de derecha a izquierda' o 'de izquierda a derecha' en relación con la sección en la **Figura 3-5a**, con el hueso curvándose sobre el eje y (MI_y).

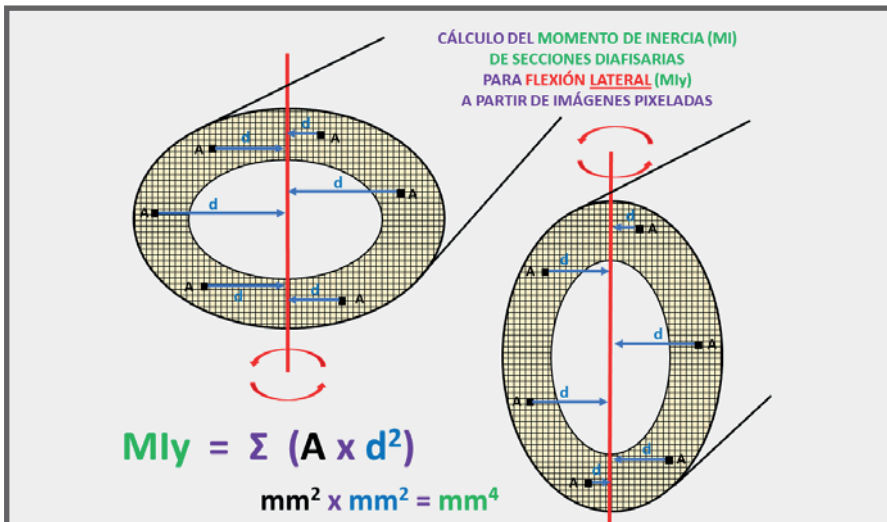


Figura 3-5a. Cálculo de MI's para flexión lateral de secciones diafisarias óseas a partir de imágenes tomográficas.

3. El MI para torsión, calculado para la rotación de dos segmentos contiguos del hueso en sentidos opuestos alrededor del eje central de la imagen, z (MI_p , ó MI 'polar'; **Figura 3-5b**).

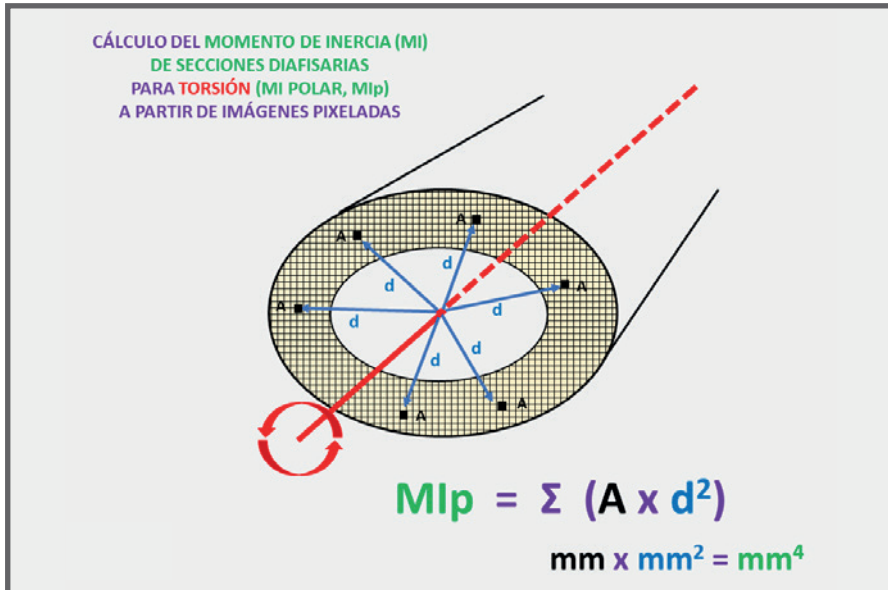


Figura 3-5b. Cálculo de MI_p para torsión de secciones diafisarias óseas a partir de imágenes tomográficas.

Importante: No se deben confundir estos MI s *geométricos*, 'estáticos', con los MI s *mecánicos*, 'dinámicos', más conocidos en Física, que se obtienen multiplicando, por ejemplo, la fuerza ejercida sobre el extremo de una palanca por la longitud de su brazo.

El cálculo de 'nuestros' MI s *estáticos* se puede efectuar aplicando fórmulas algebraicas más o menos complicadas según la forma de la sección ósea, para lo cual se deben medir todas las variables que los describen. Pero, cuando se cuenta con *imágenes pixeladas* de las secciones, como en las obtenidas por tomografía, el cálculo se facilita enormemente, y los MI s pueden determinarse directamente mediante un software *ad-hoc*, que hace 3 décadas contribuimos a introducir en los aparatos^{23,39}.

En tomografía (*customizada*), el cálculo se efectúa automáticamente, multiplicando el área A_i de cada píxel de tejido óseo cortical de la sección (que obviamente tendría siempre el mismo valor, en mm^2) por

el cuadrado de su distancia d_i al eje (que es variable en función de la perifericidad, también en mm^2): y luego, sumando todos los productos ($A_i \cdot d_i^2$) de los diferentes píxels. Así, usando el signo de 'suma' integral Σ , se puede expresar (**Figuras 3-5, 3-5a & 3-5b**):

$$MI = \Sigma (A_i \times d_i^2)$$

Obviamente, la magnitud en que se expresan los MIs es una *longitud elevada a la cuarta potencia* (en los ejemplos de las figuras, mm^4), porque se calcula sumando productos de *áreas* (en los ejemplos, serían en mm^2) por *cuadrados de distancias* (en los ejemplos, también en mm^2).

Como cada píxel tiene siempre la misma área, el valor del MI variará en forma asociada, con *dos condiciones*:

1. crecerá en proporción *aritmética* con el *número* de píxels (es decir, con la cantidad de *masa ósea cortical*), porque por *cada píxel* cortical habrá *un producto* ($A_i \times d_i^2$) para sumar; y

2. crecerá también, pero en proporción *geométrica*, con las *distancias* entre los píxels y el eje de referencia (es decir, con la *perifericidad* de la disposición de la corteza respecto del eje, según la describimos más arriba), porque cada una de ellas va *elevada al cuadrado* en cada producto a sumar.

Debido a esta *mayor dependencia de los MIs respecto de la distancia que de la masa* es que valoramos a los MIs como indicadores de la *perifericidad* de la distribución (*por encima* de la masa) del tejido cortical en una diáfisis de hueso largos. En otras palabras: los MIs 'capturan' tanto la *masa* de tejido óseo cortical involucrada (los píxels) como su *disposición* en el espacio (las distancias). Pero, como *las distancias que definen esa disposición van elevadas al cuadrado*, la *distribución* del tejido cortical en la sección se ve reflejada en forma *más predominante que su masa* en el valor del MI.

Concretamente, en la práctica:

para cada eje de referencia seleccionado en una sección ósea, cuanto ***más grande*** resulte el MI calculado, ***mayor será la eficiencia*** del diseño de la sección para resistir la deformación con respecto a ***ese eje, por encima del valor de la masa ósea en ese sitio.***

La importancia técnica de los MIs radica en que, en todos los casos, su valor resulta directamente *proporcional a la eficiencia del diseño seccional* de la estructura ósea analizada para resistir a la *flexión* o a la *torsión*, según el caso, *por encima* de la importancia de la *masa* de tejido involucrada (que, de todos modos, está reconocida en la fórmula). Para que esto se cumpla, basta *que la forma del hueso se preste* a su determinación y a la forma matemática de su cálculo. El caso ideal se da en huesos tubulares relativamente regulares. Esto no se cumple, sin embargo, para la resistencia a la *compresión*, porque, para determinarla, sólo basta conocer (además de la calidad mecánica) la *masa* del tejido óseo cortical presente en la sección. La resistencia a la *compresión* es *independiente* de los MIs.

Para una mejor comprensión del concepto de MI y de sus aplicaciones prácticas, tomemos el siguiente ejemplo: Si quisiéramos construir la tabla de un trampolín para una piscina, intuitivamente nunca la dispondríamos con el eje mayor de su sección en sentido vertical, sino horizontal. Obviamente, de esta última forma *su momento de inercia para resistir a la deformación en flexión de arriba abajo sería mucho menor* que en la otra posición (las *distancias a la referencia* serían *pequeñas*), y eso le otorgaría la necesaria funcionalidad (*mayor docilidad a la flexión* según esa referencia). Al revés: una viga de cemento de sección rectangular que deba utilizarse en forma horizontal para sostener un techo deberá colocarse *con el eje mayor de su sección en sentido vertical*, porque de esa manera *su momento de inercia para resistir a la deformación a la flexión 'de arriba abajo' sería mayor*.

Nótese que los MIs de *una misma* sección cualquiera *varían según la posición* del cuerpo analizado con respecto a la dirección o al tipo de deformación que se considere, como se aprecia pasando de una posición a otra del hueso en las **Figuras 3-5 y 3-5a**. Esta situación no se da, obviamente, cuando se trata de un MI para *torsión* (**Figura 3-5b**). Los MIs seccionales de un mismo hueso dependen estrictamente de la *posición* en que se lo analiza según el tipo de deformación que se considera'.

Una condición importante de los MIs es que su variación es generalmente *independiente de la de otros* indicadores geométricos relevantes. La **Figura 3-6** ilustra ese comportamiento esquematizando las variaciones de los MIs (columna recuadrada en magenta) en

distintas secciones óseas de un hueso hueco (del estado '1' al estado '2', en las primeras 2 columnas), comparadas con las del diámetro externo, del área cortical, y de la relación 'pared/luz' (3 columnas siguientes); y además, con las de la DMO 'areal' (DEXA) de las regiones óseas que las comprenden (columna siguiente), y con las de la *resistencia real* del hueso a la flexión o a la torsión, en cada caso (última columna). Se aprecia que *los únicos indicadores que varían en concordancia con la resistencia del hueso en todas las instancias son los MIs* (columna enmarcada en magenta).



Figura 3-6. Variación independiente de los MIs seccionales de un supuesto hueso tubular respecto de otros indicadores geométricos y de la DMO 'areal' (DEXA), según se modifique su sección, y concordancia con la variación de la resistencia del hueso.

• **'Módulos seccionales'** (*section moduli*). En huesos tubulares con secciones *irregulares*, los MIs pueden estandarizarse en relación con la distancia d_{max} del punto de la imagen *más lejano* al eje de la sección, en cuyo caso se denominan 'módulos seccionales' (*section moduli*, SM), y se calculan haciendo:

$$\text{Módulo seccional (section modulus)} = MI / d_{\max}$$

Esta diferencia en el cálculo permite que los módulos seccionales (que se expresan en mm^3) sean más *ubicos* que los MIs; es decir: más representativos de la misma propiedad en distintos sitios a lo largo del hueso cuya sección puede variar; aunque sus significados biomecánicos no difieren mucho.

• **Indicadores de buckling.** El uso de los MIs como indicadores de la eficiencia mecánica del diseño de las secciones de huesos tubulares reconoce un *límite geométrico*. Teóricamente, si se va agrandando en forma imaginaria el diámetro externo de una sección ósea, *sin variar la masa* de tejido cortical que la misma contiene, al mismo tiempo que la corteza se va disponiendo más periféricamente a la referencia, *su espesor se irá reduciendo* proporcionalmente. Esto incrementará progresivamente sus MIs respecto de los 3 ejes de referencia aludidos (**Figuras 3-5, 3-5a & 3-5b**), y con ello su resistencia a las correspondientes deformaciones, aunque su masa no varíe. Sin embargo, *si continuáramos ensanchando* imaginariamente al hueso en iguales condiciones, *manteniendo siempre constante su masa*, llegaría un momento en que el progresivo adelgazamiento de la pared empezaría a jugar *negativamente*, *facilitando* la deformación del hueso por *pandeo* (encorvadura) o *retorcedura* si se lo comprimiera presionándolo por los extremos (en inglés: *buckling*), como sucedería con una lata vacía sobre la cual nos paráramos. Y esto ocurriría *pese* al incremento simultáneo de los MIs. Para evaluar esa situación se ha generado un indicador del *riesgo de buckling*: el *buckling ratio*.

El *buckling ratio (BR)* es un *estimador absorciométrico* del *riesgo de falla por buckling* de una estructura tubular hueca cuando el espesor de sus paredes es demasiado pequeño respecto de su radio (**Figura 3-7**). Fue propuesto por Tom Beck para analizar el cuello femoral empleando DEXA, y se lo calcula como el cociente entre la distancia d_{\max} del centro de la sección ósea al punto más alejado de su perímetro y el espesor cortical medio ECM:

$$\text{Buckling ratio (BR)} = d_{\max} / \text{ECM}$$

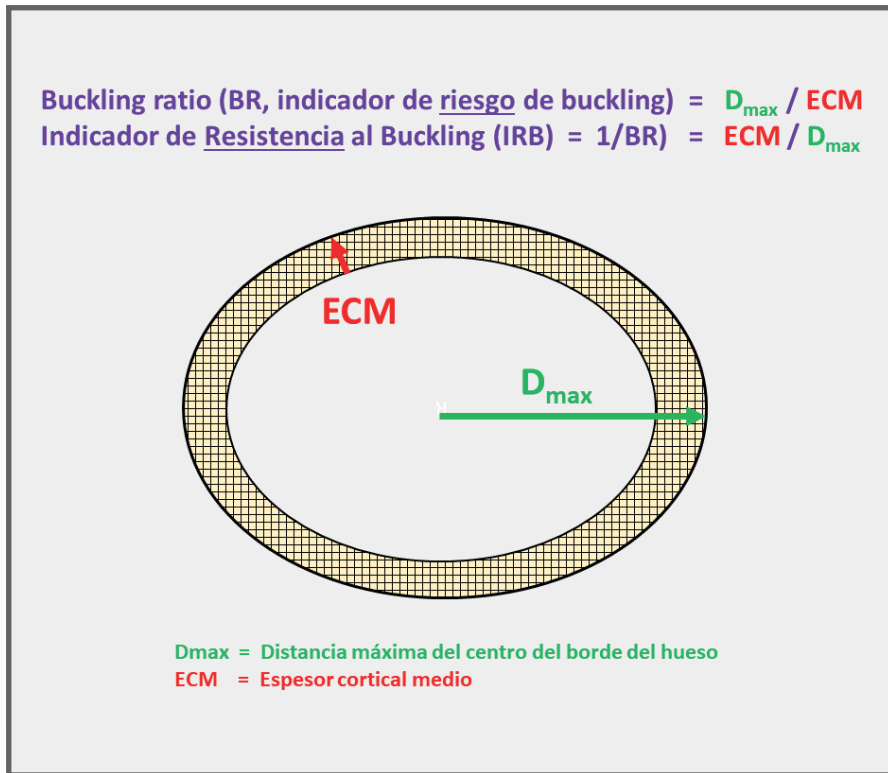


Figura 3-7. Representación esquemática del cálculo del buckling ratio de la sección de un hueso tubular.

A partir de un valor de 10, el BR califica la influencia *negativa* de esa situación, *independientemente* de lo que indiquen los MIs. En consecuencia, la correcta evaluación de los valores de MIs calculados para una sección de un hueso dado debería ser contrapesada con una evaluación simultánea del BR de la misma sección, especialmente cuando las paredes óseas son relativamente delgadas.

Como el BR estima un *riesgo*, es un indicador *negativo* de resistencia. Por claridad, a los fines didácticos, nosotros empleamos frecuentemente su *inversa*: el '*Índice de Resistencia al Buckling*' = $1/BR = ECM / d_{max}$, que es un indicador *positivo*.

- **Indicadores trabeculares.** Respecto del diseño de las *tramas trabeculares*, su análisis es aún más complejo que el cortical, y no se cuenta todavía con indicadores geométricos adecuados. En la práctica, se consideran mecánicamente relevantes el número,

el grosor, la separación y la interconectividad de las trabéculas, que pueden determinarse por HR-pQCT (ver detalles más arriba, en **Apartado E-1**). Pero nada de esto tiene valor si se ignoran las *relaciones direccionales* de estos elementos con las cargas soportadas usualmente, o con las que eventualmente fracturarían al hueso en el sitio estudiado y en un sentido definido.

Sintetizando el contenido de este Apartado, digamos que todos los procesos anteriores describen los distintos mecanismos posibles para *distribuir en el espacio la 'masa' de tejido mineralizado disponible* de un hueso, de modo de configurar su *diseño*, tanto cortical como trabecular. En adelante, nos referiremos a esta *transformación 'masa' -> 'diseño'* simplemente como '*distribución del tejido*', o '*diseño del hueso*', y la esquematizaremos didácticamente en diagramas como el indicado en la **Figura 3-8**.

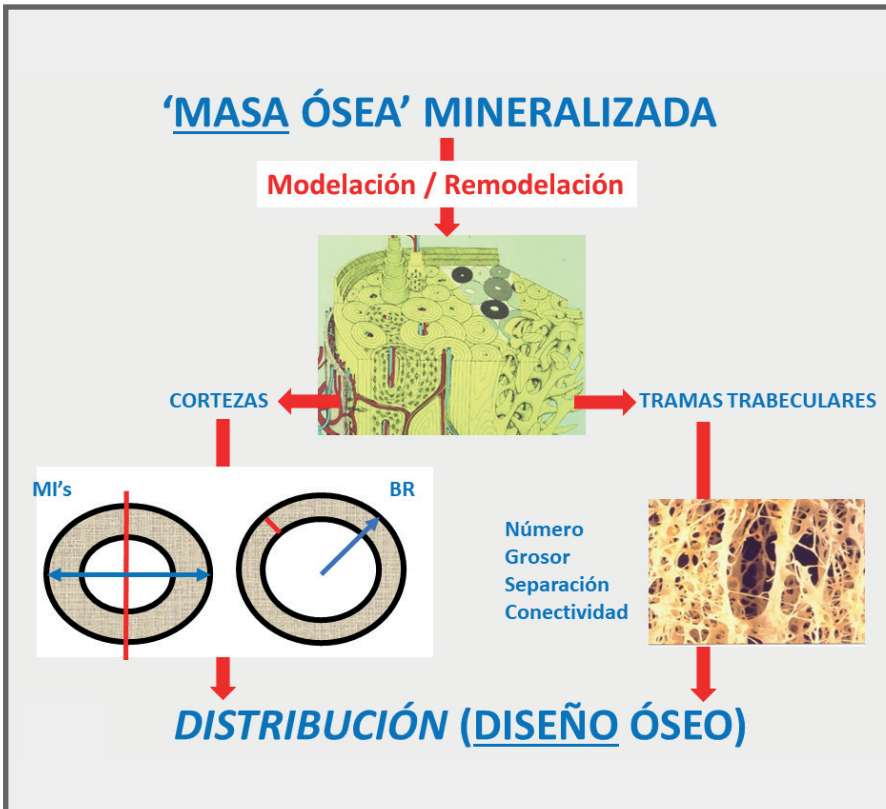


Figura 3-8. Distribución espacial del tejido óseo mineralizado lamelar ('masa ósea') para generar los arreglos cortical y trabecular (el 'diseño') de un hueso.

EVALUACIÓN DE LA MODELACIÓN Y LA REMODELACIÓN

I. Métodos invasivos:

La **histomorfometría de muestras óseas sin decalcificar** es la única forma de preservar las estructuras blandas, las células y el mineral en cortes histológicos óseos. Puede evaluar muchos indicadores del *diseño de las tramas trabeculares*, y *describir directamente la modelación y la remodelación*, en términos estáticos⁹⁹ y también dinámicos, si se emplea el doble marcado con tetraciclina desarrollado por Frost y Villanueva.

Su carácter invasivo restringe su aplicación. De todos modos, resulta útil para determinar la velocidad o la agresividad de una remodelación demasiado activa, o definir aspectos cualitativos patológicos (osteodistrofia renal, enfermedad de Paget, invasiones metastáticas, etc.).

Lamentablemente, no permite asociar los indicadores determinados con las direcciones usuales de las fuerzas de carga en el sitio de la muestra (usualmente, la cresta ilíaca). Es decir: *no* presenta un adecuado *correlato biomecánico local*.

La interpretación de sus datos puede ser dificultosa para el no iniciado, por su carácter *estereoscópico*. El método considera que un 'espesor virtual' de 1 mm del corte de tejido estudiado definiría un *volumen* dentro del cual se mantendrían razonablemente *invariantes* los valores de los indicadores morfométricos determinados en *superficie*. Esto determina que los datos de *perímetros* (de corte, en 2-D) se expresen como 'superficies' de revestimiento (en 3-D); y que los datos de *áreas* (en 2-D) se expresen como 'volúmenes' (en 3-D).

La descripción de los indicadores remodelatorios que determina este método, y su correspondiente interpretación, son útiles a los fines de este libro, porque definen variables muy precisas, que nos permiten apreciar en forma muy fina las características del proceso. Los que más nos interesan son los siguientes (con sus abreviaturas oficiales propuestas por Parfitt indicadas cuando corresponda):

- Parámetros estáticos de formación ósea:

- Volumen osteoide relativo al tejido total de la muestra: Volumen osteoide/volumen tisular total (*Osteoid Volume/Tissue Volume, OV/TV, %*). Expresa la proporción de todo el tejido de la muestra (incluida la médula ósea) que está constituida por osteoide (matriz no calcificada).

- Volumen osteoide relativo al tejido óseo trabecular: Volumen osteoide/volumen óseo trabecular o total (*Osteoid Volume/Bone Volume, OV/BV, %*). Expresa la proporción de hueso trabecular o total (sin médula ósea) constituida por osteoide.

- Superficie de revestimiento osteoide total, con referencia al tejido trabecular o total: Superficie osteoide / superficie ósea trabecular o total (*Osteoid Surface/Bone Surface, OS/BS, %*). Expresa la proporción de superficie trabecular o total sin calcificar.

- Superficie de revestimiento trabecular o total, o de osteoide, cubierta por osteoblastos activos (*Osteoblast Surface, ObS*), con referencia a la superficie de tejido trabecular o total, o de osteoide: Superficie osteoblástica (interfase osteoide-osteoblastos)/ superficie ósea ó superficie cubierta por osteoide (*ObS/BS* ó *ObS/OS, %*). Expresa la proporción de la superficie trabecular o total, o de la superficie de osteoide, que puede considerarse en formación activa.

- Espesor medio de la capa osteoide (*Osteoid Thickness, OTh, μm*): Indicador estático inversamente proporcional a la eficiencia de la calcificación.

- Espesor medio del 'relleno' de hueso nuevo (mal llamado 'pared', en inglés: *wall*) depositado en las BSUs trabeculares que ya se han completado (*Wall Thickness, WTh, μm*). Indica el espesor medio absoluto del paquete óseo depositado sobre el lecho de cada laguna de Howship reconstituida; o sea, estima la 'eficiencia del relleno' de los pozos, pero no lo hace en relación con su profundidad.

- Parámetros dinámicos de la formación ósea:

- Superficie de mineralización, con referencia al tejido trabecular, o al osteoide: Superficie mineralizada/superficie trabecular ó superficie

osteoide (MS/BS , MS/OS , %). Indica la proporción de superficie de revestimiento mineralizada que presentan el tejido trabecular, o el tejido cubierto por osteoide.

- Tasa de aposición mineral no ajustada: Espesor ganado de osteoide por unidad de tiempo (*Mineral Apposition Rate*, $MAR = OTh/d$, $\mu m/d$): Estima el volumen óseo mineralizado por día, en términos absolutos de avance lineal del frente de mineralización.

- Tasa de aposición mineral (MAR) ajustada a la superficie osteoide, o a la superficie trabecular ($MAR * [MS/OS]$, ó $MAR * [MS/BS]$, $\mu m/d$). Estima la MAR en relación con la proporción mineralizada de la superficie osteoide, o de la superficie ósea total o trabecular

- Tiempo de maduración del osteoide, referido a la MAR (*Osteoid maturation time*, Omt , días). Tiempo que tarda el osteoide en *comenzar* a mineralizarse, a partir del momento de su deposición, en términos absolutos (días).

- Tiempo de demora para la mineralización, referido a la MAR (*Mineralization lag time*, Mlt , días): Tiempo que tarda el osteoide en *terminar* de mineralizarse, a partir del momento de su deposición, en términos absolutos (días).

- Período de formación (*Formation period*, FP , ó $\sigma-f$, días): Tiempo medio requerido para reconstruir una BSU de hueso nuevo completa, desde la línea de cemento hasta la superficie ósea final.

- Parámetros estáticos de destrucción ósea:

- Superficie total de destrucción, referido a la superficie trabecular o total (*Eroded Surface/Bone Surface*, ES/BS , %; *Eroded Surface/Trabecular Surface*, ES/TS , %): Proporción de la superficie de revestimiento trabecular o total cubierta por lagunas de destrucción, con o sin osteoclastos.

- Superficie de destrucción activa (interfase hueso-osteoclasto, o superficie osteoclástica activa, o superficie osteoclástica; *Osteoclast Surface*, OcS), con referencia a la superficie erosionada de las BSUs, ó a todo el hueso trabecular o total, ó sólo al hueso trabecular no-osteoide (OcS/ES , OcS/BS , $OcS/Non-OS$, %): Proporción relativa de

la superficie de destrucción osteoclástica activa, con respecto a la superficie total de destrucción, o a toda la superficie trabecular o total, o a la superficie trabecular inactiva.

- Índice (número) osteoclástico (*Osteoclast index, Osteoclast Number, OcN*), con referencia a las superficies de destrucción activa, o a la superficie total de destrucción, o a la superficie trabecular o total (*OcN/OcS, OcN/ES, OcN/BS, %*): Número de osteoclastos activos, por unidad de superficie de cada tipo.

- Profundidad de las lagunas de destrucción (*Resorption Depth, RsDp, μm*): Estimador de la velocidad de destrucción osteoclástica.

- Parámetros dinámicos de destrucción ósea:

- Período de destrucción (*Resorption Period, RsP, d*): Tiempo absoluto, en días, requerido para completar la fase de destrucción de una BMU.

- Tasa de destrucción (cantidad de hueso destruida diariamente por cada osteoclasto), referida a la superficie osteoclástica activa, a la superficie total de destrucción, o a la superficie trabecular total.

- Parámetros dinámicos remodelatorios generales, o de balance:

- Frecuencia de activación (*Activation Frequency, AcF, ó 'mu', d⁻¹*): Tasa de activación de nuevos ciclos remodelatorios. Expresa la probabilidad de iniciación del trabajo de una nueva BMU en el tiempo.

- Período remodelatorio (*Remodeling Period, RmP, ó 'sigma'-d*): Suma de los períodos de formación y de destrucción.

- Período quiescente (*Quiescent Period, QP, d*): Tiempo medio teórico de demora entre la finalización del trabajo de una BMU y el comienzo de otra.

- Período de reversión (*Reversion Period, RvP*): Tiempo medio de demora entre la finalización del trabajo osteoclástico y el comienzo del osteoblástico en cada BMU.

- Balance de cada ciclo remodelatorio (*Balance of the Remodeling Cycle, BRC*): Volumen medio de hueso ganado o perdido por cada BMU.

- Balance óseo absoluto: En biopsias seriadas, indica el volumen de hueso ganado o perdido durante el período inter-biópsico, por unidad de superficie o de volumen óseo preexistente.

La histomorfometría dinámica puede también medir parámetros específicos del hueso cortical, especialmente las distancias entre bandas de dobles marcados con tetraciclina sobre las superficies perióstica y endocortical; pero estas determinaciones no tienen aún un correlato biomecánico específico.

II - Métodos no invasivos

La tasa general de remodelación, o de recambio (*turnover*) óseo puede evaluarse en forma no invasiva determinando **indicadores bioquímicos de la formación y de la destrucción de hueso**, genéricamente llamados 'indicadores de *turnover*' (*bone turnover markers*, o directamente *bone markers*). A pesar de la importante ventaja de ser no-invasivas y muy difundidas y estandarizadas, estas determinaciones ofrecen algunos reparos:

- En general, estiman tasas globales de formación o de destrucción ósea *por separado*, en tanto que, en la remodelación ósea, esos procesos siempre cursan en forma *acoplada*. En consecuencia, no es apropiado asignarles valor como indicadores globales del *turnover*, concepto que implica siempre *ambos* procesos en conjunto.

- Tanto los indicadores de formación como los de destrucción de hueso expresan valores de concentración sanguínea o de eliminación urinaria de metabolitos que son también típicos de los procesos de formación y de destrucción de *muchos* tejidos conjuntivos, *incluyendo* el esqueleto, y no *específicamente asociados* con él.

- En el mejor de los casos, estos indicadores reflejan siempre su producción en todo el organismo, o a lo sumo en todo el esqueleto, y no en las regiones específicas que interesa estudiar.

- Todos los indicadores presentan una aceptable sensibilidad, pero también una especificidad relativamente baja, y una variancia individual relativamente alta.

Estos inconvenientes les restan correlato biomecánico, pese a

cierta evidencia indirecta colectada en favor de su aplicación como indicadores de la resistencia ósea, o como predictores de la incidencia de fracturas. Algunos autores los emplean en forma combinada con otros indicadores para eso, pero su correlato biomecánico parece muy bajo o nulo. Sólo describiremos someramente los indicadores de formación y de destrucción ósea mejor conocidos y más empleados en la clínica:

- Marcadores bioquímicos de la formación ósea

- *Fosfatasa alcalina (isoenzima ósea) sérica:* Refleja el trabajo celular osteoblástico, pero no se distingue bien de la hepática.

- *Osteocalcina sérica:* Refleja un 50% de la producción osteoblástica de osteocalcina – el resto se incorpora a la OH-apatita.

- *Propéptido C-terminal del pro-colágeno tipo I (Pro-collagen-I C-terminal Peptide, PICP) sérico:* Refleja cambios en la síntesis de nuevo colágeno, en hueso y en otros tejidos conectivos – volcado directamente a la sangre en forma total.

- *Péptido N-terminal del pro-colágeno tipo I (Pro-collagen-I N-terminal Peptide, PINP) sérico:* Refleja más ‘dinámicamente’ los mismos cambios que el PICP, pero queda parcialmente incorporado a la hidroxiprolina no-dializable en el hueso.

- Marcadores bioquímicos de la destrucción ósea

- *Índice urinario calcio/creatinina:* Depende del umbral renal para Ca (afectado por la PTH) y de la ingesta cálcica.

- *Índice urinario hidroxiprolina/creatinina:* Está influido por el catabolismo del colágeno en cartílago y piel y de componentes del sistema complemento, y por la ingesta de colágeno.

- *Fosfatasa ácida ósea tartrato-resistente (Tartrate-Resistant Acid Alkaline Phosphatase, TRAP, tipos 5-a y 5-b) sérica:* Es específica de la actividad osteoclástica, especialmente la del tipo 5-b.

- *Restos específicos urinarios del colágeno óseo degradado del tipo I:* Presentan buena especificidad ósea, y son poco afectados por la

ingesta de colágeno. Los más usados son:

- *Piridinolina*
- *Deoxipiridinolina*
- *Cross-links de piridina unidos a fragmentos de polipéptidos NTX α -1 y 2*

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD ARQUITECTÓNICA DEL DISEÑO ÓSEO

I - Métodos invasivos

La **histomorfometría estática de biopsias óseas sin decalcificar** (usualmente de la cresta ilíaca, y sin necesidad de marcado con tetraciclina) puede determinar todas las variables referidas más arriba (**D-I**) que describen aspectos aislados de la arquitectura de las tramas trabeculares: el volumen de hueso trabecular por unidad de volumen total de tejido (Bv/Tv %), el número de trabéculas por unidad de área de observación (TbN), el espesor trabecular medio (TbTh), la proporción de trabéculas conformadas 'en placa' y 'en rodillo', la separación media entre trabéculas (TbSp), la anfractuosidad de la trama ('*shape index*'), la interconectividad trabecular (TbCn), el número de perfiles trabeculares aislados (TbPfN), y la presencia de perforaciones trabeculares y de micro-callos de reparación de micro-fracturas.

Además, esta metodología puede determinar la proporción entre hueso cortical y trabecular en la muestra. Lamentablemente, no puede evaluar la eficiencia mecánica del diseño cortical, ni la correspondencia direccional de la trama trabecular con las cargas habituales, o con las que eventualmente fracturarían al hueso.

II - Métodos no-invasivos

- Tomografía computada cuantitativa ósea axial (aQCT, QCT)

Esta metodología, pese a su alto costo e irradiación y su relativamente baja definición, es la única opción para el estudio geométrico *directo* del diseño de los cuerpos vertebrales. Las 'rodajas óseas' estandarizadas,

tomadas a la altura media de la vértebra L3, pueden obtenerse con un espesor suficientemente pequeño como para efectuar una aceptable definición cortical. *Fantomas* de referencia permiten expresar los resultados en unidades 'Hounsfield' transformables en vDMOs. El estudio separado de las 'regiones de interés' (ROIs) cortical y trabecular permite su estudio geométrico separado. Los aparatos pueden determinar también, en forma estándar, una ROI 'trabecular central' arbitrariamente definida como un círculo de diámetro fijo, en el centro del corte del cuerpo vertebral.

Las imágenes permiten determinar el área ósea, el CMO y la vDMO del total del cuerpo y de la ROI cortical, y el vCMO y la vDMO de la trama trabecular central. Todas estas variables (especialmente las determinadas para el círculo central) aproximan bastante bien la eficiencia de las tramas comprendidas en las ROIs para resistir a la compresión, aptitud validada desde hace tiempo. Esto obedece a la conocida relación entre 'masa transversal' y resistencia a la compresión. Pero esa resistencia depende también de la calidad del tejido compacto que constituye las trabéculas, y de la arquitectura de la trama (direccionalidad, conectividad, etc.), que no son capturadas. Existen artificios que permiten mejorar el análisis de la trama trabecular; pero su validación está aún por concretarse.

Los datos corticales sólo tienen validez cuando el espesor de la sección de la corteza sobrepasa los 2 mm, salvo que se trabaje con altas definiciones. No tiene mayor sentido calcular otros indicadores geométricos de los cuerpos, como los MIs seccionales, que sólo aproximan la resistencia a la flexión y a la torsión en estructuras de tipo tubular, generalmente más altas que anchas, y con cortezas relativamente gruesas. Tampoco parece determinable la proporción de la resistencia de todo el cuerpo vertebral a cargo del hueso cortical y del trabecular por separado.

- Tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT)

La pQCT estándar, trabajando con píxeles de 0.5 mm o menores, analiza geoméricamente imágenes de secciones transversales radiales, cubitales, humerales, tibiales, peroneas, femorales y mandibulares, de 2,0-2,5 mm de espesor constante, y puede hacerlo en huesos pequeños de roedores^{39,43,48,54}. El coloreado de las imágenes del tipo arco iris distingue las regiones óseas según rangos *customizables* de

densidades *minerales* volumétricas (vDMOs). Esto permite distinguir zonas de diferentes densidades, y definir las ROIs corticales y trabeculares con aceptable exactitud y precisión; aunque todo depende del tamaño del campo, del tamaño de los píxels, y del *umbral de detección* (valor límite de absorbancia o de vDMO para considerar o no 'cortical' a cada píxel) seleccionado por el operador⁴⁵.

Nuestro grupo interactuó *in situ* en forma pionera con los productores alemanes de aparatos de pQCT, en múltiples instancias, para su desarrollo técnico. Principalmente, fuimos los responsables de la incorporación de las determinaciones de MIs en el *software*, y de su ulterior validación para el cálculo de índices no-invasivos de resistencia ósea^{27,28,30,43,48,54,71}, según se analizará luego. En los años 90's éramos considerados un centro de referencia para el empleo de esta metodología, y publicamos la primera revisión de sus características y aplicaciones y periódicas actualizaciones de su interpretación^{39,43,48,49,54}.

Un problema importante para todos los métodos tomográficos consiste en que el aparato detecta únicamente la absorbancia total de cada píxel como una unidad, sin distinguir matices de densidad en su interior. Esto genera el ya referido 'efecto del volumen parcial' (*partial volume effect, PVE*), que dificulta la delimitación de ROIs y las correspondientes determinaciones de áreas. Por ejemplo, un valor de absorbancia del 60% del máximo posible, puede corresponder tanto a un píxel que esté 60% lleno de hueso compacto de densidad 100% normal, como a uno que esté 100% lleno de hueso compacto de densidad 60% de la normal, o a cualquier situación intermedia equivalente; y en ninguno de los casos el aparato puede 'ver', dentro del píxel, por dónde pasa el límite histológico entre lo que es y lo que no es 'hueso'. El problema se resuelve seleccionando 'umbrales-límite de atenuación' de la radiación adecuados para distinguir los píxels 'considerables como' corticales de los demás. El área trabecular se delimita de otra manera, similar a la empleada por la aQCT. El aparato define automáticamente una ROI 'seguramente trabecular' mediante el 'pelado' concéntrico de píxels a partir del borde perióstico de la imagen, hasta que el área enmarcada (irregular, en este caso) quede reducida al 45% del área ósea total 'ciega' de la sección de hueso.

Las ROIs establecidas de esta forma permiten determinar, en las secciones transversales escaneadas, las siguientes variables con correlato arquitectónico:

- *Área ósea total*: área "ciega" comprendida por el contorno de la imagen ósea, que el aparato detecta escaneando el campo en forma centrípeta, desde los tejidos blandos periféricos hasta encontrarse con la corteza ósea, expresada en mm², fijando como umbral 'estándar' de detección una vDMO de 0,450 g/cm³. Es un indicador del tamaño óseo.

- *Perímetro perióstico*, determinado tanto en forma 'real' (contorneado) como asimilado a un círculo perfecto (*Peri-C*), en base a la detección del borde externo del hueso referida antes, expresado en mm.

- *Perímetro endóstico*, determinado tanto en forma 'real' (contorneado) como asimilado artificialmente a un círculo perfecto (*Endo-C*), en base al límite determinado para la ROI cortical definida en la forma indicada arriba, expresado en mm.

- *Área ósea cortical*: área cubierta por los píxels con una absorbancia particular superior a la seleccionada como límite inferior para el tejido cortical, expresada en mm². Es un indicador de masa cortical, y también de la resistencia cortical a la compresión axial.

- *Espesor cortical promedio*, calculado en base a la relación geométrica entre ambos perímetros asimilados a círculos, expresado en mm. Este indicador sólo se considera válido para espesores corticales que comprendan, como mínimo, 2 píxels de la imagen. Si no se cumple este requisito, debe aplicarse el referido algoritmo correctivo de Rittweger.

- *Momentos de inercia del área cortical* con respecto a los ejes x, y, z de la imagen, que, por el posicionamiento estándar del paciente, corresponden respectivamente a los ejes de flexión anteroposterior (A-P), de flexión lateral, y de torsión del hueso (MI_x, MI_y, y MI_z), expresados en mm⁴, cuyo cálculo se refirió en las **Figuras 3-5 y 3-5a & b**.

- *'Shape Index'*, calculado como el cociente entre el MI_y y el MI_x, que indica la *forma* de la sección, en relación con la predominancia del desarrollo lateral por sobre el anteroposterior de su diseño.

- *Módulo seccional (section modulus), o Momento de resistencia del área cortical (moment of resistance)*: Cociente entre el MI_y y la distancia del píxel

cortical más alejado al eje central del hueso, expresado en mm^3 (¡aunque no se trata de una medida de volumen!). Es un indicador de la eficiencia del diseño cortical, sólo para torsión, en la región, que resulta más ubicuo (independiente del sitio de sección) que el MI_p , por estar concebido para 'homogenizar técnicamente' diseños corticales irregulares.

- *Buckling ratio*: Cociente adimensional entre la distancia del píxel más alejado al eje de torsión del hueso ('radio mayor') y el espesor cortical medio, cuyo significado se esquematiza en la **Figura 3-7**. Es un indicador de la *tendencia del hueso a flexionarse o enrollarse bajo carga en flexión uniaxial (buckling)* en la región estudiada, por presentar paredes corticales demasiado delgadas en relación con sus dimensiones externas. Asimismo, como 'Indicador de Resistencia al Buckling' (IRB) se puede utilizar la *inversa* de este índice: $IRB = 1/BR$.

- *Contenido mineral volumétrico (vCMO) total*: Suma de los vCMOs de cada píxel de la imagen ósea total, expresado en g por mm de espesor de la rodaja. Es un indicador de masa *mineral* (no de la masa global del tejido mineralizado), correlativo de la resistencia a la compresión axial (que sólo depende de la masa ubicada transversalmente a la carga) del hueso integrado (cortical + trabecular) en la región.

- *Contenido mineral volumétrico (vCMO) cortical*: Suma de los vCMOs de cada píxel de la ROI cortical, expresada en g por mm de espesor de la rodaja ósea. Es un indicador de la masa *mineral*, correlativo de la resistencia a la compresión axial del hueso cortical en la región.

- *Contenido mineral volumétrico (vCMO) trabecular*: Suma de los vCMOs de cada píxel 'óseo' de la ROI trabecular, determinada por cualquiera de los procedimientos referidos, expresada en g por mm de espesor de la rodaja (g/mm). Es un indicador de la masa *mineral* de la región trabecular seleccionada, correlativo con su resistencia a la compresión axial.

- *Densidad mineral volumétrica (vDMO) trabecular*: Cociente entre el vCMO trabecular (indicador de masa *mineral*) y el volumen correspondiente al área de la ROI trabecular determinada (área por espesor de la rodaja), expresado en g/cm^3 . Es un indicador de la *concentración espacial* ('masa') de la trama trabecular en la región, correlativo con su resistencia a la compresión. La vDMO trabecular *no* es un indicador de la *calidad del tejido óseo 'sólido'* como sí lo es la vDMO cortical, que fue ya referida como tal en el **Capítulo 2**.

Existen aparatos de pQCT de campo pequeño y mayor resolución, con tamaños de píxeles de hasta 0.01 mm, adaptados a estudios de huesos de pequeños animales^{39,43}. También se dispone de *software* adecuado para estudios *customizados* de propiedades o relaciones especiales, que permiten variar, entre otras cosas, los valores umbrales o límites de atenuación de la radiación, para delimitar los diferentes arreglos estructurales del tejido óseo⁴⁵. También se puede variar el tamaño de los píxeles, para adecuarlo a la magnitud del campo abarcado por la imagen.

En seres humanos, las determinaciones estándar por pQCT se efectúan en regiones seleccionadas, posicionadas automáticamente por el aparato (**Figura 3-9**). Los sitios correspondientes están ubicados:

- En el antebrazo, a un 4%, un 15-30% y un 66% de la longitud cubital, tomados en sentido proximal a partir de la superficie articular distal del radio.
- En la pierna, a un 4%, un 14%, un 38% y un 66% de la longitud tibial, tomados en sentido proximal a partir de la superficie articular del tobillo.

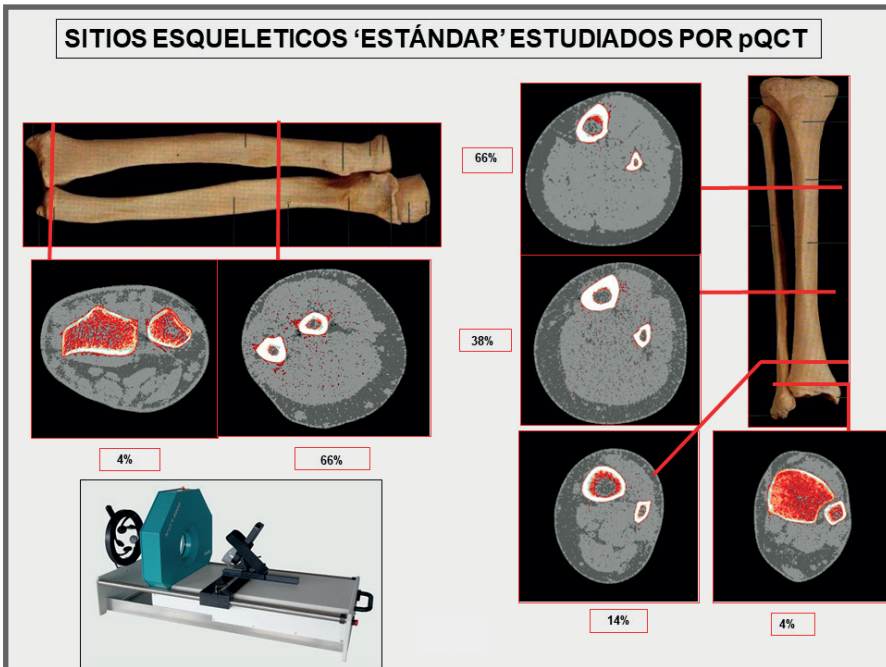


Figura 3-9. Imágenes obtenidas mediante pQCT, en los sitios estándar determinados automáticamente por el aparato.

Los sitios al 4% son adecuados para estudiar el arreglo óseo trabecular, y los demás para el arreglo óseo cortical. Los sitios al 66% se analizan con un *mask* especialmente adecuado para estudios musculares, aprovechando su coincidencia con la ubicación de los diámetros máximos de las musculaturas de las respectivas regiones.

El usuario puede seleccionar otras regiones, según conveniencia. Emilio Roldán, en Buenos Aires, desarrolló una metodología de referencia para el posicionamiento y el análisis funcional del maxilar superior y la mandíbula humanos a partir de secciones horizontales de esos huesos, con aplicación al diagnóstico del estado óseo como potencial receptor de prótesis dentales. Un desarrollo interesante de nuestro Grupo fue la programación de un método de *estudio seriado* de la pierna humana, que toma automáticamente *scans* situados cada 5% de la longitud radial o tibial desde la interlínea articular de la muñeca o del tobillo a la del codo o la rodilla, respectivamente, obteniéndose generalmente entre 18 y 19 cortes útiles por hueso (**Figura 3-10**), dependiendo de la delgadez cortical manifestada hacia sus extremos. Este procedimiento permite analizar la estructura cortical del radio y del cúbito, o de la tibia y del peroné, en forma *integral*. Nosotros lo aplicamos a estudios de efectos de la actividad física sobre el esqueleto humano joven^{65,67,70,75,81}, que referiremos más adelante.

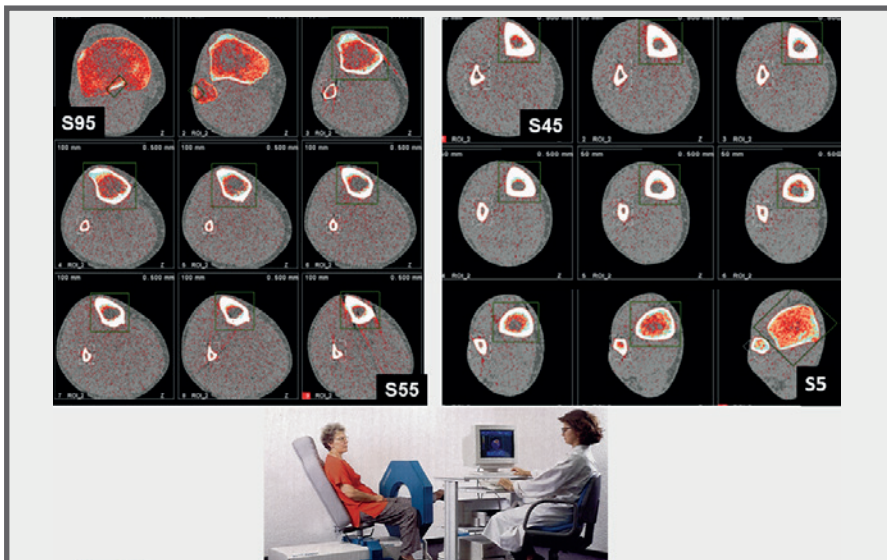


Figura 3-10. Método propio de escaneo seriado de la pierna humana por pQCT, que obtiene cortes cada 5% de la longitud tibial para estudios integrales de tibias y peronés.

- Microtomografía computada cuantitativa ósea (μ QCT, μ CT, HR-pQCT)

Esta técnica, de alta resolución, es promisoría por la calidad *quasi-histomorfométrica* de las imágenes obtenidas. Con ella se pueden describir muchas características mecánicamente relevantes de las tramas trabeculares, que no pueden ser determinadas por otras técnicas. Las principales de ellas están referidas más arriba, en el **Apartado E-1**. Lamentablemente, el elevado tiempo de determinación y su alto costo limitan relativamente su indicabilidad en la clínica.

- Densitometría por doble haz de rayos X (DEXA)

Las determinaciones efectuadas por DEXA proveen proyecciones planas de las regiones óseas estudiadas, que no describen su diseño tridimensional. Sin embargo, a partir de esas imágenes se pueden efectuar 'extrapolaciones estereoscópicas' que pueden proveer aproximaciones de indicadores geométricos válidos. Elaboraciones extremas de este procedimiento permiten aproximar una reconstrucción geométrica de un cuerpo vertebral y del fémur proximal.

En los cuerpos vertebrales, se pueden estudiar proyecciones frontales y laterales, cuyos datos, en forma simple o combinada, pueden proveer un aceptable análisis geométrico, y aun una aproximación de su volumen, que puede resultar útil a los fines descriptivos. Como los cuerpos vertebrales trabajan preferentemente soportando *stress* compresivos; y como para el análisis de la resistencia a la compresión es relevante la cantidad de material resistivo presente en la sección transversal a la carga, el *tamaño* (volumen) del cuerpo vertebral constituye *per se* un indicador, grosero pero idóneo y muy importante, de su resistencia a la fractura. Esta información debería complementarse con una evaluación de la participación relativa cortical-vs-trabecular en la estructura del cuerpo, y de la calidad mecánica del diseño de la trama trabecular, que, lamentablemente, el método no provee.

En los cuellos femorales, la extrapolación de los datos 2-D de proyección a una concepción 3-D de la estructura espacial ósea ha ido más allá. Existen dos aproximaciones clásicas:

1. Hace más de 20 años, Tom Beck desarrolló un programa de análisis del fémur proximal (*Hip Structural Analysis, HSA*) que permite

extrapolar datos de MIs a partir de la densidad diferencial de la proyección frontal de los bordes superior e inferior por separado (con aceptable aproximación geométrica), y de *la suma* de los espesores frontal y posterior del cuello (imposible de discriminar entre los componentes de cada cara). A partir de esta aproximación, un software permite aproximar los momentos de inercia y el módulo de resistencia MR (para el caso, denominado *section modulus*). Existen múltiples intentos publicados de comparación del poder predictivo de fracturas de cadera aplicando HSA respecto de emplear los datos crudos de DEXA del cuello, que no discutiremos aquí, a los cuales remitimos al lector interesado.

2. Más recientemente, se ha desarrollado otro método más promisorio, que estima los espesores y MIs corticales en relación con las proporciones geométricas naturales del cuello evaluadas por el método de 'elementos finitos' (*finite element analysis, FEA*). A partir de los datos de proyección del hueso en estudio, el FEA representa el volumen óseo en pequeñas unidades poliédricas de tamaño inverso a su estimada concentración de *stress*. La extrapolación 2D → 3D se efectúa asimilando la estructura ósea espacial de la imagen 2D estudiada a la provista por un modelo anatómico en 3D de un fémur proximal 'normal'. El método determina la longitud, el grosor y el ángulo del cuello, los espesores corticales anterior, posterior, superior e inferior, los porcentajes relativos de tejido cortical y trabecular, y hasta los MIs, el *section modulus* y el *buckling ratio*, a partir de la proyección artificial 3D del cuello. Para este tipo de estructura, que trabaja soportando *stress* de flexión y de torsión, además de compresivos, esos factores morfométricos resultan relevantes para estimar su eficiencia mecánica; seguramente bastante más que su DMO de proyección como único recurso. De hecho, las notables diferencias en la incidencia de fracturas de cadera entre la población occidental y la oriental parecen deberse a las diferencias antropométricas en la relación longitud/grosor del cuello, que este método puede analizar.

La DEXA-3D constituye el único procedimiento no invasivo actual que puede proveer esta aproximación. La asimilación de la geometría de la estructura del hueso estudiado a la de un fémur *normal* presupone que el hueso estudiado *replicaría las proporciones* de ese formato pese a su posible condición de enfermo. Y el uso del sistema para monitoreo de efectos de tratamientos también supone que esos efectos *no modificarían las proporciones* geométricas del hueso

estudiado más allá del rango de error reconocido por el sistema. Si esas condiciones se cumplieran, el sistema resultaría aplicable con alguna ventaja respecto de la densitometría estándar. Los primeros estudios están arrojando resultados aceptables. Su real aplicabilidad práctica dependerá de la verificación de su eficacia predictiva de fracturas en estudios clínicos controlados específicos, como los que efectúa, entre otros, Luis Del Río en Barcelona.

- Radiogrametría ósea

Esta tecnología analiza proyecciones de huesos largos, especialmente del carpo y de los dedos de la mano, a partir de las cuales calcula el espesor cortical lateral con aceptable exactitud y precisión. Estos datos no dejan de ser útiles como indicadores geométricos óseos; pero la información que proveen resulta incompleta desde el punto de vista arquitectónico/biomecánico. La aplicabilidad clínica de este recurso es interesante, por su bajo costo, en investigaciones poblacionales de *screening*, o a los fines comparativos en estudios longitudinales. La evaluación de su potencia diagnóstica requiere estudios longitudinales específicamente diseñados, que todavía no disponemos en cantidad suficiente. Sólo contamos con un par de estudios *seccionales* de metacarpianos efectuados empleando pQCT como referencias publicadas, a los que estamos adicionando trabajos propios aun inéditos.

*Para mejorar nuestro conocimiento
debemos aprender menos y contemplar más.*

René Descartes

(1596-1650)

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

- Ambrosi D, Cowin S et al. Perspectives on biological growth and remodeling. *J Mech Phys Solids* 59; 863, 2011.
- Ambrosi T et al. Distinct skeletal stem cell types orchestrate long bone skeletogenesis. *eLife*, doi: 10.7554/eLife.66063, 2021.
- Amling M et al. Heterogeneity of the skeleton: comparison of the trabecular microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur, and the calcaneus. *J Bone Miner Res* 11; 36, 1996.
- Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age Ageing* 35-S2; ii27, 2006.
- Augat P et al. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J Bone Miner Res* 11; 1356, 1996.
- Barak M, Lieberman D, Hublin J. Of mice, rats and men: trabecular bone architecture in mammal's scales to body mass with negative allometry. *J Struct Biol* 183; 123, 2013.
- Berendsen A, Olsen B. Bone development. *Bone* 80; 14, 2015.
- Biewener A. Musculoskeletal design in relation to body size. *J Biomech* 24(S1); 19, 1991.
- Breda R et al. Structural analysis of the human tibia by pQCT. *J Orthop Res Physiother* 2; 21, 2016.
- Bouxsein M, Seeman E. Quantifying the material and structural determinants of bone strength. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23; 741, 2009.
- Burr D. The complex relationship between bone remodeling and the physical and material properties of bone. *Osteoporos Int* 26; 845, 2015.
- Ciarelli T, Fyhrie D, Schaffler M, Goldstein S. Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* 15; 32, 2000.
- Cristofolini L et al. Shape and function of the diaphysis of the human tibia. *J Biomech* 46; 1882, 2013.
- Cristofolini L. In vitro evidence of the structural optimization of the human skeletal bones. *J Biomech* 48; 787, 2015.
- Dempster D, Compston J, Glorieux F, Kanis J, Malluche H, Meunier P, Recker R, Parfitt A et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: A 2012 update of the Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 28; 1, 2013.
- Fleps I, Zysset P et al. Empirical relationships between bone density and ultimate strength: a literature review. *J Mech Behav Biomed Mater* 110; 103866, 2020.
- Frisch B. The hematopoietic stem cell niche: What's so special about bone? *Bone* 119; 8, 2019.
- Gabel L, Macdonald H, McKay H. Sex differences and growth-related adaptations

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

in bone microarchitecture, geometry, density, and strength from childhood to early adulthood: A mixed longitudinal HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 32; 250, 2016.

- Gasser J, Willnecker J. Bone measurements by pQCT in rodents. In: Helfrich & Ralston (eds) *Bone Research Protocols*, 2a Ed. Springer, Berlín, 2012.

- Goodyear S, Aspden R. Mechanical properties of bone ex vivo. En: Miep et al (eds), *Bone Research Protocols*. Meth Mol Biol 816, Spinger, NY, 2012.

- Grampp S, Jergas M, Glüer C, Engelke K, Genant H et al. Assessment of the skeletal status by pQCT of the forearm: Short-term precision in vivo and comparison to DEXA. *J Bone Miner Res* 10; 1566, 1995.

- Guerri S et al. Quantitative imaging techniques for the assessment of osteoporosis and sarcopenia. *Quant Imaging Med Surg* 8; 60, 2018.

- Hanusch B, Francis R et al. QCT of the distal forearm in men using a spiral whole-body CT scanner - Description of a method and reliability assessment of the QCT Pro software. *J Clin Densitom*, doi: 10.1016/j.jocd.2019.05.005, 2019.

- Jiang H et al. pQCT measures contribute to the understanding of bone fragility in older patients with low-trauma fracture. *J Clin Densitom*, doi: 10.1016/j.jocd.2017.02.003, 2017.

- Kamer L et al. Bone mass distribution of the distal tibia in normal, osteopenic, and osteoporotic conditions: An ex vivo assessment using HR-pQCT, DXA, and computational modeling. *Calcif Tissue Int* 99; 588, 2016.

- Mundy G (ed). *Bone Remodeling and its Disorders*. Dunitz, Londres, 1995.

- Neu C, Rauch F, Schönau E et al. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using pQCT. *Bone* 28; 227, 2001.

- Öhman C, Viceconti M et al. Compressive behavior of child and adult cortical bone. *Bone* 49; 769, 2011.

- Peterlik H, Roschger P, Klaushofer K, Fratzl P. From brittle to ductile fracture of bone. *Nat Mater* 5; 52, 2006.

- Recker R (ed). *Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation*. CRC Press, Boca Raton (FL), 1983.

- Riggs B, Melton L, Bouxsein M, Khosla S et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 19; 1945, 2004.

- Roldán E, Bogado C. Assessment of material, structural, and functional properties of the human skeleton by pQCT systems. *Curr Osteoporos Rep* 7: 37, 2009.

- Russo C et al. Aging bone in men and women: beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int* 14; 531, 2003.

- Ryan T, Shaw C. Gracility of the modern *Homo sapiens* skeleton is the result of decreased biomechanical loading. *Proc Natl Acad Sci USA*, doi: 10.1073/pnas.1418646112, 2014.

- Sherk V, Bembien D et al. Age and sex differences in tibia morphology in healthy adult Caucasians. *Bone* 50: 1324, 2012.

- Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Chapurlat R et al. The bone strain index predicts fragility

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

fractures. *The OFELY study. Bone*, doi: 10-1016/j.bone.2022.116348, 2022.

- Subramaniam V, Bhatnagar M (eds). *Trabecular and cortical bone: Morphology, biomechanics, and clinical implications*. Nova, NY, 2014.

- Thomson TD (ed). *Sobre el crecimiento y la forma*. Blume, Madrid, 1981.

- Wainwright S, Currey J et al (eds). *Diseño Mecánico en Organismos*. Blume, Madrid, 1980.

- Zebaze R, Seeman E et al. *Construction of the femoral neck during growth determines its strength in old age. J Bone Miner Res* 22; 1055, 2007.

- Zebaze R, Seeman E. *Cortical bone: A challenging geography. J Bone Miner Res* 30; 24, 2015.

CAPÍTULO 4

DETERMINACIÓN BIOLÓGICA DE LA 'CALIDAD' (RESISTENCIA) ÓSEA



*Sólo existen los átomos y el vacío.
El resto es interpretación.*

Demócrito
(S. IV A.C.)

SUB ÍNDICE

- 'Natividad biomecánica' del tejido óseo.
- Determinación biológica de la calidad mecánica de los huesos-órgano.
- Evaluación de la resistencia a la deformación y a la fractura de un hueso-órgano.
 - I. Métodos destructivos in vitro.
 - II. Métodos in vivo (concepto de índice de resistencia' o 'resistómetro').
 - a. Generación de 'Índices de Resistencia Ósea' (BSI's).
 1. Estimación no-invasiva de la calidad del tejido óseo.
 2. Estimación no-invasiva de la calidad del diseño óseo.
 3. Combinación de indicadores de calidad del tejido y del diseño.
 4. Indicadores tomográficos de rigidez/resistencia ósea (BSI's, SSI's)
 - b. Estimaciones de la distribución de stress por análisis de elementos finitos.
 1. Empleando DEXA
 2. Empleando microtomografía computada cuantitativa (HR-pQCT)
 - c. Otras posibles aproximaciones.

'NATIVIDAD BIOMECÁNICA' DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es el producto natural del osteoblasto, resultante de su diferenciación inducida a nivel *organelar*. El proceso involucra generalmente la inhibición o la activación programadas de alguna parte del genoma celular. En todas las células del organismo el genoma está siempre constituido por el *conjunto completo* de genes propio del individuo portador, y es influido, en forma variable pero importante, por factores epigenéticos (eje ontogenético de la **Figura i-7c, Introducción**). Ya vimos que, cuando una célula mesenquimática pluripotente es inducida a diferenciarse como *formadora de hueso* (osteoblasto), adquiere la propiedad de producir y segregar colágeno no mineralizado y fosfatasa alcalina, enzima que cataliza la formación de cristales de fosfato de calcio sobre las fibras, a partir de lo cual se constituye la *unidad* 'tejido óseo mineralizado' (**Capítulo 2**). Y también vimos que la distribución de ese tejido en el espacio respeta patrones de diseño arquitectónico específicos de hueso, de individuo, y de especie (**Capítulo 3**).

Ahora veremos cómo esas propiedades *materiales* y *arquitectónicas* se integran biológicamente como determinantes exclusivos y excluyentes de la rigidez, la tenacidad y la resistencia de las *nuevas unidades* generadas a un nivel superior de complejidad superior (los huesos-órgano), en calidad de 'propiedades emergentes' de sus estructuras.

La morfogénesis esquelética es la expresión histórica de los mensajes genéticos que determinan *primariamente* la forma, el tamaño y el diseño de los huesos en cada individuo, y constituye la mayor fuente de la *variancia genética* de esas propiedades en la especie. La morfogénesis cursa según el programa ontogenético de inhibiciones y activaciones génicas propio de cada persona, que determina el desarrollo embrionario del patrón anatómico típico de cada hueso y de todo el esqueleto. Este proceso explica por qué son morfológicamente diferentes un fémur y una tibia de individuos de

distintas especies, o aun de un mismo individuo, a una misma o a distintas edades. La morfogénesis esquelética está también sujeta, como todo proceso genéticamente orientado, a sufrir variaciones por interacciones *epigenéticas* (efectos producidos por el DNA que afectan su propia expresión).

Durante el desarrollo embrionario, así como en cualquier otra circunstancia en la cual la deposición de hueso neoformado tenga lugar sobre otros tejidos no óseos, el hueso original que se forma, siempre *tramado*, sólo puede surgir luego de la participación de uno u otro de *dos tipos previos distintos de tejido*, ninguno de los cuales es óseo. Son ellos:

- el tejido *conectivo fibroso*, y
- el *cartílago hialino*.

Las posibilidades de desarrollo óseo a partir de esos tejidos serán las dos siguientes:

a - Cuando el tejido previo es del tipo *conectivo fibroso*, el tejido óseo tramado resultante se forma según el proceso conocido como osificación *membranosa*, propio de los huesos planos, en el que no participa ningún 'molde' cartilaginoso. Este tipo de osificación deriva de los exoesqueletos primitivos.

b - Cuando el tejido previo es *cartílago hialino*, el tejido óseo tramado se forma por la ya referida osificación *endocondral* (**Capítulo 3**) propia de los huesos largos y cortos. El cartílago hialino constituye un *molde* de todo el hueso, *dentro* del cual (de ahí lo de 'endocondral') ese tejido comienza a ser sustituido, por remodelación, por hueso tramado, que sufrirá luego la evolución a hueso lamelar cortical y trabecular descrita en la **Figura 3-4** del **Capítulo 3**. Este tipo de osificación es propio de los endoesqueletos.

No viene al caso describir aquí estos dos tipos (únicos) de osificación, que cualquier texto de Histología refiere en detalle. Lo que sí diremos es que la organización local del tipo fibroso o hialino de tejido, que determina el correspondiente proceso de osificación, está *también* afectada por los distintos patrones de deformación propios del entorno *mecánico* local del tejido mesenquimático primitivo. Veámoslo en detalle (**Figura 4-1**).



Figura 4-1. Influencias mecánicas sobre la diferenciación de las células embrionarias destinadas a participar en los 'centros de osificación'.

a - Cuando la forma más frecuente del conjunto de cargas locales es la de corte (*shear*, similar al operar de las hojas de una tijera gruesa, o al deslizar de las hojas de un libro sobre el cual se para una persona y gira sobre sí misma), se facilita la diferenciación mesenquimática hacia el tejido *conectivo fibroso*. Consecuentemente, la osificación futura producirá hueso tramado por el mecanismo de osificación *membranosa*.

b - Cuando la forma más frecuente del conjunto de cargas locales es la compresión (como ocurriría en el interior de un globo inflado), se facilita la diferenciación mesenquimática hacia el *cartílago hialino*, y la osificación futura producirá hueso tramado por el mecanismo de osificación *endocondral*, cuya primera expresión 'ósea' consiste en la referida 'spongiosa primaria' del futuro hueso (**Capítulo 3**).

c - Cuando el conjunto de cargas locales no llega a configurar un patrón definido, o cuando su intensidad no es suficiente para actuar como estímulo, la diferenciación mesenquimática tiende a producir *cartílago fibroso*. Este tejido es *incapaz* de participar luego en ninguna clase de osificación, y puede aun constituir una *barrera* para ese

proceso. Este mismo tejido es el que se forma, en el adulto, en las pseudoartrosis, que impiden la unión de los fragmentos fracturarios, precisamente cuando no estuvieron dadas las *condiciones biomecánicas* que lo hubieran permitido.

Todos los huesos de *cualquier* vertebrado se forman, primariamente, de alguna de las dos *únicas* maneras posibles referidas arriba (**a**, **b**). Y, como ya comentamos antes (**Capítulo 2**), durante su formación, y en tanto lo vaya completando el grado creciente de mineralización colágena, la microestructura de la matriz calcificada podrá ser orientada espacialmente por las tracciones derivadas de cargas exógenas, contribuyendo a establecer la ya comentada ‘anisotropía’ (direccionalidad microestructural) *del tejido* óseo. Aparte de esto, cada hueso móvil está normalmente sometido a cargas usuales derivadas de la actividad de su portador, que disparan mecanismos reorientadores de su diseño, de suficiente importancia como para ser analizados aparte, en el **Capítulo 5**.

En consecuencia, se puede asegurar que ‘el hueso *nace biomecánico*’. Y entonces, *como tal* habrá que considerarlo en adelante. La naturaleza biomecánica de los huesos sugiere que la *organización* (**Figura i-6, Introducción**) *del sistema biológico* que determina su desarrollo debería reconocer *también* bases biomecánicas. La **Figura i-7d** de la **Introducción** expone los criterios darwinianos y ecológicos que sustentan esa interpretación.

En general, la Selección Natural parece haber favorecido a las estructuras biológicas más aptas para acceder a los nichos ecológicos más convenientes según su historia. En el caso de los esqueletos, el ‘triumfo en la competencia’ que les permitió recorrer ese camino evolutivo a las especies portadoras habría consistido en la adquisición, por las estructuras óseas, de una *aptitud especial para captar el esfuerzo* (el sufrimiento, el *stress*) *mecánico*’ determinado por las cargas usuales provenientes del ambiente. Obviamente, ese *stress* que el hueso puede ‘captar’ es *mucho mayor* que el que es capaz de sobrellevar cualquiera de sus estructuras vecinas (tejidos blandos, músculos, vasos, etc.) con el uso corriente.

¿Cómo se habría logrado esto? Seguramente, las adaptaciones estructurales de los huesos a nivel de especie les habrían permitido auto-procurarse *la máxima rigidez posible*, sin comprometer

demasiado su tenacidad, ni la autopoiesis de sus portadores. Es cierto que, a mayor rigidez, mayor capacidad tendría la estructura para soportar *stress altos* a *deformaciones mínimas*. Pero también lo es que las estructuras más rígidas se fracturarían a niveles de deformación más pequeños que las menos rígidas, por la comentada relación recíproca entre rigidez y tenacidad (**Figura 2-5, Capítulo 2**). El acero resiste más a la deformación por la carga que la madera; pero se quiebra a valores de deformación mucho menores (aunque las cargas sean mayores) que las que soporta la madera. En el caso de los huesos integrados, la evolución de sus propias estructuras (tejido + diseño) parece haber favorecido siempre el desarrollo de *rigidez*, pero respetando el mismo *sano equilibrio biomecánico entre rigidez y tenacidad* que referimos antes para el *tejido óseo* (**Capítulo 2**).

Un buen ejemplo de esta situación es la gran rigidez de la diáfisis del fémur humano, el hueso más grande del cuerpo, en el ámbito anatómico/biomecánico del muslo. La adquisición de una alta rigidez por la diáfisis femoral posibilita que el hueso 'absorba' prácticamente todo el *stress* mecánico producido por el ambiente sobre el muslo, a niveles *mínimos* de deformación propia (¡y de todo el muslo!). Esta condición *protege* a las restantes estructuras más flexibles (músculos, tendones, ligamentos, vasos, nervios, etc.) contra la deformación excesiva, minimizándoles los riesgos de ruptura o desgarro por aplastamiento o estiramiento.

Pero la adquisición de esta 'propiedad emergente' del fémur, así como de cualquier otro hueso, ha tenido un costo, en términos de *riesgo de fractura*: Las estructuras en general reconocen siempre un cierto *límite crítico de deformación*, más allá del cual, indefectiblemente, se fracturan. En general, aunque no siempre, para las estructuras rígidas, como una rama de árbol seca, el límite crítico de deformación es pequeño, y para las más deformables, como una rama verde, ese valor es más alto. Entonces, al 'captar' la rígida estructura del fémur casi todo el *stress* mecánico que debe soportar el muslo también puede ocurrir que, debido a traumas suficientemente intensos, el fémur pueda *deformarse críticamente...* y, claro... *fracturarse*.

Sabemos que apenas *un 2%* de deformación de cualquier longitud *L* de reposo ($100 \Delta L/L = 2$) de cualquier hueso es suficiente para fracturarlo (**Figura 1-5, Capítulo 1**). En esas condiciones, aunque las demás estructuras regionales del muslo *apenas se afectarían*

por esa deformación, el fémur se *fracturaría* (!). La magnitud de la deformación producida por el trauma en *los demás* tejidos del muslo inmediatamente luego de la fractura dependería de cómo fuera absorbido *el resto* de la energía del trauma, por sobre la disipada para fracturar al fémur, a lo cual el hueso roto ya no podría contribuir.

Así, un desafortunado individuo recién fracturado de fémur podría quejarse de su 'mala suerte': *¿Por qué me fracturé el fémur? ¿Acaso no es menos resistente el cuádriceps, que quedó intacto? ¿Por qué tuvo que ceder al trauma precisamente la estructura más 'fuerte' (y más difícil de tratar!), y no la más 'débil' (y más sencilla de restituir)?* Intuitivamente, cabría *justificar* su queja. Pero, razonablemente, lo ocurrido era *esperable*, y la explicación reconoce el *lado bueno* de esa situación: De hecho, durante toda la vida previa de esa persona, el fémur *también le protegió*, con increíble eficiencia, la integridad mecánica del *muslo entero* (recordemos: el fémur es todo un 'campeón regional' de 'absorción de stress').

Se puede proponer que, como ocurre con cualquier otra diferenciación, la adquisición de la aptitud de soportar *stress* le significó al fémur-órgano la pérdida de *muchas otras* propiedades potencialmente interesantes, que quedaron *reprimidas* en el genoma de sus osteocitos, blastos y clastos. Obviamente, las células del fémur *no pueden* contraerse, 'porque' el tejido femoral *puede* absorber *una enormidad de stress*, según ciertas particularidades de su *organización*, adquiridas durante una larga historia, sin riesgo para su autopoiesis. Análogamente, las células del cuádriceps tampoco *pueden* segregar fosfatasas ni producir colágeno, y 'por eso' *no pueden* soportar, en su medio ambiente muscular, más que un *stress* mucho menor que el típico del hueso sin ser destruidas. Y esas características *también* son claramente *compatibles* con su autopoiesis. Entonces, a la hora de soportar *stress* traumático en la región, la estructura del fémur estará mucho mejor preparada para recibirlo (y 'captarlo') que cualquier otra vecina; y así lo hace, simplemente porque *puede* hacerlo. Lo mismo que las columnas y vigas de cemento de un edificio reciben y soportan casi todo el *stress* provocado por un terremoto, porque *pueden* hacerlo, liberando del esfuerzo a las débiles paredes de ladrillos que ellas enmarcan.

Por eso se fracturó el 'maldito fémur': el *stress* que 'acaparó' corrió paralelo a la manifestación de un *strain* que sobrepasó su *resistencia*

al estiramiento por *fracaso de su tenacidad*. Y por eso también se preservó intacto el 'bendito cuádriceps' (que podría haberse deformado muchísimo más que el fémur, sin riesgo de ruptura). Esta situación reconoce una explicación razonable, si echamos un nuevo vistazo a la **Figura i-7d (Introducción)**. Podríamos preguntar, ahora:

- *¿Por qué tanta rigidez la del fémur?*

Respuesta: porque así se pudo alguna vez *salir del agua* - eje horizontal de la figura)

- *¿Por qué no se recurrió a otro mecanismo para conseguirlo?*

Respuesta: porque sólo esto es lo que entonces se *pudo hacer*, sin comprometer la *autopoiesis* (**Figura i-5, Introducción**)

- *¿No resultaría contraproducente, ahora, ese tipo de adaptación?*

Ahora se entiende: ¡Seguro que *no!*

Sobrevivir y conquistar nichos ecológicos selectivamente prometedores valió más *para la supervivencia de cada especie* (autopoiesis) que unos pocos meses de 'inactividad por licencia' que pudieren sufrir cada tanto algunos de sus individuos, o la pérdida de relativamente pocos de ellos por fracturas complicadas o invalidantes.

Tal vez parezca ahora más razonable que los primeros estímulos determinantes de la diferenciación mesenquimática a tejido óseo sean de naturaleza *biomecánica*. Si uno va a ser músico, mejor que Mamá Natura le confiera el oído necesario de arranque, porque después es tarde. Un aforismo italiano dice: '*Mamma, fammi grande, che sciocco divengo solo*' [*Mamá, tú hazme grande, que tonto me vuelvo solo*]. Pero, además, y muy por encima de eso, *la historia de cualquier hueso*, a partir del momento de su osificación, *continúa* respondiendo siempre a patrones *mecánicos* hasta su muerte. El desarrollo típico de un hueso largo (**Capítulo 3, C**) constituye un ejemplo demostrativo. Rememorémoslo ahora en varios pasos, adaptándonos a este concepto, con la ayuda de la **Figura 3-4 del Capítulo 3**:

- Las remodelaciones que sufren las dos 'spongiosas': la primaria de hueso tramado y la secundaria de hueso lamelar, para ser sustituidas durante el desarrollo por estructuras más aptas, surgen de la manifestación de su *excesiva deformabilidad*, a nivel *tisular la primera, y a nivel orgánico la segunda*.

- La remodelación 'en modo desuso' que elimina el tejido compacto 'sobrante' para constituir la cavidad medular y las tramas trabeculares metafisarias a medida que el hueso crece, respeta siempre la trayectoria de las líneas de fuerza que transmiten las cargas compresivas desde las superficies articulares hasta las paredes diafisarias.

- La estimulación mecánica ósea por la actividad física, según veremos luego, determina generalmente incrementos de la masa y/o mejoras de la distribución de los tejidos cortical o trabecular, reversibles luego de suspenderla. Y su eficiencia está condicionada por su direccionalidad, intensidad, impacto, frecuencia y volumen, en proporción inversa con la edad.

- La remodelación haversiana intracortical se activa considerablemente por el *desuso* mecánico del hueso, como se observa dramáticamente en pacientes para o cuadripléjicos. Pero, por otro lado, la producción de microdaño por *sobreestimulación* mecánica (fatiga) estimula esta remodelación, como mecanismo reparador de las resquebrajaduras.

- La misma remodelación haversiana intracortical es capaz de reparar el microdaño inducido por fatiga del hueso, *siempre que* la estimulación mecánica del hueso en el sitio afectado sea adecuada.

Podríamos especular, entonces, que:

la tasa general de remodelación haversiana está determinada 'en forma importante', tanto por la falta de actividad como por un exceso de ella de magnitud suficiente como para provocar microdaño óseo.

Lo referido hasta aquí *jerarquiza* las propiedades mecánicas óseas por sobre cualquier otra clase de cualidad (**Figura i-6, Introducción**), tanto por su relevancia selectiva como desde los puntos de vista fisiológico, fisiopatológico y clínico-terapéutico, para cada individuo. Analicemos, entonces, la forma como la resistencia de cualquier hueso a la deformación y a la fractura está siempre determinada, como ya anticipáramos, por solamente *dos* factores biológicos: la *calidad mecánica intrínseca* (rigidez y tenacidad específicas), y la *distribución espacial* (diseño macroarquitectónico óseo) de la masa de tejido mineralizado que lo constituye.

DETERMINACIÓN BIOLÓGICA DE LA CALIDAD MECÁNICA DE LOS HUESOS-ÓRGANO

En el **Capítulo 2** explicamos la estructura y la organización de un *primer nivel* (molecular/tisular) de *anisotropía* (direccionalidad) ósea, responsable de la adquisición de las propiedades emergentes 'rigidez específica' y 'tenacidad específica' del tejido mineralizado (**Figura 2-13**). Y esquematizamos la participación combinada de ambas propiedades en la determinación biológica de la calidad mecánica global (resistencia) *del tejido* en la **Figura 2-12**.

En el **Capítulo 3** describimos la adquisición de un *segundo nivel* (orgánico) de anisotropía (**Figura 3-8**): el del *diseño*, adquirido por la *distribución espacial de la masa* del tejido mineralizado. Gracias a él es que surgen las *propiedades emergentes geométricas* de las cortezas y tramas trabeculares.

En este capítulo analizaremos la adquisición de las propiedades emergentes 'rigidez estructural' y 'tenacidad estructural' de los *huesos integrados*, mediante la combinación de las propiedades de los dos niveles descriptos de anisotropía: la del tejido, y la del diseño, ayudados por la **Figura 4-2**.

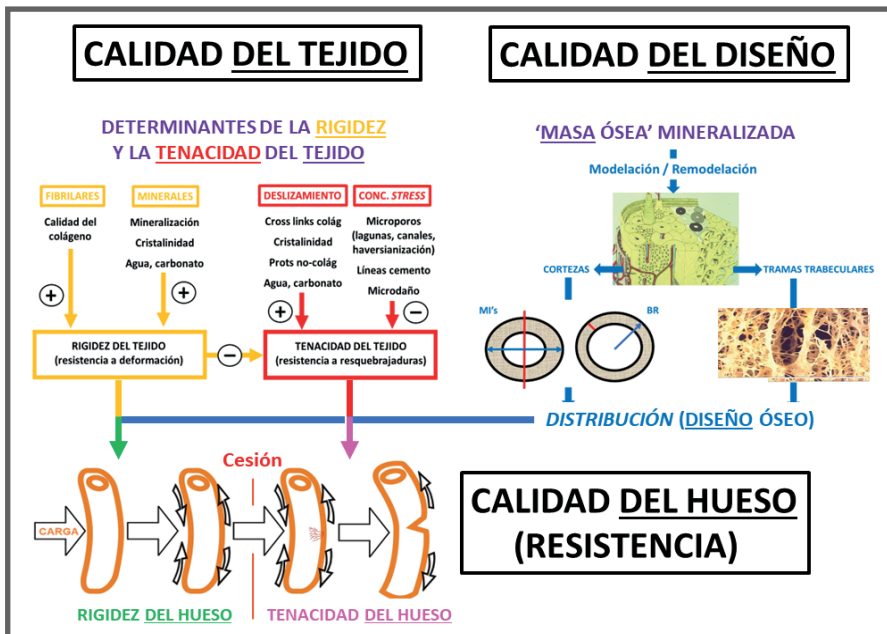


Figura 4-2. Esquema de la determinación biológica de los dos comportamientos: elástico y plástico de un hueso cargado, y de las tres 'calidades óseas'.

La **Figura 4-2** combina las influencias de la calidad del tejido (izquierda, en amarillo y rojo) y la del diseño (derecha, en azul) para determinar biológicamente la 'calidad integrada' (resistencia) del hueso entero (abajo), que se expresa por sus comportamientos elástico y plástico¹¹³.

- La contribución del *tejido* distingue el aporte relativamente independiente de su *rigidez* (izquierda, en amarillo), con sus componentes fibrilares y minerales, y de su *tenacidad* (izquierda, en rojo), con sus componentes relativos al deslizamiento (*creep*) y a la concentración de *stress*. Estas propiedades intrínsecas, además, están *inversamente relacionadas* (flecha amarilla horizontal).

- La contribución del *diseño* discrimina la *distribución* del tejido en *cortezas* y *tramas*, pero lo hace *sin modificar sus propiedades mecánicas intrínsecas* para cada tipo de arreglo espacial.

Por esta razón, la combinación del aporte de ambos determinantes, tejido y diseño (flecha azul hacia la izquierda), para la *organización de los comportamientos elástico y plástico* de la deformación progresiva del hueso cargado (abajo), reconoce *un aporte más específico de la calidad del tejido* que de la del diseño, que contribuye por igual a las dos. No olvidemos que la rigidez y la tenacidad contribuyen *muy distinto* a uno y otro comportamiento.

La contribución relativa de los comportamientos elástico y plástico a la resistencia del hueso a la fractura es difícil de evaluar. En los tests destructivos (**Figura 2-14, Capítulo 2**), la fracción F_{yield} (ó 'F de cesión') de la carga máxima F_{max} que es soportada en condiciones elásticas es normalmente bastante más de la mitad del total.

Esto jerarquiza el valor de la rigidez *elástica* de los huesos, que, además, 'juega primero' en el proceso, y *no desaparece más allá del yield point*. Sólo que, a partir de ese punto, la resistencia elástica a la deformación se manifiesta en forma *progresivamente menos evidente*. Esto tiene lugar porque el material óseo se torna más y más deformable por la generación, el progreso y la confluencia de resquebrajaduras nuevas (a lo que se opone su tenacidad), y no tanto por la progresiva exigencia impuesta a los determinantes de su rigidez estructural. En realidad, la

participación de la resistencia a la deformación elástica en el mecanismo de fractura nunca desaparece del todo, hasta la fragmentación del hueso.

De cualquier modo, debemos siempre contemplar a la resistencia a la fractura de cualquier hueso como determinada por la *integración permanente* de los dos comportamientos resistivos: elástico y plástico. Por caso, los huesos pertenecen a la subclase de estructuras elástico-plásticas que *resisten menos la iniciación que la propagación* de las resquebrajaduras. De hecho, su estructura está naturalmente dispuesta a ofrecer una resistencia *importante* a la deformación por cargas en *condiciones plásticas*. Esta concepción adquiere relevancia al analizar los efectos sobre la resistencia ósea de agentes exógenos que afectan las propiedades mecánicas del tejido mineralizado, según veremos en el **Capítulo 8**.

Por otra parte, no olvidemos

1. que algunos determinantes de la calidad mecánica del tejido, como las *fibras colágenas*, participan de distintas maneras en la manifestación simultánea de su rigidez y de su tenacidad (**Capítulo 2**);

2. que la participación del *diseño* en este sentido es importante para ambas, rigidez y tenacidad; pero, en general, la tenacidad juega normalmente más como determinante de resistencia en las tramas trabeculares que en las cortezas; y

3. que la rigidez excesiva del tejido *reduce* substancialmente su tenacidad (**Figura 2-5, Capítulo 2**); y esto se hace extensivo al hueso entero, que también refleja del mismo modo el impacto negativo de su rigidez *estructural* sobre su tenacidad *estructural*.

La **Figura 4-2** permite, además, apreciar que lo que debería entenderse por 'calidad ósea' (calidad del *hueso-órgano*, o, simplemente, *resistencia a la fractura*) es en realidad una función de otras dos 'calidades': la 'calidad *del tejido*' (rigidez y tenacidad intrínsecas del tejido mineralizado compacto) y la 'calidad *del diseño arquitectónico*' (masa y calidad arquitectónica de las cortezas y las tramas trabeculares).

En este punto, conviene extraer *tres corolarios fundamentales* de todo lo antedicho:

1. Cada vez que se haga referencia a la 'calidad ósea', deberá especificarse a cuál de las 'tres calidades' se alude: a la del *tejido* óseo (rigidez y tenacidad intrínsecas); a la del *diseño* óseo (calidad arquitectónica de las cortezas y tramas), o a la del *hueso entero* (resistencia a la fractura).

2. La *calidad específica del tejido* (rigidez y tenacidad), independiente de su forma, y la *calidad del diseño* (masa y arquitectura cortical y trabecular), independiente de la calidad del material), son determinantes *exclusivos y excluyentes* de la *calidad del hueso* integrado (rigidez, tenacidad y resistencia a la fractura) a nivel de complejidad de *órgano*.

3. La única *razón* evidente de esta *organización* de la estructura de los huesos es que su desarrollo constituyó *el único camino conocido* que hizo posible la selección natural de individuos aptos para sobrevivir en los nichos ecológicos determinados históricamente para cada especie, en una secuencia inevitable e irrepetible hasta el presente, con la permanente venia de la autopoiesis (**Figuras i-6 & i-7d, Introducción**).

La simplicidad de este razonamiento puede resultar chocante. Sin embargo, su aplicación evita frecuentes errores conceptuales de la jerga osteológica corriente. Su importancia se apreciará más adelante, cuando definamos e interpretemos la etiopatogenia y la naturaleza de las osteopenias y las osteoporosis, y de sus implicaciones para la integridad física de los huesos y para el diagnóstico y el tratamiento de su fragilidad (**Capítulo 9**). Entonces lo haremos aplicando las pautas correctas para el caso; es decir, siguiendo un criterio a la vez filogenético, ontogenético, ecológico, y *biomecánico*.

La **Figura 4-3** representa lo antedicho según un punto de vista diferente: en un esquema de cuatro 'pisos' de niveles de *complejidad de organización*. Cada nivel está intencionalmente presentado como *integrado en sí mismo*: es decir, contiene *todos* los elementos necesarios para explicar en forma integral su significado, sin necesidad de añadir ni excluir nada.



Figura 4-3. Integración de los 4 'niveles de complejidad de organización' que permiten el desarrollo de las propiedades mecánicas óseas.

Describamos los 4 niveles, de arriba hacia abajo:

- *El cuarto piso (superior) expone la 'calidad del hueso integrado', que es equivalente a la 'resistencia a la deformación y a la fractura'. Este nivel contiene las dos propiedades físicas óseas que se combinan naturalmente en forma exclusiva y excluyente para determinar esa resistencia, que son la rigidez y la tenacidad del hueso. Ninguno de estos elementos sobra, ni ninguno falta, para definir la resistencia ósea elástico-plástica a la deformación y a la fractura.*

- *El tercer piso contiene las dos 'calidades' determinantes, directas, exclusivas y excluyentes, de la rigidez y la tenacidad de cualquier hueso referidas en el piso inmediato superior, que son: la calidad mecánica del tejido mineralizado, y la del diseño arquitectónico (masa y distribución) de los arreglos cortical y trabecular. Obviamente, ningún elemento sobra, ni ninguno falta, para determinar la resistencia ósea a la deformación y a la fractura.*

- *El segundo piso contiene, además del proceso de crecimiento (endocondral), que escapa a lo que aquí discutimos, los dos mecanismos naturales: la modelación y la remodelación, expuestos como determinantes directos, exclusivos y excluyentes de la calidad*

mecánica del tejido óseo compacto y de la calidad arquitectónica del diseño óseo cortical o trabecular, propiedades que están referidas en el piso inmediato superior. *Ningún elemento sobra, ni ninguno falta*, para determinar el conjunto de esas dos 'calidades'.

• *El primer piso (inferior) contiene los componentes celulares del tejido óseo, cuyo trabajo resulta exclusivo y excluyente para la ejecución de cualquier tipo de crecimiento, modelación o remodelación. Estas son: los osteocitos (elementos centrales, por su importancia sensitiva y regulatoria que analizaremos luego), los osteoblastos formadores, y los osteoclastos destructores de tejido mineralizado. Ningún elemento sobra, ni ninguno falta*, para describir el conjunto de tipos celulares relevantes para la *organización* y la *estructura* de los huesos, cuya posición en el esquema está indicada en la columna de flechas de la izquierda.

Únicamente podríamos considerar como un agente 'accesorio' del esquema, al proceso fisicoquímico de *aposición* y *adsorción cristalina sobre el colágeno*, que ya describimos como *independiente del trabajo celular*. Este proceso reconoce a la *disponibilidad de minerales* como una *influencia adicional*, que *puede* afectar la calidad mecánica del tejido mineralizado de una forma distinta de las expresadas en el resto del esquema, y así lo hemos indicado en su tercer nivel (flecha roja a la izquierda).

Sintetizando lo antedicho, el esquema representa *cuatro ideas fundamentales*:

1. Cada nivel o 'piso' está integrado en sí mismo, y contiene la totalidad de elementos conocidos que pueden participar en esa integración.
2. Los elementos indicados en cada piso están biológicamente determinados en forma total, exclusiva y excluyente, por los elementos indicados en el piso inmediato inferior.
3. No puede ocurrir ningún cambio biológico en los elementos indicados en cualquiera de los pisos, sin que ocurra previamente un cambio de intensidad suficiente en alguno(s) de los elementos indicados en el piso inmediato inferior.
4. Para que un cambio en el piso inferior del esquema (celular) pueda inducir un cambio en el piso superior (orgánico), se debe respetar *toda la cadena intermedia* de interacciones significativas entre los componentes de cada piso y los de su inmediato superior.

El punto 4 es especialmente integrador. Detallémoslo más:

El esquema expresa que, para que un cambio inducido a nivel celular (primer piso), sea por la actividad física, por una enfermedad, o por un tratamiento, *pueda* repercutir significativamente para bien o para mal sobre la resistencia de un hueso integrado (cuarto piso), ese cambio debe necesariamente provocar alguna modificación local significativa de la *modelación o de la remodelación* (segundo piso). Y ese cambio debe, a su vez, modificar significativamente la *calidad y/o la distribución* local del tejido óseo mineralizado (tercer piso), tanto como para que también cambien una de las dos, o ambas propiedades mecánicas óseas determinantes de la resistencia del hueso, que son su *rigidez y/o su tenacidad* a nivel de *órgano*.

Si esa cadena de interacciones *no se cumpliera en algún piso*, el efecto esperado sobre la resistencia del hueso integrado *no podría* producirse; es decir, *no se producirá*. Y esto se dará independientemente de lo 'eficaz' que haya sido el tratamiento inductor del cambio producido a nivel celular o molecular, o de lo que expresen los indicadores bioquímicos de la remodelación, o de lo que ocurra con la 'masa ósea mineralizada', o aun de la constitución genética u hormonal particular del individuo (flecha gris a la izquierda del esquema). Esta observación es congruente con lo que advertimos en la **Introducción** acerca del riesgo de incurrir en interpretaciones *reduccionistas* cuando analizamos el comportamiento de un *sistema*.

Nótese que la 'masa ósea mineralizada' juega un papel bastante *secundario* en el proceso representado. De hecho, *no figura* en él. Sin embargo, esto es razonable, porque la *masa* de un hueso no determina *directamente* su resistencia, sino 'a través de' las *propiedades emergentes* de la estructura que ella constituye: la calidad y la distribución del tejido que lo conforma, que son mecánicamente relevantes *sólo cuando está integrando un hueso activo*³¹. De todos modos, ya hemos apuntado en el **Capítulo 3** que esa masa de tejido sí es relevante para la resistencia ósea a la *compresión* (aunque *no* para otras formas de deformación, y siempre condicionado a la *calidad mecánica* del tejido), independientemente de su distribución. Y también hemos señalado, en el mismo capítulo, que los *momentos de inercia* de las secciones corticales diafisarias, que son *indicadores de la distribución* del tejido para resistencia a la flexión y a la torsión, *captan* la influencia de la masa ósea, representada por el área de los píxels

de tejido cortical (**Figuras 3-5 & 3-5a**). Pero lo que hay que *cuidarse de interpretar* es que la masa ósea mineralizada constituya *per se* un *determinante directo y absoluto* de *cualquier forma* de resistencia. Eso, directamente, *no es cierto*. Recordemos a Woody Allen:

*'Arreglar los problemas económicos es fácil:
lo único que se necesita es dinero...'*

Le faltaría agregar: *'... en el lugar y momento adecuados'*.

El esquema similar de la **Figura 4-4** cumple en asignarles lugares relevantes en estas relaciones a la *estructura* y a la *organización* (cajas amarillas a la izquierda), que antes consideramos fundamentales para la manifestación de las propiedades óseas resistivas (**Figura i-6, Introducción**). Complementariamente, la **Figura 4-5** expone la forma como

- la organización *determina* a la estructura (abajo),
- en función de la actividad del 'corazón' del sistema, que son las *células óseas* (osteocitos, blastos y clastos - izquierda, en rojo),
- coordinada a los niveles *molecular, tisular y orgánico* de complejidad biológica (centro).

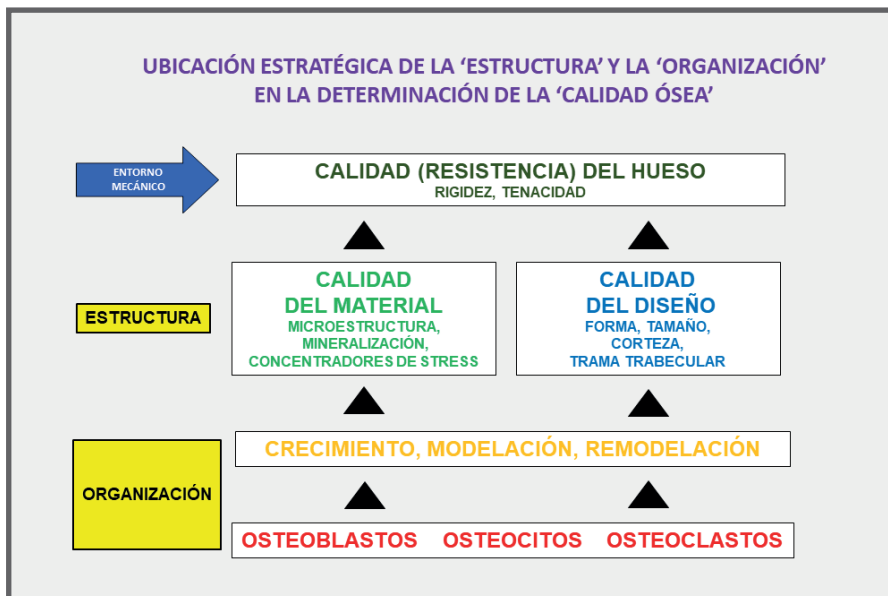


Figura 4-4. Esquema similar al de la figura 4-3, en el que se añaden los conceptos de 'estructura' y organización' tales como se consideran en la Introducción.

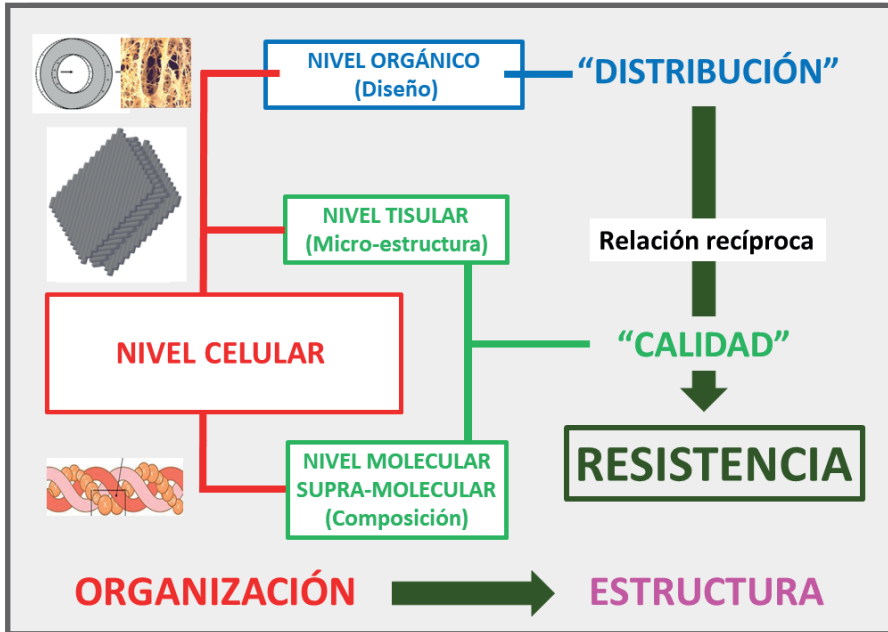


Figura 4-5. Relaciones esquemáticas entre 'estructura', 'organización', 'distribución', 'calidad' y 'resistencia' en el control (celular) de los tres niveles fundamentales de interrelaciones que soportan la integridad mecánica ósea.

Nótese que la posición *mutuamente excluyente* de la calidad del tejido y la del diseño del hueso en el tercer piso de la **Figura 4-4**, como únicos determinantes de su resistencia, supone una *relación recíproca* entre esas dos variables, que está explícitamente indicada en la **Figura 4-5** (derecha). Nosotros verificamos de hecho esa asociación, demostrando originalmente la existencia de una *relación hiperbólica negativa* entre los momentos de inercia para flexión (y , indicadores de la calidad del diseño) y el módulo elástico del tejido (x , indicador de su rigidez específica) determinados en fémures de ratas de ambos sexos sometidos a ensayos de flexión (**Figura 4-6**)^{13,15,16,31,70,96,100,101,118}. Y luego la aplicamos en muchas oportunidades (ver más adelante). La forma de la curva de ajuste se asimila a la observada en asociaciones entre variables biológicas interrelacionadas en servosistemas de control negativos (**Introducción**). Como tal, este fenómeno representa un aspecto importante del *control biomecánico de la resistencia ósea*, según analizaremos en los siguientes capítulos. El carácter hiperbólico de la relación indica, además, que *el producto entre los valores de ordenadas y abscisas* (es decir, la multiplicación del

par de valores de un indicador de calidad y de su correspondiente indicador de distribución) *debe tender a arrojar valores constantes*. Esta característica constituye el fundamento del método de cálculo de índices de resistencia ósea^{27,28,48,54,71} que se considera más abajo (**Apartado C-II**).

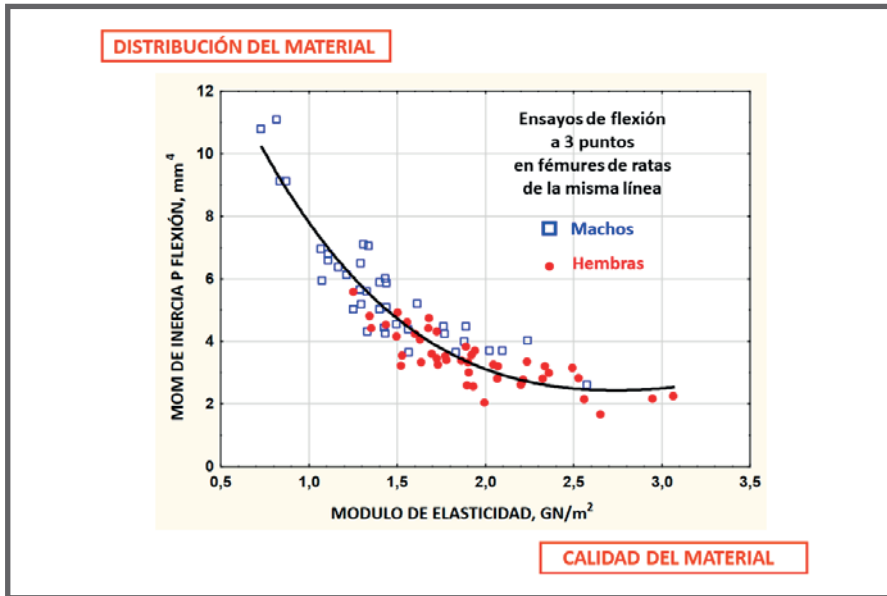


Figura 4-6. Relación recíproca (hiperbólica) entre la eficiencia del diseño del tejido cortical de diáfisis de ratas y la rigidez específica del tejido mineralizado.

Podemos plantear, ahora, que la resistencia de un hueso depende de una *adecuación correcta* entre la *calidad* y la *distribución* de su *tejido mineralizado*^{31,68} (las dos cajas integrantes del tercer piso del esquema de la **Figura 4-4**), en función de una *organización* (*celular*) de su estructura que respeta la *direccionalidad* predominante de su entorno mecánico cotidiano (**Figura 4-5**). Este importante concepto se profundizará en el **Capítulo 5**, al tratar la regulación biomecánica de la resistencia de la estructura ósea.

La *exclusividad* de la calidad del tejido y la del diseño del hueso en la determinación de su resistencia permite comprender por qué la *masa ósea* de tejido mineralizado sólo juega *indirectamente* en el proceso. De hecho, ella sólo aporta el necesario *sustrato material* para la manifestación *emergente* de esas dos propiedades, *sin ningún efecto determinante per se* (**Figura 4-7**).

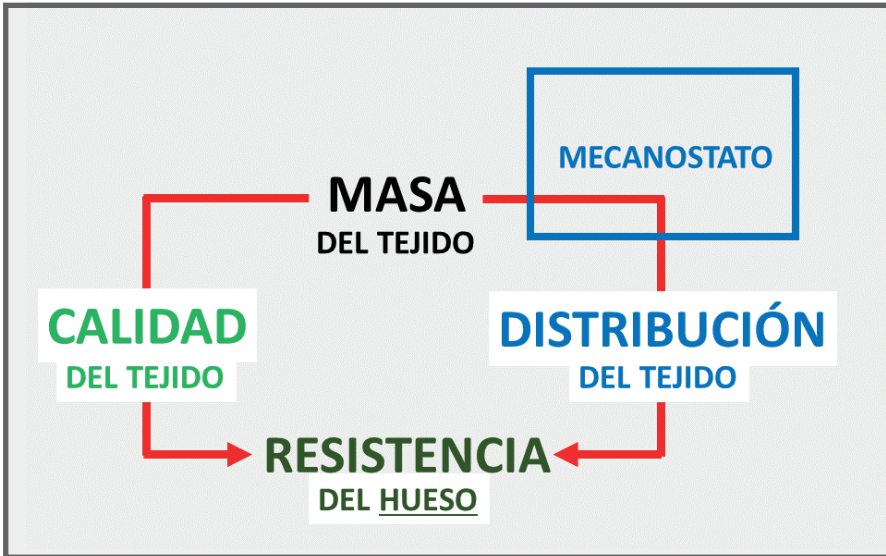


Figura 4-7. La 'masa' ósea no interviene como tal en la determinación de la resistencia: sólo aporta el sustrato material para que todo se manifieste.

A continuación, enumeramos una serie de *proposiciones muy discutibles*, comúnmente expresadas con toda libertad hasta no hace mucho en autorizadas publicaciones. A modo de ejercicio, invitamos al lector 1. a apreciar por sí mismo los contrastes entre sus significados y el contexto expresado por los 6 últimos esquemas (**Figuras 4-2 a 4-7**), que ponen en tela de juicio su verosimilitud; y 2. a juzgar por su propia cuenta su validez:

- *La resistencia de un hueso a la fractura es una cuestión de 'cantidad' y de 'calidad'.*
- *La resistencia ósea depende de la cantidad de material y de la intensidad de su remodelación.*
- *Inhibiéndose la remodelación con una droga específica, mejora la masa ósea, y con ella la resistencia a la fractura.*
- *Estimulándose la formación ósea con un tratamiento anabólico mejora la resistencia a la fractura.*
- *Huesos grandes son huesos fuertes.*

EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA DEFORMACIÓN Y A LA FRACTURA DE UN HUESO-ÓRGANO

I. Métodos destructivos in vitro

Estos métodos consisten en determinar la resistencia de un hueso entero aislado, o de un fragmento óseo estructuralmente complejo. El hueso ensayado puede contener tejidos trabecular y cortical combinados, o sólo cortical o trabecular. Pero, a diferencia de los ensayos de piezas óseas preparadas de tejido 'sólido' homogéneo, siempre deberá ensayarse *teniendo en cuenta su macroestructura y su forma anatómica*. De todos modos, tanto los huesos como sus partes pueden desafiarse mecánicamente mediante tests destructivos a *deformación constantemente creciente* en compresión, tracción, flexión o torsión, del mismo tipo que el descrito en el **Capítulo 2 (Figuras 2-14 & 2-15)**. Nosotros empleábamos originalmente aparatos de diseño y construcción propios para efectuar tests de este tipo, como el que muestra la **Figura 4-8** (de valor meramente anecdótico), que más adelante fueron sustituidos por equipos estandar computarizados.

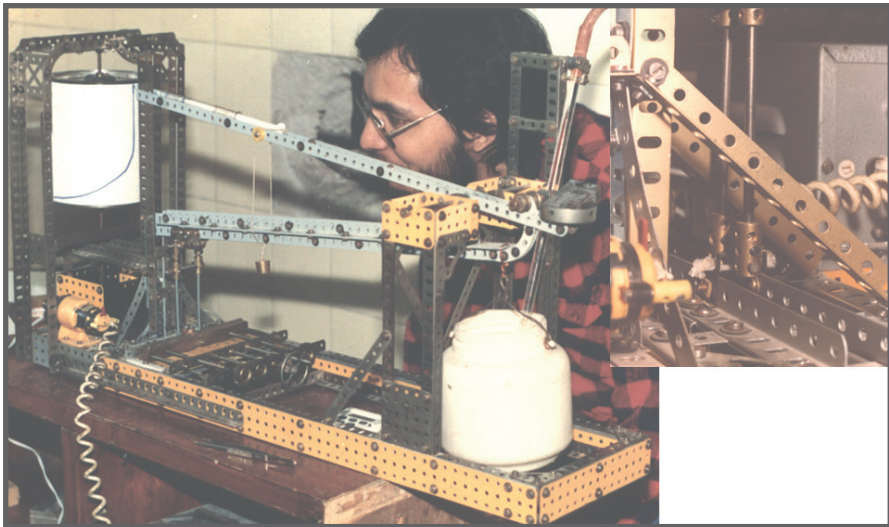


Figura 4-8. Aparato de diseño y construcción propios originalmente utilizado por nuestro grupo para efectuar test mecánicos destructivos de huesos pequeños enteros.

Por cuanto ambos, el tejido mineralizado y el hueso integrado resisten a las cargas mostrando un comportamiento elástico-plástico similar, la forma de las curvas de carga/deformación obtenidas en los tests para el tejido aislado o para un hueso integrado son generalmente análogas, y se analizan en forma similar.

Sin embargo, existen diferencias importantes de *interpretación* entre las curvas obtenidas de ensayos de muestras de tejido (**Figura 2-14, Capítulo 2**), y de huesos o trozos de hueso-órgano (**Figura 4-9**). Una de esas diferencias es que los datos obtenidos de las muestras de tejido permiten una transformación relativamente sencilla de los datos de sus ejes, pasando sus valores:

de: 'y = fuerza absoluta involucrada (newtons)/x = desplazamiento (d, mm)'

a: 'y = fuerza por unidad de área (stress, newtons/m²)/x = deformación relativa (strain, $\Delta L/L$, %)'

Estos parámetros son suficientes para determinar *directamente* las propiedades mecánicas *del tejido* ensayado; pero, de hecho, *no lo son* para caracterizar mecánicamente a los *huesos integrados*, porque ellos *combinan* estas propiedades 'materiales' con las propiedades 'geométricas' que configuran su *diseño* (**Figura 4-2**).

Esto complica la transformación directa de los datos de 'desplazamiento' y de 'fuerza involucrada' en datos de *stress* y de *strain* en huesos integrados. Recíprocamente, si se pretendiera calcular las propiedades del tejido a partir de las determinadas en huesos integrados, sólo podría hacérselo en forma indirecta, expuesta a errores importantes, y no siempre se dispondría de los algoritmos de cálculo necesarios.

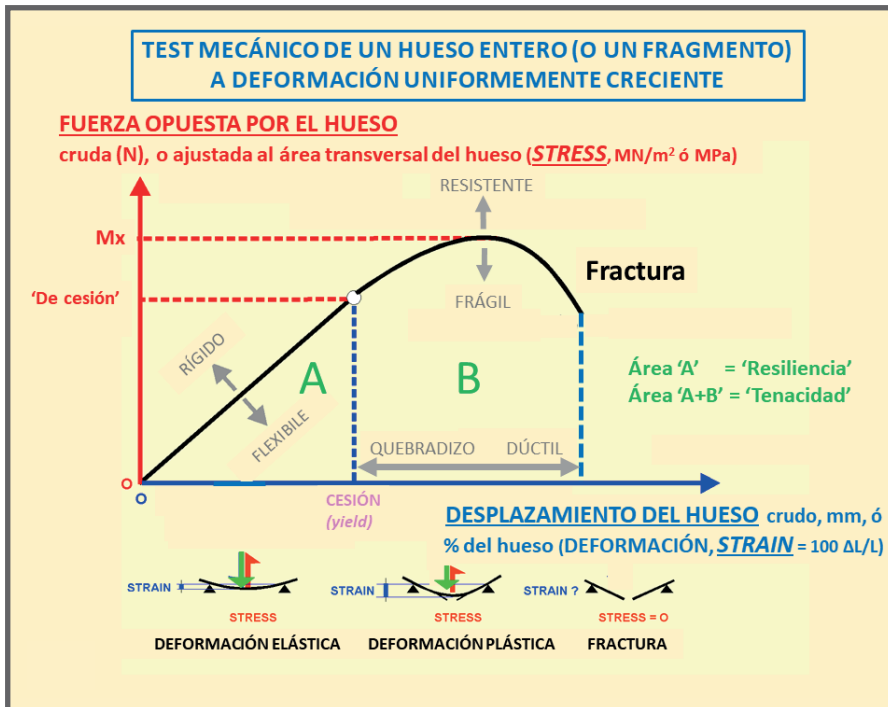


Figura 4-9. Esquema de una curva de 'fuerza (o resistencia, y) / desplazamiento (o deformación, x)', asimilable a una de 'stress/strain', idealmente obtenida de un ensayo de flexión de la diáfisis tubular de un hueso largo.

De todos modos, las curvas de 'fuerza/desplazamiento' obtenidas con huesos integrados (**Figura 4-9**) permiten analizar los siguientes elementos de valor diagnóstico.

- La curva 'fuerza (o resistencia) involucrada (F , N)/desplazamiento (o deformación) producido (d , mm)', que, en su tramo inicial lineal (elástico), presenta una pendiente F/d . La relación F/d expresa, en cualquier punto de su tramo, la rigidez 'estructural' del hueso integrado en el sentido de la deformación provocada. No debe confundirse esta 'rigidez estructural', o 'módulo elástico estructural', con la rigidez intrínseca del material óseo compacto aislado (módulo elástico de Young), que proveen los tests de muestras preparadas de tejido óseo 'sólido' como el de la **Figura 2-14** del **Capítulo 2**. Lamentablemente, muchos buenos trabajos publicados han confundido estos conceptos, especialmente respecto del hueso trabecular: se ha referido como 'módulo elástico', a secas (término que sólo se aplica al tejido mineralizado 'sólido'), la relación ' F/d ' o 'carga/deformación' de la

trama trabecular estructurada, cuya interpretación correspondería a la **Figura 4-9**. El nombre correcto de esa propiedad *del hueso* (no del tejido) es 'relación carga/deformación', 'rigidez estructural', o, en último caso, 'módulo elástico estructural' de la *trama trabecular*.

- La fuerza máxima involucrada en la relación 'F/d' al fin del período elástico ('fuerza elástica límite o máxima', 'carga al punto de cesión'; en inglés: *yield load*). Esta fuerza estima la *resistencia del hueso integrado* - no del material óseo compacto aislado

- a la formación de la primera resquebrajadura ('resistencia elástica máxima del hueso'; en inglés: *bone maximal elastic strength*) en las condiciones ensayadas. Esta propiedad (una fuerza, o *stress*, indicada sobre el eje 'y' de la **Figura 4-9**), es correlativa con la *resiliencia* del hueso. Recordemos que la resiliencia es una medida de tenacidad, expresada por la *energía* correspondiente al *área bajo la curva* dentro del período inicial, de deformación elástica en la misma gráfica, que involucra el producto de esa fuerza por el *desplazamiento* (x) producido en ese punto (es decir, un *trabajo*).

- La máxima fuerza involucrada en la relación 'F/d' previo a la fractura (F_{max} , en newtons o kgf) estima la *resistencia máxima* del hueso ('resistencia ósea'; en inglés: *bone strength*) en las condiciones de deformación y de apoyo o sujeción ensayadas. El *stress* (F/A) máximo del hueso en esas condiciones puede aproximarse a partir de éste y de otros datos mediante fórmulas de cálculo *ad-hoc*; pero nunca determinarse en forma directa ni exacta.

- La *energía absorbida por el hueso al deformarse* elástica y/o plásticamente, expresada por el producto del desplazamiento producido (d, mm) y la fuerza involucrada (F, N), en cualquier punto de la curva seleccionado para su determinación (es decir: por el *área A+B bajo la curva* barrida hasta ese punto) equivale al *trabajo* (fuerza x distancia) efectuado para deformar *al hueso*. Este valor es representativo de la *tenacidad estructural del hueso integrado* ('tenacidad ósea'; en inglés, *bone toughness*), y puede expresarse tanto en forma absoluta, en N.mm, como relativa al volumen de tejido óseo incluido en el hueso ensayado, en N.mm/cm³. La 'tenacidad del hueso' corresponde al *área bajo la curva F/d*, que puede referirse de dos maneras: una, calculada solamente para el período elástico (área A); es decir, hasta producción de la primera resquebrajadura (*yield point*),

que constituye lo que antes referimos como la *resiliencia* del hueso. La otra, calculada para toda el área (A+B) de la curva, comprendiendo los dos períodos juntos, elástico y plástico, representa la *tenacidad* (global) del hueso. En ambos casos, lo que se calcula es un *trabajo* (magnitud equivalente a la *capacidad para efectuarlo*, que es lo que llamamos '*energía*') porque resulta de multiplicar una *fuerza* (valor de la ordenada) por una *distancia* (valor de la abscisa).

La **Figura 4-9** expresa gráficamente todas esas propiedades mecánicas, referidas a un hueso entero ensayado de igual manera que la pieza ósea testada en la **Figura 2-14** y en la **Figura 2-15**. Su forma y su interpretación son similares (no iguales) para ensayos empleando *otros métodos* de deformación, que no mostramos aquí. Si se conocen también indicadores del diseño óseo, en ciertas circunstancias favorables de regularidad geométrica (especialmente en las diáfisis de algunos huesos largos como el fémur o el húmero), se pueden aproximar, por cálculo, el módulo elástico del tejido mineralizado, y los valores de *stress* y de *strain* soportados por él en cualquier punto de las curvas. Pero la 'regularidad geométrica' ósea requerida para estas aproximaciones es poco común en la práctica. Otra condición requerida es la homogeneidad microestructural *del tejido* mineralizado (composición, mineralización, *creep factors*, *stress factors*, etc.; **Figura 2-12, Capítulo 2**). Esta propiedad es relativamente poco variable, pero, de todos modos, depende críticamente de la direccionalidad de las fibras, lamelas, etc., y sólo puede evaluarse con recursos especiales.

Por otra parte, estos tests *no permiten* determinar exactamente, en huesos que combinan arreglos estructurales corticales y trabeculares, la *proporción de la resistencia total* que le corresponde soportar a cada uno. La literatura provee algunas aproximaciones más o menos felices, cuya consulta recomendamos al lector. Intuitivamente, se puede proponer, con toda razón, que las tramas trabeculares *no están* en una posición ideal para resistir directamente a la fractura tales como son desafiadas en el test, porque parecen diseñadas primordialmente para transmitir a las cortezas las cargas soportadas por las superficies articulares. Además, no siempre se ha podido verificar que la direccionalidad de las tramas coincida aceptablemente con la de las cargas usuales (una explicación de este hecho se aproximará en el **Capítulo 5**). En cambio, las *cortezas* sí parecen significativas para resistir fracturas; no sólo por su rigidez

estructural, muchísimo mayor que la de las tramas, sino también porque todas las fracturas óseas comienzan a producirse por una deformación excesiva por estiramiento producida sobre alguna superficie *perióstica*; o sea, *siempre sobre hueso cortical*.

II. Métodos in vivo (Concepto de Índice de Resistencia, o 'Resistómetro')

a. Generación de 'Índices de Resistencia Ósea' (BSI's)

Desde hace tiempo se procura desarrollar indicadores no-invasivos de la resistencia ósea (a los que originalmente nos referimos como 'Índices de Resistencia Ósea'; en inglés, *Bone Strength Indices*, *BSI's*). José Zanchetta propuso recientemente la denominación de 'resistómetros' para estos indicadores, que también podría resultar adecuada. En adelante, nos referiremos a ellos en general, respetando nuestra propuesta original de nomenclatura hasta ahora vigente²⁷, con su acrónimo internacional, BSI. Los BSIs son generalmente *difíciles, pero no imposibles*, de investigar y de establecer, por *dos razones fundamentales*, que ya anticipamos:

- La resistencia a la fractura de un hueso ('calidad ósea', o 'calidad del hueso', Cal_h) depende en forma *exclusiva y excluyente* de la rigidez y la tenacidad intrínsecas del tejido mineralizado ('calidad del tejido', Cal_t), y de la eficiencia del diseño macro-arquitectónico de cortezas y tramas trabeculares para el tipo de deformación que se considere ('calidad del diseño', Cal_d). En general, se ha visto que Cal_h estaría determinada, en buena parte, en función del *producto* entre estimadores de Cal_t y Cal_d . Formalmente, eso se puede proponer matemáticamente diciendo que la calidad del hueso 'varía en función de' las otras dos:

$$Cal_h = f (Cal_t, Cal_d).$$

El fundamento biomecánico de esa relación puede encontrarse en textos de Biofísica aplicada. Algunos argumentos originales que nosotros hemos aportado para explicar por qué la vinculación (experimental) entre Cal_t y Cal_d implicaría un *producto*²⁷, están detallados más abajo, en este mismo capítulo. Esto significa que, si se

quiere conocer CaI_n , lo primero que hay que conseguir es *estimar* CaI_t y CaI_n , determinando al menos un indicador confiable para cada una, y verificar luego si es necesario añadir a la fórmula (seguramente que sí) una *constante* u otros elementos *matemáticamente compensadores* de las diferencias en los *sistemas de unidades* empleados para expresar las variables.

- Las cargas que los huesos deben soportar, o que puedan fracturarlos, son magnitudes *vectoriales*, que, además de un valor escalar (módulo, expresión de su magnitud), tienen también un punto de aplicación, una *dirección* y un *sentido*. Esa *direccionalidad* refleja la importancia del tipo de deformación (compresión, tracción, torsión, flexión, corte, *buckling*) provocado en la estructura del hueso; de la disposición del arreglo estructural (cortical, trabecular), simple o combinado, que la misma presente, y de la disposición espacial de los determinantes físicos de la deformación (*geometría del método de carga*). La sospecha del lector se confirma: Entonces, se deberían desarrollar *tantos BSIs como instancias de acción quepa analizar*, para cada región de cada hueso, en todo el esqueleto. ¡Exacto! Por cierto, *no nos sentimos culpables de esta dificultad, sino muy felices de haber contribuido a detectarla y establecerla*^{27,71}. De todos modos, el problema no consiste en tener que calcular las propiedades óseas en todas las instancias posibles de desafío, sino en *seleccionar cuál o cuáles de esas direcciones resulta(n) relevante(s) para el problema planteado*. El desarrollo ulterior de la aproximación experimental quedará en manos de cada investigador interesado.

En este contexto, un estudio que efectuamos con Peter Schneider en el Instituto de Medicina Nuclear de la Universität Würzburg, Alemania (**Figura 4-10**), determinó que la sensibilidad y/o la especificidad para predecir fracturas de Colles en mujeres osteoporóticas variaba para diferentes parámetros de masa o geométricos (pQCT) del radio distal⁴⁴. Los valores de área bajo las curvas de ROC análisis fueron mejores para indicadores de la resistencia a la compresión (relativos a la masa ósea) que a la flexión o torsión (MIs). Este resultado sugirió que los *mecanismos de producción* de las fracturas estudiadas habrían sido, predominante pero no exclusivamente, compresivos, con una participación importante de componentes de flexión (dorsal) o de torsión. Surge de esa interpretación que *no tendría sentido* aplicar los indicadores de resistencia al pronóstico de fractura sin especificar el *mecanismo esperado* para su producción, incluyendo sus parámetros

en la fórmula (!). Sirva esta observación como alerta respecto de la dificultad de trazar siquiera *hipótesis de trabajo concretas para iniciar* la investigación de BSIs *directionalmente adecuados* a pretensiones diagnósticas específicas.

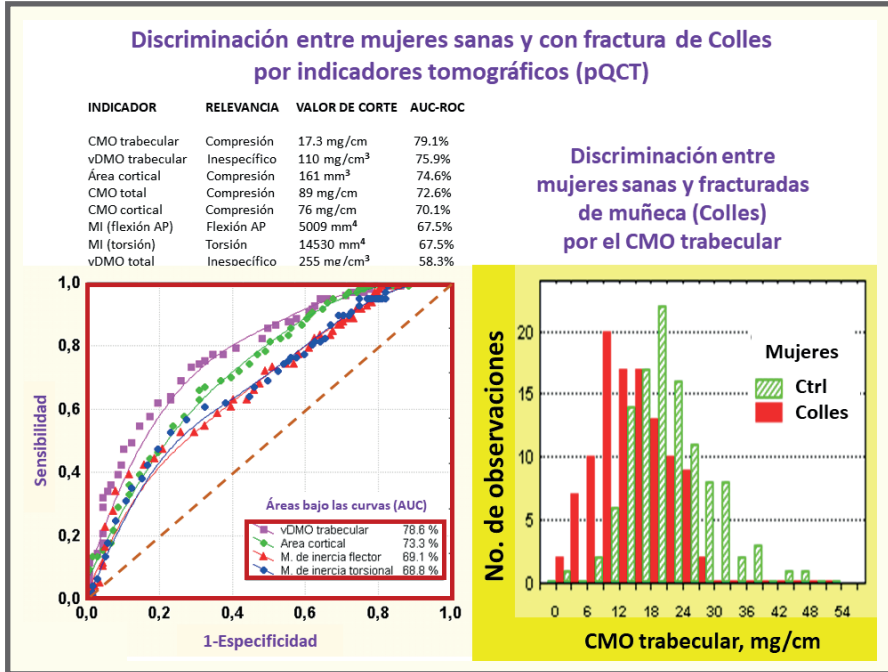


Figura 4-10. Los indicadores radiales de masa (pQCT) discriminaron mejor la condición de mujer 'fracturada de Colles' que los MIs.

Esto indica que, aun con todos los recursos de evaluación no-invasivos disponibles, sólo podrían aproximarse, con dificultades, *algunos* BSIs aceptables. Analicemos las limitaciones del caso, respecto de las dificultades referidas arriba, en (a):

- Cómo desarrollar un indicador de Ca_h (o sea, un 'BSI')

Para simplificar este problema, debemos *ignorar de entrada* las dificultades 'direccionales' referidas en (b), y atenernos a los determinantes 'tisulares' y 'arquitectónicos' a evaluar. Así podríamos calcular, al menos, un indicador de Ca_h 'estándar', que habría *luego* que adaptar a diferentes situaciones de dirección de carga y modo de deformación. Esta simplificación estaría justificada por la relativa constancia de las propiedades del

tejido en sí, abstracción hecha de su direccionalidad local. Aquí vale, como orientación, la expresión referida en (a):

$$\text{Cal}_n = f (\text{Cal}_t, \text{Cal}_d),$$

y nuestra propuesta de que la relación involucraría un *producto*. Ya hemos descrito los recursos disponibles para estimar no-invasivamente Cal_t (**Capítulo 2, B**) y Cal_d (**Capítulo 3, F**). Repasémoslos, y veamos qué podemos aprovechar de ellos:

1. Estimación no-invasiva de la calidad del tejido óseo (Cal_t)

Todavía no tenemos un recurso no-invasivo fidedigno para evaluar la calidad mecánica del tejido lamelar compacto que forma las trabéculas; aunque podríamos suponer, según argumentos de otros, que esa calidad sería *similar a la del tejido lamelar cortical*. De hecho, ambos tejidos son *lamelares*, y, según ya vimos (**Figura 3-4, Capítulo 3**), el tejido trabecular es el remanente de una estructura 'compacta' previa, (spongiosa secundaria) y de la corteza del mismo hueso, ambas de estructura lamelar. Claro que la trama trabecular fue objeto de una remodelación *lacunar*, que la corteza no sobrellevó; que la corteza sufrió diversos grados de remodelación *haversiana*, que la trama no conoció; y que la historia de fatiga del material, que afecta a la corteza produciendo microdaño, en la trama trabecular pudo haber provocado otras alteraciones estructurales diferentes, más o menos serias, como perforaciones, fracturas y discontinuidades.

Obviando estas diferencias (!), podríamos reiterar que la vDMO cortical, determinada por aQCT (cuerpos vertebrales) o, mejor, por pQCT (radio, tibia), *puede* estimar razonablemente la *rigidez intrínseca* del tejido óseo mineralizado. Porque ésta, en individuos sanos y dentro del interés clínico, es fuertemente proporcional al *grado de calcificación* de la matriz colágena (**Figura 2-4, Capítulo 2**). Hasta podríamos proponer que esa estimación fuera válida, groseramente, *para todo* el esqueleto; pero esto dependerá de las condiciones del caso.

Una sofisticación importante de la estimación de la vDMO cortical por pQCT es la posibilidad de distinguir, dentro de las cortezas, áreas de píxeles contiguos cuyos valores individuales de densidad oscilen dentro de determinados rangos. Esto permite apreciar que

la vDMO cortical *no es normalmente homogénea*, sino que decrece centrípetamente en las secciones óseas (**Figura 4-11**). Ricardo Capiglioni y Ricardo Capozza diseñaron un procedimiento para efectuar esa discriminación con aplicaciones diagnósticas⁴⁵, que se refiere más adelante (**Capítulo 7**).

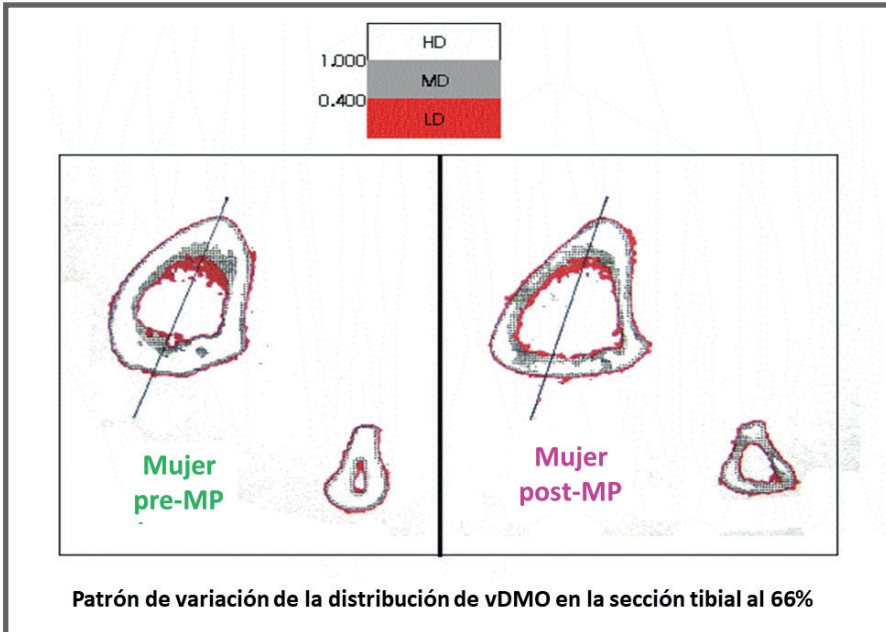


Figura 4-11. Patrón cualitativo de variación intracortical de la distribución de la vDMO en la sección tibial obtenida por pQCT.

De todos modos, la vDMO cortical no captura *ninguno* de los *determinantes microestructurales* (direccionales) de la rigidez ni de la tenacidad del tejido (**Figura 2-12, Capítulo 2, y Figura 4-2, Capítulo 4**). Respecto de la *rigidez*, esa limitación es relativa, porque depende *mucho* del grado de mineralización, y las variaciones normales de los demás determinantes son relativamente pequeñas y conocidas. Por eso es común, aunque no estrictamente exacto, considerar a la vDMO cortical como un *indicador idóneo de la rigidez intrínseca del tejido mineralizado*, como lo hacemos aquí. De hecho, tanto en condiciones de reposo como hasta la producción de la primera resquebrajadura durante una deformación del hueso (*no* luego de eso), la vDMO cortical es el *determinante 'medible' más importante de la Ca_v* , siempre que los componentes microestructurales del tejido *no estén alterados*.

En contraste, la limitación de la vDMO cortical como 'indicador de Cal,' es mucho más seria respecto de la *tenacidad*. Por un lado, porque ya vimos que la tenacidad del tejido es *inversa* a su rigidez intrínseca; y por otro, porque los determinantes de la tenacidad comprenden *muchos otros* elementos (*creep factors, stress raisers*), altamente *direccionales* e *independientes de la mineralización* (**Figura 4-2, Capítulo 4**). Pero también ocurre que esta importante limitación se relativiza un poco respecto de la resistencia ósea *total*, si recordamos que el primer 50-85% de la resistencia *estructural* que un hueso cargado va manifestando hasta fracturarse sería naturalmente soportada en condiciones de deformación *elástica*. En síntesis:

Respecto del cálculo no-invasivo de un índice de resistencia ósea, a falta de otras variables determinables más representativas, podemos considerar a la vDMO cortical como un indicador parcial aceptable de la Cal, en tanto no estén en juego alteraciones importantes de los demás determinantes, direccionales o no, de la rigidez y/o la tenacidad del tejido mineralizado. Y por el momento no podríamos contar con indicadores aceptables de la tenacidad del tejido.

También podríamos determinar, como indicador de calidad del tejido, la *velocidad de transmisión del sonido* (en inglés: *speed of sound, SOS* - no la *atenuación, Broadband Ultrasound Attenuation, BUA*) por ultrasonometría superficial de la tibia, el radio, o las falanges. Esta determinación nos permitiría estimar, groseramente, el *conjunto* de propiedades materiales: rigidez + tenacidad, del tejido mineralizado cortical (¡o sea, la *verdadera Cal!*), en forma *más completa* que evaluando la vDMO tomográfica. Como aproximación, el recurso suena tentador; porque, además de su valor local, datos de SOS determinados en regiones diferentes, promediados, podrían aproximar un indicador *general* de Cal, aplicable a cualquier otro punto del esqueleto. Pero, lamentablemente, esa aproximación también resulta demasiado 'indirecta', porque lo que se determina en todos los casos es simplemente una *velocidad* de propagación del sonido (en unidades de *longitud/tiempo*). Y esa determinación es *propuestamente correlativa*, pero *no necesariamente descriptiva* de la *rigidez* (que se expresa en unidades de *fuerza/superficie*) ni de la *tenacidad* del tejido (que se expresa en unidades de *energía*, crudas o por unidad de volumen), que es lo que realmente se desea conocer.

2. Estimación no-invasiva de la calidad del diseño óseo (Ca_l) (ver Capítulo 3, F)

Aquí es donde juegan las diferentes propiedades resistivas de la *cantidad* y de la *distribución* del tejido mineralizado, con referencia, respectivamente, a la resistencia del hueso a la compresión y a la flexión o torsión, que anticipamos en los **Capítulos 2 & 3**. Analicémoslas por separado:

- *Importancia relativa de la masa.* Tanto en los huesos largos como en los cuerpos vertebrales, la resistencia a la *compresión axial* (únicamente) depende mucho de la mera *cantidad* de material resistivo (tejido mineralizado) presente en la sección ósea transversal a la dirección de la carga, que puede medirse como CMO empleado QCT (cuerpos vertebrales), o pQCT, ó HR-pQCT (radio, tibia). Esta condición prácticamente deja de lado el *diseño* de cortezas y tramas. Sin embargo, existen dos limitaciones a esta simplificación, impuestas precisamente por el diseño:

- Para las cortezas, el *buckling ratio* (cociente entre el espesor cortical y el radio medio en secciones óseas tubulares - **Capítulo 3**) *no debería* ser demasiado alto, como lo es en huesos tubulares de diámetros grandes, pero de paredes demasiado delgadas; porque entonces la estructura cortical podría ceder a la compresión axial por esa causa, flexionándose o enrollándose por compresión axial (*buckling*), *independientemente de la masa presente; y*

- Para las tramas trabeculares, *no deberían* existir problemas de excesiva delgadez, direccionalidad inadecuada, o pobre conectividad.

- *Importancia relativa de la distribución.* En cambio, la resistencia de las diáfisis de *huesos largos* a la *flexión* o a la *torsión* depende claramente de factores que, *además* de la masa, tienen *también* en cuenta la *distribución* del tejido mineralizado presente en las secciones transversales a la carga. Entonces, la determinación de la Ca_l del arreglo *cortical* requiere calcular indicadores más complejos que el simple CMO, como los ya descritos *momentos de inercia* o *momentos de resistencia* (MIs, MRs), de las áreas seccionales corticales (**Figura 3-5a y Figura 3-5b, Capítulo 3**). En los cuerpos vertebrales, esta propiedad no puede medirse bien; pero raramente se plantea este problema en términos biomecánicos, porque los

cuerpos vertebrales trabajan preferentemente en *compresión axial* (para lo cual su CMO sería un razonable indicador), antes que en flexión o en torsión.

En contraste con lo anterior, la Ca_d es difícil de determinar en las tramas *trabeculares*, pese a la existencia de una cantidad de indicadores con que se pretenden hacerlo. La QCT (cuerpos vertebrales) y la pQCT (metáfisis distales de radio y tibia) pueden determinar, como indicadores groseros de resistencia a la compresión, el CMO *total* (porque son regiones a predominio franco del arreglo trabecular), el CMO *trabecular* (si se puede delimitar la ROI con precisión) y la *vDMO* trabecular, que es un indicador de la *concentración* de la trama; es decir, de su *cantidad (masa)*, no de su calidad, ni de la del *diseño* del hueso.

Empleando HR-pQCT o uCT las posibilidades aumentan, porque pueden determinarse, además, todos los indicadores referidos en el **Capítulo 3, E-1**. Sus valores permiten, en efecto, una descripción *quasi-histomorfométrica* de la trama. Pero es difícil *seleccionar* los indicadores adecuados, sea en forma individual o combinados como índices (de conectividad, de anfractuosidad, etc.), para emplearlos junto con los de Ca_t para el cálculo de Ca_h . Existen muchas aproximaciones más o menos interesantes, pero todas requieren una validación clínica de su aplicabilidad diagnóstica. Un recurso muy sofisticado que provee el método es la simulación de la distribución del *stress* calculada automáticamente para las estructuras trabeculares *expandidas en 3D* aplicando el llamado 'análisis por elementos finitos' (*Finite Element Analysis, FEA*) que se analiza más abajo.

3. Combinación de indicadores no-invasivos de Ca_t y Ca_d para calcular Ca_h

Existen numerosas posibilidades de combinar indicadores de Ca_t y Ca_d para calcular Ca_h . En los cuerpos vertebrales, la aQCT puede determinar tanto el CMO total como la *vDMO* trabecular total y 'central', como expresiones diferentes pero análogas de la masa mineralizada. Ambos pueden considerarse indicadores válidos de la ' Ca_d ' para *compresión*, si la calidad del tejido y la de la trama son normales. En cuanto a la *vDMO total*, cualquiera sea la metodología de su determinación, su valor como indicador de resistencia no va más allá del de la DMO 'areal' (DEXA) de la correspondiente

región esquelética (si fuera posible determinarla), cuyos correlatos biomecánicos (escasos) son equivalentes.

Las posibilidades de la pQCT exceden a las de la DEXA en el esqueleto periférico, porque puede determinar, además, en huesos largos, indicadores de la masa ósea *cortical* (área seccional cortical, CMO), *trabecular* (CMO, vDMO) y *total* (CMO, vDMO - con iguales prevenciones que para la aQCT). Y además, aunque sólo para el hueso cortical, puede medir la vDMO como indicador de la rigidez específica del tejido, e indicadores geométricos de 'distribución' como los MIs, los MRs, y el *buckling ratio*.

En general, cabe, para todas estas metodologías, plantear dos clases de problemas, que deberían investigarse específicamente:

- Qué clase de algoritmo debería plantearse para calcular el 'índice de resistencia' a partir de los indicadores determinados, y cómo debería variar ese cálculo para las diferentes regiones óseas y para los diferentes modos de deformación considerados.

- Cómo validar clínicamente el poder predictivo del índice calculado respecto de la incidencia de fracturas del tipo analizado.

En este libro estamos priorizando *exprofeso* la determinación de indicadores de calidad del tejido y del diseño determinados por pQCT para calcular 'índices de resistencia' (BSI's) con referencia a la flexión o a la torsión de diáfisis de huesos tubulares, porque ha constituido nuestro tema de investigación por décadas¹⁷⁸. A continuación, nos ocuparemos específicamente de esa clase de iniciativa.

4. Indicadores tomográficos de rigidez (resistencia) ósea: 'Bone Strength Indices', BSI's (para flexión y torsión) y Stress-Strength Index, SSI (para torsión).

Un par de conceptos desarrollados más arriba nos permitieron aproximar un algoritmo sencillo para el cálculo de un indicador no-invasivo de resistencia ósea empleando datos de pQCT. Por entonces, ese resultó el primer intento exitoso en ese sentido (aunque con limitaciones) reportado en la literatura²⁷. Por un lado, habíamos visto ya que la resistencia ósea está determinada en forma excluyente por la calidad mecánica del tejido mineralizado

y la calidad arquitectónica del diseño (**Figura 2-12, Capítulo 2**)³⁷. Por otro lado, habíamos demostrado directamente, mediante tests destructivos de flexión a 3 puntos de fémures de ratas, que el módulo elástico calculado para el tejido cortical (indicador directo de calidad del tejido) y el MI cortical medio-diafisario para flexión ántero-posterior (indicador tomográfico de eficiencia de distribución, o de diseño) están *efectivamente asociados en forma recíproca* por una relación hiperbólica negativa (**Figura 4-6**)^{13,15,16}. Esa asociación, que analizaremos en profundidad en el **Capítulo 5** con otros objetivos, fue bautizada y será referida en adelante por nosotros como 'relación de *distribución/calidad*', ó 'd/c'⁷⁰ (**Figura 4-12**).

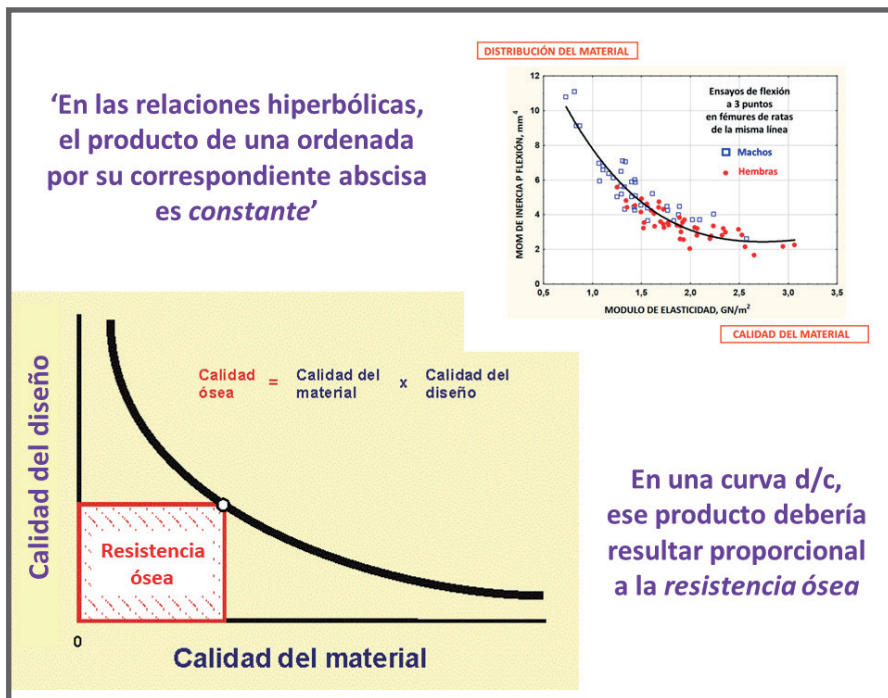


Figura 4-12. Criterio matemático para proponer que el producto entre indicadores de la calidad mecánica del tejido y de su distribución en el espacio debería ser proporcional a la rigidez estructural o a la resistencia de un hueso tubular.

Matemáticamente, una propiedad de las relaciones biológicas hiperbólicas negativas (simétricas) como la que aproxima la relación d/c consiste en que los *productos* entre los datos de cualquier par de sus valores (X, Y); es decir, los *productos* entre MI y módulo elástico de cada hueso, en este caso, deberían tender a resultar *constantes*.

Esto nos permitió asociar dos ideas interesantes:

Idea 1. Las *connotaciones estructurales* de las propiedades óseas representadas por las variables analizadas (calidad del tejido y del diseño; **Figura 2-12, Capítulo 2**)³¹.

Idea 2. La clásica fórmula que usan los ingenieros para calcular la rigidez estructural de tubos huecos: ' $I \times E$ ', *producto* del momento de inercia ' I ' de su sección por el módulo elástico ' E ' de su material constitutivo.

La asociación de estas dos ideas le sugirió a Ricardo Capozza que el *producto* de nuestros indicadores no-invasivos de calidad del tejido y de calidad del diseño de un hueso debería reflejar su *rigidez estructural*, que es un correlato cercano de su *resistencia mecánica*²⁷. Sintetizando, nos animamos a proponer que:

“el producto entre indicadores de la calidad mecánica del tejido mineralizado de un hueso y de la calidad arquitectónica de su diseño debería resultar proporcional a su rigidez estructural, e, indirectamente, a su resistencia”.

Para demostrarlo empleando sólo recursos *no-invasivos*, calculamos los *productos* entre los referidos MIs mediodiafisarios y la vDMO del tejido cortical que ya habíamos determinado por pQCT en estudios previos, como estimadores indirectos de su rigidez intrínseca (**Capítulo 2**), en un número importante de fémures de ratas normales de ambos sexos y de distintos tamaños (x). Luego los correlacionamos con la *resistencia real* de cada hueso a la flexión a 3 puntos, directamente determinada por tests destructivos (y). Obviamente, la determinación de la calidad del tejido estuvo restringida a su grado de mineralización (vDMO cortical), y el único indicador geométrico determinado fue el MI calculado para flexión anteroposterior, que fue el modo de deformación aplicado en los tests (restricciones señaladas gráficamente en la **Figura 4-13**). Pero, pese a esas limitaciones, el estudio demostró que nuestro humilde producto '*vDMO cortical x MI*' *predijo la carga de fractura en flexión* (F_{max}) de los huesos correspondientes, con un coeficiente de determinación (ver **Apéndice**) del 89%^{27,71} (**Figura 4-14**, izquierda). Es decir, que, verificando aproximadamente nuestra hipótesis,

‘el producto entre el MI de la sección diafisaria de un hueso largo correspondiente a un modo dado de deformación, por su vDMO cortical, daría cuenta de hasta un 89% de la variancia de su carga de fractura si se lo deformara de esa manera’.

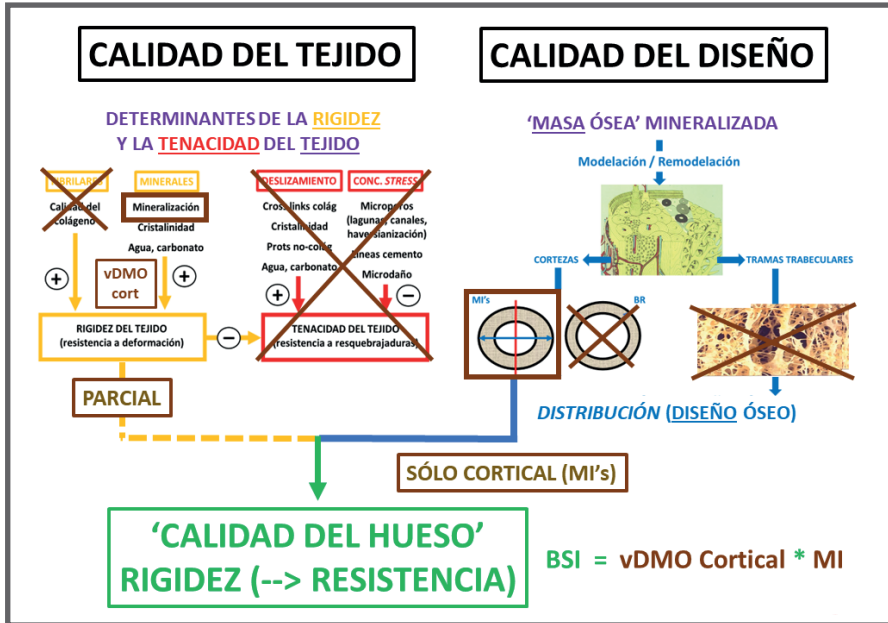


Figura 4-13. Esquema demostrativo de la 'captación' sólo parcial de determinantes de la 'calidad (resistencia) ósea' por el cálculo de nuestro 'BSI' = vDMO cortical * MI.

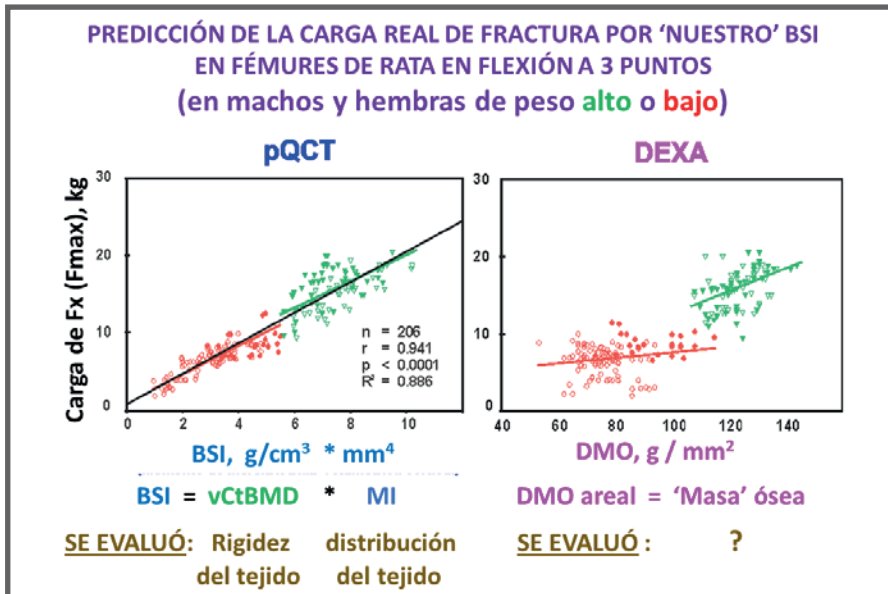


Figura 4-14. Validación experimental de nuestro BSI tomográfico como predictor de la carga de fractura en fémures de rata en flexión, comparada con igual aproximación efectuada por datos de DMO (DEXA) de la región ósea ensayada.

La **Figura 4-15** esquematiza la idea que originó la concepción del producto 'MI x vDMO cortical' como índice de resistencia en huesos tubulares.

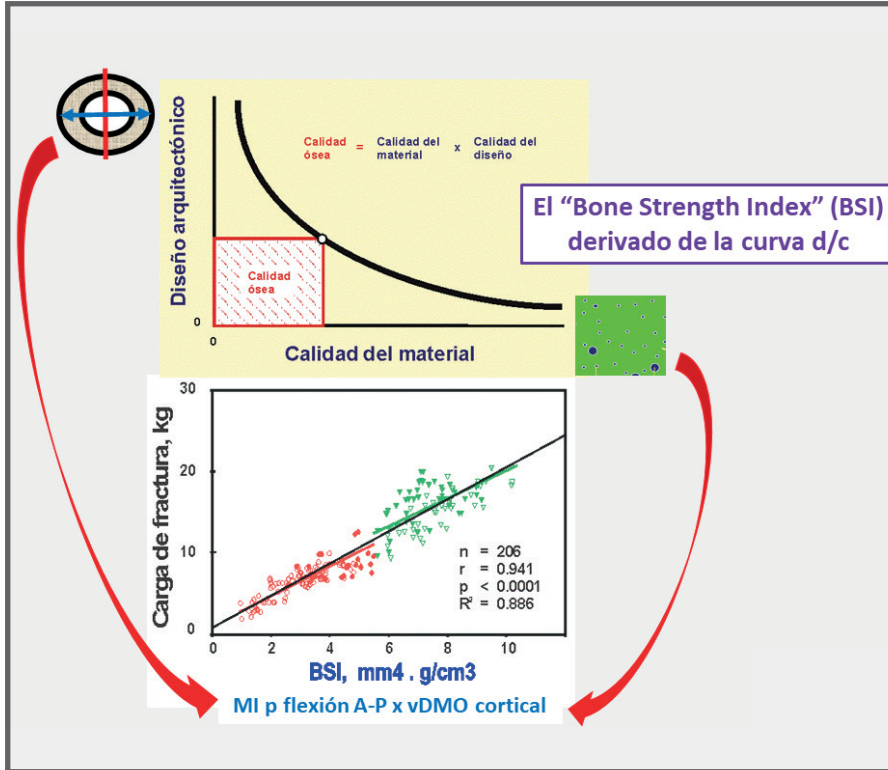


Figura 4-15 - Origen de la idea que concibió el desarrollo del 'BSI':

El alto valor determinante de la relación demostrada empleando pQCT nos sugirió que su análisis debería capturar *una porción importante* de la variancia de la resistencia de los huesos ensayados, dejando relativamente *poco por agregar* para el caso. Esa presunción resultó avalada por la publicación de la relación de 'distribución/calidad' (d/c) que originó la concepción del algoritmo^{13,15,16} y del correspondiente producto derivado, MI x vDMO cortical,²⁷ como el *primer indicador no-invasivo de la resistencia de un hueso*, hacia 1995. El hallazgo había merecido una distinción por parte de la entonces *International Conferences on Calcium Regulating Hormones (ICCRH*, hoy *International Bone & Mineral Society, IBMS*) en Perth, Australia,

en ese año. Consecuentemente, se aceptaron en forma universal, para el producto 'validado' (ν DMO cortical x MI), nuestra pretenciosa denominación de '*Bone Strength Index*', y su propuesto acrónimo, BSI, para designar al nuevo indicador, y también a otros similares que le siguieron.

Tan grande fue esa (injustificada) difusión, que se llegó, incorrectamente, a extrapolar la aplicación de *nuestros* BSIs a estimaciones no-invasivas de la resistencia de *muchos huesos diferentes*, relativas a la misma o a cualquier otra forma de desafío mecánico, designando siempre 'BSI' al indicador calculado para el caso. Nosotros no pudimos impedir ese exceso; pero estamos en condiciones de advertir al lector de que 'nuestro' BSI se validó *únicamente* para el caso de la *flexión medio-diafisaria a 3 puntos de fémures de ratas en el sentido anteroposterior de deformación 'estática'* (a baja tasa de carga).

Y ya hemos visto que la geometría diafisaria puede variar mucho de un sitio al otro de cualquier hueso largo, entre tantas otras fuentes de error. Esta dificultad podría atenuarse, tal vez, si se sustituyera el MI del cálculo por el *section modulus* = $MI / \text{radio } M_x$ de la sección, cuya mayor ubicuidad a lo largo de cualquier hueso ya señalamos (**Capítulo 3**). Pero no creemos que se pueda avanzar mucho más por este camino.

Por encima de esas limitaciones, el cálculo de nuestro BSI *ignora* el resto de los determinantes de la rigidez del tejido (**Figura 2-12, Capítulo 2**) y *todos* los determinantes microestructurales de la resistencia a la deformación plástica y de la tenacidad ósea (**Figura 4-2**). De cualquier manera, aun pese a eso (**Figura 4-13**), este BSI sería, en el mejor de los casos, un aceptable 'índice no-invasivo de la *rigidez estructural (correlativa cercana de la resistencia)* de huesos *tubulares*', conforme las correlaciones publicadas.

Tampoco existirían limitaciones serias para que el cálculo de nuestro BSI se aplique como modelo para *calcular indicadores más o menos análogos* de resistencia ósea (**Figura 4-16**). Pero, en principio, su libre aplicación a *cualquier instancia* de desafío mecánico de *cualquier hueso* debe someterse a las debidas correcciones derivadas de la *geometría del sistema* constituido por el hueso cargado.

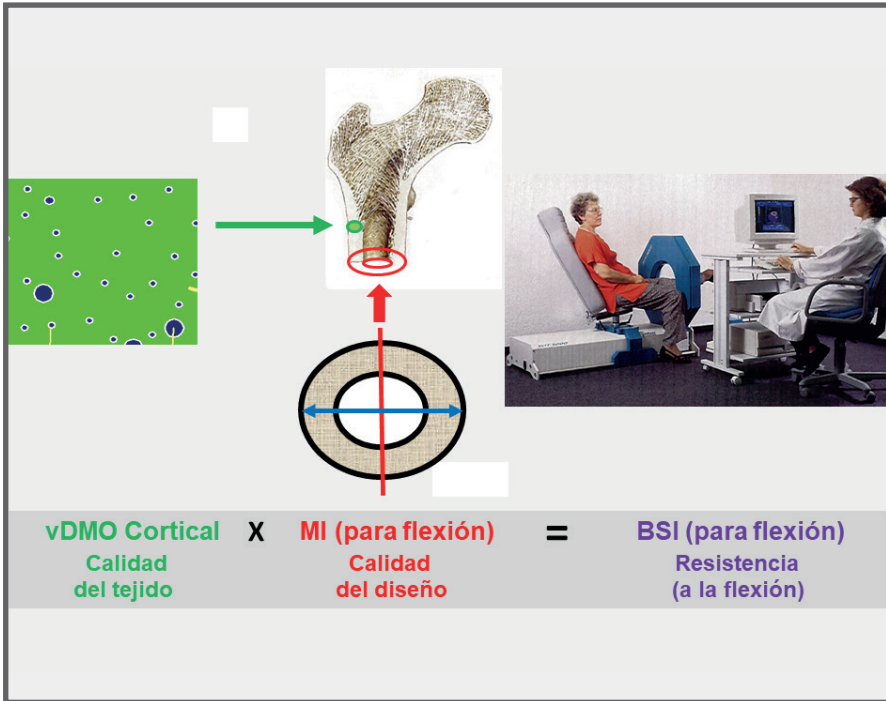


Figura 4-16. Recaudos a tener en cuenta para cualquier iniciativa de cálculo de 'BSIs' similares al nuestro para los cuales no se contase con avales mecánicos previos.

En contraste con todo lo antedicho, la correlación entre la carga de fractura (y) y la DMO 'areal' (DEXA, x) de las regiones óseas ensayadas (ubicadas entre los apoyos del aparato) en el experimento que originó el BSI (**Figura 4-14**, derecha) *no predijo* la resistencia de los huesos²⁷. Este *fracaso de la DEXA* para determinar la resistencia ósea en esas condiciones no nos sorprendió, dado que, de todos los determinantes de la calidad ósea, esa metodología sólo estima la *masa* de mineral presente en la proyección del hueso, y la expresa *por unidad de superficie*.

Este es el momento de analizar el importante contraste entre las 'masas' óseas *tomográfica* y *densitométrica*, en relación con la verdadera 'masa física' de hueso, que es *otra cosa*. La **Figura 4-17** muestra esta situación en función de nuestras diferentes concepciones del término 'hueso' como 'un tejido' y como 'un órgano', (izquierda). El hueso 'tejido' es contemplado con o sin sus microporos, y según esté medido o calculado en forma 'física'

(en rojo) o tomográfica (en azul); y el hueso 'órgano' (en verde) se considera según esté medido tomográfica o densitométricamente (centro y derecha). Reiterando y complementando la información anticipada en la **Figura 2-6** y la **Figura 2-7** del **Capítulo 2**, y precisando mejor algunos detalles prácticos, la **Figura 4-17** nos muestra ahora las siguientes 'densidades' óseas (que son *todas* las que maneja la Osteología):

- La *densidad volumétrica 'verdadera' de la matriz colágena mineralizada, sin microporos y elementos blandos (centro, en rojo, hemicolumna izquierda)*, que sólo puede estimarse por cálculo, obteniéndose el valor de 1.9 g/cm^3 referido en la **Figura 2-7** del **Capítulo 2** en cualquier instancia en que se la estime (cortical o trabecular, para el caso). Este valor es meramente conceptual, y *no tiene aplicación* en la práctica clínica.

- La *densidad volumétrica 'aparente' (arquimedea) del tejido óseo 'sólido' completo, con sus microporos y elementos blandos (centro, en rojo, hemicolumna derecha)*, medida físicamente como la relación clásica 'masa o peso / volumen' de una porción compacta (cortical) homogénea del mismo, que ya vimos que es *ligeramente* menor que la anterior para el hueso cortical con sus microporos (1.8 mg/cm^3 ; **Figura 2-6, Capítulo 2**), y *bastante* menor para el trabecular con sus macroporos (0.6 g/cm^3). Este valor es también conceptual, pero constituye la 'densidad real' del hueso-órgano, y puede aplicarse para interpretar algunas relaciones fisiopatológicas. Concretemos esas diferencias:

- La *densidad volumétrica 'mineral' (vDMO) del hueso como tejido 'sólido' compacto (cortical) completo, con sus microporos y elementos blandos*, es la determinada tomográficamente como el contenido mineral medido (CMO, no la 'masa ósea real') de una 'rodaja' seleccionada de modo que contenga sólo hueso *cortical puro*, dividido por su volumen (es decir, lo que venimos considerando como 'vDMO cortical'). El valor usual de esta densidad (**Figura 2-6, Capítulo 2**) es *bastante menor* que el de la densidad 'verdadera' o la 'aparente' del mismo tejido: sólo ronda 1.2 mg/cm^3 , porque no captura más que la masa de sus *minerales*. Este valor es importante clínicamente, porque, como ya vimos, puede determinarse no-invasivamente, y se lo puede considerar representativo de la *rigidez intrínseca del tejido óseo compacto*, con vastas implicaciones biomecánicas.

- La *densidad volumétrica 'mineral' (vDMO) del hueso trabecular* (únicamente), *incluyendo todos sus micro y macroporos*, es la determinada *tomográficamente* como el *contenido mineral medido* (CMO, no la 'masa ósea real') en una 'rodaja' seleccionada de modo que contenga sólo tejido *trabecular puro*, dividido por su volumen (es decir, lo que venimos considerando como 'vDMO trabecular'). El valor usual de esta densidad (**Figura 2-6, Capítulo 2**), es también *bastante menor* que el de la vDMO cortical: unos 0.3 g/cm^3 , por la misma causa que en el caso anterior. Este valor es también importante clínicamente, como indicador de la 'aglomeración' del tejido (*masa* - no 'calidad', como el anterior), con algún correlato biomecánico únicamente respecto de la resistencia a la compresión.

- La *densidad volumétrica 'mineral' (vDMO) del hueso entero, como órgano, incluyendo todos sus elementos y poros, e incorporando ambos tejidos, cortical y trabecular juntos*, es la determinada *tomográficamente* como el cociente entre el *contenido mineral medido* (CMO, no la 'masa ósea total'), en una 'rodaja' que comprenda la *sección completa* del hueso, incluyendo su cavidad medular, y su volumen total. Esta densidad no reconoce valores referenciales, porque depende del hueso o del fragmento óseo analizado, y no posee correlato biomecánico.

- La densidad 'mineral areal' (aDMO, ó simplemente DMO) de una *región específicamente delimitada de un hueso entero, analizada a nivel de órgano, con todos sus elementos y poros incluyendo su cavidad medular*, es la determinada densitométricamente (DEXA) como el *contenido mineral medido* (CMO, no la 'masa ósea real') en la región seleccionada, dividido por *su área de proyección* sobre el aparato. Los valores usuales de estas densidades (en mg/cm^2) están estandarizados por la OMS respecto de los de una población sana joven, y los aparatos proveen directamente sus *T-scores* calculados para columna, cadera y muñecas. Estos datos dependen críticamente de la *posición* del hueso en el aparato, que debe responder a criterios estandarizados, y no poseen correlato biomecánico.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

¿QUÉ ES 'HUESO'?	Densidad 'volumétrica' (masa/volumen)		Densidad 'areal' (masa/área, DEXA)
	'Verdadera' (sin poros)	'Aparente' (con poros)	
<p><u>UN TEJIDO (físicamente)</u> Matriz + fibras + mineral</p> <ul style="list-style-type: none"> - CORTICAL (microporos) - TRABECULAR (macroporos) 	<p>Densidad <u>real</u></p> <p>1.9 g/cm³ 1.8 g/cm³ 1.9 g/cm³ 0.6 g/cm³</p>		
<p><u>UN TEJIDO (tomográficamente)</u> Matriz + fibras + mineral</p> <ul style="list-style-type: none"> - CORTICAL (microporos) - TRABECULAR (macroporos) 	<p>Densidad '<u>mineral</u>'</p> <p>1.2 g/cm³ 0.3 g/cm³</p>		
<p><u>UN ÓRGANO (+ cavidad medular)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Tomográficamente - Densitométricamente 	<p>Densidad '<u>mineral</u>'</p> <p>Depende de la región</p>		<p>Depende de la región, el tamaño y la posición</p>

Figura 4-17. Significado y alcance de las diferentes determinaciones de 'densidad ósea'.

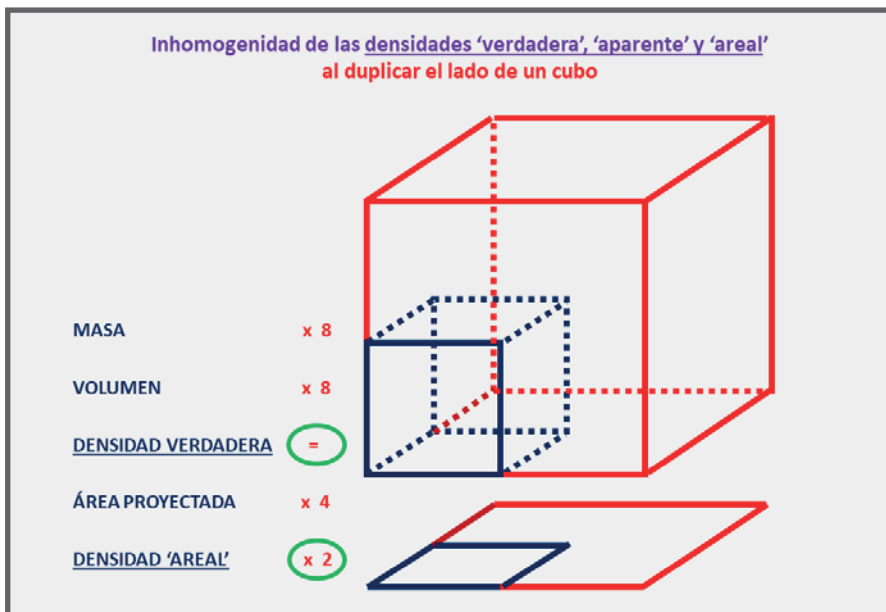


Figura 4-18. Inhomogenidad de las variaciones de las densidades verdaderas aparentes y areales de un imaginario cubo sólido (en azul) al duplicarse la longitud de sus lados

Es importante apreciar gráficamente las *diferencias entre DEXA y tomografía* respecto de evaluar las densidades ‘verdadera’ (o aparente; para el caso es lo mismo) y ‘areal’ de un hueso. La **Figura 4-18** las ejemplifica para el caso de un cubo sólido homogéneo (que representa al hueso), en el cual se produce la duplicación de sus lados (paso de ‘azul’ a ‘rojo’). La masa y el volumen del cuerpo se *octuplican juntas*, pese a lo cual *no varían sus densidades verdadera ni aparente* (masa/volumen). Pero el área de proyección del cuerpo sólo se *cuadruplica*, con lo cual su *densidad ‘areal’ (masa/área) se duplica*. De esto se deduce que la DMO ‘areal’ no representa una propiedad *intensiva* del tejido que constituye el hueso, que podría expresar su *calidad* mecánica, sino simplemente una propiedad *extensiva*, relativa a su masa, como su *tamaño* a nivel de órgano.

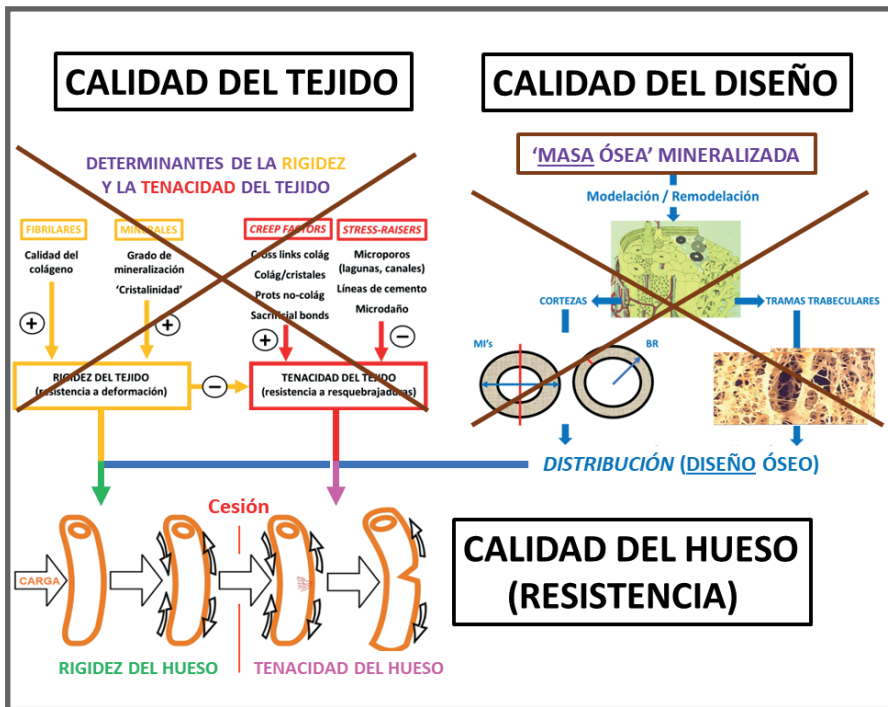


Figura 4-19. Limitaciones de la DEXA para evaluar la resistencia ósea a la fractura de huesos de rata, respresentadas en forma superpuesta al esquema de la Figura 4-2

La falta de correlato biomecánico de la DMO ‘areal’ (DEXA) está señalada esquemáticamente en la **Figura 4-19**. La metodología sólo capta la cantidad de mineral presente en el hueso, estimando de esa forma la ‘masa ósea mineralizada’ (recuadro marrón, arriba) como CMO ó como

DMO 'areal', sin correlato estructural; y no capta ninguno de los elementos tachados en el esquema. Eso restringe el alcance de la DEXA para evaluar la resistencia ósea como una propiedad emergente de la estructura de cada hueso, especialmente respecto de su obligado *sentido direccional*.

b. Estimaciones de la distribución de *stress* en el seno de la estructura del hueso aplicando 'análisis por elementos finitos' (FEA).

1. Empleando DEXA. Hemos visto ya (**Capítulo 3**) que el análisis de datos de DEXA empleando FEA provee mapas 3-D constituidos por conjuntos espaciales de pequeños cuerpos geométricos. El sistema permite calcular el *stress* soportado por cada elemento así determinado en base a las correspondientes estimaciones de su densidad y su distribución dentro del hueso, y representar la *densidad de ese stress* en diferentes regiones. La imagen 3-D del hueso presenta los elementos pintados en colores en esquema 'arco iris' según su grado de concentración. Este recurso permitiría aproximar por cálculo la resistencia del hueso a la fractura, con sus debidas restricciones.

Esta aproximación 3-D de los datos 2-D del paciente estimaría mejor la 'realidad geométrica' del hueso estudiado *in situ* que los simples datos 2-D. El *correlato geométrico* de esta aproximación sería mejor que el del original 2-D, en la medida en que **1.** el hueso del paciente responda realmente a la geometría del modelo (como es de esperar), para estudios diagnósticos, y **2.** el modelo traduzca correctamente los cambios geométricos óseos eventualmente producidos por un tratamiento, en estudios de monitoreo. Su *correlato mecánico* puede perfeccionarse aprovechando la capacidad del modelo de FEA aplicado para reproducir situaciones imaginarias de carga del hueso, con especificación de regiones con distintos valores de resistencia estimada.

Esta metodología requiere una alta capacidad de computación, y por el momento no está definido su valor clínico práctico; pero seguramente es útil para estudiar la distribución del *stress* dentro de un hueso, en relación con la disposición espacial de sus elementos estructurales, y con la dirección de la carga supuestamente soportada, que puede variarse a voluntad. Su valor práctico crece a partir del desarrollo de *software* específico para aplicaciones diagnósticas corrientes.

2. Empleando microtomografía computada cuantitativa (μ QCT, μ CT, HR-pQCT). La HR-pQCT puede determinar la vDMO trabecular del radio y de la tibia distales como indicadora de resistencia a la compresión axial, y una cantidad de indicadores trabeculares, con una resolución casi histomorfométrica (**Tabla 4-I**), para la aproximación de índices de resistencia respecto de otros métodos de deformación. A partir de esta información, el sistema es capaz de producir imágenes 3-D de la estructura ósea de la región estudiada aplicando FEA directamente sobre los datos del hueso, sin necesidad de la transformación requerida empleando DEXA; y también de estimar la distribución de *stress* resultante de simulaciones de compresión uniaxial en distintas direcciones. Esta técnica constituye un real avance sobre la pQCT estándar para analizar hueso trabecular y para medir la microporosidad intracortical; aunque tal vez no tanto para medir los indicadores corticales geométricos, como los MIs, *section moduli*, MRs y BR. Su limitación (hilando fino) consistiría en la dificultad de hacer coincidir la direccionalidad del análisis de la trama trabecular y la de la simulación de carga, con la(s) dirección(es) de las fuerzas que eventualmente fracturarían a los huesos estudiados.

PARÁMETROS HISTOMORFOMÉTRICOS PROVISTOS POR MICRO-CT	
"ESTÁTICOS"	"DINÁMICOS" (Estudios seriados)
Área tisular (T.Ar, mm ²)	"Drifts" formativos (mm/día)
Área ósea (B.Ar, mm ²)	"Drifts" destructivos (mm/día)
Perímetro óseo (B.Pm, mm)	
Volumen óseo (BV/TV, %)	"MECÁNICOS" (F.E.A.)
Superficie ósea (BS/TV, 1/mm)	Módulo elástico del material
Razón sup/volumen (BS/BV, 1/mm)	Distribución de stress
Espesor trabecular (Tb.Th, mm)	Test de deformación simulada
Separación trabecular (Tb.Sp, mm)	Monitoreo seriado
Número de trabéculas (Tb.N, 1/mm)	
"Star volume" index	
Índice de conectividad	
Bone Pattern Factor (TbPF, 1/mm)	
Grado de anisotropía	
Cociente placa / rodillo	
Índice de erosión	
Structural Model Index	



The image shows a collection of micro-computed tomography (micro-CT) equipment. On the left is a blue and white scanner unit with a sample tray. In the center is a computer monitor displaying a software interface with a grid and a 3D model. On the right is a large, white, cylindrical scanner unit. The text "Micro-computed tomography" is written in yellow above the equipment. A small logo is visible in the top right corner of the image area.

Tabla 4-I. Indicadores óseos que pueden determinarse por HR-pQCT.

c. Otras posibles aproximaciones.

Teóricamente, se pueden concebir múltiples combinaciones de indicadores de 'calidad y distribución' del tejido mineralizado para calcular nuevos BSIs. Por ejemplo,

- 'Rigidez' cortical por SOS (US) combinada con MIs determinados por pQCT.

- Volumen de un cuerpo vertebral (DEXA adaptada) x aDMO del mismo hueso (sólo para compresión).

Estas y otras aproximaciones podrían generar hipótesis de trabajo más o menos razonables, que habrá que verificar clínicamente. Realmente, no estamos huérfanos de posibilidades. La **Tabla 4-II** muestra las distintas instancias provistas directamente por las técnicas corrientes para aproximar las propiedades mecánicas óseas.

POSIBILIDADES RELATIVAS DE LAS TÉCNICAS CORRIENTES PARA EVALUAR BIOMECÁNICAMENTE LA ESTRUCTURA ÓSEA					
Técnica	Masa mineral	Calidad material	Diseño Trab Cort	Resistencia Trab Cort	Turnover (Remodelación)
DEXA	++			+	
QCT	+		+		
pQCT	+	+		++	++
Micro-CT	+	+	++	+	(++)
Micro-RMN	+		++	+	
Histomorfometría					
"Estática"	+		++		
"Dinámica"					++

Tabla 4-II. Posibilidades relativas de las técnicas corrientes para evaluar mecánicamente la estructura ósea

Así las cosas, el problema de la generación y validación de un 'BSI ideal' (aun referido a una sola región del esqueleto, y a un único modo de deformación) parece estar aún lejos de resolverse. Lo que reportamos en este capítulo constituye sólo un 'paquete de información' referido principalmente a nuestra propia experiencia, para orientar las futuras investigaciones en ese sentido.

*Es mejor encender una vela que
maldecir la oscuridad.*

Confucio

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

- Ashby R, Ward K et al. A reference database for the Stratec XCT-2000 pQCT scanner in healthy children and young adults aged 6-19 years. *Osteoporos Int* 20; 1337, 2009.
- Beaupied H et al. Evaluation of macrostructural bone biomechanics. *Joint Bone Spine* 74; 233, 2007.
- Binkley T, Berry R, Specker B. Methods for measurement of pediatric bone. *Rev Endocrinol Metab Disord*, doi: 10.1007/s11154-008-9073-5, 2008.
- Bonadio J, Jepsen K, Goldstein S et al. A murine skeletal adaptation that significantly increases cortical bone mechanical properties: Implications for human skeletal fragility. *J Clin Invest* 92; 1697, 1993.
- Bouxsein M, Seeman E. Quantifying the material and structural determinants of bone strength. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23; 741, 2009.
- Bouxsein M, Zysset P, Glüer C, McClung M, Ferrari S et al. Perspectives on the non-invasive evaluation of femoral strength in the assessment of hip fracture risk. *Osteoporos Int* 31; 393, 2020.
- Bowman L et al. A new noninvasive mechanical bending test accurately predicts ulna bending strength in cadaveric human arms. *Bone* 120; 336, 2019.
- Boyce T, Bloebaum R. Cortical aging differences and fracture implications for the human femoral neck. *Bone* 14; 769, 1993.
- Breda R et al. Structural analysis of the human tibia by pQCT. *J Orthop Res Physiother* 2; 21, 2016.
- Bunyamin A, Kontulainen S et al. Reliability of annual changes and monitoring time intervals for bone strength, size, density, and microarchitectural development at the distal radius and tibia in children: A 1-year HR-pQCT follow-up. *J Bone Miner Res* 34; 1297, 2019.
- Burr D, Martin R. The effects of composition, structure, and age on the torsional properties of the human radius. *J Biomech* 16; 603, 1983.
- Burr D. Bone material properties and mineral matrix contributions to fracture risk or age in women and men. *J Musculoskelet Neuron Interact* 2; 201, 2002.
- Cervinka T, Sievanen H et al. pQCT: Review of the evidence and recommendations for image acquisition, analysis, and reporting, among individuals with neurological impairment. *J Clin Densitom*. Doi: 10.1016/j.jocd.2018.07.003, 2018.
- Claus Hermberg H et al. Densidad ósea volumétrica vertebral obtenida sin fantoma en estudios de rutina de TC de abdomen: Correlación con los valores medidos por DEXA. *Actual Osteol* 12; 180, 2016.
- Cler M et al. A novel method for bone fatigue monitoring and prediction. *Bone Rep* 11, 100221, 2019.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Clotet J, Martelli Y, Di Gregorio S, del Río Barquero LM, Humbert L. Structural parameters of the proximal femur by 3-dimensional DEXA software; comparison with QCT. *J Clin Densitom*, doi: 10.1016/j.jocd.2017.05.002, 2017.
- D'Elia G et al. Bone fragility and imaging techniques. *Clin Cases Miner Bone Metab* 6; 35, 2009.
- Donnelly E. Methods for assessing bone quality. *Clin Orthop Relat Res* 469; 2128, 2011.
- Engelke K, Augat P, Bogado C, Bouxsein M, Felsenberg D, Lewiecki EM et al. Clinical use of QCT and pQCT in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 11; 123, 2008.
- Fleps I, Zysset P et al. Empirical relationships between bone density and ultimate strength: A literature review. *J Mech Behav Biomed Mater* 110; 103866, 2020.
- Fonseca H et al. Bone quality: The determinants of bone strength and fragility. *Sports Med*, doi: 10.1007/s40279-013-0100-7, 2013.
- Fyhrie DP, Christiansen B. Bone material properties and skeletal fragility. *Calcif Tissue Int* 97; 213, 2015.
- Gabel L, Macdonald H, Nettlefold L, McKay H. Sex-, ethnic-, and age-specific centile curves for pQCT- and HR-pQCT-derived measures of bone structure and strength in adolescents and young adults. *J Bone Miner Res* 33; 987, 2018.
- Gallant M, Allen M, Burr D et al. Reference-point indentation correlates with bone toughness assessed using whole-bone traditional mechanical testing. *Bone* 53; 301, 2013.
- Gao J et al. Strain distribution evaluation of rat tibia under axial compressive load by combining strain gauge measurement and finite element analysis. *Appl Bionics Biomech*, doi: 10.1155/2019/1736763, 2019.
- Gasser J, Willnecker J. Bone measurements by pQCT in rodents. En: Piep H, Ralston SH (eds) *Bone Research Protocols. Methods in Molecular Biology*, vol 816. Springer, Berlín, 2012.
- Goodyear SR, Aspden R. Mechanical properties of bone ex vivo. En: Miep et al (eds) *Bone Research Protocols, Meth Mol Biol* 816, Springer, Berlín, 2012.
- Grampp S, Jergas M, Glüer C, Engelke K, Genant H et al. Assessment of the skeletal status by pQCT of the forearm: Short-term precision in vivo and comparison to DEXA. *J Bone Miner Res* 10; 1566, 1995.
- Grassi L, Väänänen S et al. Prediction of femoral strength using 3D FEA reconstructed from DXA images: Validation against experiments. *Biomech Model Mechanobiol* 16; 989, 2017.
- Groll O, Willnecker J et al. Precision and intersite correlation of bone densitometry at the radius, tibia and femur with pQCT. *Skeletal Radiol* 28; 696, 1999.
- Helgason B, Viceconti M et al. Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: A literature review. *Clin Biomech* 23; 135, 2008.
- Hernández C, Carter D et al. The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus. *Bone* 29; 74, 2001.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Hernández C, van der Meulen C. Understanding bone strength is not enough. *J Bone Miner Res* 32; 1157, 2017.
- Holloway-Kew KL, Diez-Pérez A et al. Associations between parameters of pQCT and bone material strength index. *Bone* 155; 116268, 2022.
- Homminga J, Goldstein S, Huiskes R et al. Cancellous bone mechanical properties from normals and patients with hip fractures differ on the structure level, not on the bone hard tissue level. *Bone* 30; 759, 2002.
- Humbert L, Martelli Y, Fenollá R, Steghöfer M, Di Gregorio S, Malouf J, Rometa J, del Río Barquero LM. 3D-DEXA: Assessing the femoral shape, the trabecular macrostructure and the cortex in 3D from DXA images. *IEEE Trans Med Imaging*, doi 10.1109/TMI.2016.2593346, 2016.
- Humbert L, Bagué A, Di Gregorio S, Winzenrieth R, Sevillano X, González Ballester MA, del Río L. DXA-based 3D analysis of the cortical and trabecular bone of hip fracture postmenopausal women: a case-control study. *J Clin Densitom*, doi: 10.1016/j.jocd.2018.11.004, 2018.
- Jiang H, Kontulainen S et al. Predicting experimentally derived failure load at the distal radius using FE modelling based on pQCT cross-sections (pQCT-FE): A validation study. *Bone* 129; 115051, 2019.
- Juszczak M, Cristofolini L, Viceconti M et al. Accurate in vitro identification of fracture onset in bones: Failure mechanism of the proximal human femur. *J Biomech* 46; 158, 2013.
- Kaiser J, Bouxsein M et al. Heterogeneity and spatial distribution of intravertebral trabecular bone mineral density in the lumbar spine is associated with prevalent vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 35; 641, 2020.
- Keaveny T, Yeh O et al. Biomechanics of trabecular bone. *Annu Rev Biomed Eng* 3; 307, 2001.
- Keyak J, Khosla S, Lang T et al. Hip load capacity and yield load in men and women of all ages. *Bone* 137; 115321, 2020.
- Kopperdahl D, Keaveny T. Yield strain behavior of trabecular bone. *J Biomech* 31; 601, 1998.
- Lacheta L et al. Proximal radius fracture morphology following axial force impact: A biomechanical evaluation of fracture patterns. *BMC Musculoskel Disord* 20; 147, 2019.
- Lewiecki E. Assessment of skeletal strength. *Endocrinol Metab Clin N Am* 50; 299, 2021.
- Litwic A, Cooper C et al. Non-invasive assessment of lower limb geometry and strength using hip structural analysis and pQCT: A population-based comparison. *Calcif Tissue Int* 98; 158, 2016.
- Loundagain L et al. Bringing mechanical context to image-based measurements of bone integrity. *Curr Osteoporos Rep* 19; 542, 2021.
- MacNeil J, Boyd S. Bone strength at the distal radius can be estimated from high-resolution pQCT and the finite element method. *Bone* 42; 1203, 2008.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Magan A, Pettifor J et al. Metacarpal indices and their association with fracture in South African children and adolescents. *Calcif Tiss Int*, doi: 10.1007/s00223-018-0467-4, 2018.
- Mikic B, Van der Meulen M, Kingsley D, Carter D. Mechanical and geometric changes in the growing femur of BMP-5 deficient mice. *Bone* 18; 601, 1996.
- Moreira C, Bilezikian J. Stress fractures: Concepts and therapeutics. *J Clin Endocrinol Metab* 102; 525, 2017.
- Rantalainen T et al. Long-bone robustness during growth: A cross-sectional pQCT examination of children and young adults aged 5-29 years. *Bone* 93; 71, 2016.
- Richtie R et al. Plasticity and toughness in bone. *Phys Today* 7; 41, 2009.
- Robinson D et al. The application of finite element modelling based on clinical pQCT for classification of fracture status. *Biomech Model Mechanobiol*, doi: 10.1007/s10237-018-1079-7, 2018.
- Roldán E, Bogado C. Assessment of material, structural, and functional properties of the human skeleton by pQCT systems. *Curr Osteoporos Rep* 7; 37, 2009.
- Roothaer X et al. A comparison between bearing and non-bearing human bone: Mechanical testing and micro-architecture assessment. En: Grady ME (ed), *Mechanics of Biological Systems and Materials & Micro- and Nanomechanics*, Vol 4, 2020.
- Rügsegger P (ed). *Bone Architecture and the Competence of Bone* (Número especial). *Technol Health Care* 6; 285-452, 1998.
- Schlecht SH et al. How does bone strength compare across sex, site, and ethnicity? *Clin Orthop Relat Res*, doi: 20.1007/s11999-015-4229-6, 2015.
- Seeman E, Delmas P. Bone quality – The material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 354; 2250, 2006.
- Sornay-Rendu E, Chapurlat R et al. The bone strain index predicts fragility fractures. The OFELY study. *Bone* 157; 116348, 2022.
- Taylor M et al. Stress and strain distribution within the intact femur: Compression or bending? *Med Eng Phys* 18: 122, 1996.
- Turner C. Biomechanics of bone: Determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int* 13: 97, 2002.
- Ural A. Advanced modeling methods - Applications to bone fracture mechanics. *Curr Osteoporos Rep*, doi: 10.1007/s11914-020-00615-1, 2020.
- Yang P, Brüggemann G, Rittweger J. What do we currently know from in vivo bone strain measurements in humans? *J Musculoskelet Neuron Interact* 11; 8, 2011.

CAPÍTULO 5

**¿QUÉ ASPECTOS DE LA 'CALIDAD'
(RESISTENCIA) ÓSEA ESTÁN SOMETIDOS
A REGULACIÓN BIOLÓGICA?**



*Si los huesos fueron la respuesta,
¿cuál fue la pregunta?*

Rik Huiskes
THE JOURNAL OF ANATOMY, 2000

SUB ÍNDICE

- La única variable ósea biológicamente regulada
- El mecanostato óseo
- Relaciones de 'distribución/masa' (d/m)
- Relaciones de 'distribución/calidad' (d/c)

LA ÚNICA VARIABLE ÓSEA BIOLÓGICAMENTE REGULADA

En los **Capítulos 2, 3 & 4** describimos, respectivamente, los determinantes biológicos de las 3 'calidades' óseas (del tejido, del diseño, y del hueso entero), que configuran una adecuada *combinación de rigidez y tenacidad* a la que llamamos *resistencia*, al nivel de complejidad estructural de *órgano*. También explicamos la importancia de la adquisición primaria de una adecuada *rigidez estructural*, que resulta condicionante de la resistencia, porque ninguna estructura se fractura si antes no se *deforma* lo suficiente.

Esto invita a discutir cuál habría sido 'la' propiedad mecánica ósea 'seleccionada' durante la Evolución, gracias a la cual los huesos habrían adquirido su resistencia a la fractura. Podemos reconocer *cuatro hitos* fundamentales en la distinción histórica de relaciones entre variables de ese tipo, en la lenta evolución del conocimiento osteológico, que permitirían responder a esa cuestión:

1. Hace cinco siglos, Galileo advirtió la asociación entre el *peso* corporal y el *tamaño* óseo, pero no la calificó matemáticamente.

2. Hace un siglo, Wolff propuso, con un criterio un poco más fisiológico, su conocida 'Ley' que asocia la *forma o la función* de sostén de los huesos con su *arreglo arquitectónico* interno o externo, según *relaciones matemáticas*. Pero no aventuró ningún mecanismo biológico que soportara esa asociación, ni mucho menos un algoritmo que la describiera técnicamente según las aludidas 'relaciones matemáticas'.

3. Poco después, D'Arcy Thompson señaló los *picos de strains* provocados por el uso como estímulos relevantes para el equilibrio entre el entorno mecánico y el esqueleto; pero no aventuró los mecanismos del proceso adaptativo. Y más tarde, Lance Lanyon y Clinton Rubin propusieron la relevancia de la *frecuencia* de esos *strains* y del *impacto* (tasa de deformación) que generaban en la estructura.

4. Hace poco más de medio siglo, Harold Frost, en base a observaciones efectuadas con criterio científico en miles de sus pacientes operados de afecciones ortopédicas, y en muchos estudios histomorfométricos correlativos de cuyo método fue creador, propuso que la *estructura* de cada hueso estaría adecuada a un *gradiente de magnitudes* de las *deformaciones* que le provoca el uso mecánico cotidiano. Así estableció, con Stephen Cowin y Dennis Carter, los niveles concretos de *strain* que, detectados de alguna forma por los huesos, operarían como ‘umbrales de disparo’ para la modelación o la remodelación adaptativas.

El mérito de la concepción de Frost fue la propuesta de un sistema regulatorio biológico *concreto*, basado en 3 umbrales de detección de estímulos (deformaciones) de intensidades específicas, que determinan 4 ‘ventanas’ definidas de grados de estimulación (deformaciones), cada una con una capacidad de respuesta exclusiva (ver más abajo). Además, opuso la *modelación* a la remodelación como tipo de respuesta a las deformaciones, con consecuencias arquitectónicas tendientes a un equilibrio, y propuso que la formación y la destrucción óseas en las distintas superficies están parcialmente controladas por condiciones locales.

La revolucionaria concepción de Frost propuso *sistemas organizados* a nivel de complejidad *tisular*, que configuraban lo que él llamó una ‘*organización intermedia* de los esqueletos’. De esta idea surgió la inquietud por establecer *qué se controlaría en función de qué* en los huesos. En principio, se tuvieron en cuenta *dos* elementos de juicio fundamentales, que ya expusimos antes en otros contextos:

1. la alta *variabilidad geométrica* de los huesos, en contraste con la relativa constancia de la composición y calidad mecánica del tejido óseo, y

2. el valor primario de la *rigidez estructural* como condicionante de la resistencia a la fractura.

De acuerdo con (2), la hipótesis de Frost consideraba que la *rigidez estructural* de un hueso está directamente asociada con la *resistencia a la formación de resquebrajaduras (tenacidad)* por deformaciones (*strains*) producidas por estiramiento; y que, por esa razón, esa rigidez *condiciona la resistencia* a la fractura. Notablemente, Frost *no*

propuso un *control directo* de la *resistencia* ósea, lo que intuitivamente hubiera parecido más lógico, sino un control de la *rigidez estructural* de cada hueso. Vale la pena analizar esta aparente paradoja, teniendo en cuenta que *la Naturaleza pareció elegir siempre los recorridos más breves y los menores costos operativos*, y que su '*método de aprendizaje*' siempre pareció consistir en pruebas de ensayo y error.

La clave de la cuestión (**Capítulo 4**) está en que la *resistencia* a la fractura de un hueso cargado depende, en principio, de la relación entre la *deformación (strain)* que la carga le induce y el nivel de *esfuerzo (stress)* que está involucrado en la correspondiente relación de fuerzas; y esto no es otra cosa que su *rigidez estructural*. De hecho, la rigidez estructural le permite al hueso *minimizar la progresión del estiramiento* productor de las primeras *resquebrajaduras*, que luego confluirían para determinar la fractura. Por eso dijimos antes que ningún hueso se *rompe* si su estructura no se *deforma* lo suficiente en algún punto crítico.

Además de esa dependencia, ya hemos visto que, para la resistencia ósea, cuenta también la *tenacidad* estructural (resistencia a la formación y al progreso de las resquebrajaduras). Pero esto es otra cosa, y atañe preferentemente al período final de resistencia del hueso, en condiciones de deformación plástica. En buen romance, entonces: resistir a la *deformación* es una *precondición* 'muy' importante, si bien no suficiente, para resistir a la fractura. De esto surge la interesante cuestión:

En términos de Selección Natural, ¿qué habría resultado más 'económico': seleccionar fenotipos esqueléticos con estructuras directamente resistentes, o primordialmente rígidas?

Para responder a esta pregunta, pensemos en el *costo del error*, como determinante de una Selección Natural *negativa* (desaparición del individuo 'incorrecto'), que se debería haber afrontado en cada alternativa:

- Si se hubiera seleccionado un sistema que controlara directamente la *resistencia a la fractura*, el mecanismo sólo podría detectar un error selectivo *después de producirse la falla*. Este error sería descubierto *demasiado tarde*, porque la fractura significaría directamente la eliminación del individuo afectado para

la competencia por el terreno, la comida y la hembra, si fuera un macho; y para la procreación, si fuera una hembra. De hecho, un error en la selección de la *resistencia ósea a la fractura* le costaría a la especie la *desaparición del individuo 'víctima'* del ciclo evolutivo de todas sus características, *con todo su genoma incorporado* (**Figura i-7d**, flecha curva descendente; **Introducción**). Además, la fractura en cuestión pudo haber provenido de traumas relativamente intensos, que involucraban cargas mucho mayores que las que cualquier individuo debía soportar en su vida cotidiana; es decir, *sin relación con la adaptación adquirida* a las exigencias del medio, que es lo que naturalmente se 'selecciona'. En consecuencia, esta propuesta clase de 'selección negativa por el error centrada en la resistencia' ofrecería el riesgo de *retrasar* el proceso evolutivo por 'supresión prematura de alumnos en pleno proceso de aprendizaje'; y/o, más exactamente, por 'eliminación gratuita de información útil acumulada a alto costo'.

- **En cambio, si el sistema seleccionado controlara solamente la resistencia a la deformación (rigidez)**, le bastaría contar con un detector de 'señales de error' (**Figura i-10, Introducción**) relativas a la *deformabilidad*, no a la *resistencia* de los huesos. Así, bastaría que el recurso mostrara suficiente eficacia como para disparar mecanismos correctivos de defectos o excesos de *rigidez*, antes de producirse la fractura. Este mecanismo *no comprometería* la integridad del hueso, ni la permanencia del individuo en el ciclo evolutivo de la especie. Por lo tanto, la chance de éxito selectivo del candidato apropiado sería bastante mayor, y el proceso en general ganaría mucho en eficiencia y en rapidez también a nivel de especie, respecto de la alternativa anterior. Recordemos el *slogan* que parece haber gobernado en gran parte la Evolución de todas las especies:

Héroe sobreviviente sirve para otra guerra.

Entonces aparece clara la conveniencia, para los vertebrados, de haber adquirido, por selección, una aptitud para controlar la *rigidez estructural* de los huesos, antes que su *resistencia a la fractura*. Ahora bien: ¿Se pudo o no *configurar* el dispositivo biológico 'controlador de la rigidez' (o de su inversa, la *deformabilidad*), que el sentido común sugeriría como *necesario* para gobernar la resistencia ósea a la fractura? ¿En qué consistiría la *organización* del mecanismo regulatorio biológico *de una variable física* que estaría involucrado?

Un prototipo de semejante sistema, asimilado al mostrado en la **Figura i-10 (Introducción)**, se propone en la **Figura 5-1**. La *variable regulada* sería aquí la rigidez estructural ósea. Y lo sería en base al *sensado de deformaciones* que permitiría la detección de señales de error, configurándose historias de deformaciones demasiado grandes, o demasiado pequeñas. En función de eso, el *modulador*, ubicado a nivel *organelar*, dentro de los osteocitos, determinará la producción y liberación de mediadores celulares estimulantes o inhibidores de la formación y/o de la destrucción local de tejido. Y el sentido de esos mensajes estaría *orientado espacialmente a neutralizar la alteración detectada en la rigidez estructural*, induciendo la formación local de hueso si las deformaciones fueron altas, o su destrucción, si fueron bajas.

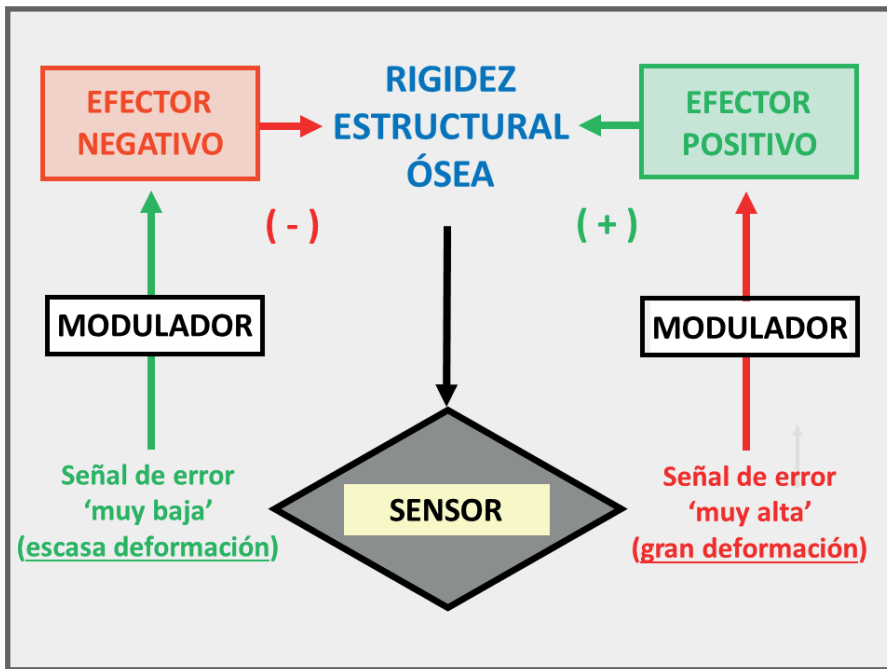


Figura 5-1. Esquema de un sistema regulatorio biológico retroalimentado para el control de ambos sentidos de cambio de la supuesta variable regulada 'rigidez estructural ósea'.

En otras palabras: el sistema debería proveer un *control retroalimentado de la calidad del diseño (no del tejido) óseo en función de su deformabilidad*, que permita a los huesos soportar un cierto 'stress de fractura' sensiblemente superior al producido durante la ejecución de esfuerzos fisiológicos máximos. Es decir: lograr que cada

hueso controle un determinado 'factor de seguridad' (*relación entre la resistencia disponible 'por si acaso' y la necesaria para situaciones normales de exigencia máxima*), similar al que aplican los ingenieros para asegurar la estabilidad de sus construcciones.

Esta concepción de que la naturaleza 'asegura la integridad de la estructura ósea procurando una resistencia varias veces superior a la máxima necesaria para el uso corriente' constituye, desde Frost, el llamado '*Paradigma de Utah*' de la *Fisiología Esquelética*. Este nombre hace honor al Estado americano al cual pertenece la universidad que organizó los *Sun Valley Workshops on Hard Tissue Biology*, a cargo de Webster Jee y David Burr. Estas legendarias reuniones constituyeron el crisol de discusión de todas las ideas concernientes a la estructura ósea y a la regulación de su resistencia, en sesiones efectuadas en Sun Valley (Idaho) durante una semana cada año desde 1970, hasta hoy mismo, en que continúan dictándose en Snowbird (Utah). Estos conceptos revolucionaron la interpretación de todas las osteopatías fragilizantes, y de las afecciones estructuralmente relacionadas.

Estudiemos entonces las características del propuesto *sistema retroalimentado de control de la rigidez estructural ósea en función del uso mecánico del esqueleto*.

EL MECANOSTATO ÓSEO

La microestructura del tejido óseo mineralizado de todos los vertebrados comprende el arreglo espacial, en todas las direcciones, de las prolongaciones citoplásmicas de sus *únicas células intrínsecas*: los osteocitos inmersos en su seno (los osteoblastos y osteoclastos son *ajenos* a la estructura ósea resistiva), como esquematiza la **Figura 2-2, Capítulo 2**. Hace décadas, el histólogo Gastone Marotti advirtió sobre la importancia potencial de la continuidad del sistema interconectado que esas prolongaciones proveen entre todos los osteocitos de un hueso. Esta comunicación intercelular comprende también a los osteoblastos 'adormecidos', conocidos como *lining cells*, que yacen recubriendo las superficies externas de la matriz mineralizada en todo el esqueleto cuando finaliza su proceso formativo. Los osteoclastos participan del sistema en calidad de 'invitados externos', pero con igual jerarquía funcional que las demás células.

Ese sistema interconectado constituiría el 'sustrato tisular' de un mecanismo detector y corrector de 'señales de error' *mecánicas*. Según las concepciones complementarias de Dennis Carter, Lance Lanyon, David Burr, Bruce Martin y Charles Turner, entre otros, esas señales de error consistirían en valores locales de *deformación relativa* ($\Delta L/L$, *strain*) *mayores o menores* que determinados *límites* críticos (**Figura 5-1**). De esto derivó la idea de un 'sistema de control retroalimentado de la deformabilidad ósea' a punto de partida osteocítico. De hecho, Kyoji Ikeda demostró que huesos con osteocitos bloqueados *no podían* controlar su estructura. Y así se sustentó la 'organización intermedia' del esqueleto propuesta por Frost al doble nivel, *celular/tisular* de complejidad. Nosotros contribuimos a sostener esa idea con algunas evidencias originales obtenidas en animales y humanos, que discutimos en los *Sun Valley Workshops* cada año durante dos décadas, y que publicamos a partir de los 80's hasta hoy^{6-10,12-19,21,22,24,29,38,42,45,46,50,51,53,55-67,69-71,74-78,80-83,85}.

El sistema parece organizado de modo que sus *primum moviens*, los osteocitos,¹¹⁵ desempeñando el papel de 'sensores' en los esquemas de las **Figuras i-10 (Introducción)**, y **Figura 5-1**, detectarían la magnitud de las mini-deformaciones de la matriz ósea mineralizada en la que están inmersos, provocadas por el uso mecánico cotidiano del esqueleto, en *cualquier dirección* del espacio. La disposición microestructural y el funcionamiento de este 'sensado biofísico' y de su 'interpretación bioquímica' por las células ('mecano-transducción')¹¹⁶, que obviamente sólo pueden proceder a niveles de complejidad molecular y celular, está en discusión. Caben hipótesis relativas a la piezoelectricidad de los cristales, a la deformación de las membranas celulares osteocíticas con transmisión microtubular al núcleo por 'tenseguridad', al flujo de iones en los canalículos óseos, etc., cuya verosimilitud no discutiremos aquí.

Sea como fuere, la mecano-transducción de la estimulación mecánica queda definida sólo cuantitativamente, por la *magnitud, la frecuencia y el grado de impacto* de las fuerzas deformantes. En función de esa *intensidad de estimulación*, los osteocitos producen sus mediadores en congruencia con el esquema operativo expuesto en la **Figura 5-1**. Esos mediadores son liberados a las lagunas y canalículos que los rodean, y *se dirigen automáticamente* hacia las *lining cells* vecinas. Según la magnitud, la frecuencia y los impactos de la historia de las

deformaciones detectadas biofísicamente por los osteocitos, las *lining cells* reaccionarían a los mediadores, de una de dos formas opuestas (**Figura 5-2**):

1. Si la historia de deformaciones locales usuales máximas del tejido mineralizado registrara un predominio de valores o frecuencias altas (sea por un exceso de estimulación externa, o de deformabilidad del tejido - allí adentro 'no hay luz'), los mensajes inducirían un 'despertar formativo' de las *lining cells* vecinas. Esta reacción las re-diferenciaría a osteoblastos activos, y las induciría a *formar hueso nuevo*; es decir, a constituir un *drift modelatorio* formativo (**Figura 3-1, Capítulo 3**), en el lenguaje de Frost, en ese punto (**Figura 5-2, derecha**).

2. Si los valores o las frecuencias de las deformaciones locales usuales máximas registradas fueran permanentemente bajas (sea por un exceso de estimulación externa, o de rigidez del tejido), la respuesta de las *lining cells* consistiría en una retracción, que, al 'descubrir' los cristales del tejido, tendería a promover quimiotácticamente el acceso de osteoclastos para *destruir hueso preexistente* en ese punto, iniciando un *drift modelatorio* destructivo (**Figuras 3-1, Capítulo 3, & 5-2, izquierda**).

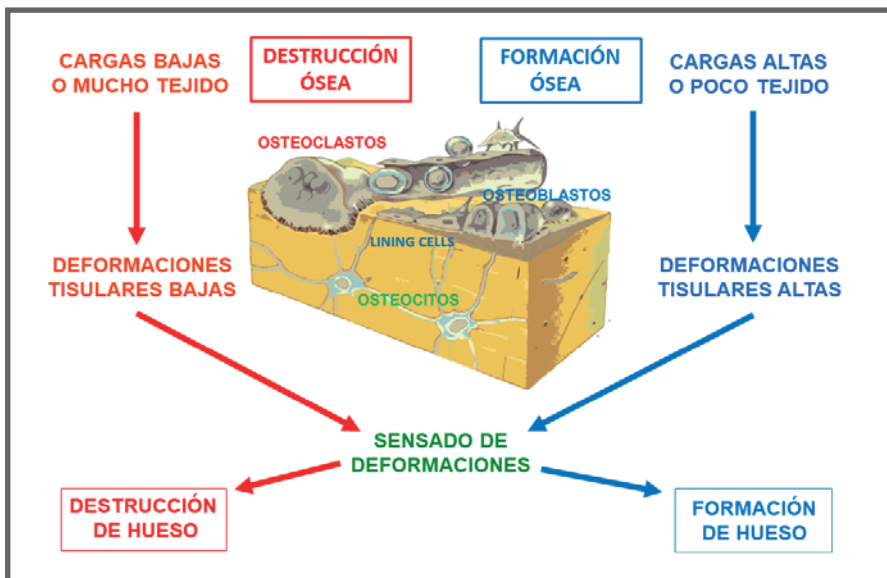


Figura 5-2. Esquema idealizado de la disposición celular en el seno y en la periferia del tejido mineralizado, orientado a explicar las respuestas de las células óseas al entorno mecánico en relación con el mecanostato.

La **Figura 5-3** expone la misma idea que la **Figura 5-2**, aproximándola al esquema del mecanismo regulatorio retroalimentado expuesto en la **Figura 5-1**. Se trata de una representación más 'biomecánica' del accionar del mecanostato, que permite apreciar su capacidad de **1.** detectar, por el sensado osteocítico de deformaciones, cualquier defecto o exceso de rigidez estructural, y **2.** compensar la situación añadiendo o quitando masa mineralizada 'donde corresponde' mediante la activación de osteoclastos (*OC*) o de osteoblastos (*OB*) vecinos; es decir: en forma *directionalmente orientada por la intensidad local (no la dirección) de las deformaciones sensadas*.



Figura 5-3. Esquema del accionar del 'mecanostato', que muestra su capacidad de **1.** detectar defectos o excesos de rigidez estructural sensando deformaciones en forma direccional, y **2.** de compensar la situación añadiendo o quitando masa mineralizada donde corresponda.

Complementariamente, la **Figura 5-4** expone los componentes y mediadores reales del mecanismo de control descrito hasta aquí, adaptándolo al sistema expuesto en la **Figura 5-1**.

Se distinguen, ahora:

1. Un 'asa de ida' de información (flechas verticales ascendentes), consistente en la detección de las deformaciones por los osteocitos (estímulo biofísico) y la liberación de los mediadores celulares adecuados al caso (respuesta bioquímica), que se pondría en marcha cada vez que la historia de deformaciones configure lo que el sistema interprete como 'señales de error' (de deformación, biofísicas¹¹⁶) demasiado altas o bajas; y

2. un 'asa de vuelta' de respuestas modelatorias celulares orientadas (flechas horizontales), formativas o destructivas, por parte de los osteoblastos u osteoclastos, que *adecuarían localmente el diseño* del hueso para ajustar *direccionalmente* la deformabilidad del hueso a los requerimientos mecánicos del medio.

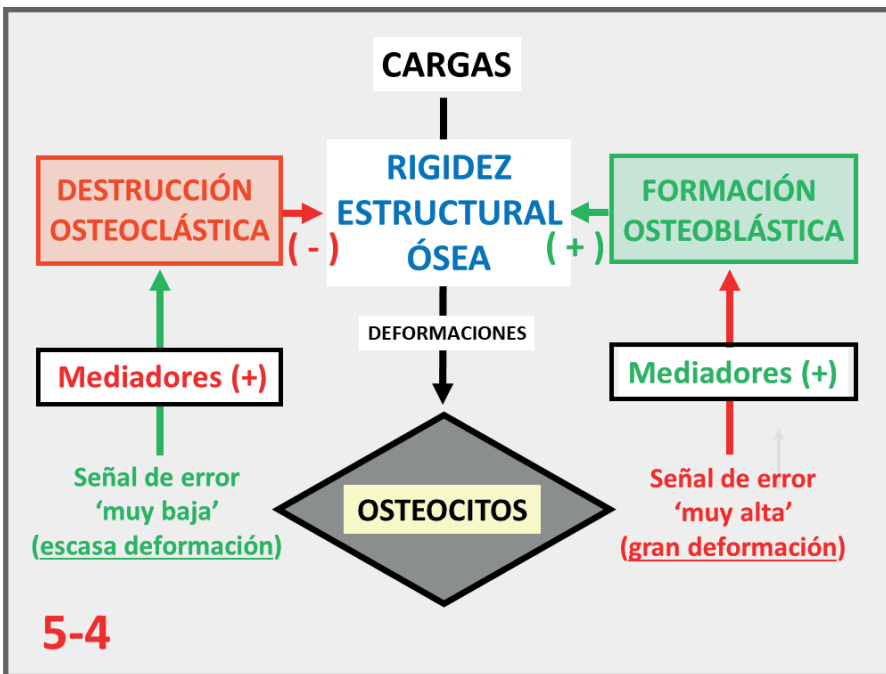


Figura 5-4. Sensores y efectores biológicos reales del mecanostato óseo dispuestos sobre el esquema prototípico de un sistema regulatorio retroalimentado que muestra la Figura 5-1.

La evidencia recogida es congruente con la 'Teoría General de los Mecanostatos' elaborada originalmente por Frost como un fundamento

para explicar los mecanismos que controlarían biológicamente la eficiencia mecánica de *todos los tejidos de sostén*. El mismo Frost propuso una *organización de tipo 'integral'* (manifestada en función del tiempo - ver **Introducción**) para ese sistema de control de la *rigidez estructural ósea* en todos los vertebrados, y lo denominó '*Mecanostato óseo*' en 1987.

Además de replantear la Fisiología y la Fisiopatología del esqueleto, la concepción del *mecanostato óseo* propuso el primer, y hasta ahora *el único*, sistema regulatorio biológico retroalimentado *demostrable para una propiedad esquelética*. Todos conocemos la innumerable variedad de hormonas y de factores locales y genéticos que *modulan* (no regulan) casi todas las manifestaciones biológicas óseas. Sin embargo, *no existe* ningún sistema regulatorio retroalimentado, organizado según lo expuesto en la **Introducción** y en la **Figura 5-1**, que *controle, como 'variables reguladas'*, la formación ósea, la destrucción ósea, la modelación, la remodelación, el crecimiento óseo en ancho o en largo, la masa ósea mineralizada, la calidad mecánica del tejido mineralizado, ni la tenacidad ósea, *con punto de partida esquelético, para neutralizar un problema localizado en el mismo punto de partida*.

Dicho de otra forma:

Ningún mecanismo conocido toma en cuenta el estado de ninguna propiedad, condición, o 'función' (?) del esqueleto para 'atender' localmente sus eventuales problemas, con la sola excepción del control de la rigidez estructural ósea (única variable esquelética conocida que es sometida a regulación retroalimentada en todos los vertebrados) ejercido por el mecanostato óseo.

La limitación del control biológico del esqueleto a *una sola variable* (rigidez estructural ósea) puede apreciarse en función del esquema de los determinantes de las tres 'calidades' óseas de la **Figura 4-2, Capítulo 4**, como se la representa ahora con el circuito de flechas de color marrón en la **Figura 5-5**.

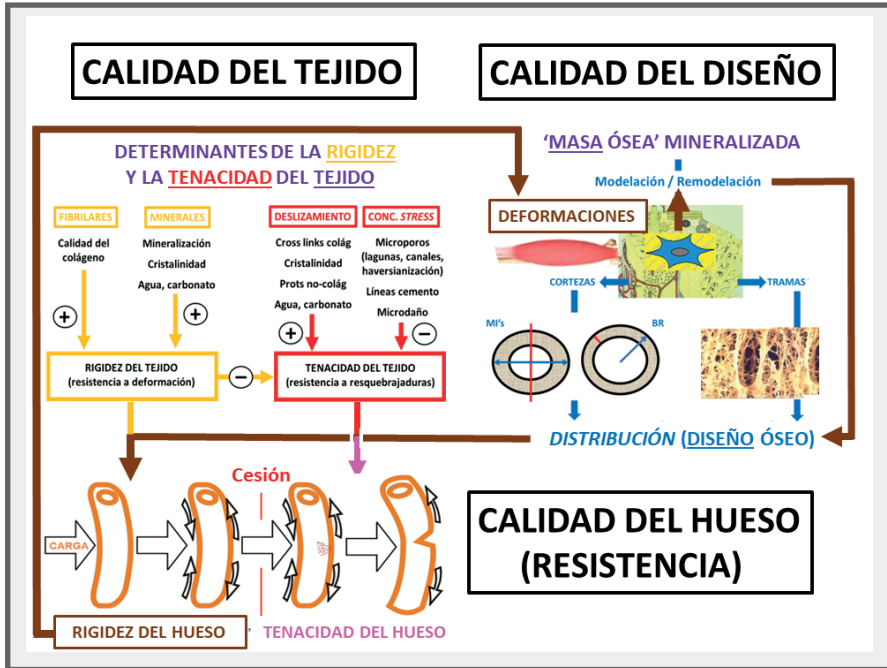


Figura 5-5. Esquema del funcionamiento ('asa de feedback') del mecanostato óseo, insertado sobre el esquema de la determinación de la resistencia ósea de la Figura 4-2 (Capítulo 4).

Se ha agregado en la figura el papel de la *musculatura* (que se discute más adelante, en el **Capítulo 6**) como el principal determinante de las deformaciones del tejido que sensan los osteocitos. Si las deformaciones sensadas constituyeran una 'señal de error', la respuesta osteocítica activará o inhibirá la modelación/remodelación del tejido vecino, modificando su diseño, *afectando la rigidez estructural del hueso sin afectar la calidad del tejido*. La modificación de la rigidez del hueso tenderá a mantener la magnitud de las deformaciones sucesivas del tejido en el rango normal. Obsérvese que, de las dos 'calidades' determinantes de la resistencia a la fractura: la 'calidad' del *tejido* y la 'calidad' del *diseño*, el trabajo del *mecanostato* sólo puede afectar a la segunda. De hecho, el *mecanostato* sólo puede estimular o inhibir la modelación (fundamentalmente) o la remodelación, siguiendo una determinada direccionalidad. De esa forma, sólo puede modificar la masa y la *distribución* del tejido mineralizado; *no* su calidad mecánica intrínseca. Este fenómeno no debe sorprender. Como ya observáramos en el **Capítulo 1**, el proceso evolutivo

parece haber modificado mucho más (y haber hecho mucho más 'manejable') la distribución del tejido óseo que su composición y su microestructura.

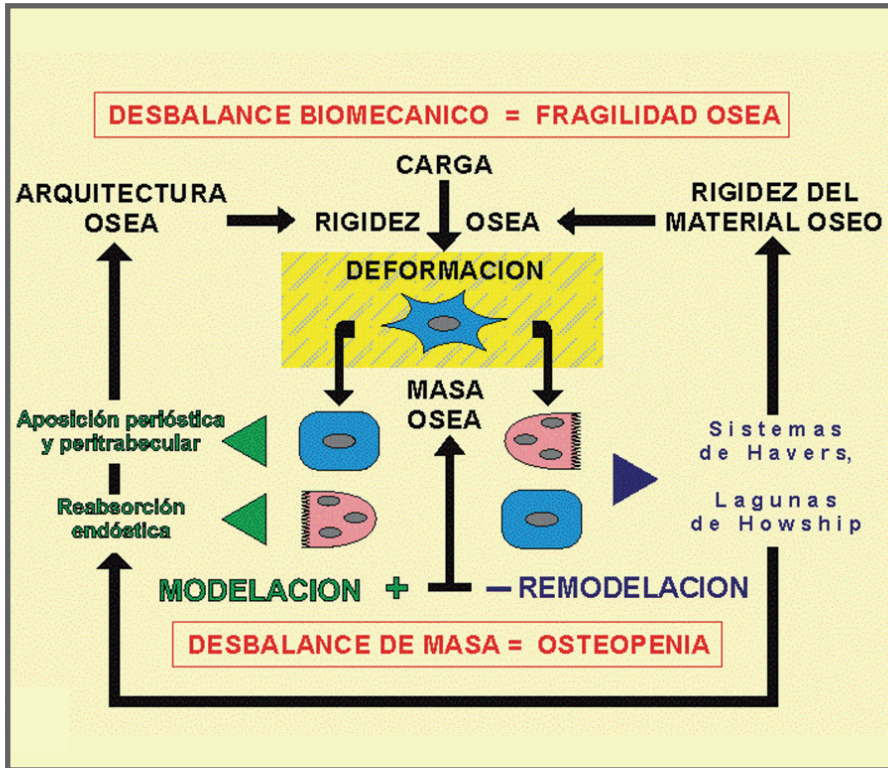


Figura 5-6. Determinación de los balances de masa ósea (no controlado) y de rigidez estructural (controlado) por el accionar del mecanostato.

En este sentido, no deben confundirse los *dos balances independientes* (Figura 5-6) que arroja el proceso de control:

1. un 'balance arquitectónico, o mecánico,' de 'distribución' del tejido (resultante de un proceso regulado), y
2. un 'balance metabólico,' de 'masa mineralizada' del hueso (un resultado *colateral* a ese control, *no regulado*).

El sistema produce simultáneamente esos dos balances por afectar cuantitativamente la modelación y/o la remodelación con similar o distinta intensidad y/o signo.

La **Figura 5-6** representa el balance biomecánico de distribución 'hacia arriba', y el balance metabólico de masa 'hacia abajo', para destacar esa independencia. De hecho, la masa ósea inevitablemente involucrada en el trabajo 'redistribuidor' del sistema no habría sido removida o depositada *en cualquier parte*, sino respetando un esquema *direcciona*l, en sitios específicos del hueso, en los que la magnitud y el signo del cambio de diseño producido *no tienen nada que ver* con el *volumen* de tejido añadido o removido.

Los *errores del sistema* dan lugar a dos situaciones muy ilustrativas:

1. A igual calidad mecánica del tejido, un eventual *desbalance de masa* dará lugar a una *osteopenia*.
2. A cualquier valor de masa, un eventual *desbalance de eficiencia de distribución* dará lugar a una *fragilidad ósea*.

De esto surge que, aunque muchos tiendan a pensar lo contrario, 'osteopenia' y 'fragilidad' no son términos necesariamente *correlativos*. Analizaremos esta importante contradicción en el **Capítulo 9**.

La diferencia de significado biológico entre los conceptos *independientes* de *masa* y de *resistencia* óseas, es fundamental para comprender y distinguir los conceptos de 'osteopenia' y 'osteoporosis'.

Ahora sí podemos sintetizar las últimas ideas desarrolladas, en un *decálogo lógico* muy simple:

1. La constante adaptación de las especies animales a sus entornos mecánicos, sin riesgo para su autopoiesis, habría cursado a favor de *adaptaciones mecánicas (no metabólicas) esqueléticas*.
2. Las adaptaciones mecánicas esqueléticas más efectivas parecen haber sido las que resultaron en una optimización controlada de la *rigidez (o su inversa, la deformabilidad) estructural ósea*.
3. La rigidez estructural ósea sólo pudo modificarse actuando sobre uno de sus dos determinantes exclusivos y excluyentes: *la calidad o la distribución del tejido mineralizado*.

4. La calidad del material, determinada en forma múltiple, por abigarrados mecanismos genéticos, parece haber resultado más difícil de modificar que la distribución de ese material, que sólo requiere una modulación local orientada de la modelación o de la remodelación en función del uso mecánico, y que *sí pudo* modularse ampliamente, porque sólo comprendía una *estimulación o inhibición diferencial orientada del trabajo de blastos y clastos* en distintos puntos del esqueleto.

5. La aptitud de los osteocitos para sensar deformaciones proveyó el 'detector-transductor-orientador espacial' necesario para el sistema. Y el desarrollo de mediadores osteocíticos estimulantes e inhibitorios, y de sus correspondientes receptores en blastos y clastos, aportó el imprescindible aparato de comunicación. Así se habrían establecido las condiciones para que el factor a modificar fuera sólo la *distribución* del material (**Figura 5-1, Figura 5-2, Figura 5-3, Figura 5-4, Figura 5-6**).

6. Las *fuentes del input* del sistema (las deformaciones sensadas), que provienen principalmente de las contracciones de la musculatura regional ejercidas contra resistencias óseas mecánicas derivadas del porte del cuerpo y del uso mecánico (**Figura 5-5**), estaban aseguradas, porque el desarrollo de los músculos tuvo lugar evolutivamente *antes* que el de los esqueletos.

7. El *output* del sistema (la redistribución del material, optimizadora de la rigidez del tejido mineralizado) quedó a merced exclusivamente del trabajo (orientado) de los efectores osteoblásticos y osteoclasticos (**Figura 5-3**).

8. El resultado final del funcionamiento del sistema es la optimización de la *rigidez estructural* del hueso integrado a nivel de *órgano* (variable regulada), determinada por la calidad mecánica del tejido mineralizado (que el sistema no modifica) y por su distribución espacial (que el sistema *modula direccionalmente*) en función del uso mecánico cotidiano del esqueleto (**Figura 5-5**). Obviamente, la rigidez estructural *no constituye per se la resistencia a la fractura* del hueso (que el sistema *no controla*), pero está íntimamente asociada con ella en condiciones normales (**Figura 4-2, Capítulo 4**).

9. Una característica importante del sistema es su 'localidad', pese a trabajar organizado desde el nivel molecular hasta el orgánico. Esto es importante, para distinguir su naturaleza de la de otros mecanismos que *modulan* (no controlan) variables relacionadas con el metabolismo óseo en forma *sistémica, no localizada*. Hoy se conocen múltiples ejemplos de estos casos, como los que asocian la calcemia u otros indicadores del estado óseo con variables endocrino-metabólicas, musculares, neurológicas, etc. Esos sistemas no tienen *nada que ver* con la *regulación direccional* (sitio-dependiente) de la eficiencia mecánica de la estructura ósea. De paso, ya hemos dicho que *no existe ninguna otra* regulación de variables esqueléticas *en forma retroalimentada* que responda al esquema tradicional representado en la **Figura i-10**, la **Figura 5-1** y la **Figura 5-5**.

10. Los *mecanismos selectivos* de la organización estructural de todos los seres vivos fueron siempre gobernados por *las mismas leyes* (**Figura i-5** y **Figura i-6**, **Introducción**). Entonces, las características referidas para el *mecanostato* óseo habrían sido adquiridas y mantenidas de la misma forma durante el proceso evolutivo, para todos los esqueletos de todos los vertebrados conocidos.

Recordemos ahora la noción de la *inmaterialidad de los sistemas biológicos* sobre la que hicimos hincapié en la **Introducción**. En este contexto, el concepto (teórico) de *mecanostato óseo* está correctamente establecido, y resulta fácil de incorporar al diagrama de los '4 pisos' de organización de la determinación de la 'calidad ósea' expuesto en la **Figura 4-3** y en la **Figura 4-4, Capítulo 4**).

La **Figura 5-7** muestra ese mismo esquema, con el agregado, en color azul, de los *vectores de información* inherentes al *mecanostato*. Hemos añadido ahora una indicación de la inevitable influencia que ejercen la activación/inhibición y la *expresión* de los *genes* correspondientes sobre el trabajo de todas las células participantes (abajo, izquierda). El circuito de flechas azules del esquema representa la interacción del entorno mecánico sobre la determinación genética de las características óseas. Esto constituye un componente de la variancia ambiental del individuo, vehiculizado por el *mecanostato*, especialmente a partir del desarrollo fetal, que corresponde a lo que Frost denominó 'condiciones basales'. Esta interrelación se puede asociar con el Eje Ecológico del esquema de la **Figura i-7c (Introducción)**.

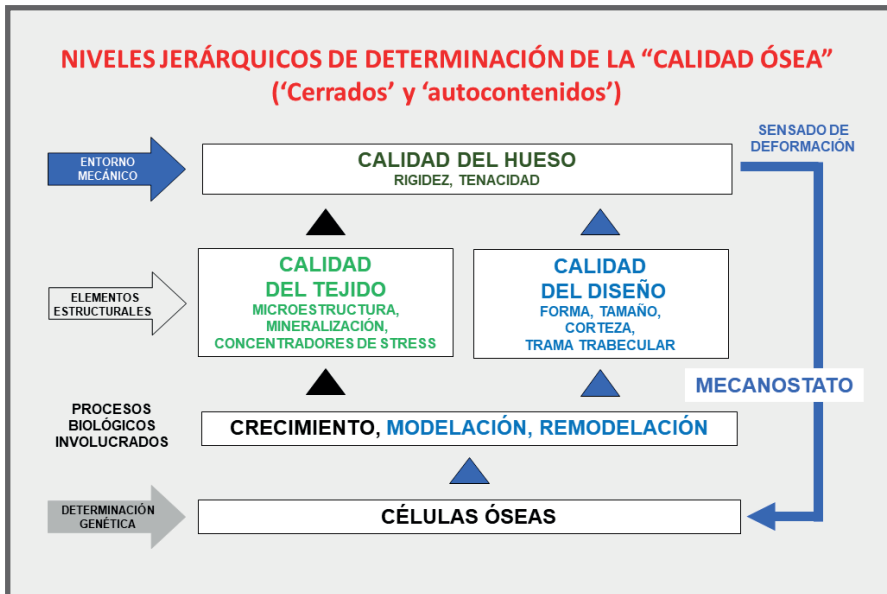


Figura 5-7. Inserción del mecanismo de acción propuesto para el mecanostato óseo en el diagrama de los ‘4 pisos’ de organización de la determinación biológica de la ‘calidad ósea’ (Figura 4-3, Capítulo 4).

La lectura de la **Figura 5-7** debe efectuarse ahora siguiendo el ‘circuito azul’, en 8 pasos, partiendo de arriba, a la izquierda:

1. Las cargas provenientes del entorno mecánico determinan deformaciones más o menos amplias del tejido mineralizado, *en relación inversa con la rigidez* que presente el hueso-órgano (cuarto piso).
2. Las deformaciones sensadas por los osteocitos inducen la producción y la liberación de los mediadores de distintos signos que alcanzarán a los blastos y clastos (primer piso).
3. Los blastos y clastos alcanzados por los mediadores producen y/o destruyen localmente hueso, en correspondencia con los mediadores recibidos, y también con lo determinado por su constitución genética (flecha gris a la izquierda).
4. La producción o la destrucción de hueso inducidas conforman localmente uno de los dos únicos patrones posibles de comportamiento coordinado de las células óseas: una modelación

productora/destructora, que normalmente gana masa, o una remodelación destructora/productora, que frecuentemente la pierde (segundo piso).

5. La orientación espacial de la resultante redistribución del tejido mineralizado optimiza el diseño macroscópico local del hueso (tercer piso, derecha), mejorando o reduciendo la rigidez estructural del hueso-órgano, según el caso (primer piso), en el sentido determinado por las deformaciones sensadas.

6. La optimización de la eficiencia arquitectónica del diseño óseo resultante de este proceso 'adapta' la rigidez del hueso integrado como órgano. Si nada cambiara en la siguiente historia de cargas usuales máximas del esqueleto, las deformaciones de ese tejido tenderían a mantenerse en los valores pre-adquiridos, minimizando la producción de señales de error en cualquiera de los dos sentidos posibles, respetando la *tendencia natural del sistema* a mantener a los osteocitos en una cierta 'tranquilidad operativa'¹¹⁵.

7. En todo otro caso, las consecutivas señales de error inducidas por el entorno mecánico y detectadas por el sistema producirían la readaptación correspondiente reiniciando el mismo proceso; y así, sucesivamente.

8. El resultado óptimo del funcionamiento del sistema será el mantenimiento de una situación en la que las señales de error resulten *siempre las mínimas posibles, a cualquier valor de carga habitual máxima* a que se someta la estructura del hueso implicado. Eso equivale a decir que

la rigidez estructural del hueso está siempre *direccionalmente adaptada al régimen habitual máximo de cargas.*

Ese es, estrictamente hablando, el sentido general de la *organización del mecanostato* óseo: 'mantener valores óptimos de rigidez estructural de cada hueso (y con ella, de su resistencia a la fractura), readaptando permanentemente su diseño en función de la estimulación direccional proveniente de su uso mecánico cotidiano'.

La integración de *estímulos biofísicos y respuestas bioquímicas (Introducción)* en el esquema de acción del mecanostato, estando

ambos *direccionados en el espacio*, constituye un ejemplo poco común en la biología de los vertebrados⁷¹⁶. La **Figura 5-8** expone la complejidad de esa interacción en forma didáctica.

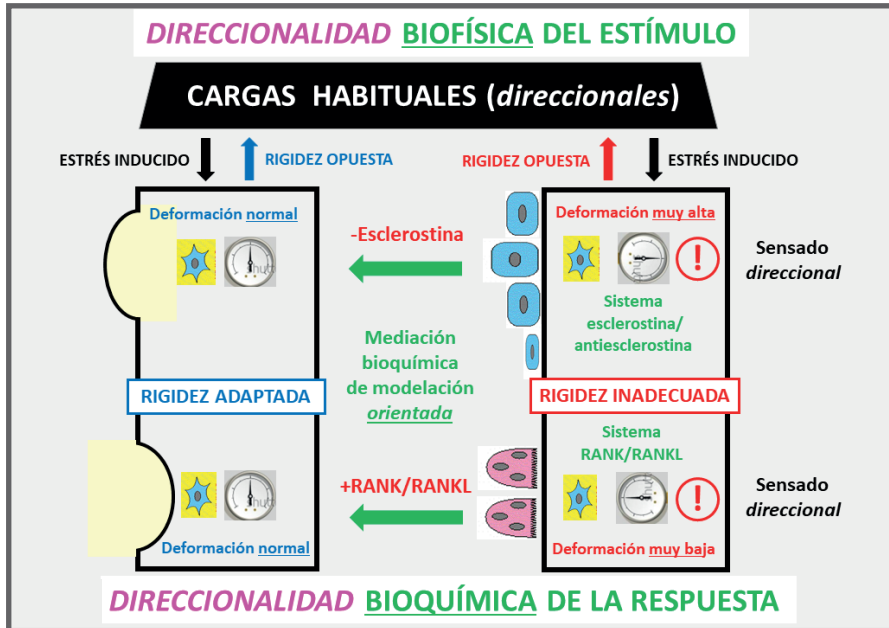


Figura 5-8. Integración de estímulos biofísicos y respuestas bioquímicas en el mecanismo de acción del mecanostato.

El esquema muestra la adecuación de la rigidez estructural de cada hueso que el sistema provee para mantener *la mejor relación stress/strain posible* frente a la acción de cualquier carga que lo deforme. Se supone, a la derecha, una situación en la que la rigidez opuesta por el hueso (en rojo) a una determinada carga (en negro) resulta insuficiente (mitad superior) o excesiva (mitad inferior), con la consecuente detección de 'señales de error' por los osteocitos (deformaciones demasiado altas o bajas - indicadores *desequilibrados*, apuntando a los costados). Esas señales disparan la liberación (en verde) de mediadores como los que integran, respectivamente, los sistemas esclerostina/antiesclerostina y RANK/RANKL (en rojo), entre seguramente muchos otros. Estas moléculas modifican localmente la formación o la destrucción de tejido (izquierda), *adecuando el diseño* por modulación direccional de la formación o la destrucción ósea local (superficies amarillas). Así se consigue adaptar también la rigidez estructural del hueso (flecha azul) al uso mecánico habitual (representado todo por los indicadores *equilibrados*, apuntando arriba).

El carácter 'bioquímico direccionado' del proceso suscita comentarios interesantes.

- Por un lado, los bioquímicos descubridores de los mediadores moleculares implicados emplearon obviamente modelos *reduccionistas*, ciegos a los niveles de complejidad estructural más altos que el celular (ver **Introducción**). En consecuencia, reportaron a esas moléculas como si fueran *capaces per se* de 'controlar' la resistencia ósea, *sin necesidad de una orientación direccional de sus efectos*. Esto es, como cazando palomas al vuelo, sin advertir que eran *mensajeras*, por no mirarles las patas. Consecuentemente, la industria farmacéutica produjo los correspondientes inhibidores terapéuticos, como si su simple administración pudiera solucionar 'sistémicamente' (**Figura 5-9**, izquierda), sin direccionalidad alguna, el problema de la adaptación *direccional* del diseño (**Figura 5-9**, derecha).

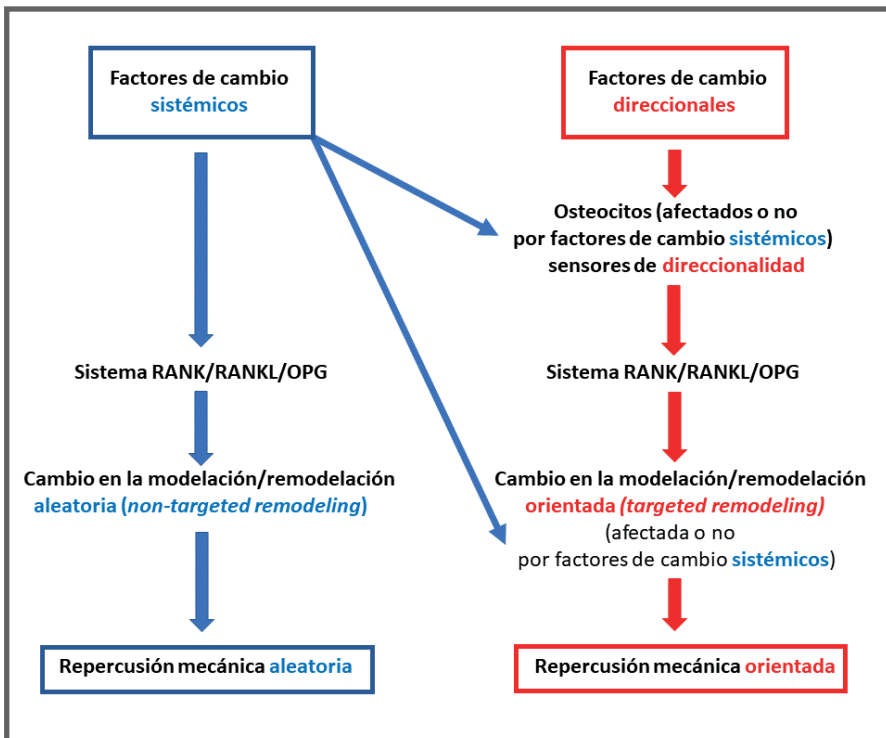


Figura 5-9. Distinción entre las modificaciones aleatorias que produciría un tratamiento sistémico del esqueleto, y las modificaciones direccionales necesarias para lograr los efectos biomecánicos deseados; e interferencia de la primera relación funcional sobre la segunda.

Esta pretensión es tan absurda como considerar que los huesos son estructuras 'metabólicamente determinadas' y 'endocrinamente reguladas', que crecen 'a golpes de sol y de agua', como el pasto. Al contrario, los huesos están 'morfogenéticamente determinados' y 'mecánicamente servo-controlados' y crecen en función de sus cargas habituales máximas, como tratamos de fundamentar aquí. La falsa concepción anterior tuvo consecuencias clínico-terapéuticas aleccionadoras, que están aún vigentes, como veremos luego.

- Por otro lado, los efectos de factores sistémicos, que modulan o desplazan el *setpoint* del *mecanostato* para el disparo de la formación o la destrucción de hueso, y que sólo pueden expresarse a niveles superiores de complejidad, son frecuentemente estudiados 'holísticamente', empleando modelos tipo 'caja negra' (como los nuestros), que impiden analizar los fenómenos subyacentes a nivel de complejidad molecular. Vale decir, que *ambos extremos metodológicos adolecen de insuficiencias propias* (No sólo debe el Hombre soportar las limitaciones de la Ciencia: la misma Ciencia debe reconocer las limitaciones del Hombre - ver **Apéndice**). La **Figura 5-10** (complementaria de la **Figura 2-13** del **Capítulo 2**) ilustra este problema, exponiendo el mecanismo biomecánico de la integración del nivel de complejidad *orgánico* (derecha) de la estructura ósea, a partir del nivel *molecular-tisular* (izquierda) referido en el **Capítulo 3**. Se indican en flechas rojas las interacciones biomecánicas propias de todo el proceso.

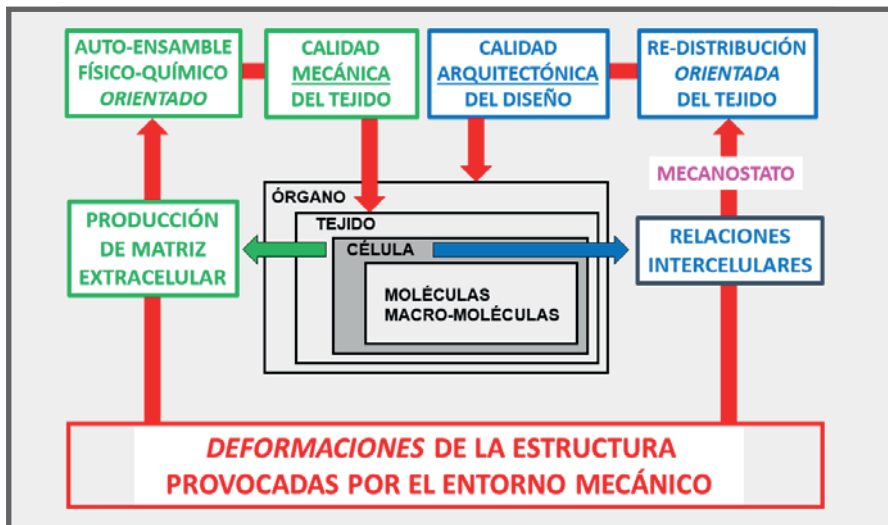


Figura 5-10. Integración biomecánica del nivel orgánico de la estructura ósea, complementando la organización del nivel tisular anticipada en la Figura 2-13.

Más cerca del interés clínico, el análisis del funcionamiento del *mecanostato* a niveles de complejidad *orgánico* o *sistémico* ofrece también dificultades. Esto sucede porque los efectos observables resultan de *combinaciones* de cambios producidos en estructuras diferentes, no siempre atribuibles a modificaciones directas del accionar del sistema. Hasta el momento, escasean los intentos de interpretar el trabajo del *mecanostato* a esos niveles. Nosotros hemos desarrollado, en forma original, dos recursos de análisis tomográfico (por pQCT) que han brindado sendos cuerpos de evidencia (y también herramientas de evaluación, como veremos inmediatamente) del trabajo regulatorio del *mecanostato* a nivel de complejidad orgánico. Se trata de las relaciones que llamamos 'de **distribución/masa**' (d/m) y 'de **distribución/calidad**' (d/c)⁷⁰, que pueden investigarse analizando 'rodajas' tomográficas sucesivas que comprenden huesos enteros. Las analizaremos a continuación.

RELACIONES DE 'DISTRIBUCIÓN/MASA' (D/M)

El trabajo regulatorio del *mecanostato* ha contribuido a la selección natural de estructuras óseas optimizadas en todos los vertebrados. A lo largo del tiempo evolutivo, esto habría tenido lugar manteniendo relativamente constante la calidad mecánica del tejido mineralizado; pero variando bastante el diseño arquitectónico de cada hueso en función de su entorno mecánico. Y esa 'optimización mecanostática' del diseño óseo se habría logrado siempre con el mayor *ahorro* posible de *masa* de tejido mineralizado (un material cuya producción, mantenimiento y 'transporte' son metabólicamente *caros*). Entonces, la 'eficiencia distributiva' del tejido a cargo del *mecanostato* debería reflejarse, entre otras cosas, en una relación *óptima* entre la *calidad arquitectónica alcanzada* para el diseño (eficiencia de la *distribución*) y la *cantidad disponible de tejido* mineralizado con que se lo consiguió (asequibilidad de la *masa*). Este concepto de 'distribución-vs-disponibilidad' es fácil de entender; pero los huesos son estructuras complejas, que no siempre reflejan claramente esa relación.

Hans Schiessl, productor alemán de aparatos de pQCT, apoyado por Frost, efectuó la primera propuesta para explicar el aparente misterio de la producción de diseños óseos perfectamente adaptados a

cualquier clase de deformación usual *optimizando el aprovechamiento* de la masa de tejido cortical disponible. Para Hans, en huesos tubulares, las deformaciones provocadas en el seno del tejido por el uso, no importa que fueran determinadas en compresión, en flexión o en torsión, sólo 'provocarían o no' deformaciones de los osteocitos *en una única dirección* ('se sienten' o 'no se sienten'), quedando como vector de información únicamente su *intensidad*.

Simplemente, a mayor magnitud de las deformaciones producidas, mayor sería la *densidad local* de estimulaciones. Por ejemplo, una flexión del hueso hacia un costado originaría una densidad de deformaciones en compresión *creciente hacia el lado cóncavo*. Entonces, el trabajo de los osteocitos sería simplemente obedecer en forma 'ciega' (ya dijimos que allí *no hay luz*) a esas *deformaciones monotónicas*, agregando o quitando hueso solamente en función de su intensidad y de su densidad (*no de su dirección*). Como resultado, se 'ensancharía' el hueso del lado originalmente más deformado, y se 'estrecharía' del otro, 'como si' los osteocitos *hubieran realmente sentido la dirección* de las deformaciones originales. Obviamente, la 'variable controlada' por el sistema sería la 'deformabilidad (o la rigidez)' estructural del hueso respecto de la *compresión*, y el recurso empleado sería la 'homogenización de los *strains compresivos* locales'; pero la variable 'visiblemente afectada' para conseguirlo es el *diseño* del hueso. Y el resultado es un 'dibujo' de la sección adaptado a '*lo que fuera*' para el caso (flexión, torsión, etc), *más allá* de lo necesario para compensar la compresión. Todo procede de la misma manera que como opera un bosque para 'viajar' lentamente desde una zona seca a otra más húmeda, 'árbol tras árbol', *desplazando su contorno en el espacio*.

De ese trabajo osteocítico 'orientador espacial de la modelación' surgirían dos resultados importantes:

1. 'Se homogenizarían los *strains* (compresivos) locales', de lo cual los osteocitos *podrían* 'tener noticia', porque su 'éxito' en ese terreno tendería a *mantenerlos a todos en reposo* (ver más adelante: 'zona de confort' del sistema - **Figura 6-3, Capítulo 6**)¹¹⁵.
2. Se 'redibujaría' el diseño local del hueso, por la redistribución del tejido que fue necesario efectuar para conseguir esa homogenización. Esto mejoraría la aptitud del diseño, respecto de su forma anterior, para soportar las deformaciones que originaron los cambios^{121,122}.

Curiosamente, en este segundo efecto, los osteocitos *no tendrían manera* de 'informarse' sobre lo que constituiría, para cualquier observador como nosotros, el 'resultado maravilloso' de su acción. Esto es algo *muy importante*. Piense el lector: '¿sería yo capaz de dibujar una sección transversal de un hueso largo, que muestre un determinado 'momento de inercia' tal que *minimice los strains en flexión lateral*, con el solo recurso de percibir sólo 'empujoncitos' aquí y allá, producidos solamente por *compresión-tracción*?' (¡no esperamos que haya respondido afirmativamente, a menos que las vaya de adivino!). Pues los osteocitos *sí lo hacen*, sin errores, no sólo 'sin mirar', sino también... ¡sin *advertirlo*! Ellos sólo pueden percibir, propuestamente, esfuerzos 'de deslizamiento' entre las capas de sus membranas celulares, que serían *independientes de la dirección* de la deformación original. De modo que, cualquiera fuera esa deformación, ellos sólo podrían percibir diferencias de intensidad, o de frecuencia, de la misma clase de estímulos, y responder enviando sus mediadores a los canalículos que los rodean. Sólo que *el 'signo' del mediador determinaría la calidad (estimulante/inhibitoria) del efecto*. ¿Cómo podrán, entonces, 'dibujar' *momentos de inercia adecuados* a esas deformaciones?

Imaginemos a una persona, en plena oscuridad, frente a un tablero cuadrado (como uno de ajedrez) que él puede palpar, sobre el cual nosotros producimos, a voluntad, *vibraciones puntuales* perceptibles al tacto en distintos cuadrados, en dos tonos audibles diferentes: 'alto' o 'bajo', de a una por vez. Y que él debe clavar una tachuela, o desclavar una ya clavada, según el tono alto o bajo de la vibración, en cada cuadrado donde vaya percibiendo a ciegas las vibraciones sucesivas pasando sus dedos sobre el tablero, logrando en cada acierto que la vibración cese, y dé lugar a la siguiente. Con ese solo recurso, 'organizando' los cuadrados en los cuales produjéramos las vibraciones, y seleccionando sus tonos, nosotros podríamos conseguir que el individuo quite y clave tachuelas de modo que *dibuje cualquier figura 'pixelada'* que se nos ocurra 'transmitirle' según ese código. Y también, que *corrija cualquier error* cometido, o que 'borre' lo dibujado, según se nos antoje... O bien (como también podría considerarse el caso) haciéndole componer *sólo figuras bonitas*.

Los osteocitos también *trabajan a ciegas*; pero tienen grabado en sus genes un *código análogo al descripto*. Y actúan en consecuencia, mandando a los osteoblastos y osteoclastos vecinos 'poner' o 'quitar'

hueso del sitio donde actúan, según perciban 'señales de error' de una u otra de dos clases: 'poca' o 'mucho' deformación... *y nada más*. Y sólo así, quitando y poniendo hueso 'a ciegas' aquí y allá, van dibujando 'a golpes puntuales de formación o destrucción ósea', las complicadas secciones de nuestros huesos. Y no necesitan 'ir a ver' si los dibujos les *salieron bien*. Si no acertaron en algún aspecto, pronto percibirán nuevos avisos de 'señales de error', que obedecerán también 'sin entender nada', dando cuenta de cada error sin advertirlo. Así es como los osteocitos 'dibujan' los momentos de inercia, los *buckling ratios*', etc. de las secciones óseas, percibiendo solamente *defectos o excesos de strain*, sin dirección aparente para ellos, y *nivelándolos sin advertirlo*, limitándose a quitar hueso de aquí y agregándolo allá. Las magnitudes de esos 'excesos o defectos' resultarán de las *intensidades relativas de las compresiones y tracciones* que 'derivarán de' las flexiones y torsiones usuales (**Figura 1-4, Capítulo 1**). Los resultantes MIs, etc. de ese 'trabajo redistributivo de tejido' serán tan perfectos para resistir esas mismas deformaciones como si ellos hubieran sido capaces de *discriminar* entre las de una y otra clase¹⁵.

Podemos decir, entonces:

Los osteocitos no pueden distinguir entre compresión, flexión o torsión del hueso. Sin embargo, su trabajo evita los strains óseos excesivos de los 3 tipos, 'dibujando' las secciones correspondientes por adecuación de sus MIs, sensando solamente deformaciones en un sentido único para ellos (compresión), como si fueran 'arquitectos del todo basados en datos unidireccionales'.

Existe al menos *una metodología* capaz de evaluar cuantitativamente la eficiencia de ese trabajo redistributivo de los osteocitos, midiendo la relación entre 'distribución' (y) y 'masa' (x) del tejido mineralizado en toda la extensión de un hueso largo: la pQCT³⁹ (**Capítulo 3**). Entre otras muchas cosas, esta tecnología permite determinar, en cada sección del hueso, los dos indicadores necesarios:

- por el lado de la *distribución*, los *momentos de inercia* (MIs) del área cortical de secciones transversales de huesos largos, como indicadores de la eficiencia del diseño del tejido cortical para resistir flexión o torsión (**Capítulo 4**); y,

- por el lado de la *masa*, la *cantidad de mineral* (CMO) presente en la misma sección, que cuantifica directamente la *disponibilidad* de tejido cortical en ese sitio.

Nosotros hemos demostrado que esas variables permiten calcular, entre muchas otras cosas, *relaciones de 'distribución/masa': MI (y) / CMO (x)*, abreviadas 'd/m', que evalúan la *aptitud del mecanostato para distribuir el tejido (cortical) de una sección tubular ósea en función de su disponibilidad*⁷⁰. A mayor relación d/m en una sección del hueso, mayor habrá sido la eficiencia con que el mecanostato distribuyó el tejido en esa sección para resistir la deformación correspondiente al MI seleccionado *empleando la masa disponible*. De esa forma, efectuando análisis seriados de huesos largos enteros (**Figura 3-10, Capítulo 3**), se pueden describir las relaciones d/m en cada sitio escaneado. Así, las pendientes y las ordenadas de las relaciones d/m permiten *evaluar el estado funcional* del mecanostato, entre individuos o grupos, en distintas condiciones, y en distintos sitios de su estructura.

Aplicando ese recurso, las relaciones d/m pueden también describir las características biomecánicas de cualquier hueso en relación con las variaciones regionales de su estructura; y de esa descripción pueden surgir herramientas de diagnóstico originales. Esto es tan importante a los fines de este libro, que nos permitiremos la digresión de analizar con ese criterio la estructura de la *tibia humana*; un ejercicio que permite apreciar largamente el significado y las aplicaciones de las curvas d/m.

Análisis de la estructura ósea de la tibia humana, como ejemplo didáctico

La tibia humana es un hueso 'didácticamente ideal', cuya morfogénesis reflejaría las soluciones de *muchos* problemas de *distribución* sobrevenidos durante la Evolución. Nosotros hemos escaneado la tibia completa (**Figura 3-10, Capítulo 3**), en diversas condiciones, descubriendo una sorprendente diversidad de relaciones de una sección a otra⁶⁵. Pongamos a prueba, a modo de ejercicio para el lector, una hipótesis biomecánica (*falsa, pero sencilla, como la tarea militar de un recluta*), y disfrutemos aprendiendo mientras la debatimos.

Intuitivamente, se podría proponer, en forma ingenua, que la tibia (con una menor colaboración del peroné) podría sostener el peso del cuerpo y actuar como palanca para soportar la marcha o el salto, sin grandes

variaciones morfológicas del tobillo a la rodilla. Es decir, como si fuera un tubo cilíndrico hueco regular de paredes adecuadamente gruesas. Obviamente, la realidad desvirtúa esa suposición, presentándonos a las tibias como huesos de secciones morfológicamente variables a todo lo largo. Nuestros estudios seriados en individuos jóvenes⁶⁵ mostraron que, avanzando proximalmente desde el tobillo, primero el hueso se afina y redondea (**Figura 3-10**, Scan S10), con una corteza delgada; luego se agranda, adoptando una sección triangular con paredes gruesas (Scan S45), y luego vuelve a redondearse, pero con forma elipsoide a eje mayor medio-lateral, y con paredes muy delgadas (Scan S90) hacia la rodilla, con grandes variaciones de la masa mineralizada y del diseño seccional en cada sitio. Esto sugiere que, a lo largo de la tibia, se suceden sitios en los cuales tendría lugar una *adición variable de stresses de otros tipos* que el de compresión axial, a los cuales las formas de las secciones óseas correspondientes tienen que adaptarse. La **Figura 5-11** (derecha) grafica estas variaciones del hueso, sitio por sitio, en términos de CMO total, espesor cortical, y MI para torsión.

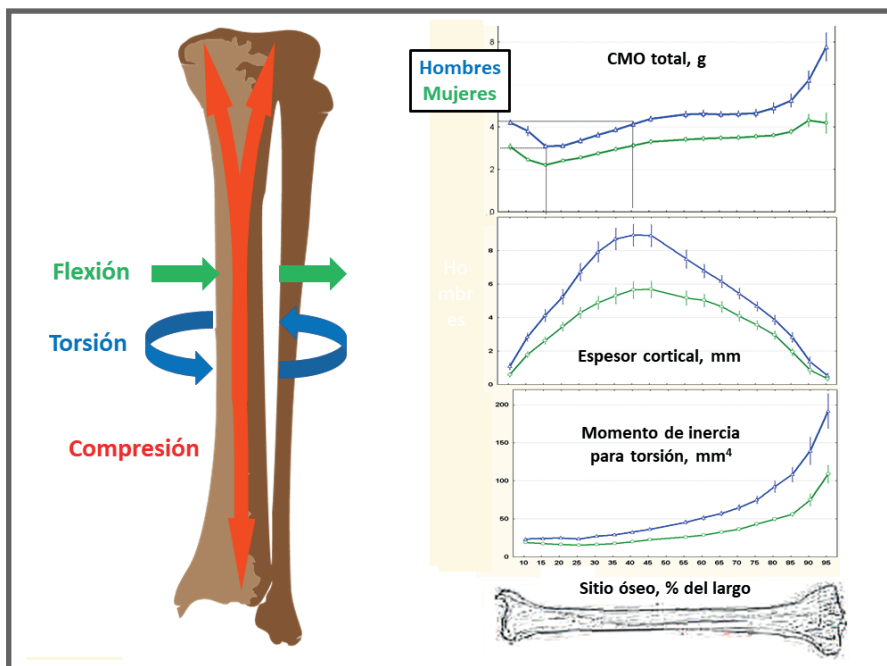


Figura 5-11. Variación del CMO total, del espesor cortical, y del MI para torsión a lo largo de la tibia, en función de los requerimientos regionales de su uso cotidiano.

Didácticamente, podemos distinguir 3 modalidades típicamente diferentes de las relaciones d/m y de otras variables tibiales (**Figura 3-10, Capítulo 3**). Yendo proximalmente, estas modalidades se manifiestan distintamente

- I. a partir del tobillo hasta un 14% de altura del hueso;
- II. desde allí hasta poco más de la mediodiáfisis, y
- III. desde allí hacia la rodilla.

I. A partir del tobillo, las cargas *compresivas axiales* recibidas por la superficie articular (**Figura 5-11**, izquierda, flecha roja descendente) son transportadas a las paredes corticales metafisarias por la trama trabecular. Las delgadas paredes corticales se van engrosando proximalmente (gráfica central) a medida que reciben más 'aportes' trabeculares. Al mismo tiempo, la forma de la sección se *redondea*, hasta formar una corona circular casi perfecta a 14% de la altura tibial, que es el sitio de menor diámetro externo y de menor masa ósea seccional total de todo el hueso (gráfica superior, primera línea vertical). Esto indica que, hasta esta altura, el diseño diafisario estaría adaptado para soportar cargas *usuales* predominantemente *compresivas axiales*, ya que *no existiría* una *direccionabilidad preferencial* de la sección. Como la masa mineralizada en ese sitio, casi toda cortical, es la *mínima* observable para todo el hueso, su valor debe también estar cerca del *mínimo necesario* para proteger a todo el hueso contra fracturas producidas por esfuerzos fisiológicos máximos de *compresión axial* (no para otros esfuerzos poco usuales, que son justamente los que más frecuentemente lo fracturan, como se verá en seguida).

El *cartílago articular* es 6 veces menos rígido que el hueso 'sólido'; es decir, manifiesta 6 veces menos *stress* para una misma deformación, o se deforma 6 veces más manifestando el mismo *stress*. De modo que, para *poder* soportar la misma carga que el hueso, la superficie articular del tobillo sólo *puede ser* (y es) *6 veces más grande* que la superficie de la corona de *tejido cortical* de la sección al 14% de altura. Esto constituye otra evidencia de que la masa ósea a 14% de altura sería próxima a la *mínima necesaria* para soportar los esfuerzos *compresivos usuales* máximos.

Esta conformación estructural ofrece connotaciones diagnósticas originales. La 'combinación trabecular/cortical' de la estructura a 4% de altura del hueso tiene sólo un 66% de la *rigidez total a la compresión* que posee el tejido cortical 'sólido' único presente a 14% de altura. Entonces, el CMO total medido al 4% sólo *podría* ser (y es) 1.5 veces *mayor* que al 14% (**Figura 5-10**, gráfica superior). Esta relación '*CMO total a 14%-vs-4%*' aproximada a 1.5:1.0 refiere naturalmente una proporción constante (lineal) entre una estructura casi toda trabecular (al 4%) y otra casi toda cortical (al 14%), que denominamos relación 'trabecular/cortical', ó Tb/Ct.

¿Qué diagnóstico nos permitiría efectuar su aplicación? Como el tejido trabecular se pierde más rápido que el cortical en afecciones metabólicas, la relación Tb/Ct será siempre proporcional al grado de *participación metabólica, respecto del desuso*, en la etiopatogenia de una osteopenia.

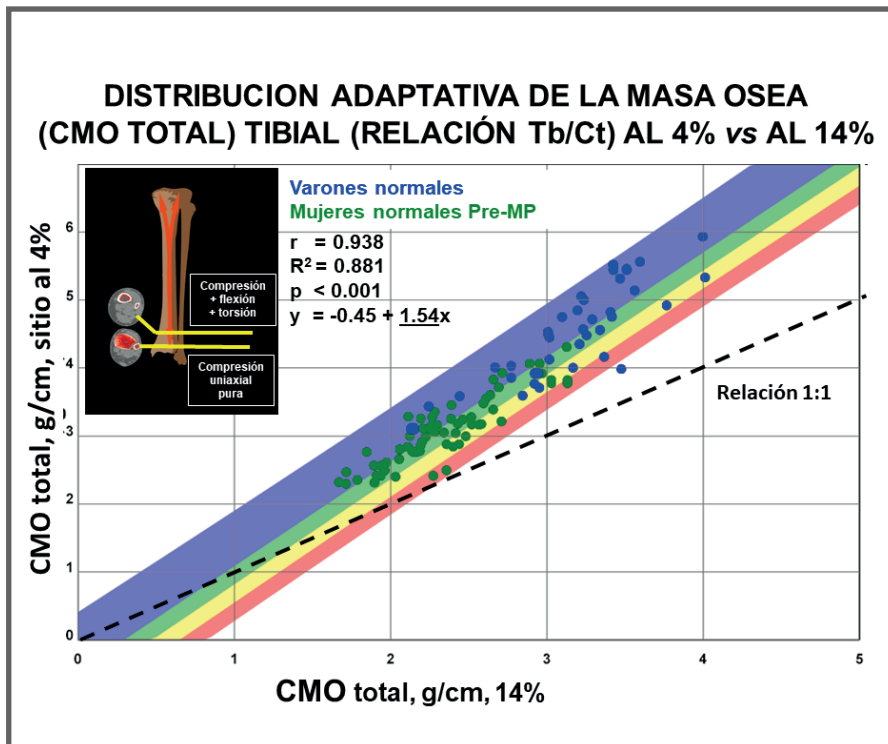


Figura 5-12. Correlación Z-scorizada entre el CMO total medido por pQCT en los sitios al 4% (y) y al 14% (x) de altura tibial en hombres y mujeres pre-MP de edades comparables.

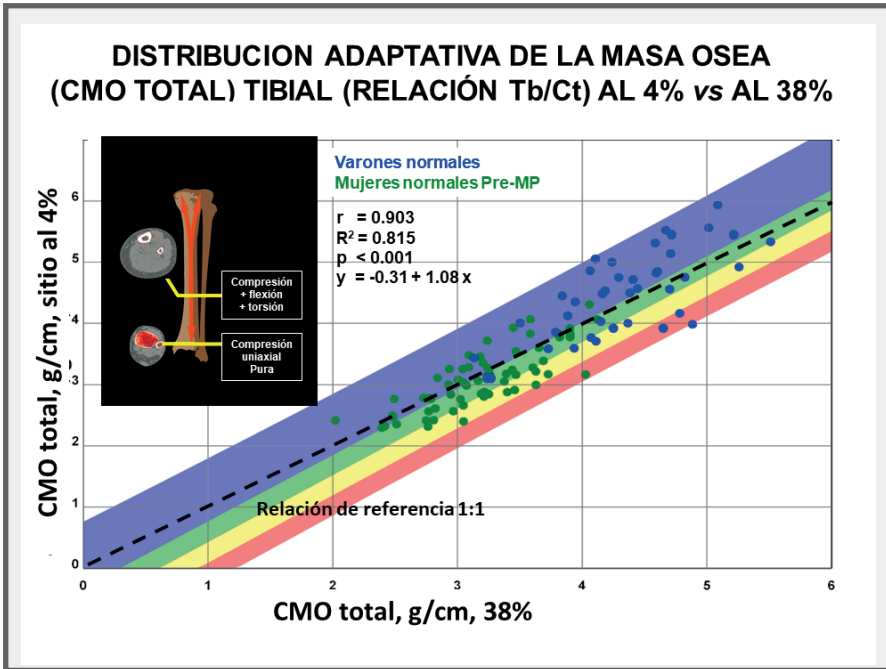


Figura 5-13. Correlación Z-scorizada entre el CMO total medido por pQCT en los sitios al 4% (y) y al 38% (x) de altura tibial en hombres y mujeres pre-MP de edades comparables.

II. Del sitio al 14% de altura hacia la mediodiáfisis (Figuras 3-10 & 5-11), la sección tibial se vuelve triangular con vértice adelante, por la potente tracción del tendón rotuliano. Sus paredes se engruesan (**Figura 5-11**, gráfica central), y su diámetro externo se agranda. Esto refleja un *incremento de la masa ósea, toda cortical* (**Figura 5-11**, gráfica superior), *más allá* de lo requerido más abajo para soportar sólo cargas compresivas. Y eso sugiere una *adecuación adicional* del diseño (MIs), creciente en sentido proximal, para soportar los también crecientes *stresses* usuales en flexión y tracción (**Figura 5-11**, flechas verdes y azules y gráfica inferior).

Esto determina que, a partir del 14% de altura, la proporción Tb/Ct pase, de 1.5:1.0 al 14%, a un valor también bastante constante de *1:1 a 38% de altura* (gráfica superior, segunda línea vertical). Ambas relaciones naturales ('4% vs 14%' y '4% vs 38%') se muestran Z-scorizadas para hombres y mujeres pre-MP en la **Figura 5-12** y en la **Figura 5-13**, para efectuar diagnósticos comparativos de valores Tb/Ct de individuos aislados.

Aquí es donde los osteocitos orientan el 'dibujo' de la sección para soportar *stresses* en flexión y torsión, aunque sólo sean capaces de sentir deformaciones de sus membranas en compresión/tracción (a las que se reducirían todas las otras formas; **Figura 1-4, Capítulo 1**). La resultante redistribución del tejido tenderá a homogenizar las deformaciones locales *compresivas*, pero afectado la forma de las secciones óseas de modo de optimizar su resistencia a la *flexión* y *torsión*, por encima de lo requerido para resistir compresión. La secuencia de eventos sería:

1. Hacia la mediodiáfisis, la flexión y la torsión generan *compresiones adicionales* a la de origen axial.
2. Los osteocitos sienten *toda* la compresión, y agregan o quitan tejido localmente *adecuándose solamente a esa medida*.
3. El resultado es un 'redibujo' de la sección en función de todas las compresiones sensadas, que determina que las secciones óseas presenten, por un lado, un CMO *relativamente excesivo* para resistir la *compresión axial*; pero, por otro, *MIs adecuados* para resistir *flexión* y *torsión*.

Por eso, la masa ósea total y el espesor cortical tibiales se incrementan hacia la mediodiáfisis (**Figura 5-11**, gráficas superior y central), pese a que la carga (fuerza) en compresión del hueso de origen uniaxial es *obligadamente la misma a todo lo largo*. Evidentemente, ¡sobra hueso para ese 'mantenimiento'! La masa 'adicional' contribuye a soportar los crecientes *stresses* compresivos derivados de los esfuerzos usuales en *flexión* y *torsión*, que son máximos hacia la mediodiáfisis, tal como lo expone la distribución de los correspondientes MIs. Si así no fuera (es decir, si el diseño óseo no pudiera adaptarse), la constancia del *stress* en cada punto de la sección ósea sólo podría mantenerse *variando la rigidez intrínseca cortical dentro de la sección en función del uso* (**Figura 4-2, Capítulo 4**); y eso, de hecho, *no ocurre*, porque la calidad del tejido es *dura de variar*.

III. De la mediodiáfisis hacia la articulación de la rodilla, la estructura tibial se adapta a resistir las cargas compresivas tibiales en *dos platillos*, cada uno de los cuales puede ahora recibir la carga *completa* del cuerpo (es decir, que la estructura que los conforma *debe estar*

preparada para soportar *dos veces* esa carga!). Esto obliga a la adaptación estructural del tercio proximal tibial a un *doble eje* de cargas *compresivas* (**Figura 5-11**, izquierda: doble flecha roja hacia arriba). Esto se logra **1.** manteniendo la resistencia a la torsión y a la flexión, cuyos respectivos *stresses* eran máximos hacia el centro del hueso, pero que proximalmente *decrecen* (flechas azules y verdes), y **2.** homogenizando los *strains* y *stresses compresivos* en toda el área ósea seccional. Esta adaptación comprende, en sentido proximal,

1. un gran ensanchamiento del diámetro óseo externo, en tanto la sección se vuelve elipsoidal con eje mayor medio-lateral;

2. la reaparición de la trama trabecular metafisaria, que transmite las cargas articulares de la rodilla a las cortezas, igual que en el tobillo, y

3. el adelgazamiento progresivo de la corteza, en forma especular a lo visto para el tobillo, y obedeciendo a las mismas razones.

La medición de los MIs pierde sentido aquí, porque la masa ósea (que ellos *capturan* en su cálculo - **Figura 3-5** y **Figura 3-6**, **Capítulo 3**) aumenta mucho más en función de la duplicación del área de soporte, que como lo haría por problemas de *stress* de flexión o torsión, que ahora vuelven a ser mínimos. En este patrón *compresivo biaxial*, también pierden valor diagnóstico las relaciones Tb/Ct.

Hemos incurrido en este *complejo análisis tibial* (¡que esperamos haya sido soportado por el lector!) porque el mismo nos enseña que la resistencia a la fractura de todo hueso-órgano está determinada por una *compleja integración* de resistencias *regionales* a *muchas* clases de deformaciones usuales (compresión, tracción, flexión, torsión, *buckling*), cuyos valores determinan siempre, trabajando localmente, el mecanostato. Nótese que este control biomecánico tiene lugar, normalmente, *por encima* de la morfogénesis del hueso. Y que las relaciones son independientes del sexo: las curvas de las 3 gráficas de la **Figura 5-11** son más altas para los varones que para las mujeres, por simples diferencias antropométricas o mecánicas; pero *su forma y sus proporciones interregionales son similares*.

La tendencia natural de los osteocitos a optimizar los MIs en función de la disponibilidad de tejido cortical, con independencia

del sexo, surge evidente del *excelente ajuste* de la *curva de relación d/m* calculada para el sitio estándar a 38% de altura del hueso que muestra la **Figura 5-14**. Nótese que la relación d/m en sí es *puramente matemática*, porque los MIs son funciones del área cortical, y que su forma exponencial se explica porque los MIs (*y*) van expresados en mm^4 , y el área (*x*) en mm^2 ; pero *lo que importa de esa asociación no es su origen*, sino su *ajuste* en estudios de grupos.

Notablemente, los datos de relaciones d/m de hombres jóvenes y de mujeres pre-MP se ajustan perfectamente a una curva única, que pasa próxima al origen. Los hombres presentan mayores valores de ambas variables que las mujeres sólo por su mayor fuerza muscular; pero siguen la misma clase de relación, lo que demuestra que la asociación d/m '*MI-vs-área ósea*' es un indicador *puramente biomecánico*, sin interacciones genéticas ni hormonales en condiciones basales.

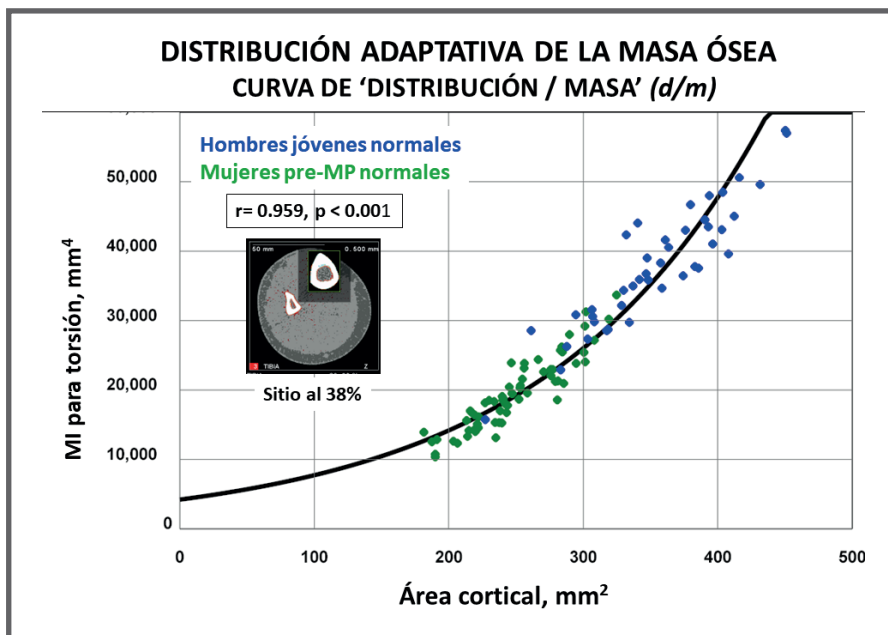


Figura 5-14. Curva de 'distribución/masa' determinada por pQCT en el sitio estándar a 38% de altura tibial en hombres y en mujeres pre-MP de edades comparables.

La Z-scorización de curvas d/m normales (**Figura 5-15**) provee una referencia original, que permite comparar datos análogos de cualquier individuo para *evaluar el estado funcional de su mecanostato óseo*. Cada banda de la gráfica expresa un intervalo

de confianza para 1 DS de esa dispersión, hacia arriba o hacia abajo de cada curva, para determinaciones tibiales efectuadas en el sitio estándar a 38% de altura del hueso. Las gráficas se rectifican por su asimilación a relaciones lineales en los rangos de valores expuestos. Su uso permite estimar, por simple comparación, el *Z-score de la relación* entre la eficiencia del diseño diafisario tibial (indicada por el MI) y la *disponibilidad* de tejido mineralizado cortical (indicada por el CMO cortical presente a la misma altura del hueso), al que podemos denominar '*Z-score d/m*', en cualquier hombre o mujer pre-MP. El *Z-score d/m* expresa la desviación del dato individual, en unidades de DS, respecto de la relación de referencia graficada entre datos normales de MI y de CMO de un mismo sitio óseo, de personas adultas fértiles, independientemente de su edad. Gráficas similares pueden obtenerse analizando otros huesos. Nosotros ya lo hemos hecho en el radio humano (no mostrado), con resultados similares a los descriptos aquí.

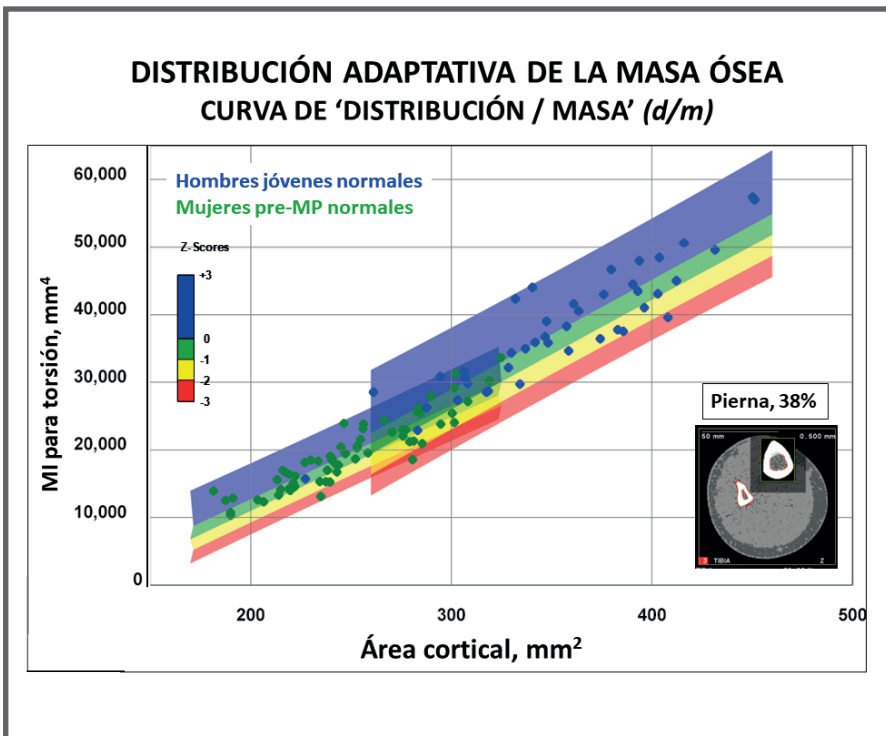


Figura 5-15. Z-scorización de las curvas *d/m* de la Figura 5-14 para varones y mujeres por separado, para el diagnóstico comparativo del estado funcional individual del mecanostato.

Las relaciones d/m muestran que la participación del mecanostato en esta adaptación es, en general, más evidente en las regiones óseas con mayor influencia de *stresses* en flexión y torsión (una obvia consecuencia de que sus ordenadas sean siempre MIs). En efecto: la distribución de los coeficientes de correlación de las curvas (es decir, su *ajuste estadístico*) *crece* cuando se las calcula para los sitios de la región central de los huesos largos, donde esos modos de deformación son usualmente predominantes (**Figura 5-16**). Nótese que, pese a lo complicado de estas adaptaciones regionales del hueso, la participación del mecanostato no habría logrado nunca otra cosa que

homogenizar, en cada sitio del hueso, el strain provocado por compresión local, con el máximo ahorro de masa.

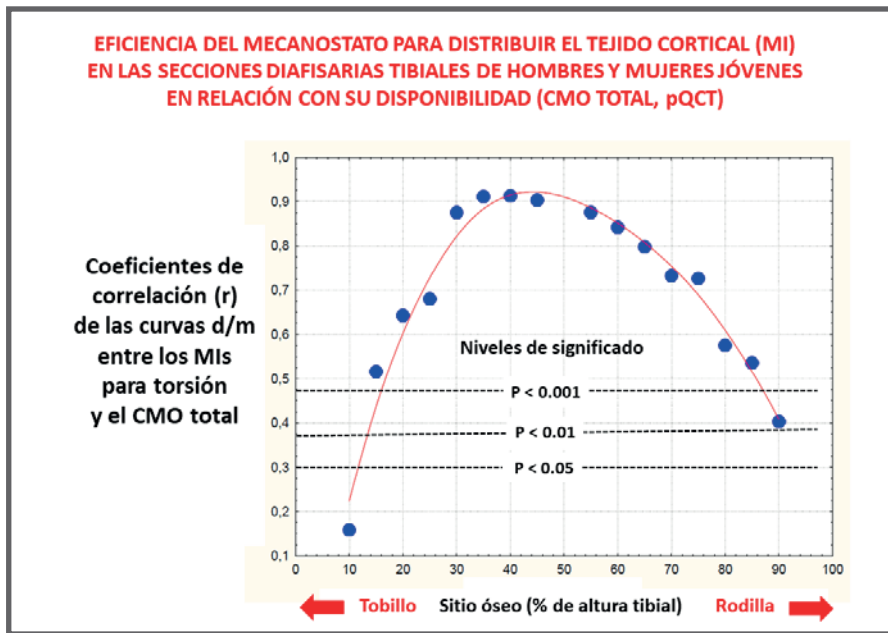


Figura 5-16. Distribución de los coeficientes de correlación de las curvas d/c tibiales de 20 hombres jóvenes en 16 sitios escaneados por pQCT a lo largo de la tibia del lado hábil.

Esto es asimilable, mecánicamente, a los cambios que imaginariamente deberíamos efectuar permanentemente en el *diseño* de la suspensión de un vehículo que trepara por un *terreno de rugosidad muy cambiante*, si deseáramos *homogenizar constantemente* las deformaciones y los esfuerzos mecánicos de su estructura sin variar su velocidad.

Lo anterior explica por qué la diáfisis tibial resiste mejor las fracturas por cargas en flexión y torsión en sus partes central y proximal, donde esas deformaciones, habituales, están 'históricamente neutralizadas' por el control del diseño (MIs) por el *mecanostato*. En contraste, su parte distal, donde las cargas *habituales* a las que el hueso está adaptado son predominantemente *compresivas*, y los momentos de inercia seccionales son los más *bajos* (**Figura 5-11**, gráfica superior), presenta una *pobre adaptación* para resistir fracturas en flexión o torsión.

Estas consideraciones son válidas para cualquier otro tipo de hueso móvil, con las correspondientes adecuaciones biomecánicas regionales. Las influencias sexuales en las relaciones expuestas se discuten más abajo, y también en el **Capítulo 7**.

RELACIONES DE 'DISTRIBUCIÓN/CALIDAD' (D/C)

Hemos visto que el trabajo del *mecanostato* adecua la distribución de la masa de tejido mineralizado disponible en cada hueso al régimen de *cargas usuales máximas*, guiado solamente por el sensado de la *rigidez estructural* local. Las deformaciones que sensan los osteocitos reflejan de alguna manera la *rigidez estructural* del hueso, que es una 'propiedad emergente' (ver **Introducción**) de una *combinación* de dos propiedades *complementarias*:

1. la rigidez específica del tejido mineralizado (*independiente* de la masa y de la forma) y
2. el diseño macroestructural cortical o trabecular del hueso en el sitio considerado (que 'es' *masa y forma*, con independencia de la calidad mecánica del tejido que le da sustento).

Cabepreguntarse, entonces: si el *mecanostato* modifica principalmente el *diseño* macroestructural del hueso (la *masa* y la *forma*) guiado por la *magnitud* de las deformaciones locales, ¿no lo hará en función de la mayor o menor *docilidad del tejido a deformarse*; o sea: *inversamente a su rigidez específica*? Es decir: ¿No será el *mecanostato* más *eficiente* cuanto más fácil resulte deformar al tejido? Analicemos esta interesante posibilidad.

Ya vimos que la rigidez intrínseca del tejido mineralizado recién formado aumenta lentamente a medida que avanza la calcificación de la trama colágena, hasta su finalización, salvo que fuera removida antes por remodelación (**Capítulo 2**). Esa rigidez resulta *moderadamente variable* de una especie a otra, o de un sexo al otro en una misma especie. Pero también puede variar aun dentro de un mismo hueso, por la densidad de microfracturas (fatiga del material mineralizado), y, fundamentalmente, por diferencias en el grado de microporosidad de la estructura, actuando ambos factores como concentradores de *stress*. Esta última fuente de variación puede afectar mucho la *rigidez* de las cortezas óseas cuando está asociada a la *remodelación haversiana*. En general, estos procesos no inducen grandes cambios en la rigidez específica del tejido 'puro' en un mismo individuo. Sin embargo, el rango de *variación global de esa propiedad en estudios grupales* podría resultar *suficientemente amplio* como para que se pueda demostrar gráficamente la propuesta relación negativa entre la 'distribución' del tejido (MIs, *y*) y su 'rigidez intrínseca' (vDMO cortical, *x*).

Fuimos los primeros en demostrar experimentalmente esa asociación, en colaboración con la Facultad de Veterinaria de la UNR y con Gador SA^{13,15,16}. La evidencia surgió de una observación casual afortunada (en inglés: *serendipity*). A falta de ratas endocriadas (seleccionadas como 'hijas de hijas', para homogenizar sus genomas individuales respecto del de un ancestro común) para estudiar sus huesos en uno de nuestros trabajos, tuvimos que utilizar ratas *más salvajes*. La línea sustituta era descendiente de una madre blanca endocriada, que había escapado del laboratorio un tiempo atrás, durante un experimento, y luego regresó al mismo lugar, sucia pero feliz, preñada por algún macho de vida libre. La descendencia fue toda de tipo manchado, negro y blanco (indicativo del color del desconocido padre, y razón de su bautismo como Línea 'm'; **Figura 5-17**). Esas ratas 'm' presentaban fémures con *diámetros periósticos y endósticos mucho más grandes (y, consecuentemente, mucho mayores MIs)* que los de las ratas de cría (línea materna 'e') para un mismo tamaño corporal; pero estaban constituidos por un *tejido mineralizado cortical mucho menos rígido (Figura 5-18)*. Llamativamente, pese a esas diferencias de rigidez *tisular* y de diseño (gráficas superiores), tanto la rigidez *estructural* como la resistencia a la fractura en flexión de los fémures 'm' eran *las mismas* que las observadas para los fémures 'e' (gráficas inferiores), para un mismo peso corporal.



Figura 5-17. Rata madre endocrizada (línea 'e') referida en el texto, con su cría híbrida-salvaje manchada (origen de la línea 'm').

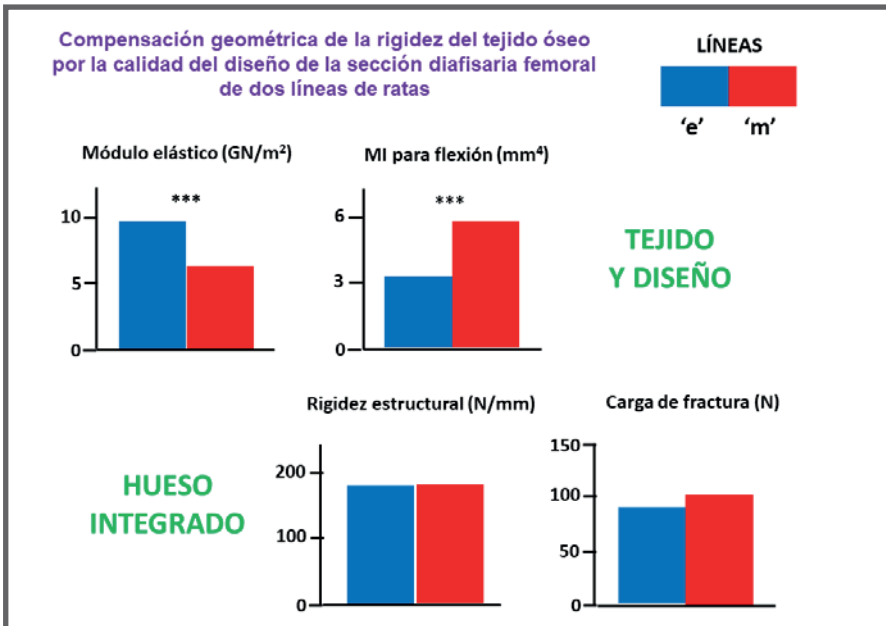


Figura 5-18. Relaciones inversas entre la rigidez intrínseca del tejido y la calidad del diseño seccional diafisario de los fémures de ratas de dos líneas diferentes, frente al comportamiento homogéneo de su rigidez estructural y su resistencia a la fractura.

La hipótesis obligada, entonces, fue que el generoso diseño cortical de la línea 'm' *compensaría* la menor calidad mecánica de su tejido mineralizado. La demostramos verificando una *correlación negativa hiperbólica* entre un indicador de la *calidad de diseño* diafisario (MI) y uno de la 'calidad' (rigidez intrínseca, módulo elástico) del tejido mineralizado cortical de cada hueso (cuya curva ya fue presentada con otro objetivo en la **Figura 4-6, Capítulo 4**). Originalmente, denominamos a la curva de ajuste de esa relación 'curva de *distribución/calidad*', o '*relación d/c*'.

La relación d/c es *intuitiva*: por ejemplo, si se desea optimizar el esquema de gastos para la construcción de una casa, lo que se ahorre en calidad de los materiales a adquirir (x) deberá gastarse en honorarios del arquitecto a contratar (y), para evitar que la estructura se venga abajo. Un esquema didáctico, que ideamos para graficarlo, y presentamos en la **Figura 5-19** (junto con la referencia aludida, de la **Figura 4-6 del Capítulo 4**), adquirió rápida popularidad en el ambiente osteológico (¡aunque no nos consta que también haya sido interpretado adecuadamente por todo el mundo!).

La curva expresa la relación normal entre las calidades de los materiales (x) y la del diseño (y) para construir la casa. Un 'nuevo rico' podrá, vanidosamente, gastar demás en todo, según el costo personal de su amor propio; pero sólo a un insano se le ocurriría ahorrar en *los dos rubros* juntos (!). La primera situación correspondería, osteológicamente, a un efecto *anabólico*, que promovería (o forzaría) mejoras de masa mineralizada, que *podría* contribuir a mejorar el diseño si y sólo si, por pura chance, el tejido nuevo se incorporara en sitios mecánicamente efectivos. La segunda situación correspondería a un efecto *catabólico*, que *siempre negativizaría* el balance de masa, y podría comprometer mecánicamente al hueso *si de esa manera se afectara críticamente su diseño*.

La traducción biológica general de las relaciones d/c indicaría que la Naturaleza nunca habría podido ser tan tontamente 'nueva rica' como para seleccionar huesos o esqueletos que al mismo tiempo presenten un material de alta calidad mecánica y un diseño arquitectónico generoso; ni tan estúpidamente avara como para privilegiar huesos o esqueletos construidos tanto con materiales como con diseños deficientes.

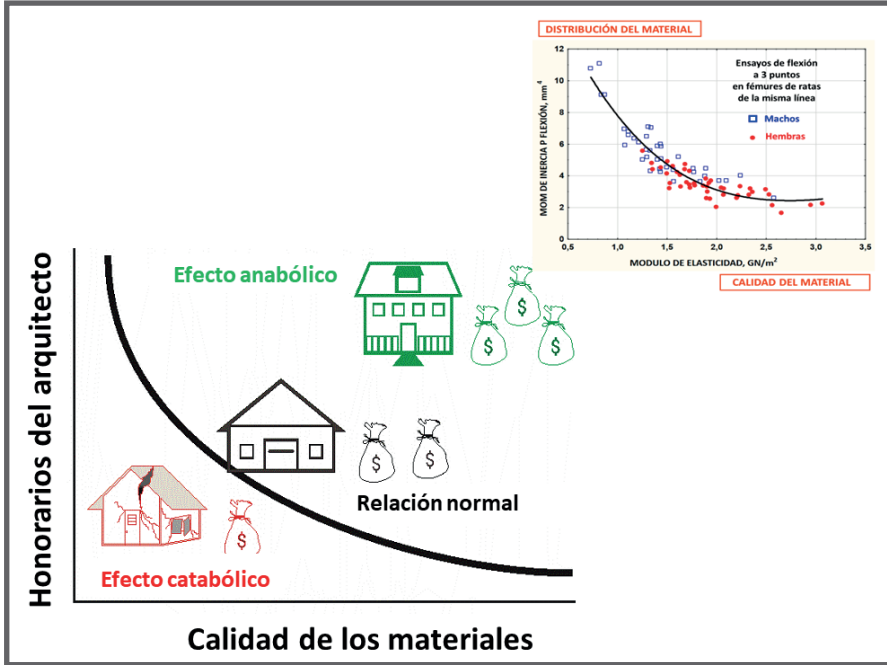


Figura 5-19. Asimilación de la relación negativa entre la calidad y la distribución del tejido mineralizado de un hueso a la que existe entre los gastos por la calidad de los materiales o por los honorarios del arquitecto al construir una casa.

Entonces, el desarrollo evolutivo debería haber tendido a *adaptar una propiedad ósea a la otra*. La cuestión debe haber pasado por 'qué adaptar a qué': ¿adaptar el material al diseño, o el diseño al material? Según lo que comentamos antes, parece obvio que lo que se habría adaptado sería el diseño al material, y no a la inversa. Ahora sí surge claro y lógico que, en ese caso, el mecanismo seleccionado para lograrlo debería haber sido el mecanostato óseo, que sólo opera sobre el diseño, y lo hace precisamente 'en función de' la rigidez del material. Y eso también justifica nuestra intuitiva opción de colocar al diseño ('distribución') como ordenada (dependiente) y a la rigidez tisular ('calidad') como abscisa (independiente) en las curvas d/c.

Llamativamente, la forma hiperbólica de las curvas d/c es similar a la que describen las relaciones funcionales negativas que asocian variables mutuamente afectadas en *sistemas regulatorios biológicos* (v.g., la relación entre glicemia e insulinemia - **Introducción**), como justamente lo es el mecanostato. La evidencia recogida en nuestros estudios siempre tendió a corroborar esta idea.

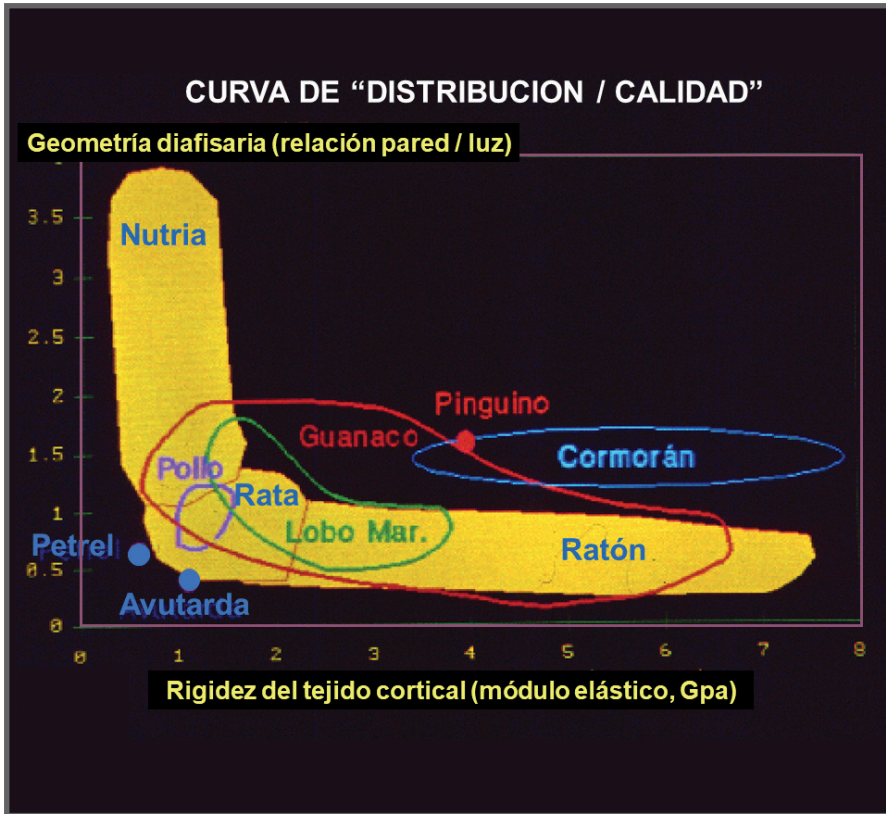


Figura 5-20. Curva 'd/c' que asocia la relación pared-luz de las secciones corticales (indicador de distribución del tejido sin relación alométrica) y la rigidez intrínseca del tejido cortical de huesos largos de especies de distintos tamaños y hábitos ecológicos.

Luego de difundir la evidencia inicial (**Figura 4-6, Capítulo 4, y Figura 5-19**), demostramos una asociación similar, no ya dentro de una misma especie, sino para diferentes huesos largos de varios vertebrados diferentes que estudiamos en la Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM, Buenos Aires) con Vivian Scheinsohn, de la Asociación Arqueológica Argentina^{20,32}. Asociamos en este caso la relación 'pared/luz' de las secciones diafisarias femorales (otro indicador geométrico de 'robustez', análogo de los MI's, pero libre de las asociaciones alométricas que éstos presentan) y la rigidez específica (módulo elástico) del tejido cortical de los mismos huesos, en especies con diferentes patrones corporales y hábitos ecológicos, como ratones, ratas, nutrias, guanacos, avutardas,

cormoranes, petreles, pingüinos, lobos marinos y pollos (**Figura 5-20**). Según este estudio, las relaciones d/c parecen respetarse también cuando se comparan entre sí distintos huesos largos de diferentes especies, independientemente de sus tamaños corporales y hábitos ecológicos, y aun de su vecindad filogenética.

En congruencia con esta observación, algunos mamíferos de hábito acuático, para los cuales la velocidad de acceso al fondo de sus *habitats* lacustres o marinos es una aptitud competitiva para conseguir sus nutrientes (nutrias, focas, ballenas, etc.), tienen cortezas diafisarias altamente microporosas. Sin embargo, las cavidades medulares están rellenas casi completamente con una estructura esponjosa bastante apretada.

Esta disposición particular de la estructura ósea podría compensar una baja calidad mecánica cortical con la adición de masas más o menos grandes de tejidos porosos, aunque sean poco rígidos, debido a su naturalmente alta tenacidad.

El balance sería una resistencia ósea adecuada a los esfuerzos máximos cotidianos (poca incidencia de cargas de impacto), y un esqueleto relativamente más pesado (con más masa mineralizada por unidad de volumen óseo) que los de otras especies de hábitos diferentes. El alto peso específico que esta condición le confiere a sus cuerpos favorecería la inmersión rápida. Opuestamente, hemos observado que las aves, y también los mamíferos voladores (murciélagos), tienen huesos largos con diáfisis muy ahuecadas (llenas de aire), y paredes corticales muy densas, con baja microporosidad, pero extremadamente delgadas; es decir, con valores *optimizados* de rigidez específica del tejido óseo mineralizado, y *también* de MIs.

Afortunadamente, pudimos aplicar la pQCT al desarrollo de curvas d/c en numerosos modelos experimentales para estudiar huesos largos. Demostramos que las curvas podían 'construirse' con esa metodología, asociando, como indicador de 'distribución' (*y*), un MI seleccionado según el caso; y como indicador de 'calidad del tejido' (*x*), la vDMO cortical, con las salvedades apuntadas en el **Capítulo 2 (Figura 5-21)**.

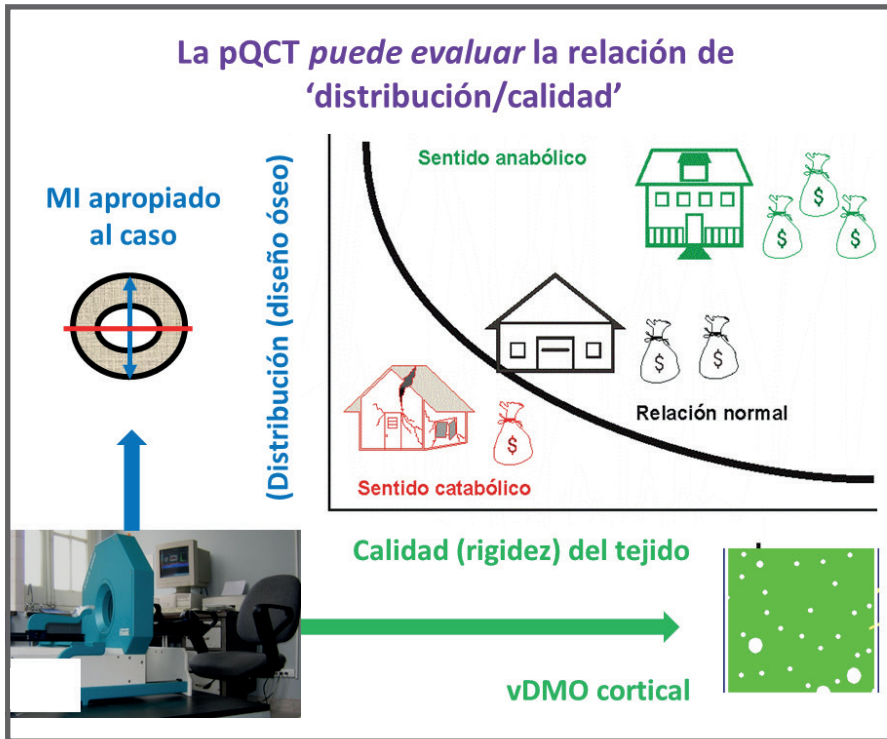


Figura 5-21. 'Construcción' de una curva d/c empleando pQCT, con un MI como indicador de 'distribución', y la vDMO cortical como indicadora de 'calidad'.

Con ese recurso, demostramos la *dependencia genética* de las relaciones d/c, analizándolas en tres líneas de ratones, seleccionadas artificialmente por Ricardo Di Masso y María Teresa Font en el Centro de Genética Experimental de la Facultad de Medicina de la UNR para desarrollar diferentes conformaciones corporales²⁹ (**Figura 5-22**, arriba). Las curvas d/c mostraron relaciones de formas similares para las tres sublíneas, pero las dos seleccionadas mostraron un tejido cortical menos rígido y mayores MI's femorales (abajo, izquierda). La contribución independiente de la rigidez tisular y de la arquitectura seccional a la resistencia mecánica de los huesos fue también diferente para cada sublínea (abajo, derecha). Esto demostró que los 'niveles arquitectónicos' de manifestación de la relación d/c son *modificables genéticamente*, pero manteniendo siempre su forma hiperbólica; y que al menos algunos de los genes involucrados serían *segregables*.

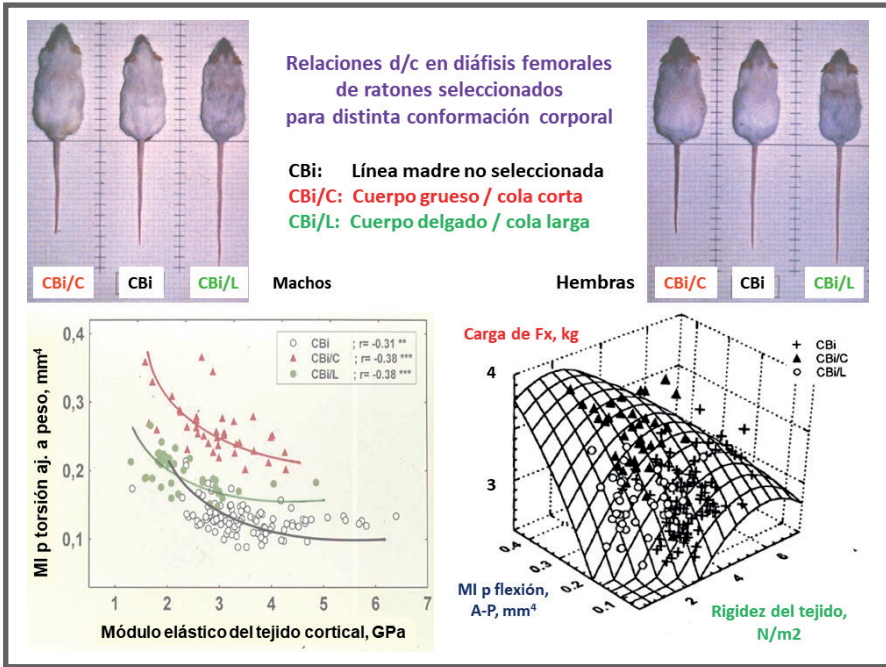


Figura 5-22. Diferencias en la contribución del diseño y de la rigidez del tejido a la resistencia a la fractura de fémures de ratones seleccionados para conformación corporal.

Las relaciones d/m y d/c suelen ser demostrativas de diferencias morfológicas esqueléticas entre especies filogenéticamente cercanas, pero de hábitats diferentes y/o con distintos modos de locomoción. Gustavo Cointry analizó, colaborando con Virginia Abdala y Miriam Vera, de los Institutos de Biología Tropical de la UN de Misiones y de Biodiversidad Neotropical de la UN de Tucumán, la influencia del hábitat y del modo locomotor sobre los huesos de las patas traseras de 3 especies diferentes de anuros (ranas y sapos): dos con movimientos rápidos, de hábitos acuático/nadador y arborícola/saltador, y una de movimientos lentos, de hábito arborícola/caminador (**Figura 5-23**)^{82,86a}. Ajustando los valores de MIs al largo de cada hueso, las curvas d/m femorales (arriba) mostraron pendientes comunes para las de movimientos rápidos, con valores más altos de ambas variables para la arborícola/saltadora, y ordenadas más bajas para las de locomoción lenta. La mayor robustez de las de hábitos rápidos podría deberse a la poderosa extensión de las extremidades posteriores manifestada durante el salto y la natación. Las relaciones d/c (abajo) también respondieron a curvas comunes para las de

movimientos rápidos, pero con valores bajos de vDMO para las nadadoras, compensados por mayores MIs; en contraste, la especie lenta no mostró la asociación natural, con valores relativamente bajos de MIs, probablemente derivados de una menor exigencia mecánica de sus movimientos.

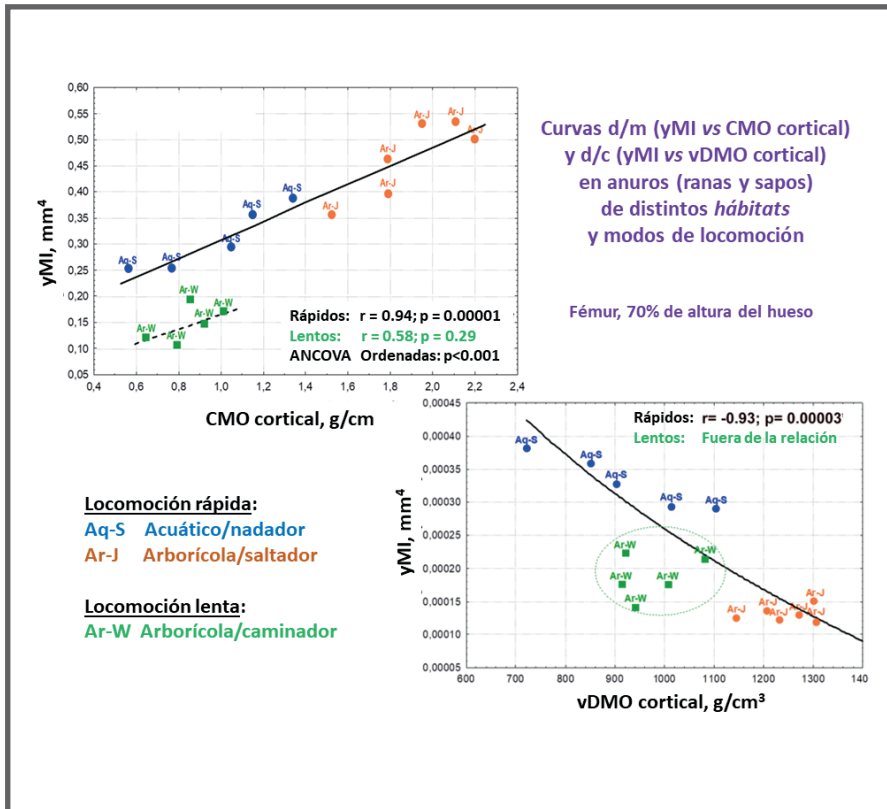


Figura 5-23. Diferencias en las relaciones d/m y d/c de tres especies de anuros con distinto hábitat y modo locomotor.

Las curvas d/c muestran siempre una fuerte *dependencia* sexual. En humanos, esta interacción está determinada, principalmente, por el mayor desarrollo muscular y la estimulación del crecimiento perióstico que inducen los andrógenos y el sistema GH/IGF-1, y por la inhibición de ese crecimiento y de la remodelación con balance negativo que promueven los estrógenos. La **Figura 5-24** expone curvas d/c de hombres y de mujeres pre-MP normales y sanos de edades comparables obtenidas por pQCT a 38% de altura tibial, obtenidas en colaboración con el Centro

de Menopausia y Osteoporosis del Hospital del Centenario de Rosario. La **Figura 5-25** muestra una versión *Z-scorizada* de una relación similar, en la cual las vDMO corticales fueron ajustadas al 'efecto de volumen parcial' por el método de Rittweger. Cartas de referencia de este tipo podrían emplearse para diagnósticos comparativos individuales del estado funcional del mecanostato óseo. Análogamente a las curvas d/m, cada banda de la gráfica d/c expresa 1 DS de esa dispersión. Las gráficas permiten, en este caso, estimar el *Z-score individual de la relación d/c* ('Z-score d/c') entre la eficiencia del diseño diafisario (MI) tibial respecto de la deformación en torsión, y la rigidez específica (vDMO cortical) del tejido mineralizado (medido todo en un mismo *scan* a definir), en cualquier hombre, o en cualquier mujer pre-MP. El *Z-score d/c* expresa la desviación del dato individual en términos de DS respecto de la relación graficada entre datos normales de adultos de su mismo sexo, independientemente de su edad. Gráficas similares pueden obtenerse analizando otros huesos.

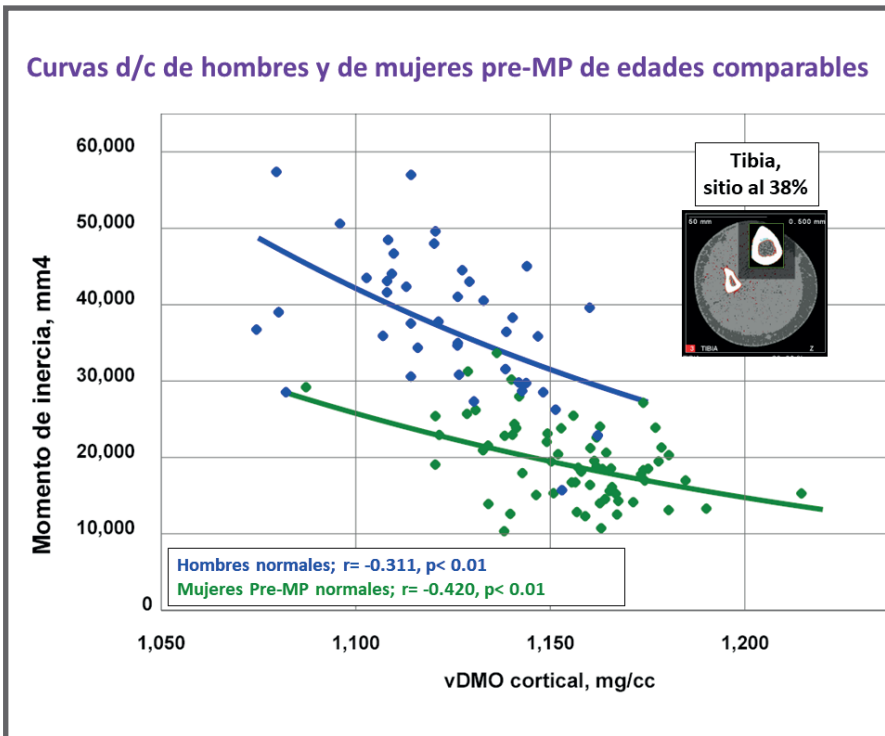


Figura 5-24. Curvas d/c de hombres y de mujeres pre-MP normales y sanos de edades comparables obtenidas por pQCT a 38% de altura tibial.

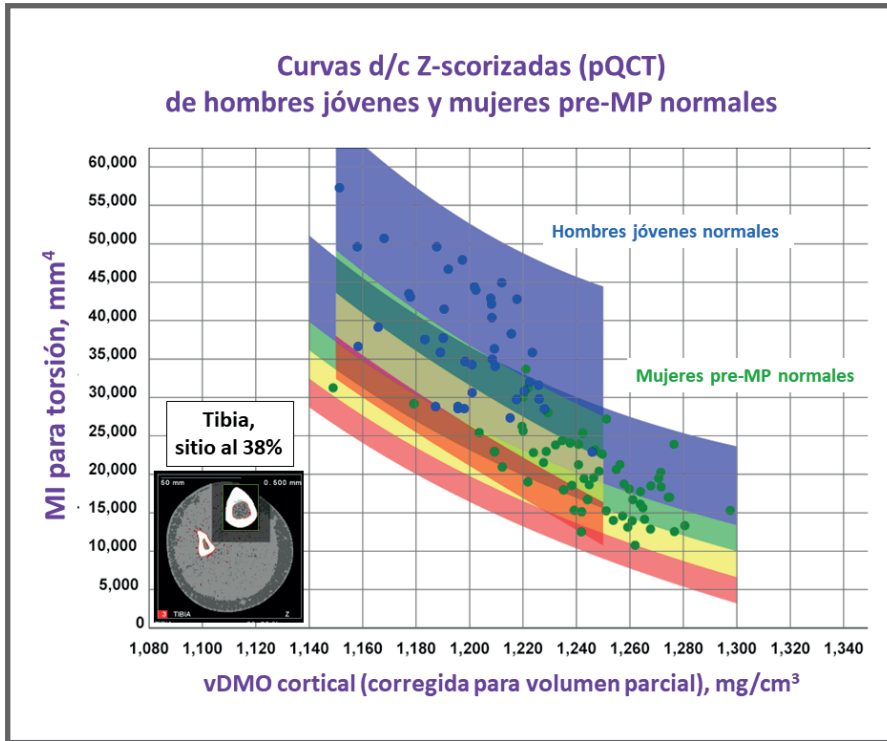


Figura 5-25. Curvas d/c Z-scorizadas entre el MI para torsión y la vDMO cortical de hombres jóvenes y de mujeres pre-MP normales y sanos obtenidas por pQCT a 38% de altura tibial.

Nosotros hemos aplicado curvas d/c obtenidas en animales y humanos para investigar la participación del mecanostato en diferentes instancias. Estos desarrollos serán analizados en distintos tópicos de los **Capítulos siguientes**.

*Los conceptos que los hombres escuchando repiten continuamente
simplemente por tratarse de convicciones osifican
los órganos de la inteligencia.*

Goethe

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

- Ahlborg H, Turner C et al. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 349; 327, 2004.
- Anani T, Castillo A. Mechanically regulated bone repair. *Bone* 154; 166223, 2022.
- Barak M, Lieberman D, Hubin J. A Wolff in sheep's clothing: trabecular bone adaptation in response to changes in joint loading orientation. *Bone* 49; 1141, 2011.
- Barbe M et al. Prolonged high force high repetition pulling induces osteocyte apoptosis and trabecular bone loss in distal radius, while low force high repetition pulling induces bone anabolism. *Bone* 110; 267, 2018.
- Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 94; 25, 2014.
- Bergmann P, Boonen S, Devogelaer J, Goemaere S, Reginster J et al. Loading and skeletal development and maintenance. *J Osteoporos*, doi 10.4061/2011/786752, 2011.
- Bertram J, Biewener A. Bone curvature: sacrificing strength for load predictability? *J Theor Biol* 131; 75, 1988.
- Biewener A, Fazzalari N et al. Adaptive changes in trabecular architecture in relation to functional strain patterns and disuse. *Bone* 19; 1, 1996.
- Biewener A. Bone strength in small mammals and bipedal birds: do safety factors change with body size? *J Exp Biol* 98; 289, 1982.
- Birkhold A, Checa S et al. The periosteal bone surface is less mechano-responsive than the endocortical. *Sci Rep*, doi 10.1038/srep23480, 2016.
- Birks S, Uzer G. At the nuclear envelope of bone mechanobiology. *Bone* 151; 116023, 2021.
- Bonewald L, Johnson M. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signalling. *Bone* 42; 606, 2008.
- Bonewald L. The role of the osteocyte in bone and nonbone disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 46; 1, 2017.
- Bonewald L. Osteocytes. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 9a Ed. Bilezikian JP (ed), John Wiley, NY, 2019.
- Bruno A, Burkhart K, Boussein M et al. Spinal loading patterns from biomechanical modeling explain the high incidence of vertebral fractures in the thoracolumbar region. *J Bone Miner Res* 32; 1282, 2017.
- Briot K, Benhamou C et al. Increase in vertebral body size in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 47; 229, 2010.
- Burr D, Martin R. Mechanisms of bone adaptation to the mechanical environment. *Triangle (Sandoz J Med Sci)* 31; 59, 1992.
- Burr D. Repair mechanisms for microdamage in bone. *J Bone Miner Res* 29; 2534, 2014.
- Carpenter D, Carter D. The mechanobiological effects of periosteal surface loads.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

Biomechan Model Mechanobiol 7:227, 2008.

- Carter D, Hayes W. Bone compressive strength: The influence of density and strain rate. *Science* 194: 1174, 1976.

- Castillo A, Leucht P. Bone homeostasis and repair: forced into shape. *Curr Rheumatol Rep* 17; 58, 2015.

- Chen J, Beauré G, Carter D. An approach to quantifying bone overloading and hypertrophy with applications to multiple experimental studies. *Bone* 46; 322, 2010.

- Chirchir H. Limited trabecular bone density heterogeneity in the human skeleton. *Anat Res Int*, doi: 10.1155/2016/9295383, 2016.

- Christen P, Sornay-Rendu E, Chapurlat R et al. Bone remodelling in humans is load-driven but not lazy. *Nat Commun*, doi: 10.1038/ncmmms5855, 2014.

- Corry K, Bellido T et al. Stat3 in osteocytes mediates osteogenic response to loading. *Bone Rep* 11; 100218, 2019.

- Cox L et al. Analysis of bone architecture sensitivity for changes in mechanical loading, cellular activity, mechanotransduction, and tissue. *Biomech Model Mechanobiol*, doi 10.1017/s10237-010-0267-x, 2011.

- Cresswell E et al, Spatial relationships between bone formation and mechanical stress within cancellous bone. *J Biomech*, doi 10.1016/j.biomech2015.12.011, 2015.

- Cristofolini L et al. Shape and function of the diaphysis of the human tibia. *J Biomech* 46; 1882, 2013.

- Cristofolini L. In vitro evidence of the structural optimization of the human skeletal bones. *J Biomech* 48; 787, 2015.

- Delaisse J et al. Re-thinking the bone remodeling cycle mechanism and the origin of bone loss. *Bone* 141; 115628, 2020.

- Delgado-Calle J, Bellido T. Osteocytes and skeletal pathophysiology. *Curr Mol Biol Rep* 1; 157, 2015.

- Delgado-Calle J, Bellido T. The osteocyte as a signalling cell. *Physiol Rev* 102; 379, 2022.

- Dumont E. Bone density and the lightweight skeletons of birds. *Proc R Soc B* 277; 2193, 2010.

- Erben R. Hypothesis: coupling between resorption and formation in cancellous bone remodeling is a mechanically controlled event. *Front Endocrinol* 6, Art 82, 2015.

- Evans S et al. Periosteum, bone's 'smart' bounding membrane, exhibits direction-dependent permeability. *J Bone Miner Res* 28; 608, 2013.

- Filardi S, Zebaze R, Beck T, Seeman E et al. Femoral neck fragility in women has its structural and biomechanical basis established by periosteal modeling during growth and endocortical remodeling during aging. *Osteopor Int* 15; 102, 2004.

- Forriol F. Respuesta ósea a las solicitaciones mecánicas en condiciones fisiológicas. *Rev Orthop Traumatol (Esp)* 45; 258, 2001.

- Franz-Odenaal T, Hall BA, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Devel Dynam* 235; 176, 2006.

- Fritton S, McLeod K, Rubin C. Quantifying the strain history of bone: spatial

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

uniformity and self-similarity of low-magnitude strains. *J Biomech* 33; 317, 2000.

- Frost HM (ed). *Intermediary Organization of the Skeleton, Vols I & II*. CRC Press, Boca Raton (FL), 1986.

- Frost HM. Bone "mass" and the mechanostat: a proposal. *Anat rec* 219; 1, 1987

- Frost HM. The mechanostat: A proposed pathogenetic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 2; 73, 1987.

- Frost HM. Vital biomechanics. Proposed general concepts for skeletal adaptations to mechanical usage. *Calcif tiss Int* 42; 145, 1988.

- Frost HM. Structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's Law: The bone modeling problem. *Anat Rec* 226; 403, 1990.

- Frost HM. Structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's Law: The bone remodeling problem. *Anat Rec* 226; 414, 1990.

- Frost HM. Some ABC's of skeletal pathophysiology. 5. Microdamage physiology. *Calcif Tissue Int* 49; 229, 1991.

- Frost HM. Some ABC's of skeletal pathophysiology.6. The growth/modeling/remodeling distinction. *Calcif Tissue Res* 49; 301, 1991.

- Frost HM. Some ABC's of skeletal physiology. 7. Tissue mechanisms controlling bone mass. *Calcif Tissue Int* 49; 303, 1991.

- Frost HM. Perspectives; Bone's mechanical usage windows. *Bone Miner* 19; 257, 1992.

- Frost HM. Wolff's law: an 'MGS' derivation of Gamma in the three-way rule for mechanically controlled lamellar bone modeling drifts. *Bone Miner* 22; 117, 1993.

- Frost HM. Perspectives: On a paradigm shift developing in skeletal science. *Calcif Tiss Int* 56; 1, 1995.

- Frost HM. Perspectives: A proposed general model of the mechanostat (suggestions from a new paradigm). *Anat Rec* 244; 139, 1996.

- Frost HM. Changing concepts in skeletal physiology. Wolff's Law, the mechanostat, and the 'Utah Paradigm'. *Am J Hum Biol* 10; 599, 1998.

- Frost HM. From Wolff's Law to the mechanostat: A new 'face' of physiology. *J Orthop Sci* 3; 282, 1998.

- Frost HM. On the trabecular 'thickness'-number problem. *J Bone Miner Res* 14; 1816, 1999.

- Frost HM. Why the ISMNI and the Utah paradigm? Their role in skeletal and extraskeletal disorders. *J Musculoskelet Neuron Interact* 1; 1, 2000.

- Frost HM. Toward a mathematical description of bone biology: the principle of cellular accommodation. *Calcif Tissue Int* 67; 184, 2000.

- Frost HM. Does bone design intend to minimize fatigue failures? A case for the affirmative. *J Bone Miner Metab* 18; 278, 2000.

- Frost HM. The Utah paradigm of skeletal physiology: An overview of its insights for bone, cartilage, and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab* 18: 305, 2000.

- Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

and its clinical applications. *Anat Rec* 262; 398, 2001.

- Frost HM. Cybernetic aspects of bone modeling and remodeling, with special reference to osteoporosis and whole-bone strength. *J Hum Biol* 13; 235, 2001.
- Frost HM (ed). *The Utah Paradigm of Skeletal Physiology, Vols I & II*. ISMNI, Atenas, 2002.
- Frost HM. On the strength-safety factor (SSF) for load-bearing skeletal organs. *J Musculoskelet Neuron Interact* 3; 136, 2003.
- Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 275; 1981, 2003.
- Galea G, Lanyon L, Price J et al. Planar cell polarity aligns osteoblast division in response to substrate strain. *J Bone Miner Res* 30; 411, 2015.
- Gardinier J. The diminishing returns of mechanical loading and potential mechanisms that desensitize osteocytes. *Curr Osteoporos Rep* 19; 436, 2021.
- Goldman H et al. Intracortical remodeling parameters are associated with measures of bone robustness. *Anat Rec* 297; 1817, 2014.
- Gould N et al. The cytoskeleton and connected elements in bone cell mechano-transduction. *Bone* 149; 115971, 2021.
- Hammer A. The paradox of Wolff's theories. *Ir J Med Sci* 184; 13, 2015.
- Harris T, Silva M. Gene expression of intracortical bone demonstrates loading-induced increases in *Wnt1* and *Ngf* and inhibition of bone remodeling processes. *Bone* 150; 116019, 2021.
- Hart N, Rantalainen T et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology, and measurement. *J Musculoskelet Neuron Interact* 20; 347, 2020.
- Hasegawa Y, Schneider P et al. Estimation of the architectural properties of cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Osteopor Int* 11; 36, 2000.
- Heino T et al. Evidence for the role of osteocytes in the initiation of targeted remodeling. *Technol Health Care* 17; 49, 2009.
- Hillam R, Goodship A, Skerry T. Peak strain magnitudes and rates in the tibia exceed greatly those in the skull: An in vivo study in a human subject. *J Biomech*, doi10.1016/j.biomech.2015.06.21, 2015.
- Hinton P et al. In vivo osteocyte mechanotransduction: Recent developments and future directions. *Curr Osteoporos Rep*, doi 10.1007/s11914-018-0485-1, 2018.
- Hughes J, Boussein M et al. The role of adaptive bone formation in the etiology of stress fractures. *Exp Biol Med* 242; 897, 2017.
- Jansen K et al. A guide to mechanobiology: Where biology and physics meet. *Biochim Biophys Acta* 1853; 3043, 2015.
- Jepsen K. Functional interactions among morphologic and tissue quality traits define bone quality. *Clin Orthop Relat Res* 469; 2150, 2011.
- Jepsen K et al. Biological constraints that limit compensation of a common skeletal trait variant lead to inequivalence of tibial function among healthy young adults. *J Bone Miner Res* 26; 2872, 2011.
- Jepsen K, Andarawis-Puri N. The amount of periosteal apposition required to

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

maintain bone strength during aging depends on adult bone morphology and tissue-modulus degradation rate. *J Bone Miner Res* 27; 1916, 2012.

- Jilka R, O'Brien C. The role of osteocytes in age-related bone loss. *Curr Osteoporos Rep*, doi 10.1007/s11914-016-0297-0, 2016.

- Kameo Y, Sakano N, Adachi T. Theoretical concept of cortical to cancellous bone transformation. *Bone Rep* 12; 100260, 2020.

- Kamer L et al. Bone mass distribution of the distal tibia in normal, osteopenic, and osteoporotic conditions: An ex-vivo assessment using HR-pQCT, DXA, and computational modeling. *Calcif Tiss Int* 99; 588, 2016.

- Karlsson M et al. An increase in forearm cortical bone size after menopause may influence the estimated bone mineral loss - A 28-year prospective observational study. *J Clin Densitom*, doi 10.1016/j.jocd.2015.01.006.

- Kirby T, Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular mechanosensor. *Nat Cell Biol* 20; 373, 2018.

- Lanyon L et al. Mechanically adaptive bone remodelling. *J Biomech* 15; 141, 1982.

- Lanyon L. Functional strain in bone tissue as an objective and controlling stimulus for adaptive bone remodelling. *J Biomech* 20; 1983.

- Lanyon L, Rubin C. Static vs dynamic loads as an influence on bone remodelling. *J Biomech* 17; 897, 1984.

- Lazenby R. Porosity-geometry interaction in the conservation of bone strength. *J Biomech* 19; 257, 1986.

- Lewis K. Osteocyte calcium signalling - A potential translator of mechanical load to mechanobiology. *Bone* 153; 116136, 2021.

- Li X et al. New advances in osteocyte mechanotransduction. *Curr Osteoporos Rep* 19; 101, 2021.

- Luo Y. Bone mineral density averaged over a region of interest on femur is affected by age-related change of bone geometry. *Osteoporos Int* 29; 1419, 2018.

- Luo Y. Age-related periosteal expansion at femoral neck among elderly women may maintain bending stiffness, but not femoral strength. *Osteoporos Int* 31; 371, 2020.

- Luu Y, Rubin C et al. Mechanical signals as a non-invasive means to influence mesenchymal cells fate, promoting bone and suppressing the fat phenotype. *Bonekey Osteovis* 6; 132, 2009.

- Lyritis G. Humble bones. From skeletogenesis to the Utah paradigm of skeletal physiology. *J Musculoskelet Neuron Interact* 18; 281, 2018.

- Mantila Roosa S, Liu Y, Turner C. Alternative splicing in bone following mechanical loading. *Bone*, doi 10.1016/j.bone.2010.11.006, 2010.

- Martin D et al. Determination of mechanical stiffness of bone by pQCT measurements: correlation with non-destructive mechanical four-point bending test data. *J Biomech* 37; 1289, 2004.

- Martin R, Atkinson P. Age- and sex-related changes in the structure and strength of the human femoral shaft. *J Biomech* 10; 223, 1977.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Mellon S, Tanner K. *Bone and its adaptation to mechanical loading: a review. Int Mater Rev* 57; 235, 2012.
- Milne N. *Curved bones: An adaptation to habitual loading. J Theor Biol* 407; 18, 2016.
- Mittag U, Kriechbaumer A, Rittweger J. *Torsion – An underestimated form shaping entity in bone adaptation? J Musculoskelet Neuron Interact* 28; 407, 2018.
- Mosley J, Lanyon L et al. *Strain magnitude related changes in whole bone architecture in growing rats. Bone* 20; 191, 1997.
- Mosley J, Lanyon L. *Growth rate rather than gender determines the size of the adaptive response of the growing skeleton to mechanical strain. Bone* 30; 314, 2002.
- Nakashima T et al. *Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. Nat Med*, doi 10.1038/nm.2452 (ver comentario de D Killok, 'Osteocyte RANKL in bone homeostasis: a paradigm shift?' *Nat rev Rheumatol* 7; 619, 2011).
- Negri A, Barone R, Lombas C, Bogado C, Zanchetta JR. *Evaluation of cortical bone by peripheral quantitative computed tomography in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Hemodial Int* 10; 351, 2006.
- Nishiyama K, Macdonald H, McKay H et al. *Cortical porosity in boys compared with girls at the distal radius and distal tibia during pubertal growth: an HR-pQCT study. J Bone Miner Res* 27; 273, 2011.
- Ozcivici E, Rubin C et al. *Mechanical signals as anabolic agents in bone. Nat Rev Rheumatol* 6; 50, 2010.
- Pagnotti G, Thompson W, Guise T, Rubin C. *Suppression of cancer-associated bone loss through dynamic mechanical loading. Bone* 150; 115998, 2021.
- Pavalko F, Burr D, Turner C et al. *A model for mechanotransduction in bone cells: The load-bearing mechanosomes. J Cell Biochem* 88; 104, 2003.
- Pivonka P, Park A, Forwood M. *Functional adaptation of bone: The mechanostat and beyond. En: Multiscale Mechanobiology of Bone Remodeling and Adaptation, CISM Int Ctr for Mech Sci Series, Vol 578, 2017.*
- Plotkin L, Bellido T. *Beyond gap junctions: Connexin43 and bone cell signalling. Bone* 52; 157, 2013.
- Plotkin L, Mathov I, Aguirre J, Parfitt A, Manolagas S, Bellido T. *Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins, Src kinases, and ERKs. Am J Physiol Cell Physiol* 289; C633, 2005.
- Rezaei A, Dragomir-Daescu D. *Femoral strength changes faster with age than BMD in both women and men: a biomechanical study. J Bone Miner Res* 30; 2200, 2015.
- Riggs B, Melton L et al. *Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. J Bone Miner Res* 19; 1945, 2004.
- Robling A, Allen M, Bellido T, Harris S, Turner C et al. *Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost-Sclerostin. J Biol Chem* 283; 5866, 2008.
- Robling A, Turner C. *Mechanical signaling for bone modeling and remodeling. Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 19; 319, 2009.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Rosa N et al. *From mechanical stimulus to bone formation: a review. Med Eng Phys* 37; 719, 2015.
- Rubin C, Lanyon L. *Regulation of bone formation by applied dynamic loads. J Bone Joint Surg A* 66; 397, 1984.
- Rubin C, Lanyon E. *Dynamic strain similarity in vertebrates: an alternative to allometric limb bone scaling. J Theor Biol* 104; 321, 1984.
- Rubin C, Lanyon L. *Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. Calcif Tiss Int* 37; 411, 1985.
- Rubin C, Lanyon L. *Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodeling in bone. J Orthop Res* 5; 300, 1987.
- Rubin C et al. *Functional strains and cortical bone adaptation: epigenetic assurance of skeletal integrity. J Biomech* 23(S1); 43, 1990.
- Rubin C, McLeod K. *Promotion of bony ingrowth by frequency-specific, low-amplitude mechanical strain. Clin Orthop Relat Res* 298; 165, 1994.
- Ruff C, Hayes W. *Sex differences in age-related remodeling of the femur and tibia. J Orthop Res* 6; 886, 1988.
- Ruff C et al. *Who's afraid of the Big Bad Wolff? 'Wolff's Law' and bone functional adaptation. Am J Phys Anthropol* 129; 484, 2006.
- Russo C, Seeman E et al. *Structural adaptations to bone loss in aging men and women. Bone* 38; 112, 2006.
- Sasaki F et al. *The regulation of RANKL by mechanical force. J Bone Miner Metab*, doi 10.1007/s00774-020-01145-7, 2020.
- Schaffler M et al. *Osteocytes: Master orchestrators of bone. Calcif Tiss Int* 94; 5, 2014.
- Schlecht S, Jepsen K. *Functional integration of skeletal traits: An intraskeletal assessment of bone size, mineralization, and volume covariance. Bone* 56; 127, 2013.
- Sugiyama T, Price J, Lanyon L. *Functional adaptation to mechanical loading in both cortical and cancellous bone is controlled locally and is confined to the loaded bone. Bone* 46; 314, 2010.
- Sugiyama T, Lanyon L et al. *Bone's adaptive response to mechanical loading is essentially linear between the low strains associated with disuse and the high strains associated with the lamellar/woven bone transition. J Bone Miner Res* 27; 1784, 2012.
- Suva L et al. *Regulation of bone mass by mechanical loading: Microarchitecture and genetics. Curr Osteoporos Rep* 3; 46, 2005.
- Svejme O, Ahlborg H, Karlsson M. *Changes in forearm bone mass and bone size after menopause. A mean 24-year prospective study. J Musculoskelet Neuronal Interact* 12; 192, 2012.
- Szulc P, Seeman E, Duboeuf F, Sornay-rendu E, Delmas P. *Bone fragility: Failure of periosteal apposition to compensate for increased endocortical resorption in postmenopausal women. J Bone Miner Res* 21; 1856, 2006.
- Tommasini S, Schaffler M et al. *Relationship between bone morphology and bone*

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

quality in male tibias: implications for stress fracture risk. *J Bone Miner Res* 20; 1372, 2005.

- Tommasini S et al. Biological co-adaptation of morphological and composition traits contributes to mechanical functionality and skeletal fragility. *J Bone Miner Res* 23; 236, 2008.

- Trüssel A et al. Toward mechanical systems biology in bone. *Ann Biomed Eng* 40; 2475, 2012.

- Tu X, Delgado Calle J, Burr D, Plotkin L, Bellido T et al. Osteocytes mediate the anabolic actions of canonical Wnt/ β -catenin signaling in bone. *Proc Nat Acad Sci USA* 112; E478, 2015.

- Turner C, Burr D et al. Do bone cells behave like a neuronal network? *Calcif Tiss Int* 70; 435, 2002.

- Turner C, Bellido T, Plotkin L, Kumar N, Robling A et al. Mechanobiology of the skeleton. *Sci Signal* 2, doi 10.1126/scisignal.268pt3, 2009.

- Wang H et al. Interactive effects of various loading parameters on the fluid dynamics within the lacunar-canalicular system for a single osteocyte. *Bone* 158; 116367, 2022.

- Ward K et al. Forearm bone geometry and mineral content in UK women of European and South-Asian origin. *Bone* 41; 117, 2007.

- Wee N et al. The osteocyte transcriptome: Discovering messages buried within bone. *Curr Osteoporos Rep* 19; 604, 2021.

- Weidauer L, Binkley T, Specker B et al. Effect of different collegiate sports on cortical bone in the tibia. *J Musculoskelet Neuron Interact* 12; 68, 2012.

- Weidauer L, Binkley T, Vukovich M, Specker B. Greater polar moment of inertia at the tibia in athletes who develop stress fractures. *Orhtop J Sports Med* 2, doi 10.1177/2325967114541411, 2014.

- Weinkamer R, Kollmannsberger P, Fratzl P. Towards a connectomic description of the osteocyte lacunocanalicular network in bone. *Curr Osteoporos Rep* 17; 186, 2019.

- Willie B et al. Bone adaptation: safety factors and load predictability in shaping skeletal form. *Bone*, doi 10.1016/j.bone.2019.115114, 2019.

- Winwood K, Zioupos P, Currey J et al. Strain patterns during tensile, compressive, and shear fatigue of human cortical bone and implications for bone biomechanics. *J Biomed Mater Res* 79A; 289, 2006.

- Wong A, Meals C, Ruff C. Computed tomographic analysis of the internal structure of the metacarpals and its implications for hand use, pathology, and surgical intervention. *Anat Sci Int*, doi 10.1007/s12565-017-0400-3, 2017.

- Yan Y et al. Osteocyte-mediated translation of mechanical stimuli to cellular signaling and its role in bone and non-bone-related clinical complications. *Curr Osteoporos Rep* 18; 67, 2020.

- Zebaze R, Seeman E et al. Femoral neck shape and the spatial distribution of its mineral mass varies with its size: Clinical and biomechanical implications. *Bone* 37; 243, 2005.

CAPÍTULO 6

**EL *INPUT* Y EL *OUTPUT* DEL MECANOSTATO.
DIRECCIONALIDAD Y RELACIONES
'MÚSCULO HUESO'**



*Cuando se rompe el brazo que alza una tea,
la luz es la que sufre, porque se apaga.*

ALMAFUERTE

SUB ÍNDICE

- 'Niveles de complejidad biológica de estímulos y respuestas en Biomecánica Ósea
- Por qué es tan relevante la direccionalidad
- ¿El peso corporal o la fuerza muscular?
- Relaciones biomecánicas entre fuerza muscular y estructura ósea
- Rangos significativos de strain y respuestas estructurales. El 'factor de seguridad'
- Expresiones visibles de las relaciones 'músculo-hueso' (h/m).
 - I. Relaciones h/m antropométricas, entre las masas ósea y muscular.
 - II. Relaciones h/m biomecánicas, entre la fuerza muscular y la resistencia ósea.
 - III. Relación h/m tomográfico/dinamométrica y cálculo del 'factor de seguridad'
- Repercusiones esqueléticas de la actividad física.
- Interrelaciones sistémicas ('cross-talk') entre músculos y huesos.
- ¿Homeostasis biomecánica exclusiva, o 'algo más'?

NIVELES DE COMPLEJIDAD BIOLÓGICA DE LOS ESTÍMULOS Y RESPUESTAS EN BIOMECÁNICA ÓSEA

La Física clásica estudia las propiedades y manifestaciones de lo que conocemos como 'materia', 'masa', 'energía' y 'fuerza'. De todo ese temario, el subconjunto vinculado con la composición de los átomos en electrones y núcleos con protones y neutrones, y las interacciones entre electrones en el ámbito molecular, se distingue del resto de la Física como *Química*. Los fenómenos asociados a propiedades o manifestaciones de las estructuras vivas corresponden a la Biofísica y a la Bioquímica.

En principio, *todas las respuestas* esqueléticas a estímulos ambientales comprenden reacciones *bioquímicas*, a nivel exclusivamente *molecular*. Sin embargo,

a. los estímulos que las producen pueden ser tanto *bioquímicos* como *biofísicos*, y

b. sus *manifestaciones visibles* pueden expresarse a *cualquiera* de los niveles de complejidad supra-organelares: celular, tisular, orgánico, sistémico, individual, poblacional, comunitario, o ecosistémico; y su naturaleza puede también ser tanto *bioquímica* como *biofísica*¹¹⁶.

Algunas de estas respuestas, manifestadas a nivel individual por los pacientes, interesan a los clínicos, porque pueden también extender su influencia hasta el ámbito social o cultural (nivel poblacional). Osteológicamente, la *forma como se determina biológicamente la eficiencia mecánica de la estructura de un hueso* constituye el fenómeno más importante de este tipo, especialmente en su expresión a *nivel individual* de complejidad.

Aclarémoslo con un ejemplo.

Nunca podríamos generar una tibia o un fémur de conejo dentro de una placa de Petri, aun colocando en ella fragmentos de tejido óseo vivo de tibia o de fémur de conejo. Sin embargo, bien podríamos obtener esos huesos sin matar al conejo, simplemente permitiendo que los esbozos embrionarios de su propia tibia o de su propio fémur se desarrollen naturalmente *in situ*, dentro de su cuerpo

vivo. De hecho, allí su estructura respondería en forma integrada a los estímulos provenientes de los entornos *metabólico* ('formador/ destructor' a-direccional) y *mecánico* ('orientador' direccional) de su organismo en cada sitio esquelético en cuestión.

La diferencia entre la miserable capacidad de producción biológica de la placa de Petri y la maravillosa aptitud bio-generadora de huesos del conejo entero radica, entre otras cosas, en que, en la placa, nunca se podrían desarrollar las necesarias *interacciones direccionales* generadoras de *propiedades emergentes* de la estructura estudiada. Esto jerarquiza a la *direccionabilidad* y a la *rigidez estructural* como determinantes de la 'calidad' (resistencia) ósea a niveles *superiores al tisular*. Se justifica así el tratamiento más profundo

1. de las relaciones entre el *input (strain)* y el *output* (modelación orientada para optimizar *stress*) del mecanostato; y

2. de sus vinculaciones con la *actividad muscular* (interacciones 'músculo/hueso').

De esto se ocupará este Capítulo.

POR QUÉ ES TAN RELEVANTE LA DIRECCIONALIDAD

Parece natural que el desarrollo de la estructura ósea resulte de simples adiciones y sustracciones de tejido, con un 'balance positivo' producto de una nutrición y una insolación suficientes, tal como sucedería con una planta adecuadamente cultivada al aire libre. Sin embargo, esa concepción, fácilmente descartable según la Biología de Sistemas, ignora los mecanismos generadores de la *direccionabilidad espacial* de las estructuras. Los mecanismos de acción de todos los *agentes osteo-activos* conocidos se interpretan erróneamente de la misma manera, 'metabólica', desnaturalizando la definición, el diagnóstico y el tratamiento de las osteopatías fragilizantes.

Las plantas poseen mecanostatos similares a los de todos los demás seres vivos. En zonas de viento fuerte y constante desde el mismo sector, como en nuestra Patagonia, los troncos de muchos árboles *crecen desviados* en el mismo sentido. Correlativamente, su sección

transversal es elíptica, con el diámetro mayor y el correspondiente momento de inercia para flexión (**Figura 3-5, Figura 3-5a, y Figura 3-5b, Capítulo 3**) orientados en esa misma dirección, de forma de *resistir prioritariamente* esa clase de deformación. Además, los tallos y nervaduras de las hojas de todas las plantas están dispuestos según lo requiere el esfuerzo de sostén de sus subestructuras fotosensibles, como 'tratando de mirar al Sol'. Y nada de esto tiene que ver con el grado de insolación *per se*, ni con la nutrición de la planta, ni con la lluvia.

La Osteología ofrece analogías importantes de ese comportamiento estructural 'orientado', que se hacen evidentes en la disposición espacial de la trama trabecular, o en la forma de la diáfisis de un hueso largo. Y esa orientación no tiene nada que ver con el aporte de agua o alimentos, ni con el metabolismo.

Direccionalidad es aquí el concepto primordial (**Figura i-6, Introducción**). Sin ella, es imposible el desarrollo de estructuras biológicas que trabajen soportando *esfuerzos físicos (stress)*, como los discos intervertebrales o los meniscos, las paredes arteriales o las del globo ocular, los ligamentos y las fascias, los cuerpos cavernosos, las orejas, las uñas, o, por supuesto, *los huesos*. Los procesos típicamente *metabólicos*, como la formación de OH-apatita a partir de P y Ca, o las reacciones en cadena originadas por cambios en la actividad del *Wnt*, lo mismo que la glucogenólisis hepática o la síntesis de ácidos grasos, *no* proceden 'dirigiéndose hacia la izquierda o hacia la derecha, ni hacia arriba o hacia abajo', del sitio en el que tienen lugar. En cambio, la remoción osteoclástica y la reposición osteoblástica del tejido mineralizado trabecular o cortical de los huesos móviles, *sí ocurren* con predominancia hacia la derecha, o hacia la izquierda, o hacia adelante o hacia atrás, dentro de cada sección ósea, según la *direccionalidad* de la estimulación mecánica impuesta por el *uso* del esqueleto. Y, naturalmente, el diseño del hueso sólo puede ser orientado a través de gradientes locales *biofísicos* de *strain*, especialmente *direccionados*. Técnicamente, podríamos decir que los fenómenos *bioquímicos* (representables por magnitudes *escalares*, que no conllevan direccionalidad) *respetan la simetría del espacio (no dependen de la dirección)*; mientras que los fenómenos *biofísicos* (representables por magnitudes *vectoriales*, que son *necesariamente direccionales*), '*rompen*' esa simetría (no se manifiestan por igual en cualquier dirección).

Este concepto es importante, tanto para el *individuo* portador del esqueleto enfermo, como para el osteólogo que debe estudiarlo. Varios ejemplos basados en fenómenos ya referidos lo mostrarán claramente:

a. La diferenciación embrionaria de una célula mesenquimática a una generadora de tejido orientado a desarrollar una osificación membranosa o endocondral, depende de la forma de estimulación mecánica predominante en su entorno (**Figura 4-1, Capítulo 4**).

b. En el proceso de formación ósea, la direccionalidad de las fibras colágenas segregadas por los osteoblastos siempre tiende a respetar la orientación del *stress* predominante, determinado por las tracciones propias del entorno local, otorgándole de entrada al tejido mineralizado 'sólido' una orientación funcional interna (**Figura 2-13, Capítulo 2**). Gracias a esta condición, el tejido resulta luego *anisotrópico* ('direccionado') en el sentido conveniente, porque resiste mejor las cargas a lo largo que al través de sus fibras.

c. En huesos embrionarios, también dependen del entorno mecánico **1.** la velocidad de la sustitución de la spongiosa primaria tramada por spongiosa secundaria lamelar, que se da durante la remodelación del tejido dentro del molde cartilaginoso en la osificación endocondral, y **2.** la eficiencia mecánica del revestimiento concéntrico de esta spongiosa por tejido compacto también lamelar cuando el hueso empieza a crecer en largo (modelación embrionaria del tejido cortical, o 'crecimiento en ancho'; **Figura 3-4, Capítulo 3**).

d. En el esqueleto adulto, el permanente rediseño de las tramas trabeculares, por remodelación en forma de lagunas de Howship y *minimodeling* productivo; y el de las secciones diafisarias, por *drifts* modelatorios (**Figura 3-1, Capítulo 3**), que tienen lugar durante el crecimiento, están orientados por vectores locales de deformación dependientes del uso mecánico.

e. Huesos de distintas partes del cuerpo (peroné, cráneo, mandíbula) tienen osteocitos *morfológicamente adaptados* según la clase de deformaciones usuales que les corresponde sensar: planos y 'estrellados' en el cráneo, alargados longitudinalmente en el peroné, etc. La resultante *disposición direccionalmente específica* de la membrana osteocítica en cada caso tiende a *homogenizar, en el entorno celular, la magnitud* de esos estímulos usuales de un hueso

al otro, *minimizando su dependencia regional* para cualquier modo usual de deformación.

f. En cualquier hueso móvil, el *desuso* determina indefectiblemente la remoción del tejido mineralizado, por remodelación con balance negativo, en el sitio correspondiente (*'hueso que no trabaja, se orina'*).

g. La evaluación no-invasiva de la resistencia ósea es más aproximada cuando se la estima *direccionalmente*, en función de indicadores de la *distribución* del tejido mineralizado, sensibles a la orientación de la estimulación mecánica, que cuando se lo hace en forma no-direccional, por su grado de *mineralización*, que es insensible a esa direccionalidad.

h. Como veremos más abajo, los efectos beneficiosos de la actividad física sobre la estructura ósea casi siempre son de orden geométrico, *direccional*, y estrictamente localizados, con alta especificidad del sitio óseo y de la clase de variable afectada; y los efectos de la inactividad, durante la cual se carece de una direccionalidad orientadora, *no son* simétricamente opuestos a ellos.

De paso, destaquemos que las principales fuentes naturales de estimulación mecánica del esqueleto (ambas *direccionales*) son el *porte del cuerpo* y las *contracciones musculares*. A los efectos de este libro, importa definir *cuál de estos dos determinantes es más relevante* para el desarrollo de la resistencia ósea en la especie humana.

¿EL PESO CORPORAL, O LA FUERZA MUSCULAR?

La asociación entre 'músculos fuertes' y 'huesos robustos' forma parte del acervo popular. Esto sugiere, más técnicamente, una relación mecánica, del tipo

Esfuerzo --> estructura.

Sin embargo, esa asociación no es fácil de explicar científicamente. De hecho, la relación entre las 'robusteces' de huesos y músculos podría también interpretarse como una de tantas asociaciones *alométricas* o *antropométricas* (*'que surgen de las proporciones*

anatómicas naturales entre las distintas partes del cuerpo), que están determinadas morfogenéticamente a nivel de especie y de individuo, sin intervención obligada del trabajo de los músculos.

Además, es conocido que la abundante musculatura de los *body-builders* no desarrolla huesos tan fuertes como la de los *weight-lifters*. Y sobran ejemplos de genopatías que incrementan el volumen muscular sin afectar al esqueleto en animales y humanos, y de endocrinopatías que alteran la natural asociación alométrica entre músculos y huesos, sin recurso a factores biomecánicos. También es corriente observar un *desfasaje temporal* entre las variaciones que suponemos asociadas entre los cambios musculares (más rápidos) y los óseos (más lentos) que caracterizan a estas interrelaciones.

Tratemos de explicar, entonces, por qué, pese a esos ejemplos aparentemente contradictorios, la asociación natural entre la 'robustez' (fuerza) muscular y la 'robustez' (resistencia) ósea tendría raíces genuinamente *biomecánicas*, antes que antropométricas.

Aún pensando biomecánicamente, podemos equivocarnos si concebimos la asociación músculo-hueso como una simple solución a la *necesidad de porte* del peso del cuerpo. De hecho, estaríamos desestimando los brazos y la cabeza de los bípedos, cuyos huesos respetan la asociación 'esfuerzo-estructura', aunque no 'porten' nada. De todos modos, está justificada la distinción clínica entre esqueleto 'portante' y 'no portante', según veremos luego.

Además, ese razonamiento no está completo: por sobre la obvia influencia del porte del peso del cuerpo, existe una relación de *fuerzas* entre esa carga y las contracciones musculares, que puede llegar hasta 5 a 1 a favor de la musculatura, *aun en el esqueleto no-portante*. Esto ocurre porque las *palancas* óseas multiplican los efectos de la fuerza muscular sobre los huesos, como una influencia mecánica más, en forma *independiente* del porte.

Para colmo, los bípedos 'disfrutamos' de una abrumadora *inadecuación* de los brazos de palanca que disponemos para efectuar muchos de nuestros movimientos, tal vez derivada de (*¿la participación 'perniciosa' de?*) la Evolución; una cuestión que discutiremos en el **Capítulo 9**. El problema está contemplado en los 3 ejes de la **Figura i-7d** de la **Introducción**, de los cuales el más importante es aquí el Filogenético. No es difícil 'justificar' el saldo relativamente desfavorable para el

aparato locomotor que resultó de la selección prioritaria de algunas relaciones funcionales y posturales al adquirirse la bipedestación. Baste comprender, por caso, el alto 'valor selectivo' de la elevación de la cabeza y la liberación de los brazos en el fenotipo bípedo. Ese desarrollo *debe haber compensado, y tal vez superado*, selectivamente hablando, al problema de no lograr una aceptable readaptación de los nuevos brazos de palanca del hombro y de la cadera, heredados de los ancestros cuadrúpedos, a la nueva posición habitual y a las inevitables variaciones de sus funciones de porte. Pero esto es otra cuestión, de la que también nos ocuparemos luego. Sintetizando, por ahora:

La musculatura es un determinante más fuerte que el porte del peso corporal de las cargas máximas que los huesos soportan cada día.

Y esas cargas máximas son, a la postre, las que mejor orientan la 'optimización cibernética automática' del arreglo estructural que provee el mecanostato (**Capítulo 5**).

De todos modos, la demostración científica de la influencia *independiente* de la musculatura sobre el desarrollo estructural óseo no estaría completa. En consonancia con la reciente síntesis elaborada por David Burr de las principales evidencias al respecto, se constituyó una sociedad científica internacional específica para estudiarlas, junto con las interrelaciones neuromusculares: la *International Society of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* (ISMNI - www.ismni.org), que editó una revista especializada: el *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* (JMNI), a cuya fundación y a su primer Directorio nuestro Grupo contribuyó.

Todavía no se ha terminado de demostrar una influencia predominante de la fuerza muscular por sobre la de cualquier otro determinante de la estructura ósea *en cualquier región* del esqueleto. De hecho, en la cabeza, en la cara (salvo mandíbulas), y en los huesecillos del oído, esa influencia parece no existir. Sin embargo, hay evidencia creciente de que la tracción sistemática de la musculatura sobre el punto de su inserción en cualquier hueso *móvil* (entesis), así como el accionar de las palancas óseas determinadas en cada movimiento articulado, inducen cambios biomecánicos adaptativos *naturalmente positivos* sobre su estructura. A continuación, trataremos de fundamentar mejor esa idea.

RELACIONES BIOMECÁNICAS ENTRE FUERZA MUSCULAR Y ESTRUCTURA ÓSEA.

La **Figura 6-1** esquematiza las transferencias y transducciones energéticas involucradas en las relaciones *biomecánicas* entre músculos y huesos. Las contracciones de la musculatura que afectan a un hueso deben analizarse dentro de la organización neuromuscular del sujeto a nivel de complejidad de *sistema*. Destaquemos que esa condición *no se corresponde* con casos de caídas o traumas.

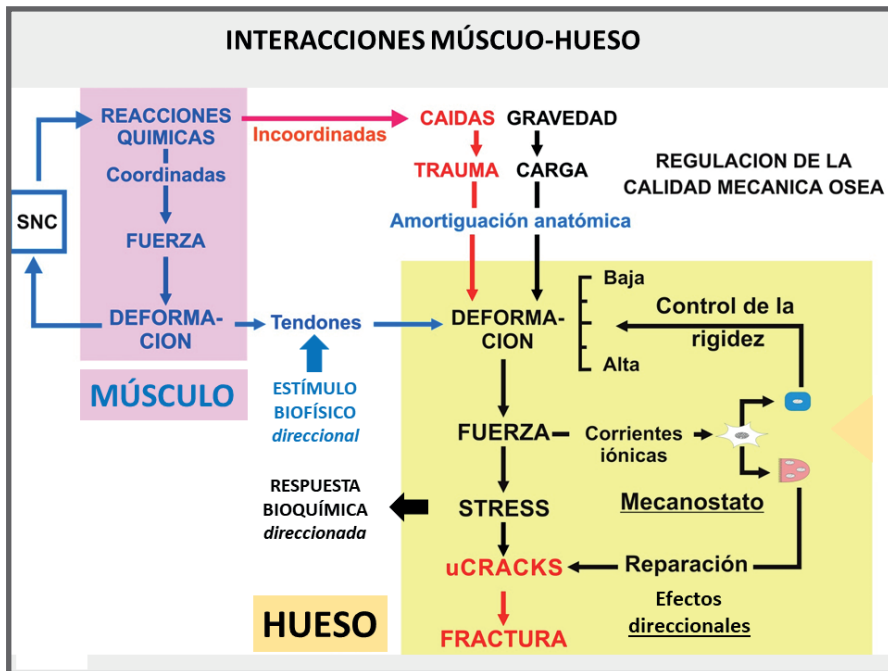


Figura 6-1. Interacciones biomecánicas entre músculos y huesos, enfocadas en la cooperación biofísico-bioquímica involucrada y en la importancia de la *di* reccionalidad.

Una contracción muscular *coordinada* consiste en la *transducción normal* de energía química a energía contráctil dentro de las fibrillas musculares. Esa energía, a su vez, es transmitida como *energía de estiramiento* a los componentes estructurales musculares 'fibrosos *no* contráctiles', que normalmente son muy *elásticos*. La energía almacenada elásticamente en esas estructuras se disipa inmediatamente como fuerza de tracción ejercida en forma concentrada sobre el tendón. El tendón, que es muy poco deformable, y

muy resistente a la tracción por unidad de sección (*stress*), retransmite directamente ese esfuerzo al hueso a través de la correspondiente inserción (*entesis*). Otras veces, la tracción muscular es ejercida sobre superficies óseas de inserción más o menos amplias, sin necesidad de tendones; pero las relaciones biomecánicas referidas se cumplen de la misma forma, según demostraremos luego.

La tracción, sea ejercida a través de tendones o directamente sobre el área de inserción del músculo, determina una deformación relativa (*strain*) en la estructura del hueso entero, que genera una *distribución irregular* de la fuerza transmitida por unidad de área ósea transversal (*stress*). Esta distribución resulta de la *disposición espacial* de los elementos estructurales resistivos del hueso. Pero, cualquiera fuera la deformación producida, si alcanza una magnitud local suficiente, es sensada por los osteocitos, y *transducida nuevamente a energía química* para la producción y liberación de las moléculas mensajeras del *mecanostato* cuyo papel se describió en el **Capítulo 5**.

Este mecanismo parece constituir el principal recurso aferente, si no el único, para que el mecanostato pueda controlar localmente la rigidez estructural de cada hueso.

Las cargas ejercidas sobre el hueso podrían también resultar *perjudiciales* para la estructura, si su valor fuera *excesivo* al punto de ocasionar *microdaño* y *fatiga* del material mineralizado. En casos excepcionales, como electroshocks o contracturas tetánicas, las cargas producidas por la musculatura pueden llegar hasta a *fracturar los huesos*. Para Clinton Rubin y Dennis Carter, los *inputs* naturales más relevantes para el mecanostato son las contracciones usuales de *mayores magnitudes, y/o con una mayor frecuencia de producción, y/o efectuadas a mayor velocidad* (impacto). Las *variables óseas afectadas* de esta forma son dos, con muy distintas connotaciones, como anticipáramos en la **Figura 5-6, Capítulo 5**:

1. el *diseño* del hueso, cuya variación constituye un efecto biomecánicamente *muy* relevante, y *controlado* por el sistema; y
2. la *masa* de tejido mineralizado, que variará solamente en función de lo requerido para la manifestación de (1), como un resultado *colateral*, biomecánicamente *no* relevante en forma directa, y *no controlado* por el sistema.

La estimulación mecánica afecta relativamente poco, en forma directa, la *calidad mecánica* del tejido mineralizado (rigidez y tenacidad intrínsecas). Pero una estimulación mecánica moderada *previene* efectivamente cualquier exceso de remodelación en modo 'desuso', que podría deteriorar esa calidad por exceso de microporosidad cortical. El estímulo mecánico reiterado, aunque no fuera demasiado intenso, puede también producir microdaño ('fatiga' del tejido óseo), según lo mostraremos más abajo. Ese fenómeno puede, a su vez, 'despertar' el trabajo remodelatorio Haversiano orientado a su reparación (*'targeted remodeling'*), que contribuye, por su lado, al mantenimiento de la integridad mecánica del hueso, con independencia del mecanostato tradicional. Esto no quita que el proceso induzca también un aumento de la microporosidad intra-cortical, pero también de las líneas de cemento de los sistemas de Havers, que, como se explicó antes, pueden operar deteriorando y mejorando, respectivamente, la tenacidad del tejido y del hueso. El resultado de esta estimulación dependería, entonces, de la *suma integral de los impactos mecánicos* de estos efectos independientes en cada instancia.

En líneas generales, la estimulación *cíclica reiterada* del hueso puede producir una acumulación de *microdaño* sin reparar, que puede originar *per se* una fragilidad local. Esto es lo que conocemos como *fatiga ósea*, y es el principal condicionante y determinante de las llamadas 'fracturas por stress'¹¹⁷.

Ahora sí, las influencias musculares y las deformaciones producidas por el uso mecánico del hueso parecen *realmente importantes* para el desarrollo y el mantenimiento de todas las propiedades estructurales óseas. La **Figura 5-5, Capítulo 5**, muestra la interacción de las *contracciones musculares regionales* en el esquema de la determinación de las 'calidades' del tejido óseo, del diseño óseo, y del hueso-órgano por el mecanostato.

La pregunta surge, ahora:

¿A qué niveles de deformación ósea producida por el uso tienen lugar esas interacciones?

RANGOS SIGNIFICATIVOS DE STRAIN Y RESPUESTAS ESTRUCTURALES - EL 'FACTOR DE SEGURIDAD'

Lo antedicho señala la importancia de la *deformabilidad* (o de su inversa, la *rigidez*) en Biomecánica Ósea y en Osteología. Esta es, justamente, una buena razón para que la *rigidez estructural* sea la *única propiedad ósea conocida* para la que se haya demostrado un *sistema regulatorio retroalimentado*, como el mecanostato, en todos los huesos de todos los vertebrados.

El rango de deformaciones óseas relativas ($\Delta L/L$) dentro del cual se manifiestan todos los fenómenos mecánicos, desde situaciones de completa inactividad hasta la producción de fracturas traumáticas, es *muy pequeño*. Para el hueso compacto (cortical), comprende desde 0 hasta 20.000 *microstrains* (20.000 millonésimos, ó 20 milésimos, ó 2.0% de la longitud ósea de reposo; **Figura 6-2**). Dentro de ese rango, el valor de *strain* producido normalmente en esfuerzos fisiológicos *extremos* (2.000 *microstrains*, 2 milésimos, ó 0.2% de la longitud de reposo) tiende a mantenerse *muy lejos* de los 20.000 *microstrains* (20 milésimos, ó 2% de deformación) que *producirían indefectiblemente una fractura*.

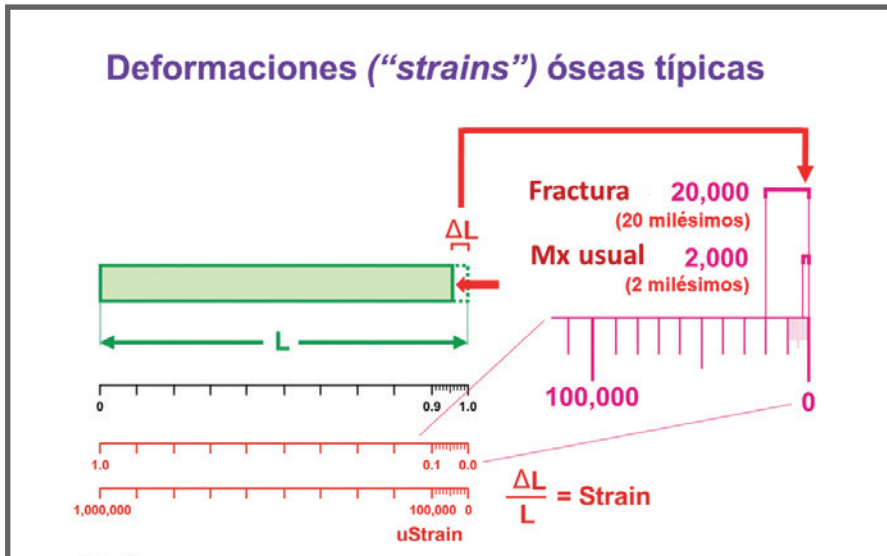


Figura 6-2. Rango de deformaciones relativas (strains) que normalmente soporta un hueso, y valor crítico del mismo que indefectiblemente lo rompería.

La relevancia de la *deformabilidad* para la integridad mecánica ósea puede analizarse desde dos puntos de vista:

1. el de las respuestas naturales del mecanostato al uso mecánico cotidiano normal, excesivo o reducido del esqueleto, y
2. el del llamado ‘factor de seguridad’.

Veámoslos por separado.

- **El mecanostato y el uso cotidiano del esqueleto.**

El *input* del mecanostato (intensidad de las deformaciones sensadas últimamente) es el determinante de los disparos de la modelación productora o de la remodelación en modo ‘desuso’ destructora de tejido en base a la existencia de niveles históricos fijos de deformaciones recientes. Existen valores ‘límite’ de ese *input* que los osteocitos ‘reconocen como *señales de error*’, constituyéndose en árbitros de esos disparos. Esos valores se consideran los *setpoints* del sistema para los correspondientes disparos. La **Figura 6-3** muestra el balance positivo (hacia arriba) o negativo (hacia abajo) de masa mineralizada (o de resistencia, según el caso) que produce el mecanostato, en función

de la magnitud de las deformaciones históricamente registradas por los osteocitos, expresadas en *microstrains* (eje horizontal). Dentro del rango posible de esas deformaciones, se indican los tres niveles de *setpoint* que corresponden a las 3 'deformaciones mínimas efectivas' (*minimum effective strains* de Frost, *MES*): 700, 1.500-2.000 y 3.000 *microstrains*, que separan lo que él llamó las 4 *ventanas de strain*: de *desuso*, de *confort*, de *sobrecarga moderada*, y de *sobrecarga excesiva*.

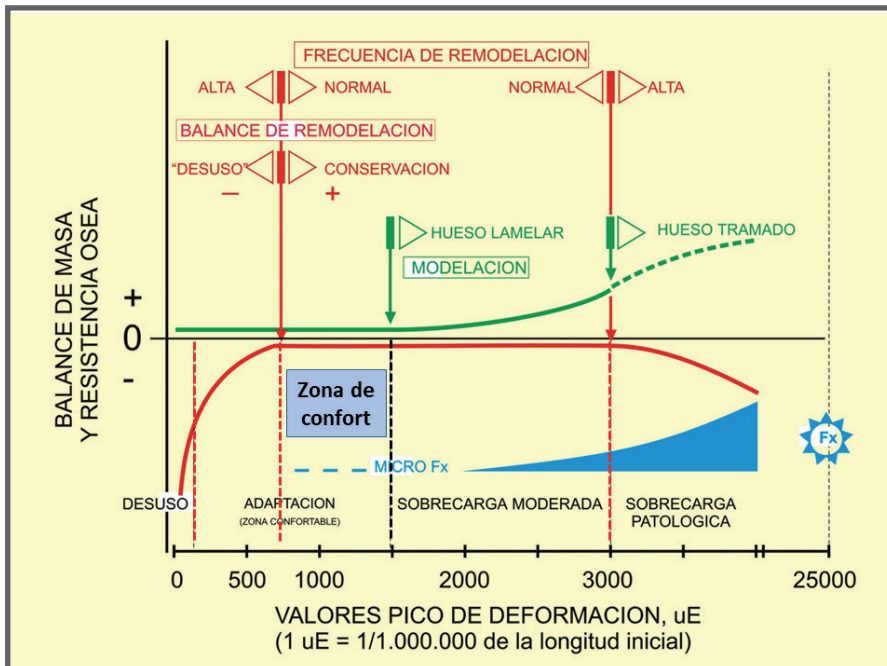


Figura 6-3. Balance de masa o de resistencia ósea resultante de la modelación o la remodelación inducidas por las respuestas celulares óseas al entorno mecánico.

Se distinguen las siguientes respuestas independientes, modelatorias y remodelatorias, en concordancia con las ventanas de *strain*:

- Ventana de *desuso*: Por debajo de los 700 *microstrains* (0.07%), y muy críticamente por debajo de 100 (0.01%), las deformaciones se detectan como 'demasiado bajas', y se dispara localmente la destrucción ósea osteoclástica. Este nivel de deformación se considera una 'señal de error por defecto', que constituye el umbral de disparo para la *remodelación 'en modo desuso'*, *perdedora* de hueso. Esa respuesta es 'compensadora' (o, mejor, 'correctora'), de una posible *alta* rigidez o de un posible *exceso relativo de tejido*.

Importante: el sistema *no distingue* entre esas dos condiciones, porque sólo *sensa deformaciones*.

- Ventana de *confort*, o de *adaptación*: Entre los 700 y los 1.500-2.000 microstrains (0.07 a 0.15-0.20%) queda establecida una *zona de 'confort'* para el sistema. Dentro de ella no se inducen modificaciones de la formación ni de la destrucción de hueso, con los osteocitos, blastos y clastos en reposo *respecto de esta clase de estimulación*. Es decir: independientemente de lo que induzcan por su cuenta el entorno *endocrino-metabólico* del sistema, o un proceso patológico.

- Ventana de *sobreuso moderado*: Por encima de 1.500-2.000 *microstrains* (0.15-0.20% de deformación) y hasta los 3.000, las deformaciones se detectan como como señales de error 'demasiado altas' (sobreuso), y determinan el disparo local de una *modelación productiva*: formación ósea lamelar osteoblástica, 'compensadora' de la baja rigidez, sea ésta determinada por un verdadero sobreuso, o por un déficit local relativo de tejido (de nuevo, el sistema *no distingue* entre esas dos condiciones).

- Ventana de *sobreuso excesivo*, o de *microdaño*: Por encima de los 3.000 microstrains (0.30% de deformación), las deformaciones estimulan la formación de un modo acelerado y excesivo, que puede resultar peligroso. De hecho, se puede producir *hueso tramado*, y también puede ocurrir microdaño, por exceso de strain local, con formación de *concentradores de stress*, que pueden llegar a configurar una *fatiga* del hueso¹⁷.

De la observación de la **Figura 6-3** surgen algunas deducciones interesantes:

1. El esquema *no es simétrico*: Las curvas de respuestas modelatoria y remodelatoria son *independientes*, y no varían exactamente *en espejo*. Es decir: los correspondientes procesos aditivos y destructivos de hueso descritos en el esquema *no están acoplados*.

2. La respuesta 'global' del sistema es *sigmoidea* (no lineal), debido naturalmente a la existencia de la 'zona de confort' y a la forma exponencial, de distintos signos, de las respuestas celulares modelante y remodelante.

3. La respuesta *modelatoria formadora* del sistema, tiene una pendiente positiva *menos acentuada* que la de la respuesta destructora. Es decir, que la *respuesta global* del sistema a las deformaciones es también *asimétrica*: es más fácil y rendidor *impedir la remoción* de hueso, desempeñando simplemente una actividad *normal* como tratamiento de una hipoactividad (*'hueso que no trabaja, se orina'* - pero, si trabaja, se queda), que conseguir que el sistema añada hueso mediante una estimulación mecánica producto de una actividad física importante.

4. La existencia de un espacio de 'confort' para el sistema, dentro del cual sus efectores no operan en ningún sentido, le adjudicaría al mismo una modalidad de trabajo del tipo *sí/no (Introducción)*; pero la forma de trabajo cuando le corresponde actuar es del tipo *integral*. De hecho, lo que últimamente se controla es una propiedad ósea *en función del uso histórico*, que es *variable a lo largo del tiempo*. El sistema sería capaz de detectar el exceso o el déficit *acumulados* después de un cierto período, y responder en consecuencia, hasta nivelarlos. Sin embargo, según la **Figura 5-4, Capítulo 5**, el régimen de funcionamiento del mecanostato podría también considerarse *proporcional o diferencial*, como el que muestran los sistemas reguladores de la glucemia o la calcemia (**Figura i-9c, Introducción**). Esta 'multiplicidad operativa' se debería a la participación de *varios elementos distintos* en el sistema, que se manifiestan a diferentes niveles de complejidad simultáneamente, y que podrían no funcionar todos en cada instancia.

De todos modos, este esquema de estímulo-respuesta, referido únicamente a la *magnitud* de los *strains* soportados, *no es biomecánicamente completo*. Para interpretar debidamente los efectos del *strain* sobre el esqueleto debemos tener en cuenta también su *tasa o velocidad de producción* (grado de *impacto*, en microstrains/segundo), su *frecuencia* (efecto *cíclico*, en Hertz) y su *distribución espacial* (incluyendo *gradientes*, en Δ -microstrains/cm) en el hueso afectado.

Es importante la relación entre la *magnitud* y la *frecuencia* del *strain*, que intentamos esquematizar en la **Figura 6-3a**. Por un lado, porque una estimulación *demasiado reiterada* tiende a *reducir la sensibilidad del mecanostato* para la detección de nuevas deformaciones,

dando lugar a la llamada 'acomodación celular'. Y por otro, porque se producen las siguientes interacciones alternativas entre ambas propiedades del *strain*:

- Si la *magnitud* es *alta*, pero la *frecuencia* es *baja* (como en los ejercicios de impacto) se produce *adaptación*.
- Si la *magnitud* es *baja*, pero la *frecuencia* es *alta* (como en la vibración corporal inducida), también se produce *adaptación*.
- Si *ambas*, *magnitud* y *frecuencia*, son *bajas*, se favorece la *destrucción* de hueso.
- Si *ambas* son *altas*, el exceso de estimulación facilita la producción de *microdaño*.

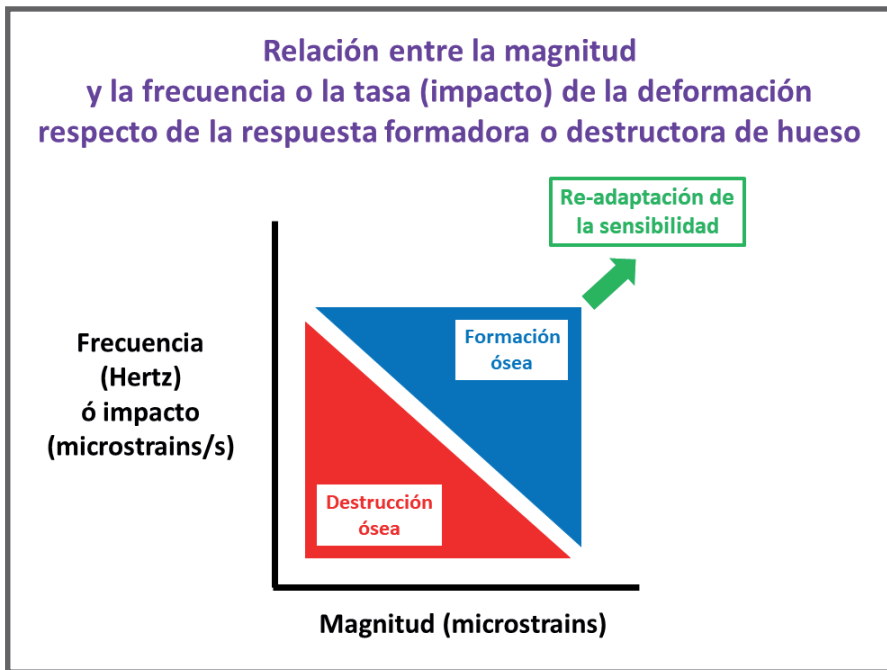


Figura 6-3a. Relación esquemática entre la magnitud (x) y la frecuencia o el impacto (y) del *strain* producido sobre la estructura ósea y la modalidad formadora o destructora de la respuesta esperable sdl mecanostato.

Curiosamente, el *volumen* de *strain* no influye en la adaptación, porque tiende a *reducir la sensibilidad* del sistema. Más vale un alto impacto inicial que una sucesión de cargas menores iterativas. En la práctica, la sensibilidad a la deformación en compresión cae un 90% luego de

20-40 ciclos a 2.000 microstrains, y desaparece luego de 100 ciclos, con un período de recuperación de entre 15 segundos y 4 horas.

Notablemente, la *direccionalidad* de la estimulación sensada por los osteocitos *no parece importante* a estos efectos. La situación ideal de estimulación respecto de la adaptación ósea sería la conjunción de *alta magnitud* y *alto impacto* del *strain* (**Figura 6-3a**); y mejor aún si se acompaña de una distribución de tipo *inusual*, o *desbalanceada*.

Sobran ejemplos de la importancia de estos efectos, como la orientación de los desplazamientos dentarios provocados por las ortodoncias, o los *drifts* modelatorios de Frost (**Capítulo 4**) para la realineación de huesos deformados. La práctica diaria verifica esta situación, en congruencia con la condición de Frost de cirujano ortopédico. La **Figura 6-4** muestra un caso extremo de transformación 'fibula pro-tibia' de una diáfisis del peroné que fuera injertada para sustituir a la tibia extirpada por un tumor en un niño, hasta asemejarse a la de la tibia eliminada, luego de 3 años de efectuarse el trasplante.



Figura 6-4. Transformación 'fibula pro-tibia', de la estructura de la diáfisis del peroné, injertada 3 años antes para sustituir a la tibia extirpada por un tumor en un niño.

De todos modos, las respuestas *formativas* del sistema tienden a ser *menos intensas*, respecto del estímulo, que las destructivas (**Figura 6-3**); y hasta pueden resultar contraproducentes, en algunos casos. Como anticipamos, por encima de los 3.000 *microstrains* (0.3% de deformación; 'umbral de microdaño'; *microdamage threshold*), las deformaciones pueden producir resquebrajaduras e inducir las correspondientes remodelaciones reparadoras, que podrían incrementar la microporosidad intracortical, deteriorando la tenacidad del hueso (**Capítulo 4**). Y también se puede disparar la producción de *hueso tramado* (*woven-bone threshold*) por aceleración de la formación ósea. Claro que estos niveles históricos tan altos de deformación sólo podrían alcanzarse mediante recursos bastante agresivos: al menos, tanto como participar activamente en un partido completo de hockey sobre hielo, con abundancia de puntapiés reglamentarios incluidos... *todos los días*.

Pero, por otro lado, en casos de *inactividad total* del esqueleto, las pérdidas por remodelación en modo 'desuso' producidas por historias permanentes de deformaciones máximas usuales por debajo de los 700 *microstrains* (0,07% de deformación), especialmente si no llegasen siquiera a 100 *microstrains* (0.01% de deformación), pueden ser *muy rápidas*.

La inmovilización total del cuerpo provocada por sección medular completa (para- o cuadriplejía), o la ingravidez completa prolongada a que se someten los astronautas, provocan una pérdida catastrófica de masa ósea en tiempos relativamente breves.

La **Figura 6-5** muestra una aproximación grosera del decaimiento exponencial que usualmente se observa, de más del 50% de la DMO densitométrica de la columna lumbar, propio de los pacientes para- o cuadripléjicos, tan pronto como en 3 años. Análogamente, experimentos soviéticos en naves espaciales efectuados hace más de 3 décadas demostraron pérdidas del 45% de DMO de columna en 6 meses en un astronauta ingrávido en reposo, en tanto otro de ellos mantenía su DMO caminando diariamente sobre cinta, anclado elásticamente al piso. La inversión de los roles de ambos individuos ingrávidos (de la cama a la cinta, y viceversa - una cuestión de democracia) durante otros 6 meses deterioró la masa ósea del ejercitado y repuso la del deteriorado, siguiendo simétricas relaciones funcionales.

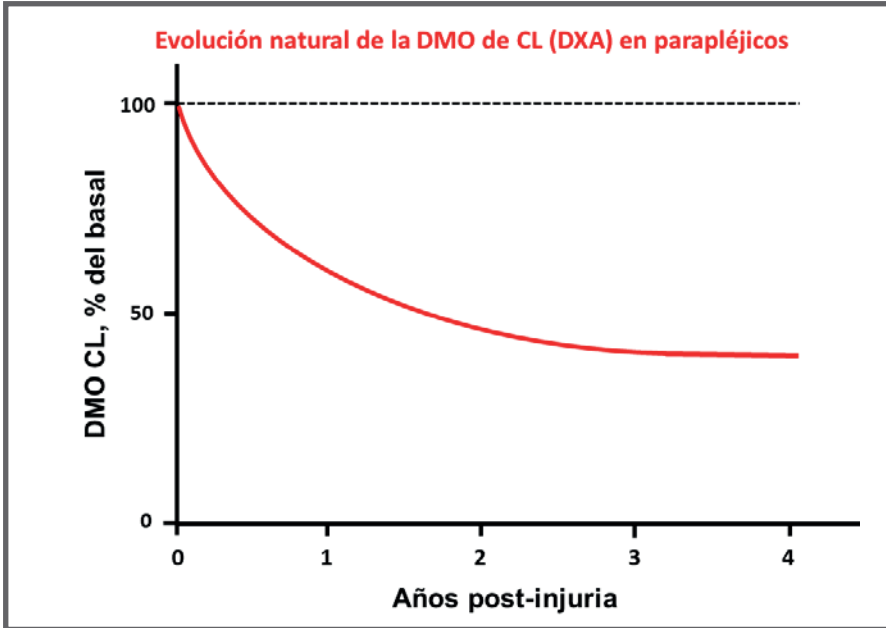


Figura 6-5. Progreso esquemático de la pérdida de masa ósea densitométrica en pacientes crónicamente inmovilizados, inicialmente rápida y luego decreciente hasta neutralizarse hacia los 3 años.

Quizá llamativamente para muchos endocrinólogos y especialistas en osteopatías metabólicas o genéticas, esos efectos esqueléticos no proceden mediados por cambios en ninguna *hormona* 'protectora' ni 'agresora', ni en ningún *gene* 'guardián' ni 'verdugo' de la masa ósea. Simplemente, los huesos móviles sufren las consecuencias de la supresión casi total, seguida de la correspondiente reposición relativa, del *input* del mecanostato. La naturaleza exponencial (no lineal) del decaimiento de la masa ósea que muestra la **Figura 6-5** describe el curioso proceder del sistema. Al principio, la desestimulación total de los osteocitos determina pérdidas *rápidas* de masa mineralizada, por remodelación masiva del esqueleto en 'modo desuso'. Pero luego, al mismo tiempo que la estructura ósea se va debilitando por esas pérdidas (en la medida que resulten críticas para su eficiencia mecánica), también va *aumentando la intensidad de las deformaciones* óseas provocadas por movimientos pasivos de la misma clase (traslado del paciente de la silla a la cama y viceversa, etc.), que en salud hubieran sido mecánicamente irrelevantes. Esto supone una *reestimulación paulatina* de los osteocitos, y una atenuación correlativa de la magnitud de los balances negativos diarios de masa ósea, y

de las señales de error por deformaciones excesivas. Finalmente, el sistema re-adquiere la condición de 'confort' (**Figura 6-3**), aunque a un nuevo nivel de *statu quo*, con huesos *mucho menos rígidos que antes*, pero manteniendo el *setpoint* 'natural' de valor de *strain* para el disparo de señales de error. Esto refleja una *re-adequación* de la eficiencia estructural del esqueleto, mediatizada por el mecanostato. Curiosamente, la masa ósea de cada individuo

1. estaba mantenida, hasta el momento crítico, por el mecanostato;
2. comenzó a perderse rápidamente, por el mecanostato;
3. continuó perdiéndose, pero a tasas cada vez menores, por el mecanostato, y
4. re-adquirió el equilibrio diario 'a otro nivel', también por el mecanostato.

Nótese que lo único que se mantuvo siempre constante en el tiempo, en este ejemplo y en cualquier otro similar, es el *rango de deformaciones relativas* (*input* del mecanostato) y los umbrales de deformación que disparan la modelación productiva o la remodelación destructiva de hueso (*setpoints* del sistema). En todo el proceso *nunca intervino ninguna hormona, ni ningún gene*. Recuérdese bien, entonces:

1. El entorno *cambia*.
2. La estructura *sufre*.
3. El sistema *persiste*.
4. Todo se *readecúa*.

La magnitud de las pérdidas referidas obliga a reflexionar críticamente sobre la referencia, repetida en la literatura, a una *determinación genética de tanto como un 80% de la masa ósea*. Si así fuera, ¿quién se llevó de aquí un 50-60% del total de la masa ósea (densitométrica) en tan poco tiempo, sin 'molestar' a ningún gene? Si todavía persistiera alguna duda, bastaría preguntar a cualquier endocrinólogo, ¿cuánta masa ósea puede perder un paciente sometido a corticoterapia intensa y prolongada (sin perturbar tampoco a ningún gene)?. ¿Quién referiría, para ese caso, un *límite máximo* de pérdidas del 20%, ya que el 80% está 'genéticamente determinado'? La respuesta a este intríngulis es que todo resulta de una *interacción de factores morfogénéticos, mecánicos y humorales*, ninguno de los cuales sobrelleva una 'participación preferencial', de cuya naturaleza nos ocuparemos más adelante (**Capítulo 9**).

- *El mecanostato y el 'Factor de Seguridad'.*

Lo antedicho para los *strains* (deformaciones) es extrapolable con igual criterio a los *stresses* (esfuerzos), para los cuales también existen valores propios de intensidades fisiológicas máximas, y umbrales críticos de fractura. El 'Paradigma de Utah', enmarcado en la Teoría del Mecanostato óseo, propone que la Selección Natural *debe haber favorecido* la supervivencia de individuos con la mejor proporción posible entre el máximo *stress* o *strain* que cada región de cada hueso podría *soportar sin fracturarse*, y el *stress* o *strain* (bastante menor) que soporta habitualmente frente a los *esfuerzos fisiológicos máximos* a que su usuario la somete, con respecto a la misma clase de deformación. Esta concepción implicaría que el nivel de resistencia a la fractura controlado por el mecanostato proveería normalmente un cierto 'factor de seguridad' (*safety factor, SF*) *anti-fractura* para los huesos de cada individuo, con una cierta constancia para su especie, y en forma más o menos homogénea para todos los vertebrados. Un SF se concibe en la práctica como la relación entre 'el nivel de protección *realmente existente*' (obviamente excesivo) y 'el nivel de protección sólo *necesario para el andar usual máximo exigido*'. Profundicemos este concepto, que más adelante (**Capítulo 9**) aplicaremos al diagnóstico de osteopenias, osteoporosis, y osteopatías fragilizantes.

El SF puede expresarse tomando como referencia valores de *strain* (*deformación relativa* -%- manifestada por el hueso), o de *stress* (*esfuerzo* soportado por el hueso por unidad de área transversal a la carga). Esas expresiones refieren propiedades en cierto modo correlativas, según se vio antes (**Capítulo 1**); pero no por eso se las debe considerar simétricas, o proporcionales.

A modo ilustrativo, la **Figura 6-6** esquematiza la relación aproximada entre el *strain* manifestado por un hueso sometido a deformación creciente (*x*) y el *stress* soportado por el mismo en esas circunstancias (*y*). La gráfica es similar a la obtenida idealmente en un ensayo mecánico de carga/desplazamiento como el representado en la **Figura 4-9, Capítulo 4**; sólo que representando en los ejes los valores 'transformados' de *stress* (= F/A), en vez de 'carga', y de *strain* (= $100 \Delta L/L$), en vez de 'desplazamiento o deformación'. La curva muestra

los tramos clásicos, elástico inicial y plástico final, de modo que los incrementos de *stress* para valores crecientes de *strain* resultan linealmente proporcionales al principio; y esa proporcionalidad declina luego de manifestarse el punto de cesión (*yield*).

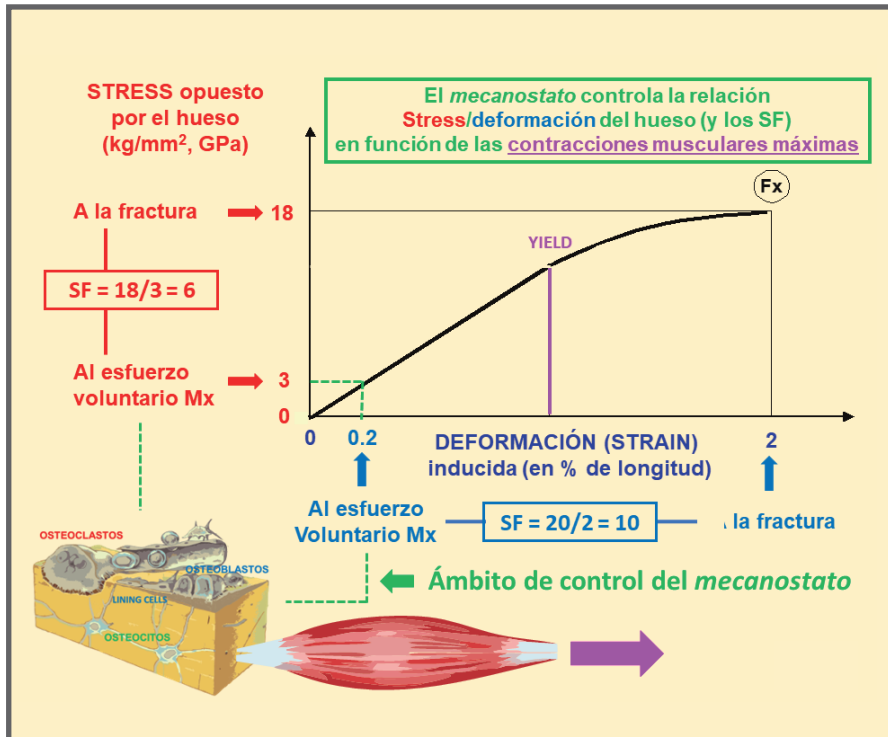


Figura 6-6. Esquema ideal de una curva de stress/strain del ensayo mecánico de un hueso, que expone los valores naturales de los SFs respecto del strain y del stress.

En la gráfica, el valor umbral de *strain* (eje x) a partir del cual el mecanostato dispara la modelación productiva (2.000 *microstrains*; 0.2% de deformación), que es el *máximo para esfuerzos fisiológicos*, se encuentra 'cómodamente' dentro del tramo lineal de la curva. En la vida real, se ha determinado que a ese valor de *strain* 'fisiológico máximo' (eje x) le corresponde normalmente un *stress* también 'fisiológico máximo' (eje y) de unos 30 MN/m², ó 30 MPa (unos 3 kg/mm²). En contraste con estos valores, el *stress* crítico de fractura (una propiedad típica del tejido óseo compacto) es de unos 180 MN/m², ó 180 MPa (unos 18 kg/mm²). Por eso decimos que el SF óseo con respecto al *stress* sería de aproximadamente

$180 \text{ kg/mm}^2 / 30 \text{ kg/mm}^2 = 6$. Correlativamente, el valor de *strain* máximo manifestado por cualquier hueso *previo a la fractura* es de unos 20.000 microstrains (2% de deformación). Por eso decimos que el SF óseo *con respecto al strain* sería de aproximadamente $2\% / 0.2\% = 10$.

Si esto se verificara para todos los vertebrados (cosa probable), sus huesos móviles estarían preparados para manifestar *deformaciones hasta aproximadamente 10 veces mayores*, y/o para soportar *stresses hasta aproximadamente 6 veces mayores* que los que sobrellevan normalmente en los *esfuerzos fisiológicos máximos*, sin fracturarse. Obviamente, los SFs de cualquier tipo son siempre adimensionales, porque corresponden a cocientes entre valores de una misma magnitud (*stress/stress, o strain/strain*).

Una *lectura diferente* de la **Figura 6-6** nos permite apreciar cuán sorprendente resulta el trabajo del mecanostato. Normalmente, el sistema sólo puede funcionar *confinado* dentro del marco de *stress/strain* correspondiente a los esfuerzos fisiológicos máximos (en la Figura, el pequeño recuadro enmarcado por la línea verde discontinua, cerca del origen del sistema). Esto es, dentro de un 'rectángulo' de sólo $0-3 \text{ kg/mm}^2$ de *stress* (*y*) por $0-0.2\%$ de *strain* (*x*). Es llamativo que esta proporción controlada entre *stress* y *strain* continúe manifestándose durante todo el comportamiento elástico del hueso, tan fuera de los límites de trabajo del sistema. Y también lo es que, aún traspuesto el *yield point*, esa relación, aunque variable, es todavía predecible en cierto modo, hasta el punto de fractura del hueso. Esto sugiere que la 'protección anti-fractura' conferida por el mecanostato está adaptada para funcionar automáticamente frente a *cualquier* 'probable desafío ambiental' del hueso hasta el límite de fracturarse. Obviamente, el marco así definido es *mucho mayor*: de $0-18 \text{ kg/mm}^2$ de *stress* por $0-2\%$ de *strain*, como lo determina el rectángulo que comprende el *desarrollo completo* de la curva de '*stress/strain*'. Es decir, ¡bien por fuera del límite de acción del mecanostato!.

Esta situación, que parece cumplirse más o menos análogamente para todos los huesos móviles de todos los esqueletos (excepto los huesos de la cara y los huesecillos del oído), surgiría de la *organización* del trabajo del mecanostato. Y el accionar de esa organización orientaría

la direccionalidad del diseño óseo *dentro del marco usual* de desafío mecánico óseo, que habría sido evolutivamente seleccionada para todos los vertebrados.

De todos modos, el concepto de SF queda incompleto, si se tiene en cuenta que el trabajo descrito del mecanostato es adecuado para controlar la *rigidez* del hueso, pero *no* su *tenacidad*. Lo que sí conocemos es la aptitud de la remodelación haversiana para reparar resquebrajaduras del seno del tejido (**Figura 2-9**, derecha, abajo; *targeted remodeling* de Parfitt; **Capítulo 2**); pero no estamos en condiciones de establecer si ese mecanismo configura o no un sistema regulatorio retroalimentado *per se*, con un verdadero sentido de 'homeostasis biomecánica' del hueso entero, análogo al representado en la **Figura 5.4, Capítulo 5**. Probablemente, no. Pero, de todos modos, el sistema reparador parece proveer al hueso una cierta protección *contra la producción excesiva* de *fatiga* del tejido óseo mineralizado por acumulación de resquebrajaduras por sobreuso, que de otro modo afectaría críticamente su *tenacidad*. Este proceso podría 'complementar' el control homeostático de la *rigidez* estructural ósea por el mecanostato, dentro de ciertos recaudos. Y ya sabemos que ambas propiedades, rigidez y tenacidad, aunque inversamente relacionadas, son determinantes independientes y excluyentes de la *resistencia* del tejido (**Figura 2-12, Capítulo 2**); y, junto con el aporte arquitectónico del diseño, también de la *resistencia del hueso entero* (**Figura 4-2, Capítulo 4**).

Se puede especular que el mecanostato habría sido seleccionado como sistema de alto valor competitivo, porque permitiría *alcanzar y mantener los dos SFs* referidos (para *stress* y para *strain*), que pueden considerarse 'seguros naturales' de la integridad esquelética. Los ingenieros (otra vez, 'copiones de la Naturaleza') también suelen agregar a sus cálculos para el diseño de las estructuras resistivas que construyen, material suficiente como para que las mismas resistan *substancialmente más stress* que el calculado teóricamente, como 'factor de seguridad'. Los osteólogos clínicos prefieren, en general, mantenerse al margen de estos problemas de *copyright*: directamente, *nunca se ocupan de calcular ni de investigar ningún SF*. Esta es una de las omisiones que dificultan el diagnóstico biomecánico de osteoporosis y la apreciación de la verdadera diferencia entre ellas y las osteopenias, como discutiremos más adelante (**Capítulo 9**).

EXPRESIONES VISIBLES DE LAS RELACIONES HUESO/MÚSCULO

Existen muchas *formas de representar* las relaciones hueso/músculo (h/m). A los efectos de este libro, analizaremos *tres* de ellas, en relación con nuestra experiencia derivada de haberlas descrito e investigado en reiteradas ocasiones^{33-35,37,40,42,43,47,49,52,54,56,59-62,65-67,70,72-74,76,77,80-85}, con ocasional originalidad:

I. Las relaciones *antropométricas* entre las *masas* muscular y ósea.

II. Las relaciones *biomecánicas* entre la *fuerza* muscular y la *estructura* ósea.

III. La determinación *tomográfica/dinamométrica* del 'factor de seguridad'.

Analicémoslas por separado.

I. Relaciones h/m antropométricas, entre las masas ósea y muscular

Existen numerosos estudios *antropométricos* de las relaciones entre las *masas* corporal, muscular y esquelética en humanos, y de la eventual interacción de confundidores clásicos como la talla, la edad, el sexo, y el índice de masa corporal. Los resultados varían con la metodología empleada, la clase de individuos estudiados, y los modelos de análisis multifactoriales aplicados; y por eso son difícilmente superponibles o meta-analizables.

Nosotros estudiamos esas relaciones en varias oportunidades, empleando DEXA de cuerpo entero y de los miembros, para determinar el CMO como una estimación de la masa ósea, y la masa magra (MMA) como un correlato de la masa muscular. Dejamos de lado, en este caso, la influencia de la composición, la disposición estructural y el reclutamiento de las fibras musculares, que la tecnología no capta. Aceptando estas limitaciones, pero siguiendo siempre las perspectivas que publicamos con Frost^{33,34,49,52}, encontramos siempre *correlaciones*

positivas lineales entre el CMO (y) y la MMa (x), así como múltiples relaciones adicionales interesantes.

En colaboración con José Zanchetta y Sergio García en la F.I.M, efectuamos nuestro primer estudio de los cuerpos enteros de 1.450 niños, niñas, hombres, y mujeres pre- y post-MP normales residentes en las ciudades de Rojas (BA) y Santa Fe (SF)³⁵, y observamos las relaciones que muestra la **Figura 6-7**:

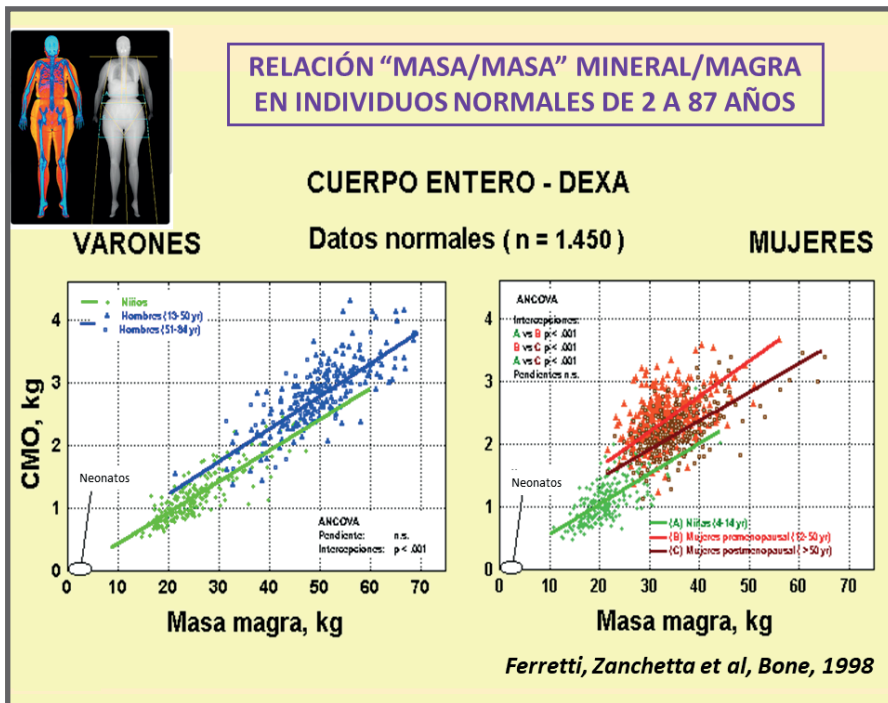


Figura 6-7. Correlaciones antropométricas entre el CMO y la masa magra del cuerpo entero determinados por DEXA en 1.450 niños, niñas, hombres, y mujeres pre- y post-MP normales argentinos.

Las pendientes de todas las curvas fueron prácticamente paralelas. Esa proporcionalidad (antropométrica) constante entre CMO y LM reflejaría la existencia de *un mecanostato común para la especie, independiente de la edad, del sexo, y del estado reproductivo*. Sin embargo, las ordenadas de las curvas fueron significativamente diferentes, crecientes según el orden [niños+niñas < hombres = mujeres post-MP < mujeres pre-MP], sugiriendo que el estado estrogénico *modula en sentido positivo* (cibernéticamente: *perturba*) el trabajo regulador del sistema.

Otro análisis de las mismas relaciones, que efectuamos con Carlos Cure en Barranquilla (Colombia) sobre una gran muestra (la mayor de Latinoamérica en ese momento) de 2.512 hombres y mujeres pre- y post-MP colombianos normales⁵⁶, obtuvo resultados similares, añadiendo el estudio de los miembros superiores e inferiores por separado (**Figura 6-8**). Los ajustes de las curvas de la relación CMO-vs-MMa fueron mejores para los miembros inferiores que para el cuerpo entero o los miembros superiores, verificando que la asociación h/m antropométrica se manifiesta más claramente cuanto más predominante es la participación de la musculatura por sobre la de otras estructuras en la región estudiada.

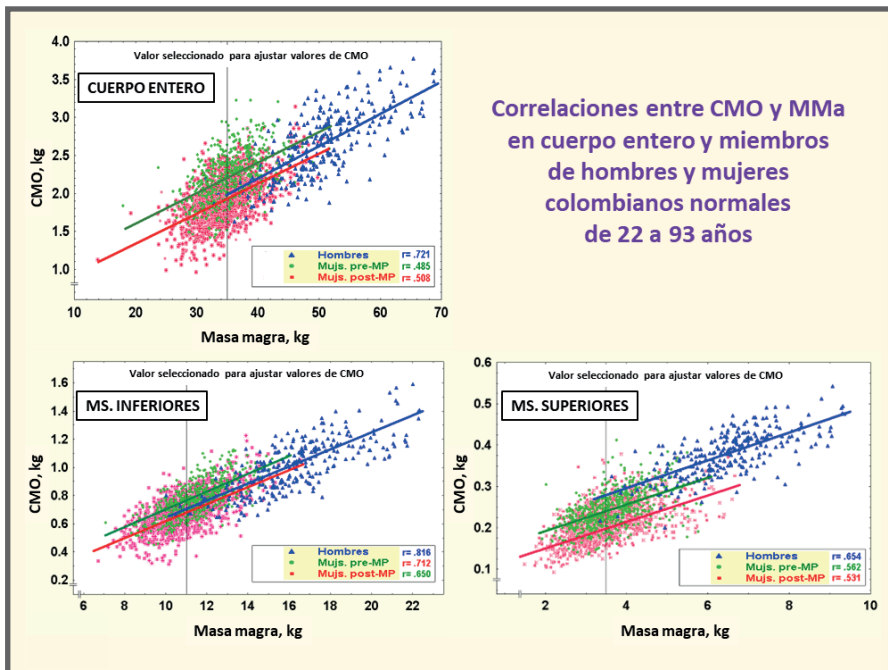


Figura 6-8. Correlaciones antropométricas entre el CMO y la MMa del cuerpo entero y de los miembros inferiores y superiores, determinados por DEXA en 2.512 hombres, y mujeres normales caucásicos e hispanos colombianos.

Un estudio más reciente, efectuado por Gustavo Cointry, Edgar Denova-Gutiérrez y Patricia Clark en una gran muestra de 4.000 mexicanos normales y sanos de ambos sexos de 7 a 90 años⁸⁰, analizó las mismas relaciones, y describió, además, en forma original, su evolución puberal relativa al índice de Tanner (**Figura**

6-9). Se verificó que las relaciones CMO-vs-MMa de niños y niñas 'puenteaban' las curvas paralelas de ordenadas más altas para individuos post que para prepuberales de sus correspondientes sexos, mostrando valores progresivamente mayores de ambas variables para grados crecientes de estadio de Tanner, especialmente evidentes al alcanzarse el estadio 3.

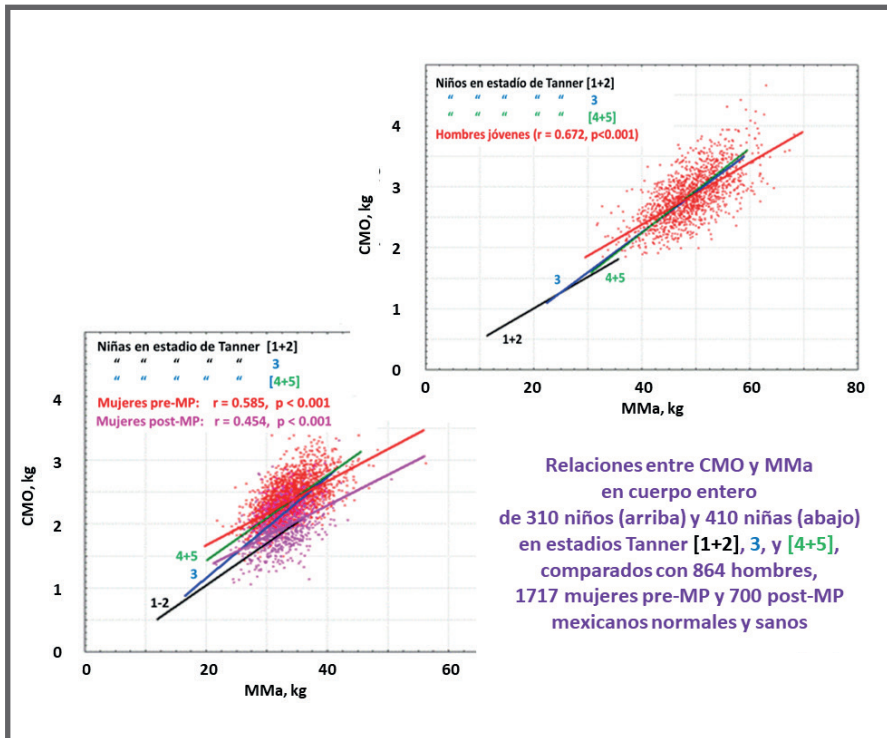


Figura 6-9. Relaciones entre CMO y MMa en cuerpo entero de niños y niñas en estadios Tanner [1+2], 3, y [4+5], hombres, y mujeres pre- y post-MP mexicanos normales y sanos.

Además de estas evidencias del alto poder determinante de la musculatura sobre el CMO, y de las influencias hormonales sobre su manifestación, analizamos la *evolución etaria* del cociente CMO/MMa , calculada para la muestra colombiana expuesta en la **Figura 6-8** extendida hasta niños/niñas de 7 años (**Figura 6-10**). Notablemente, el cociente fue significativamente mayor para las mujeres que para los varones de igual edad, hasta aproximadamente los 50-55 años, edad de la menopausia.

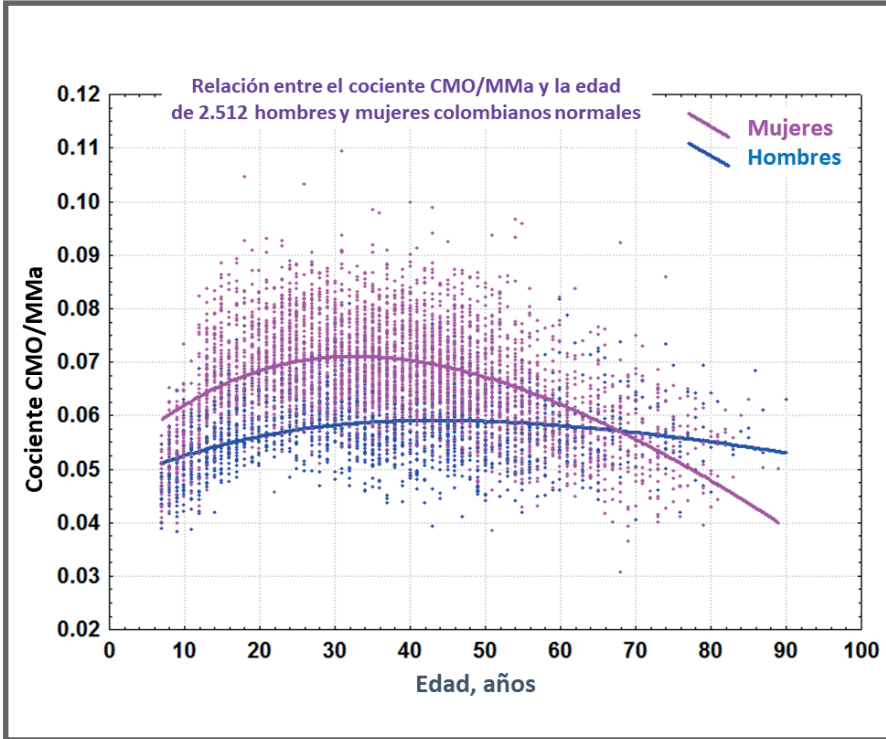


Figura 6-10. Evolución etaria del cociente CMO/MMa del cuerpo entero en la muestra colombiana expuesta en la Figura 6-7, extendida hasta la edad de 7 años.

Es necesario analizar también las relaciones de otros posibles determinantes antropométricos del CMO, como el peso corporal y la masa grasa (MG), que pueden obrar como *confundidores* (determinantes *espurios* - ver **Apéndice**) de la relación; cosa que hicimos aprovechando la alta potencia estadística del estudio colombiano. Las relaciones positivas que observamos entre el CMO y el peso del cuerpo entero (**Figura 6-11**) mostraron un patrón de saturación para los tres grupos, con ordenadas significativamente decrecientes según el orden [hombres > mujeres pre-MP > mujeres post-MP]. El patrón general de las curvas era esperable, ya que no cabría proponer un crecimiento indefinido del esqueleto, correlativo con el del peso del cuerpo. Los pesos estadísticos de los coeficientes de correlación obtenidos fueron claramente menores que los observados para las correlaciones entre el CMO y la MMa en las 3 regiones estudiadas.

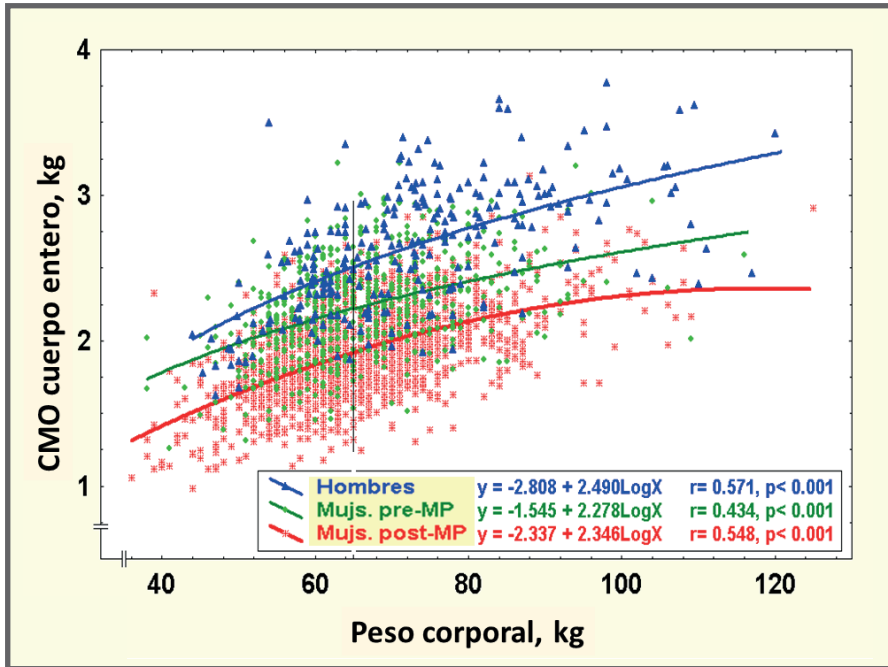


Figura 6-11. Correlación CMO vs peso del cuerpo entero.

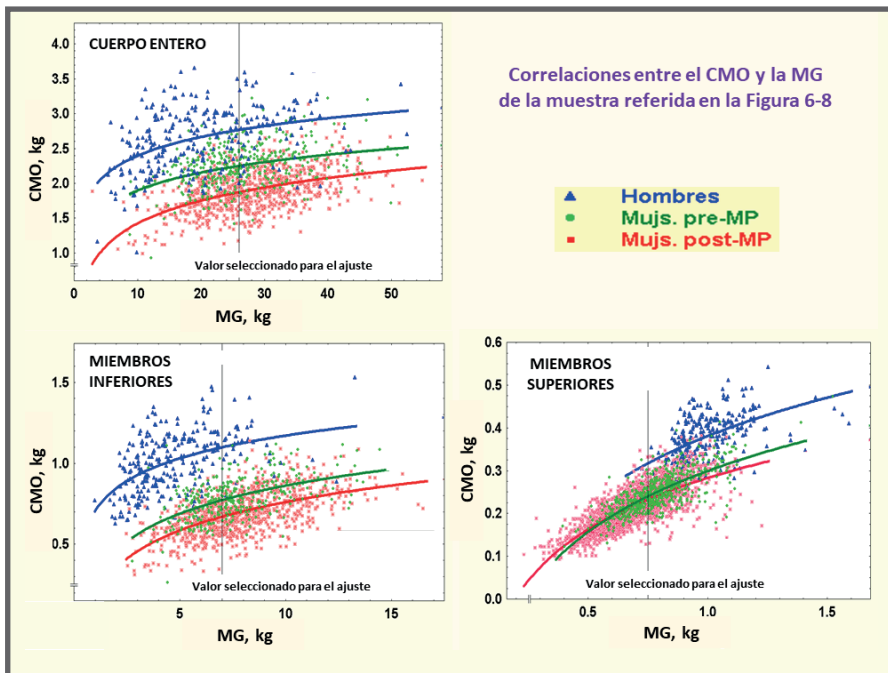


Figura 6-12. Correlaciones entre el CMO de cuerpo entero y miembros y la MG.

Las relaciones entre el CMO y la *masa grasa* (MG) del mismo estudio (**Figura 6-12**) repitieron esos patrones y diferencias de ordenadas para cuerpo entero y miembros inferiores. Para miembros superiores, las mujeres pre- y post-MP mostraron curvas similares entre sí. El poder determinante de la MG sobre el CMO descrito por estas relaciones no parece demasiado importante (como verificaremos luego); pero su conocimiento nos despertó el interés por analizar la influencia de la musculatura (MMA) sobre el CMO *previamente ajustado a la MG*.

Eso hicimos, tomando como referencias para el ajuste del CMO los valores de las medianas de MG de cada gráfica de relación 'CMO-vs-MG', indicados en las gráficas de la **Figura 6-12**. Los datos de CMO ajustados a esa MG (**Figura 6-13**) correlacionaron lineal y significativamente con la MMA, en todas las instancias, aunque en *forma menos ajustada que como lo hicieron los datos crudos* (**Figura 6-8**). Además, se observó:

1. que las curvas de los hombres mostraron *iguales ordenadas que las de las mujeres pre-MP* para el cuerpo entero, y aun *mayores que las de ellas* para los miembros, y
2. una *general reducción comparativa de las ordenadas de las curvas de las mujeres post-MP*.

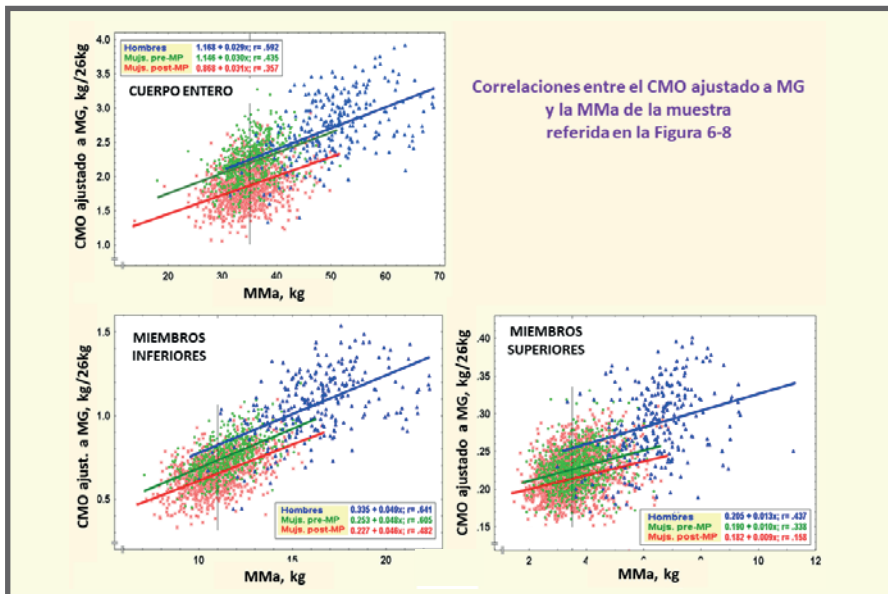


Figura 6-13. Correlaciones entre el CMO ajustado a MG en cuerpo entero y miembros y la MMA.

Esos hallazgos añadieron evidencia en favor del alto poder determinante de la MMA sobre el CMO; pero dejaron de considerar las *interrelaciones mutuas* entre la MMA y otros posibles determinantes, que podrían complicar el análisis de sus influencias independientes. Por esa razón, decidimos efectuar un análisis complementario de *correlación múltiple*. Los resultados de los análisis de correlación múltiple dependen mucho de la forma como se los estructura; es decir, qué variables se considerarán *dependientes* de *cuáles* otras. Para minimizar esta fuente de confusión, tomamos los datos de la muestra colombiana⁵⁶, seleccionando el CMO como variable dependiente (y), y la MMA, la MG y la edad como variables independientes (x_{1-3}). El resultado estableció un orden de influencia independiente: '*MMA > MG > edad*' sobre el CMO *del cuerpo entero y de los miembros* (Tabla 6-I).

Tabla 6-I. Coeficientes parciales de correlación múltiple 'paso a paso' entre el CMO de cuerpo entero y sus determinantes significativos en el estudio colombiano

	Hombres			Mujeres pre-MP			Mujeres post-MP		
	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 1	Paso 2	Paso 3	Paso 1	Paso 2	Paso 3
Cuerpo entero									
CMO vs:									
Masa magra	0.718***	0.671***	0.658***	0.485***	0.469***	0.433***	0.508***	0.447***	0.303***
Masa grasa		0.177***	0.185***			0.178*			0.245***
Edad			-0.911*		-0.139***	-0.150***		-0.286***	-0.291***
Ms. Inferiores									
CMO vs:									
Masa magra	0.737***	0.678***	0.675***	0.705***	0.607***	0.603***	0.647***	0.482***	0.431***
Masa grasa		0.114**	0.215***		0.266***	0.268***		0.375***	0.380***
Edad			-0.013			-0.020			0.194***
Ms. Superiores									
CMO vs:									
Masa magra	0.696***	0.593***	0.593***		0.168***	0.171***		0.182***	0.188***
Masa grasa		0.316***	0.317***	0.783***	0.692***	0.688***	0.745***	0.639***	0.609***
Edad			0.003			-0.027			-0.078***

Los asteriscos indican significados estadísticos a niveles de * p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001, respectivamente, para los coeficientes parciales de cada determinante.

Tabla 6-I. Coeficientes parciales de correlación múltiple calculados entre los valores de CMO (y) y los de MMA, masa grasa y edad de los hombres y de las mujeres pre- y post-MP de la muestra colombiana (Figura 6-8).

Otros autores reportaron muchos estudios con resultados más o menos similares a los nuestros, *según el grado de homologación* de los modelos de correlación múltiple aplicados. Nuestros diseños experimentales analizaron siempre la información disponible en el sentido que interesa discutir aquí.

Del conjunto de nuestros estudios^{35,40,47,54,56,60} (**Figuras 6-7** y siguientes, hasta la **Figura 6-13**, y **Tabla 6-I**) se pueden inferir las siguientes conclusiones prácticas:

a. Las correlaciones entre CMO y MMa en todos los grupos estudiados fueron siempre lineales y positivas, con pendientes similares para todos (**Figura 6-7** y **Figura 6-8**), excepto las correspondientes al período puberal (**Figura 6-9**). Esto reflejó, en forma original, la *homología del trabajo regulador del mecanostato* sobre la 'estructura' (masa) ósea en función de la 'fuerza' (masa) muscular en toda la especie humana. De todos modos, debemos reconocer que el carácter *antropométrico* (no dinámico) de la asociación *absorciométrica* (CMO vs MMa) *limitó* esa interpretación y su extrapolación biomecánica.

b. Las curvas mostraron *diferentes ordenadas* para los grupos con distinto estado reproductivo (**Figura 6-7** y **Figura 6-8**). Esta observación, y las diferentes pendientes de las curvas correspondientes al estado peripuberal (**Figura 6-9**), expresarían la *interacción (positiva) del entorno endocrino-metabólico sexual* con la relación h/m, cuya interpretación ampliaremos más adelante (**Apartado F** y **Capítulo 7**).

c. Las curvas de niños y de niñas prácticamente *pasan por el origen* del sistema de coordenadas (refrendado esto por los valores de *neonatos* insertados en las gráficas de la **Figura 6-7**). Esto implica que, libre de influencias hormonales sexuales, la masa ósea *no reconocería* 'valores de partida no nulos' asociados a efectos de otros posibles confundidores.

d. Los mejores ajustes de las curvas de relaciones 'CMO-vs-MMa' (**Figura 6-8**) que de la relación entre el CMO y el peso del cuerpo (**Figura 6-11**) añaden evidencia a la proposición de una mayor influencia de la musculatura que del porte del cuerpo para la determinación biológica o biomecánica de la masa ósea.

e. Los mejores ajustes de las correlaciones observadas para los miembros inferiores y superiores respecto de los cuerpos enteros (**Figura 6-8**) se deberían a que los miembros ofrecen relaciones más 'puras' entre huesos y músculos, libres de la influencia de la grasa abdominal y las vísceras. Esto apoya el *origen muscular 'real', determinante*, de la asociación *densitométrica* 'CMO-vs-MMa'.

f. Los cocientes CMO/MMa fueron mayores en las mujeres que en los hombres desde el estado prepuberal hasta los 50-55 años (**Figura 6-10**), en concordancia con lo observado para la relación CMO-vs-MMa.

g. Sin embargo, la anulación de las diferencias de las relaciones entre CMO y MMa en todas las instancias cuando el primero se ajustó a la MG (**Figura 6-13**) sugiere una cierta influencia de la MG sobre el CMO, posiblemente derivada de la *necesidad mecánica de porte estático* que supone su mera presencia. Claro que el carácter 'de saturación' de las curvas no correspondería a un comportamiento propio de un determinante causal biomecánico activo, como sí parece ser la musculatura, cuyo efecto no parece 'saturarse' dentro de lo fisiológico (**Figura 6-7, Figura 6-8, Figura 6-9, y Figura 6-13**).

h. Las correlaciones múltiples del estudio colombiano⁵⁶ (**Tabla 6-1**) reafirmaron, con distintos argumentos, que la musculatura (MMa) posee mayor poder determinante independiente sobre el CMO del cuerpo entero y de los miembros que la MG y la edad en los hombres y en las mujeres pre- y post-MP.

i. La llamativa *predominancia de las mujeres fértiles* sobre los hombres en cuanto a las relaciones CMO-vs-MMa no ajustadas (**Figuras 6-7 & 6-8**) sugiere, por otra parte, que los datos son influidos sistémicamente por factores *endocrinos*, especialmente sexuales, independientemente de los *biomecánicos*. Esta interesante proposición, que se vio corroborada cuando analizamos relaciones similares entre huesos y músculos empleando pQCT en vez de DEXA (ver más abajo), se discutirá con amplitud en el **Capítulo 7**.

El peso de estas evidencias es suficiente para aceptar un *alto poder determinante de la MMa sobre el CMO en cualquier parte del cuerpo*, independiente de su porte y de la grasa, así como del sexo y del estado reproductivo. Por eso, consideramos importante construir, en base a las referencias disponibles, cartas *Z-scorizadas* de las relaciones CMO-vs-MMa. Este sencillo recurso permitió, por un lado, *reducir genuinamente la variancia del CMO* en base a su dependencia funcional de la MMa (**Figura 6-14**); y por otro, establecer *patrones comparativos de las relaciones CMO-vs-MMa* en cuerpo entero y miembros, determinadas con equipos compatibles, para estudios individuales, con especificidad de sexo y de estado reproductivo⁶⁰ (**Figuras 6-15, a-c**).

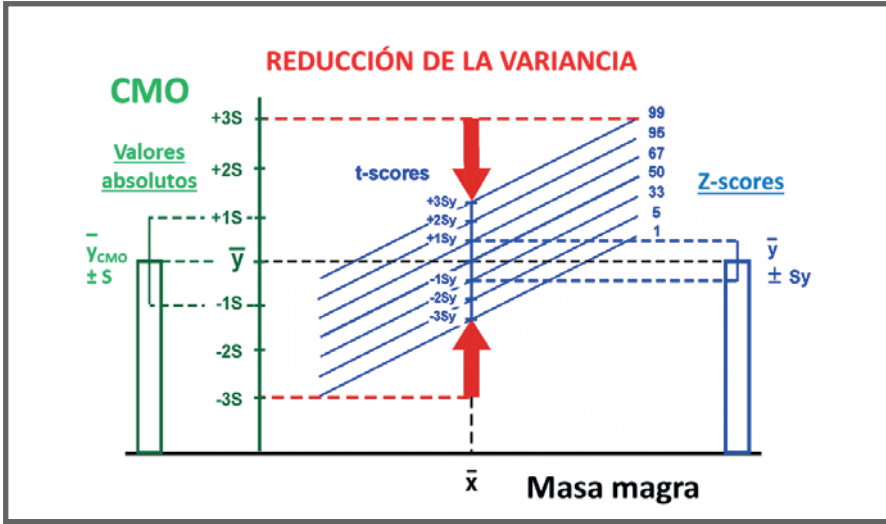


Figura 6-14. Esquema que explica de qué manera se reduce la variancia experimental de una relación 'CMO-vs-MMa' mediante su Z-scorización.

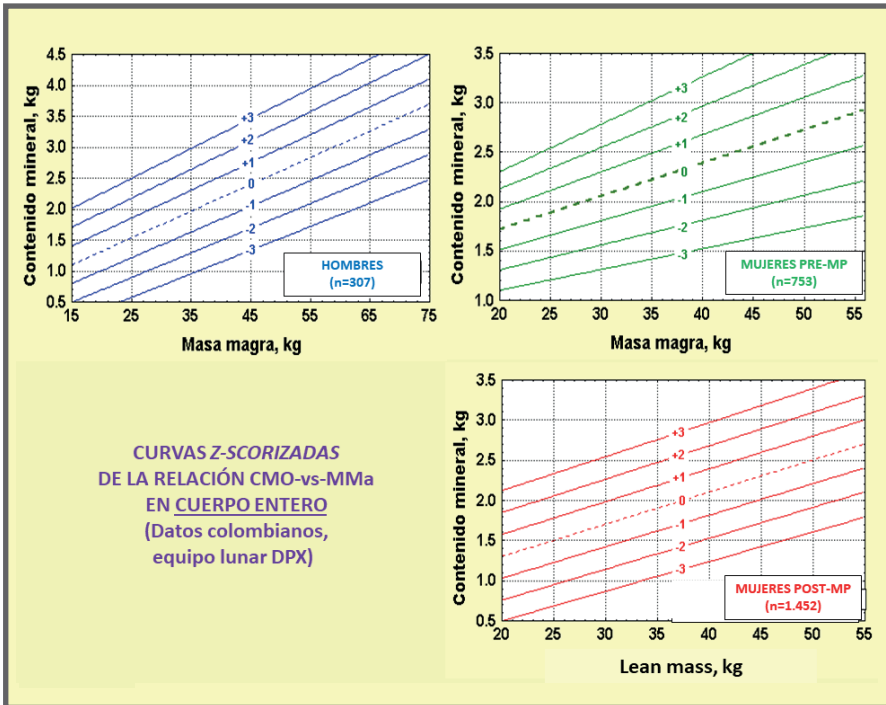


Figura 6-15a. Z-scorización de las relaciones CMO-vs-MMa determinadas en el estudio representado en la Figura 6-7 para el cuerpo entero de hombres y de mujeres pre- y post-MP.

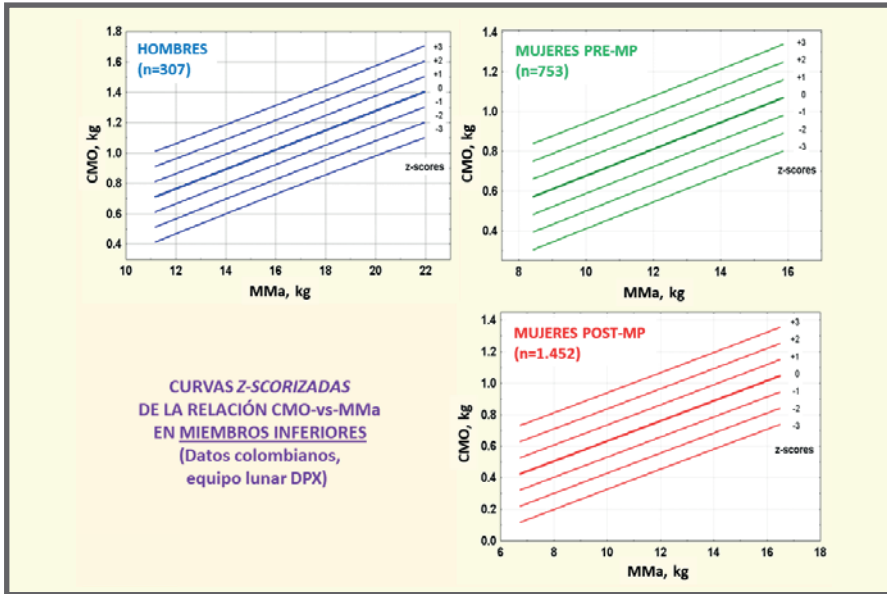


Figura 6-15b. Z-scorización de las relaciones CMO-vs-MMa determinadas en el estudio representado en la Figura 6-7 para miembros inferiores de hombres y de mujeres pre- y post-MP.

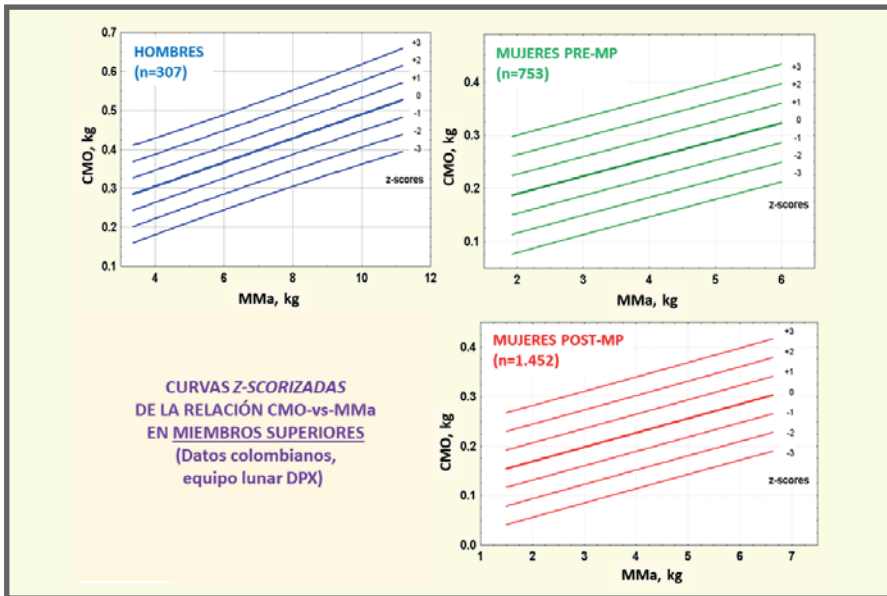


Figura 6-15c. Z-scorización de las relaciones CMO-vs-MMa determinadas en el estudio referido en la Figura 6-7 para miembros superiores de hombres y de mujeres pre- y post-MP.

También *percentilizamos* las mismas relaciones (**Figura 6-15d**), en base a cuyos datos Ricardo Capozza desarrolló un software para calcular automáticamente el percentilo de la relación CMO-vs-MMa de cualquier persona, conociendo, además de los datos, sólo su sexo y su estado reproductivo, independientemente de su edad, y lo adaptó a un aparato ad-hoc para uso manual¹²⁵ (**Figura 6-16a** y **Figura 6-16b**).

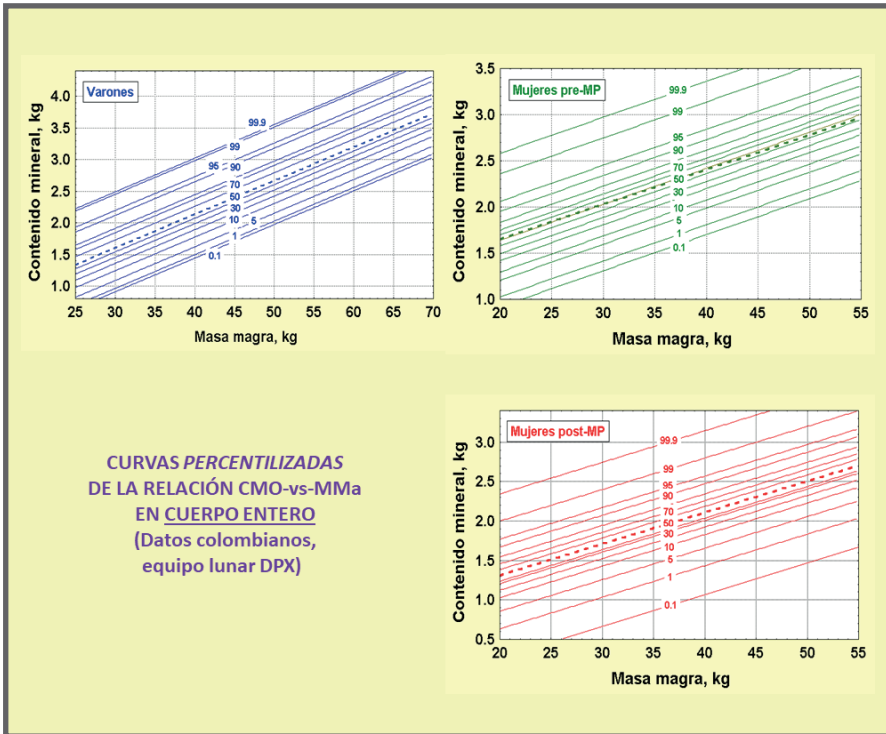


Figura 6-15d. Percentilización de las relaciones CMO-vs-MMa determinadas en el estudio representado en la Figura 6-7 para el cuerpo entero de hombres y de mujeres pre- y post-MP.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

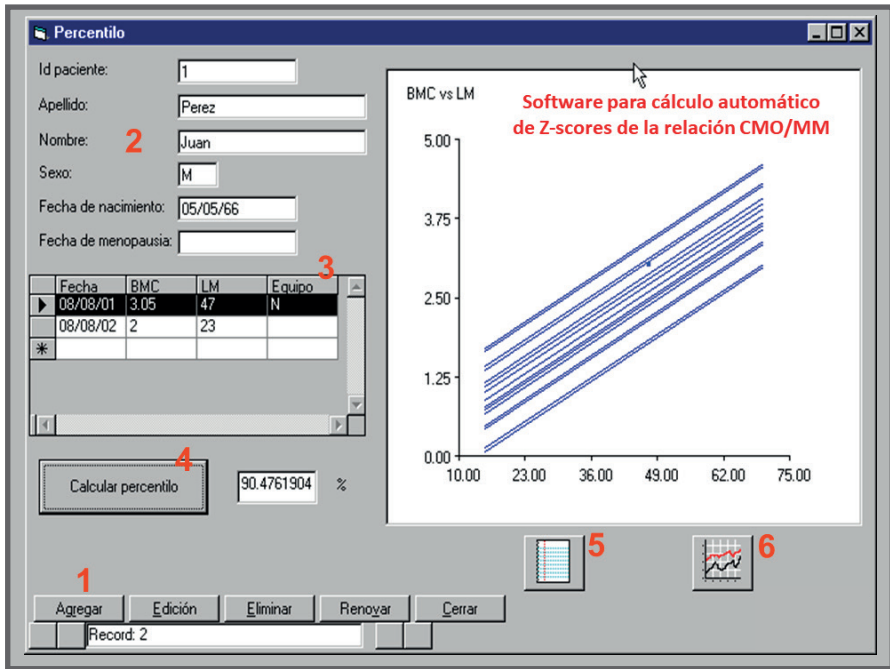


Figura 6-16a. Primer software desarrollado localmente para calcular el Z-score o el percentilo de la relación CMO-vs-MMa de cualquier individuo.



Figura 6-16b. Hardware específico para el funcionamiento del software original (Figura 6-16a) para calcular Z-scores o percentilos individuales de la relación CMO-vs-MMa.

II. Relaciones h/m biomecánicas, entre la fuerza muscular y la resistencia ósea.

La pQCT es más competente que la DEXA para el análisis biomecánico de variables estructurales óseas y de las relaciones, entre ellas^{23,34,39,40,48,49,52,54,59,70-73,101,105,107,108} (**Capítulo 3**) y con la fuerza de la musculatura regional que afecta al hueso estudiado. La misma técnica permite estimar estas relaciones midiendo el área de corte muscular; pero, idealmente, se la puede medir también en forma directa mediante dinamometría. La aptitud de la pQCT se basa, fundamentalmente, en su capacidad para determinar dos clases muy útiles de indicadores óseos:

1. Las densidades *volumétricas* total, trabecular y cortical de las 'rodajas' estudiadas, casi siempre de huesos largos. Entre esas densidades, la vDMO del tejido cortical es un determinante mayor de su rigidez intrínseca, o 'módulo elástico', que, junto con su tenacidad (imposible de determinar con el método), determina su 'calidad mecánica'.

2. Descriptores *geométricos* de las áreas de corte, como tales o en relación con ejes selectos de deformación del hueso (MIs, SM, etc.). Esto permite evaluar la *disponibilidad* de tejido óseo y la *calidad arquitectónica* del *diseño* del hueso estudiado.

Además, como ya vimos, la pQCT también permite *combinar los indicadores de calidad con los arquitectónicos* para aproximar índices no-invasivos de la rigidez o la resistencia estructurales del hueso entero⁷¹. Y el conjunto de indicadores óseos que provee la pQCT, combinado con los respectivos indicadores musculares, permite analizar relaciones h/m referidas a la *masa*, al *diseño* y a la *resistencia* del hueso estudiado.

Nosotros hemos aplicado la pQCT en estudios en animales y en humanos. En este capítulo analizaremos huesos largos de los miembros (radios, tibias, peronés) en una importante cantidad de hombres y de mujeres pre- y post-MP normales y sanos, que sirvieron de referencias para evaluar individuos en distintas condiciones sanitarias o de actividad física. Pondremos el énfasis en el análisis original de las *asociaciones biomecánicas* entre indicadores tomográficos óseos entre sí (**Capítulo 5**): relaciones de 'distribución/

masa', d/m , **Figura 5-14**; de 'distribución/calidad', d/c , **Figura 5-21**, ó 'trabecular/cortical', Tb/Ct , **Figura 5-12** y **Figura 5-13**), o con indicadores de la masa o la fuerza muscular regional, aproximándola a partir de áreas de corte (pQCT), o bien directamente, empleando dinamometría (relaciones 'hueso/músculo', h/m) (**Figura 6-17** y **Figura 6-18**). Presentemos un par de ejemplos de relaciones h/m .

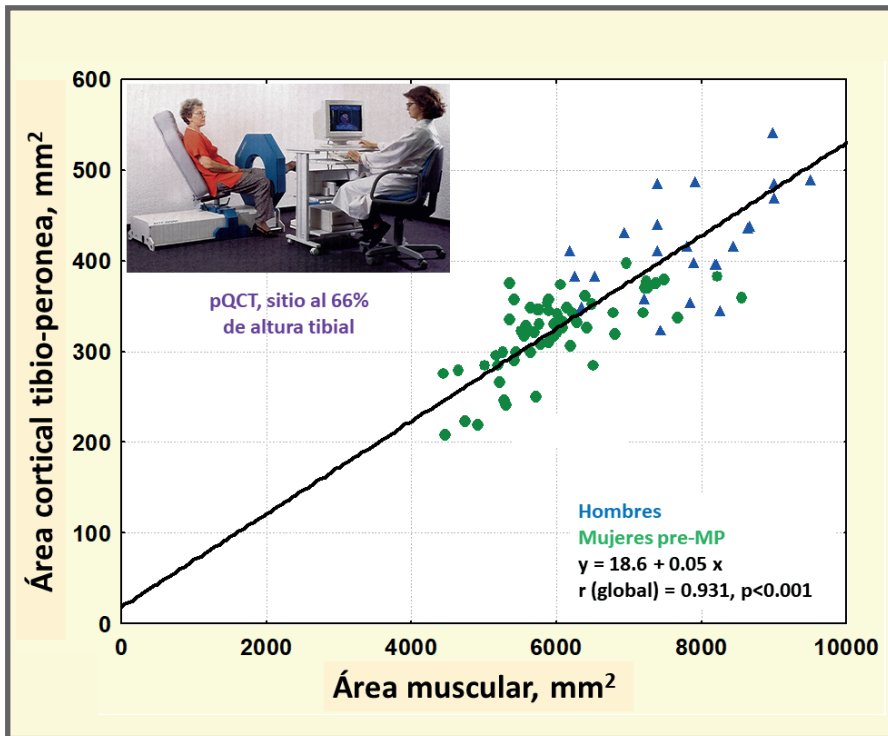


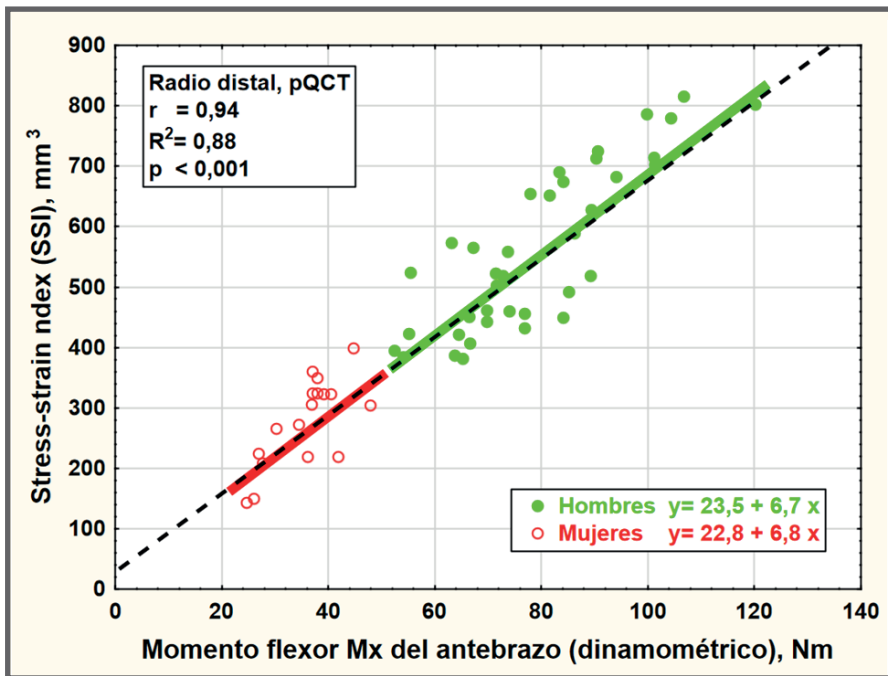
Figura 6-17. Relac h/m para masas, puramente tomográfica, determinada en la pierna humana (Schiessl).-- Figura 6-18. Relac h/m para masa ósea tomográfica y fuerza muscular dinamométrica, determinada en el antebrazo (Schiessl).

- Según una propuesta original de Hans Schiessl, debería existir, para cada sección ósea de un miembro, una relación *lineal* entre el *área ósea total* dispuesta en forma transversal a la carga compresiva, y el *área de corte máxima* o la *fuerza dinamométrica de la musculatura*, determinante primordial de esa carga. Además, esa relación, por ser puramente mecánica, debería ser *independiente del sexo*.

- La pantorrilla y el antebrazo son dos regiones ideales para esa evaluación. Nuestros estudios verificaron, en efecto, una relación *lineal*

y *única* para hombres y para mujeres pre-MP, entre muchos indicadores tomográficos de *masas* ósea y muscular (fundamentalmente, el CMO trabecular, cortical o total, o el área cortical, y el área máxima de corte de la musculatura del miembro estudiado). La **Figura 6-17** muestra la expresión más cabal de esa asociación lineal (que bien podríamos bautizar 'relación de Schiessl'), que es la tradicionalmente determinada entre el área ósea tibioperonea y el área de corte máxima de la musculatura de la pantorrilla, en *scans* tomados al 66% de altura de la tibia, en hombres y en mujeres pre-MP sanos analizados en conjunto.

La **Figura 6-18** muestra una relación análoga, pero del tipo tomográfico-dinamométrico, determinada por el mismo Schiessl para un indicador de *resistencia* ósea (SSI, *pQCT*) del radio distal y el *momento flector dinamométrico* del antebrazo sobre el brazo.



Las relaciones son concordantes para ambos sexos en ambos miembros (curvas únicas, lineales y significativas, que pasan estadísticamente por el origen). Este hallazgo es congruente con nuestra observación anterior (**Capítulo 5**) de que las regulaciones del diseño del área ósea *total* tibioperonea y de la resistencia radial tendrían lugar por adiciones y sustracciones de tejido *como*

reacción del mecanostato al stress en compresión. En la pierna, ese *stress* proviene principalmente de la palanca generada sobre el talón por la tracción del músculo gemelo, cuya sección aporta gran parte de la masa muscular del *scan*. En el antebrazo, el mismo es generado por la fuerza de flexión del antebrazo sobre el brazo. La sucesión de relaciones directas: '*área muscular -> stress compresivo -> respuesta ósea formadora*' explica la relación *también directa* (lineal y muy significativa), tanto entre la carga axial y el área total de la sección tibioperonea al 66% de altura del hueso (**Figura 6-17**), como entre el momento flector del antebrazo y el SSI radial distal (**Figura 6-18**). Y también expresa su independencia del sexo, por su analogía entre varones y mujeres. La condición lineal común de las curvas para ambos sexos, y su paso por el origen del sistema, indican que esa relación funcional (puramente *biomecánica*) es, efectivamente, *directa*, con escasa o nula participación de confundidores alométricos o sexuales.

Tanto las variables óseas referidas, como las relaciones que mantienen con la musculatura (h/m), muestran influencias de tipo etario, sexual y alométrico (asociadas con los tamaños del cuerpo o de los miembros, con la talla, o con el largo de los huesos). El poder determinante independiente de esas influencias sobre las propiedades óseas se evalúa analizando *correlaciones múltiples* (ver **Apéndice**), que requieren una selección cuidadosa de los factores, cuando son muchos, o cuando algunos están también muy relacionados entre sí, o no constituyen fuentes de variación demasiado importantes como determinantes de la resistencia ósea.

Nosotros analizamos por pQCT el 'poder determinante independiente' de la musculatura (área de sección muscular), el peso corporal, la talla (o el largo del hueso), y la edad o el tiempo de MP, sobre indicadores tomográficos de la masa, el diseño, la mineralización tisular y la resistencia estimada de los huesos (**Figura 6-19**), en los radios (no portantes) y en las tibias (portantes) de 260 hombres y mujeres pre- o post-MP rosarinos normales y sanos⁷⁴. Para definir el poder determinante independiente de la talla y del largo del hueso, que están muy relacionados entre sí, conformamos 2 modelos similares de análisis: en uno incluimos al primero, y en el otro al segundo de esos factores, entre las demás variables.

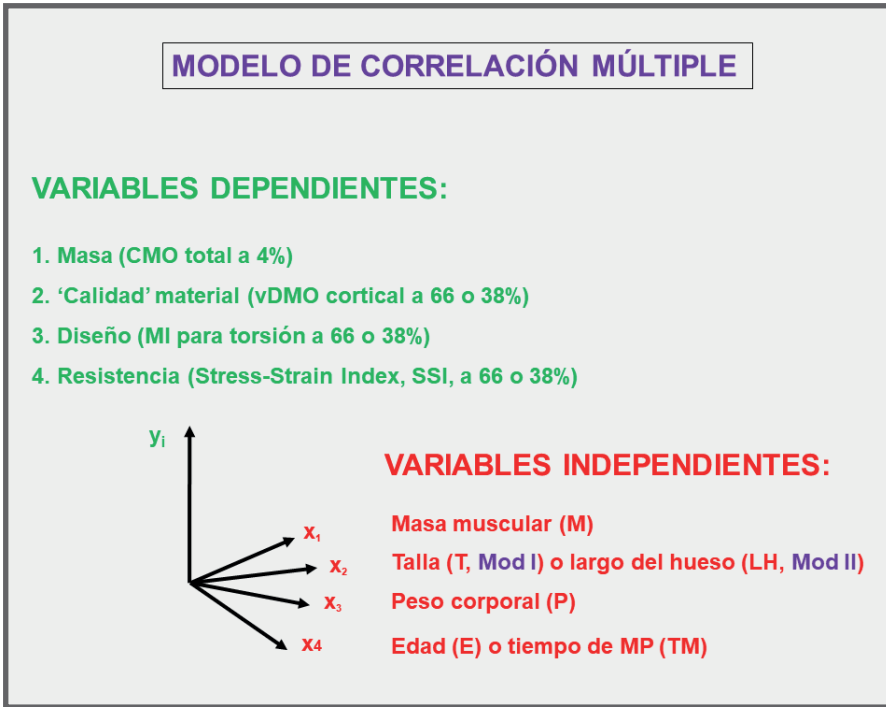


Figura 6-19. Modelos de correlación múltiple entre la masa, el diseño y la resistencia de radios y tibias y la masa muscular, el peso corporal, la edad o el tiempo de MP, y la talla (I) o el largo del hueso (II), en hombres y mujeres pre- y post-MP.

Los resultados (**Tabla 6-II**) mostraron influencias significativas de las variables independientes sobre la masa, el diseño y la resistencia de los huesos (que el mecanostato *afecta*), pero *no* sobre la calidad del tejido mineralizado (que el mecanostato *no afecta* – no mostrada). La influencia de la musculatura regional superó a la de los demás determinantes analizados en los hombres y en las mujeres pre-MP (no en las post-MP). El peso corporal no jugó en absoluto cuando se consideraron también la musculatura y la talla; aunque, en las mujeres post-MP, ambos, peso y talla fueron determinantes independientes significativos. La edad no influyó, salvo tomada como tiempo de MP. Y todas esas relaciones se cumplieron tanto para las tibias (portantes) como para los radios (no portantes).

Tabla 6-II		VARONES (60)				PRE-MP (80)				POST-MP (120)			
RADIO													
MASA (CMO 4%)	M	T	P	E	M	T	P	E	M	T	P	TM	
	.51	.29	-.09	.24	.59	.20	.12	-.14	.20	.18	.10	-.29	
DISEÑO (MI)	.29	.11	.02	.03	.56	.07	-.22	.02	.25	.10	.15	-.12	
RESIST (SSI)	.30	.19	.06	.03	.66	.16	-.18	-.20	.18	.12	.05	-.20	
TIBIA													
MASA (CMO 4%)	M	T	P	E	M	T	P	E	M	T	P	TM	
	.58	.29	-.17	-.07	.44	.24	.22	-.17	.18	.28	.33	-.18	
DISEÑO (MI)	.37	.26	.15	.13	.24	.26	.40	-.11	.16	.34	.20	.10	
RESIST (SSI)	.34	.36	.15	.00	.20	.34	.43	-.14	.08	.47	.10	-.09	
RADIO													
MASA (CMO 4%)	M	LH	P	E	M	LH	P	E	M	LH	P	TM	
	.60	.17	.07	.13	.56	.05	.23	-.21	.18	.08	.14	.28	
DISEÑO (MI)	.31	-.08	.14	.02	.55	-.01	-.17	-.01	.25	.18	.12	-.07	
RESIST (SSI)	.32	-.04	.14	-.01	.64	-.07	-.10	-.07	.18	.16	.04	-.17	
TIBIA													
MASA (CMO 4%)	M	LH	P	E	M	LH	P	E	M	LH	P	TM	
	.65	.35	-.23	-.15	.47	.28	.19	-.15	.15	.06	.42	.22	
DISEÑO (MI)	.47	.45	.00	-.18	.26	.25	.41	-.12	.16	.39	.21	-.05	
RESIST (SSI)	.43	.43	.06	-.12	.24	.44	.36	-.10	.07	.51	.13	-.16	

Tabla 6-II. Coeficientes de correlación parciales de los indicadores de radios y tibias representados en la Figura 6-10, según los 2 modelos referidos.

Estos resultados apoyaron nuestras hipótesis que proponen:

1. La importancia general de la *musculatura local* como determinante de la estructura ósea en los miembros, por sobre la de la edad o el peso corporal, especialmente en varones y en mujeres pre-MP sanos, en quienes la perturbación metabólica natural del esqueleto es mínima, en concordancia con nuestra evidencia previa densitométrica.

2. La trascendencia del tiempo de MP para la determinación de la masa, el diseño y la resistencia óseos por sobre los demás factores, incluyendo la musculatura. Esto indicó el *mayor impacto natural del entorno metabólico que del entorno mecánico sobre el esqueleto femenino cuando está privado de estrógenos*.

3. La verificación del poder de la musculatura como único determinante significativo del *stress* esquelético en los *miembros superiores*, por sobre la masa corporal o todo otro factor alométrico. Esto demostró la mayor importancia determinante de los factores dinámicos (fuerzas musculares) que de los estáticos (porte del cuerpo) sobre el esqueleto, especialmente en huesos no-portantes.

4. La relevancia de la *longitud* ósea (determinante del *stress* fisiológico óseo en flexión y en torsión) para el desarrollo de la geometría de los huesos largos. Esto confirmó que los factores mecánicos (brazos de palanca) son más importantes que el simple acúmulo de masa mineralizada para la determinación de la eficiencia estructural de los huesos largos.

5. La escasa o nula participación de los determinantes analizados sobre la *calidad* del material óseo (vDMO cortical), con la única excepción del tiempo de MP (exceso de microporización cortical). Esto mostró

- a. que el mecanostato *no controla propiedades óseas intrínsecas, sin correlato alométrico*, que están determinadas mayoritariamente por factores genéticos antes que mecánicos, y

- b. que *la ausencia de estrógenos desprotege al hueso cortical* contra el exceso de remodelación haversiana en modo 'desuso', principal determinante de su microporosidad y de su vDMO.

En síntesis, todo esto demostró

- que la musculatura es el determinante más significativo de las propiedades estructurales óseas, tanto en brazos como en piernas de varones y de mujeres pre-MP;

- que los demás determinantes antropométricos (peso, y especialmente talla) son significativos sólo erráticamente, y únicamente en las piernas, y

- que la edad *per se* no constituye un determinante significativo, salvo considerada como 'tiempo de MP'.

De todos modos, los efectos de la estimulación mecánica sobre el esqueleto *son influidos* por el sexo. De hecho, difieren en niños y adultos, y siempre tienden a ser más notables en varones que en mujeres a edades comparables, y menores luego de la MP que antes de ella. Esto ocurre, en buena parte, porque los estrógenos inhiben tanto la remodelación en modo 'desuso' (peri-trabecular e intra-cortical) como el crecimiento óseo perióstico; en tanto que los andrógenos promueven el crecimiento osteomuscular y estimulan la modelación formativa perióstica.

Evidencias como estas explican la reciente reorientación de los resultados (*outcomes*) de los grandes estudios controlados hacia la asociación de los efectos óseos al estado muscular o a la actividad física, con énfasis en las tasas de producción de fracturas, en individuos osteopénicos y osteoporóticos. Esto refleja la *existencia* de correlaciones biomecánicas *funcionales* (no *espurias* - ver **Apéndice**) entre músculos y huesos. Numerosos estudios de otros autores lo corroboran cada día, en distintas instancias de desafíos mecánicos.

Nosotros compartimos esa visión, original de Frost, quien había propuesto que esos hallazgos *justificaban una revisión* de los conceptos 'clásicos' sobre la etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento de todas las osteopatías fragilizantes, incluyendo las osteoporosis, como efectivamente está ocurriendo. Las viejas ideas, hoy en revisión, se habían basado en referencias *antropométricas* y *bioquímicas* (mediciones de aDMO por DEXA, y de indicadores del recambio óseo) de los efectos esqueléticos de la actividad física y de todos los agentes osteoactivos conocidos (efectos *sistémicos* - ver **Capítulos 7 & 8**), que *no presentan correlato biomecánico directo*.

Los cálculos de relaciones h/m tomográficas tibiales proveen muchos otros indicadores combinados de resistencia. Entre esos ejemplos figuran los '*Muscle-Bone Resistance Indices*' (*MBRIs*) de Rittweger/Schiessl:

Relación h/m (BMRI) para compresión = CMO tibial al 14%, ó $AO_{66} T+P/AM_{66}$

Relación h/m (BMRI) para flexión o torsión = MI ó MR para flexión o torsión al 38%/AM66

en los que AO_{66} y AM_{66} simbolizan el área ósea tibioperonea y el área muscular, determinadas a 66% de la altura tibial. Esta aproximación se puede perfeccionar empleando, en vez del AM_{66} , el 'momento muscular' = AM_{66} x longitud tibial. Determinaciones más complejas pueden incluir todos los músculos del entorno mecánico tibial; y todas estas relaciones pueden también *Z-scorizarse* para diagnósticos comparativos.

Una evaluación 'dinámica' de las relaciones h/m empleada en nuestro laboratorio consiste en calcular las correlaciones entre los mismos indicadores óseos y la 'verdadera' fuerza (*dinamométrica*) de la

musculatura. Esto puede efectuarse en forma estandarizada para la musculatura sural (fuerza máxima de salto en una pierna) empleando plataformas computadas de salto del tipo *Leonardo* (Figura 6-20a) en relación con la tibia; o los conocidos dinamómetros para medir el *grip strength*, para estudios de antebrazo; o bien, seleccionando otros tipos de relación h/m. En nuestro Grupo, Romina González, Sergio Lüscher y Ricardo Capozza, integrando la Unidad de Estudios Biomecánicos Osteomusculares (UDEBOM) de la Universidad Gran Rosario, diseñaron un dinamómetro para medir la fuerza de rotación externa/eversión del pie¹²⁶ (Figura 6-20b), que involucra la musculatura peronea lateral.



Figura 6-20a. Medición de la fuerza máxima de salto en alto, que usa la musculatura sural pero no la peronea, mediante una plataforma computada tipo 'Leonardo'.



Figura 6-20b. Medición de la fuerza máxima de rotación externa y eversión del pie con un dinamómetro de diseño y construcción propios.

Este campo de análisis de las interrelaciones músculo-hueso, y nuevas tecnologías como la electromiografía de superficie y la ultrasonografía muscular en 3D, están en plena evolución en el equipo CEMFoC/UDEBOM, abiertos a todo tipo de innovaciones, y a sus correspondientes validaciones por estudios clínicos *ad-hoc*.

III. Aplicación de la relación h/m tomográfico/dinamométrica al cálculo del 'factor de seguridad'.

Es posible y conveniente asociar recursos tomográficos (idealmente, pQCT) y dinamométricos (plataformas de piso, medidores de *grip strength*, etc.) para analizar las relaciones h/m y sus aplicaciones prácticas. Nosotros lo venimos haciendo para estudiar el comportamiento de los huesos de la pierna. En este tópico,

propondremos un recurso para aproximar una determinación no-invasiva del 'factor de seguridad' (*safety factor, SF*) referido antes en el contexto del 'Paradigma de Utah' al tratar el tema del mecanostato óseo (**Figura 6-6**).

El *Paradigma de Utah* propone que la organización del mecanostato habría sido seleccionada en los vertebrados para proveer a cada hueso móvil una resistencia a un *stress* y/o un *strain* 'varias veces mayores' que los soportados durante los *esfuerzos fisiológicos máximos* de su portador. Ya vimos que, *idealmente*, esa protección *debería bastar* para soportar un *stress* de hasta 18 kg/mm² ('típico' del tejido mineralizado) y/o un *strain* de hasta el 2% de su longitud de reposo (que fracturaría a cualquier hueso).

En general, los SFs consisten en cocientes obviamente mayores que la unidad, entre 'lo que hay' (excesivo) y 'lo que bastaría que hubiera' para situaciones fisiológicas (habituales) de máxima exigencia. Los ingenieros adicionan material a sus construcciones luego de calcular teóricamente las proporciones necesarias, precisamente para prevenir, dentro de lo lógicamente posible, los derrumbes de los edificios en determinadas condiciones desfavorables. Podemos decir, en términos sencillos:

$$\text{'Factor de seguridad' (SF)} = \frac{\text{¿Cuánto 'hay'? (por seguridad)}}{\text{¿Cuánto 'debería haber' (como mínimo)?}}$$

En Osteología, los SFs se conciben (si bien no se calculan ni se aplican, por ahora, como correspondería) como *estimadores relativos de la eficiencia de la estructura* de los huesos para prevenir su fractura 'natural' (no por traumas violentos) (**Figura 6-5**). Ya vimos que se puede proponer que los 'SFs reales de los huesos' deberían oscilar alrededor de 6 respecto del *stress*, y de 10 respecto del *strain*. Es decir, que los huesos 'estarían naturalmente preparados' para soportar aproximadamente 6 veces *más stress* y 10 veces *más strain* que los que soportan cuando su portador efectúa alguno de los *esfuerzos habituales* que los involucran, con las *máximas intensidades posibles* para él.

En la práctica, sería posible determinar los SFs de algunos huesos, combinando pQCT y dinamometría; aunque aún no disponemos de los métodos correspondientes para su validación. De todos modos,

podemos proponer que uno de esos recursos podría consistir en medir el SF de la tibia humana respecto del *stress* compresivo, en los siguientes pasos operativos (**Figura 6-21**):

1. Empleando una plataforma dinamométrica de piso computarizada, medir cuánta fuerza compresiva recibe la sección tibial a 14% de altura del hueso (donde su sección está adaptada al máximo para soportar casi exclusivamente compresión axial - **Figura 5-11**, gráfica superior, **Capítulo 5**) al efectuar un salto en una pierna a la mayor altura posible. Para el caso, se estima en un factor de 3 la multiplicación del peso corporal por el esfuerzo del salto, según la palanca 'calcáneo-metatarsiana' activada por el tendón de Aquiles.

2. Calcular *qué área mínima de tejido óseo (compacto) debería poseer* la sección transversal tibial ('área ósea necesaria', AO-N, descartando al peroné como columna en este caso) para soportar 6 veces esa carga 'compresiva pura'; es decir, para *satisfacer el hipotético SF de 6* respecto del *stress*. Para eso, teniendo en cuenta que $stress = F/A$; que el área propuesta, al 14% de altura del hueso, es la mínima observable a todo lo largo (**Capítulo 5**), y que el *stress* 'típico' (natural, constante) del hueso 'sólido' es de unos 18 kg/mm², bastaría calcular:

$$\text{Área ósea necesaria (AO-N)} = \frac{\text{Fuerza máxima medida} \times 6}{18 \text{ kg/mm}^2}$$

3. Medir por pQCT el *área ósea real* (AO-R) correspondiente al sitio (estándar) al 14% de altura tibial.

4. calcular en qué porcentaje el AO-R satisface el SF propuesto respecto del AO-N, según:

$$\% \text{ SF} = 100 \frac{\text{AO-R}}{\text{AO-N}}$$

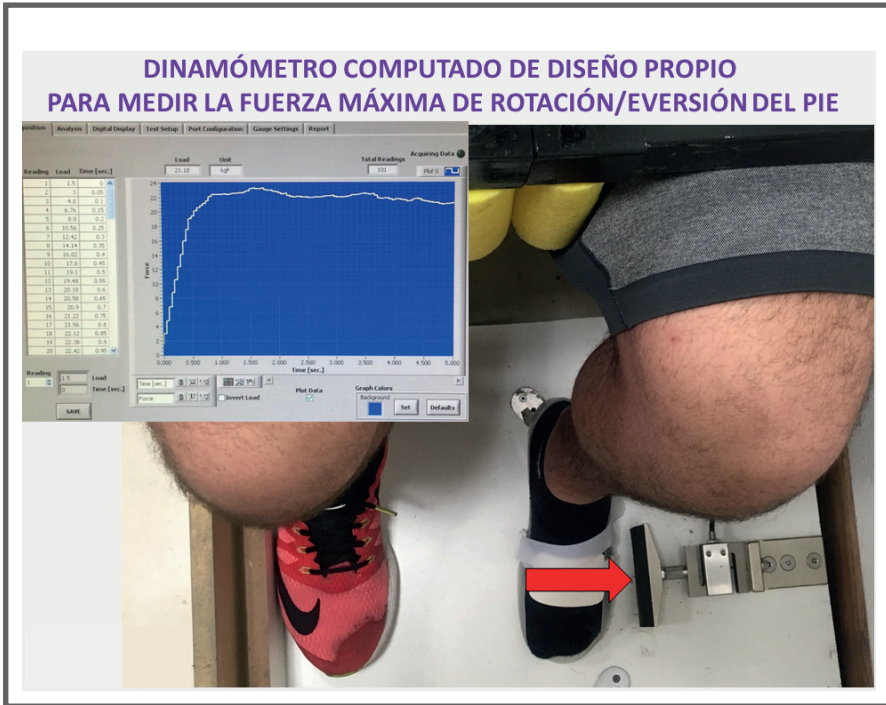


Figura 6-21. Propuesta metodología de determinación del % de cobertura del SF tibial para compresión, aceptando un valor teórico 'ideal' de 6.

El resultado *aproximaría* el porcentaje en que *estaría* cubierto un *supuesto* SF de '6' respecto del *stress* en la tibia del individuo, cuando se la desafía en compresión axial pura.

Este algoritmo es sólo indicativo de un punto de partida para investigar la posibilidad de determinar el SF para *estimar la resistencia ósea en forma relativa* respecto de un valor ideal. El procedimiento, de cualquier modo, sería específico del hueso analizado, del modo de deformación aplicado, y del individuo estudiado; y no requeriría comparaciones con otros sujetos. La aproximación a los valores reales, tanto del SF como de su cobertura, dependerá de la mayor o menor *irregularidad geométrica* de la forma del hueso, lo que relativizaría el valor del diagrama de la **Figura 6-6** como referencia para el correspondiente razonamiento. Si el método, o alguna variante mejor ajustada, fuera validado mecánica y clínicamente, su uso podría aplicarse en forma inédita a la evaluación de la resistencia ósea y del *estado funcional del mecanostato*, con un criterio biomecánico *direccional*.

Disponiendo de los recursos técnicos necesarios, un algoritmo similar - no mostrado - se podría aplicar al cálculo de la cobertura del SF respecto del *strain* óseo.

REPERCUSIONES ESQUELÉTICAS CONCRETAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA (analizadas como relaciones h/m)

La investigación de las relaciones h/m es problemática. Lo que está claro es que la sola evaluación de la masa, y aun de la fuerza muscular, es *insuficiente* para establecer las relaciones correctas, porque también juega *el uso que se hace* de esa fuerza. En un estudio que efectuamos con Carlos Cure en 600 residentes colombianos, mostramos que los que habitan en regiones rurales (que trabajan más activamente a diario con los brazos) tienen mayor masa ósea (CMO, DEXA) en los miembros superiores que los de zonas urbanas, *para una misma masa muscular (MMa)*, salvo las mujeres post-MP (Figura 6-22).

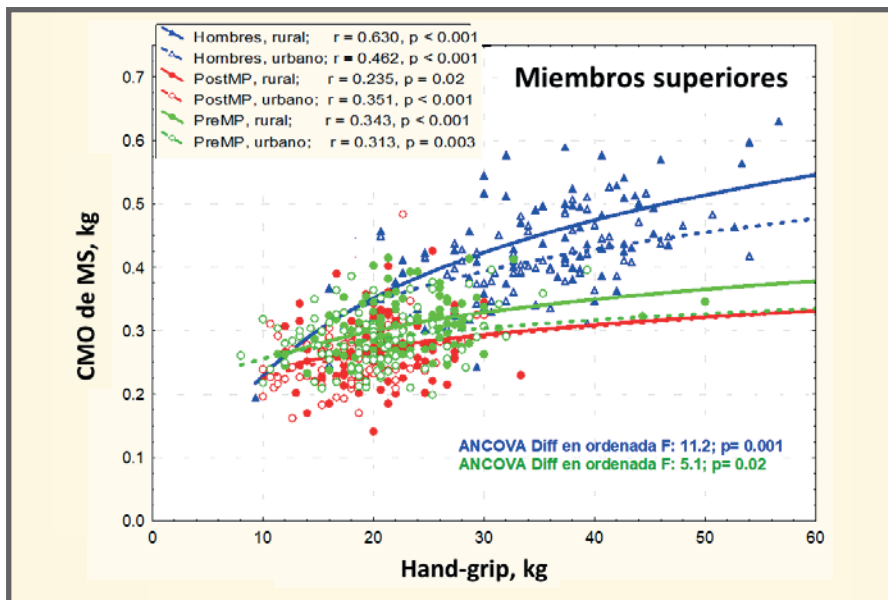


Figura 6-22. Correlación entre el CMO de miembros superiores y la fuerza de hand-grip en 600 hombres, mujeres pre-MP y mujeres post-MP residentes colombianos de áreas rurales o urbanas.

De todos modos, las tasas de adaptación entre tamaño, fuerza y resistencia de músculos y huesos a variaciones de la actividad física son discordantes. La promoción del desarrollo muscular por el ejercicio puede observarse en cuestión de semanas, en tanto que la mecano-adaptación de los huesos afectados puede llevar 1-2 años. Además, las mejoras estructurales óseas producidas pueden ser sólo moderadas (**Figura 6-3**). Al decir de Frost, las mejoras óseas 'estructuralmente significativas' se producen en respuesta a un ejercicio 'enérgico, vigoroso' (*strenuous exercise*).

Por otra parte, también las *correlaciones* entre la intensidad de los esfuerzos y la magnitud de los resultados pueden ser magras; pero eso puede depender de la elección de los grupos musculares y de las variables óseas a estudiar. La intensidad y la *direccionalidad* del *impacto realmente ejercido* sobre los huesos son primordiales para provocar sus respuestas adaptativas. Esto es especialmente notable cuando los esfuerzos están orientados de forma *distinta* de los propios del uso esquelético cotidiano, como típicamente ocurre en el tenis, el básquet, o el fútbol. La *mayor sensibilidad biomecánica de los huesos a esfuerzos desacostumbrados*, que podría reconocer raíces filogenéticas, no es un dato menor, y será analizada más adelante.

La referida influencia del desarrollo puberal en ambos sexos, y las de la gestación, lactancia y menopausia en las mujeres, ofrecen también dificultades para el análisis de las relaciones h/m. Esto se debe, según el caso, a discrepancias en las tasas de desarrollo óseo y muscular; a la conveniencia selectiva de acumular minerales para la eventual crianza, y a la pérdida de la protección estrogénica (influencias humorales sobre el control direccional ejercido por el *mecanostato*, que se discuten en el **Capítulo 7**). De hecho, las relaciones h/m en estudios grupales aparecen más consistentes cuando se *neutralizan* las influencias etarias y sexuales.

En general, los efectos positivos de la actividad física sobre el esqueleto consisten en cambios adaptativos *geométricos* en la disposición del tejido mineralizado, antes que en mejoras de su rigidez o de su tenacidad intrínsecas, especialmente en niños y adultos jóvenes. Parece natural, como más arriba se expuso, que los cambios geométricos inducidos respondan aproximadamente tanto a la intensidad como a la *direccionalidad* de los esfuerzos aplicados, fenómeno que se

observa casi como regla. Por ejemplo: mejoras en los MIs y/o BSIs para *flexión lateral* o para flexión A-P cuando el esfuerzo estimula al hueso en una y no en la otra de esas direcciones. También suena lógico que la repercusión de los cambios geométricos producidos sobre la resistencia ósea a la fractura sea correlativa con la intensidad, el grado de impacto, la dirección de los esfuerzos soportados, y la duración del proceso de estimulación⁹⁰. Esto está demostrado en numerosos estudios específicos, especialmente en niños y adultos jóvenes, y en deportistas entrenados en disciplinas que desafían al esqueleto en forma asimétrica: más o menos intensamente a derecha que a izquierda, y/o arriba que abajo; o bien en animales sometidos a regímenes obligados de intensa actividad física.

En contraste, la *inactividad* o la *inmovilización* prolongadas, que estimulan la remodelación en modo 'desuso' con balance negativo de masa, afectan en general la *rigidez* y la *tenacidad del tejido*, por aumento de la microporosidad intra-cortical (detectable por pQCT como un descenso de la vDMO cortical). La morfología de los huesos, ya adquirida, se modifica poco, salvo por los adelgazamientos corticales por trabeculización del lado medular, que no son perceptibles desde afuera. De todos modos, en niños en crecimiento, el desarrollo del tamaño y la longitud de los huesos pueden verse afectados.

No es fácil demostrar estos efectos empleando las metodologías absorciométricas corrientes. Muchos autores han reportado efectos negativos de la inmovilización (**Figura 6-5**) y positivos del ejercicio sobre el CMO y la DMO del cuerpo entero y de los miembros. Sin embargo, no abundan estudios de las relaciones h/m (CMO-vs-MMa) interpretados según los criterios que orientan este libro.

Gustavo Cointry, colaborando con Edgar Denova-Gutiérrez y Patricia Clark en el Instituto Nacional de Salud Pública y en el Hospital Infantil de México, estudió los cuerpos enteros y los miembros de deportistas que practicaban ciclismo, aerobismo, natación, marcha, pesas, tenis, fútbol y béisbol, y de individuos demostradamente sedentarios⁹⁵, observando:

1. que la repercusión esquelética del deporte practicado depende del *impacto* que su entrenamiento genera en la estructura ósea de

la región corporal entrenada (demostradamente, los miembros inferiores), especialmente en los varones, estableciendo una escala creciente de efectos en función de ese factor, que es congruente con esa idea (**Figura 6-23**); y

2. que las pendientes de las relaciones densitométricas CMO-vs-MMa en miembros inferiores (pero no en miembros superiores, ni en cuerpo entero) son significativamente mayores en los basquetbolistas y futbolistas de la misma muestra (disciplinas que producen los mayores impactos sobre el esqueleto, con alta predominancia en las piernas) que las de los sedentarios, o las de quienes practican otros deportes con menor impacto sobre esa región (**Figura 6-24**).

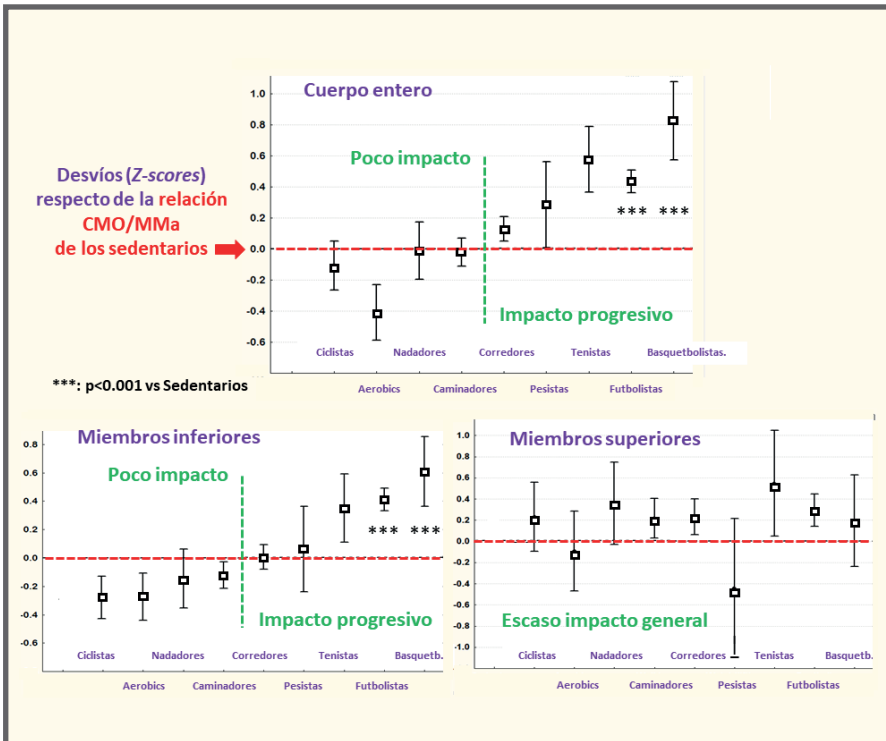


Figura 6-23. Ordenamiento progresivo de los Z-scores de las relaciones CMO-vs-MMa en función del impacto óseo sobre miembros inferiores de deportistas de distintas disciplinas, respecto de individuos sedentarios.

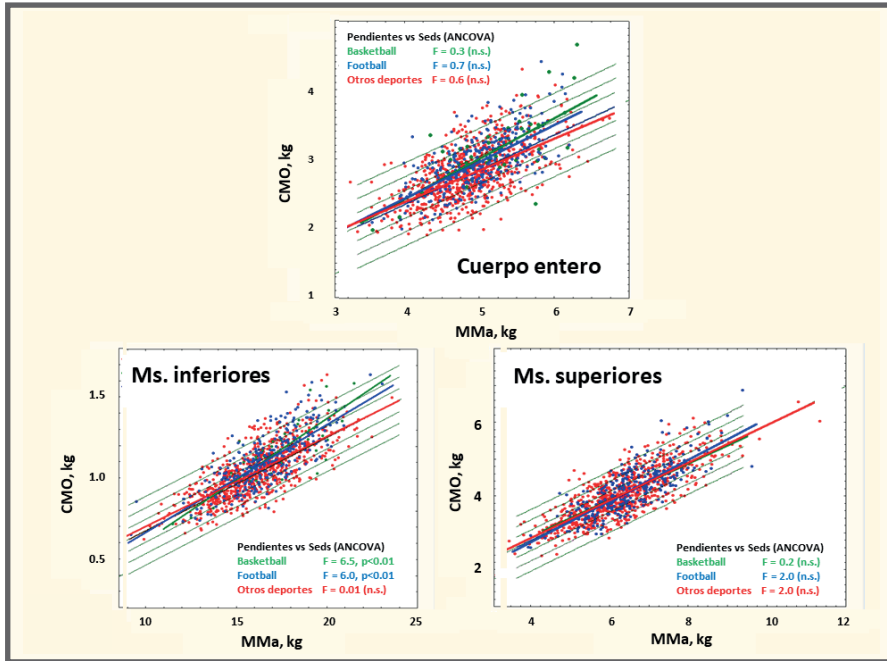


Figura 6-24. Relaciones CMO-vs-MMA para cuerpo entero, miembros inferiores y miembros superiores de los deportistas de la misma muestra de la Figura 6-23, superpuestas sobre la referencia Z-scorizada de individuos sanos sedentarios.

Los trabajos que emplean pQCT son generalmente más demostrativos que los densitométricos en este aspecto. Entre otras cosas, permiten describir la importante *asimetría* de efectos entre los producidos por la *estimulación mecánica* o por la *inmovilización* de los huesos.

Ricardo Capozza analizó los fémures de ratas con inmovilización/ sobrecarga de patas posteriores (Modelo de Webster Jee, Salt Lake City, USA)^{21,22}. Este estudio (**Figura 6-25**) fue el primero en aplicar conjuntamente pQCT, histomorfometría y tests óseos destructivos en los mismos huesos. La inmovilización redujo el espesor cortical metafisario del fémur distal por reabsorción endocortical, sin cambios del perímetro perióstico; y la sobrecarga lo incrementó, reduciendo la reabsorción endocortical y aumentando el crecimiento perióstico. Las curvas d/c calculadas para las *mediodiáfisis* de los mismos huesos (**Figura 6-26**) mostraron efectos 'anabólicos' de la sobrecarga, y 'catabólicos' de la inmovilización, debidos principalmente a cambios en los MIs, sin modificaciones de la vDMO cortical.

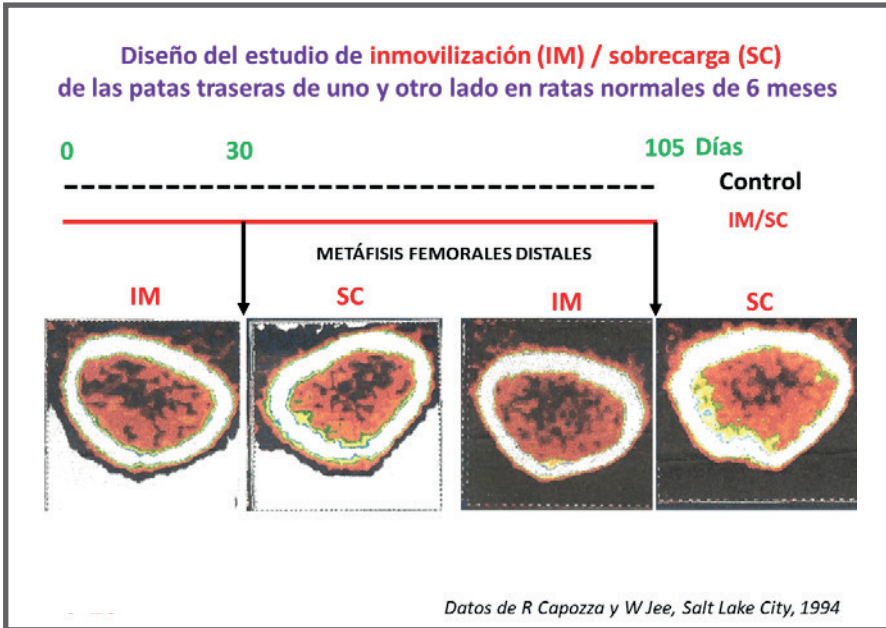


Figura 6-25. Metáfisis femorales de ratas de 6 meses de edad con las patas traseras inmovilizadas de un lado y sobrecargadas del otro.

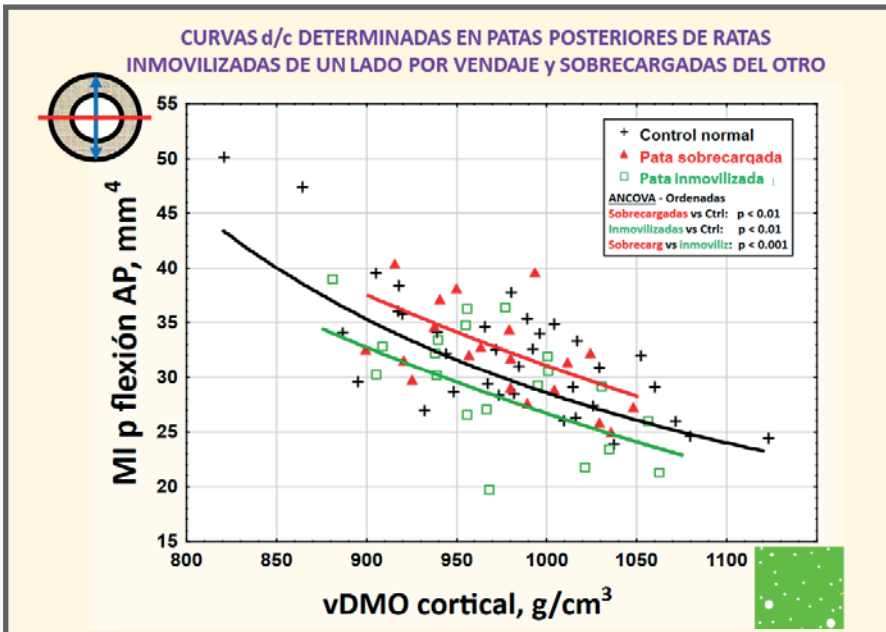


Figura 6-26. Curvas d/c determinadas en patas posteriores de ratas inmovilizadas de un lado por vendaje y sobrecargadas del otro.

Estos resultados mostraron efectos dispares: pro-modelatorios (corticales) en las diáfisis y metáfisis de los huesos sobrecargados, y anti-modelatorios (trabeculares - las ratas *no* remodelan el cortical) sólo en las metáfisis de los inmobilizados. Sugestivamente, la *simetría de efectos* tuvo lugar sobre el tejido *remodelante* metafisario, y *no* sobre el 'modelante puro' de las diáfisis.

Los resultados son diferentes si se estudia un esqueleto *altamente remodelante*, como el humano. Así lo demostramos también en forma original, en estudios tibiales seriados (**Figura 3-10, Capítulo 3**) en varones y mujeres jóvenes entrenados en carrera larga por más de 8 años, comparados con controles activos no entrenados, en colaboración con Paola Reina en la Facultad de Medicina de la UNR ⁶⁷ (**Figura 6-27**).

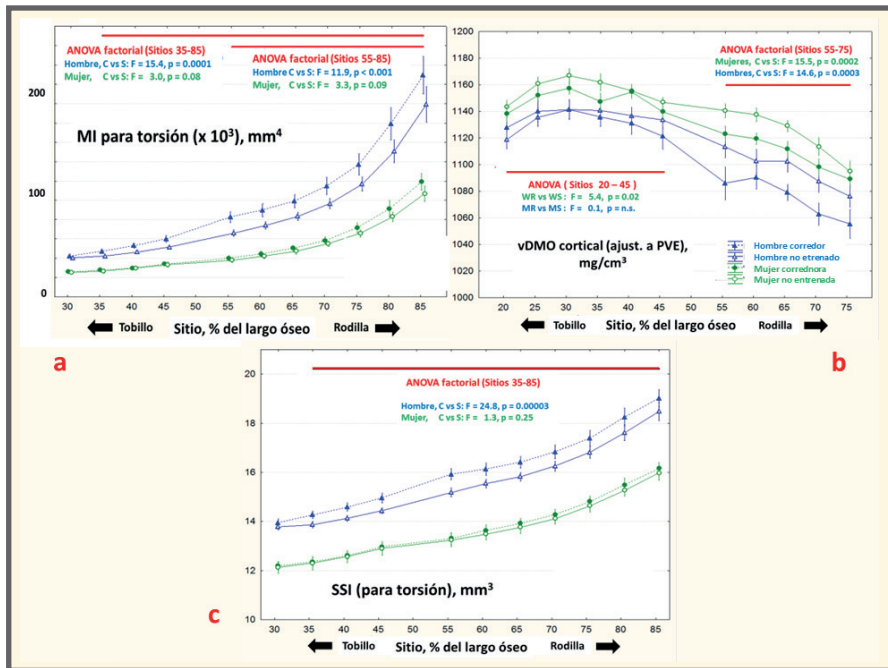


Figura 6-27. Variaciones en CMO total, perímetro perióstico, espesor cortical y perímetro endóstico tibiales de varones y mujeres sanos, corredores o controles no entrenados.

En los varones entrenados (no en las mujeres), los 3 MIs fueron progresiva y equiparablemente mayores en los corredores que en los no-entrenados en sentido proximal, confirmando la mayor resistencia a la flexión (no

mostrado) y a la torsión del hueso (**Figura 6-27, a**). En cambio, la vDMO cortical fue levemente *menor* en los corredores de ambos sexos centro-distalmente, quizá por *exceso de remodelación reparadora de microdaño* (**b**). El balance de estos efectos determinó que los *Stress-Strength Indices* (SSIs = MIs * vDMO cortical) fueran mayores en casi todo el hueso en los corredores varones, como se muestra en (**c**) para torsión.

Todas las variables afectadas por el entrenamiento variaron en correlación con el área muscular máxima de la pantorrilla. La **Figura 6-28** (arriba) muestra las gráficas de esa correlación para el área cortical tibioperonea (izquierda) y para el MI para flexión (derecha). La misma figura (abajo) muestra la concentración de los valores altos de los coeficientes r de esas dos correlaciones en forma prácticamente coincidente hacia la región central del hueso, donde predominan los *stress* usuales en flexión y en torsión. Estas evidencias, por encima de la naturaleza estática de las determinaciones que las sustentan, apoyan la influencia *dinámica* de la musculatura sural sobre la masa y el diseño tibial.

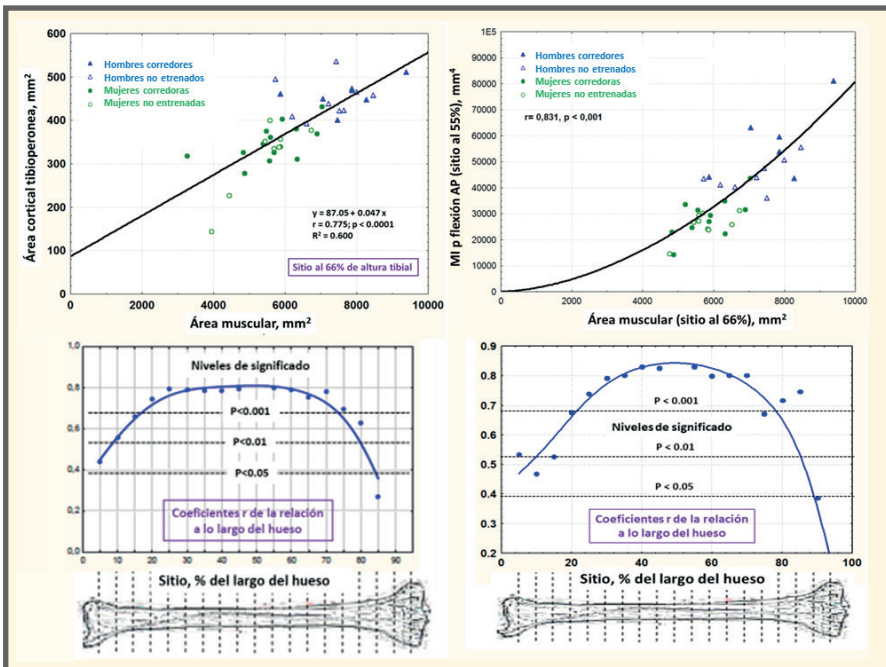


Figura 6-28. Correlaciones del área ósea y del MI tibiales con el área muscular de la pantorrilla de los corredores y controles referidos en las Figuras 6-25 & 6-26; y distribución de los coeficientes de correlación de esas asociaciones a lo largo de la tibia.

Las relaciones de 'distribución/masa' (d/m) y de 'distribución/calidad' (d/c; **Capítulo 5**) de estos individuos (**Figura 6-29**, gráficas a la izquierda) mostraron curvas únicas para ambos sexos, sin distinción de la condición de entrenado o no. Esto reflejó la naturaleza *biomecánica* de estas relaciones, independientes de la antropometría y del sexo; e indicó que la influencia muscular se vehiculizó como *input* del mecanostato. En efecto: la *dispersión* de los valores de MIs respecto de las curvas d/m y d/c, que describe la eficiencia del sistema expresada como los *desvíos* positivos o negativos de los datos, varió en función del área muscular sural en ambos casos (gráficas a la derecha). Esto es: a mayor fuerza (uso) de la musculatura sural, mayor tracción sobre las áreas tibiales de inserción de esos músculos y sobre las palancas óseas correspondientes, con mayor estimulación de los osteocitos por las deformaciones producidas. Y cuanto *mejor* se cumplió esa relación (desvíos más positivos), *mejor* resultó la eficiencia arquitectónica del diseño diafisario para resistir a la flexión y a la torsión (MIs), y siempre *en función de la musculatura* de cada individuo.

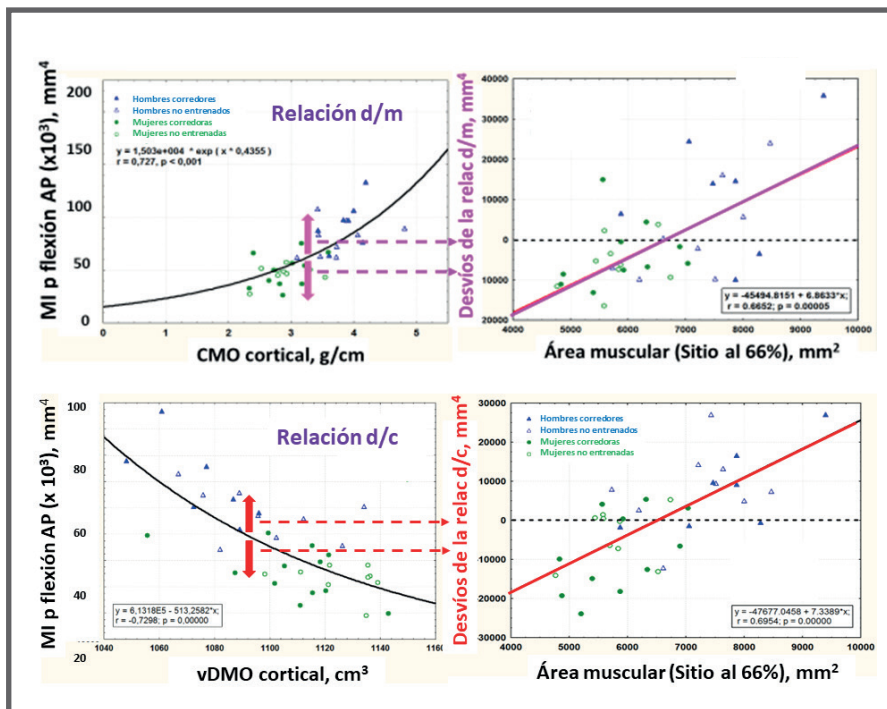


Figura 6-29. Relación entre los Z-scores de las relaciones 'd/m' o 'd/c' y el área muscular máxima de la pantorrilla en los corredores y sedentarios referidos en las Figuras 6-27 a 6-28.

En otros aspectos que los referidos, las diferencias globales observadas entre corredores y sedentarios (casi exclusivamente en varones) a lo largo de las tibias son complejas, porque algunas variables crecen en una región y se reducen en otras. La **Figura 6-30** sintetiza las principales características de las tibias de los varones no entrenados (centro) y las diferencias más importantes observadas en los corredores (derecha). Éstas van referidas a las deformaciones en compresión uniaxial, flexión/torsión, y compresión biaxial, que predominan en sus regiones distal, central y proximal, respectivamente (izquierda).

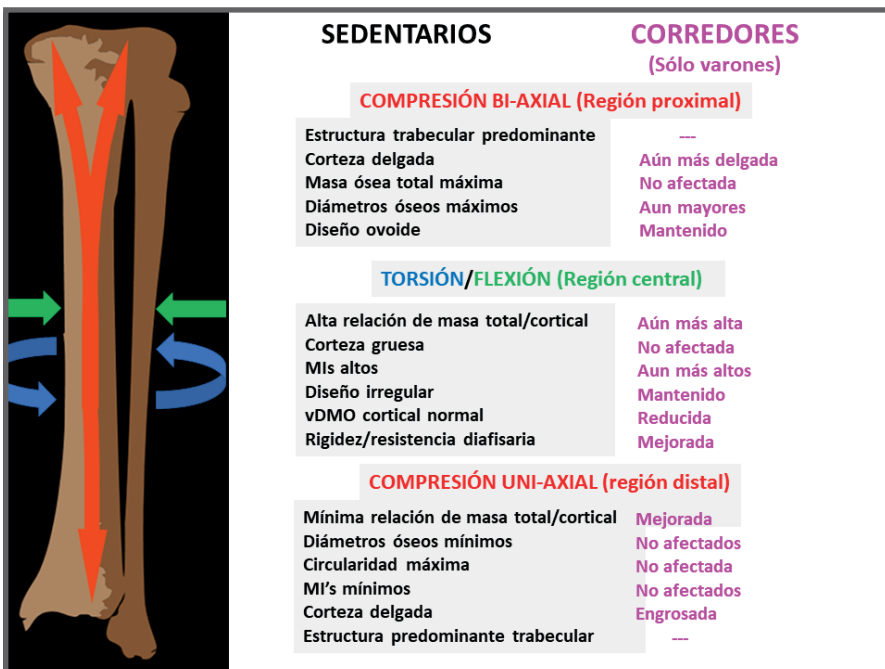


Figura 6-30. Principales características de las tibias de los controles no entrenados, y principales diferencias observadas en los corredores, referidas a los tres modos usuales de deformación que predominan en sus regiones proximal, central y distal.

Las escasas diferencias observadas entre las mujeres entrenadas y no-entrenadas, explicables por su menor fuerza muscular (**Figura 6-28**) y porque los estrógenos inhiben el crecimiento óseo perióstico y la remodelación en modo 'desuso' de cortezas y tramas, nos indujeron a estudiar en adelante sólo *varones jóvenes*. El siguiente estudio (aun no publicado) analizó de modo similar los miembros

inferiores de varones jóvenes entrenados en carrera, fútbol o rugby, contra controles 'activos no entrenados' como los estudiados antes, y ahora también contra 'controles sedentarios', que, *aparte de no estar entrenados, privilegiaban la inactividad sobre las tareas cotidianas*. En congruencia con lo anterior, los indicadores de masa (**Figura 6-31**, gráficas a la izquierda) y los MIs tibiales (**Figura 6-32**, gráficas de arriba) fueron mayores, y la DMO cortical (abajo, izquierda) fue discretamente menor para quienes practicaron los 3 deportes respecto de todos los no entrenados, con un balance positivo para los *section moduli* proximales (abajo, derecha) respecto de los activos no entrenados, y para estos últimos respecto de los sedentarios.

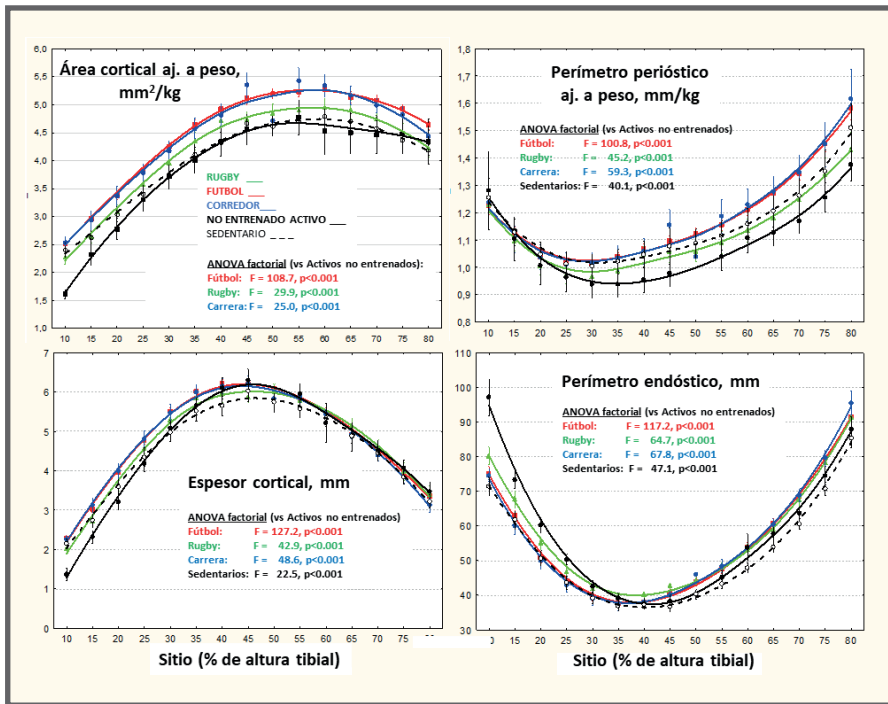


Figura 6-31. Distribución del área cortical, los perímetros perióstico y endóstico, y el espesor cortical en las tibias de varones jóvenes entrenados en carrera, fútbol o rugby, comparados con no-entrenados activos o sedentarios.

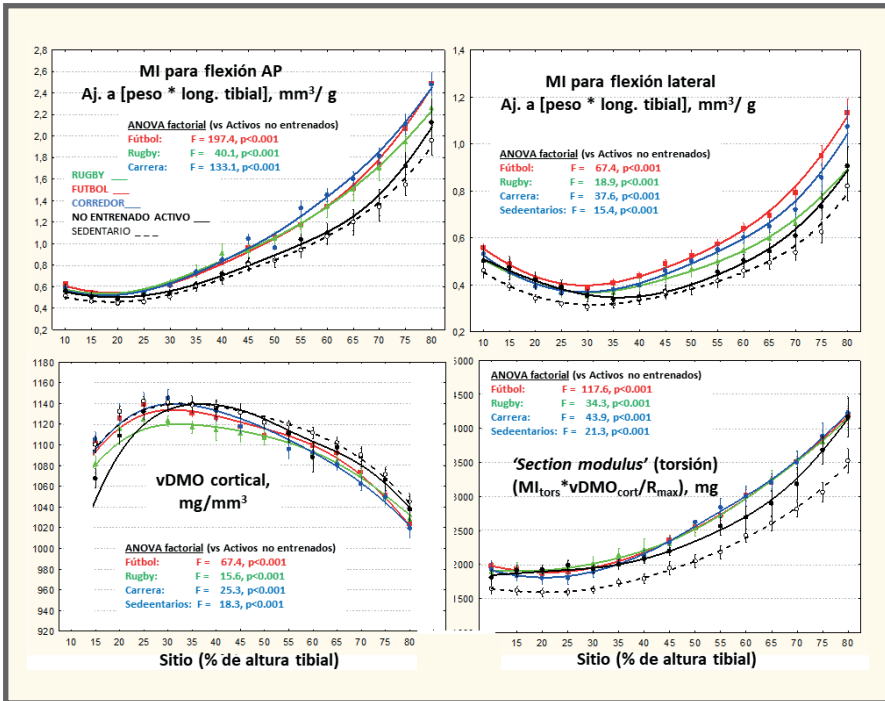


Figura 6-32. Distribución de los MIs para flexión AP y lateral; de la vDMO cortical, y del 'section modulus' para torsión, en las tibias de varones jóvenes entrenados en carrera, fútbol o rugby, comparados con no-entrenados activos o sedentarios.

Nuestros estudios empleando pQCT en humanos inmobilizados fueron de los primeros en documentar la referida *asimetría de efectos óseos* respecto de la sobrecarga mecánica^{66,76}. Otros han mostrado que, en estudios de *inmovilización* relativamente breves (no más de 1 año), las relaciones h/m en general se mantienen. Pero una inmovilización crónica prolongada, suficiente para anular toda influencia muscular sobre el esqueleto, produce deterioros óseos muy importantes. Lo demostramos analizando seriadamente las tibias de 10 varones jóvenes *paraplégicos crónicos* por lesión medular ocurrida no menos de 10 años antes, comparadas con las de 10 controles antropométricos activos, residentes en Manchester, en colaboración con Alex Ireland (**Figura 6-33** y **Figura 6-34**). Observamos importantes deterioros de las masas trabecular y cortical, retraso del desarrollo del perímetro perióstico con incremento del perímetro endocortical (adelgazamiento cortical), y menores momentos de inercia (se muestra el de torsión)⁷⁶.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

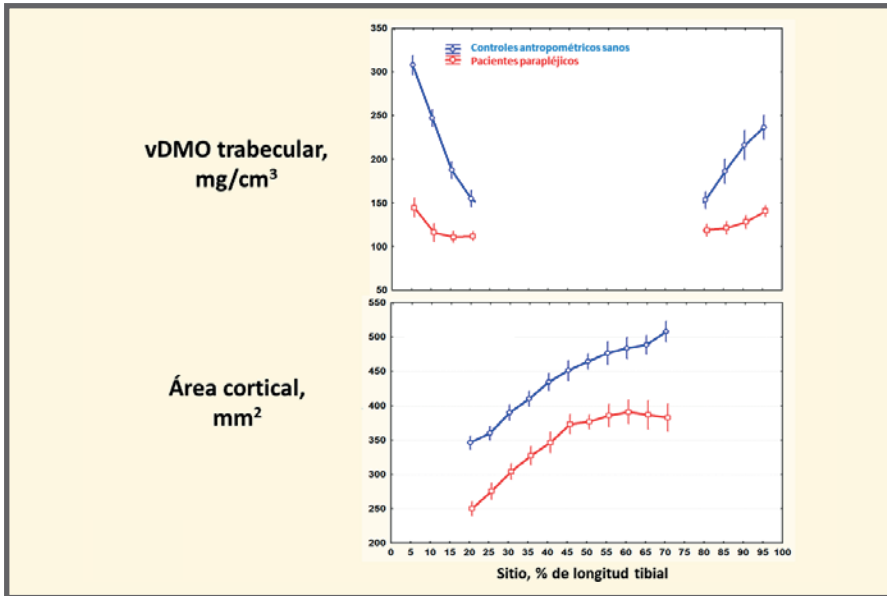


Figura 6-33. Deterioro trabecular y cortical en las tibias de 10 cuadripléjicos crónicos, comparados con 10 controles activos.

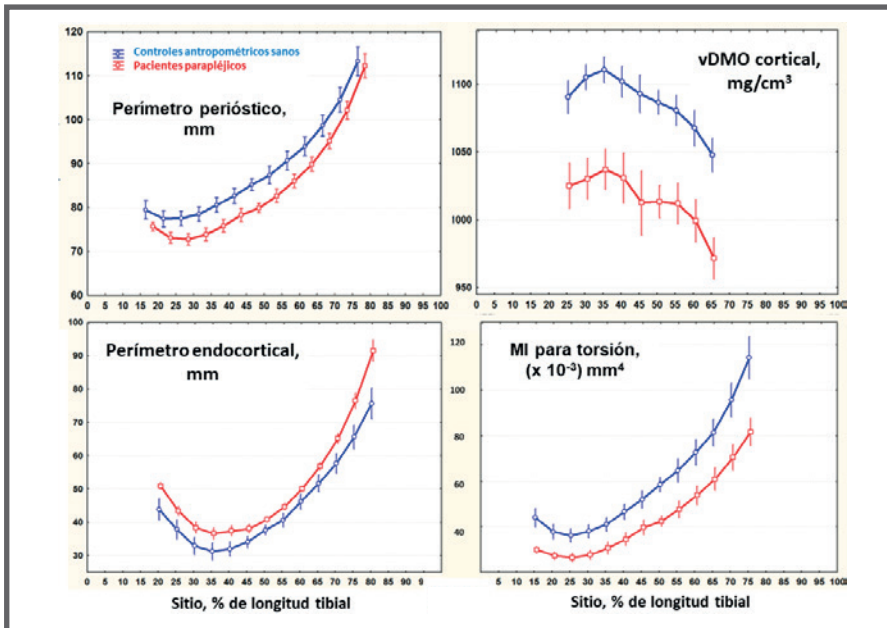


Figura 6-34. Distribución de los perímetros perióstico y endocortical, de la vDMO cortical, y del MI para torsión de las tibias de los 10 pacientes parapléjicos y controles analizados en la figura anterior.

La *asimetría 'uso/desuso'* se advierte claramente cuando se observan las *relaciones d/m y d/c* (**Capítulo 5**) de este estudio (**Figura 6-35**, flechas azules y rojas). En ambas relaciones, el 'efecto 'uso' normal está representado por valores ubicados hacia arriba y a la derecha de las curvas; esto es, hacia la región de valores relativamente altos de ambas variables. En cambio, el 'efecto desuso' desplaza los puntos hacia abajo y a la izquierda, a la región de valores bajos de ambos indicadores.

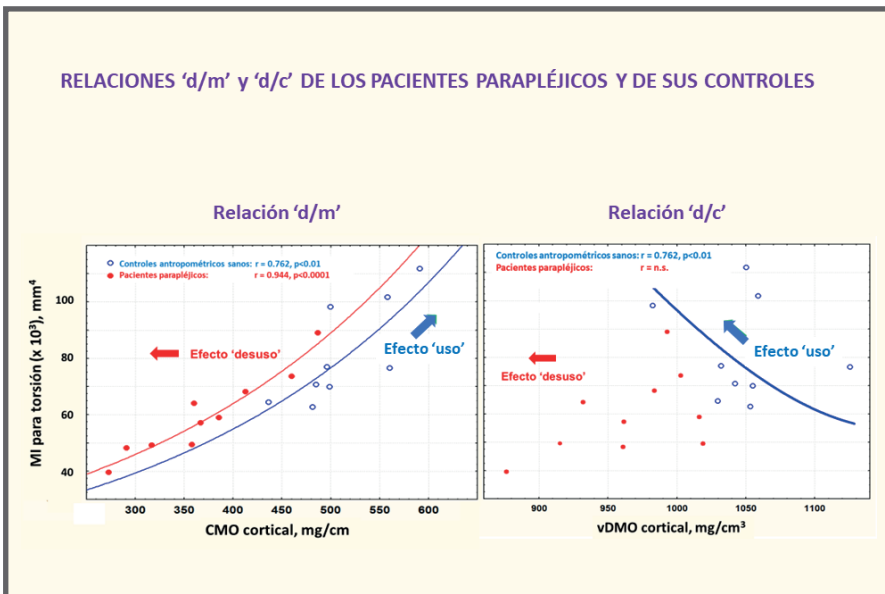


Figura 6-35. Relaciones 'd/m' y 'd/c' de los mismos pacientes cuadripléjicos de la figura anterior y de sus controles, determinados por pQCT al 65% de altura tibial.

- En la relación d/m (izquierda), el desplazamiento de los puntos por el desuso *respeto la forma* de la relación, indicando que *al menos una causa* del deterioro de los MIs radica en la *crítica escasez* del tejido cortical disponible para mantenerlos (osteopenia por desuso) recurriendo a la optimización de la modelación orientada. Además, el mayor deterioro del CMO que de los MIs determina la 'paradoja óptica' que muestra que, para *la misma masa cortical* (CMO) del hueso, los MIs aparecen *mayores que lo que correspondería a la disponibilidad de tejido* en condiciones naturales por extrapolación de la relación normal (es decir, *MIs más altos para la el mismo CMO* en la sección, respecto del normal).

- En cambio, en la relación d/c (derecha), los puntos desplazados *no respetan* la relación normal (a lo largo de la curva) en las condiciones de *mayor deformabilidad del tejido* que la enfermedad produce. Esto delata al *casi ausente entorno mecánico* del esqueleto, como responsable de la *escasa estimulación* del mecanostato, *pese a la mucho mayor docilidad del tejido cortical* para deformarse (muy baja vDMO).

Lo anterior indica que la eficiencia del mecanostato no dependería tanto, en estos individuos, de la 'docilidad de los huesos a deformarse' (vDMO cortical), sino de las *posibilidades geométricas reales de expansión perióstica* del hueso (MIs), que son *muy reducidas para cualquiera*. Es interesante analizar esta situación en función de la gráfica de la **Figura 6-5**, y la interpretación que de ella propusimos más arriba. Así, es fácil advertir que el control de la rigidez estructural del hueso por el mecanostato en estas condiciones, aun frente a la referida 'paradoja d/m', expresa la constitución de un *nuevo 'statu quo'*, que se materializa en condiciones de rigidez *muy reducida*; pero que, obviamente, mantiene una perfecta *proporcionalidad* con el igualmente reducido *grado de uso mecánico* del hueso.

El conjunto de estos estudios mostró

1. que los efectos del ejercicio sobre el esqueleto son siempre *positivos*, porque estimulan en general la modelación formadora, que mejora las propiedades óseas *extensivas* (dependientes de la masa), incrementando la rigidez estructural, con resultados variables sobre la tenacidad, lo que se traduce, en general, en un *refuerzo* de la resistencia a la fractura; y

2. que los efectos negativos de la inmovilización crónica *son simétricos* de ellos: de hecho, son tanto *extensivos* como *intensivos* (que no dependen de la masa, porque sólo afectan a la *calidad* del tejido). Estos consisten en una estimulación general de la remodelación, que, por un lado, adelgaza y perfora las tramas trabeculares y 'trabeculiza' la superficie endocortical, adelgazando también las cortezas (efectos 'extensivos'); y por otro lado, 'haversianiza' el tejido cortical, incrementando su microporosidad, con un impacto negativo sobre su rigidez y su tenacidad intrínsecas (efecto 'intensivo').

Esta asimetría de los efectos 'uso' y 'desuso' no es un detalle menor. En congruencia con la **Figura 6-3**, se sabe que, en general, *los efectos óseos negativos de la inmovilización prolongada son más notables que los efectos positivos del ejercicio*. Por otra parte, ya hemos visto que es más efectivo prevenir el deterioro de la masa ósea desarrollando una actividad física moderada (que inhibe la remodelación en modo desuso) que pretender ganar masa ósea *de novo* a partir de la práctica de deportes exigentes (que activan discretamente la modelación constructiva, pero también pueden ocasionar microdaño cortical por fatiga, con remodelación haversiana reparadora).

Por otra parte, existe también *asimetría* en la *evolución temporal* de las relaciones h/m. El ejercicio induce cambios positivos correlativos en huesos y músculos, a partir de la condición de 'no-entrenado'⁶⁴. *En contraste*, durante la inmovilización, los *tiempos* (relativamente breves) necesarios para la manifestación de los deterioros iniciales de músculos y huesos son similares; pero los cambios en el tamaño muscular son más pronunciados que los que afectan a los huesos.

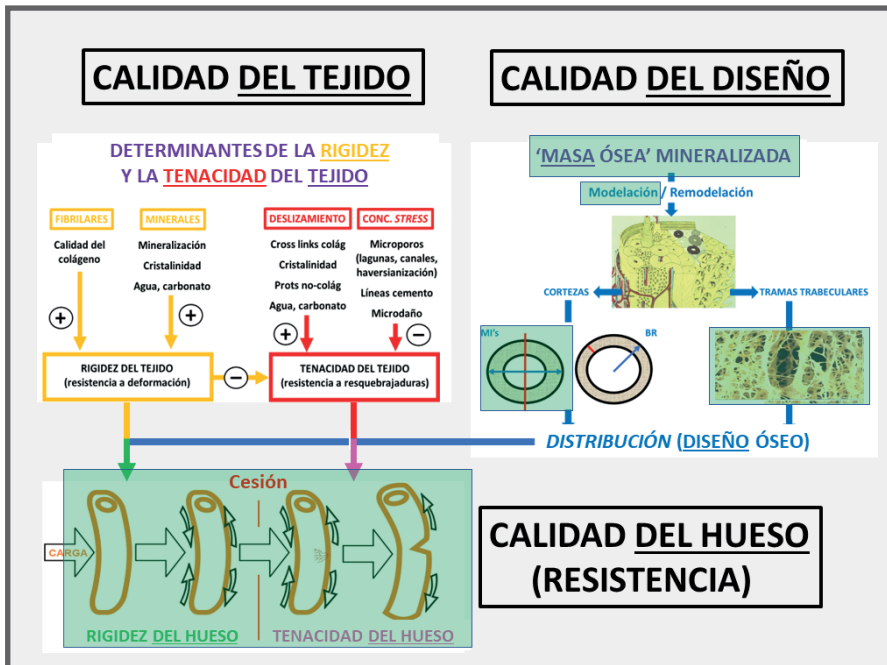


Figura 6-36. Efectos del ejercicio físico sobre la determinación biológica de la resistencia ósea a la fractura (sobre el esquema de la Figura 4-2, del Capítulo 4).

La **Figura 6-36** y la **Figura 6-37** sintetizan los efectos óseos del ejercicio físico y de la inmovilización crónica, respectivamente, aprovechando el esquema didáctico trasladado de la **Figura 4-2 (Capítulo 4)**, que representa la determinación biológica de la resistencia a la fractura. El ejercicio provoca efectos sólo positivos sobre la resistencia elástica y plástica de los huesos, mejorando principalmente la masa y la eficiencia del control del diseño óseo por el mecanostato. En contraste, la inmovilización produce sólo efectos negativos sobre la masa mineralizada (no sobre el mecanostato), y sobre la tenacidad del tejido por aumento de la microporosidad intra-cortical.

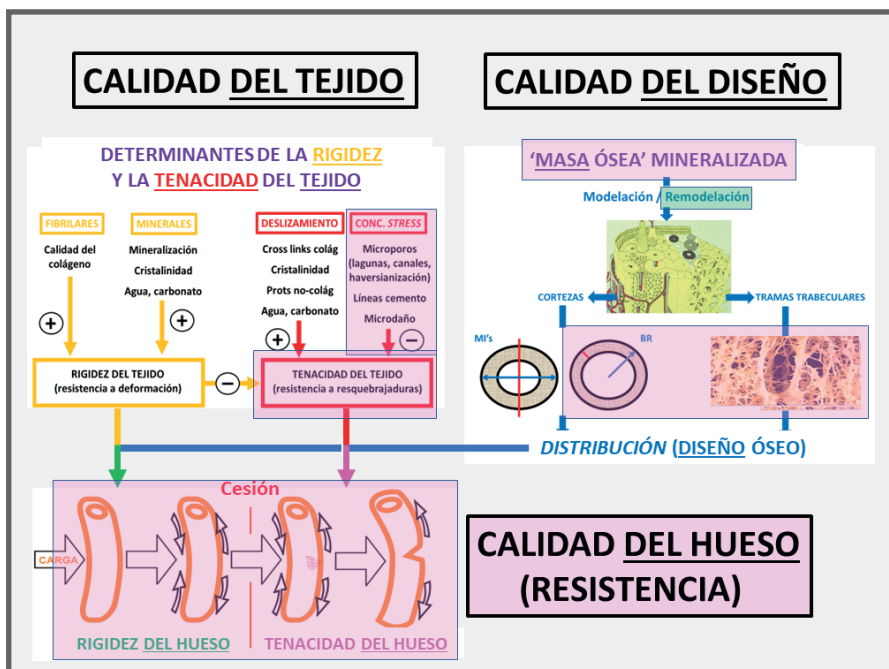


Figura 6-37. Efectos de la inactividad prolongada sobre la determinación biológica de la resistencia ósea a la fractura (sobre el esquema de la Figura 4-2, del Capítulo 4).

La ya comentada asimetría de esos efectos está también sintetizada didácticamente en la **Figura 6-38**, que señala sus particularidades diferenciales para niños y adultos. En los niños, los efectos positivos del ejercicio afectan casi exclusivamente la geometría ósea. En los adultos, la situación es similar, pero los efectos geométricos son más suaves. Correlativamente, la inmovilización afecta mucho la geometría en los niños, pero también deteriora la calidad del tejido.

En los adultos, la inmovilización deteriora bastante más la calidad del tejido (muy vulnerable a la remodelación haversiana) que la geometría del hueso (que ya está muy adelantada en su desarrollo).

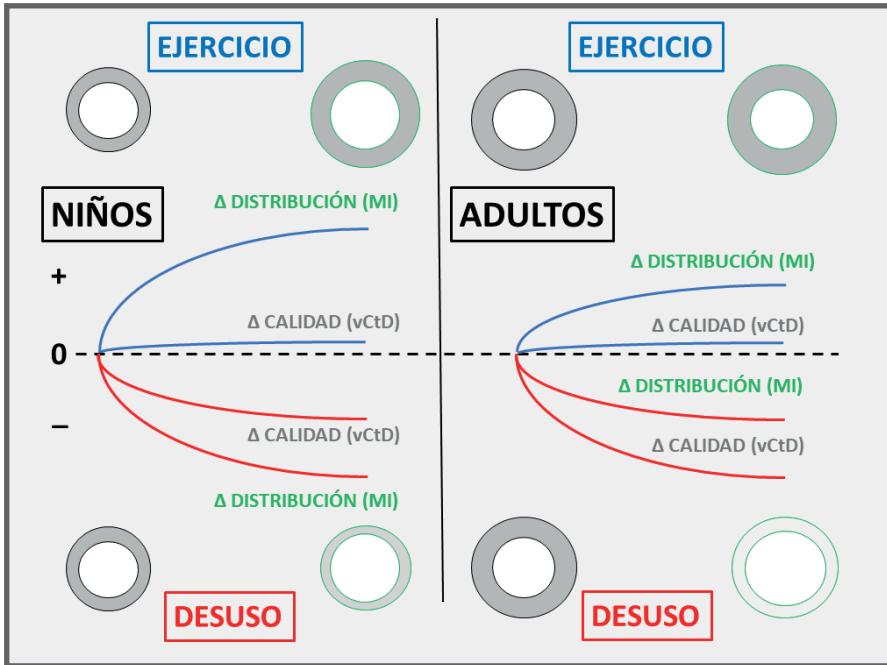


Figura 6-38. Contraste entre los impactos temporales positivos de la actividad física y negativos del desuso sobre la calidad mecánica y la distribución del tejido óseo en niños y adultos.

INTERRELACIONES HUMORALES (SISTÉMICAS - 'CROSS-TALK') ENTRE MÚSCULOS Y HUESOS COMO ÓRGANOS ENDOCRINOS

Las conocidas interrelaciones *humorales* entre músculos y huesos, cualquiera fuera su sentido, *carecen de todo correlato biomecánico*. Al contrario, a los fines de este libro, esas asociaciones sólo pueden contemplarse como factores de efectos *sistémicos* (no-direccionales) similares a los del resto del entorno metabólico del esqueleto. Esos efectos, aparte de no contribuir al normal funcionamiento *direccional* del control de la eficiencia mecánica de la estructura ósea por el

mecanostato, pueden llegar a *perturbarlo* a nivel local. Por tanto, su concepto queda asociado al contenido y al espíritu del **Capítulo 7**.

Una excepción a esta interpretación podría ser el establecimiento de una relación músculo-hueso *directa*, a través de las áreas de inserción musculares no-tendinosas, por una simple cuestión de proximidad. Esta interacción podría contribuir a explicar algunos hallazgos de nuestros estudios sobre peroné, que referimos a continuación.

¿HOMEOSTASIS BIOMECÁNICA EXCLUSIVA, O 'ALGO MÁS'?

Evidencia reciente sugiere que la concepción original del mecanostato como un regulador de la rigidez estructural ósea orientada a mantener un determinado 'factor de seguridad' (SF) en todos los esqueletos, tal como la describimos hasta aquí, parece *no corresponder por igual* a cualquier hueso y a cualquier tipo de estímulo.

En principio, el mecanostato fue propuesto como un sistema organizado de forma de eliminar todo tejido mineralizado mecánicamente 'inútil' (no deformado por el uso) y reforzar con tejido nuevo las regiones esqueléticas afectadas por deformaciones habituales excesivas, manteniendo los 'SFs' referidos más arriba. Sin embargo, se han descrito algunos comportamientos de la estructura ósea que *no respetan estrictamente* esa premisa. Por ejemplo, la producción de refuerzos estructurales en sentidos 'cruzados', a veces hasta en ángulo recto respecto de la dirección del estímulo mecánico aplicado. Los cambios estructurales óseos inducidos por el sistema podrían *no ser explicables por la teoría de la elasticidad*, o hasta resultar asimétricos, desafiando la referida Ley de Wolff, que asocia, *grosso modo*, las funciones mecánicas de cada hueso con su estructura. Esas observaciones sugirieron que en el mecanostato podrían participar *terceros elementos* no descritos antes, y que la definición de sus propiedades regulatorias hasta el momento podría ser, en el mejor de los casos, *incompleta*.

Nosotros hemos obtenido evidencias concretas de este comportamiento 'no canónico' (que no responde a los cánones de la Teoría de la Elasticidad) del mecanostato, estudiando el *peroné humano*^{75,76,79,81}. El peroné parece un hueso muy particular, cuyo comportamiento biomecánico contrasta con las respuestas 'canónicas' (esperables)

de su vecina, la tibia, que hemos descrito más arriba (**Figuras 6-27 a 6-36**). Llamativamente, las respuestas de la estructura peronea cortical a una misma estimulación mecánica pueden variar de una región a otra del hueso en tipo, magnitud, dirección y signo, en forma no siempre previsible. Esta variabilidad de respuestas se asocia, en algunas especies, a distintas formas de *vinculación estructural* del peroné con la tibia (**Figura 6-39**). A partir de un prototipo primitivo, como el tapir (abajo, centro), en algunos vertebrados placentados, el peroné está fusionado totalmente con la tibia, como en los ciervos (abajo, derecha); en otros, es sólo independiente de ella en su mitad proximal, que puede ser robusta, como en las mulitas o las morsas (arriba, derecha), o delgada, como en las gacelas (arriba, izquierda); y en otros, como en nosotros (izquierda, abajo), es un hueso *totalmente* independiente, y de dimensiones relativas variables respecto de la tibia. Curiosamente, estas características no tienen nada que ver con la variación natural de la estructura ósea de cada especie respecto de sus vecinas filogenéticas: especies similares próximas pueden tener peronés diferentes, como se observa entre nuestros homínidos parientes cercanos (figura inferior a la izquierda). Con lo que *sí parece* tener que ver todo esto es con el *uso del pie*.



Figura 6-39. Radiación adaptativa de la morfología del peroné y de su asociación anatómica con la tibia.

En consonancia con estudios menos específicos de otros autores, nosotros hemos descrito, en estudios observacionales, combinando determinaciones seriadas por pQCT con dinamometría de la musculatura asociada en algunos casos, los siguientes comportamientos llamativos del peroné, contrastantes con los de la tibia:

1. La estructura cortical del peroné reconoce no menos de 5 regiones diferentes respecto de su resistencia a la flexión ántero-posterior y lateral y a la torsión⁷⁵ (**Figura 6-40**).

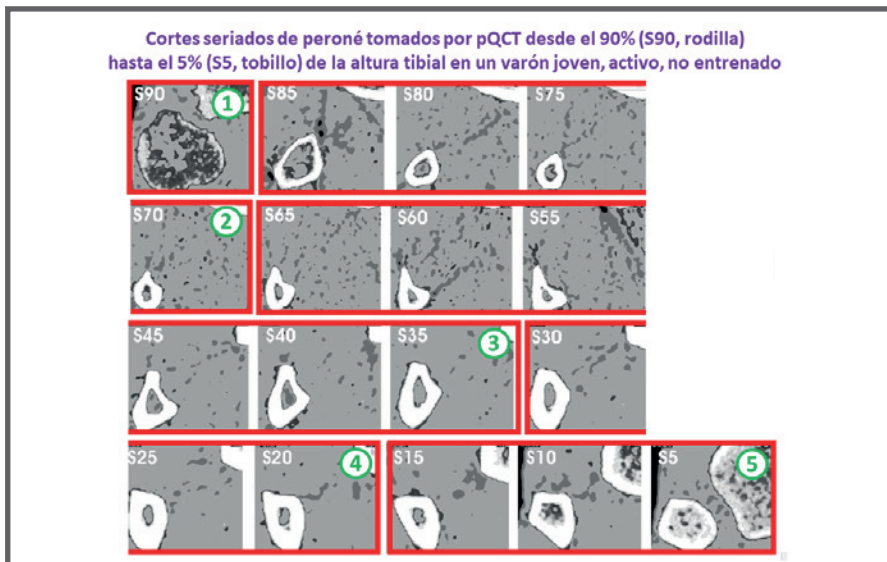


Figura 6-40. Estudio seriado del peroné de un adulto joven, mostrando las 5 regiones sucesivas de su estructura.

Esas diferencias estructurales parecen estar vinculadas a *distintos grados de eficiencia del trabajo del mecanostato* en cada una (**Figura 6-41**). En contraste con la variación monótonica de la mayoría de los indicadores tomográficos tibiales, como el MI para flexión lateral (izquierda, arriba), en el peroné, la distribución de ese mismo MI (derecha, arriba) 'oscila' a lo largo del hueso, reflejando la disposición de las 5 regiones descritas antes, con un patrón en 'W' correlativo con esas características (bandas verticales rosadas y celestes). Esa distribución particular de la rigidez del hueso se correspondería con la de un arco para disparar flechas (**Figura 6-42**). Además, esa distribución es prácticamente paralela a la del grado de ajuste de las relaciones d/c de los mismos sitios (derecha, abajo), que refleja el grado de eficiencia local del trabajo del mecanostato. Para la tibia (izquierda, abajo), ese mismo ajuste se distribuye en forma mucho más homogénea.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

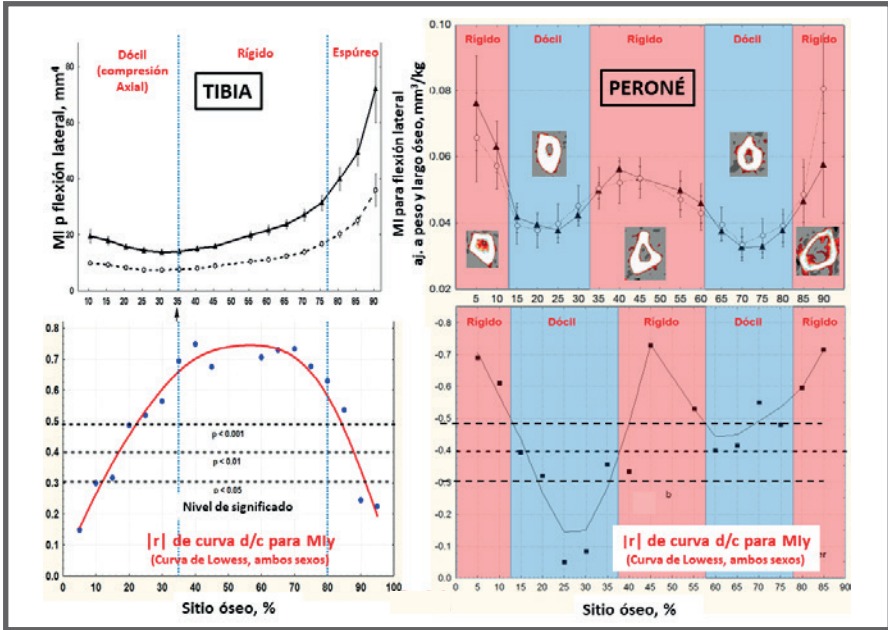


Figura 6-41. Distribución del MI para flexión lateral en relación con el ajuste variable de las relaciones d/c, a lo largo de la tibia y del peroné.

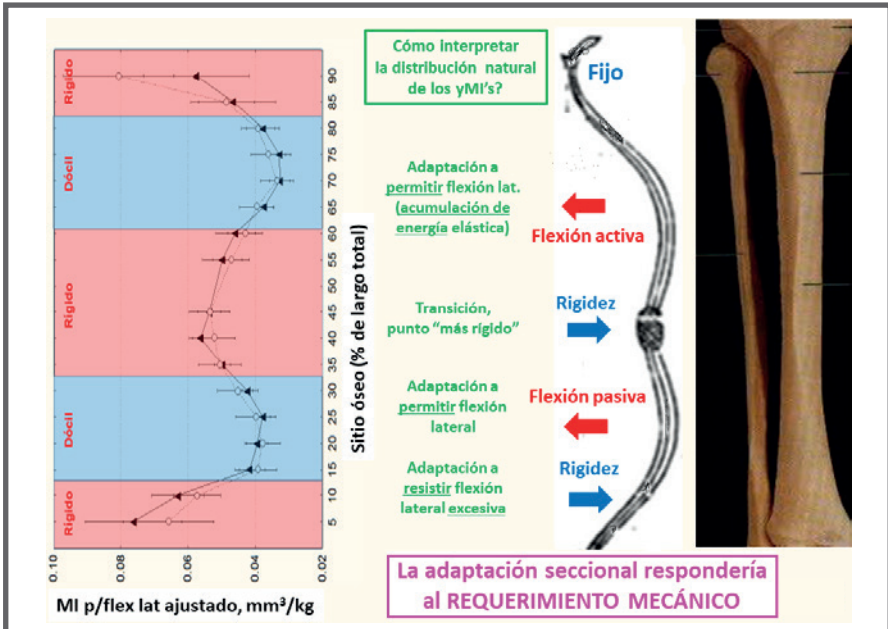


Figura 6-42. Asimilación de la distribución natural de los MIs seccionales peroneos a la de un arco para disparar flechas.

Esto sugiere que, en el peroné, cada una de las regiones aludidas estaría estructuralmente 'dispuesta' de distinta forma para responder al entorno mecánico global del hueso de formas previsiblemente diferentes, con una distinta eficiencia demostrable del mecanostato. Para el caso, el trabajo regulatorio del mecanostato en el peroné sería menos eficiente justo donde los MIs menos responderían a la estimulación externa. Esto podría interpretarse como una aptitud 'filogenéticamente indefinida' del mecanostato en esos sitios, cuya adaptación al entorno mecánico estaría mostrando un comportamiento 'no canónico'.

2. El peroné *no pierde* masa cortical en pacientes parapléjicos, aún luego de más de 10 años de paralizados⁷⁶ (**Figura 6-43** y **Figura 6-44**); ni decae con las pérdidas etarias de masa muscular en hombres sanos. Esto sugiere que el peroné, naturalmente, *no constituiría un hueso predominantemente portante*; pese a lo que pudiera parecer intuitivamente, o a su comportamiento 'mecánicamente sustitutivo' observado luego de la extirpación de la tibia adyacente (**Figura 6-4**). En todo caso, la sección transversal del peroné, en estas condiciones, *gana circularidad* (**Figura 6-44**, abajo, derecha); es decir, parece *menos apta* para asimilarse a figuras geométricas anguladas o irregulares.

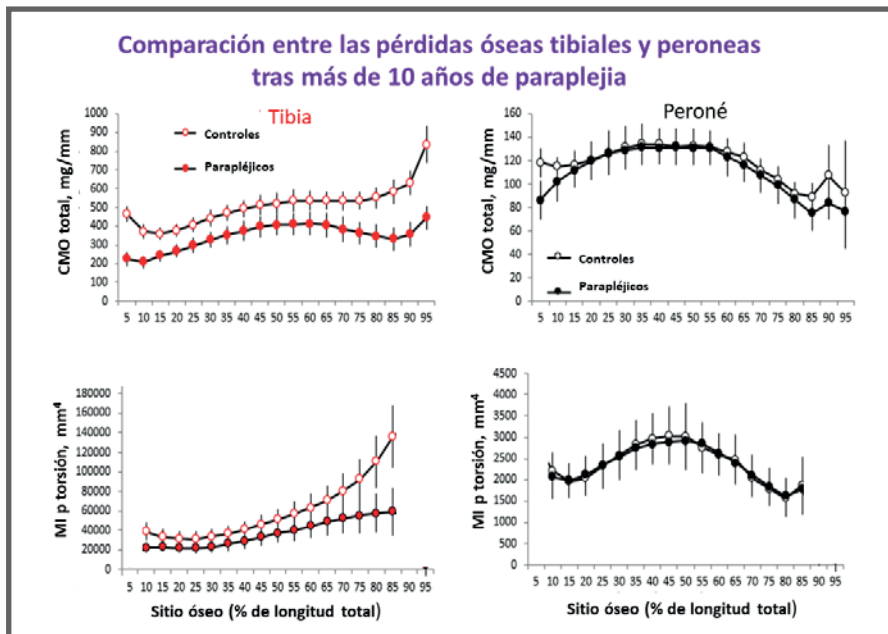


Figura 6-43. Comparación entre las pérdidas de CMO total y del MI para torsión tibiales, y su mantenimiento en el peroné, tras más de 10 años de paraplejia.

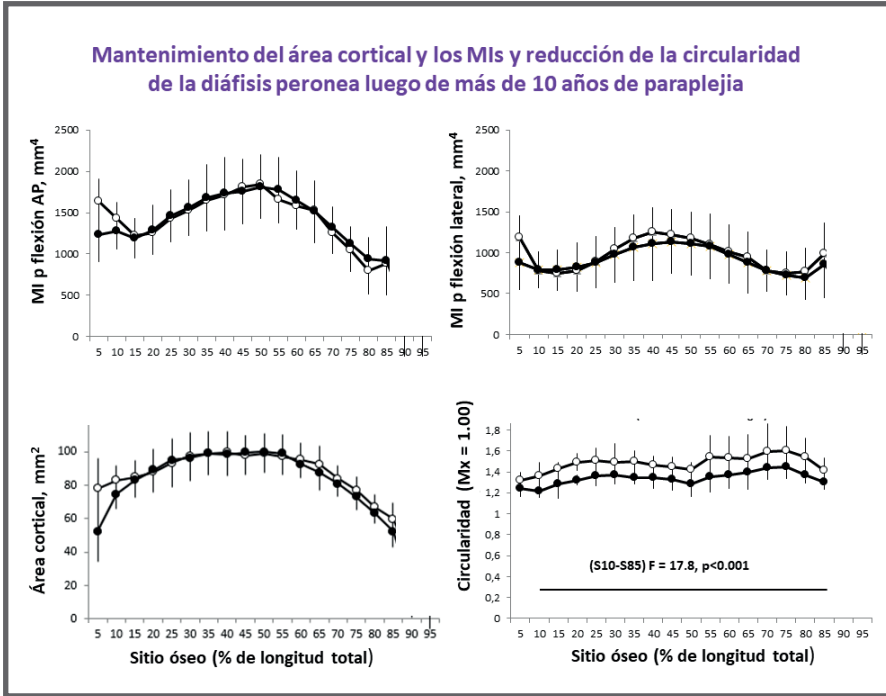


Figura 6-44. Mantenimiento del área cortical y de los MIs para flexión, y pérdida de la circularidad de la diáfisis peronea tras más de 10 años de paraplejía.

3. En varones entrenados en carrera, fútbol o rugby (**Figuras 6-31** y **Figura 6-32**), las *tibias* se fortalecieron de manera *monotónica* (siempre *robusteciéndose*) para todos los deportes. En contraste, sus *peronés* lo hicieron en forma *diferenciada* para cada tipo de entrenamiento (**Figura 6-45**). Como el estudio (aun no publicado) fue observacional-seccional, estas diferencias sólo podrían interpretarse como 'efectos sobre el desarrollo' de las variables en cuestión.

En los *futbolistas* y *rugbi*ers, que sobre-exigen la rotación externa y la eversión del pie, la geometría peronea se *reforzó mucho* respecto de sus controles activos, especialmente respecto de la *flexión lateral*. En cambio, en los *corredores*, el desarrollo peroneo pareció *retrasarse* con el entrenamiento en esa misma dirección de deformación: El MI para la flexión A-P no difirió del de los controles, activos o sedentarios (abajo, izquierda); y el de flexión lateral, hasta resultó *inferior al de los controles activos* (abajo, derecha), especialmente en la mitad proximal del hueso, en paralelo con las diferencias observadas en el perímetro perióstico y el espesor cortical (arriba).

Un estudio ulterior demostró que el rediseño modelatorio del peroné por entrenamiento en fútbol *no es reversible* si se instala sucesivamente un entrenamiento en carrera (la modelación 'marca el terreno' para la remodelación).

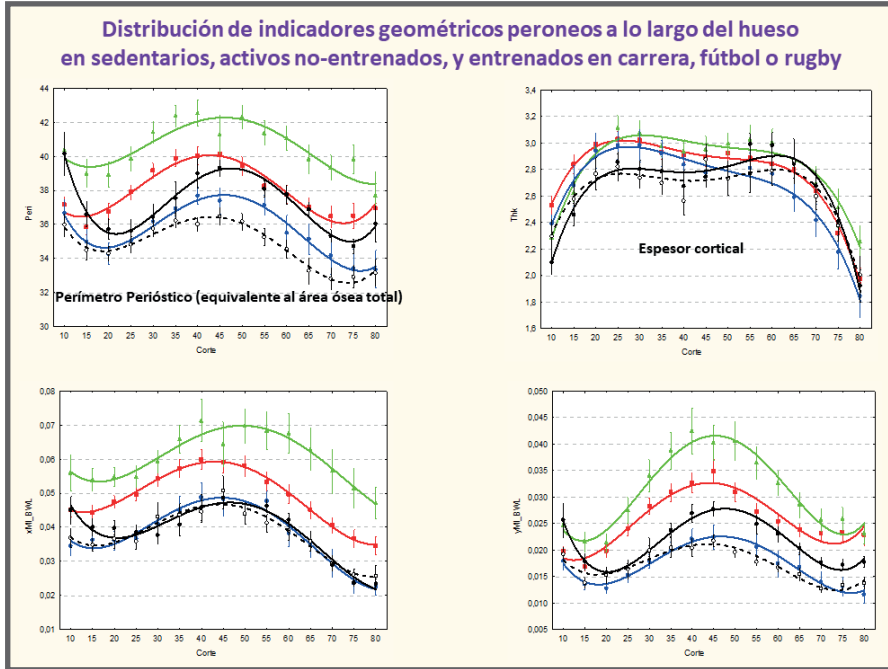


Figura 6-45. Distribución de indicadores geométricos peroneos a lo largo del hueso en varones jóvenes sedentarios, o activos no-entrenados, o entrenados en carrera, fútbol o rugby, del estudio mostrado en las Figuras 6-31 y 6-32.

Las diferencias geométricas entre las secciones de los peronés de los distintos entrenados y controles referidos en (3) fueron tan importantes como para *revertir la proporcionalidad natural* entre los ejes mayores de flexión lateral y A-P, en el orden: corredores < controles activos < futbolistas < *rugbi*ers. Este dramático efecto cualitativo puede observarse en la **Figura 6-46** como una progresión morfológica gradual: de un losange con diámetro mayor A-P en los corredores, a un triángulo con el vértice apuntando afuera en los *rugbi*ers. Ante la producción de efectos tan notorios, cabría también considerar una *interacción humoral directa*, como la propuesta más arriba, entre los músculos peroneos y el peroné, ejercida a través de la amplia superficie de inserción de ambos huesos en la región ósea justamente indicada para producir la adaptación geométrica referida.



Figura 6-46. Transición del desarrollo lateral del peroné en relación con el desarrollo A-P, en un entrenado en carrera; un individuo activo no entrenado; un entrenado en fútbol, y uno en rugby.

4. Los efectos referidos para el entrenamiento en fútbol y rugby en relación con los controles activos no entrenados correlacionaron exponencialmente con la fuerza dinamométrica de la musculatura que rota externamente y revierte el pie: los peroneos laterales largo y corto (relaciones h/m - **Figura 6-48**), en forma mucho más ajustada que con la fuerza máxima de salto en una pierna (musculatura sural - *no mostrado*).

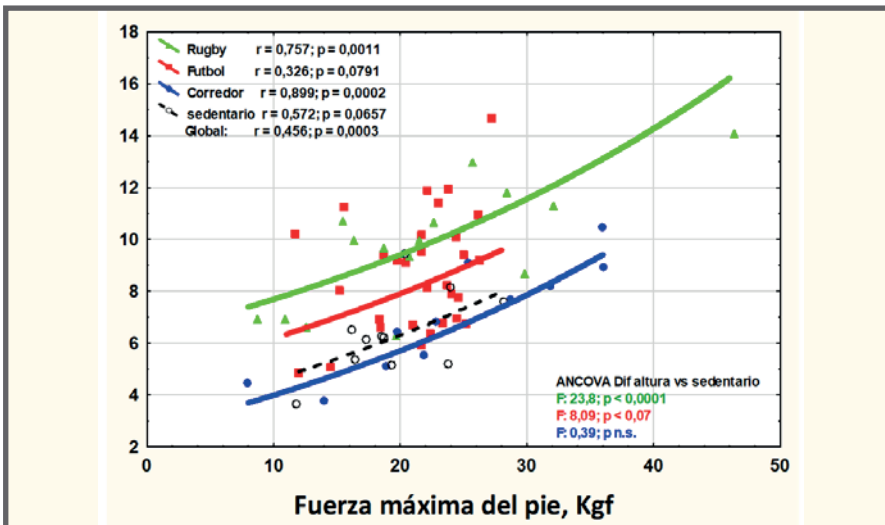


Figura 6-47. Correlación entre el MI para flexión lateral y la fuerza dinamométrica máxima de rotación/eversión del pie, en algunos de los grupos del estudio referido en las Figuras 6-45 & 6-46.

Sugestivamente, la *curva de distribución de los coeficientes 'r'* de esas correlaciones h/m para indicadores de resistencia, calculados sitio por sitio del hueso, 'dibujó' la curvatura de la pantorrilla (**Figura 6-48**). Esto es, las correlaciones se *ajustaron mejor* en los sitios óseos correspondientes a las *áreas de inserción* de los peroneos. Esto evidencia, en forma original, que las influencias musculares para el refuerzo mecánico de la resistencia peronea proximal a la flexión lateral se harían efectivas mediante *tracciones directas sobre la superficie ósea*. En este caso, lo observado indica que el uso mecánico del hueso sí lo *rigidiza*, al menos en *un sentido* predominante, *sin flexibilizarlo* en ningún otro.

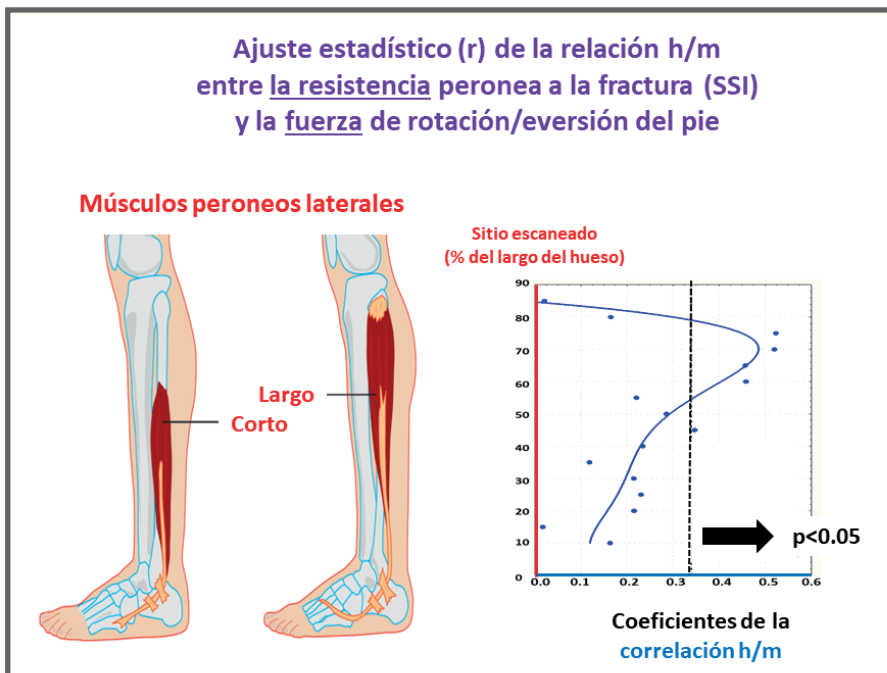


Figura 6-48. Distribución de los coeficientes 'r' de las correlaciones entre los MIs para flexión lateral de cada sitio del peroné y la fuerza de rotación externa/eversión del pie.

5. Hacia el extremo distal del peroné, los 3 grupos de entrenados presentan perímetros periósticos y MIs para flexión A-P y lateral en *valores porcentuales progresivamente decrecientes respecto del control no entrenado* (**Figura 6-45**; arriba, izquierda; y abajo, derecha). Esto implicaría un relativo debilitamiento de las diáfisis distales a la flexión por carga A-P o lateral, por retraso del desarrollo

de esas propiedades. *En contraste*, los 3 grupos muestran también, distalmente, un importante *engrosamiento* cortical ('huesos delgados de paredes gruesas'). Esto podría sugerir, otra vez, un comportamiento 'no canónico' del mecanostato respecto de los MIs. Sin embargo, los MIs *no son los únicos* indicadores del estado funcional ni del *output* del sistema. De hecho, la *mayor relación pared/luz* que resulta de las diferencias señaladas *protege* al hueso contra el *buckling* (flexión/torsión excesiva producida por compresión axial debido a paredes demasiado delgadas - **Figura 3-7, Capítulo 3**). De esto resulta una distribución distal 'en espejo' de los valores de MIs (decrecientes) y del 'Índice de Resistencia al *Buckling*' (IRB, *creciente* - **Figura 6-49**). Este contraste de variaciones de 'MI (negativas) - vs - IRB (positivas)' es importante, porque la flexión/torsión del peroné es naturalmente relevante para el mecanismo de fractura distal. Lo notable es que, según comentamos más arriba, el mecanostato 'dibujaría' el diseño de la sección 'respetando' esas características resistivas combinadas, haciendo solamente lo que *puede*; es decir, *homogenizando los strains en cada punto del área cortical en base a los mensajes de los osteocitos*, que sólo sentirían deformaciones de sus membranas en un *único sentido* (compresión/tracción).

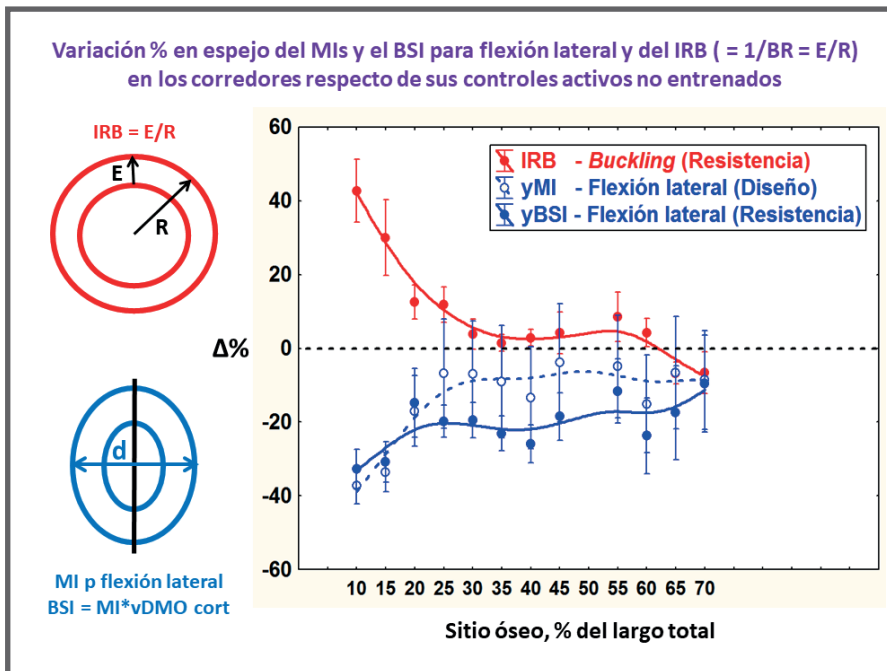


Figura 6-49. Distribución de MI e IRH 'en espejo' en peorné distal

Todo esto sugiere que el entorno mecánico, en el caso del peroné, al menos respecto de los corredores, no parece afectar al hueso en forma 'canónica' a todo lo largo, de la misma forma como parece hacerlo en casi todos los otros huesos móviles. Al contrario, esto parece ocurrir con una cierta *especificidad regional*: la respuesta *flexibilizante* propia de los corredores se manifiesta preferentemente en la mitad *proximal* del hueso (**Figura 6-45**, abajo, derecha), donde las diferencias entre ellos y los futbolistas o rugbiers son más amplias. Por otra parte, las respuestas reforzadoras del peroné *proximal* a los entrenamientos en fútbol o rugby parecen *exageradas*, en relación con las que se observan en *las tibias* de los mismos individuos (**Figura 6-31** y **Figura 6-32**), al punto de llegar a *invertirse la relación de longitud* entre los diámetros seccionales A-P y lateral (**Figura 6-46**).

Algunas referencias *filogenéticas* del comportamiento del peroné frente a diversos desafíos ambientales relativos a la locomoción en cuadrúpedos placentados pueden ayudarnos a comprender este comportamiento particular del mecanostato⁷⁹, en concordancia con las variaciones regionales de su eficiencia regulatoria (**Figura 6-39**).

a. En algunos cuadrúpedos 'presas', como las gacelas, que caminan sobre terrenos llanos, y/o corren en línea recta o saltando (como lo hacen nuestros corredores entrenados), el peroné está fusionado distalmente con la tibia, pero no así en su mitad proximal, que tiene su extremo libre, y es muy delgada y flexible lateralmente; y el desarrollo del pie es pobre (**Figura 6-39**, arriba, izquierda). Por un lado, esta característica predispondría al peroné a la fractura (¡que, curiosamente, es *muy poco frecuente* en esa región!); pero, por otro, también *facilitaría el almacenamiento de energía muscular en forma elástica* por el hueso lateralmente flexibilizado, para devolverla inmediatamente después, en el momento de producirse el salto, optimizando la velocidad de la carrera en línea recta. Entonces, desde este punto de vista, el retraso del desarrollo de la resistencia a la flexión lateral por el entrenamiento (humano) en carrera tendría efectos *positivos, selectivamente hablando... ¡para las gacelas!* La cuestión aquí sería determinar *cuánta* deformabilidad peronea podría o debería permitirse obrando de este modo, para optimizar esa performance del hueso humano sin aumentar *demasiado* su riesgo de fractura (que, de paso, a esa altura del hueso es *muy bajo*). La respuesta estaría en el esqueleto... de la gacela.

b. *En algunos cuadrúpedos 'predadores', como los leopardos, y hasta en los monos antropoides que caminan sobre terrenos escabrosos, y/o corren 'gambeteando' (como lo hacen nuestros entrenados en fútbol o rugby), o llevan una vida arbórea, el peroné, como el nuestro, es un hueso totalmente aparte de la tibia. Su mitad proximal es relativamente robusta, y el desarrollo del pie es generoso (Figura 6-39, abajo, izquierda). Esta disposición provee una inserción rígida para los músculos peroneos laterales que gobiernan la rotación externa y la eversión del pie, optimizando la capacidad de gambetear. Entonces, el entrenamiento humano en fútbol o rugby tendría también efectos positivos, desde un mismo punto de vista selectivo... ¡para los leopardos!*

Esta interpretación original supondría una 'expansión de funciones' del mecanostato, que, lejos de 'descolocarlo' como sistema regulatorio, *ampliaría el espectro* de aptitudes que sería capaz de controlar a nivel de individuo. Esto incluiría algunas capacidades *relevantes para la supervivencia, más allá* de procurarle al esqueleto el susodicho 'factor de seguridad'. Así hemos expuesto este hallazgo y su correspondiente interpretación filogenética, en forma original, a la opinión internacional⁷⁹ y local^{119,123}. ¿Con qué tendrían que ver, entonces, los 'comportamientos heterogéneos' del peroné? ¿Con la resistencia a la fractura, *en congruencia* con la concepción 'canónica' del mecanostato según el 'Paradigma de Utah', o con la *supervivencia de las especies, por encima* del accionar 'clásico' del sistema? Si cabe la duda, entonces, ¿Qué resultará *prioritario*, entre las aptitudes a optimizar por efecto de la Selección Natural: resistir fracturas... o *seguir vivo*?

En cualquier caso, esta concepción no entra en conflicto con los *mecanismos celulares* de acción del mecanostato descritos más arriba, cuya respuesta se invierte según la *intensidad histórica* de las deformaciones sensadas en diferentes modalidades de estimulación. Lo que sí restaría demostrar es la producción de respuestas osteocíticas de *distintas intensidades* en algunos casos, como se acaba de plantear. Esta *sensibilidad paradójica a 'estímulos inusuales'* había sido señalada ya por Lance Lanyon y Clinton Rubin. La *locación* del osteocito parece también importante: se ha invocado una *mayor sensibilidad* a las deformaciones inducidas por cargas del lado endo-cortical respecto del perióstico de las cortezas, posiblemente por efectos de factores sistémicos, en conexión con un propuesto '*anti-mecanostato*' asociado a los estrógenos. También se ha aludido a variaciones de la capacidad de respuesta de las células mesenquimales medulares, que son independientes de la intensidad de

los picos de deformación del tejido. La ya referida *morfología diferencial* de los osteocitos, adecuada a la clase y a la dirección de las deformaciones que sensan en distintas regiones del esqueleto, es también sugestiva. Pero estas proposiciones necesitan mayor soporte experimental.

Se puede especular que, en el genoma humano, podrían permanecer *genes ancestrales* (eventualmente derivados de los referidos cuadrúpedos predadores o presas), que aún serían pasibles de activarse o reprimirse *específicamente* según las características del estímulo mecánico producido sobre los huesos humanos en *las condiciones ecológicas propias de los hábitats de las especies originales*. Asimismo, la eficiencia del mecanostato para trabajar de esta manera podría *aumentar* cuando los estímulos producidos y las respuestas evocadas promovieran *también* el desarrollo de resistencia estructural ósea en sentidos *relevantes respecto de la supervivencia* del individuo ancestral. En el caso especial del peroné, esta situación permitiría equiparar un entrenamiento en carrera larga al referido caso de una 'presa', y el entrenamiento en deportes como el hockey, el fútbol o el rugby al de un 'predador' (**Figura 6-50**).

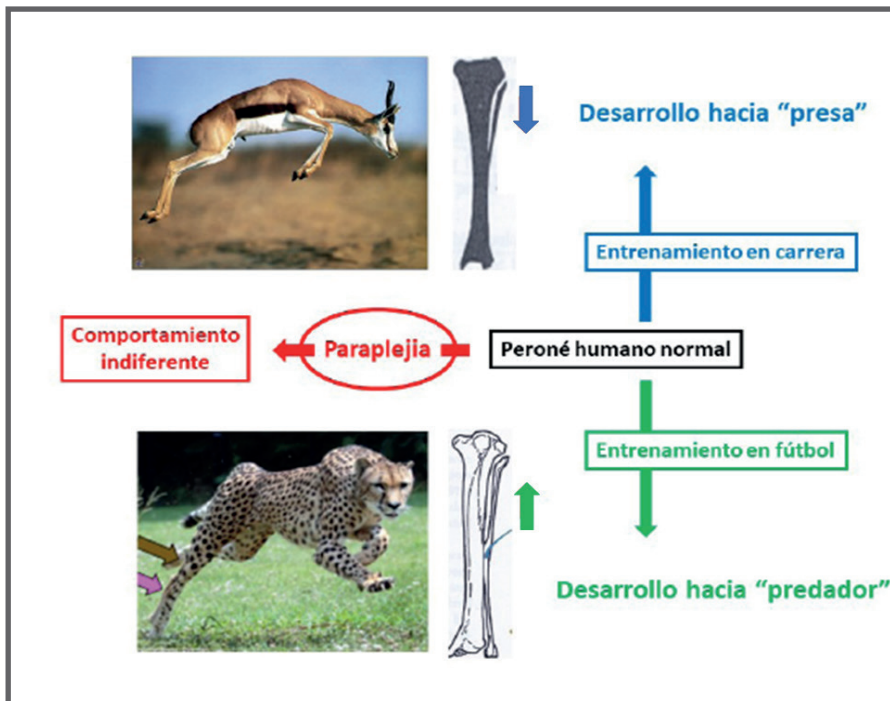


Figura 6-50. Asimilación de los efectos del entrenamiento en carrera a la situación de una presa, y los del entrenamiento en fútbol o rugby a los de un predador.

Cabe preguntarse, entonces:

1. ¿Cuál es el arreglo combinatorio *óptimo* para la especie, entre la estructura, la forma y el tamaño de nuestros huesos respecto de sus propiedades mecánicas? Y

2. ¿Está nuestro genoma *predeterminado* para expresar esa combinación *óptima*, o sólo contiene los genes alternativos para ser seleccionados oportunamente, según las circunstancias?

En caso de verificarse esta posibilidad de interacción epigenética, esa condición permitiría acceder a una *modulación diferencial* de la *modelación ósea* (único mecanismo conocido que permite ganar masa ósea *de novo*). La **Figura 6-51** muestra el posible soporte molecular para el correspondiente mecanismo: la interacción biomecánica epigenética sería mediada por integrinas y microtúbulos que modularían la activación/inhibición de alelos específicos productores de mediadores celulares del tipo de los que actúan en el mecanostato. La *disposición espacial de los osteocitos* (*¡o bien la de las osteonas que los contienen!*) podría favorecer la intensidad de los *strains* producidos sobre sus membranas por *estímulos producidos por determinados tipos de deformación del hueso, respecto de otros*. Y esto podría tener mayor chance de ocurrir cuando esas deformaciones respondieran a movimientos o esfuerzos *relativamente inusuales, pero filogenéticamente* (y, ¿por qué no, *clínicamente?*) *relevantes*.

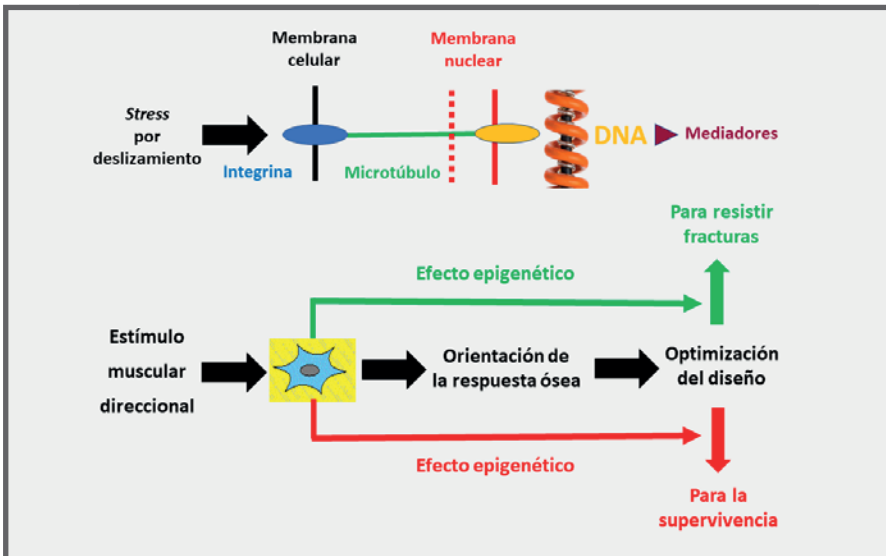


Figura 6-51. Mecanismos epigenéticos mediatizados por integrinas, microtúbulos y otros elementos, que podrían modificar las respuestas óseas a los estímulos mecánicos con una direccionalidad específica propia.

De hecho, hay quienes sostienen que podrían existir *direcciones privilegiadas* de estimulación, en sentidos *poco usuales*, capaces de evocar respuestas osteocíticas *proporcionalmente mayores* que otras provocadas por estímulos más comunes. Sería importante indagar *qué direccionalidades* de estimulación mecánica serían priorizadas por la estructura de cada región de cada hueso para manifestar sus respuestas, *adaptativas o no* para el caso. Especialmente, teniendo en cuenta la posibilidad de que esas prioridades guarden alguna relación con la aptitud de competencia y de supervivencia del individuo, o de alguna especie relativamente cercana. Nuestros estudios del peroné lo sugieren⁷⁹. En general, el caso óptimo debería tener lugar cuando las direcciones de los estímulos que resulten relevantes, *tanto* para esa supervivencia *como* para la resistencia a los traumas que podrían fracturar el hueso humano, resulten *coincidentes*.

Obviamente, para cada uno de nuestros huesos podría plantearse teóricamente una situación similar, cuya razonabilidad variaría en proporción con la naturaleza y la intensidad de los cambios filogenéticos más recientes; con su relación eventual con la supervivencia, y con la permanencia de los genes relevantes. Un caso interesante, por la analogía de sus funciones relativas a la rotación del extremo distal del miembro con las del peroné, podría plantearse para el *cúbito*, un hueso prácticamente inexplorado en este sentido, pero que ofrece algunas características funcionales analogables, en cierto modo, a las del peroné. Estudios específicos podrían validar distintas formas, hoy inusuales, de aplicación de ejercicios preventivos de fracturas osteoporóticas (ver **Capítulo 9**). Hemos demostrado que estos efectos podrían optimizarse en casos de individuos jóvenes, con altas tasas de modelación ósea. De hecho, los efectos modelatorios positivos inducidos por un entrenamiento de más de 4 años en fútbol sobre la diáfisis peronea, *no se modifican* si a ese entrenamiento le sigue otro, también de más de 4 años, en carrera larga¹²⁰. Esto sugiere que

***la modelación perióstica 'marca el terreno'
para las 'posibilidades' de la remodelación.***

Como un ejemplo concreto, con posible aplicación práctica, podríamos considerar al *radio distal humano*. En este hueso, se puede proponer que la *direccionalidad 'inadecuada' de la estimulación mecánica habitual* durante nuestra vida (tracción en lugar de compresión)

puede constituir un condicionante importante de *pérdida* de masa mineralizada mecánicamente relevante para resistir a la compresión (esfuerzo propio de nuestros ancestros cuadrúpedos), o a una combinación de compresión y flexión dorsal (volveremos sobre esta cuestión en el **Capítulo 9**). Esto contribuiría a explicar por qué la consecuente 'propensión osteoporótica a la fractura' del radio distal se manifiesta respecto de la compresión/flexión dorsal (el 'esfuerzo ancestral desatendido') antes que de la tracción (el 'esfuerzo humanoide reiterado'). El mismo argumento explica por qué, con la edad, aumenta el riesgo de fractura de Colles *por soporte incidental del cuerpo en la caída*, antes que por un esfuerzo habitual excesivo.

Lo antedicho sugiere la siguiente especulación, en dos pasos:

1. Supongamos que los genes responsables de la *direccionalidad prioritaria* de la respuesta ósea al estímulo en compresión (natural para el cuadrúpedo) *permanecieran realmente* en nuestro genoma; entonces,

2. ¿qué pasaría si pudiéramos estimular la estructura de nuestro radio distal a la compresión, o, mejor aún, a la compresión/flexión dorsal, en forma artificial, como utilizando la conocida 'prensa de pectorales' común en casi todos los gimnasios, o simplemente las 'flexiones de brazos' que pueden efectuarse en domicilio, presionando las palmas contra el piso, desafiando a las muñecas a través de distintas cadenas cinéticas?

Cabría proponer que esos esfuerzos u otros similares, *poco comunes en nuestra vida diaria, pero habituales en los predadores*, podrían contribuir significativamente a reforzar en forma prioritaria la resistencia a la fractura de Colles, que es producida por una carga similar en *nuestros* radios. Una limitación pertinente sería que la magnitud del efecto anabólico direccional del entorno mecánico sobre la estructura ósea depende mucho de la velocidad con que se produce la deformación del tejido (grado de 'impacto', *strain rate*), y ese factor tendría escasa relevancia en esta clase de ejercicios. Aceptado... Pero *no son esos los únicos* ejercicios que pueden estimular mecánicamente al radio distal en compresión.

En síntesis: esta concepción tornaría posible una *potenciación de los efectos de la estimulación mecánica* del esqueleto, si se diera alguna de estas dos circunstancias (o las dos juntas):

1. Que la *direccionalidad* de las cargas aplicadas sea asimilable a la de esfuerzos naturales, aunque poco usuales, del individuo, que resulten *relevantes para su supervivencia*, o para la de especies ancestrales cercanas.

2. Que la dirección en la cual el refuerzo podría potenciarse por la estimulación externa *coincida* con la de las cargas que podrían fracturar al hueso en la región analizada (que *no tienen por qué corresponderse* con las provocadas por el uso cotidiano).

Yendo más allá, esto también apoya la idea de que, como venimos sosteniendo últimamente en consonancia con otros autores,

la estructura ósea puede estar diseñada, al menos en algunos casos, para confinar las deformaciones usuales dentro de los patrones más predecibles, antes que para tender estrictamente a minimizarlas.

Esta concepción es congruente con la bien soportada hipótesis que propone que:

Antes que reglas matemáticas de optimización de la arquitectura ósea, parece existir solamente un proceso biológico que adapta esa estructura a las demandas mecánicas en función de la supervivencia.

En conexión con esta idea, nuestros estudios en peroné concuerdan con el concepto de que el 'nivel de deformación usual' al cual el tejido óseo parece estar adaptado *no sería constante*, sino que variaría con el tipo, el gradiente y *la historia* de las deformaciones, con una importante *especificidad de sitio*.

Hasta hace poco, el peroné era un hueso relativamente olvidado (se *fractura* poco, y entonces *factura* poco). Para colmo, el peroné también se mostraba como un 'mal alumno' del mecanostato. Hoy se nos está revelando como un formidable 'profesor de *ancestrología*', con sorprendentes implicaciones y perspectivas osteológicas prácticas. Parece apasionante la nueva visión de la osteo-miología que todo esto sugiere... ¡porque realmente lo es! Y también resulta importante desde el punto de vista *deontológico*, ya que nuestra profesión impone siempre elegir el mejor camino para 'mejorar sin

dañar'. Cabe insertar aquí una mala-buena noticia para el lector:

***La investigación clínico-fisioterápica en ese terreno
está absolutamente virgen.***

Estos conceptos volverán a valorarse cuando nos refiramos al tratamiento de las osteopenias y osteoporosis (**Capítulo 9**).

Un conocido proverbio refiere que

*Cada día, en África, cuando amanece, se despiertan una gacela y un leopardo. La gacela sabe que, si ese día no corre más rápido que el leopardo, morirá asesinada. El leopardo sabe que, si ese día no corre más rápido que la gacela, morirá de hambre. No importa si usted vive como una gacela, o como un leopardo; en cualquiera de los dos casos, mañana, cuando salga el sol,
¡comience a correr...!*

Nosotros agregaríamos: ... ¡Y fíjese cómo y **para dónde** lo hace...! Menudo problema sería que nos preguntaran: '¿Para dónde deberíamos hacerlo?'... Porque todavía *no lo sabemos*.

***La estructura de cada ser orgánico se halla relacionada,
del modomás esencial, aunque con frecuencia velado,
con la de todos los demás seres orgánicos con los que
compite por el alimento o por un lugar donde vivir,
o de los que tiene que escapar, o a los que depreda.***

Charles Darwin

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

- Adami S et al. Site-specific effects of strength training on bone structure and geometry of ultradistal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 14; 120, 1999.
- Alajlouni D, Orwoll E et al. Muscle strength and physical performance improve fracture risk prediction beyond Garvan and FRAX: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *J Bone Miner Res* 37; 411, 2021.
- Asahi R et al. Stand-up test predicts occurrence of non-traumatic vertebral fracture in outpatient women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 39; 883, 2021.
- Babatunde O et al. Exercise interventions for preventing and treating low bone mass in the forearm: A systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, doi 10.1016/j.apmr.2019.07.007, 2019.
- Bailey C et al. Effects of lifetime loading history on cortical bone density and its distribution in middle-aged and older men. *Bone* 47; 673, 2010.
- Belaadi N et al. Under pressure: mechanical stress management in the nucleus. *Cells* 5;27, 2016.
- Bertram J, Biewener A. Bone curvature: sacrificing strength for load predictability? *J Theor Biol* 131; 75, 1988.
- Biewener A. Musculoskeletal design in relation to body size. *J Biomech* 24(S1); 19, 1991.
- Biewener A. Biomechanical consequences of scaling. *J Exp Biol* 208; 1665, 2005.
- Bramble D, Leebberman D. Endurance Running and the evolution of Homo. *Nature* 432; 345, 2004.
- Bunkley N, Buehring B. Beyond FRAX: It's time to consider "sarco-osteopenia". *J Clin Densitom* 12; 413, 2009.
- Bull F et al. WHO 2020 Guidelines of physical activity and sedentary behaviours. *Br J Sports Med* 54; 1451, 2020.
- Burr D. Muscle strength, bone mass, and age-related bone loss. *J Bone Miner Res* 12;1547, 1997.
- Burr D, Allen M (eds). *Applied Bone Biology, 2a Ed.* Academic Press, San Diego (USA), 2019.
- Canington SL, Ruff C et al. Long-bone diaphyseal shape follows different ontogenetic trajectories in captive and wild gorillas. *Am J Phys Anthropol*, doi 10.1002/ajp1.23636, 2018.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Carter D, Wong M, Orr T. Musculoskeletal ontogeny, phylogeny, and functional adaptation. *J Biomech* 24(S1); 3, 1991.
- Chalhoub D, Greenspan S, Lane N, Orwoll E, Cauley J et al. Associations between lean mass, muscle strength and power, and skeletal size, density, and strength in older men. *J Bone Miner Res* 33; 1612, 2018.
- Chirchir H. Trabecular bone in domestic dogs and wolves: Implications for understanding human self-domestication. *Anat Rec*, doi 10.1002/ar.24510, 2020.
- Cho S et al. Mechanosensing by the nucleus: From pathways to scaling relationships. *J Cell Biol*, doi 10.1083/jcb.201610042, 2017.
- Cousins J, Petit M, Cauley J et al (MrOS Study Group). Muscle power and physical activity are associated with bone strength in older men: The osteoporotic fractures in men study. *Bone* 47; 205, 2010.
- Cristofolini L, Viceconti M et al. Structural behaviour and strain distribution of the long bones of the human lower limbs. *J Biomech* 43: 826, 2010.
- Cristofolini L et al. Shape and function of the diaphysis of the human tibia. *J Biomech* 46; 1882, 2013.
- Crompton R et al. Arboreality, terrestriality and bipedalism. *Phil Trans R Soc B* 365; 3301, 2010.
- Currey J (ed). *Bones: Structure and Mechanics*. Princeton Univ Press, Princeton, 2002.
- Daly R. The effect of exercise on bone mass and structural geometry during growth. *Med Sport Sci* 51; 33, 2007.
- Daly R et al. Effects of exercise frequency and training volume on bone changes following a multi-component intervention in middle aged and older men: Secondary analysis of an 18-month randomized controlled trial. *Bone* 148; 115944, 2021.
- Demes B, Rubin C et al. Patterns of strain in the macaque tibia during functional activity. *Am J Phys Anthropol* 116: 257, 2001.
- Doube M et al. Trabecular bone scales allometrically in mammals and birds. *Proc R Soc B* 278; 3067, 2011.
- Drey M et al. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res*, doi 10.1007/s40520-015-0494-1, 2015.
- Einhorn T, Azria M, Goldstein S (eds). *Bone Fragility. The Biomechanics of Normal and Pathologic Bone*. Sandoz, Basilea, 1992.
- Flores L et al. Examining effects of habitual physical activity and body composition on bone structure in early post-menopausal women: a pQCT analysis. *Osteoporos Int* 33; 425, 2022.
- Frank A, Kontulainen S et al. Muscle cross sectional area and grip torque contraction types are similarly related to pQCT derived bone strength indices in the radii of older healthy adults. *J Musculoskelet Neuron Interact* 10; 136, 2010.
- Fricke O, Schoenau E. The 'functional muscle-bone unit': Probing the relevance of mechanical signals for bone development in children and adolescents. *Growth Horm IGF Res* 17: 1, 2007.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Frost HM. *Why marathon runners have less bone than weight lifters? A vital-biomechanical view and explanation.* *Bone* 20; 183, 1997.
- Frost HM. *Obesity and bone strength and 'mass': a tutorial based on insights from a new paradigm.* *Boen* 21; 211, 1997.
- Frost HM. *Muscle, bone, and the Utah paradigm: a 1999 overview.* *Med Sci Sports Exerc* 32; 911, 2000.
- Frost HM, Schoenau E. *The 'muscle-bone unit' in children and adolescents: a 2000 overview.* *J Pediatr Endocrinol Metab* 13; 571, 2000.
- Frost HM (ed). *The Utah Paradigm of Skeletal Physiology, Vol 1. Bone and Bones.* ISMNI, Atenas, 2002.
- Fuchs R et al. *Physical activity induced adaptation can increase proximal femur strength under loading from a fall onto the greater trochanter.* *Bone* 152; 116090, 2021.
- Goodman C et al. *Bone and skeletal muscle: Key players in mechano-transduction and potential overlapping mechanisms.* *Bone* 80; 24, 2015.
- Greene D et al. *Bone strength index in adolescent girls: Does physical activity make a difference?* *Br J Sports Med* 39; 622, 2005.
- Gu W et al. *Differences in bone mineral status between urban and rural Chinese men and women.* *Bone* 41; 393, 2007.
- Hamilton C et al. *The effects of exercise and physical activity participation on bone mass and geometry in postmenopausal women: A systematic review of pQCT studies.* *Osteoporos Int* 21; 11, 2010.
- Hardcastle S, Gregson C, Rittweger J, Crabtree N, Ward K, Tobias J. *Jump power and force have distinct associations with cortical bone parameters: Findings from a population enriched by individuals with high bone mass.* *J Clin Endocrinol Metab* 99; 266, 2014-
- Hart N, Rantalainen T, Ireland A et al. *Mechanical basis of bone strength: influence of bone material, bone structure and muscle action.* *J Musculoskelet Neuron Interact* 17; 114, 2017.
- Houssaye A et al. *3D quantitative comparative analysis of long bone diaphysis variations in microanatomy and cross-sectional geometry.* *J Anat*, doi 10.1111/joa.12783, 2018.
- Huijskes R. *If bone is the answer, then what is the question?* *J Anat* 197; 145, 2000.
- Hsieh Y, Burr D, Turner C et al. *Mechanical loading of diaphyseal bone in vivo: The strain threshold for an osteogenic response varies with location.* *J Bone Miner Res* 16; 2291, 2001.
- Hughes J et al. *Revisiting the debate: Does exercise build strong bones on the mature and senescent skeleton?* *Front Physiol* 7, Art 369, 2016.
- Ireland A, Rittweger J, Degens H. *The influence of muscular action on bone strength via exercise.* *Clin Rev Bone Miner Metab*, doi 10.1007/s12018-013-9151-4, 2013.
- Ishimoto T et al. *Analysis of osteocyte morphology in terms of sensation of in vivo stress applied on bone.* *Mater Sci Forum Vols 783-786; 1265, 2014.*

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Iwaniec U, Turner R. Influence of body weight on bone mass, architecture, and turnover. *J Endocrinol* 230; R115, 2016.
- Jorgensen M, Reilly S. Phylogenetic patterns of skeletal morphometrics and pelvic traits in relation to locomotor mode in frogs. *J Evol Biol* 26; 929, 2013.
- Judex S et al. Strain gradients correlate with sites of exercise-induced bone-forming surfaces in the adult skeleton. *J Bone Miner Res* 12; 1737, 1997.
- Judex S, Donahue L, Rubin C et al. Genetically based influences on the site-specific regulation of trabecular and cortical bone morphology. *J Bone Miner Res* 19; 600, 2004.
- Kaji H et al. Effects of age, grip strength and smoking on forearm vBMD and bone geometry by pQCT: Comparisons between female and male. *Endocr J* 52; 659, 2005.
- Kelley J, Leonard M, Zemel B et al. Effects of a randomized weight loss intervention trial in obese adolescents on tibia and radius bone geometry and volumetric density. *J Bone Miner Res* 33; 42, 2017.
- Kerr C et al. The importance of physical function to people with osteoporosis. *Osteoporos Int* 28; 1597, 2017.
- Khan K et al (eds). *Physical Activity and Bone Health*. Human Kinetics, Champaign (IL), 2001.
- Kilbourne B, Makovicky P. Postnatal long bone growth in terrestrial placental mammals: Allometry, life history, and organismal traits. *J Morphol* 273; 1111, 2012.
- Kim S, Bemben M et al. Association between bone-specific physical activity scores and pQCT-derived measures of bone strength and geometry in healthy young and middle-aged premenopausal women. *Arch Osteoporos* 13; 83, 2018.
- Kistler-Fischbacher M et al. The effect of exercise intensity of bone in postmenopausal women (part 1). *Bone* 143; 115696, 2021.
- Kontulainen S. Training, detraining and bone. Effect of exercise on bone mass and structure with special reference to maintenance of the exercise-induced bone gain. *Stud Sport Phys Educat Health* 88, Univ of Jyväskylä, Finlandia, 2002.
- Lang T. The bone-muscle relationship in men and women. *J Osteoporos*, doi 10.4061/2011/702735, 2011.
- Lanyon L, Rubin C. Functional adaptation in skeletal structures. En: Hildebrand M et al (des) *Functional Vertebrate Morphology*. Belknap Press, Cambridge (MA) 1985; p.1.
- Laskou F et al. A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia. *Climateric*, doi 10.1080/13697137, 2021.
- Li K, Zernicke R et al. Differential response of rat limb bones to strenuous exercise. *J Appl Physiol* 70; 554, 1991.
- Lieberman D, Bramble E. The evolution of marathon running: capabilities in humans. *Sports Med* 37; 288, 2007.
- Lieberman D. Is exercise really medicine? An evolutionary perspective. *Curr Sports Med Rep* 14; 313, 2015.
- Liu L et al. Effects of physical activity training on cortical bone at midtibia assessed by pQCT. *J Appl Physiol* 95; 219, 2003.
- Locket M, Reginster J et al. Association between the decline in muscle health and

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

the decline in bone health in older individuals from the SarcoPhAge cohort. *Calcif Tissue Int*, doi 10.1007/s00223-018-0503-4, 2018.

- Lorbergs A, Kontulainen S et al. Forearm muscle size, strength, force, and power in relation to pQCT-derived bone strength at the radius in adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 36; 618, 2011.

- Macdonald H, Kontulainen S, Petit M, Janssen P, McKay H. Bone strength and its determinants in pre-and early pubertal boys and girls. *Bone* 39; 598, 2006.

- Macdonald H et al. Anterior-posterior bending strength at the tibial shaft increases with physical activity in boys: evidence for non-uniform geometric adaptation. *Osteoporos Int*, doi 10.1007/s00198-008-0636-9, 2008.

- Macdonald H et al. The link between physical activity and bone strength across life span. *Int J Clin Rheumatol* 4, doi 10.2217/IJR.09.30, 2009.

- Macdonald H et al. Age-related patterns of trabecular and cortical bone loss differ between sexes and skeletal sites: A population-based HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 26; 1, 2010.

- Macintosh A, Stock J. Intensive terrestrial or marine locomotor strategies are associated with inter- and intra-limb bone functional adaptation in living female athletes. *Am J Phys Anthropol*, doi 10.1002/ajpa.23773, 2018.

- Main R. Ontogenetic relationships between in vivo strain environment, bone histomorphometry and growth in the goat radius. *J Anat* 210; 272, 1007.

- Marchi D. Variation in tibia and fibula diaphyseal strength and its relationship with arboreal and terrestrial locomotion: extending the investigation to non-hominoid primates. *J Anthropol Sci* 93; 1, 2015.

- Matsuzaki M et al. Comparison of BMD between urban and rural areas: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 10, doi 10.1371/journal.pone.0132239, 2015.

- Mattazio R et al. An *in silico* model for the prediction of changes in mineral density in cortical bone remodeling. *J Biomech Eng. Paper BIO-18-1379*, 2018.

- Milgrom C, Burr D et al. Do high impact exercises produce higher tibial strains than running? *Br J Sports Med* 34; 195; 2000.

- Mohr M, Helga E et al. Effects of soccer vs swim training on bone formation in sedentary middle-aged women. *Eur J Appl Physiol*, doi 10.1007/s00421-015-3231-8, 2015.

- Moustafa A, Lanyon L, Price J et al. The mouse fibula as a suitable bone for the study of functional adaptation to mechanical loading. *Bone* 44; 930, 2009.

- Murray A, Stock J. Muscle force interacts with stature to influence functionally related polar second moments of area in the lower limb among adult women. *Am J Phys Anthropol*, doi 10.1002/ajpa24097, 2020.

- Nasello G et al. Mechano-driven regeneration predicts response variations in large-animal model-based on scaffold implantation site and individual mechano-sensitivity. *Bone* 144; 115769, 2021.

- Pearson O, Lieberman D. The aging of Wolff's 'Law': ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. *Yearb Phys Anthropol* 47; 63, 2004.

- Piasecki J, Degens H, Tobias J, Ireland A et al. Hip & spine BMD are greater in

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

master sprinters, but not endurance runners compared with non-athletic controls. *Arch Osteoporos* 13; 72, 2018.

- Rantalainen T, Nikander R, Heinonen A, Suominen H, Sievänen H. Direction-specific diaphyseal geometry and mineral mass distribution of tibia and fibula: A pQCT study of female athletes representing different exercise loading types. *Calcif Tissue Int* 86: 447, 2010.

- Rantalainen T, Suominen H, Heinonen A et al. Tibial and fibular mid-shaft bone traits in young and older sprinters and non-athletic men. *Calcif Tissue Int* 95; 132, 2014.

- Reppe S et al. Omics analysis of human bone to identify genes and molecular networks regulating skeletal remodeling in health and disease. *Bone* 101; 88, 2017.

- Rittweger J, Schiessl H, Felsenberg D, Runge M. Reproducibility of the jumping mechanography as a test of mechanical power output in physically competent adult and elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 52; 128, 2004.

- Rubin CT et al. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature* 412; 603, 2001.

- Ruff C et al. Who's afraid of the Big Bad Wolff? 'Wolff's Law' and bone functional adaptation. *Am J Phys Anthropol* 129; 484, 2006.

- Ruff C et al. Phylogenetic and environmental effects on limb bone structure in gorillas. *Am J Phys Anthropol*, doi 10.1002/ajpa.23437, 2018.

- Ruff C et al. Long-bone structural proportions and locomotor behavior in Cercopithecidae. *J Hum Evol* 132; 47, 2019.

- Ryan T, Shaw C. Gracility of the modern *Homo sapiens* skeleton is the result of decreased biomechanical loading. *Proc Natl Acad Sci USA*, doi 10.1073/pnas.1418646112, 2014.

- Schaffler M, Burr D, Jungers W, Ruff C. Structural and mechanical indicators of limb specialization in primates. *Folia Primatol (Basel)* 45; 61, 1985.

- Schoenau E, Frost HM. The "muscle-bone unit" in children and adolescents. *Calcif Tissue Int* 70; 405, 2002.

- Sears C, Kaunas R. The many ways adherent cells respond to applied stretch. *J Biomech* 49; 1347, 2016.

- Sen C, Prasad J. Exploring conditions that make cortical bone geometry optimal for physiological loading. *Biomech Model Mechanobiol*, doi 10.1007/s10237-019-01147-z, 2019.

- Shaw C, Stock J. Intensity, repetitiveness, and directionality of habitual adolescent mobility patterns influence tibial diaphysis morphology of athletes. *Am J Phys Anthropol* 140; 149, 2009.

- Shaw C, Ryan T. Does skeletal anatomy reflect adaptation to locomotor patterns? Cortical and trabecular architecture in human and nonhuman anthropoids. *Am J Phys Anthropol* 147; 187, 2012.

- Soliz M, Ponssa M. Development and morphological variation of the axial and appendicular skeleton in Hylidae (Lissamphibia, Anura). *J Morphol*, doi 10.1002/jmor.20536, 2016.

- Specker B, Binkley T et al. Rural vs non-rural differences and longitudinal bone

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

changes by DXA and pQCT in men aged 20-66 years: A population-based study. *Bone* 79; 79, 2015.

- Stolzenberg N, Semler J, Felsenberg D et al. Bone strength and density via pQCT in post-menopausal osteopenic women after 9 months resistive exercise with whole body vibration or proprioceptive exercise. *J Musculoskelet Neuron Interact* 13; 66, 2013.

- Sudneva A et al. Tibia and fibula stress strain research. *IOP Conf Series Mater Sci Eng* 986; 012036, 2020.

- Suominen T et al. Effects of a 20-week high-intensity strength and sprint training program on tibial bone structure and strength in middle-aged and older male sprint athletes: a randomized controlled trial. *Ostoporos Int* 28;2663. 2017.

- Tondon A, Kaunas R. The direction of stretch-induced cell and stress fiber orientation depends on collagen matrix stress. *PLoS ONE* 9; e89592, 2014.

- Turner C. Three rules for bone adaptation to mechanical stimuli. *Bone* 23; 399, 1998.

- Turner C, Robling A. Designing exercise regimens to increase bone strength. *Exerc Sport Sci Rev* 31; 45, 2003.

- Van Oers R et al. Osteocyte shape and mechanical loading. *Curr Osteoporos Rep* 13; 61, 2015.

- Varley I et al. SNPs in the vicinity of P2X7R, RANK/RANKL/OPG and Wnt signalling pathways and their association with bone phenotypes in academy footballers. *Bone* 108; 179, 2018.

- Vlachopoulos D. The impact of different loading sports and a jumping intervention on bone health in adolescent males: the PRO-BONE study. *Br J Sports Med*, doi 10.1136/bjsports-2018-099767, 2018.

- Wallace I et al. Physical activity engendering loads from diverse directions augments the growing skeleton. *J Musculoskelet Neuron Interact* 13; 245, 2013.

- Wallace I et al. Exercise-induced bone formation is poorly linked to local strain magnitude in the sheep tibia. *PLoS ONE* 9, doi 10.371/journal.pone.0099108, 2014.

- Wallace I, Pagnotti G, Rubin CT et al. Focal enhancement of the skeleton to exercise correlates with responsivity of bone marrow mesenchymal stem cells rather than peak external forces. *J Exp Biol* 218; 3002, 2015.

- Wallace I, Lieberman D et al. Exercise-induced bone formation is poorly linked to local strain magnitude in the sheep tibia. *PLoS ONE* 9, e99108, 2014.

- Wang J et al. Urban-rural differences in BMD and its association with reproductive and menstrual factors among older women. *Calcif Tissue Int*, doi 10.1017/s00223-020-00681-8, 2020.

- Wilson M et al. Mechanical properties of the hindlimb bones of bullfrogs and cane toads in bending and torsion. *Anat Rec* 292; 935, 2009.

- Yang P, Ganse B, Rittweger J et al. Torsion and antero-posterior bending in the in vivo human tibia loading regimes during walking and running. *PLoS ONE* 9; e94525, 2014.

- Yingling V et al. Peak power from maximal vertical jump height determines radial

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

bone strength better than hand grip strength in healthy individuals. Commun Kinesiol, doi 10.51224/cil.v1i2.13, 2020.

- Zelazny K, Sylvester A, Ruff C. *Bilateral asymmetry and developmental plasticity of the humerus in modern humans. Am J Phys Anthropol 174; 418, 2021.*

- Zengin A, Ward K et al. *Ethnic differences in bone geometry between White, Black, and South Asian men in the UK. Bone, doi 10.1016/j.bone.2016.07.018, 2016.*

CAPÍTULO 7

**EL SET-POINT DEL MECANOSTATO:
INTERACCIÓN SISTÉMICA DEL ENTORNO
ENDOCRINO-METABÓLICO CON EL CONTROL
DIRECCIONAL DEL DISEÑO ÓSEO SIN AFECTAR AL TEJIDO**



Jamás yegués a parar a'nde veas perros flacos.

José Hernández
'La vuelta de Martín Fierro'

SUB ÍNDICE

- Caracterización del 'entorno sistémico' del esqueleto.
- Alteraciones sistémicas del diseño óseo por perturbación del set-point del mecanostato sin efectos primarios sobre la calidad del tejido.
 - I. El set-point del mecanostato afectado por la homeostasis fosfo-cálcica.
 - a. Impacto del aporte de Ca y P.
 - b. Impacto de la secreción endógena de PTH (PTH 'catabólica').
 - c. Impacto del aporte exógeno intermitente de PTH (PTH 'anabólica').
 - d. Impacto de la secreción endógena de calciferoles.
 - e. Impacto de la suplementación calciferólica en hipoparatiroides
 - f. Impacto de la secreción endógena de calcitonina.
 - II. El set-point del mecanostato afectado por el déficit de estrógenos.
 - a. El 'beneficio estrogénico' de la vida fértil femenina.
 - b. El 'maleficio hipoestrogénico' de la menopausia
 - c. Qué hueso se afecta más: ¿el trabecular, o cortical?
 - d. Relaciones 'd/m' y 'd/c' como indicadoras del estado del mecanostato.
 - e. Relaciones 'h/m' como indicadoras del papel del input del mecanostato.
 - III. El set-point del mecanostato afectado por otros factores sistémicos sin impacto sobre la calidad del tejido (osteoporosis secundarias).
 - a. El mecanostato en el dismetabolismo lípido (incluye insulino-resistencia)
 - b. El mecanostato en el hipopituitarismo, con o sin aporte exógeno de GH.
 - c. El mecanostato en el hipercorticismo
 - d. El mecanostato en el estado urémico crónico
 - e. El mecanostato en la cirrosis crónica
 - f. El mecanostato en la enfermedad celíaca

CARACTERIZACIÓN DEL 'ENTORNO SISTÉMICO' DEL ESQUELETO.

La adaptación evolutiva de las especies pluricelulares (**Figura i-12, Introducción**) comprendió la capacidad de controlar la *excitabilidad celular*. Esta propiedad, común a todas las células, es una de las propiedades emergentes que les permitió mantenerse vivas. Entre muchas otras cosas, la excitabilidad es uno de los principales determinantes de la capacidad de efectuar contracciones musculares, voluntarias o involuntarias, incluyendo la vital actividad del *miocardio*.

Un ejemplo paradigmático de adaptación entre estructura y función, que involucra esta propiedad a nivel *organelar*, es la cadena de mecanismos que transducen la energía electroquímica conducida por el estímulo nervioso a la energía mecánica desarrollada por la contracción muscular. Esta coordinación funcional, por encima del complicado desarrollo estructural neurológico y miofibrilar requerido, difícilmente hubiera podido lograrse sin contar con las posibilidades de interacción molecular rápida de un catión con las propiedades electroquímicas que posee el Ca^{++} .

La contractilidad cardíaca depende, entre otras cosas, del cociente entre las actividades extracelulares de los cationes Ca^{++} (agonista) y Na^+ (antagonista), que actúan sobre el sistema sarcotubular. Puede decirse que 'la mayoría de las respuestas inotrópicas del corazón, fuera del mecanismo de Frank-Starling, involucran movimientos del Ca^{++} intracelular'⁸⁷.

Por estas y otras razones vitales, cobra importancia la *regulación retroalimentada negativa (Introducción)* de las concentraciones sanguíneas de Ca^{++} y HPO_4^- , cuyos mediadores humorales (PTH, calcitonina, calciferoles, etc.) también activan la translocación de Ca^{++} por los organoides membranosos miocárdicos. Estas razones implican la necesidad de un *control muy fino de la calcemia*, dentro del contexto de la *autopoiesis (Capítulo 1)*.

A los efectos de este libro, lo anterior reviste interés,

- porque las interacciones referidas, asociadas a la supervivencia, fueron adquiridas filogenéticamente *antes* de la aparición de los

esqueletos (o sea, tienen una *prioridad biológica de organización y de funcionamiento* por sobre la de los demás sistemas regulatorios del organismo, a los niveles *sistémico e individual*); y

- porque el control biológico retroalimentado de la calcemia y de la fosfatemia (que repasaremos de inmediato), y de la homeostasis mineral del organismo (que no veremos aquí) resultan fundamentales para interpretar las pérdidas óseas por interacciones sistémicas del entorno endocrino-metabólico con el metabolismo del esqueleto, muchas de las cuales *comparten efectores* con el mecanostato.

La **Figura 7-1** esquematiza groseramente las tres estructuras que, integradas cada una al nivel de *sistema*, operan a la vez como *perturbadoras y reguladoras* del metabolismo del Ca^{+} y del HPO_4^{-} a nivel de *individuo*. Ellas son: el aparato digestivo, el riñón, y el esqueleto. Los círculos con flechas representan los vectores del intercambio de ambos iones en los dos sentidos: ingreso al medio interno, o salida de él. Como estos movimientos se manifiestan en general en forma similar para Ca y P, serán considerados de manera unificada, salvo excepciones indicadas. El medio interno está representado por un rectángulo rojo.

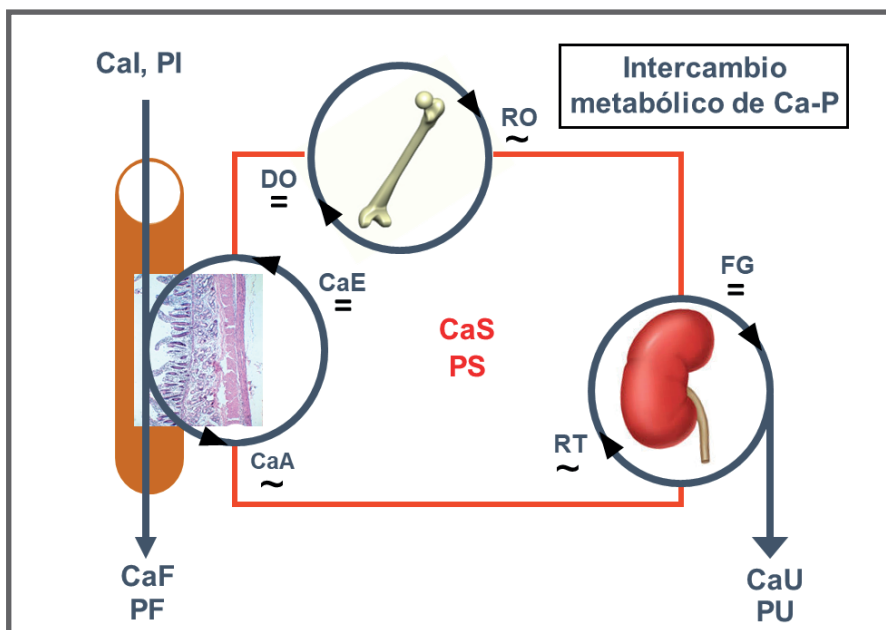


Figura 7-1. Esquema que representa el intercambio metabólico de Ca y P en el organismo, focalizado en los efectores intestinal, renal y óseo.

El mismo esquema, 'cuantificado' en la **Figura 7-2**, representa los 6 procesos fundamentales que determinan el movimiento del Ca^{++} y del PO_4^{--} en el organismo, referidos por simplicidad solamente al Ca^{++} : la 'absorción verdadera' (CaA) y la 'secreción endógena' (CaE) intestinales; el filtrado glomerular (FGCa) y la 'reabsorción' tubular (RTCa) renales, y la formación (deposición, DO) y la destrucción ('reabsorción', RO) óseas. Se indican, respectivamente, con '~' y con '=', las condiciones de 'humoralmente regulado' (propia de los vectores de 'entrada al medio interno') o 'no regulado' (propia de los vectores de 'salida del medio interno') de cada mecanismo involucrado en el pasaje iónico por las membranas. En el caso del tubo digestivo, se indican dos vectores adicionales: uno de entrada (ingesta, Cal), y uno de salida (excreción fecal, CaF) de o hacia el exterior. Para el riñón se representa un vector adicional de salida (excreción urinaria, CaU). El esqueleto no presenta ningún vector adicional.

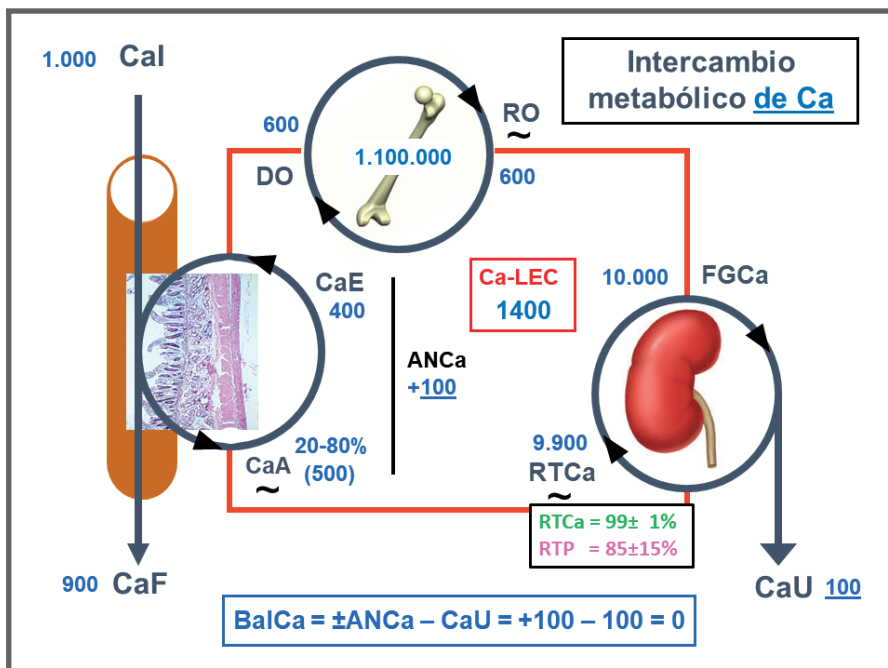


Figura 7-2. Cuantificación, en mg, de la participación relativa de todos los vectores indicados en la figura anterior, en un adulto normal con balance equilibrado de Ca.

El esquema agrega también valores aproximados, en mg, de la participación diaria de cada vector en el movimiento de Ca y P en un individuo adulto normal, con un balance equilibrado de ambos elementos. Los números son indicativos de valores usuales de las variables representadas, incluyendo los correspondientes balances, 'intestinal' (absorción neta, ANCa) y total (BalCa = ANCa - CaU), referidos solamente al metabolismo del Ca. Los valores son análogos a los correspondientes al metabolismo del P, con la típica excepción de la reabsorción tubular de P (RTP), que responde a la PTH en forma inversa a la del Ca.

La **Figura 7-3** esquematiza, en forma parcial y sobresimplificada, las principales interrelaciones humorales involucradas en el sistema de control retroalimentado conjunto de la calcemia y la fosfatemia por sus 'efectores' intestinal, renal y esquelético. Las 'cajas' representan las estructuras relevantes, y las 'flechas' indican los *vectores de información* del conjunto de subsistemas que regulan sus actividades. Se indica la condición de 'estimulante' (+) o 'inhibitorio' (-) del vector de llegada sobre cada estructura, según el enfoque del **Capítulo 1**. Nótese el contraste entre la *complejidad* de los mecanismos que tienden a oponerse a una *hipocalcemia* (a la derecha, flechas verdes y magenta), y la extrema *sencillez* del que se opone a una *hipercalcemia* (a la izquierda, flechas marrones). Esto refleja la importancia selectiva que habría tenido el control del riesgo de depresión miocárdica o de hiperexcitabilidad celular a lo largo de la Evolución. El esquema está orientado didácticamente a interpretar la *influencia sistémica* de este control endocrino-metabólico sobre la regulación *direccional* de la integridad mecánica de la estructura ósea por el mecanostato, que se discute más adelante..

Nótese el *papel central del esqueleto* en el esquema como 'depósito interminable' de los minerales necesarios para el equilibrio homeostático del organismo (Ca, P, Mg, Na, etc.). Los vectores 'perturbadores' más importantes de esta regulación, por las frecuencias y las amplitudes de sus fluctuaciones naturales, son la ingesta de Ca ó de P, la actividad paratiroidea (con efectos *inversos* sobre la reabsorción de Ca^{++} y PO_4^- a nivel renal), y la tasa de destrucción ósea (con *similar impacto* sobre los metabolismos del Ca^{++} y del PO_4^-). Llamativamente, todos esos vectores están orientados 'hacia' (no 'desde') el medio interno.

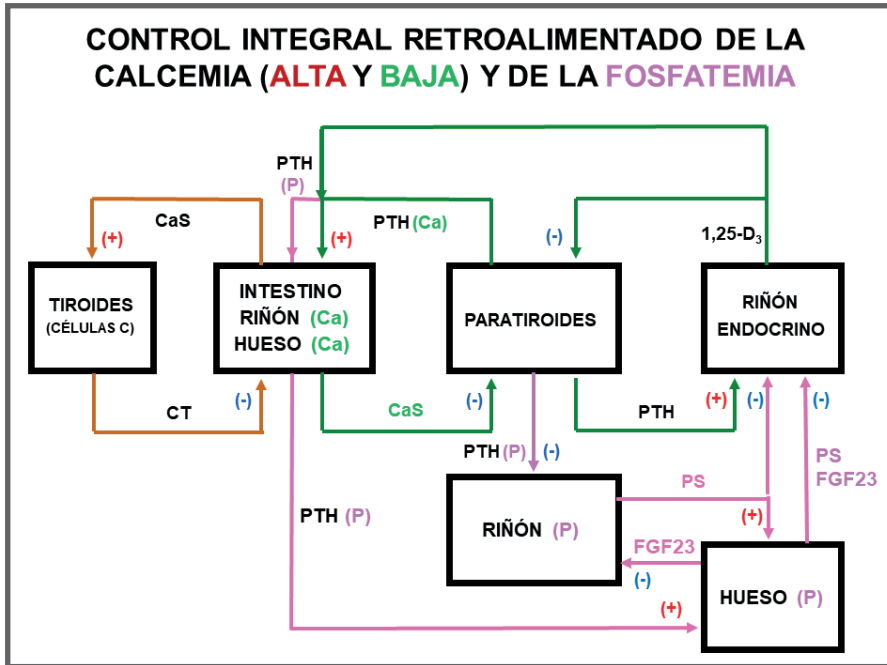


Figura 7-3. Esquema parcial del control de la calcemia y la fosfatemia por los efectores intestinal, renal y óseo del control retroalimentado de la homeostasis fosfocálcica

Esta descripción comprende los efectos *no-direccionales* de los mecanismos referidos que pueden afectar al esqueleto a *nivel de sistema*. Existen también otros mecanismos bioquímicos locales, que actúan a *nivel tisular*. Estos trabajan tanto *direccionadamente*, obedeciendo los mensajes célula-célula que envían los osteocitos (**Capítulo 5**), como en forma *sistémica*, (no-direccional), respondiendo a las actividades de muchas hormonas y metabolitos circulantes.

La actividad normal de todos estos agentes resulta esencial para el crecimiento y el desarrollo naturales del esqueleto; pero su eventual hipo- o hiperactividad, ocasional o permanente, puede establecer 'nuevas reglas de juego', seguramente *perturbadoras* de ese desarrollo (ver más adelante, **Capítulo 8**).

Es oportuno alertar aquí sobre el abuso del término 'regulación'. *Regulación* significa 'sujeción a reglas'. En Biología, esto implica el control de la fluctuación de alguna variable, propiedad o relación crítica dentro de ciertos límites naturales. Obviamente, el control de

la *rigidez estructural ósea* que describimos a cargo del mecanostato en el **Capítulo 5** constituye una *verdadera regulación* (de hecho, es la *única que se conoce* para todas las variables y propiedades óseas en todos los vertebrados). Como ya vimos, el sistema responde a la detección de 'señales de error' de deformación (locales) que son neutralizadas específicamente por la acción (local) de mensajeros celulares mecánicamente orientados hacia los efectores (blastos y clastos) que adecuarán el diseño del hueso según lo requiera la rigidez estructural local del hueso.

Pero esto debe distinguirse de lo que muchas publicaciones refieren también como supuestas 'regulaciones' de cosas tales como la formación ósea, el trabajo de los osteoblastos o de los osteoclastos, la modelación, la remodelación, la masa ósea, la 'densidad' ósea, el balance mineral del esqueleto, y muchas otras variables, propiedades, o procesos esqueléticos, que *no se pueden medir o cuantificar biológicamente en base a la detección o a la 'evaluación' del estado de ninguna clase de 'indicador'*. Y todos sabemos que

**lo que no se puede detectar ni medir,
tampoco se puede regular.**

Por lo tanto, *ninguna* de esas variables puede ser *regulada*, ni mucho menos en un sentido *direccionalmente orientado a problemas de índole local* de la estructura ósea, que sí se pueden medir y controlar, como lo hace el mecanostato operando a un nivel de complejidad estrictamente *tisular*; es decir, *local*. Repetiremos hasta el cansancio:

**No es posible regular *la masa ni la estructura ósea*
con recursos o mecanismos sistémicos.**

Lo que las referidas publicaciones han medido y evaluado son, en realidad, simples *modulaciones* de propiedades óseas; es decir, *variaciones inducidas* por una señal (moduladora) sobre una estructura o una variable (moduladas), sin que obligadamente esté contemplada ninguna 'señal de error' a neutralizar, ni ninguna *regulación* en el proceso. Así, se puede *modular* la capacidad sensorial de los osteocitos, o la aptitud efectora de los blastos y clastos 'dentro del' *mecanostato*. Pero estas propiedades sólo están '*involucradas en*' la regulación de lo único *controlable* (lo único que biológicamente *se puede sentir*) en cualquier hueso, que es la *rigidez estructural*.

En otras palabras: lo que 'determina' al *control* ejercido por el mecanostato no es la *modulación exógena* del sistema (al contrario: ¡eso lo perturba!), sino la *eficiencia del esquema de interacciones* en el ámbito biomecánico que él mantiene entre sus propios componentes (**Capítulo 5**). Y el resultado de ese mecanismo 'tiende a' optimizar la única propiedad ósea controlable: de nuevo, la *rigidez estructural*.

Algunos de los factores 'moduladores' *locales* del metabolismo óseo pueden operar *dentro* del mecanostato, formando parte de los mensajes direccionales de los osteocitos. Pero, en todo otro caso, sus efectos *sistémicos* óseos, igual que los de los agentes humorales sanguíneos, sólo podrían *perturbar el control direccional del diseño del hueso*. De hecho, ellos sólo podrían inhibir o estimular 'a ciegas' (allí adentro 'no hay luz'), por igual y en todas partes, la formación y/o la destrucción de hueso necesarias para producir esa regulación. Por consiguiente, *nunca podrían contribuir*, salvo por casualidad, a una supuesta *regulación retroalimentada* sistémica (como sería requerido) de la eficiencia mecánica de la estructura ósea; y mucho menos hacerlo en el sitio *geográficamente crítico* al respecto. Esto no podría ocurrir nunca, por dos razones elementales:

1. porque, como ya dijimos, las variables relevantes para expresar las propiedades mecánicas óseas, al no poderse 'detectar ni medir biológicamente', no pueden generar 'señales de error' para orientar ningún sistema regulatorio en ninguna parte; y

2. porque, para 'regular' cualquier propiedad en forma retroalimentada, se debe contar con al menos *dos vectores* de información (**Capítulo 1**):

- uno 'de ida', que reporte el 'estado actual *local*' de la propiedad *biofísica* que 'hay que' regular (¿cómo lo haría, en estos casos?); y

- uno 'de vuelta', que induzca a los 'efectores' del sistema a efectuar el trabajo 'regulatorio' localmente; es decir, *donde corresponda*, y *no en otra parte* (¿qué 'mensaje' llevaría, y adónde se dirigiría?).

Además, existen *otros sistemas*, interpretados como 'reguladores' (humorales o neurales) de la masa ósea o del grado de mineralización del tejido, pero participando en *asas de interrelación* humorales propias del metabolismo general (glúcido, lipídico, etc.), del sistema nervioso central, de la musculatura 'endocrina', etc. (¡y aún del hueso

mismo!). Estos mecanismos, que también *modulan* la actividad de blastos y/o clastos, por un lado, están legítimamente asociados al metabolismo del Ca^{++} ; y, por tanto, pueden ‘mover la estantería’ del *mecanostato* por sus efectos sobre sus células efectoras. Pero, por otro lado (muy importante), no tienen *nada que ver* con ninguna *regulación de variables biofísicas*, como la ‘masa mineral’, o alguna propiedad ‘estructural’ ósea. Ni tampoco tienen relación con una disposición estructural espacialmente direccionada en relación con una historia de manifestaciones usuales de *stresses fisiológicos máximos*, como la que sí describen los ‘momentos de inercia’ seccionales óseos. Por lo tanto, en el contexto de este libro, debemos homologar esos sistemas a los *perturbadores humorales del mecanostato* referidos arriba; y *nunca considerarlos coadyuvantes o agonistas* de su trabajo regulatorio; ni, mucho menos, tenerlos a ellos mismos por ‘reguladores’.

Decir ‘sistémico’ no es todo, en el lenguaje del mecanostato.

La perturbación que cualquiera de los factores referidos hasta aquí puede ejercer sobre el trabajo regulatorio del mecanostato es asimilable a un ‘corrimiento del *setpoint*’ del sistema. Es decir, ‘como si’ se hubieran modificado los puntos de referencia de los osteocitos para detectar ‘señales de error’ por exceso o defecto de las deformaciones locales históricas del tejido mineralizado esquematizados en la **Figura 6-3, Capítulo 6**. Es importante apreciar que esta interferencia biomecánica, de la que nos ocuparemos en este Capítulo, es estrictamente celular, y *no involucra efectos primarios directos de los perturbadores humorales sobre la calidad mecánica del tejido*.

En contraste, existen *otros factores sistémicos perturbadores* del trabajo regulatorio del mecanostato, generalmente anormales, que, en vez de hacerlo *modificando su setpoint, sin alterar el tejido* (como lo describimos hasta aquí), actúan *alterando en forma primaria las propiedades mecánicas del tejido mineralizado por modificar su microestructura*. De esta forma se puede afectar el rendimiento del mecanostato alterando su *input*, o su *output*:

- Su *input* (amplitud de las deformaciones sensadas) puede alterarse porque la afección *modifica primariamente la rigidez intrínseca del tejido mineralizado*, tornándolo menos dócil a deformarse.

- Su *output* (orientación de la modelación) puede alterarse porque el *diseño óseo resultante* no responda al entorno mecánico como lo haría normalmente.

Obviamente, en estos casos, el mecanostato estaría 'superado' como servosistema, en forma asimilable a la referida en la hilera inferior de la **Figura i-11 (Introducción)**, con efectos imprevisibles sobre la resistencia ósea a la fractura.

Atento a esto, y a los efectos didácticos, nos conviene *discriminar* a los factores *perturbadores sistémicos* del control biomecánico de la estructura ósea por el mecanostato, en dos grandes tipos:

I. Perturbaciones sistémicas que **comparten efectores** con el mecanostato, modificando el *setpoint* del sistema, sin efectos primarios sobre la calidad microestructural del tejido mineralizado.

II. Perturbaciones sistémicas que **actúan directamente** sobre la calidad del tejido mineralizado, interfiriendo con el sistema por dificultar su deformación (*input*), o por alterar primariamente la microestructura del tejido formado *de novo* (*output*).

Los factores del **Tipo I** serán tratados a continuación (**Apartado 'B'**). Los del **Tipo II** serán considerados aparte, en el **Capítulo 8**.

ALTERACIONES SISTÉMICAS DEL DISEÑO ÓSEO POR PERTURBACIÓN DEL SET-POINT DEL MECANOSTATO SIN EFECTOS PRIMARIOS SOBRE LA CALIDAD DEL TEJIDO.

La **Figura 7-4** muestra el esquema de la **Figura 6-1 (Capítulo 6)**, al cual le hemos agregado (a la derecha, en verde) la participación de los sistemas endocrino-metabólicos en los procesos de transducción de energía que participan del control biomecánico de la eficiencia de la estructura ósea. Así es como debería apreciarse la integración de *todos los factores* a que hicimos referencia hasta este punto¹⁰².

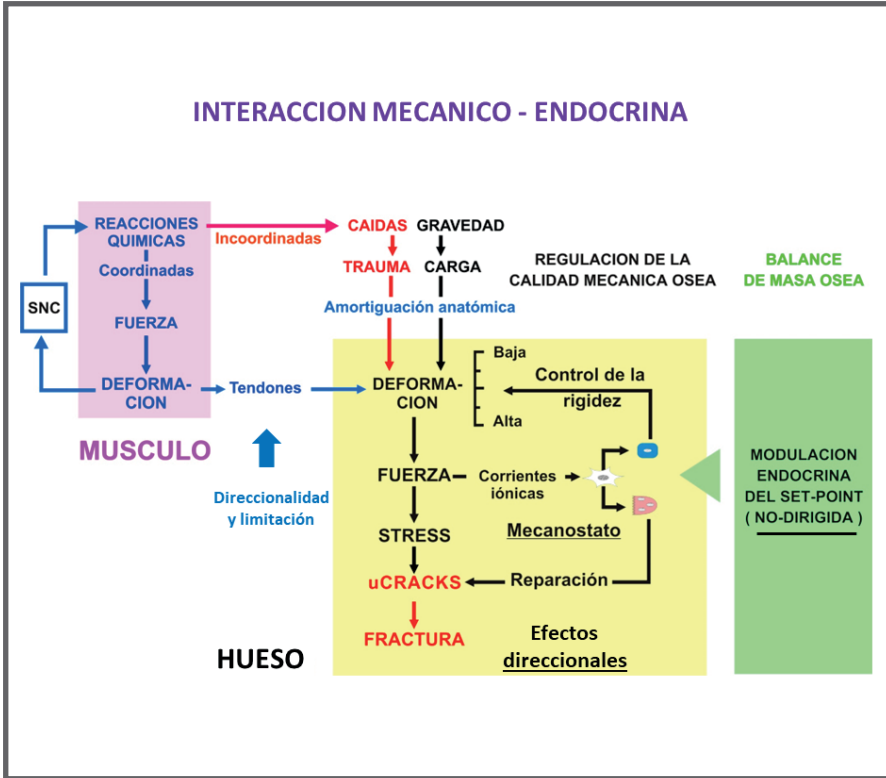


Figura 7-4. Determinación del input direccional del mecanostato por el entorno mecánico, y perturbación sistémica de esa direccionalidad por el control endocrino de la homeostasis mineral.

En la **Figura 7-5** (abajo) hemos insertado la interferencia de estos sistemas humorales en el esquema mostrado antes en la **Figura 5-7 (Capítulo 5)**, manteniendo su estructura didáctica en 'pisos' de organización interconectados, cuyo nivel de complejidad crece de abajo hacia arriba. Los agentes *humorales* en conjunto (en rojo) ocupan ahora el piso inferior del esquema, y su influencia sobre el accionar *direccional* del mecanostato (flechas azules) está representada por flechas rojas. Así se advierte que estos factores afectan al componente *celular* del esquema y del mecanostato (un piso más alto), estimulando o inhibiendo su eficiencia para modelar y/o remodelar el tejido (piso inmediato superior) en forma *sistémica* (no-direccional). De esa manera, podrían *perturbar* la regulación direccional del diseño óseo (piso siguiente) por el mecanostato (que actúa siguiendo el 'circuito azul'), *afectando* (pero nunca *regulando*) la resistencia del hueso integrado (piso

superior). Accesoriamente, se inserta también otra flecha roja (arriba, izquierda), que representa la referida y posible *interferencia del déficit o del exceso de aporte exógeno de minerales esenciales o contaminantes cristalinos, que puede afectar la 'calidad del tejido'* (BPs, F, Sr, etc.), que *también* actúa en forma *sistémica*. Se indican, además, las posiciones correspondientes a la *estructura* y a la *organización* del esqueleto (cajas amarillas a la izquierda) en este contexto (**Introducción**). Se facilita así la comprensión de las siguientes características del esquema:

1. Sólo es posible modificar la *estructura* de un hueso si se modifica su *organización* (**Figuras i-6, Introducción, & 4-5, Capítulo 4**). Esta importante cuestión implica el *nivel celular* **a.** del control sensorial de deformaciones; **b.** del trabajo de efectores de la formación y la destrucción ósea, y **c.** de la elaboración consecutiva de moléculas mensajeras en caso necesario. Sólo la fase cristalina (flecha roja superior) está excluida de este problema.

2. Sólo es posible afectar a un determinado 'piso' del esquema si se ha conseguido modificar lo suficiente al piso inmediatamente inferior (salvo la alteración directa de la calidad del tejido por acción de minerales o contaminantes cristalinos).

3. La afectación 'sistémica' (no-direccional) de cualquiera de los pisos con una intensidad suficiente, determinará una alteración *también* 'sistémica' del piso inmediato superior.

4. Si, al mismo tiempo que actúan esos factores, se estimulara mecánicamente al mecanostato, por actividad física *direccionada*, para reforzar la estructura en determinados sitios, la perturbación sistémica provocada sobre la masa ósea podría *atenuarse proporcionalmente*, como lo analizaremos en el **Capítulo 8**.

5. Dos 'cajas' agregadas al esquema (en color magenta, a la derecha) destacan, respectivamente, el contraste entre la regulación *direccionada* de la estructura ósea por el mecanostato (arriba) y la perturbación *sistémica* de ese control por los factores humorales (abajo).

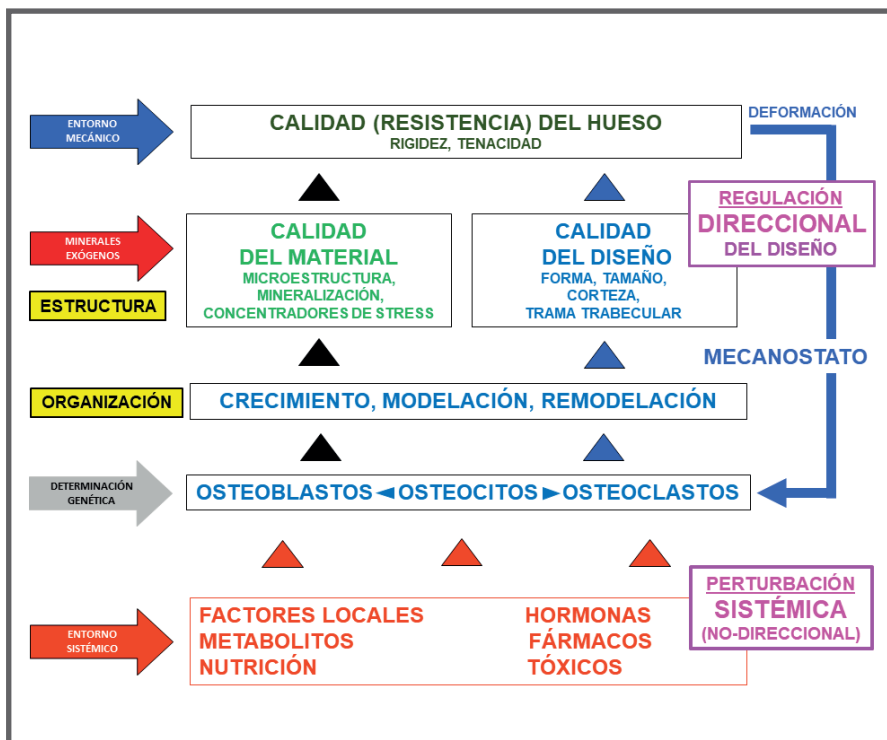


Figura 7-5. Interacción de los perturbadores sistémicos endocrino-metabólicos, farmacológicos o tóxicos, y de elementos minerales, sobre el esquema de la Figura 5-7.

Un enfoque didáctico distinto del problema (**Figura 7-6**) permite apreciar de qué manera la perturbación inducida por los sistemas endocrino-metabólicos sobre el mecanostato se ejerce principalmente por *compartir efectores* (osteoblastos y osteoclastos) que son *propios de ambos mecanismos*.

Existen, obviamente, *dos clases diferentes de señales de error* a contemplar (derecha): las *biomecánicas* (arriba, en rojo) y las *metabólicas* (abajo, en verde). El esquema distingue, también, los dos posibles *desbalances independientes* (izquierda): *biomecánico* (arriba, en rojo) y/o *metabólico* (abajo, en verde), que pueden tener lugar cuando el trabajo del sistema es sometido a ambas clases de estimulación, mecánica y sistémica, al mismo tiempo, como lo sugerimos en la **Figura 5-6 (Capítulo 5)**.

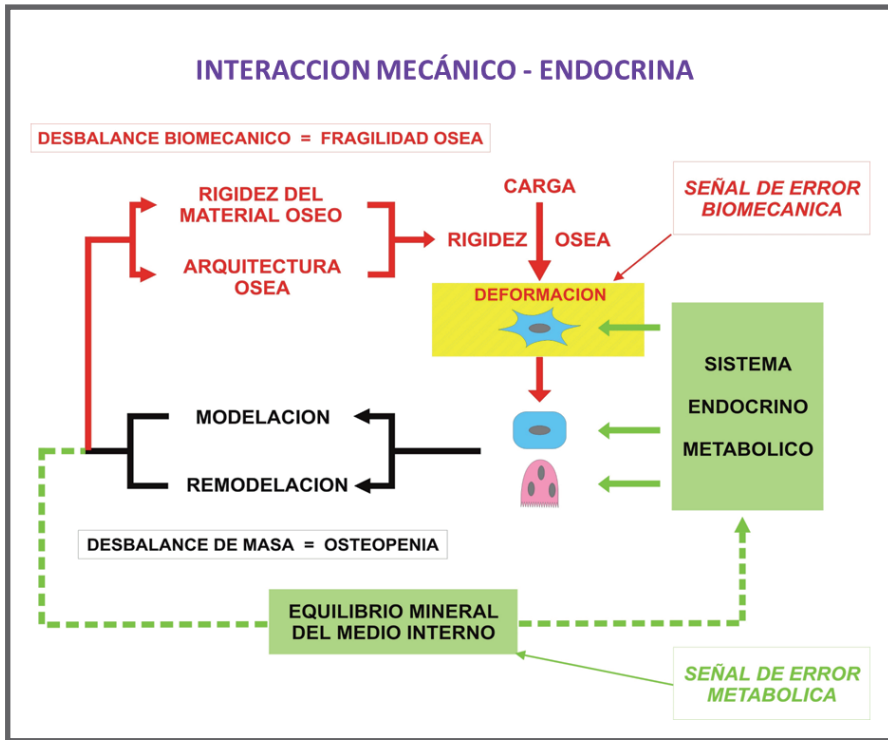


Figura 7-6. Interacción de los factores que controlan el equilibrio mineral sobre el control direccional del mecanostato, que muestra la utilización compartida de sus efectores.

Didácticamente, se podría imaginar un diálogo entre ambos sistemas: 'Met', el prioritario control metabólico de la homeostasis mineral, y 'Mec', el subsumido control 'mecanostático' de la eficiencia mecánica de la estructura ósea:

- 'Met': Oye, Mec, dame sólo 10 de tus 1.100.000 mg de calcio para ordenar mi calcemia.

- 'Mec': Pues no, Met; porque si te los doy toda vez que me los pidas, me fracturo.

- 'Met': Pues fractúrate; pero dámelos, porque, si no me los das, me muero.

- 'Mec': Pues muérete; pero déjame mantenerme íntegro.

- 'Met': Pero ten en cuenta que, si yo me muero, *tú estás dentro de mí...*

- 'Mec': Ah...! Entonces, *toma todo lo que necesites*, y si te hace falta más, me avisas.

Esta burda novelización describe el origen de *todas* las osteopenias y osteoporosis 'verdaderas' conocidas, que *no* fueran producto de afecciones primarias o del desuso.

Dentro de este contexto, podemos reconocer no menos de *tres fuentes distintas* de perturbación del mecanostato por *desplazamiento de su setpoint* sin alterar la calidad del tejido, que es lo que nos ocupa aquí. En todos los casos, se trata de *perturbaciones sistémicas endógenas, naturales, por alteración de sus sensores o efectores, de origen endocrino-metabólico*. Comprenden las acciones de:

I. Las hormonas que participan naturalmente de la regulación del metabolismo fosfocálcico: PTH, calciferoles y calcitonina (**Figura 7-3**), y el Ca y el P *per se*, como *componentes* del esqueleto.

II. Las hormonas sexuales, que *no ejercen efectos homeostáticos* sobre el metabolismo mineral, pero que, por sus características naturales y su enorme injerencia en la patogenia de ciertas osteoporosis, merecen un tratamiento aparte.

III. Otras hormonas y metabolitos, o perturbaciones metabólicas, que están naturalmente fuera de la homeostasis fosfocálcica igual que los estrógenos, pero que sólo ejercen efectos importantes sobre el accionar del mecanostato *en condiciones anormales* (proteínas, grasas, insulina endógena, hormona de crecimiento/IGF-1, glucocorticoides, estado cirrótico, estado urémico, enfermedad celíaca, etc.). Estos agentes son lo que comúnmente se consideran generadores de las llamadas '*osteoporosis secundarias*'.

A continuación, describiremos en detalle las dos primeras clases de agentes (I, II), y discutiremos *algunos* de los múltiples ejemplos conocidos del tercer grupo (III), sobre los cuales hemos adquirido alguna experiencia práctica.

I. El set point del mecanostato afectado por la homeostasis fosfocálcica.

a. Impacto del aporte de Ca y P

El aporte de Ca y P al organismo es fundamental para la salud esquelética, tanto en términos humorales como estructurales, pudiendo constituir un perturbador *metabólico* importante en casos de carencia o de sobre-ingesta.

La absorción intestinal activa de Ca en el duodeno (de sólo 15 cm de largo en humanos) es estimulada por los calciferoles, pero siempre con un sentido homeostático. Así, *en condiciones normales*, no es de esperar ingresos exagerados del catión al medio interno por esa vía. Pero esa no es la única forma natural de aporte cálcico al organismo: Colaborando con Rodolfo Puche en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UNR, demostramos la importancia de la absorción *pasiva* yeyuno-ileal del Ca, que procede según una relación 'porcentual fija' a lo largo de un rango bastante amplio de aporte, y de *varios metros de tránsito* en humanos. Aunque menos conocido que el duodenal, este mecanismo pasivo puede introducir en el medio interno (al menos en la rata) *cantidades considerables* de Ca (**Figura 7-7**)⁸⁶. Además, dirigiendo a la Tesista Hilda Abranzón en la Cátedra de Biología I-II de la Facultad de Bioquímica, en colaboración con las cátedras de Química Biológica y de Clínica Médica y Terapéutica de la Facultad de Medicina, demostramos que este transporte podría ser mediado por *carriers*, y que uno de ellos podía ser la isoenzima de fosfatasa alcalina de origen intestinal, que a su vez se comporta como un indicador indirecto de la función paratiroidea, en ratas y en humanos (hallazgos no publicados). Esta absorción pasiva, según su magnitud, puede perturbar la homeostasis mineral; pero *generalmente no afecta* al metabolismo óseo.

En términos automovilísticos: aportarle Ca a un *carenciado* (raquítico, osteomalácico, hiperparatiroideo secundario a una hipocalcemia, etc.) equivaldría a ponerle al auto una nafta con *más octanaje* ('especial' en vez de 'común', por ejemplo), porque el Ca aportado podría realmente

contribuir a mejorar la mineralización deficitaria, si los calciferoles estuvieran también normales. Pero aportárselo a un *no-carenciado* equivaldría a ponerle al auto más de *la misma* nafta ('común'), por lo cual la marcha (el metabolismo del hueso) no tendría por qué modificarse.

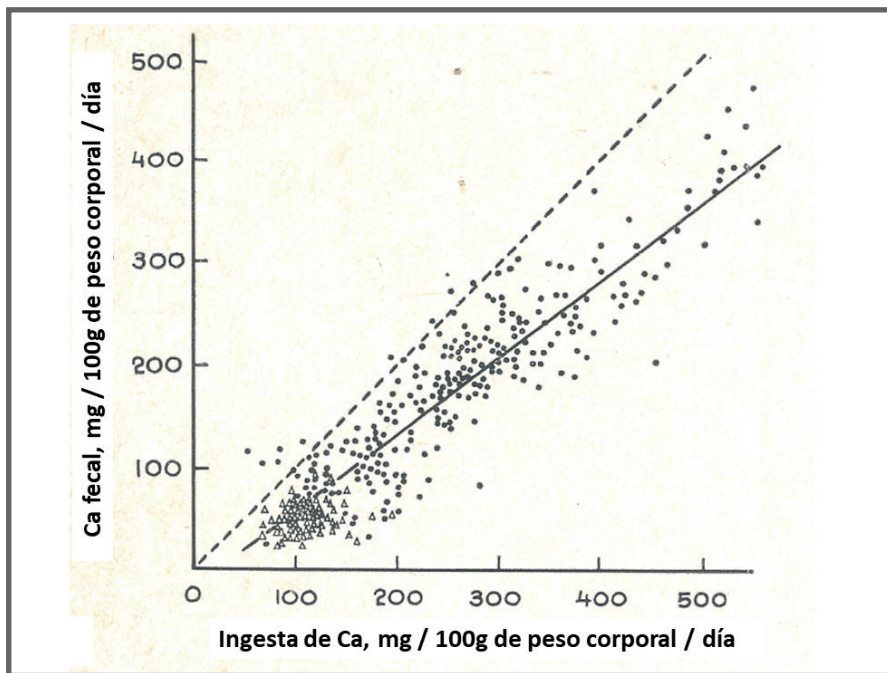


Figura 7-7. Relación lineal entre el Ca fecal y la ingesta de Ca de ratas alimentadas con una dieta normal, o enriquecida en Ca dentro de un amplísimo rango de concentraciones.

A los fines de este tópico, el aporte de Ca y P al organismo sólo puede afectar al *setpoint* del mecanostato en la medida en que su impacto metabólico modifique la actividad de sus efectores osteoblásticos y osteoclasticos, modulando la actividad sérica de la PTH y de los calciferoles como indica la **Figura 7-3**.

b. Impacto de la secreción endógena de PTH (PTH 'catabólica')

Los efectos óseos de la secreción endógena de PTH que pueden alcanzar relevancia biomecánica deben interpretarse en términos *humorales* y en términos *estructurales*.

- En términos humorales, los aportes de Ca y de P contribuyen al mantenimiento de niveles normales de calcemia y fosfatemia. A su vez, la calcemia constituye un factor inhibitorio directo, y la fosfatemia un estimulante indirecto, de la secreción de PTH (Figura 7-3).

Estos efectos regulatorios del Ca y el P sobre la PTH pueden constituir factores determinantes naturales de la resistencia ósea más importantes que sus efectos estructurales directos. Recordemos que, metabólicamente, la PTH endógena promueve la destrucción ósea osteoclástica, y aumenta el rescate tubular renal de Ca y reduce el de P, incrementando la calcemia, la calciuria y la fosfaturia, y reduciendo la fosfatemia (Figura 7-8). Y el 'efector' del control de la homeostasis mineral, que 'paga las cuentas' por todo ese movimiento cuando la PTH endógena está en exceso, es el esqueleto, con un balance *negativo* proporcional (errático, no direccional) de su masa ósea mineralizada.

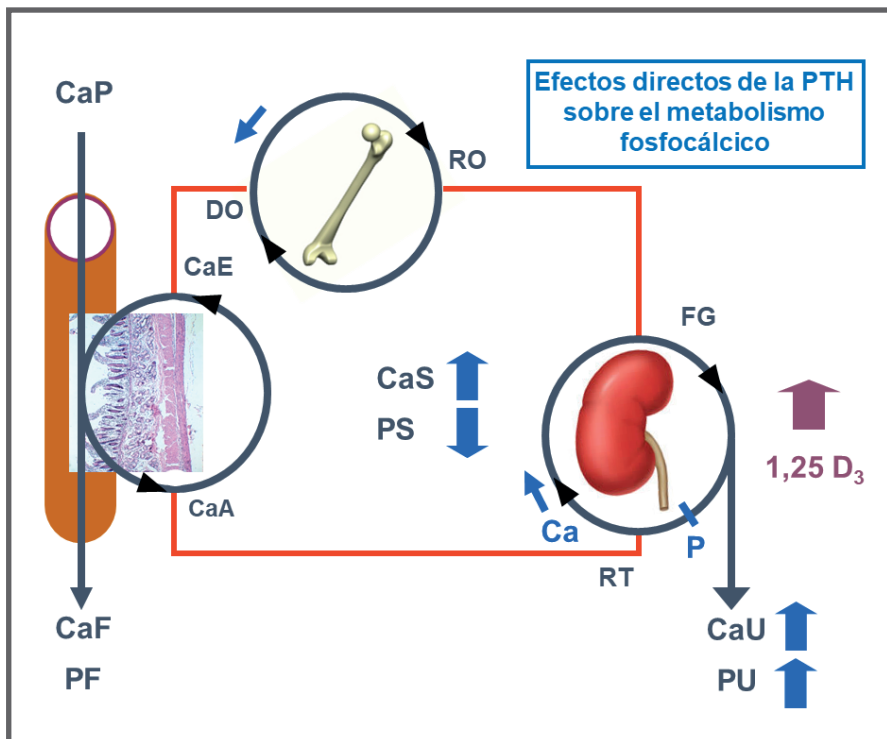


Figura 7-8. Representación elemental de los efectos directos de la PTH endógena sobre el metabolismo fosfocálcico.

*En términos estructurales; es decir, referidos a la homeostasis mecánica del esqueleto, lo anterior se interpreta como que la PTH endógena eleva el umbral de disparo del mecanostato para la remodelación ósea con balance negativo de masa (es decir: la facilita, porque permite el disparo a un grado de actividad física más alto; **Figura 6-3, Capítulo 6**, hacia la derecha). Eso favorece la remoción de tejido mineralizado, con descarga del Ca al medio interno. El efecto 'estructural' consiste en una tendencia a la reducción de la masa de tejido mineralizado de todos los huesos, y viceversa, sin alteración de su calidad intrínseca si el problema no se cronifica. En términos mecánicos: en individuos activos, estos efectos se traducen en deterioros geométricos de la estructura ósea, con una reducción de la rigidez, de la capacidad de absorción elástica de energía al deformarse, y de la resistencia de los huesos a nivel de órganos. A modo de 'compensación metabólica' por estos efectos, la PTH endógena estimula la producción renal de $1,25(OH)_2D_3$ (**Figura 7-8**, flecha marrón a la derecha), con las consecuencias indicadas en la **Figura 7-3**.*

A principios de los 80s, trabajando en la Cátedra de Biología de la Facultad de Bioquímica de la UNR, nosotros analizamos por primera vez las interacciones entre el estado funcional paratiroideo y la estructura ósea en ratas. Al estado paratiroideo no podíamos medirlo directamente entonces, pero podíamos *alterarlo exógenamente*. Los peregrinos recursos que empleamos para eso fueron someter las ratas crónicamente a una dieta hipocálcica, que estimulaba la secreción de PTH, o a dietas hipercálcicas o hipomagnésicas, que la inhibían, o bien efectuarles una TPTX quirúrgica, que directamente la anulaba⁷. En respuesta a esos tratamientos, la absorción de energía por las diáfisis femorales antes de la fractura decreció en los estados con *propuestamente* menor actividad paratiroidea (**Figura 7-9**, arriba, flecha gruesa), en paralelo con sus MIs, demostrando la naturaleza 'geométrica' de los efectos. El decaimiento de las ordenadas de las curvas de 'distribución/calidad' (d/c; abajo) con el *propuesto* estado paratiroideo, añadió evidencia (**Figura 5-18, Capítulo 5**) de que la hormona *perturbaría catabólicamente* el control direccional del diseño óseo por el mecanostato. Estos efectos deletéreos sobre el esqueleto no deben confundirse con los efectos *opuestos* de la administración terapéutica de la llamada '*PTH anabólica*', que referiremos en el apartado siguiente.

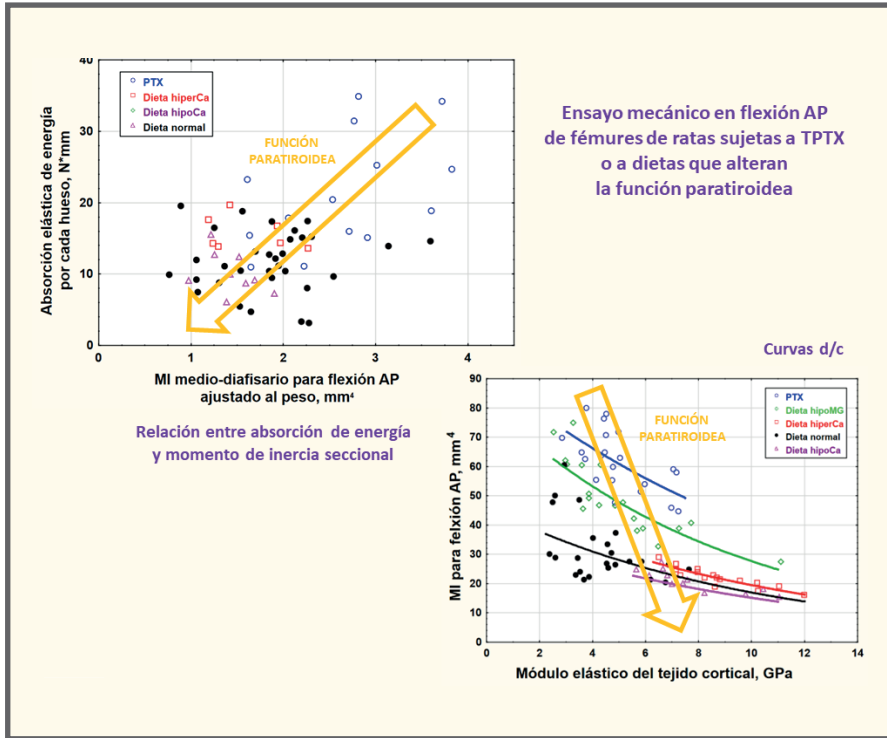


Figura 7-9. Ensayo mecánico en flexión ántero-posterior de fémures de ratas jóvenes TPTX o sometidas a dietas hipo- o hipercálcica o hipo-magnésica, y relaciones d/c derivadas.

c. Impacto del aporte exógeno intermitente de PTH (PTH 'anabólica')

Por encima de la naturaleza claramente *catabólica* de la acción de actividades séricas altas permanentes de PTH, todos conocemos los efectos llamativamente *anabólicos* de su administración exógena en forma intermitente. Esta 'PTH anabólica', pese a mantener su conocido efecto estimulante sobre la remodelación, incrementa mucho la masa ósea, no sólo por acción directa sobre la formación del tejido, sino también *interactuando agonísticamente con los osteocitos*, optimizando sus respuestas a los estímulos mecánicos.

Fuimos los primeros en obtener evidencias de este efecto *agonista de una hormona (PTH (1-38), para el caso) sobre los efectos del entorno mecánico del esqueleto*. Utilizamos para eso el modelo de

Webster Jee (Universidad de Utah) de ratas con una pata trasera inmovilizada y la otra sobrecargada^{21,22}. El estudio está referido parcialmente en la **Figura 6-25** y la **Figura 6-26** del **Capítulo 6**, y su diseño adecuado a este caso está ilustrado en la **Figura 7-10**. La PTH mostró un efecto anabólico llamativamente intenso sobre la estructura ósea femoral. Las metáfisis distales se cargaron de tejido de apariencia cortical, casi al extremo de 'solidificar' al hueso, en forma más evidente en las patas sobrecargadas que en las inmovilizadas. En las diáfisis (**Figura 7-11**), la PTH incrementó menos la masa ósea (no mostrado), pero mejoró mucho los MIs, más notablemente en las patas sobrecargadas que en las inmovilizadas, con una *tendencia no significativa* a mejorar las propiedades mecánicas del tejido mineralizado; y aumentó la resistencia a la fractura sólo en las patas sobrecargadas.

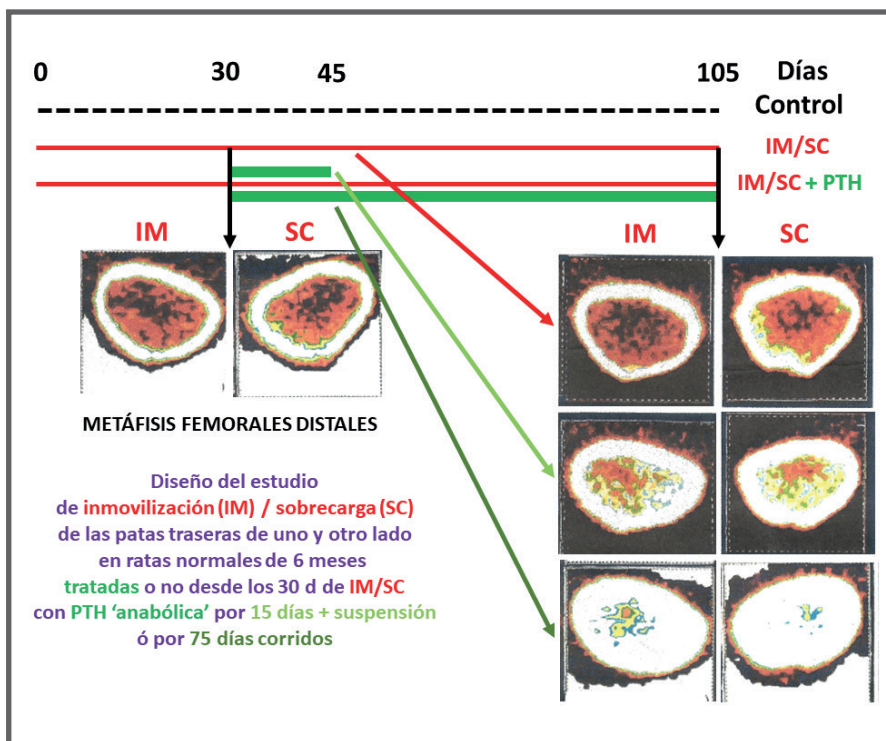


Figura 7-10. Diseño del estudio de efectos de la PTH (1-84) 'anabólica' sobre fémures de ratas con las patas traseras inmovilizadas o sobrecargadas, e imágenes de sus resultados.

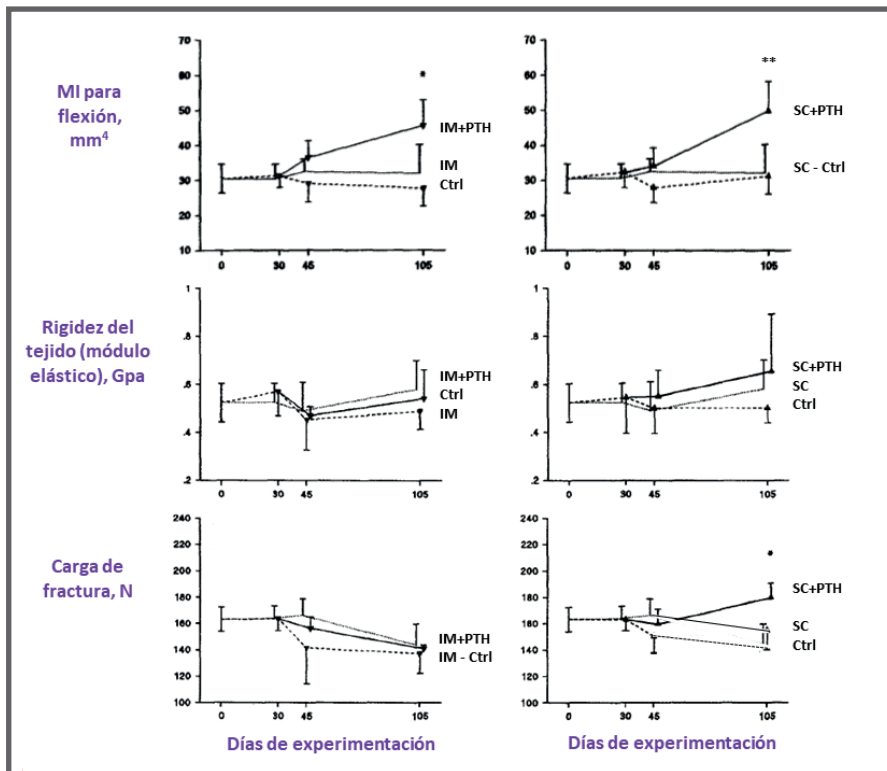


Figura 7-11. Evolución del MI para flexión, de la rigidez tisular, y de la resistencia a la fractura de las diáfisis femorales de las ratas referidas en la Figura 7-10.

El papel del mecanostato en la producción de esos efectos se aprecia mejor si se analizan las relaciones 'd/c' (**Capítulo 5**) que calculamos para las medio-diáfisis femorales (**Figura 7-12**). A igualdad de condiciones receptoras locales para la estimulación mecánica (valores comparables de vDMO cortical (x), correlato de la rigidez del tejido), la PTH 'movió el nivel' de la interacción entre la distribución y la calidad del tejido, llevándolo claramente a la zona 'anabólica' (**Figura 5-21, Capítulo 5**). Y también mantuvo la diferencia positiva a favor de los huesos sobrecargados. La mejora de la vDMO en los huesos tratados, visible en la gráfica, no fue luego corroborada por otros autores. Se ha reportado que la PTH (1-34) aumenta los *cross-links* enzimáticos del colágeno, reduce la cristalinidad, e incrementa la heterogeneidad de distribución de la vDMO del tejido, con impacto positivo sobre la rigidez, la tenacidad y la resistencia de los huesos enteros; pero todavía no hay consenso en atribuir a la PTH 'anabólica' efectos mecánicamente relevantes sobre la calidad del tejido mineralizado.

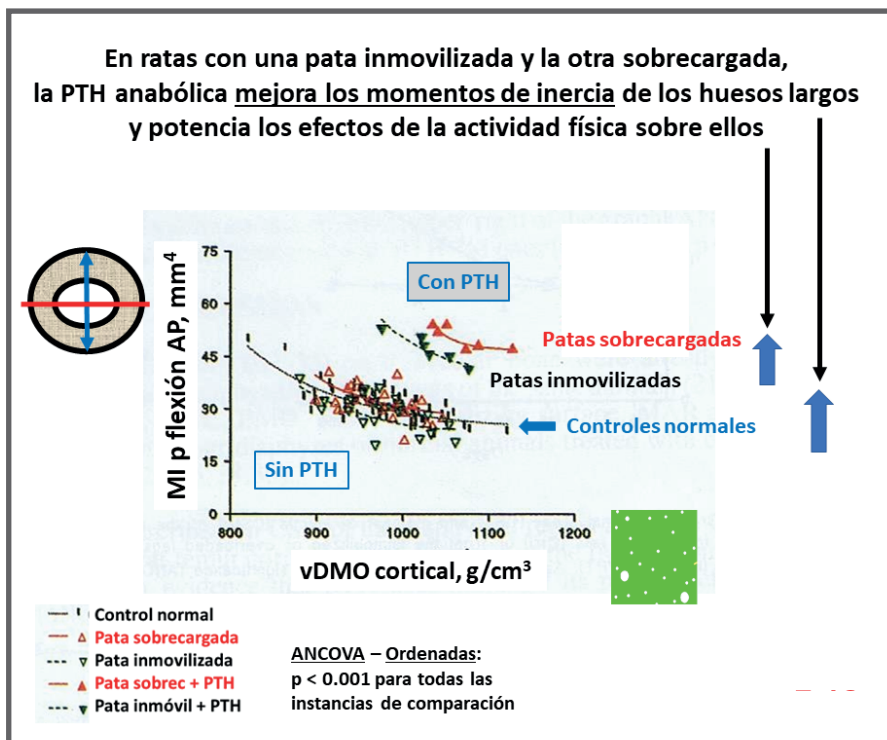


Figura 7-12. Relaciones d/c calculadas para las diáfisis femorales de las ratas con las patas traseras inmovilizadas o sobrecargadas tratadas con PTH (diseño expuesto en la Figura 7-10).

La reacción inmediata de Harold Frost en los Simposios de Sun Valley de 1994 y 1995, ante la comunicación de estos y otros hallazgos análogos en animales y humanos, fue anticipar para la PTH un ‘futuro promisorio’ para el tratamiento ‘verdadero’ de las osteopenias (en contraposición a los efectos relativamente mucho menores de los agentes ‘anti-remodelatorios’), cuya pertinencia discutiremos en el **Capítulo 9**.

Los efectos de la PTH ‘anabólica’ incluyen una fuerte estimulación de la remodelación, que, en ciertos sitios esqueléticos como el radio distal humano, pueden producir efectos contrarios al deseado, como una reducción de la masa de tejido mineralizado, especialmente trabecular. Sin embargo, como ya hemos discutido, el impacto mecánico de este efecto sólo puede apreciarse si al mismo tiempo se observan los cambios inducidos en la masa y *en la disposición espacial del tejido cortical*. Colaborando con José Zanchetta en la F.I.M. de Buenos Aires, nosotros dilucidamos esta cuestión, analizando el

diseño del radio distal en mujeres post-MP con fracturas previas⁵⁷. Probamos en forma original que, análogamente a lo observado en fémures de rata, en esas mujeres la PTH anabólica *mejoró el diseño cortical* (MIs) del radio distal (**Figura 7-13**, izquierda). Este efecto se contraponía efectivamente al deterioro, mecánicamente menos relevante, producido por el tratamiento sobre la masa ósea trabecular (DEXA) del mismo sitio (derecha). Desde entonces, se acepta universalmente que la PTH *no produce efectos negativos mecánicamente relevantes sobre la estructura ósea humana*.

Un estudio adicional, en colaboración con Pedro Esbrit y Teresita Bellido, demostró que la osteogénesis producida por péptidos diferentes como la PTH (1-34) y el PTHRP C-terminal (107-139) en ratonas OvX puede cursar por caminos patogénicos distintos.

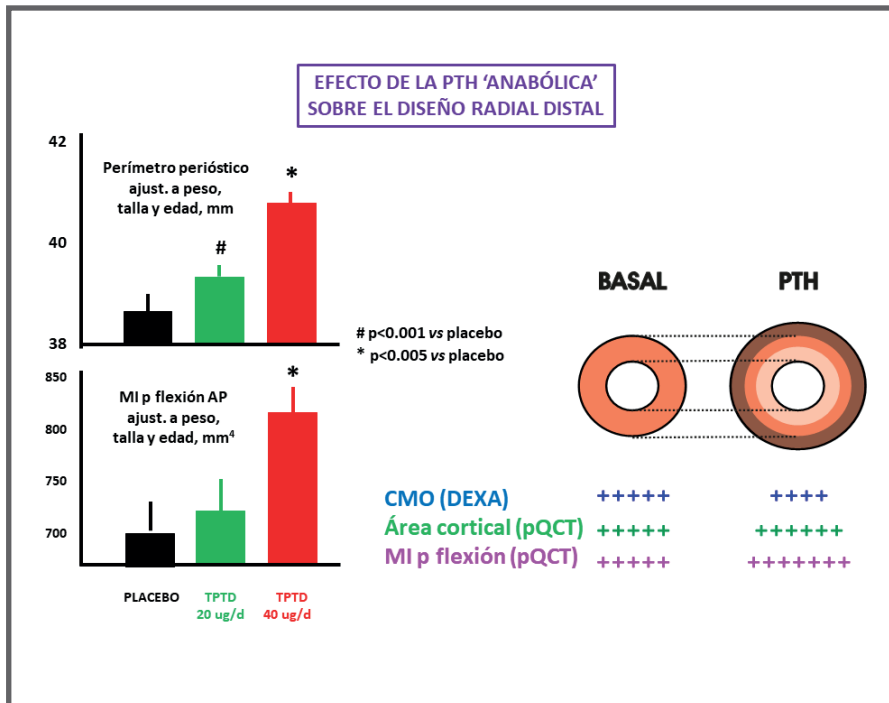


Figura 7-13. Efectos de la administración de PTH (1-34) a mujeres post-MP con fracturas previas, sobre la estructura del radio distal (pQCT).

La **Figura 7-14** sintetiza esquemáticamente los efectos anabólicos de la PTH sobre la estructura y la biomecánica óseas, aprovechando el esquema didáctico de la **Figura 4-2** del **Capítulo 4**.

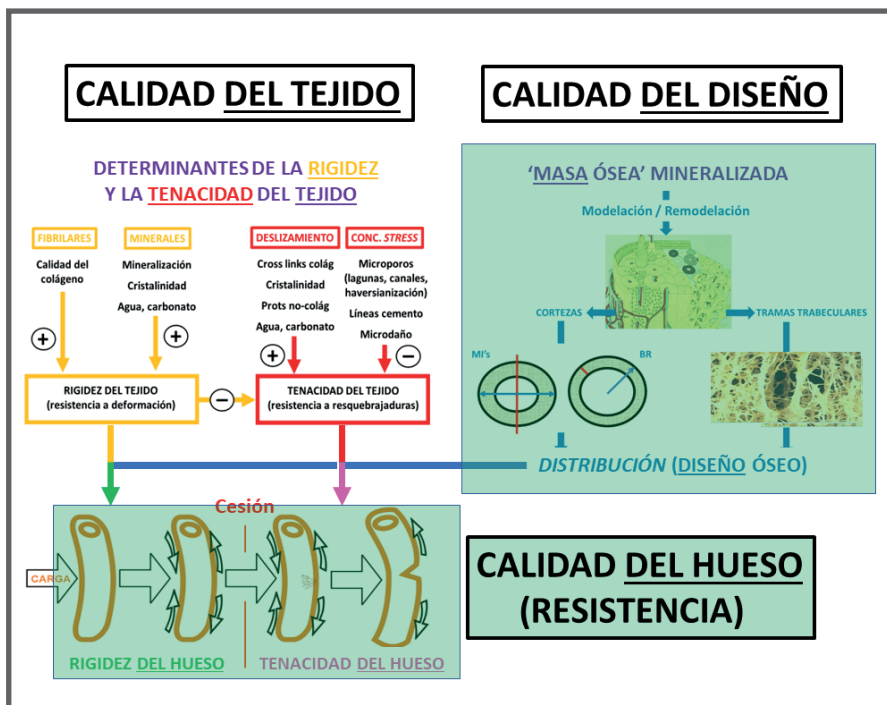


Figura 7-14. Representación didáctica de los efectos de la PTH 'anabólica' sobre el esquema de la determinación de la resistencia ósea (Figura 4-2, Capítulo 4).

d. Impacto de la secreción endógena de calciferoles

Análogamente a la PTH endógena, los **calciferoles endógenos** están vinculados al metabolismo del Ca y del P; y, análogamente al Ca y al P, sus efectos sobre la estructura ósea sólo son apreciables en individuos *carenciados*. En pacientes raquíuticos, el volumen óseo aumenta, principalmente hacia las metáfisis de los huesos largos; pero también lo hace en todo el hueso, probablemente como una reacción modelatoria del mecanostato a una menor rigidez del tejido (**Figura 7-15**). No está probado que los calciferoles incrementen directamente la formación ósea osteoblástica, aunque sí promueven la mineralización del tejido a través de las 'vesículas matriciales' que producen los osteoblastos. Se los considera como los principales agentes fisiológicos *protectores de la integridad natural del esqueleto*, porque resultan indispensables para su normal mineralización; un requerimiento biomecánicamente muy crítico durante el desarrollo.

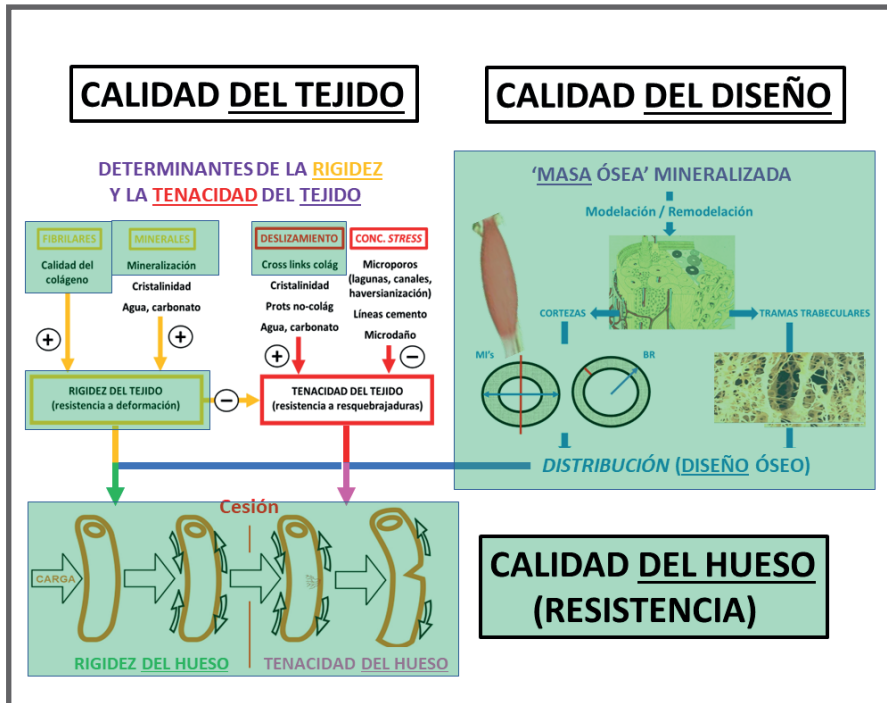


Figura 7-15. Representación didáctica de los efectos óseos 'protectores naturales' de los calciferoles endógenos, sobre el esquema de la Figura 4-2 del Capítulo 4.

Pero también interesa, a los efectos de este libro, que los calciferoles son importantes *agonistas del mecanostato*, porque

1. mejoran la fuerza muscular que aporta a su input, y
2. favorecen la eficiencia general del sistema, por proteger la vida y las funciones de los osteocitos.

Estos efectos justifican su indicación como protectores del esqueleto en personas de edad, en quienes su carencia es frecuente. De todos modos, los efectos óseos de los calciferoles dependen críticamente de la edad, y de la disponibilidad local de Ca y P en proporciones adecuadas. Todos estos efectos calciferólicos van acompañados de importantes modificaciones de las *propiedades mecánicas* del tejido óseo mineralizado, que pueden condicionar el funcionamiento del mecanostato *de otras formas*; y por eso se completará su tratamiento aparte, en el **Capítulo 8**.

e. Impacto de la suplementación calciférica de individuos hipoparatiroides.

Pudimos estudiar este curioso efecto con Peter Schneider, en el Servicio de Medicina Nuclear de la Universidad de Würzburg (Alemania - donde William Röntgen descubrió los rayos X, y donde se inventó la tecnología de pQCT)⁴⁴. Analizamos para eso las relaciones 'CMO-vs-MMa' (DEXA de cuerpo entero) en 280 niños afectados por el accidente de Chernobyl, que fueron tiro(para)tiroidectomizados en Rusia por padecer cáncer tiroideo (**Figura 7-16**). En los varones (no en las mujeres) de esta muestra, el CMO del cuerpo entero no varió como tal, pero sí se *redujo* la relación CMO-vs-MMa; y ese deterioro se neutralizó mediante la suplementación dietaria con Ca y vitamina D (gráfica izquierda), en función del nivel sérico de P (gráfica derecha). La ausencia de estos efectos en las niñas y en las adolescentes sugiere una protección estrogénica del esqueleto femenino contra la carencia crónica de PTH, en estas particulares condiciones.

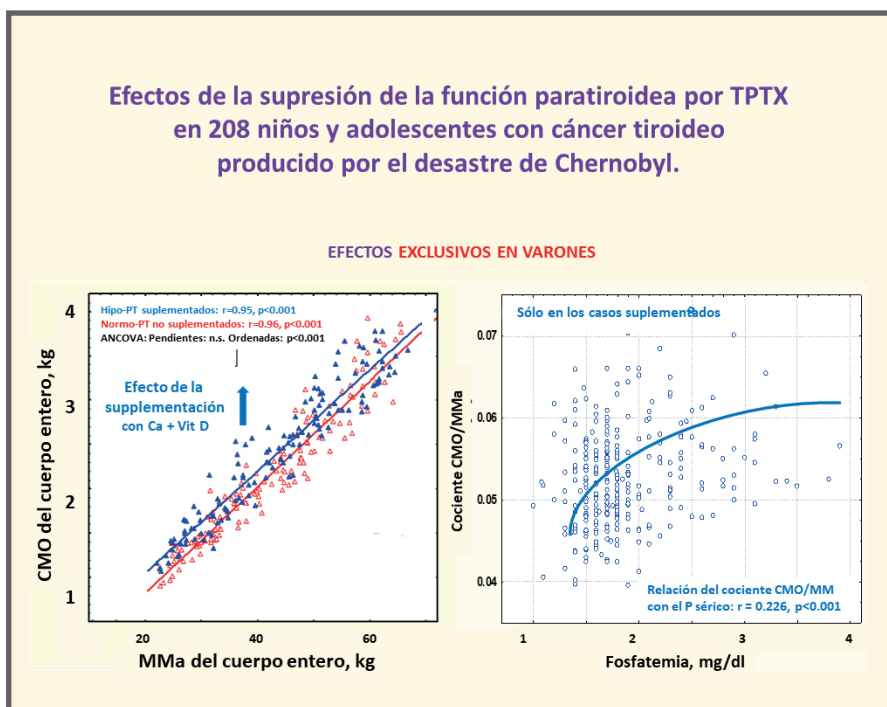


Figura 7-16. Efecto de la TPTX y del tratamiento suplementario con calciferoles sobre la relación CMO-vs-MMa en niños y jóvenes con cáncer tiroideo (Chernobyl).

f. Impacto de la secreción endógena de calcitonina

El tercer factor humoral endógeno del metabolismo fosfocálcico: la **calcitonina**, no circula en condiciones normales, sino sólo en presencia de hipercalcemia. Por tanto, esta hormona no ejercería naturalmente una *perturbación directa apreciable* sobre el control de la estructura ósea por el mecanostato. De hecho, nosotros no detectamos efectos óseos positivos cuando analizamos ratas tratadas crónicamente con calcitonina aplicando el modelo de inmovilización/sobrecarga de Webster Jee, en Salt Lake City (no publicado).

II. El set-point del mecanostato afectado por el déficit de estrógenos

Las hormonas sexuales, aunque *no participan del control homeostático* de la calcemia, ni de la fosfatemia, ni de ninguna propiedad mecánica intrínseca del tejido mineralizado, son los agentes naturales que mayor repercusión ejercen normalmente sobre el crecimiento, el desarrollo, y la diferente evolución relativa de la eficiencia estructural ósea en varones y mujeres. Esta interacción, aunque *generalmente positiva*, se considera cibernéticamente 'perturbadora' del control mecanostático óseo, porque *desplaza los umbrales de disparo* de la modelación y/o de la remodelación de los que depende la eficiencia del control retroalimentado de la calidad mecánica ósea, y lo hace *con el mismo signo en todo el esqueleto*. Esa 'interacción positiva' de los estrógenos con el mecanostato se refleja en las diferencias de ordenadas de las curvas de las relaciones densitométricas 'CMO-vs-MMa' de la **Figura 6-7** y la **Figura 6-10** para las mujeres pre-MP respecto de todos los demás grupos representados. Según esa evidencia, las mujeres fértiles tienen más mineral óseo por unidad de masa muscular que los hombres de las mismas edades. Las curvas de las niñas o los niños son 'puenteadas' hasta las de las mujeres pre-MP o de los hombres por las que representan a los individuos en sus períodos peri puberales 1-5 de Tanner (**Figura 6-9**). En general, se puede decir que la interacción estrogénica es importante para el desarrollo esquelético en las mujeres, porque les confiere una alta resistencia a las fracturas durante la vida fértil. En contraste, su ausencia luego de la menopausia complica esa situación severamente. Analicemos esas dos últimas instancias, y otras particularidades de la 'interferencia hormonal sexual':

a. El 'beneficio estrogénico' durante la vida fértil femenina.

Desde la perspectiva de Frost, el efecto 'global' de los estrógenos sobre el control biomecánico de la estructura ósea por el mecanostato es la *reducción del umbral inferior de deformación* para la detección de una señal de error que dispara la activación de la 'remodelación perdedora', en modo 'desuso' (**Figura 7-17**, flecha hacia la izquierda color bordó). En otras palabras: los estrógenos les permitirían a las mujeres 'trabajar menos' que los hombres manteniendo igual su salud esquelética, por estar mejor protegidas que ellos contra la remodelación en modo 'desuso' que caracteriza a la hipoactividad. Como indica la figura, este efecto implica, en las mujeres fértiles, una *ampliación a la izquierda* de la 'zona de confort' para el sistema, dentro de cuyos límites no trabajan ni la modelación ganadora ni la remodelación perdedora de hueso.

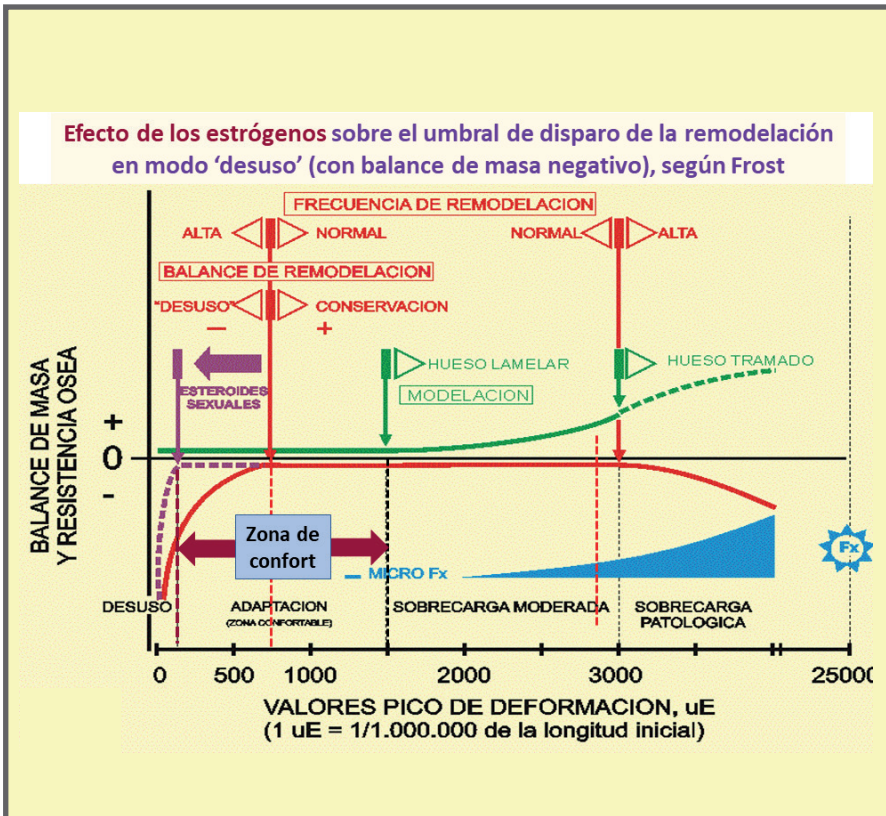


Figura 7-17. 'Desplazamiento a la izquierda', por los estrógenos, del punto de referencia para el disparo de la remodelación en modo 'desuso'.

El resultado práctico de este 'efecto estrogénico' es que las mujeres fértiles *toleran historias de deformaciones óseas usuales más bajas* que los hombres *sin perder hueso por esa causa*. Este 'nuevo *statu quo*' adquirido desde la pubertad produce en las mujeres pre-MP una cierta 'acumulación de hueso relativamente inútil' (predominante ubicado en las tramas trabeculares metafisarias y en los cuerpos vertebrales) por unidad de masa magra. Ese tejido mineralizado queda 'a salvo' de su remoción por el mecanostato, por el descenso general del umbral mínimo de deformación para el disparo de la 'remodelación perdedora'. Es como si se tratara de un dinero excedente, que un contribuyente exitoso deseara mantener oculto, fuera del alcance detector de la Impositiva, aun sin saber en qué podría gastarlo.

Este curioso fenómeno determina una *mayor 'disponibilidad de hueso' por unidad de masa muscular* en las mujeres pre-MP respecto de los hombres de edades comparables. Así lo representan, de hecho, las mayores ordenadas de las curvas de las relaciones densitométricas 'CMO-vs-MMa' expuestas más arriba (**Figura 6-7 y Figura 6-10, Capítulo 6**).

Aunque no pase de una especulación teleológica (ver **Apéndice**), hemos propuesto internacionalmente, en co-autoría con Harold Frost^{33,34,49,52}, que esa importante acumulación 'biomecánicamente gratuita' de minerales en las mujeres fértiles parece constituir un recurso 'a medida' para su eventual pasaje a las crías, *sin necesidad de afectar mecánicamente* al esqueleto materno. Obviamente, esa 'ventaja mineral metabólica' femenina (probablemente adquirida durante la Evolución como un recurso selectivamente favorable para la subsistencia de los mamíferos placentados) desaparece rápidamente después de la menopausia (cuando dejaría de ser necesaria), como también lo muestran las mismas gráficas. Curiosamente, el tejido previamente 'ganado' por ese recurso por sobre las disponibilidades del varón, es el primero en perderse, tanto durante el embarazo y la lactancia (material que luego se recupera), como luego de la menopausia (material que *ya no se recupera*, a menos que *varíe el entorno mecánico* del esqueleto).

Estudios nuestros en ratas (*ver más adelante*) sugieren también un desplazamiento a la izquierda del umbral de disparo *para la modelación cortical*. Obviamente, estos efectos cesan rápidamente después de la menopausia.

b. El 'maleficio hipo-estrogénico' de la menopausia.

La **Figura 6-7** y la **Figura 6-13** muestran el deterioro de la masa mineralizada densitométrica (CMO) y de su relación con la MMA, el peso corporal y la MG del cuerpo entero en las mujeres post-MP con respecto a las pre-MP, con valores similares o menores que los de los hombres, en quienes la 'ventaja estrogénica' está ausente. Además, la **Figura 6-22** muestra el deterioro post-MP de la relación entre el CMO de los miembros superiores y la verdadera fuerza *dinamométrica* de presión del puño (*hand-grip*).

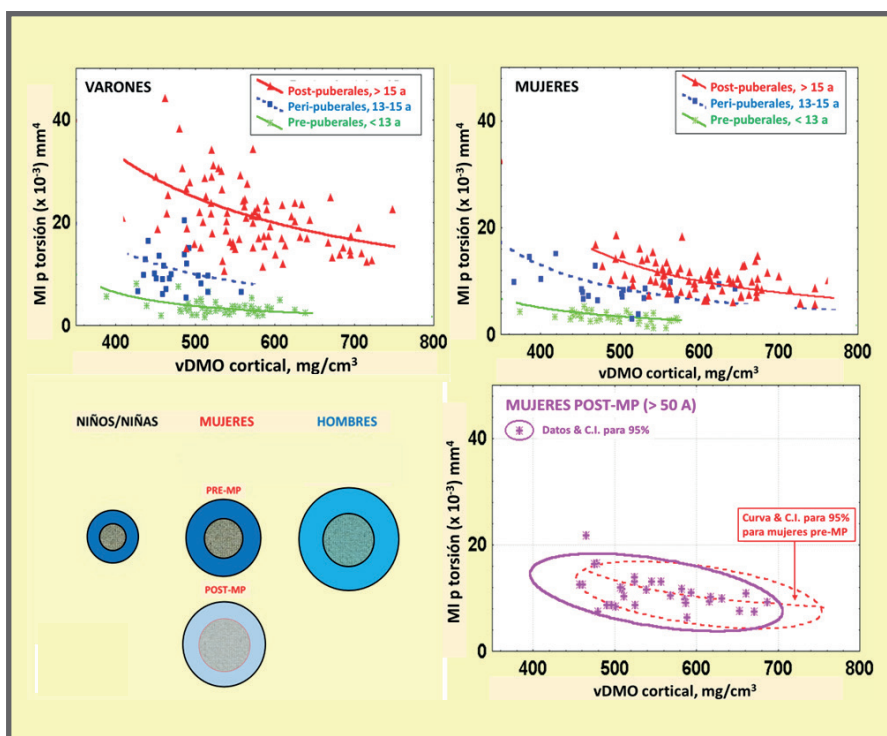


Figura 7-18. Evolución de las relaciones 'd/c' del radio distal, y de una sección metafisaria ideal, en varones y mujeres normales, en relación con su estado hormonal sexual.

La pQCT permite documentar detalles adicionales de los efectos estructurales de las hormonas sexuales, en la pubertad (**Figura 7-18**, arriba) y tras la menopausia (derecha, abajo), que ejercen un importante impacto estructural macroscópico (izquierda, abajo). La **Figura 5-19** y la **Figura 5-24** (Capítulo 5) muestran

las relaciones de 'distribución/calidad' (d/c) observadas en los radios distales de varones, mujeres pre-MP y mujeres post-MP. Por un lado, se observa el desarrollo 'anabólico' de la relación, hacia arriba y a la derecha, debido a la pubertad en varones y mujeres (arriba). El desplazamiento anabólico de las curvas es mayor en los varones, debido a su mayor tamaño y fuerza muscular (los datos 'geométricos' de MIs *no están ajustados* alométricamente al peso corporal). En la gráfica a la derecha y abajo se aprecia la reducción post-MP de la vDMO cortical, que tiende a desplazar los puntos más hacia la izquierda que hacia arriba de la gráfica. Esto sugiere una *relativa insuficiencia* del desarrollo de los MIs para compensar la reducción de la calidad del tejido (vDMO), por incremento de la microporosidad por remodelación haversiana, que ya no es inhibida por los estrógenos como lo era previo a su deficiencia.

Un aspecto importante de las relaciones 'd/c' es la *naturaleza de la variancia* de los datos respecto de las curvas. La misma variancia que usualmente 'perturba los significados' de los análisis estadísticos, también ofrece cierta información orientadora, que puede aprovecharse para

1. identificar personas en quienes estas asociaciones son más o menos relevantes biomecánicamente (las que muestran *Z-scores más bajos* de la relación), y
2. monitorear los efectos individuales de agentes osteoactivos sobre la integridad estructural ósea, con un criterio biomecánico inédito.

Geométricamente (**Figura 7-18**, abajo, izquierda), la evolución de la morfología ósea a lo largo de la historia sexual de un individuo puede representarse esquemáticamente sobre una sección transversal ideal de la metáfisis de un hueso largo (por ejemplo, el mismo radio distal):

- De niña a mujer, se incrementa lentamente el diámetro perióstico, manteniendo relativamente el endocortical, hasta la menopausia. Luego de ella, el diámetro perióstico todavía se incrementa levemente, en tanto el endocortical aumenta drásticamente ('trabeculización' del cortical), junto con un deterioro de la vDMO cortical (mayor remodelación haversiana) y trabecular (mayor remodelación peritrabecular).

- De niño a hombre, en cambio, el diámetro perióstico se incrementa mucho, manteniéndose relativamente el endocortical, con un gran aumento de los MIs, en tanto la vDMO trabecular queda igual o más baja que la de las mujeres pre-MP. Esta situación se mantiene hasta la andropausia (no mostrado), luego de la cual tiene lugar un deterioro análogo, pero mucho menor y más lento, respecto del que muestran las mujeres post-MP.

Es de notar que todas estas modificaciones estructurales óseas *naturales* responden al accionar *normal* del mecanostato. Semejante variación sólo puede admitirse como resultado de interacciones *sistémicas* que *desplazan los puntos de referencia* del sistema (umbrales de deformación límite) para el disparo de la remodelación perdedora de hueso *en cualquier parte* del esqueleto móvil (**Figura 7-17**). Cualquier efecto adicional de tipo *direccional* que se imagine, sólo podría resultar de estímulos *también direccionales* provenientes del entorno mecánico de cada hueso, con toda la especificidad regional que le asignamos al mecanismo en el **Capítulo 6**.

c. Qué hueso se afecta más: ¿el trabecular, o el cortical?

Los arreglos corticales parecen mucho más relevantes que los trabeculares para la resistencia ósea a la fractura. En contraste, los arreglos trabeculares serían relevantes para la manifestación de la *tenacidad estructural de las tramas*. O sea, para la resistencia plástica 'final' a las cargas impuestas sobre las superficies articulares, que son transmitidas por ellas a las superficies endo-corticales. Además, la mayor sensibilidad del tejido trabecular a los trastornos metabólicos lo torna más proclive a afectarse (cuantitativamente) por el déficit estrogénico. Sin embargo, toda esta circunstancia tiene *relativamente poco que ver* con las fracturas traumáticas o por fragilidad, por lo que *ambos tipos de hueso deben ser monitoreados luego de la menopausia* para evaluar adecuadamente la evolución de la fragilidad ósea que ella induce.

La pQCT permite no sólo analizar separadamente hueso cortical y trabecular, sino también distinguir *píxels* de acuerdo con su valor unitario de *atenuación de la radiación* (una estimación de su 'vDMO aparente' individual). En este contexto, las cortezas pre- y post-MP pueden distinguirse estructuralmente (**Figura 7-19**, arriba), en base

a la *continuidad estructural natural de las cortezas*, y a la disposición de los píxeles en zonas 'anulares' de densidad decreciente centripetamente en forma igualmente continua.

Estas condiciones permiten definir normalmente, dentro del área cortical de la imagen, *sub-áreas*, que tienden también a ser continuas, de píxeles que presentan *rangos definidos* de vDMO decrecientes centripetamente, como muestra la **Figura 4-11 del Capítulo 4**.

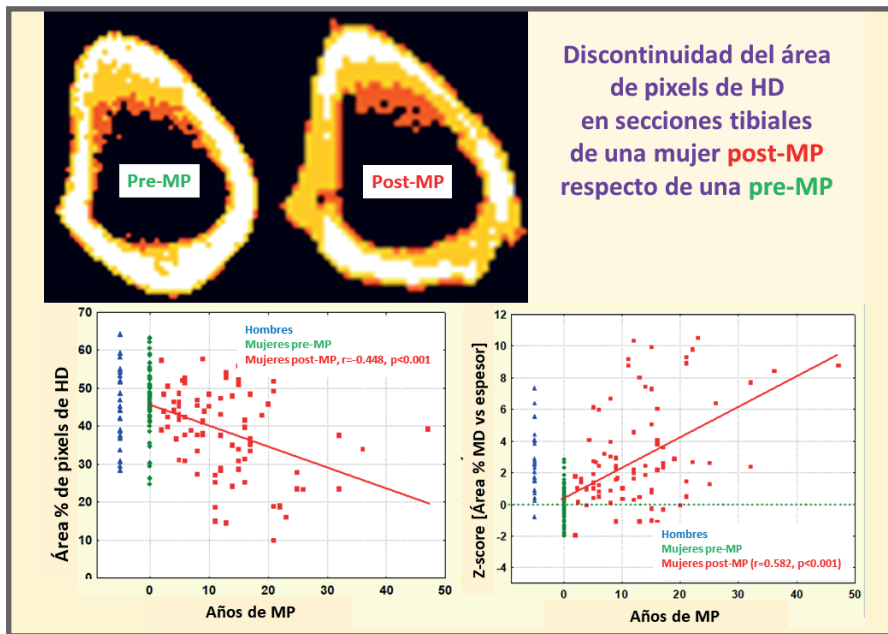


Figura 7-19. Distribución de píxeles de distinta densidad en scans de pQCT tibiales de una mujer pre-MP y una post-MP; y evolución post-MP de las áreas porcentuales de píxeles de HD y de MD.

La distribución de densidades descrita para las cortezas no es banal. Ya hemos analizado la correspondencia entre la vDMO cortical y la *rigidez específica* (módulo elástico) del tejido mineralizado (**Figura 2-4, Capítulo 2**), como una condición primaria para que el hueso pueda oponerse a la deformación generadora de resquebrajaduras. Como, obviamente, las fracturas siempre van a comenzar por el lado *perióstico* (*¡nunca por el endóstico!*) del hueso, la mayor vDMO cortical *relativa* que manifiesta naturalmente el tejido hacia el periostio *favorece* su resistencia. Avanzando un poco más: si se divide la corteza en

las referidas 'sub-áreas' tomográficas *concéntricas*, con rangos de vDMO decrecientes, la *amplitud relativa de las sub-áreas más externas, de mayor vDMO*, respecto de las más internas y menos densas (referido todo al *espesor total de la corteza*), también será *proporcional a la resistencia (local) del hueso*⁴⁵.

En continuidad didáctica con la **Figura 4-11 (Capítulo 4)**, la **Figura 7-19** muestra el distinto grado de continuidad de las áreas de diferente vDMO (arriba) que presentan una mujer pre- y otra post-MP. Las gráficas (abajo) muestran la tendencia natural al decrecimiento del área porcentual de píxels de 'alta densidad' (HD, en blanco) y al crecimiento de la de píxels de 'densidad media' (MD, en amarillo) con los años de MP.

La **Figura 7-20** muestra la distribución porcentual de la vDMO cortical medida por pQCT en las diáfisis radiales y tibiales (sitios al 66% de altura de los huesos) de hombres y de mujeres pre- y post-MP sanos. Se distinguen 3 sub-áreas concéntricas de valores centripetamente decrecientes de densidades de atenuación de sus píxels ('altas', HD; 'medias', MD, y 'bajas', LD), según los límites arbitrarios de rangos indicados a la izquierda, aplicando al equipo un software *ad-hoc* desarrollado por Ricardo Capozza.

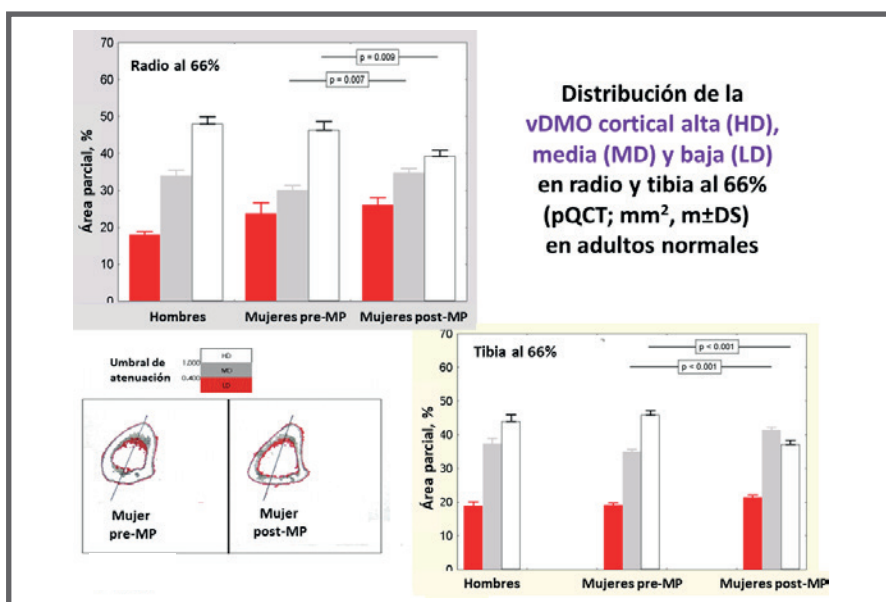


Figura 7-20. Distribución porcentual de áreas concéntricamente decrecientes de vDMO en radios y tibias de hombres y de mujeres pre- y post-MP.

Las correlaciones que se observan entre las áreas porcentuales ocupadas por píxeles de HD (y) vs la de los de MD (x) en ambos huesos son negativas (**Figura 7-21**, arriba, izquierda). Destaca la mayor proporción de valores altos de áreas de HD respecto de las de LD en los hombres y en las mujeres pre-MP, y su visible reducción en las mujeres post-MP (desplazamiento de sus datos a la derecha y abajo en las gráficas), en función de su tiempo de MP. Esta relación puede utilizarse como referencia comparativa, para estimar el grado relativo de deterioro cortical inducido por la MP en mujeres osteopénicas, aplicando un criterio estructural-biomecánico inédito.

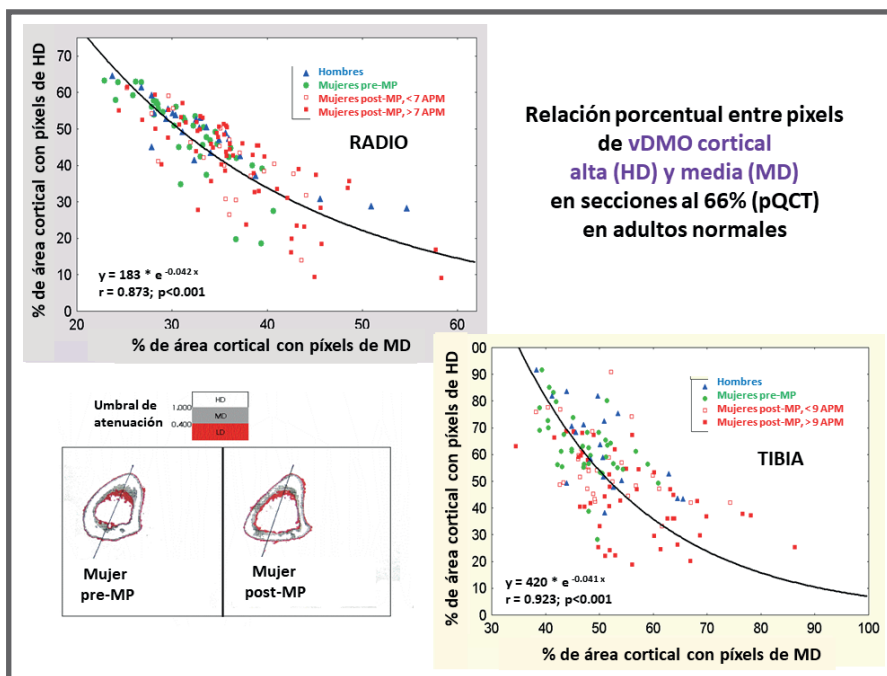


Figura 7-21. Correlaciones negativas entre las áreas porcentuales de píxeles con densidades altas vs medias en radios y tibias de hombres y de mujeres pre- y post-MP normales.

Sin necesidad de hilar tan fino, la vDMO cortical ‘integral’ medida en forma estándar por los equipos de pQCT describe su deterioro post-MP a partir de los valores medios de mujeres pre-MP y de hombres de edades comparables. Así lo demostramos en tibias y radios de otra muestra de individuos normales (**Figura 7-22**), colaborando con Mario Morosano y Roberto Bozzini en el Centro de Osteoporosis del Hospital del Centenario de Rosario. Si bien la metodología *no distingue*

entre vDMOs afectadas por el grado de calcificación del tejido o por un incremento de la microporosidad intracortical, esta última parece la causa más probable del deterioro post-MP de densidad ósea.

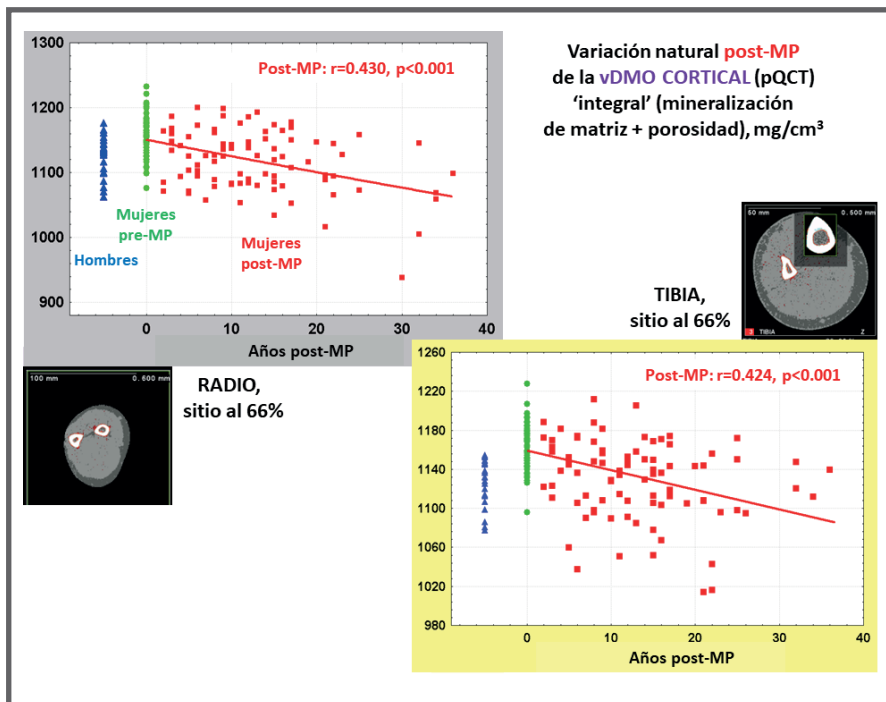


Figura 7-22. Deterioro de la vDMO cortical en función del tiempo de MP, en relación con los valores medios de mujeres pre-MP y de hombres normales.

También describimos la evolución post-MP de indicadores de casi todas las propiedades óseas medibles por pQCT en antebrazos y piernas. Demostramos que los indicadores de la masa de tejido mineralizado radial o tibial, como la vDMO trabecular (**Figura 7-23**), o el área mineralizada total de las 'parejas' óseas (radio+cúbito, o tibia+peroné; **Figura 7-24**), decaen significativamente tras la MP.

De entre estos indicadores de masa, el que mejor muestra el deterioro post-MP es el área ósea tibioperonea medida al 66% de altura tibial (**Fig 7-24**). Ya habíamos señalado a esta región, predominantemente cortical, como un verdadero 'reflejo' biomecánico lineal de la 'fuerza' (área de corte) muscular de la pantorrilla, tal como se observa en el radio en relación con la fuerza muscular máxima de flexión del antebrazo (*Relación de Schiessl*; **Figura 6-17** y **Figura 6-18**, **Capítulo 6**).

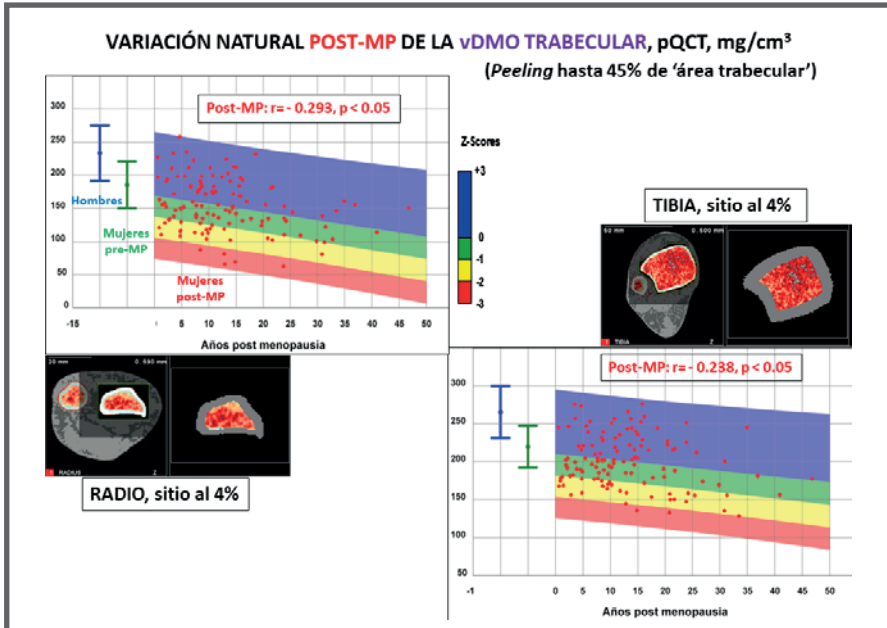


Figura 7-23. Comportamiento post-MP de un indicador de masa ósea (trabecular) radial y tibial: la vDMO trabecular, en la misma muestra de la figura anterior.

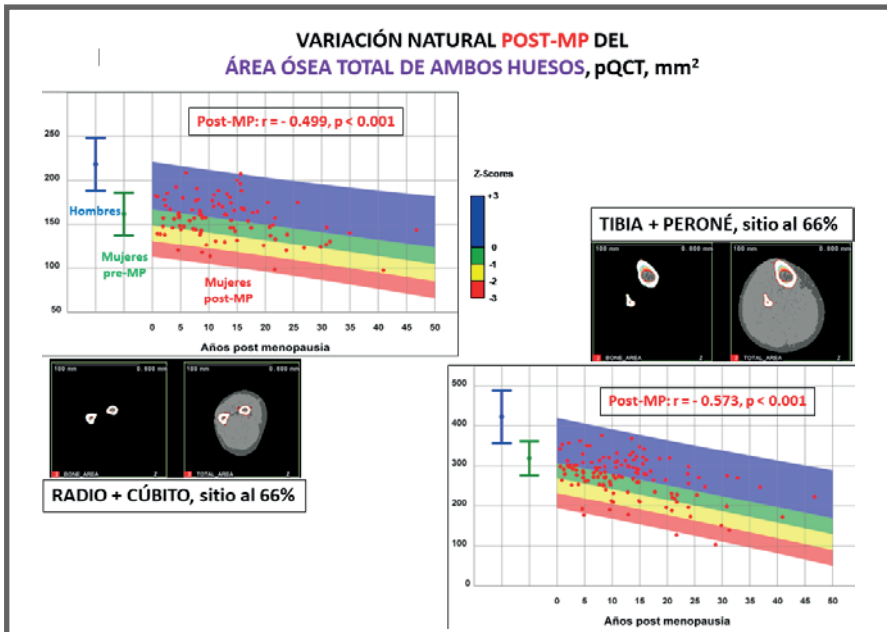


Figura 7-24. Comportamiento del área ósea de ambos huesos en conjunto para cada miembro, en la misma muestra de la Figura 7-23.

Sugestivamente, los indicadores de la *eficiencia del diseño* seccional cortical diafisario, como los MIs, *no muestran* ese decaimiento (el relativo a la torsión se expone en la **Figura 7-25**), al menos en muestras pequeñas. Parece que, pese al decaimiento de la vDMO cortical, los MIs *no podrían crecer compensatoriamente mucho* como reacción ‘anabólica’ del mecanostato. Esto podría tener que ver con la gran variabilidad alométrica propia de los MIs; pero, de hecho, a esa edad, el crecimiento perióstico está bastante deprimido, si bien no anulado. Esto se apreciará mejor luego, al analizar las correspondientes curvas d/c.

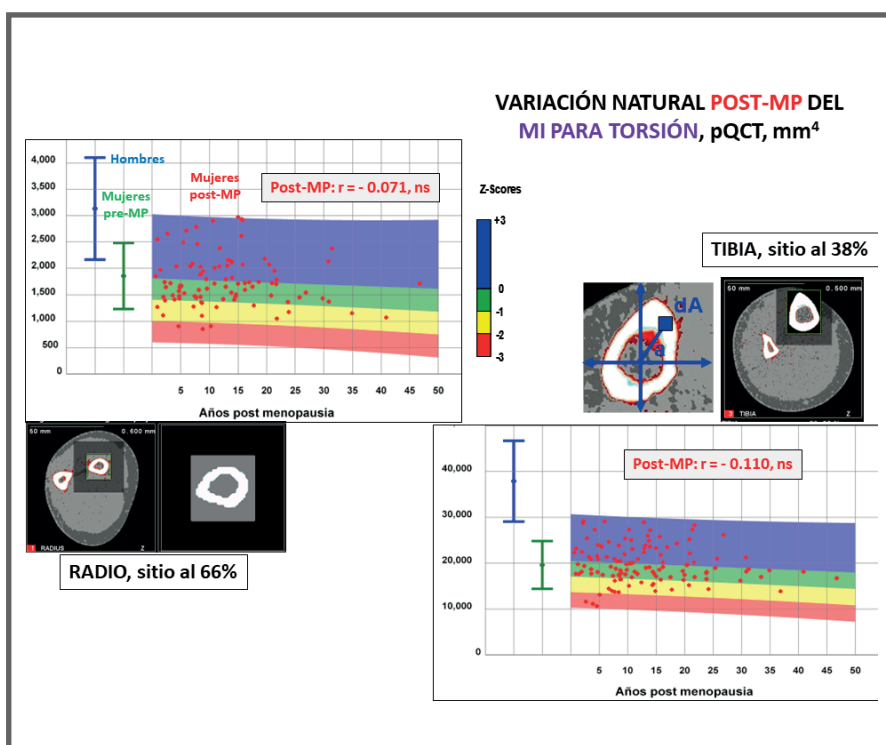


Figura 7-25. Comportamiento de un indicador de la eficiencia arquitectónica del diseño seccional diafisario, el MI para torsión, en la misma muestra de la figura 7-23.

En este contexto, la **Figura 7-26** expone, en forma 3-D, la doble influencia independiente de la ‘calidad’ (vDMO-eje x_1 , derecha) y la ‘distribución’ del tejido cortical (MIs-eje x_2 , izquierda) sobre la determinación biomecánica de los indicadores estructurales de rigidez/resistencia, como los BSIs ó los SSIs, en los 3 grupos

referidos (eje y). En este caso, correspondiente al análisis de la resistencia a la torsión, se representan el MI para torsión en x , y el SSI en el eje y . Se observa que el poder determinante positivo del MI, muy relevante para hombres y para mujeres pre-MP (plano de regresión ascendente hacia el fondo), cede paso a la vDMO como determinante independiente negativa del SSI en las mujeres post-MP (plano descendente hacia la izquierda).

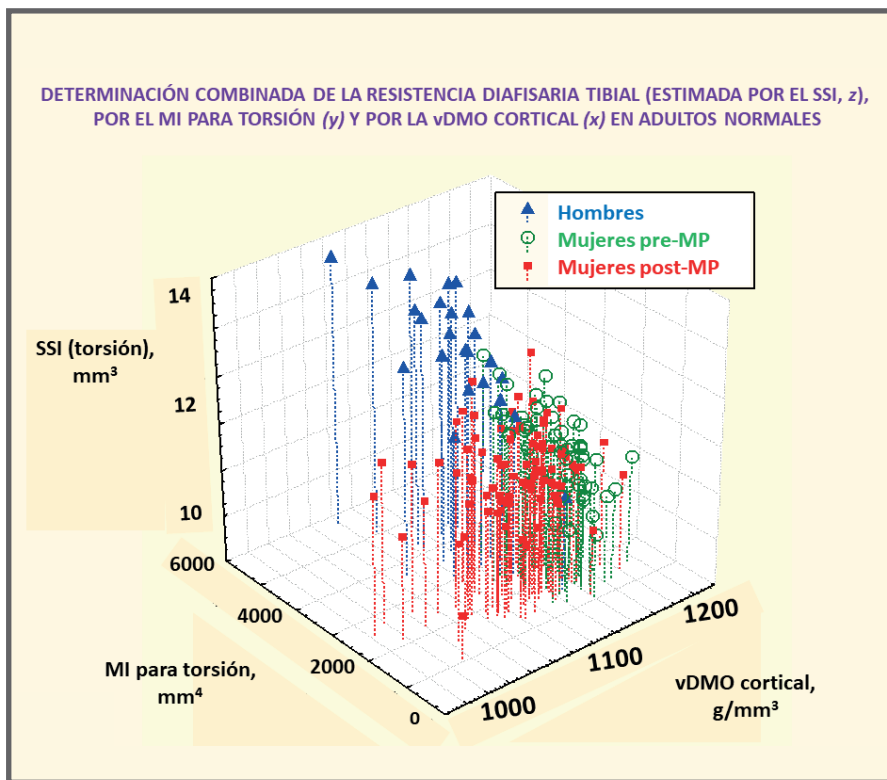


Figura 7-26. Determinación bimodal de la resistencia diafisaria tibial por parte del MI y la vDMO cortical, en los hombres y mujeres normales analizados en la Figura 7-24.

Esto explica que la evolución post-MP de los BSIs ó los SSIs tienda, definitivamente, a ser *negativa*, aunque lo haga con un significado estadístico relativamente bajo (**Figura 7-27**).

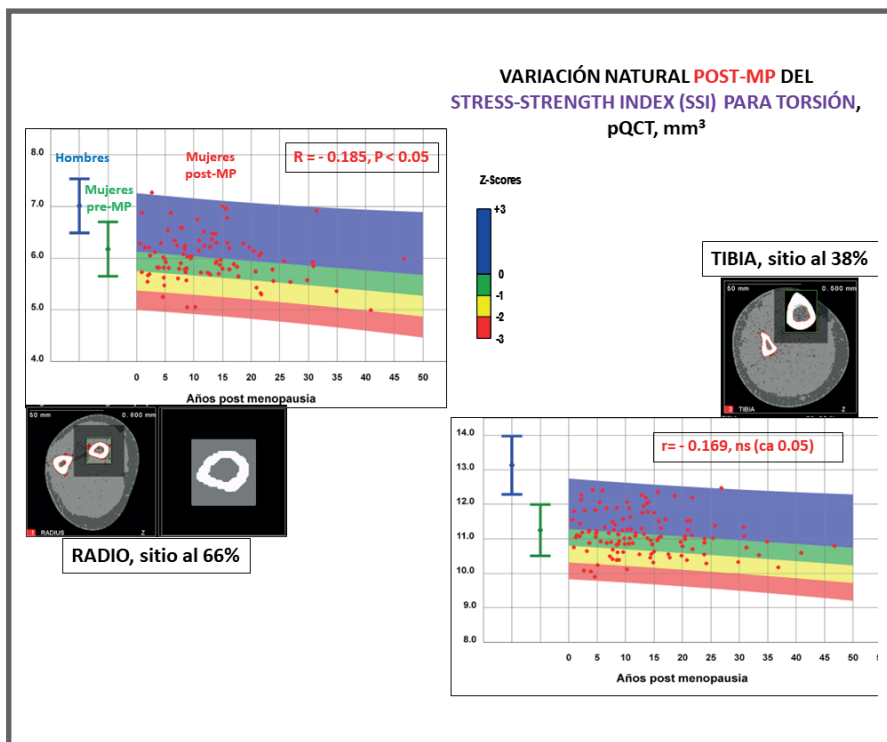


Figura 7-27. Comportamiento del indicador de la resistencia diafisaria radial o tibial, SSI para torsión, en la misma muestra de la figura 7-24.

Esto también explica por qué muchas mujeres post-MP *no se fracturan* en proporción estricta con sus *T-scores* de DMO areal (DEXA). De hecho, si bien la DEXA *captura* la reducción de vDMO por aumento de la microporosidad intracortical, también *ignora el relativo mantenimiento de los MI's*, que son indicadores muy relevantes de la resistencia arquitectónica del *diseño* diafisario a la fractura (**Figura 4-13, Capítulo 4**). Al contrario, la relativamente pequeña expansión perióstica observable en muchas mujeres luego de la menopausia (reflejo del referido incremento 'compensatorio', aunque leve, que suelen manifestar los MIs) *expande* el área ósea de proyección, que es el *denominador* para el cálculo de la DMO 'areal' (DEXA). Y esto tiende a *reducir* su valor, en vez de aumentarlo, como mecánicamente correspondería observar si se estuviera evaluando la *resistencia* ósea.

Estas observaciones indican que, pese a la mayor variabilidad general de los indicadores trabeculares (pQCT) por su sensibilidad a las variaciones del entorno metabólico, *los indicadores*

corticales serían preferibles para evaluar la integridad mecánica ósea y la del mecanostato en humanos de todas las edades. La razón estriba, por un lado, en el mayor correlato biomecánico intrínseco de los indicadores corticales; y por otro, en la posibilidad de analizar relaciones 'mecanostáticas' entre ellos mismos y con indicadores musculares, cosa imposible a partir de indicadores trabeculares.

También observamos que los valores individuales de todos los indicadores óseos simples descriptos muestran una variancia interindividual bastante amplia, por lo cual las gráficas *Z-scorizadas* que los describen en forma aislada *no resultarían adecuadas* para análisis comparativos. Afortunadamente, las *relaciones* que mantienen entre sí y con indicadores musculares (relaciones d/m, d/c, Tb/Ct, h/m) neutralizan buena parte de esa variación alométrica, y muestran mucho mejor las verdaderas asociaciones biomecánicas que los vinculan. Para el caso, nos interesa la relación 'trabecular/cortical', Tb/Ct.

Ya habíamos señalado a las relaciones Tb/Ct tibiales entre los sitios a 4-vs-14% y a 4-vs-38% de altura del hueso propuestas por Hans Schiessl como indicadores de la *participación relativa del entorno metabólico respecto de la del entorno mecánico* en la determinación de una osteopenia (**Figuras 5-12 & 5-13, Capítulo 5**).

En congruencia con esa idea, en las mujeres post-MP sanas de nuestro estudio, las pendientes de esas relaciones fueron más bajas que la de los hombres y las mujeres pre-MP normales juntos, y los *Z-scores* de sus datos decayeron (aunque levemente) con el tiempo de MP (**Figura 7-28**).

Esto indica que, por sobre la obvia influencia direccional del grado de actividad física, también opera la interferencia sistémica de la carencia estrogénica. Estos *Z-scores* estiman la proporción de esa interferencia, y pueden proveer referencias para efectuar diagnósticos comparativos inéditos de esa condición.

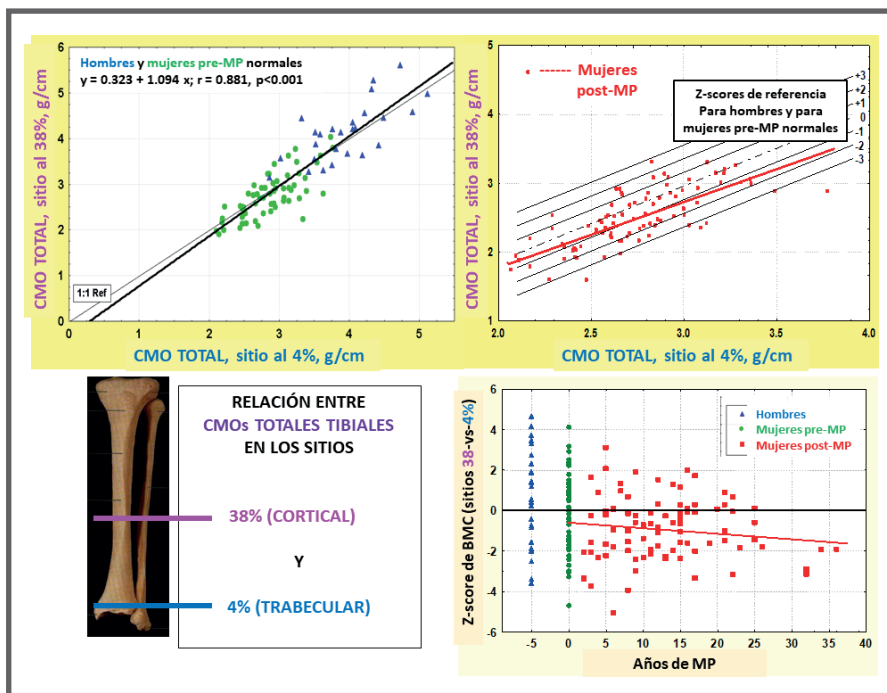


Figura 7-28. Relación 'Tb/Ct' entre los CMO totales para sitios tibiales 38-vs-4% para hombres y mujeres pre- y post-MP sanos.

d. Relaciones de 'distribución/masa' (d/m) y de 'distribución/calidad' (d/c) como indicadores del estado funcional del mecanostato.

Las relaciones 'd/m' (Figura 5-14 y Figura 5-15, Capítulo 5) permiten apreciar en qué medida la eficiencia de la *distribución* 'mecanostática' del tejido cortical (estimada por los MIs, y) se ajusta a su *disponibilidad* (estimada por el CMO ó el área cortical, x) (Figura 7-29). En las mujeres post-MP, los valores de las relaciones d/m se *desplazan a la izquierda* en las gráficas. A *prima facie*, parece que mejorara el diseño del hueso (y) para una misma disponibilidad de tejido (x). Pero sólo se trata de una *ilusión gráfica*: el *efecto real* (metabólico) consiste en una *reducción* de la masa cortical (x), con un *relativo mantenimiento* de la eficiencia de su distribución arquitectónica por el mecanostato (y). La magnitud relativa del desplazamiento de los valores (no cuantificable en este caso por los Z-scores, por lo referido antes) sería proporcional a la relevancia mecánica de esa interferencia hormonal, que difiere bastante de un caso a otro.

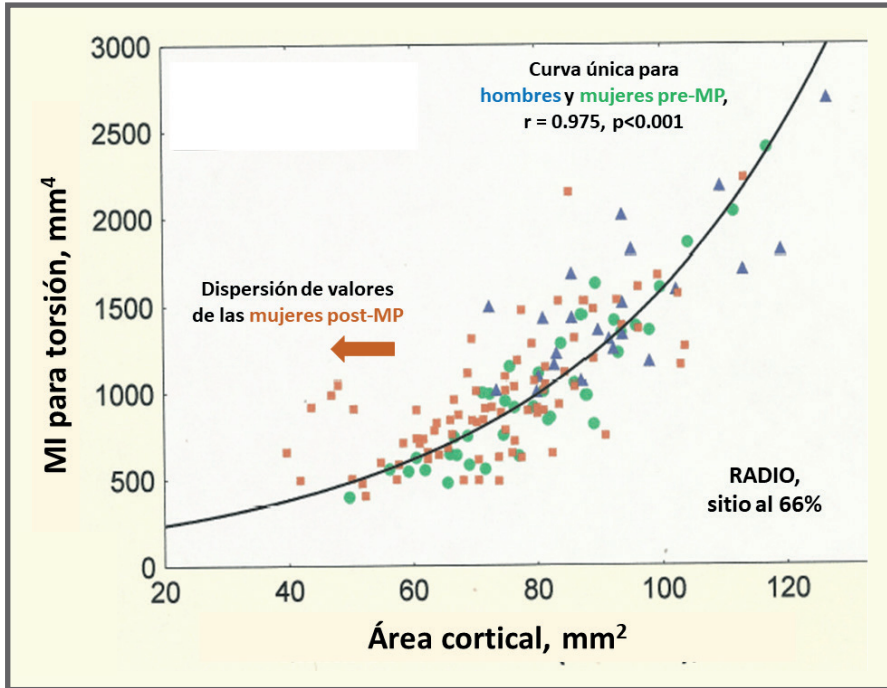


Figura 7-29. Comportamiento de los valores de mujeres post-MP sanas, respecto de la curva de referencia de d/m para el radio proximal de hombres y de mujeres pre-MP normales

Las relaciones 'd/c' (Figura 5-19 y Figura 5-24, Capítulo 5) expresan el grado de compensación arquitectónica (estimado por los MIs, y) por la reducción de la rigidez del tejido (producto de su mayor microporosidad, estimada por su $vDMO$, x) a cargo del mecanostato. En las mujeres post-MP, los valores de las relaciones d/c se desplazan también a la izquierda de las gráficas de referencia para hombres y mujeres pre-MP sanos en conjunto (Figura 7-30, gráfica superior). En este caso, ese desplazamiento indica el decaimiento de la $vDMO$, con poco o ningún deterioro de los MIs. El mantenimiento relativo de los MIs puede deberse a que, por un lado, el estado menopáusico deteriora la masa mineralizada; pero, por otro, a que la flexibilización del tejido favorece la producción de las deformaciones usuales que constituyen el principal *input* del mecanostato (Figura 6-3, Capítulo 6). Aquí, los Z -scores de la relación para las mujeres post-MP, que, de cualquier manera, caen con el tiempo de MP (gráfica inferior), pueden estimar, por esa razón, la magnitud del deterioro relativo de la eficiencia del mecanostato, con un criterio biomecánico inédito.

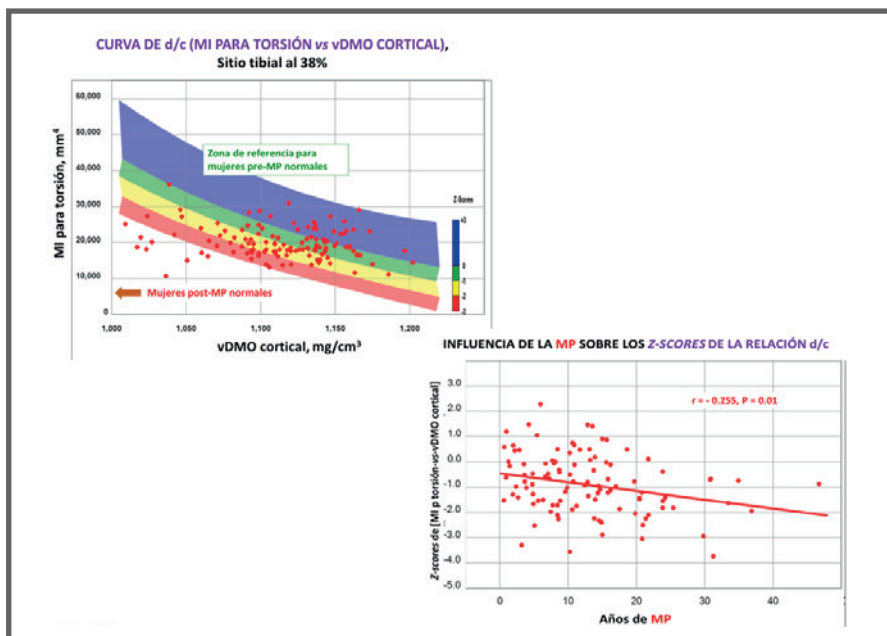


Figura 7-30. Desplazamiento a la izquierda de las mujeres post-MP respecto de la curva d/c de hombres y de mujeres pre-MP, y decaimiento de las Z-scores con la edad de MP.

El análisis combinado de las relaciones d/m y d/c es interesante. La correlación de los Z-scores de la relación d/m (y) con la vDMO cortical (x - **Figura 7-31**, arriba) muestra las diferencias intergrupales en la eficiencia del mecanostato (y) desde un punto de vista diferente, en función de la *docilidad* del tejido cortical para deformarse (x). Ahora se observa

1. que las tres curvas muestran pendientes negativas lineales y paralelas, y
2. que la curva de las mujeres pre-MP se *desplaza a la derecha* de las otras dos, que resultan similares entre sí.

El paralelismo de las pendientes sugiere que el mecanostato adecuaría el diseño diafisario en función de la rigidez del tejido *con la misma eficiencia en los tres grupos*. El desplazamiento a la derecha de la curva de las pre-MP indicaría que el 'efecto estrogénico' tendría lugar *muy predominantemente* sobre la vDMO del cortical, inhibiendo la remodelación haversiana. Esta curiosa observación nos permitió describir, con argumentos originales, las características biomecánicas

del 'efecto estrogénico' sobre el hueso cortical: Los estrógenos, durante la vida fértil, protegerían al tejido contra la remodelación haversiana, manteniendo o mejorando su rigidez específica; y, al mismo tiempo, ejercerían un corrimiento 'anabólico' del *setpoint* del mecanostato (**Figura 7-17**) para que, de cualquier modo, el diseño óseo se mantenga o mejore, pese a esa rigidización. La **Figura 7-31**, abajo, describe didácticamente este 'efecto estrogénico' sobre el esqueleto.

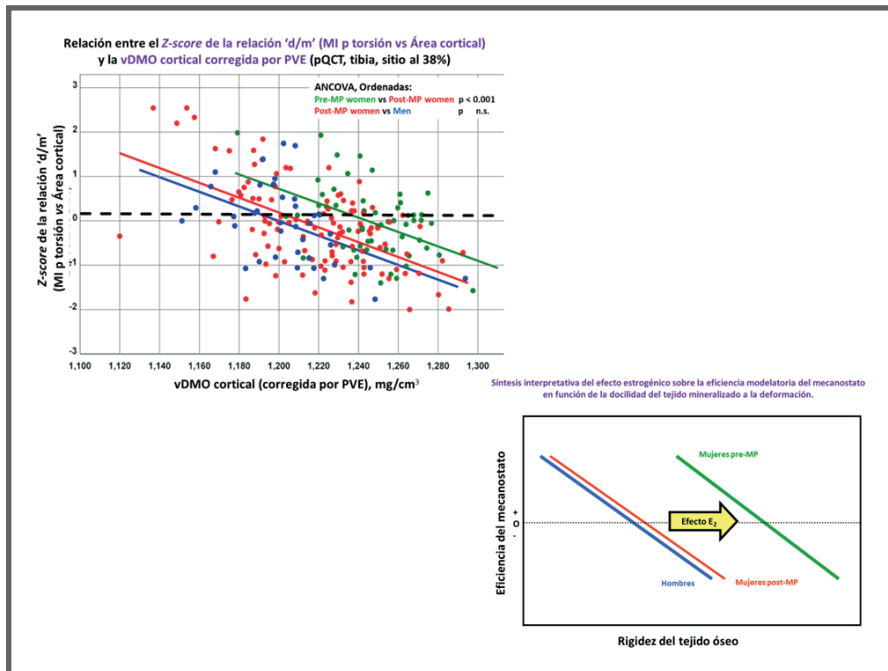


Figura 7-31. Relación entre los Z-scores de 'd/m' y la vDMO cortical de los tres grupos estudiados, e interpretación simplificada del análisis.

Luego de la MP, ese efecto protector anti-remodelatorio de los estrógenos se perdería, produciéndose una importante *flexibilización* del tejido cortical por exceso de microporosidad intracortical. Este efecto negativo no impactaría tanto sobre la eficiencia del mecanostato, sin embargo, porque la flexibilización del tejido cortical contribuiría al *input* del sistema. Entonces, la importante *variancia de los datos de MIs* de las mujeres post-MP en las gráficas d/c (**Figura 7-30**) respondería a las diferencias interindividuales en la fuerza y en el grado de uso de la musculatura que afecta a los huesos en cuestión. Las curvas d/c no ofrecen evidencias que soporten esta proposición, pero sí las provee el análisis de las *relaciones hueso-músculo* que ofrecemos a continuación.

f. Las relaciones 'hueso/músculo' (h/m) como indicadoras del papel del input del mecanostato.

Las **Figura 6-17** y la **Figura 6-18 (Capítulo 6)** muestran los efectos generalmente positivos de la 'fuerza' muscular (como área de corte tomográfica, o directamente dinamométrica) sobre indicadores tomográficos (pQCT) de la masa ('relación de Schiessl') y la resistencia ósea en hombres y mujeres fértiles normales. Ahora mostramos, superpuestos sobre una versión Z-scorizada de esa relación para la pierna, los valores obtenidos de mujeres post-MP por lo demás normales.

Las relaciones h/m tomográficas de antebrazos y piernas de las mujeres post-MP mostraron variaciones diversas según el tipo de indicador óseo determinado. El área ósea tibioperonea (indicador de masa cortical) correlacionó con el área muscular de la pantorrilla con *menor pendiente* que la de la referencia de hombres y de mujeres pre-MP juntos (**Figura 7-32**, arriba), y sus Z-scores decrecieron con los años de MP (abajo). Además, el CMO trabecular de su radio distal correlacionó con el área muscular máxima antebraquial mostrando una *menor ordenada* que la de la referencia (**Figura 7-33**).

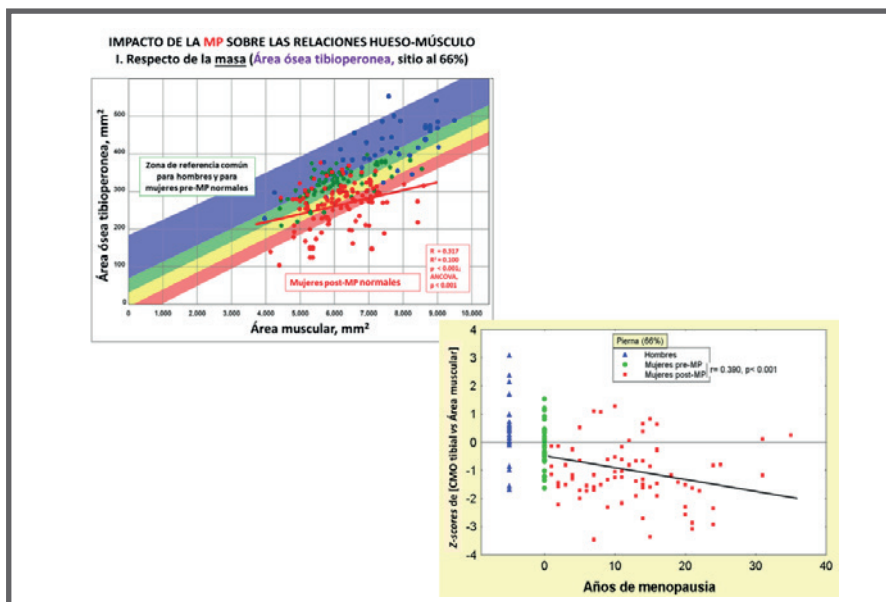


Figura 7-32. Arriba: Relación entre el área ósea tibioperonea y el área muscular de la pantorrilla de mujeres post-MP, sobre la referencia Z-scorizada de hombres y mujeres pre-MP. Abajo: Evolución de los Z-scores de esa relación con los años de MP.

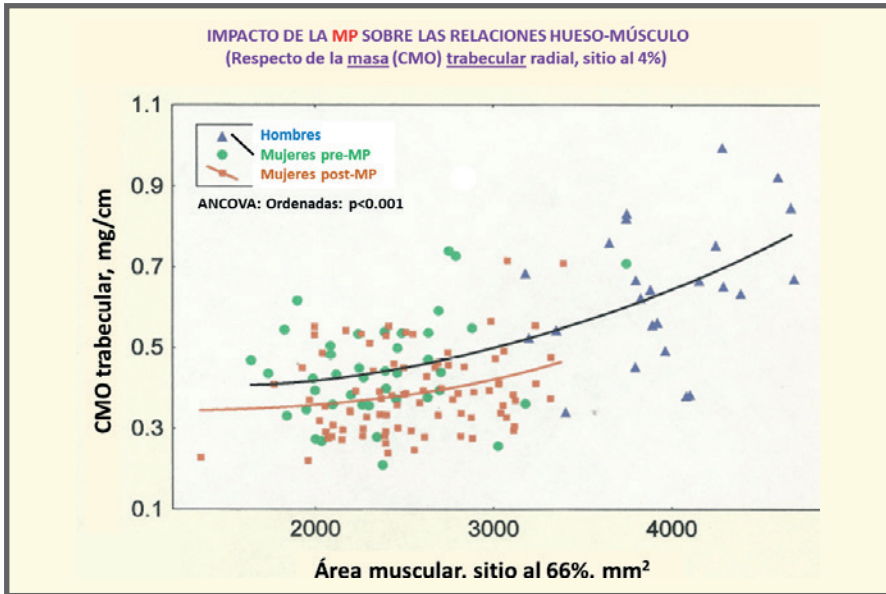


Figura 7-33. Relación entre el CMO trabecular del radio distal y el área muscular del antebrazo de hombres y mujeres fértiles juntos y de mujeres post-MP.

En contraste, y en congruencia parcial con lo comentado para las relaciones d/m y d/c, los indicadores de *distribución del tejido*, como el MI para torsión tibial, correlacionaron con la musculatura *menos* significativamente que los de masa (**Figura 7-34**, arriba), y los Z-scores de la relación *no decrecieron* con la MP en esas mujeres (abajo).

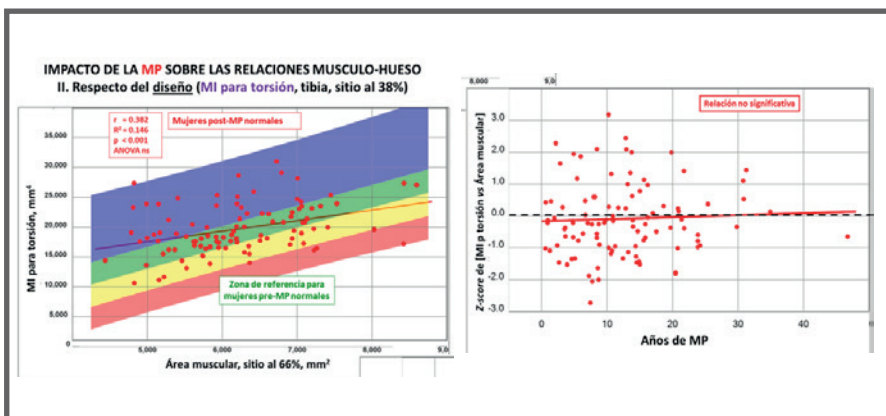


Figura 7-34. Izq. Relación entre el MI tibial y el área muscular de la pantorrilla de mujeres post-MP sanas, sobre la referencia para hombres y mujeres pre-MP juntos. Der. mantenimiento de los Z-scores de esa relación con los años de MP.

El comportamiento de los indicadores de resistencia, como los BSIs y SSIs (en general, productos de un MI por la vDMO cortical; **Figura 4-13, Figura 4-14, Figura 4-15 y Figura 4-16**) reflejó la caída de la vDMO no compensada completamente por mejoras en los MIs. En las mujeres post-MP, el SSI tibial correlacionó con la musculatura sural mostrando menor pendiente que la referencia, pero con un significado estadístico liminal (**Figura 7-35, arriba**). De todos modos, los Z-scores de la relación *cayeron* (levemente) con los años de MP (abajo).

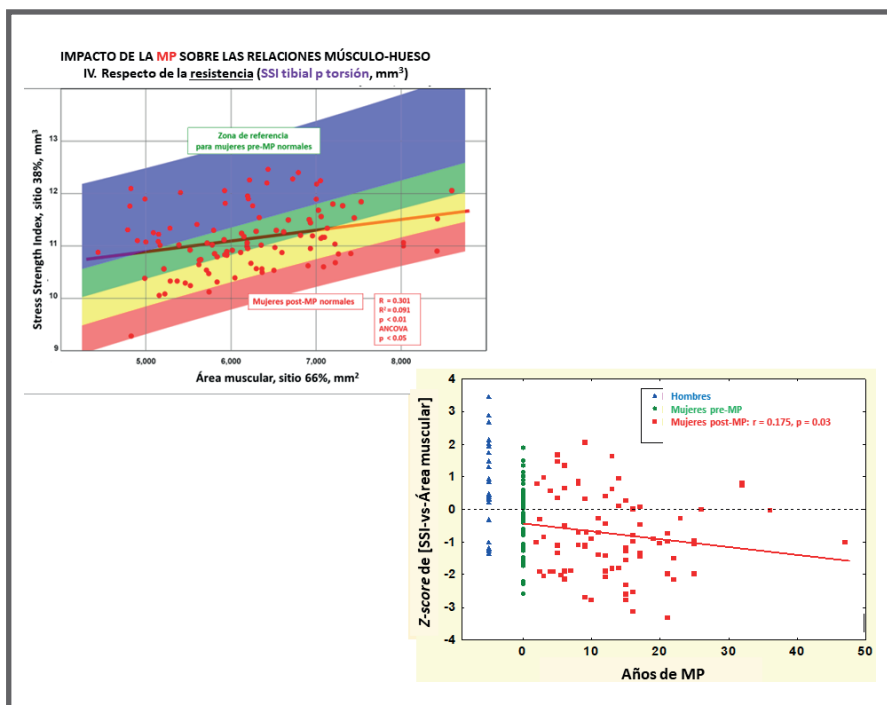


Figura 7-35. Arriba: Relación entre el SSI tibial y el área muscular sural de mujeres post-MP sobre la referencia normal Z-scorizada para hombres y mujeres pre-MP juntos.

Abajo: Caída de los Z-scores de esa relación con los años de MP.

Un estudio adicional que efectuamos con Emilio Roldán⁴⁵ mostró una pendiente significativa única para la relación entre el SSI tibial y el área muscular sural para niños, niñas, hombres, y mujeres pre-MP juntos, frente a una relación *no significativa* para las mujeres post-MP (**Figura 7-36**).

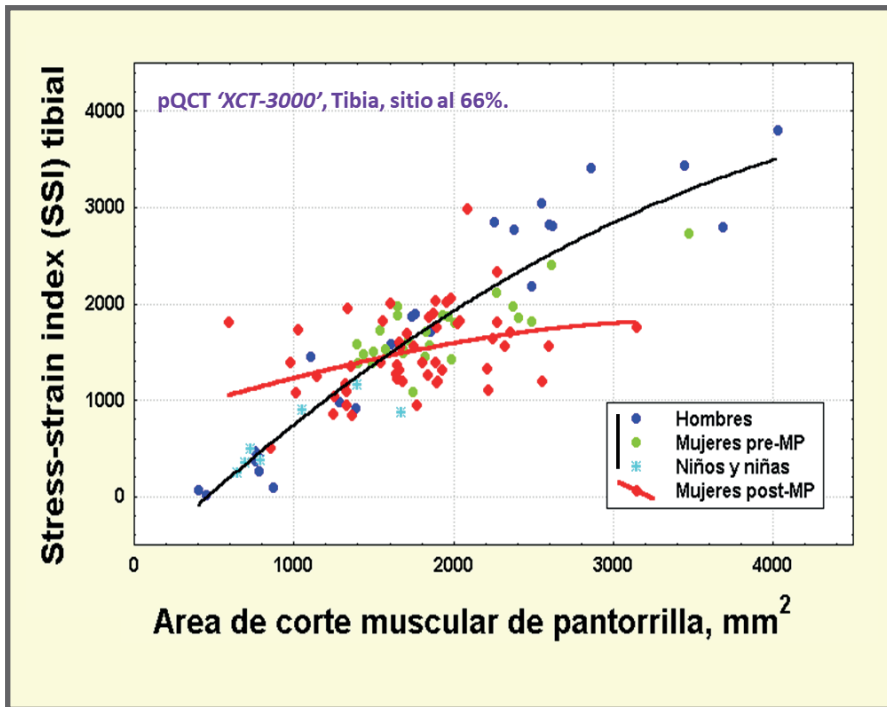


Figura 7-36. Relaciones entre el SSI tibial y el área muscular sural en un conjunto de niños, niñas, hombres y mujeres pre-MP, y en otro de únicamente mujeres post-MP.

Las relaciones h/m entre los cuerpos vertebrales y la musculatura adyacente pueden analizarse empleando *QCT axial*. A fines de los 90s, colaborando con Ricardo Capiglioni en la F.I.M. (Bs As), demostramos que la vDMO trabecular central de los cuerpos vertebrales lumbares correlaciona con el área de corte de ambos músculos psoas, con una pendiente decreciente con el tiempo de MP (**Figura 7-37**).

Y también que el 'ángulo radiográfico *Ka* de cifosis torácica' de *Cobbs* correlaciona negativamente, no sólo con la misma vDMO trabecular y con el CMO total de los cuerpos lumbares, sino también con al área libre de grasa de la musculatura peri-vertebral, mostrando valores decrecientes (más favorables) en el sentido: [Mujeres post-MP de mayor a menor edad > mujeres pre-MP > hombres]¹⁰⁴ (**Figura 7-38**).

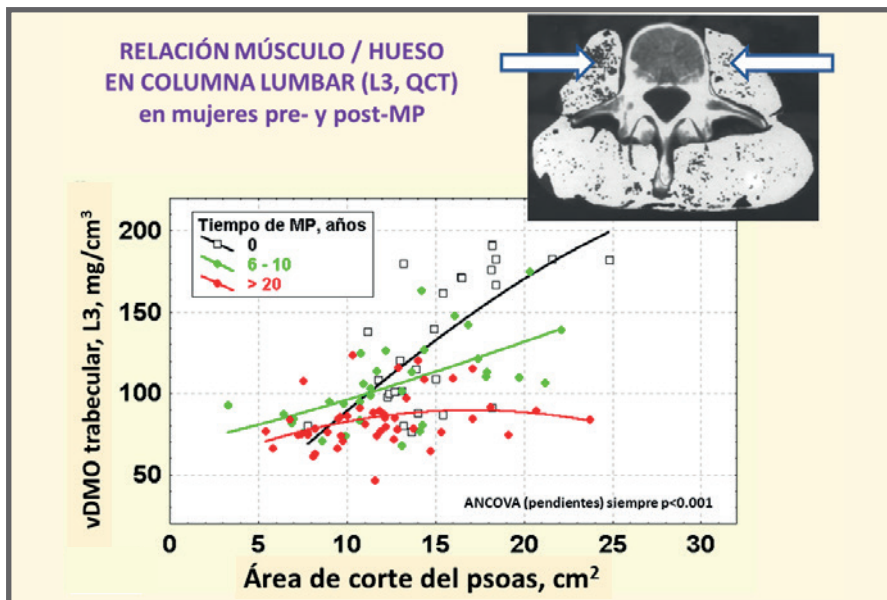


Figura 7-37. Relaciones entre la vDMO trabecular del cuerpo vertebral L3 (QCT) y el área de corte de ambos músculos psoas en mujeres pre- y post-MP.

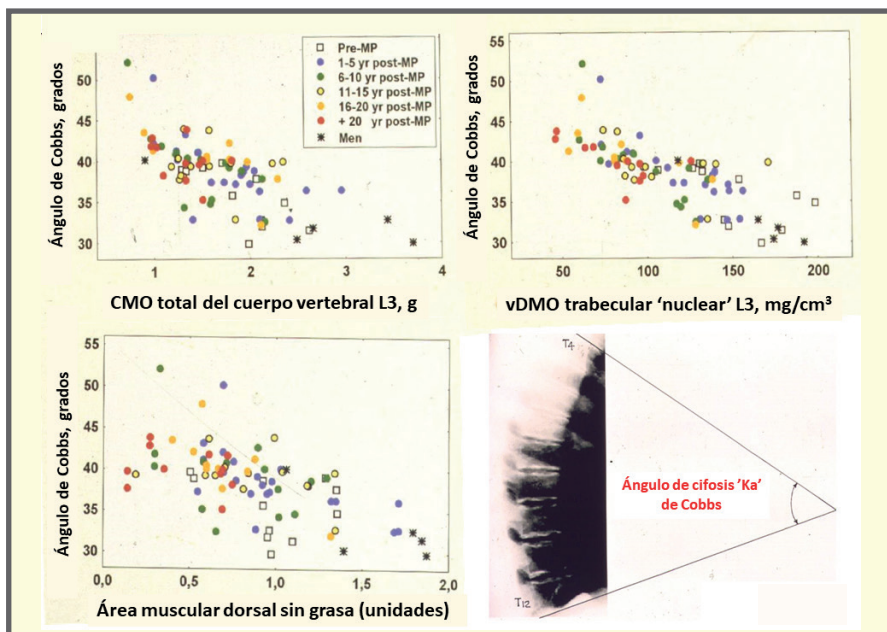


Figura 7-38. Correlaciones negativas entre el Ángulo radiográfico de cifosis torácica, Ka' y el CMO total o la vDMO de L3, y el área de la musculatura perivertebral lumbar de hombres y mujeres pre- o post-MP.

Los efectos estrogénicos sobre las relaciones h/m pueden también estudiarse *empleando DEXA*, como lo anticipamos en el **Capítulo 6** (**Figuras 6-7** y siguientes, hasta la **Figura 6-13**). Analizando datos de bailarinas de ballet del teatro Colón con Mónica Drnovsek, del Hospital 'Ramos Mejía' de Bs As, observamos que, curiosamente, presentaban *percentilos bajos* de la relación CMO-vs-MMa del cuerpo entero. Pero se trataba, de nuevo, de una 'ilusión gráfica': en realidad, tenían valores *normales* de CMO, pero *altos* de MMA según la referencia (**Figura 7-39**, izquierda). Esta relación particular se podría interpretar como una escasa respuesta esquelética de las bailarinas a un entorno mecánico particularmente exigente. Eso podría haber respondido a una alteración de su metabolismo estrogénico por su obvia delgadez, como lo sugirieron sus trastornos menstruales y la relación negativa observada entre sus percentilos de 'CMO-vs-MMa' y su calciuria (un indicador estrogénico - derecha).

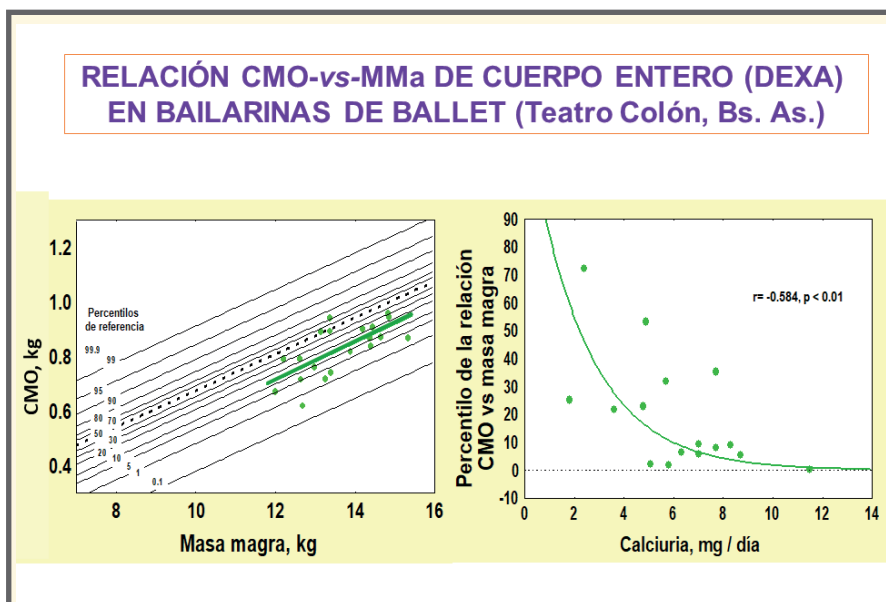


Figura 7-39. Relación densitométrica 'CMO-vs-MMa' observada en bailarinas de ballet del Teatro Colón de Bs As; y correlación inversa entre percentilos y calciuria.

Otra evidencia de esta interacción surge del referido estudio de 600 residentes colombianos de zonas rurales (con mayor exigencia mecánica de los miembros superiores) o urbanas (con menor exigencia) que efectuamos con Carlos Cure (**Figura 6-22**, **Capítulo 6**).

Las diferencias intergrupales en la relación entre el CMO de miembros superiores y la fuerza máxima real, dinamométrica, de aprehensión del puño (*grip strength*), fueron evidentes en los hombres y en las mujeres pre-MP, pero *no en las post-MP*.

III. El set-point del mecanostato afectado por otros factores sistémicos sin impacto sobre la calidad del tejido (osteopenias secundarias).

Metabolismo lípido (obesidad), incluyendo insulino-resistencia; hormona de crecimiento; glucocorticoides; estado cirrótico; estado urémico; enfermedad celíaca, etc.

a. El mecanostato en el dismetabolismo lípido (incluyendo la resistencia a la insulina)

El metabolismo lípido puede afectar sistémicamente la formación y la destrucción de hueso y las relaciones h/m por diversos mecanismos. Aquí nos referiremos a dos de ellos, con efectos diferentes sobre el esqueleto: uno relativo al conjunto de factores locales óseos moduladores de la *formación y la destrucción del tejido*, y el otro asociado a la eventual producción de *resistencia insulínica*.

- Afectación de la producción ósea de precursores osteoblásticos y osteoclastos por factores locales. La producción medular de precursores de osteoblastos tiene un origen común con la de pre-adipocitos. En la obesidad puede favorecerse la producción de adipocitos por sobre la de osteoblastos, y perturbarse sistémicamente la formación ósea (**Figura 7-40**, izquierda, en amarillo). Además, los adipocitos de cualquier origen producen citokinas y otros factores que estimulan la producción de osteoclastos por activación del sistema RANK/RANKL/OPG e inhiben la producción de osteoblastos (centro-derecha, en azul) con un impacto global negativo sobre el balance de masa ósea (derecha, en rojo). Estos procesos sistémicos pueden afectar la capacidad del mecanostato para optimizar el diseño de los huesos en función de su uso, porque cursan independientemente de él. La **Figura 7-40a** esquematiza el impacto mecánico de esos efectos sobre la estructura ósea.

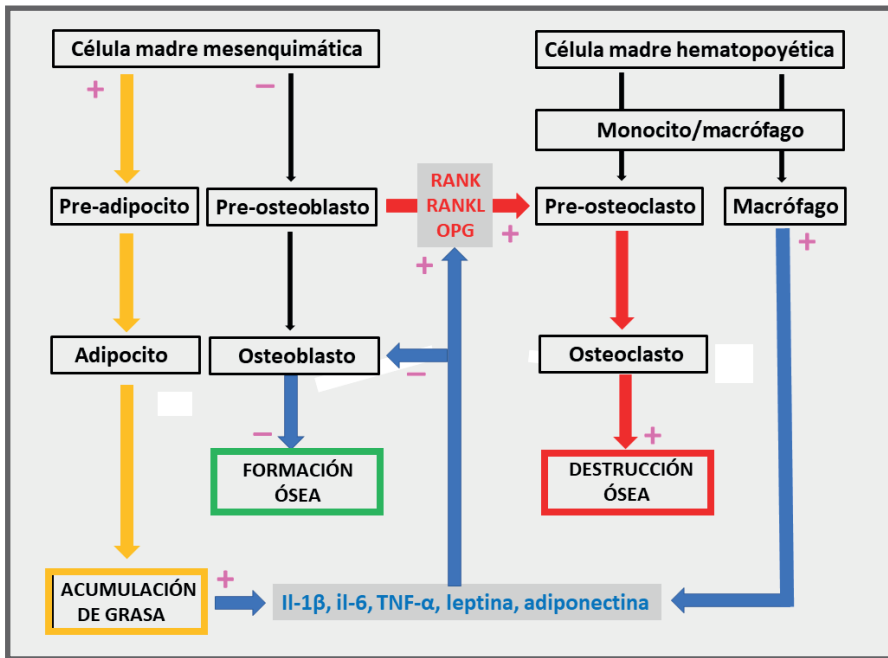


Figura 7-40. Efectos sistémicos locales del exceso de grasa sobre el esqueleto.

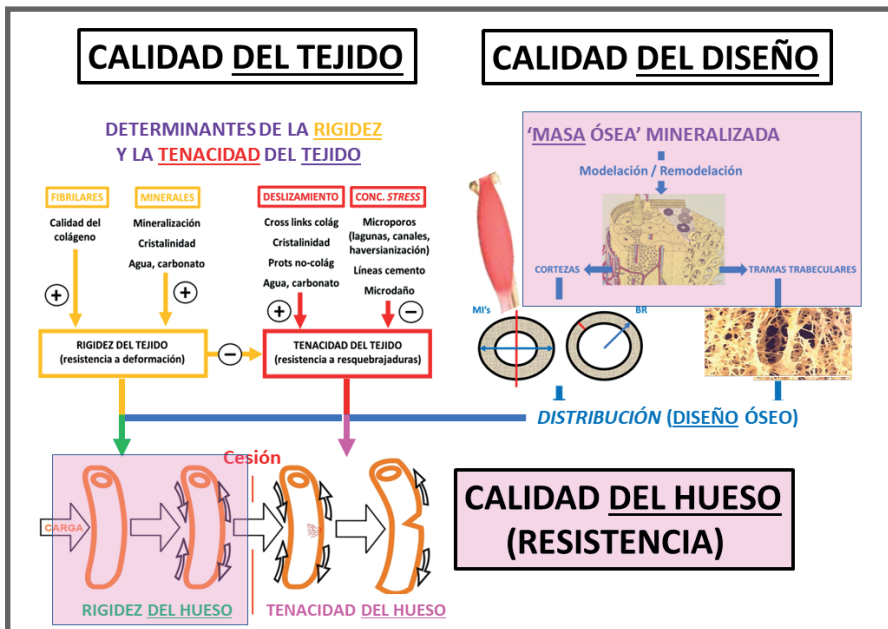


Figura 7-40a. Esquema explicativo del impacto mecánico de los efectos de las alteraciones descritas en la Figura 7-40.

- **Producción de insulino-resistencia.** La insulina endógena es un perturbador humoral importante del control estructural de los huesos en función de los músculos. Hemos demostrado, con Rodolfo Puche, que la insulina estimula la destrucción ósea en ratas, pero a dosis relativamente altas; y que un exceso dietario de galactosa ejerce un efecto similar². Más cerca de la clínica, hemos sido los primeros en demostrar, en colaboración con María Rosa Ulla y Ariel Sánchez, que la relación densitométrica 'CMO (ajustado a masa grasa)-vs-MMa' del cuerpo entero de hombres y de mujeres pre- y post-MP *obesos hiper-insulinémicos euglicémicos* se deteriora en función del BMI y de la insulinemia endógena basal en forma paralela (**Figura 7-40b**, arriba). Curiosamente (abajo), la reducción de esa relación h/m no pareció obedecer a un efecto negativo de la insulina sobre el CMO (que no fue afectado), sino a uno positivo sobre la MMa (eje x de la gráfica superior izquierda), que *augmentó* correlativamente con ella en los hombres y en las mujeres pre-MP (abajo). Este último efecto estuvo ausente en las mujeres post-MP.

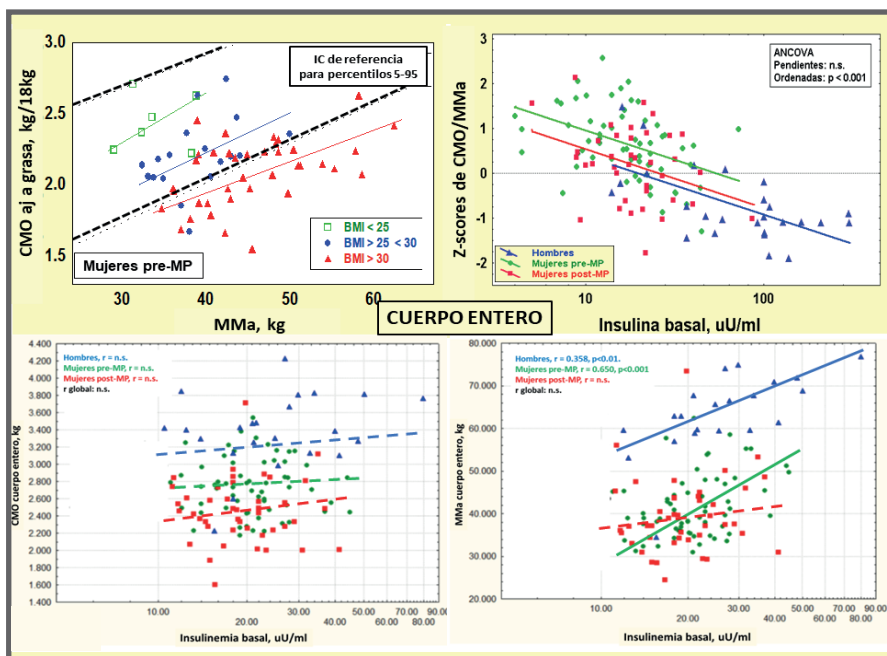


Figura 7-40b. Arriba: Relación entre el CMO ajustado y la MMa de cuerpo entero de hombres y mujeres pre- y post-MP obesos hiperinsulinémicos euglicémicos. Abajo: Correlaciones entre el CMO o la MMa y la insulinemia basal.

La **Figura 7-40c** esquematiza el impacto mecánico de los efectos descritos en la **Figura 7-40b** sobre la estructura y la resistencia óseas.

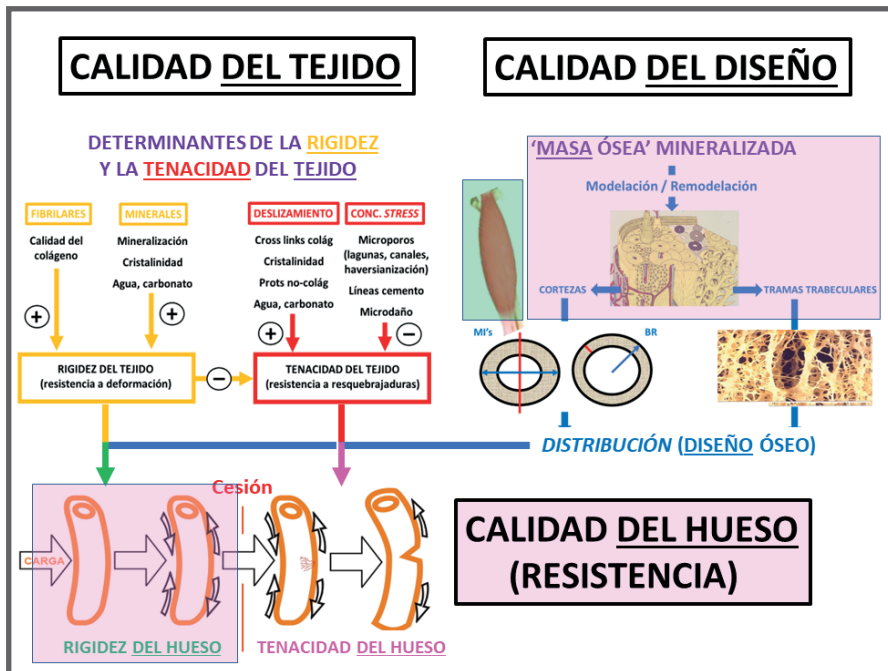


Figura 7-40c. Esquema explicativo del impacto mecánico de los efectos descritos en la Figura 7-40b.

b. El mecanostato en el hipopituitarismo, con o sin aporte exógeno de GH.

La GH es un excelente agonista del mecanostato. Sus interrelaciones con otras hormonas y sus efectos musculoesqueléticos se esquematizan en la **Figura 7-41**. Administrada en forma aislada, la GH incrementa la masa ósea y la masa y la fuerza muscular en forma correlativa. Además, si al mismo tiempo se incrementa la actividad física, la GH también *mejora la eficiencia del mecanostato* para optimizar el diseño de los huesos afectados (**Figura 7-42**). Un leve efecto negativo observado a veces sobre la tasa de mineralización del tejido puede atribuirse a la mayor rapidez de la acreción de osteoide y de mineral, ambas estimuladas paralelamente. No se han reportado otras alteraciones del tejido mineralizado.

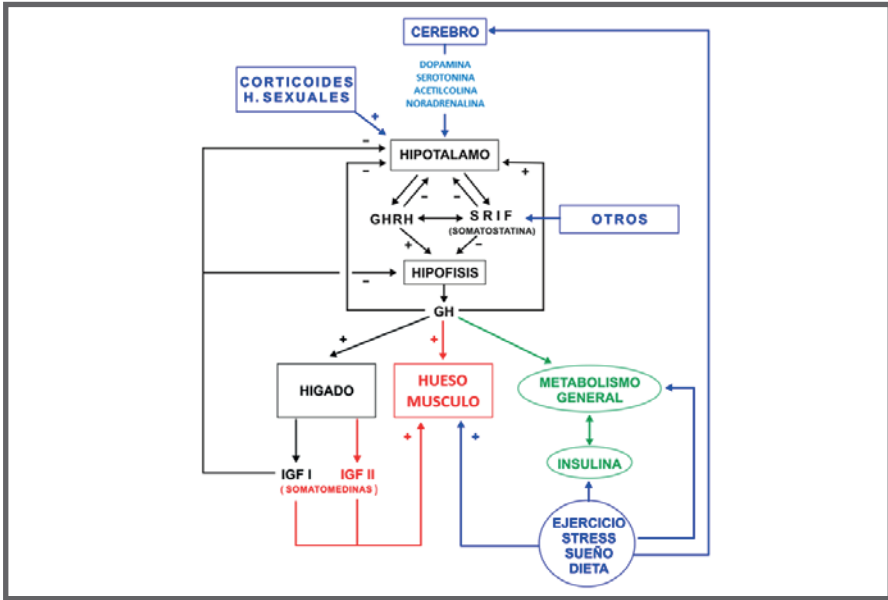


Figura 7-41. Relaciones hormonales retroalimentadas del sistema de secreción de GH/IGFs.

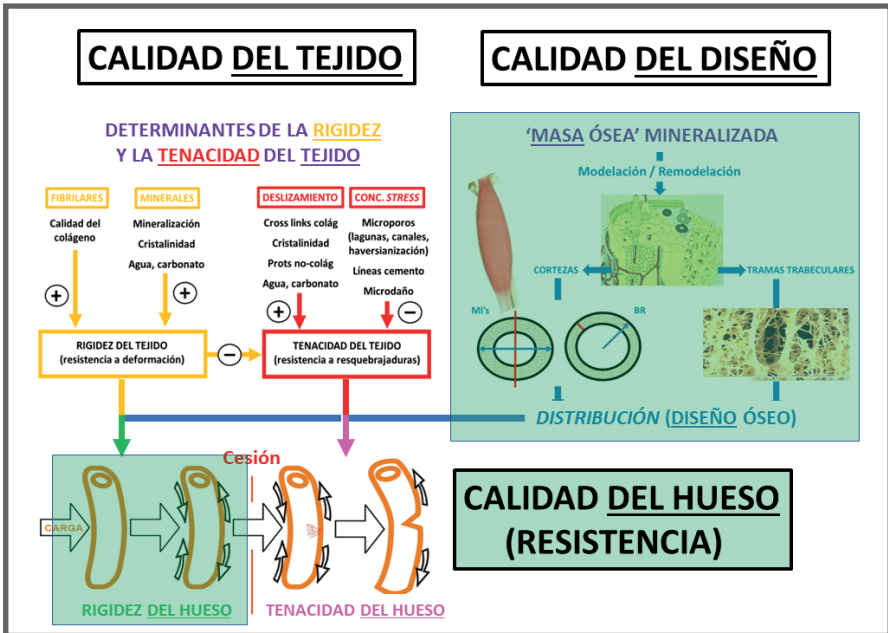


Figura 7-42. Efectos anabólicos del eje GH/IGF-1 sobre el entorno mecánico (musculatura) y los determinantes naturales de la estructura y la resistencia ósea.

Nosotros estudiamos, en colaboración con Haraldo Claus-Hermberg y el 'Grupo KIMS' en Buenos Aires, 29 hombres y mujeres pan-hipopituitarios, antes y después del reemplazo terapéutico con rhGH (**Figura 7-43**). El reemplazo de la GH mejoró correlativamente el CMO y la MMA (DEXA), independientemente del sexo y del estado reproductivo, en cuerpo entero (izquierda) y especialmente en los miembros inferiores, donde esa relación se manifiesta en forma más pura (derecha, arriba). Los valores pre- y postratamiento se encontraron todos dentro de la zona de referencia normal para hombres y para mujeres pre-MP en conjunto, y las pendientes generadas por los pares de datos individuales 'pre- y postratamiento' no difirieron, globalmente, de la pendiente de la relación CMO-vs-MMa de referencia. Además, los Z-scores de esa relación variaron en función de los niveles de IGF-1 sérico (derecha, abajo). Esto constituyó la primera evidencia de que el eje GH/IGF-1 actúa anabólicamente sobre músculos y huesos siguiendo las proporciones 'mecanostáticas' naturales, independientemente del estado hormonal, cuando el régimen de actividad de los individuos es normal.

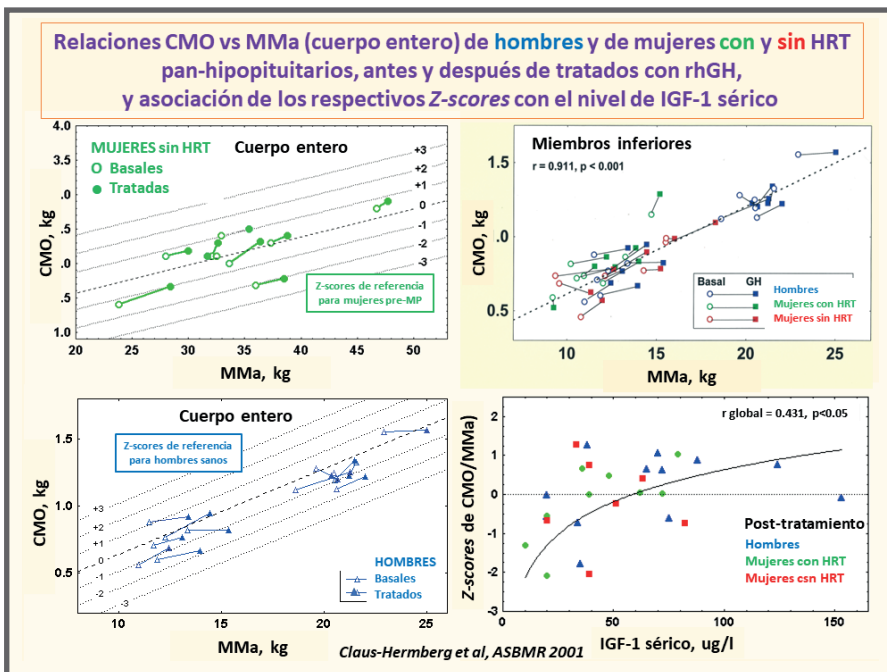


Figura 7-43. Efectos del pan-hipopituitarismo y de su tratamiento sustitutivo con rhGH sobre la relación CMO-vs-MMa en hombres y mujeres pre- y post-MP, y asociación con el IGF-1 sérico.

c. El mecanostato en el hipercorticismismo.

Los glucocorticoides (GC), tanto endógenos como exógenos, son hormonas poderosa y peligrosamente osteoactivas. Sus efectos óseos, siempre negativos, pero extremadamente complejos, varían según la especie, el tipo de hueso, el compuesto seleccionado, su nivel de actividad biológica, y el tiempo durante el cual actúan. En general, los efectos óseos de los GC se ejercen sobre dos campos diferentes (**Figura 7-44**):

1. el *metabolismo fosfocálcico*, con impacto directo sobre la calcemia e indirecto sobre la actividad de PTH, y
2. el *metabolismo óseo*, con impacto sobre las propiedades estructurales de los huesos, sumado a los efectos del hiperparatiroidismo inducido.

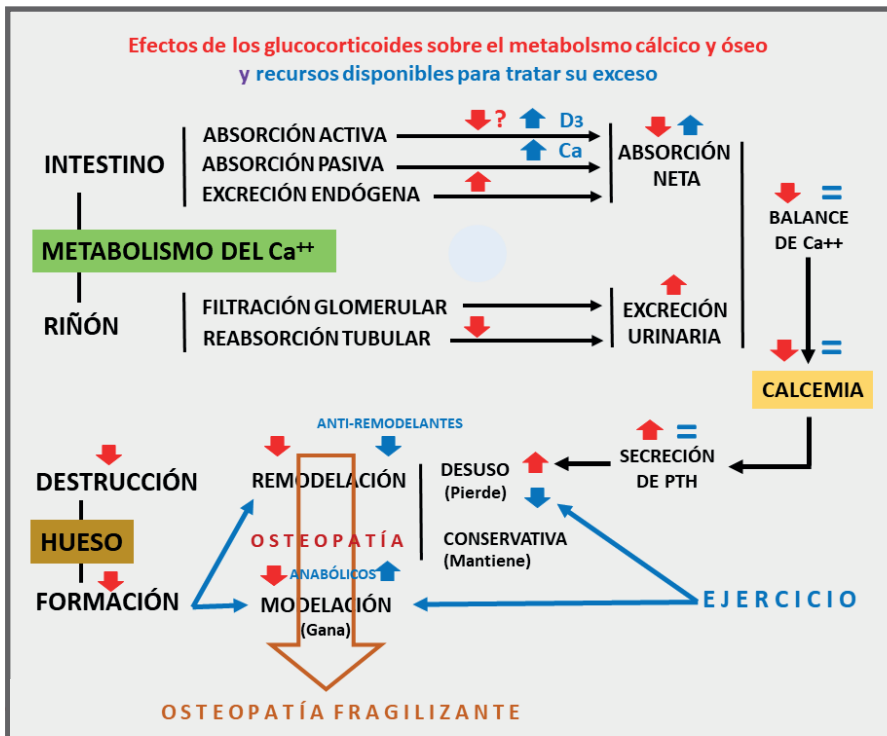


Figura 7-44. Esquema didáctico de los efectos de los GC sobre la homeostasis cálcica y sobre la estructura esquelética.

- Respecto del metabolismo del Ca, los GC reducen su absorción intestinal neta y su reabsorción tubular renal, tendiendo a generar hipercalciuria e hipocalcemia. Los primeros estudios de sus efectos sobre la absorción de Ca investigaban casi exclusivamente su carácter *fisiológicamente opuesto a los de los calciferoles*, y sólo en el duodeno. Esto originó la falsa concepción de que 'los GC reducen la absorción verdadera de Ca', siendo que, en realidad, a dosis relativamente bajas, la *estimulan* a lo largo de todo el intestino, como demostramos colaborando con Rodolfo Puche en estudios con radioisótopos (**Figura 7-45**)⁶. Ese efecto *no impedía* que los GC *negativizaran el 'balance intestinal' (absorción neta)* de Ca, porque también *estimulaban fuertemente su excreción fecal endógena*, en proporción con la dosis. Esto significa que *dosis altas de cualquier corticoide tenderán a producir balances intestinales y corporales negativos de Ca*, y una tendencia a la hipocalcemia, *no vinculados con las necesidades homeostáticas del organismo* (es decir, *perturbando el metabolismo fosfocálcico*).

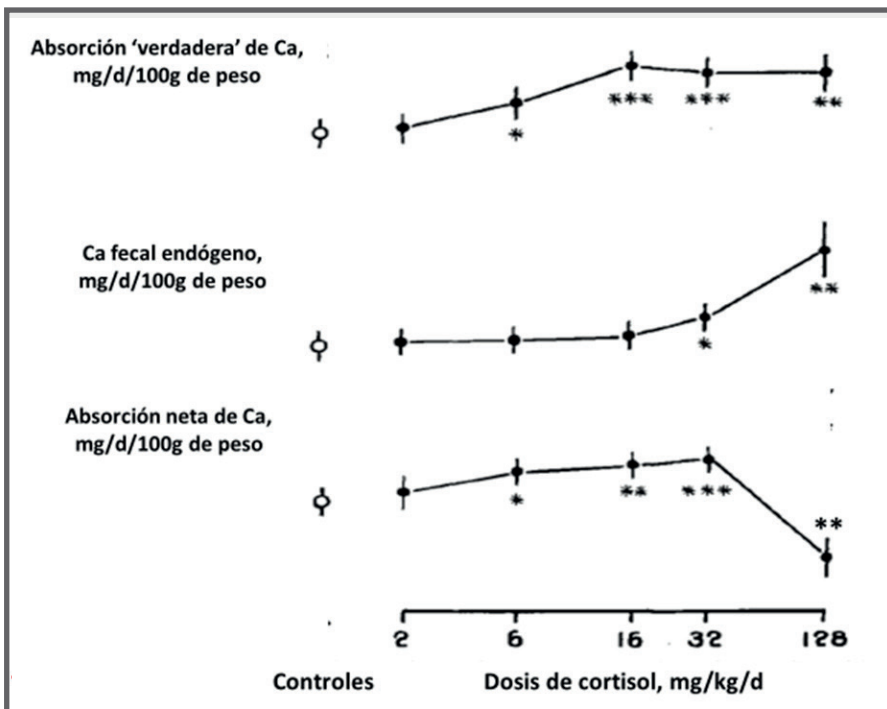


Figura 7-45. Absorción 'neta' de Ca (absorción 'verdadera' menos 'Ca fecal endógeno') de ratas tratadas con Cortisol.

La tendencia a la hipocalcemia que inducen los GC estimula secundariamente la *secreción endógena de PTH (Figura 7-44)*, que *sí tiene* efectos homeostáticos sobre la perturbación metabólica producida, pero que también ejerce los *efectos esqueléticos* que referimos más arriba (**Figura 7-8** y **Figura 7-9**), que cursan en forma *independiente del control mecanostático* de la eficiencia mecánica de la estructura ósea. Estos efectos consisten en una complicada estimulación inicial de la remodelación en modo 'desuso' (con balance negativo de masa). Pero esa estimulación, si los esquemas de dosis/tiempo de acción son suficientemente agresivos, tenderá a virar a una *depresión general del funcionamiento de los osteoblastos y osteoclastos, con un incremento de la apoptosis osteocítica*. La **Figura 7-44** muestra no sólo estos múltiples efectos posibles, sino también (en color azul) los variados recursos terapéuticos que podrían neutralizarlos en ciertas condiciones.

- *Respecto del metabolismo óseo*, distintas combinaciones de los efectos referidos pueden perturbar la regulación de la estructura ósea por el mecanostato; aunque, en general, su severidad depende bastante de la intensidad y de la duración del tratamiento y del GC utilizado. Fuimos de los primeros en describir e interpretar los efectos mecánicos óseos de los GC, estudiando durante los 80s-90s no menos de 5 compuestos diferentes (cortisol, deflazacort, betametasona, metilprednisona y dexametasona), más que ningún otro laboratorio del Mundo. Analicémoslos seguidamente:

- **Cortisol**. Demostramos que el cortisol produce *efectos estructurales bifásicos* sobre las diáfisis femorales de ratas jóvenes (**Figura 7-46**)¹², en consonancia con las variaciones que nosotros mismos demostramos que induce sobre la absorción neta de Ca (**Figura 7-45**)⁵. Dosis *bajas o medias mejoran* la calidad del tejido mineralizado y la del diseño seccional de las diáfisis, en consonancia con un incremento del peso corporal, y con impacto positivo sobre las propiedades estructurales del hueso entero. En contraste, dosis *altas* producen efectos generalmente *inversos*, con un fuerte *deterioro* de la rigidez y la resistencia del hueso, aunque *sin alteración mecánica del tejido* mineralizado. La flexibilización de los huesos a la dosis alta favoreció la acumulación de energía pre-fractura, con tendencia a producirse fragmentaciones múltiples. Las curvas-promedio de carga/desplazamiento obtenidas de los tests destructivos de esos huesos muestran esos efectos, y su bifasismo en función de las dosis (**Figura 7-47**).

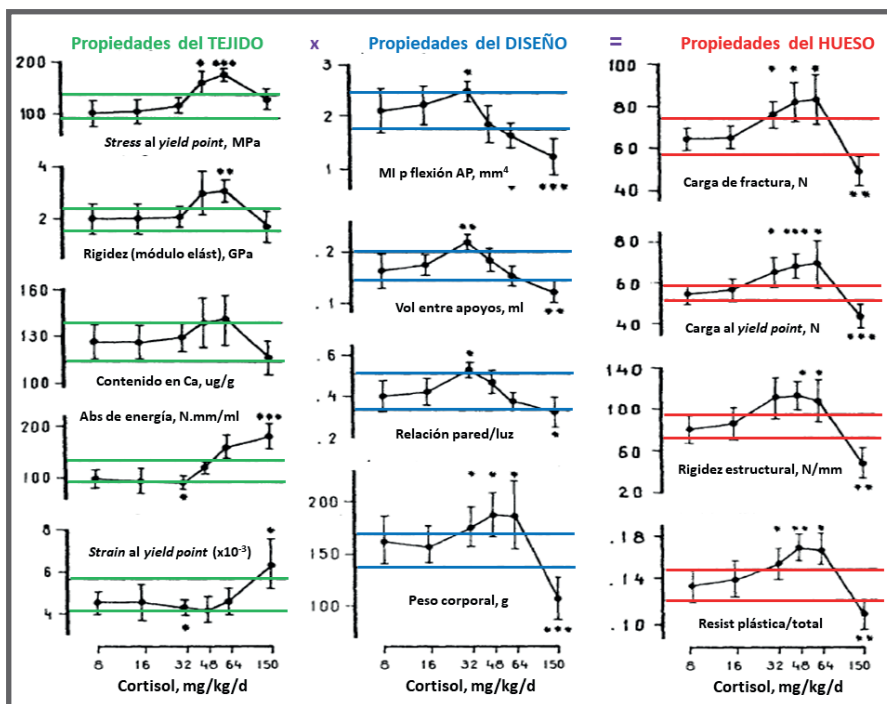


Figura 7-46. Efectos bifásicos del cortisol sobre la calidad del tejido y del diseño y sobre la resistencia de las diáfisis femorales de ratas jóvenes.

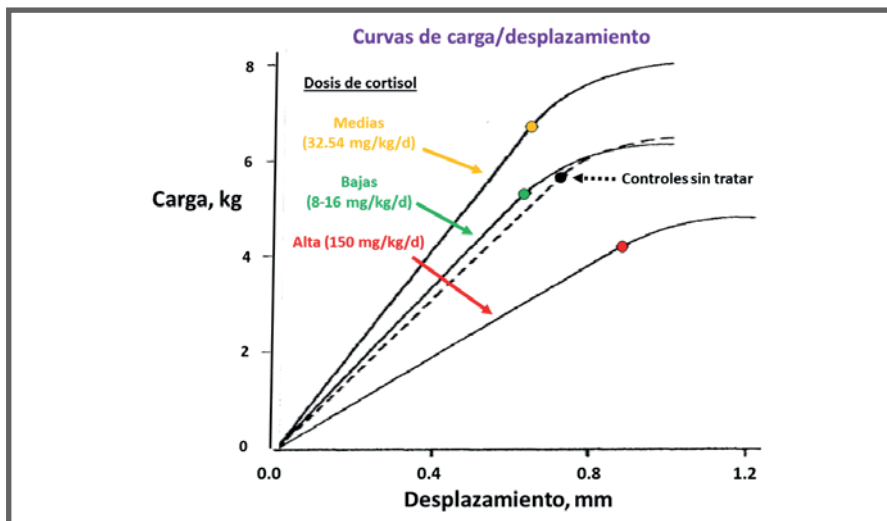


Figura 7-47. Curvas-promedio de carga/deflexión obtenidas en los tests mecánicos de los fémures de las ratas referidas en la Figura 7-46.

- **Betametasona (BMS)** En contraste con lo referido para el cortisol, demostramos que los efectos del rango completo de dosis útiles de BMS sobre la estructura y la biomecánica de las diáfisis femorales de ratas similares fueron *monofásicos negativos* sobre el diseño y sobre la rigidez y la resistencia de los huesos (**Figura 7-48**)¹⁷. Esos efectos se produjeron sin mayores cambios en la rigidez del tejido mineralizado, ni en la absorción de energía de deformación.

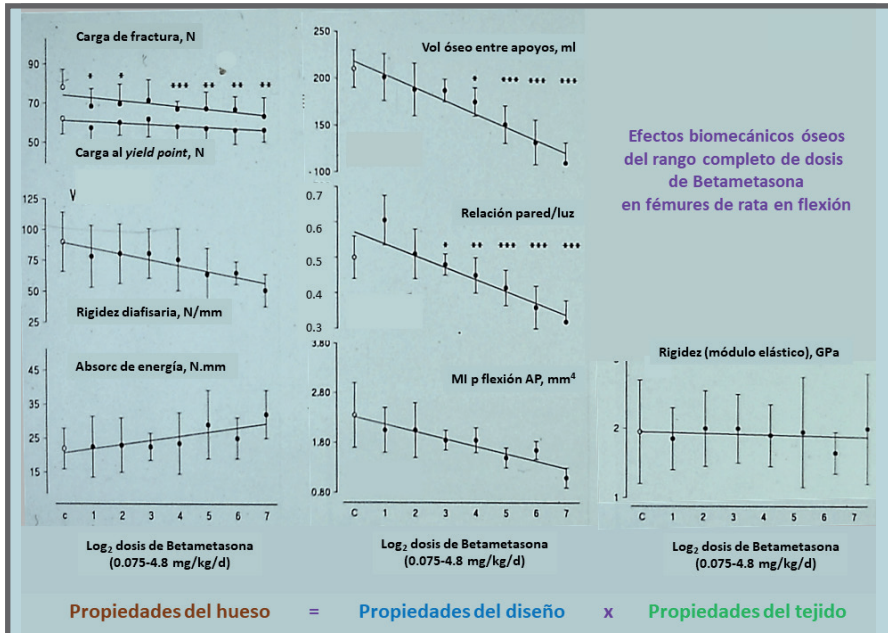


Figura 7-48. Efectos de la Betametasona sobre los fémures de ratas jóvenes.

- **Deflazacort (DFZ)**. Entre los esfuerzos de la industria farmacéutica por desarrollar nuevos GC con los menores efectos deletéreos posibles sobre el esqueleto, destacó la producción del DFZ, un derivado de uso preferentemente pediátrico. Nosotros describimos en forma original los efectos del DFZ sobre el modelo anterior, y los encontramos *intermedios* en intensidad entre los del cortisol y los de la betametasona, especialmente los ejercidos sobre la rigidez estructural (**Figura 7-49**, abajo) y la resistencia de los huesos (no mostrado). El estudio reveló que el DFZ prácticamente carece de acción deletérea en general, tendiendo incluso a manifestar efectos bifásicos (positivos-negativos) similares a los del cortisol, pero menos notables a dosis bajas (**Figura 7-43**). Comparativamente, la

BMS no afectó la mineralización ni la rigidez específica del tejido (Figura 7-48, derecha), pero *sí redujo* la rigidez estructural de las diáfisis (columna izquierda, centro), por sus efectos negativos sobre la masa y/o el diseño de los huesos (columna central). La *ausencia* de este efecto en el DFZ sugirió que su indicación evitaría ese deterioro propio de los efectos de la BMS y de otros GC similares.

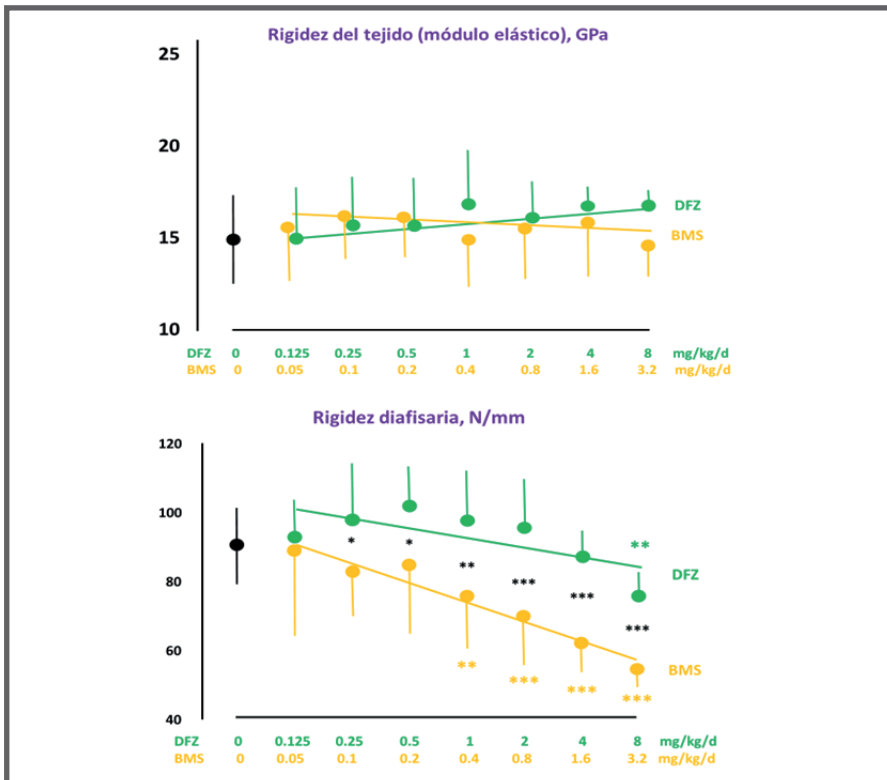


Figura 7-49. Efectos comparativos de BMS y DFZ sobre la rigidez del tejido y del hueso en fémures de ratas.

- **Metilprednisona (MPS).** En colaboración con Armando Negri (F.I.M., Bs As), ensayamos una dosis única de MPS (20 mg/kg/d) por 30 días en ratas jóvenes. Los efectos óseos fueron comparables a los observados con las dosis máximas de CTS, DFZ ó BMS. La rigidez y la resisencia de las diáfisis femorales se redujeron entre un 30 y un 42% debido al retraso en la adquisición de los MIs seccionales ajustados al peso, sin afectación de la vDMO ni la rigidez del tejido, en paralelo con el grado de crecimiento

alcanzado. Un tratamiento tentativo con FNa falló en atenuar estos efectos (*discutido en la I Int Conference on Corticoids & Bone, Florencia, Italia, 1994; no publicado*).

- **Dexametasona (DMS)**. Los efectos óseos nocivos que demostramos para cortisol, DFZ y BMS se restringieron, en general, a indicadores de tipo 'extensivo'; es decir, relativos a la *cantidad* o a la *distribución* del hueso afectado (masa, espesor cortical, MIs, etc), con cierta *asociación alométrica con la masa corporal* afectada por el retraso del crecimiento. Sin embargo, en contraste con esos hallazgos, en un nuevo estudio que, por primera vez, combinó tests mecánicos óseos destructivos con descripciones seccionales de los huesos por pQCT (**Figura 7-50**)¹⁸, demostramos que la DMS produce, *adicionalmente a esas alteraciones*, un efecto 'intensivo' relativo a la *calidad* del hueso afectado: una reducción dosis-dependiente de la vDMO del tejido (**Figura 7-51**).



Figura 7-50. Imágenes obtenidas por pQCT de las mediodiáfisis femorales de una rata control y de otra tratada con Dexametasona por 28 días.

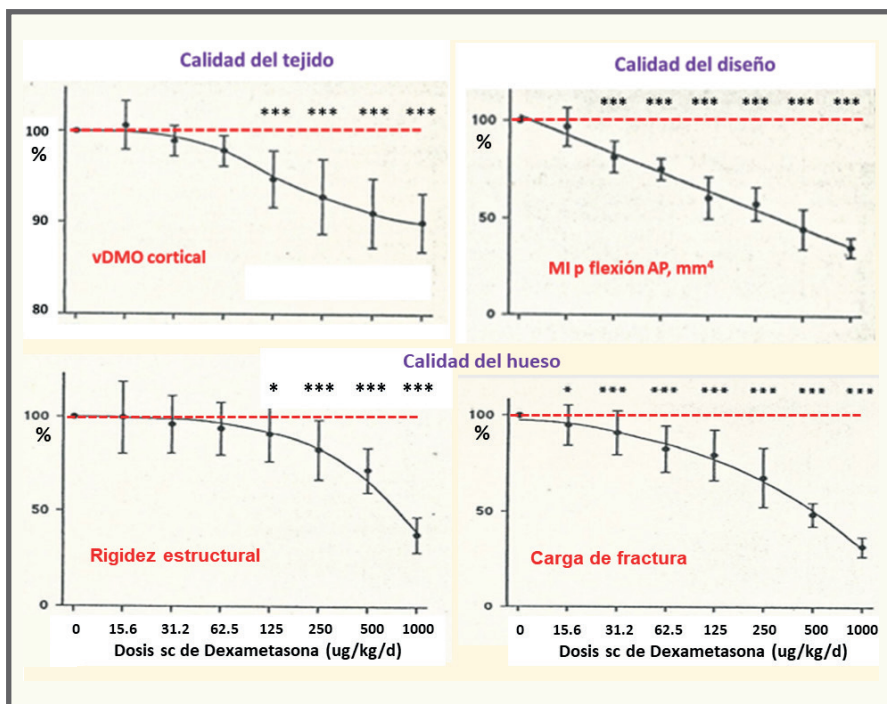


Figura 7-51. Efectos deletéreos monofásicos de la DMS sobre la calidad del tejido, del diseño y la resistencia de fémures de ratas.

La metodología empleada no permitió dilucidar la naturaleza de los cambios producidos en el tejido en estos huesos *no-remodelantes*; pero sí reveló su impacto negativo sobre la rigidez y la resistencia de las diáfisis. Por un lado, las curvas d/c calculadas mostraron que la DMS *deteriora paralelamente los MIs y la vDMO cortical* (desplazamiento 'catabólico' de los valores - **Figura 7-52**, arriba, derecha). Y por otro, una representación 3D del efecto *combinado* de los efectos extensivos (MIs) e intensivos (vDMO) de la DMS (ejes x, y, en la base de la gráfica - abajo, izquierda) sobre la carga de fractura de las diáfisis (eje z, vertical), mostró que ambos tienen lugar, y que son prácticamente *simétricos*.

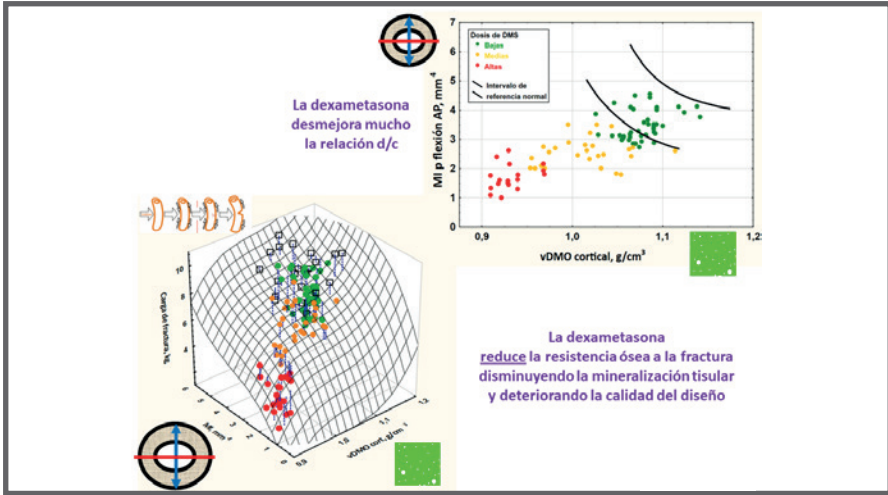


Figura 7-52. Efectos de la DMS sobre la curva d/c y sobre la determinación de la resistencia diafisaria femoral de las ratas referidas en la Figura 7-51.

La **Figura 7-53** representa didácticamente los efectos negativos del corticoide estudiado (DMS a dosis altas) que consideramos 'típico', sobre los determinantes de las propiedades mecánicas óseas.

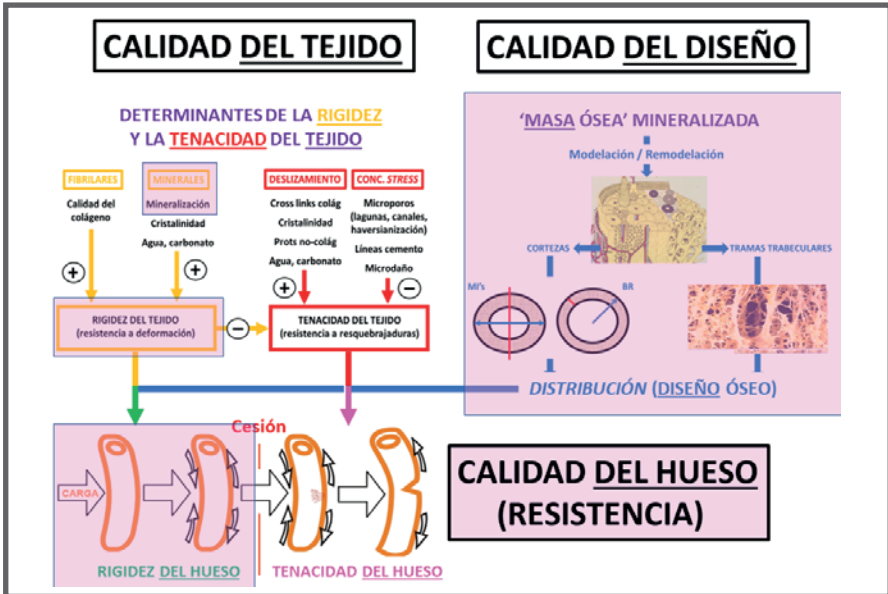


Figura 7-53. Representación didáctica de los efectos de las dosis altas de Dexametasona sobre las propiedades mecánicas óseas.

La comparación de los efectos biomecánicos óseos (**Figura 7-54**) de los rangos completos de dosis de 4 de los 5 GC estudiados (equiparados respecto de sus efectos sobre la ganancia de peso - gráfica superior) fue la primera reportada internacionalmente. La misma mostró que, a igualdad de efectos sobre el crecimiento,

1. todos ellos retrasaron el crecimiento y el balance cálcico de los animales en forma paralela y dosis-dependiente, con deterioros correlativos de las propiedades óseas *extensivas* (área ósea transversal, MIs, resistencia y rigidez diafisarias - gráficas central e inferior), con una agresividad creciente en el sentido: cortisol < DFZ < BMS < DMS; pero, además,

2. la DMS (únicamente) provocó *también* los referidos efectos sobre propiedades óseas *intensivas* como la vDMO cortical, con un impacto propio *adicional* sobre la rigidez y la resistencia estructurales de los huesos (gráfica inferior).

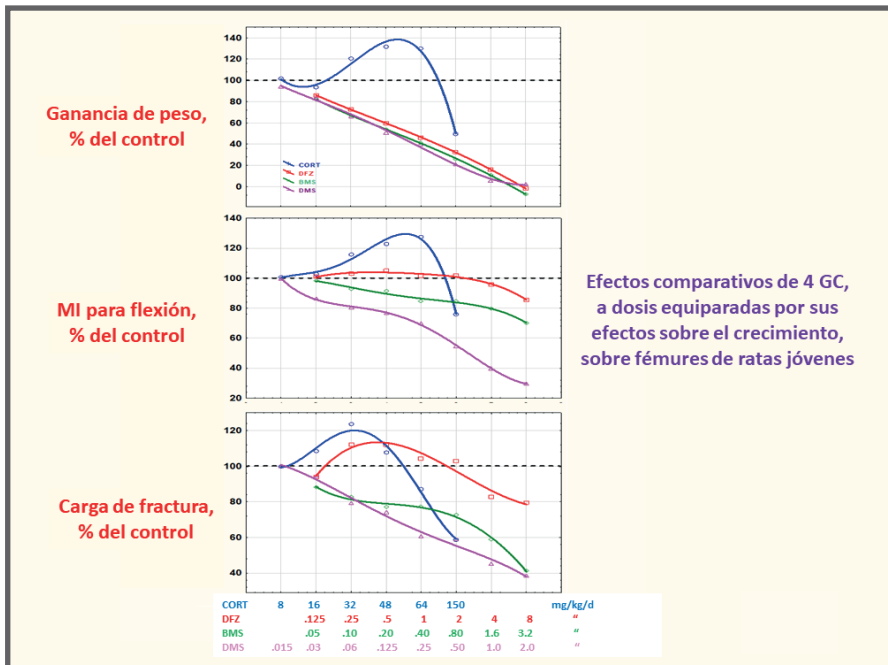


Figura 7-54. Comparación de los efectos de los rangos completos de dosis de los 4 GC estudiados sobre el crecimiento y sobre el diseño y la resistencia femoral en ratas.

Los efectos (1), que por un tiempo fueron los únicos reportados, nos habían permitido sostener nuestra primitiva *'definición biomecánica de la osteoporosis corticoidea'* [ICCRH Meeting, Niza, 1986] como una simple *reducción de masa mineralizada mecánicamente significativa, con calidad normal del tejido restante'*. Pero el hallazgo de los efectos (2) nos hizo ver que esa definición era incompleta, y quedaba sujeta a ulteriores investigaciones sobre los efectos de los GC sobre las propiedades microestructurales y mecánicas del tejido mineralizado. Todavía hoy no está completamente definido este aspecto; pero hay evidencia creciente de que el hipercorticismos intenso y crónico *sí afecta* las propiedades microestructurales del tejido (tópico que no analizaremos aquí), aún más allá de sus efectos sobre su mineralización.

Si, además de estos efectos biomecánicos de los GC, también se tienen en cuenta sus efectos deletéreos crónicos sobre osteoblastos, osteoclastos, y, principalmente, osteocitos, que conllevan prácticamente una *anulación de la modelación y la remodelación*, y eventualmente de *todo el trabajo* del mecanostato, podemos proponer, con bastante fundamento, que

el hipercorticismos crónico es uno de los peores 'eventos no mecánicos' que le pueden ocurrir al esqueleto.

d. El mecanostato en el estado urémico crónico.

También demostramos, midiendo el CMO y la MMA empleando DEXA, que el **estado urémico crónico** propio de los pacientes dializados constituye un perturbador humoral significativo del *setpoint* del mecanostato. La **Figura 7-55** muestra ese efecto en los cuerpos enteros de hombres y de mujeres pre- y post-MP dializados crónicos que estudiamos con Armando Negri en la F.I.M. (Bs As). Los dializados presentaron una reducción general del cociente CMO/MMA de cuerpo entero, independiente de su sexo y de su edad.

**Evolución etaria
del cociente CMO/LM
del cuerpo entero
de *todos los dializados*
contra sus referencias
sexuales normales**

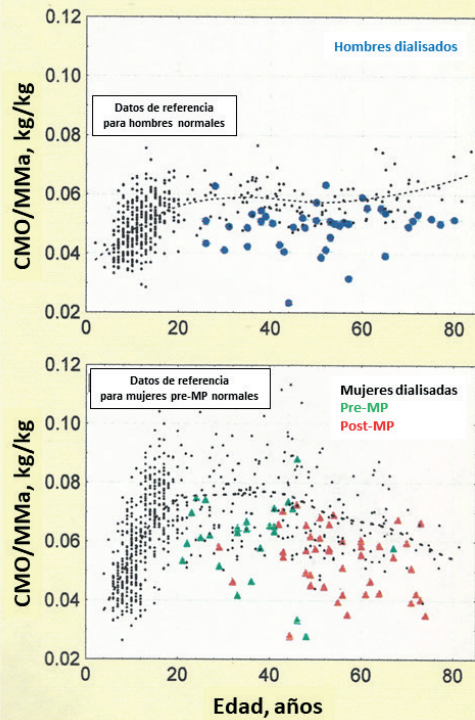
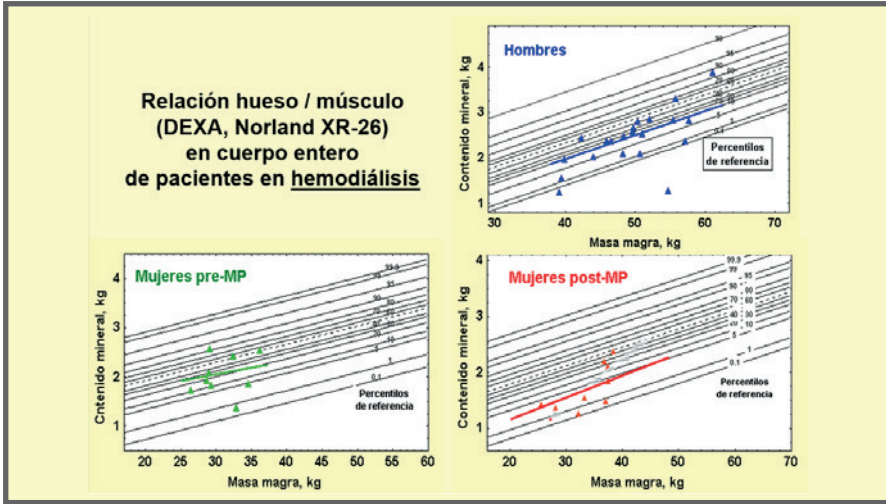


Figura 7-55. Evolución etaria del cociente CMO/MMa de cuerpo entero de hombres y mujeres dializados crónicos, contra las referencias Z-scorizadas de sus controles sanos.

La **Figura 7-56** muestra las relaciones CMO-vs-MM del cuerpo entero del subgrupo de *hemodializados* (en los que las alteraciones se aprecian más claramente). Se observó una *reducción del percentilo* de la relación, de magnitud similar para hombres y para mujeres pre- y post-MP; y que las pendientes de las curvas no difirieron de las de sus controles sanos. Esto sugirió que las alteraciones humorales del estado urémico habrían desviado el *setpoint* del mecanostato (diferencias de ordenadas) sin afectar su eficiencia natural (similitud de pendientes), pero en forma independiente de como lo hacen las hormonas sexuales (deterioro similar en los 3 grupos).



La **Figura 7-57** muestra la asociación de la magnitud (Z-scores) del deterioro de la relación CMO-vs-MM del cuerpo entero con la actividad sérica de PTH (arriba) y con el tiempo de diálisis en la submuestra de hemodializados (abajo). Esto señala el carácter eminentemente metabólico y progresivo del deterioro de la relación antropométrica entre huesos y músculos en estos pacientes.

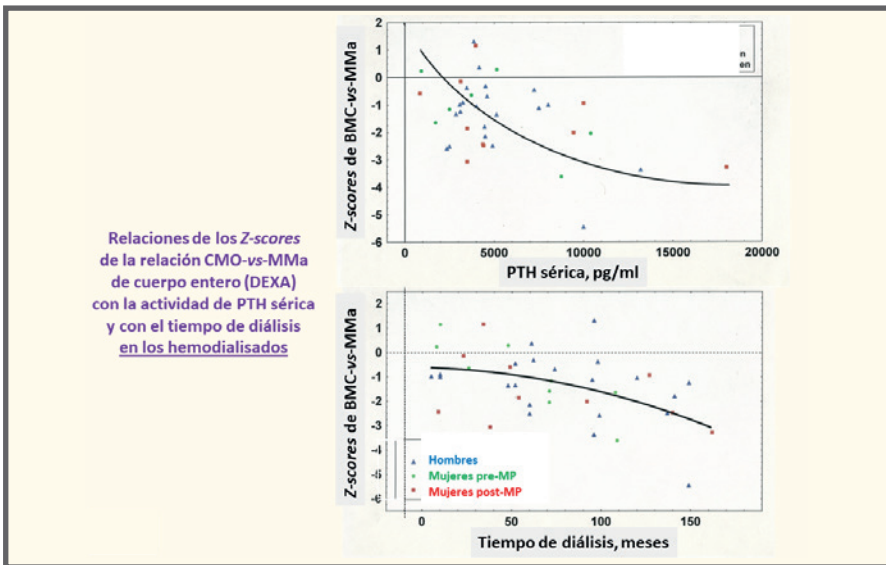


Figura 7-57. Relaciones negativas de los Z-scores de CMO-vs-MMa con la PTH sérica y con el tiempo de diálisis en hemo dializados.

Más adelante (**Capítulo 8**) analizaremos la naturaleza y las asociaciones biomecánicas de las alteraciones óseas en pacientes dializados *que afectan también la microestructura* de sus huesos. Esta distinción se justifica porque, a las influencias *sistémicas* del estado urémico sobre el mecanostato referidas aquí (osteopenia u osteoporosis *secundaria*), se añade en ese caso un *factor determinante estructural primario* (deterioro *primario* de la rigidez específica del tejido) del fracaso del mecanostato para mantener la resistencia ósea.

e. El mecanostato en le cirrosis crónica.

Junto con Sebastián Ferretti y Hugo Tanno, estudiamos 28 cirróticos crónicos del Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital del Centenario de Rosario, que presentaban una reducción de la masa de tejido mineralizado, principalmente trabecular. Esta condición se mostró asociada al grado de colestasis, por sus correlaciones significativas con la fosfatasa alcalina y la bilirrubina sanguíneas (**Figura 7-58**). En pacientes alcohólicos (no mostrados), el consumo constituyó un *determinante independiente adicional* de este deterioro esquelético.

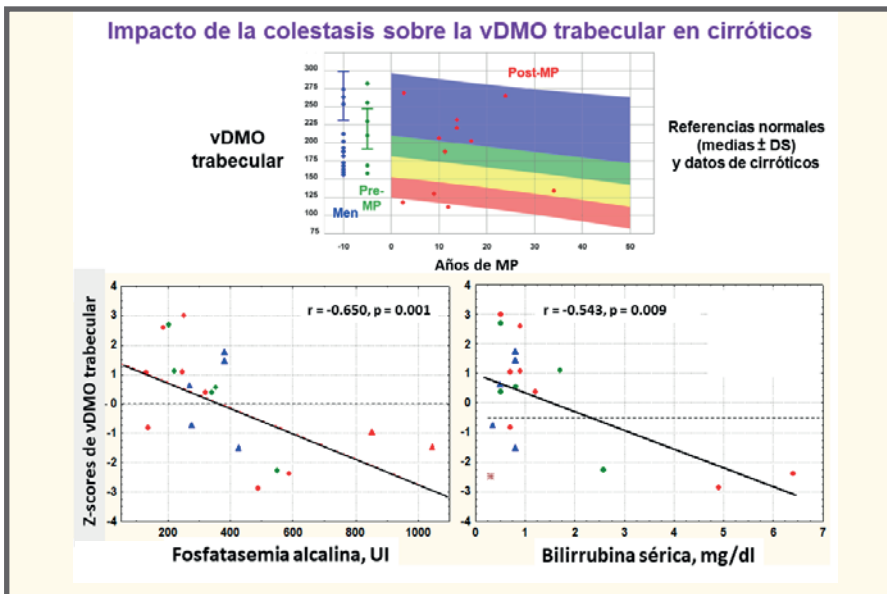


Figura 7-58. Afectación del hueso trabecular en cirróticos no-alcohólicos, y correlación con el grado de colestasis.

También observamos en estos pacientes una reducción de los Z-scores de sus relaciones h/m para masa ósea analizadas por pQCT (relación de Schiessl; **Figura 7-59**), que fue más evidente en las mujeres, y luego de la MP.

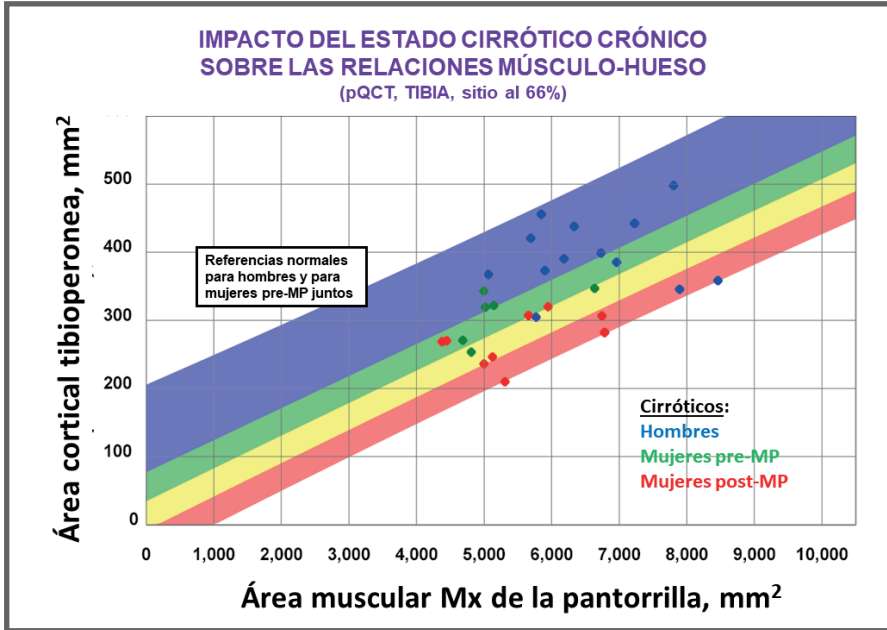


Figura 7-59. Relación h/m de Schiessl en los cirróticos descritos en la Figura 7-58.

Pero tal vez el hallazgo más revelador fue el análisis del comportamiento del mecanostato en estos pacientes. Las relaciones de 'distribución/calidad' (d/c) ejemplifican la posible aplicación diagnóstica de su análisis, como se mostrará también en el **Capítulo 8** para insuficientes renales dializados. Las curvas mostraron un desplazamiento de una parte de los datos a la izquierda de las gráficas, indicando una reducción de la vDMO cortical no adecuadamente compensada por un incremento correlativo de los MIs, con cierta predominancia en las mujeres post-MP en esos casos (**Figura 7-60**). No investigamos otras causas de este comportamiento parcial; pero, obviamente, el mismo *discrimina* entre pacientes en los cuales el mecanostato *está o no* en condiciones de *compensar arquitectónicamente* el efecto primario de la enfermedad sobre la masa ósea (en este caso, reflejada en la baja vDMO cortical por incremento remodelatorio

de la microporosidad). Si se verificara una asociación entre este comportamiento tomográfico (cuantificable por el Z-score de la relación d/c) y la *incidencia de fracturas corticales* en los cirróticos osteopénicos, se podría considerar a ese Z-score como un factor de riesgo de fractura *adicional* a los detectados por los procedimientos clásicos de estudio, aplicando un criterio diagnóstico original.

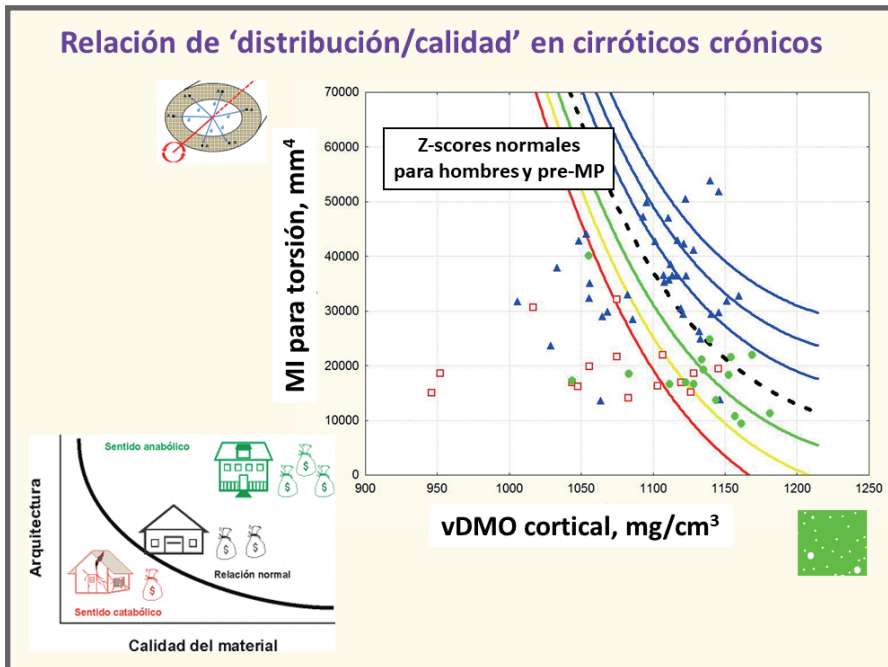


Figura 7-60. Relación d/c del grupo de cirróticos crónicos referido en las figuras 7-58 y 7-59.

f. El mecanostato en la enfermedad celíaca, con y sin tratamiento.

La perturbación del metabolismo fosfocálcico y óseo originada por la enfermedad celíaca reconoce una doble patogenia (**Figura 7-61**). La alteración *genética primaria* afecta críticamente a los efectores *intestinal* (izquierda) y *óseo* (centro) del metabolismo fosfocálcico, y también a la musculatura (abajo). Esto genera, en forma combinada, un *incremento primario de la remodelación* (cajas amarillas centrales) con balance general negativo de masa ósea mineralizada, que adelgaza las trabéculas y las cortezas e incrementa la microporosidad

intracortical. Esta alteración no modifica la microestructura del tejido mineralizado, pero puede reducir su tenacidad por exceso de remodelación haversiana. Y también puede *desplazar sistémicamente* el *setpoint* del mecanostato y generar, por esas causas, una fragilidad esquelética (derecha).

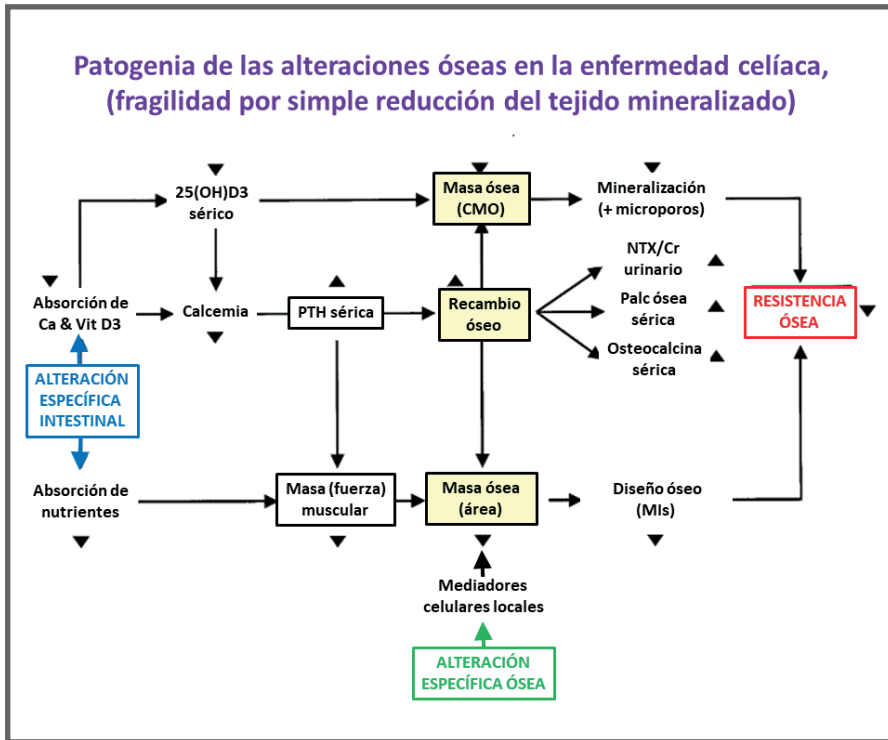


Figura 7-61. Esquema general de la doble patogenia (intestinal y ósea) de las alteraciones óseas en la enfermedad celíaca.

Estudiando en la F.I.M. 21 pacientes celíacos del Hospital 'Marcelino Udaondo' de Bs As en colaboración con Julio Bai, verificamos la influencia de la calcemia (afectada por el nivel sérico de calciferoles) sobre la PTH sérica (**Figura 7-62**, abajo, izquierda), y el deterioro que esta hormona provoca en la masa ósea cortical (más intenso) y trabecular vertebral determinado por QCT (derecha). Esto tiene lugar por exceso de remodelación, tanto peritrabecular (adelgazamientos) como intracortical haversiana (menor v DMO por mayor microporosidad). Los efectos se producen efectivamente sobre la masa mineralizada;

pero el exceso de tunelización del tejido cortical puede reducir su tenacidad intrínseca por incremento de elementos concentradores de *stress*.

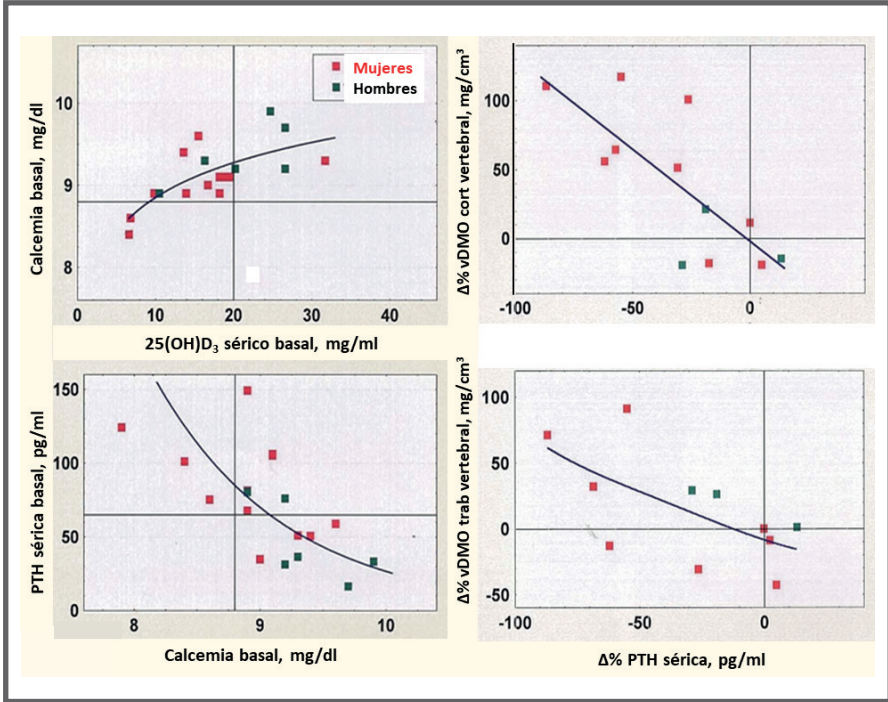


Figura 7-62. Relaciones entre calcemia y 25(OH)calciferol sérico; reacción paratiroidea a la hipocalcemia, y variaciones de la vDMO vertebral en función de la PTH sérica en pacientes celíacos.

La **Figura 7-63** muestra el deterioro de esos y otros indicadores mecánicamente relevantes en el radio distal (pQCT, círculos rojos) de las mujeres (en quienes las diferencias intergrupales son más evidentes), incluyendo los BSIs, y sus mejoras, siempre significativas (círculos verdes), producto de 1 año de tratamiento con dieta libre de gluten. En este caso, se ha determinado adicionalmente la vDMO córtico-subcortical ('cort/subc', 1ª columna), que incluye, además de los píxeles considerados 'corticales' (vDMO cortical), otros vecinos más centrales, de menor densidad, para contrarrestar la dificultad derivada del escaso espesor de la corteza en ese sitio, eludiendo el 'efecto del volumen parcial' (PVE).

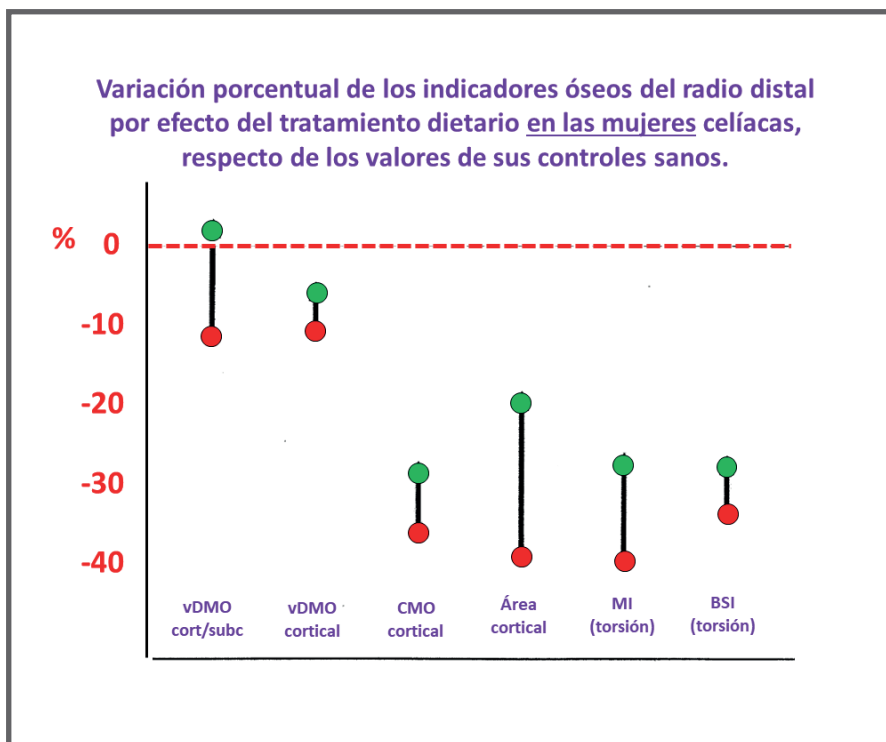


Figura 7-63. Variación porcentual de los principales indicadores tomográficos del radio distal, relevantes para la determinación biológica de las propiedades estructurales óseas, en las mujeres celíacas tratadas.

Los efectos esqueléticos del tratamiento sobre el diseño de los huesos fueron mejores en las mujeres (todas pre-MP). La **Figura 7-64** muestra las curvas de 'distribución/masa' (d/m; MI vs área cortical) del radio distal (arriba).

Sin embargo, las relaciones 'hueso/músculo' (h/m) respecto de la masa ósea vertebral (abajo), determinadas por QCT axial (como las mostradas en la **Figura 7-37**), respetaron la misma función para ambos sexos. Los resultados son congruentes con la producción de una perturbación del *setpoint* del mecanostato de orden metabólico (sistémico). Esta alteración tendió a neutralizarse con el tratamiento. La predominancia de efectos en las mujeres se puede explicar por una protección estrogénica 'de base', también sistémica, contra la remodelación en 'modo desuso' perdedora de hueso.

Mejora de las relaciones d/m del radio distal luego del tratamiento dietario

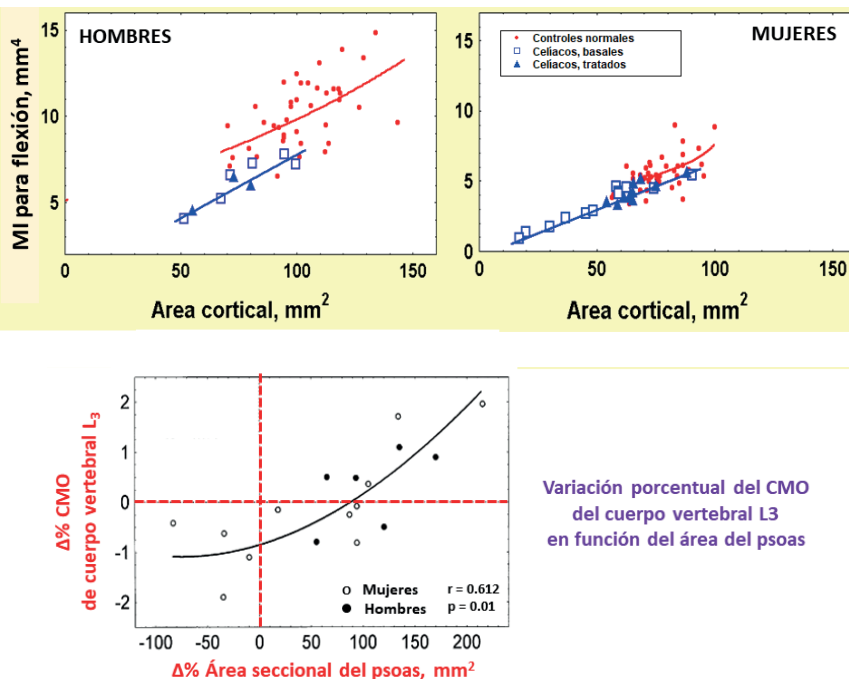


Figura 7-64. Arriba: Relaciones d/m (MI vs área cortical) del radio distal (pQCT) en pacientes celíacos, pre- y post-tratamiento.

Abajo: Relación h/m (CMO vertebral L₃ vs área del psoas, QCT) de los mismos pacientes, pre-tratamiento.

La **Figura 7-65** sintetiza los efectos biomecánicos integrados de la enfermedad celíaca, incluyendo la musculatura, sobre la estructura y la resistencia óseas, aprovechando el esquema didáctico de la **Figura 4-2** del **Capítulo 4**. Se destacan las alteraciones producidas sobre la masa, el diseño, y también la 'calidad' del tejido, reconociendo como determinante al posible efecto sobre la microporosidad intra-cortical. Aplicando análisis de regresión múltiple (no mostrado), verificamos que los efectos *metabólicos* y *mecánicos* (musculatura) sobre la estructura ósea en esta afección son *independientes*.

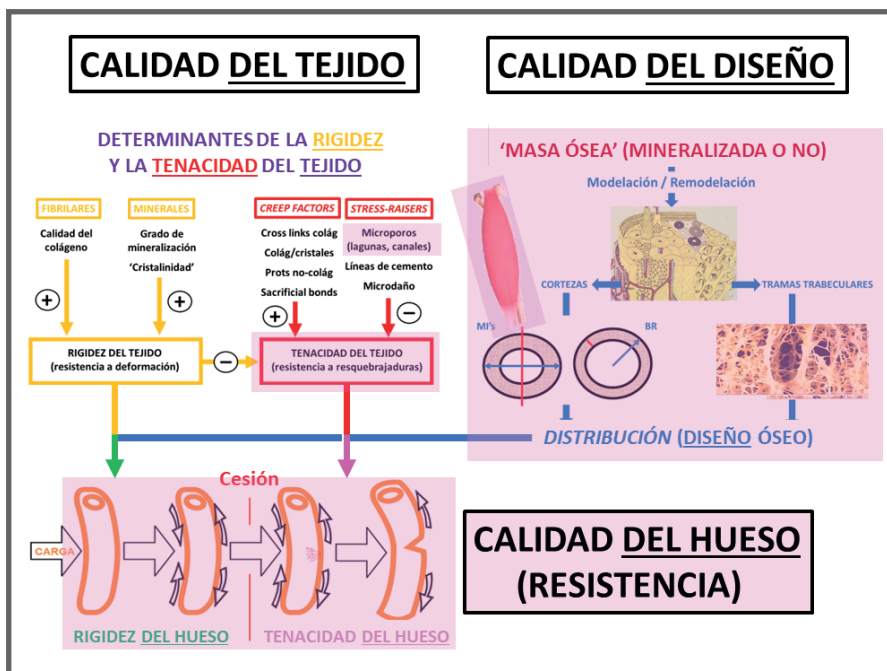


Figura 7-65. Representación simplificada de los efectos biomecánicos óseos de la enfermedad celíaca, sobre el esquema didáctico de la Figura 4-2 del Capítulo 4.

Hasta aquí presentamos nuestra descripción de los efectos de la actividad de algunos factores metabólicos y hormonales, asociados o ajenos a la homeostasis fosfocálcica, que afectan sistémicamente al esqueleto *en forma indirecta*, actuando sobre los efectores del mecanostato, sin alterar *per se* la calidad mecánica del tejido óseo (salvo la excepción planteada individualmente para la DMS, y el papel colateral de la PTH en los urémicos).

En el capítulo siguiente, según anticipamos, nos referiremos a agentes que no sólo *no son homeostáticos*, sino que, a diferencia de los tratados aquí, *ejercen efectos primarios* demostrados sobre las *propiedades microestructurales* del tejido óseo. La presentación por separado de los agentes de este segundo tipo se justifica, porque, en su caso, el comportamiento del mecanostato podría estar alterado, además de humoralmente, por el *impacto primario* de esos factores sobre la *aptitud del tejido para manifestar las deformaciones usuales*, sin relación obligada con su *setpoint*.

Las academias muestran todas las imágenes menos las que existen en la realidad.

Vincent van Gogh

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

• Ackerman K; Bouxsein M et al. Bone microarchitecture is impaired in adolescent amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and nonathletic controls. *J Clin Endocrinol Metab* 96; 3123, 2011.

• Ahlborg H, Johnell O, Turner C, Rannevik G, Karlsson M. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 349; 327, 2003.

• Aguirre L, Armamento-Villareal R. Hypogonadal men with higher body mass index have higher bone density and better bone quality but reduced muscle density. *Calcif Tissue Int* 101; 602, 2017.

• Allen M, Burr D. Parathyroid hormone and bone biomechanics. *Clin Rev Bone Miner Metab* 4; 259, 2006.

• Anagnostis A et al. Estrogen and bones after menopause: reappraisal of data and future perspectives. *Hormones*, doi 10.1007/s42000-020-00218-6. 2020.

• Almeida M, Manolagas S et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 97; 135, 2017.

• Barake M et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 59; 39, 2018.

• Bellido T, Plotkin L, Manolagas S, Jilka R. Proteasomal degradation of Runx2 shortens parathyroid hormone-induced anti-apoptotic signalling in osteoblasts. A putative explanation for why intermittent administration is needed for bone anabolism. *J Biol Chem* 278; 50259, 2003.

• Bellido T, Plotkin L, Manolagas S, Jilka R et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: A novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 146; 4577, 2005.

- Bellido T. Downregulation of SOST/sclerostin by PTH: A novel mechanism of hormonal control of bone formation mediated by osteocytes. *J Musculoskelet Neuron Interact* 6; 358, 2006.
- Bellido T. Antagonistic interplay between mechanical forces and glucocorticoids in bone: a tale of kinases. *J Cell Biochem* 111; 1, 2010.
- Bellido T et al. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 54; 250, 2013.
- Bergström I et al. Prednisolone treatment reduces the osteogenic effects of loading in mice. *Bone* 112; 10, 2018.
- Binkley N et al. What are the criteria by which a densitometric diagnosis of osteoporosis can be made in males and non-Caucasians? (Position statement) *J Clin Densitom* 5 (S), S19, 2002.
- Binkley N, Lewiecki E, Eisman A, Bilezikian J et al. Osteoporosis in crisis: It's time to focus on fracture. *J Bone Miner Res* 32; 1391, 2017.
- Björnerem A, Zebaze R, Seeman E et al. Menopause-related appendicular bone loss is mainly cortical and results in increased cortical porosity. *J Bone Miner Res* 33; 598, 2017.
- Carmeliet G et al. Vitamin D signalling in calcium and bone homeostasis: A delicate balance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 29; 621, 2015.
- Carson J, Manolagas S. Effects of sex steroids on bones and muscles: Similarities, parallels, and putative interactions in health and disease. *Bone* 80; 67, 2015.
- Cuadrado Fernández M et al. Alteraciones del metabolismo del Ca, P y Mg. Osteoporosis. Manual 12 de Octubre, p63. Univadis (MSD), España, 2015.
- Darling A et al. Dietary protein and bone health: towards a synthesized view. *Proc Nutr Soc*, doi 10.1017/S0029665120007909, 2020.
- Datta N. Muscle-bone and fat-bone interactions in regulating bone mass: do PTH and PTHrP play any role? *Endocrine* 47; 389, 2014.
- Delgado-Calle J, Peacock M, Plotkin L, Bellido T. Control of bone anabolism in response to mechanical loading and PT by distinct mechanisms downstream of the PTH receptor. *J Bone Miner Res* 32; 522, 2017.
- Devlin M, Beck T, Petit M et al. Peripubertal estrogen levels and physical activity affect femur geometry in young adult women. *Osteoporos Int* 21; 609, 2010.
- Di Vasta A, Leonard N, Gordon C et al. Skeletal outcomes by pQCT and DXA in adolescent girls with anorexia nervosa. *Osteoporos Int* 27; 549, 2016.
- Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone deficiency and excess: Similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone. *J Clin Endocrinol Metab* 84; 718, 1999.
- Ebeling P et al. Secondary osteoporosis. *Endocr Rev* 43; 240, 2022.
- Eleazer C, Jankauskas R. Mechanical and metabolic interactions in cortical bone development. *Am J Phys Anthropol*, doi 10.1002/ajpa.22967, 2016.
- Farr J, Monroe D, Khosla S. Independent roles of estrogen deficiency and cellular senescence in the pathogenesis of osteoporosis: Evidence in young adult mice and older humans. *J Bone Miner Res*, doi 10.1002/jbmr.3729, 2019.

- Farsinejad-Marj et al. Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 27; 1389, 2016.
- Formenti A et al. Risk of vertebral fractures in hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*, doi 10.1007/s11154-019-09507-x, 2019.
- Frost HM. The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 7; 251, 1992.
- Frost HM. On our age-related bone loss: insights from a new paradigm. *J Bone Miner Res* 12; 1539, 1997.
- Frost HM. Could some biomechanical effects of growth hormone help to explain its effects on bone formation and resorption? *Bone* 23; 395, 1998.
- Frost HM. On 'rho', a marrow mediator and estrogen: their roles in bone strength and 'mass' in human females, osteopenias and osteoporoses (insights from a new paradigm). *J Bone Miner Metab* 16; 113, 1998.
- Frost HM. On the estrogen-bone relationships and postmenopausal bone loss: A new model. *J Bone Miner Res* 14; 1473, 1999.
- Frost HM. Why do bone strength and "mass" in aging adults become unresponsive to vigorous exercise? Insights of the Utah paradigm. *J Bone Miner Metab* 17; 90, 1999.
- Frost HM. Growth hormone and osteoporosis: an overview of endocrinological and pharmacological insights from the Utah paradigm of skeletal physiology. *Horm Res* 54(S1), 36, 2000.
- Gardinier J et al. PTH signaling during exercise contributes to bone adaptation. *J Bone Miner Res* 30; 1053, 2015.
- Gharibi B et al. Site-specific differences in osteoblast phenotype, mechanical loading response and estrogen receptor-related gene expression. *Mol Cel Endocrinol*, doi 10.1016/j.mce.2018.06.11, 2018.
- Giustina A et al. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 29; 535, 2008.
- Hardcastle S. Pregnancy and lactation-associated osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, doi 10.1007/s00223-01-00815-6, 2022.
- Harvey N, Brandi M, Reginster J, Dawson-Hughes B, Kanis J, Rizzoli R, Coper C. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing. *Osteoporos Int* 28; 447, 2017.
- Hong A et al. Effect of endogenous parathyroid hormone on bone geometry and skeletal microarchitecture. *Calcif Tissue Int*, doi 10.0007/s00223-019-00517-0, 2019.
- Howden E et al. The role of exercise training in the management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 24; 480, 2015.
- Indirli R et al. FGF23-related hypophosphatemia in patients with low bone mineral density and fragility fractures; challenges in diagnosis and management. *J Endocrinol Invest*, doi 10.1007/s40618-01165-9, 2019.
- Jamal S, Gordon C et al. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 21; 543, 2006.

- Jepsen D et al. The combined effect of parathyroid hormone (1-34) and whole-body vibration exercise in the treatment of postmenopausal osteoporosis (PaVOS study): a randomized controlled trial. *Osteoporos Int*, doi 10.1007/s00198-019-05029-z, 2019.
- Kaneko I et al. FGF23 gene regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D: opposing effects in adipocytes and osteocytes. *J Endocrinol* 226; 155, 2015.
- Karunaratne A et al. Multiscale alterations in bone matrix quality increased fragility in steroid induced osteoporosis. *Bone* 84; 15, 2016.
- Khalid A, Krum S. Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone* 87: 130, 2016.
- Kim B et al. The positive association of total protein intake with femoral neck strength (KNHANES IV). *Osteoporos Int* 29; 1397, 2018.
- Kim H, Mohan S. Role and mechanisms of action of thyroid hormone on the skeletal development. *Bone Res* 2; 146, 2013.
- Konstantinidou E et al. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 34; 40, 2002.
- Kostyshyn N et al. Effects of mechanical stimuli on structure and organization of bone nanocomposites in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocr Regul* 55; 42, 2021.
- Lavaill M, Forwood M et al. Study of the combined effects of PTH treatment and mechanical loading in postmenopausal osteoporosis using a new mechanistic PK-PD model. *Biomech Model Mechanobiol*, doi 10.1007/s10237-020-01367-6, 2020.
- Leeming D et al. Is bone quality associated with collagen age? *Osteoporos Int* 20; 1461, 2009.
- Leonard M, Zemel B et al. A multi-imaging modality study of bone density, bone structure and the muscle-bone unit in end-stage renal disease. *Bone* 127; 271, 2019.
- Leslie W, Majumdar R et al. Why does rate of bone density loss not predict fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab* 100; 679, 2015.
- Lewiecki E, Binkley N, Bilezikian J. Treated osteoporosis is still osteoporosis. *J Bone Miner Res* 34; 605, 2019.
- Lewis K, Schaffler M et al. Estrogen depletion on in vivo osteocyte calcium signaling responses to mechanical loading. *Bone* 152; 116072, 2021.
- Liu X et al. Mechanical regulation of the maternal skeleton during reproduction and lactation. *Curr Osteoporos Rep*, doi 10.1007/s11914-019-00555-5, 2019.
- Lombardi G et al. Novel bone metabolism-associated hormones: the importance of the pre-analytical phase for understanding their physiological roles. *Endocrine*, doi 10-1017/s12020-017-1239z, 2017.
- Macdonald H, McKay H, Leonard M. Lessons learned from clinical research using pQCT. En: *Bone Health Assessment in Pediatrics*. Fung et al (eds), Springer, USA, 2016.
- Manolagas S. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: A revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 31; 266, 2010.
- Martin TJ, Sims N, Seeman E. Physiological and pharmacological roles of PTH and PTHrP in bone using their shared receptor, PTH1R. *Endocr Rev* 42; 383, 2021.

- Maycas M, Plotkin L, Esbrit P, Bellido T et al. PTHrP-derived peptides restore bone mass and strength in diabetic mice: additive effect of mechanical loading. *J Bone Miner Res* 32; 486, 2017.
- Mohan S et al. In vivo evidence of IGF-I-estrogen crosstalk in mediating the cortical bone response to mechanical strain. *Bone Res* 2, doi 10.1038/boneres.2014.7, 2014.
- Morishita Y, Nagata D. Strategies to improve physical activity by exercise training in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 8; 19, 2015.
- Nayak S, Greenspan S. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int*, doi 10.1007/s00198-018-4791-3, 2019.
- Negri A, Bogado C, Zanchetta JR et al. Evaluation of cortical bone by pQCT in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 37; 1020, 2005.
- Negri A, Bogado C, Zanchetta JR et al. Evaluation of cortical bone by pQCT in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Hemodial Int* 10; 351, 2006.
- Negri A, Del Valle E, Zanchetta MB, Bogado C, Zanchetta JR et al. Evaluation of bone microarchitecture by HR-pQCT in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 23; 2543, 2012.
- Negri A. Acciones óseas de las hormonas de la neurohipófisis. *Actual Osteol* 16; 2020.
- O'Brien C, Plotkin L, Bouxsein M, Turner C, Manolagas S, Bellido T et al. Control of bone mass and remodeling by PTH receptor signaling in osteocytes. *PLoS ONE* 3; e2942, 2008.
- Ogura K et al. Short-term intermittent administration of parathyroid hormone facilitates osteogenesis by different mechanisms in cancellous and cortical bone. *Bone Rep* 5; 7, 2016.
- Paschalis E, Fratzl P, Eriksen E, Rauch F, Glorieux F, Dempster D, Recker R, Klaushofer K et al. Aging versus postmenopausal osteoporosis: Bone composition and maturation kinetics at actively forming trabecular surface of female subjects aged 1 to 84 years. *J Bone Miner Res* 31; 347, 2016.
- Papageorgiou M, Fraser W et al. Effects of reduced energy availability on bone metabolism un women and men. *Bone* 105; 191, 2017.
- Peng S et al. The cross-talk between osteoclasts and osteoblasts in response to strontium treatment: Involvement of osteoprotegerin. *Bone* 49; 1290, 2011.
- Pfeilschifter J et al. Bisphosphonate drug holidays: Risk of fractures and mortality in a prospective cohort study. *Bone*, doi 10.1016/j.bone.2020-115431, 2020.
- Quester J et al. Endogenous DHEAS is causally linked with lumbar spine bone mineral density and forearm fractures in women. *J Clin Endocrinol Metab* 107; e2080, 2022.
- Rendina-Ruedy E, Rosen C. Bone-fat interaction. *Endocrinol Metab Clin N Am* 46; 41, 2017.
- Rhee Y, Plotkin L, Bellido T et al. PTH receptor signaling in osteocytes governs periosteal bone formation and intracortical remodeling. *J Bone Miner Res* 26; 1035, 2011.

- Rhee Y, Allen M, Plotkin L, Bellido T et al. Resorption controls bone anabolism driven by parathyroid hormone receptor signalling in osteocytes. *J Biol Chem* 288; 29809, 2013.
- Riddle R, Clemens T. Insulin, osteoclasts, and energy metabolism: why bone counts calories. *J Clin Invest* 124; 1465, 2014.
- Rizzo S, Boskey A, Boivin G et al. Variables reflecting then mineralization of bone tissue from fracturing versus nonfracturing postmenopausal non-osteoporotic women. *J Bone Miner Res Plus* 2; 323, 2018.
- Robinson S et al. Mechanical loading and parathyroid hormone effects and synergism in bone vary by site and modeling/remodeling regime. *Bone* 152; 116171, 2021.
- Rolvien T et al. Vitamin D regulates osteocyte survival and perilacunar remodeling in the human and murine bone. *Bone* 103; 78, 2017.
- Rooney A, Dempster D et al. Loading modality and age influence teriparatide-induced bone formation in the human femoral neck. *Bone*, doi 10.1016/j.bone.2020.115373, 2020.
- Rossini A et al. Bone and body composition analyses by DXA in adults with GH deficiency: effects of long-term replacement therapy. *Endocrine*, doi 10.1007/s12020-021-02835-6, 2021.
- Sato A, Peacock M, Bellido T. Glucocorticoid excess in bone and muscle. *Clin Rev Bone Miner Metab* 16; 33, 2018.
- Sato C et al. Teriparatide and exercise improve bone, skeletal muscle, and fat parameters in ovariectomized and tail-suspended rats. *J Bone Miner Metab* 39; 385, 2021
- Saxon L, Turner C. Estrogen receptor β : the antimechanostat? *Bone* 36; 185, 2005.
- Scioscia M, Guelman R, Zanchetta MB et al. Severe bone microarchitecture impairment in women with pregnancy and lactation associated osteoporosis. *J Endocr Soc*, en prensa, 2021.
- Schiessl H, Frost HM, Jee W. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 22; 1, 1998.
- Shoback D. Does parathyroid hormone control bone quality? *Endocrine* 56; 7, 2017.
- Sinaki M, Pfeifer M (eds). *Non-pharmacological Management of Osteoporosis*. Springer, USA, 2017.
- Southmad E et al. Unique effects of energy versus estrogen deficiency on multiple components of bone strength in exercising women. *Osteoporos Int* 28: 1365, 2017.
- Stepan J, Burr D et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 41; 378, 2007.
- Sugiyama T, Price J, Lanyon L et al. Mechanical loading enhances the anabolic effects of intermittent parathyroid hormone (1-34) on trabecular and cortical bone in mice. *Bone* 43; 238, 2008.
- Szulc P. Role of sex steroid hormones in the regulation of bone metabolism in men: Evidence from clinical studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 36; 101624, 2022.
- Talbot J, Fradinger E, Zanchetta JR et al. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes after oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporos Int* 10; 137, 1999.

- Teguh D, Baron R, Bouxsein M. Abaloparatide treatment increases bone formation, bone density and bone strength without increasing bone resorption in a rat model of hindlimb unloading. *Bone* 144; 115801, 2021.
- Toumi H, Lespessailles E et al. Effects of anti-sclerostin antibody and running on bone remodeling and strength. *Bone Rep* 2; 52, 2015.
- Vanderschueren D et al. Sex steroid action in male bone. *Endocr Rev* 35; 906, 2014.
- Xiong J, Manolagas S, O'Brien C. Osteocyte-derived RANKL is a critical mediator of the increased bone resorption caused by dietary calcium deficiency. *Bone* 66; 146, 2014.
- Watts N, Cosman F et al. Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*, doi 10.007/s00198-019-04890-2, 2019.
- Winter E, Ireland A et al. Pregnancy and lactation, a challenge for the skeleton. *Endocr Connect* 9; R143, 2020.
- Xia X et al. Glucorticoid-induced autophagy in osteocytes. *J Bone Miner Res* 25; 2479, 2010.
- Yuan S et al. Insulin-like growth factor-1, bone mineral density, and fracture: A Mendelian randomization study. *J Clin Endocrinol Metab* 106; e1552, 2021.
- Zaman G, Lanyon L et al. Osteocytes use estrogen receptor α to respond to strain but their Era content is regulated by estrogen. *J Bone Miner Res* 21; 1297, 2006.
- Zaman G, Lanyon L et al. Loading-related regulation of gene expression in bone in the contexts of estrogen deficiency, lack of estrogen receptor α and disuse. *Bone* 46; 628, 2010.
- Zanchetta MB, Bogado C, Zanchetta JR et al. Significant bone microarchitecture impairment in premenopausal women with active celiac disease. *Bone* 76: 149, 2015.
- Zanchetta MB, Massari F, Bogado C, Zanchetta JR, Bai J. Impaired bone microarchitecture improves after one year on gluten-free diet: A prospective longitudinal HRpQCT study in women with celiac disease. *J Bone Miner Res* 32, 135, 2017.
- Zanchetta MB, Bogado C, Zanchetta JR, Bai J et al. Improved bone microarchitecture in patients with celiac disease after 3 years on a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 16; 774, 2018.
- Zanchetta JR, Plotkin H, Álvarez Filgueira M. Bone mass in children: normative values for the 2-20-year-old population. *Bone* 16(S4) 393S, 1995.
- Zhang R, Drezner M, Bonewald L et al. Unique roles of phosphorus in endochondral bone formation and osteocyte maturation. *J Bone Miner Res* 26; 1047, 2011.
- Zheng C et al. Vitamin D level and fractures in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab* 39: 851, 2021.
- Zhou H et al. Endogenous glucocorticoids and bone. *Bone Res* 2; 107, 2013.
- Zimmermann E, Richtie R et al. Age-related changes in the plasticity and toughness of human cortical bone at multiple length scales. *Proc Natl Acad Sci USA* 108; 14416, 2011.
- Zioupos P et al. Ageing bone fractures: The case of a ductile to brittle transition that shifts with age. *Bone* 131; 115176, 2020.

CAPÍTULO 8

MODULACIÓN DEL TRABAJO DEL MECANOSTATO POR ALTERACIONES SISTÉMICAS PRIMARIAS DE LA CALIDAD DEL TEJIDO ÓSEO



*¿Hubo un cambio...?
¡Sonamos! Perdí el puesto...*

Proverbio popular

SUB ÍNDICE

- Cuando el desarreglo sistémico implica cambios estructurales
 - I. Alteraciones primarias endógenas de la calidad del tejido óseo
 - a. Efectos de la edad y/o la menopausia.
 - b. Efectos de la carencia proteica o proteico-calórica.
 - c. Efectos de la carencia de calciferoles.
 - d. Efectos de la diabetes Tipo 2 sin obesidad.
 - e. Efectos de la hipofisectomía, compensada o no.
 - f. Efectos de la insuficiencia renal crónica en dializados.
 - g. Efectos de enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial.
 - h. Efectos de la osteogénesis imperfecta.
 - i. Efectos de la falta de remodelación
(*osteopetrosis, secuestro óseo*)
 - II. Alteraciones primarias exógenas de la calidad del tejido óseo.
 - a. Efectos del aporte exógeno de Ca y P.
 - b. Efectos del aporte exógeno sustitutivo de proteínas.
 - c. Efectos del aporte calciferólico en estados carenciales.
 - d. Efectos del tratamiento con PTH anabólica.
 - e. Efectos del tratamiento con estrógenos o con SERMS.
 - f. Efectos del tratamiento con bisfosfonatos.
 - g. Efectos de otros tratamientos en boga
(*denosumab, romosozumab*).
 - h. Efectos de la contaminación de los cristales (F, Al).
 - i. Efectos del ranelato de Sr en ratas sanas o diabéticas.
 - III. Comentario sobre efectos tisulares ajenos a la mineralización.

CUANDO EL DESARREGLO 'SISTÉMICO' IMPLICA CAMBIOS ESTRUCTURALES.

En el capítulo anterior nos referimos a las interacciones de *factores humorales* con los *puntos de referencia* del mecanostato para disparar la modelación productiva o la remodelación destructiva de tejido mineralizado, con impacto predominante sobre la *masa* o el *diseño* óseos, antes que sobre la calidad mecánica del tejido. Un efecto endógeno como este, producido sobre la *organización* del sistema, sólo podría producirse sobre *efectores celulares* (**Figura 4-5, Capítulo 4**), sean estos sensores de deformaciones (osteocitos), o formadores o destructores del tejido (osteoblastos, osteoclastos). La perturbación resultante afectaría el *setpoint* del mecanostato para disparar la modelación o la remodelación; pero *en ningún caso implicaría una alteración de la calidad mecánica del tejido* involucrado.

En este capítulo nos referiremos a *otros* factores de tipo sistémico, que pueden aumentar o reducir en forma *primaria* la *rigidez y/o la tenacidad* del tejido óseo, por afectación directa de los osteoblastos o los osteoclastos. En estos casos, la perturbación, también *sistémica*, del mecanostato tendría una base *primariamente estructural*, que operaría *por encima* del estado del *setpoint* del sistema. En otras palabras, el punto de partida del desequilibrio radicaría en la calidad mecánica del tejido óseo *primariamente afectada*, antes que en la capacidad del mecanostato para controlar modelatoriamente la eficiencia estructural del diseño del hueso. El mecanostato puede ver afectados por esta causa tanto su *input* como su *output*, o ambos a la vez:

- *La intensidad del input* del mecanostato (amplitud de las deformaciones usuales sensadas) podrá afectarse paralelamente a la reducción o al aumento que la enfermedad induzca en *la docilidad del tejido a deformarse* por el uso mecánico cotidiano. Esta situación, de perpetuarse, puede dar lugar a un nuevo *statu quo* mecánico 'basal', anormal (rigidez/resistencia demasiado alta o baja del hueso), que puede llegar a ser tan importante como para *superar las posibilidades de control direccional del diseño* óseo por el sistema, por *inadecuación de su estimulación*.

- *La eficiencia del output* del mecanostato (la adaptación modelatoria del diseño del hueso) podrá afectarse cuando la alteración primaria de la calidad del tejido supere las posibilidades de control del sistema por el solo recurso de orientar su distribución espacial.

Y también pueden darse formas de afectación combinadas. En cualquier caso, la patología resultante configuraría una 'enfermedad primaria' del mecanostato por afectación directa de sus efectores, según el criterio expuesto en la **Figura i-11**, abajo (**Introducción**).

La alteración del tejido óseo puede corresponder tanto a su evolución natural (edad, menopausia, carencia de nutrientes) como a los efectos de diversas osteopatías primarias y de tratamientos con agentes osteoactivos. La descripción completa de estas numerosas alteraciones, que trasciende el espíritu y los límites de este libro, se puede consultar en la última edición del tradicional '*Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*' de la ASBMR, que editó Clifford Rosen. Aquí nos referiremos solamente a *algunos ejemplos típicos* de esos casos, que pudimos analizar experimentalmente por experiencia propia, y que aportan evidencias adicionales originales de los nuevos conceptos que deseamos impartir. Distinguiremos esos ejemplos según lo que creemos que son las *dos patogenias posibles* productoras de esos efectos:

1. Defectos *endógenos primarios, naturales o patológicos*, del funcionamiento de las células óseas productoras o destructoras, o de sus condiciones de trabajo, y
2. Alteraciones *exógenas* del tejido, inducidas por un aporte inadecuado de sus constituyentes naturales esenciales, o por efectos terapéuticos o tóxicos de agentes osteoactivos.

I. Alteraciones primarias endógenas de la calidad del tejido óseo

a. Efectos tisulares óseos de la edad y de la menopausia.

En condiciones normales, las propiedades mecánicamente relevantes del tejido mineralizado van alterándose progresivamente con la **edad**. Esto resulta mayormente de alteraciones de la remodelación (especialmente intracortical), con una menor participación de cambios en la composición o en la microestructura del tejido (**Figura 8-1**). Con el avance de la edad,

1. la fase formativa va retrasándose y enlenteciéndose;

2. las osteonas tienden a formarse indeseablemente más alineadas con el eje de carga del hueso, reduciéndose la necesaria heterogeneidad de ese ordenamiento;

3. se reduce en número de lamelas por osteona, y

4. se incrementa la frecuencia de activación de los pozos.

Este proceso reduce la eficiencia mecánica del hueso remodelado, incrementando la microporosidad intracortical, la proporción de osteonas secundarias, y el volumen de hueso intersticial. El hueso, que concentra pocos osteocitos vivos, es más denso, y su colágeno contiene menos *cross-links* enzimáticos y más AGEs que el tejido normal, con una mayor rigidez y deformabilidad de los cristales, que son el punto más quebradizo de toda la microestructura. Su presencia aumenta el número de concentradores de *stress* en el tejido y reduce su tenacidad y su resistencia; aunque ya vimos que la mayor cantidad de líneas de cemento puede también *oponerse* a la propagación de resquebrajaduras, independientemente del estado menopáusico.

Además, todo esto incrementa bastante la *heterogeneidad del grado de mineralización* de las osteonas, que aumenta, para bien, el *requerimiento energético* para hacer progresar las resquebrajaduras. Pero también puede aumentar la vDMO del tejido, y con ella su rigidez, lo que reduce el *stress* necesario para formarlas, tornando al hueso más quebradizo por ese lado, especialmente si el recambio óseo se enlentece. Un factor importantísimo para la generación de fragilidad ósea por la edad es el incremento de la microporosidad intra-cortical por exceso de remodelación haversiana, que puede dar cuenta de un 75-90% de la pérdida etaria de resistencia ósea.

El mecanostato, a pesar de la relativa rigidización del tejido que tiende a reducir la amplitud de su *input* producido por el uso del esqueleto, puede todavía reaccionar a estas alteraciones tisulares mejorando el diseño óseo (respuesta que incrementa tanto la rigidez como la tenacidad *estructurales* del hueso). Sin embargo, las condiciones de su trabajo tampoco son las mismas que en individuos más jóvenes respecto de las posibilidades de *expansión perióstica* del hueso. De hecho, la *sensibilidad* del sistema para el sentido de deformaciones se *reduce* con la edad. En consecuencia, la *compensación geométrica* que el sistema puede aportar tiende a resultar insuficiente para

impedir el *deterioro* de la resistencia ósea derivado de la reducción de la tenacidad tisular.

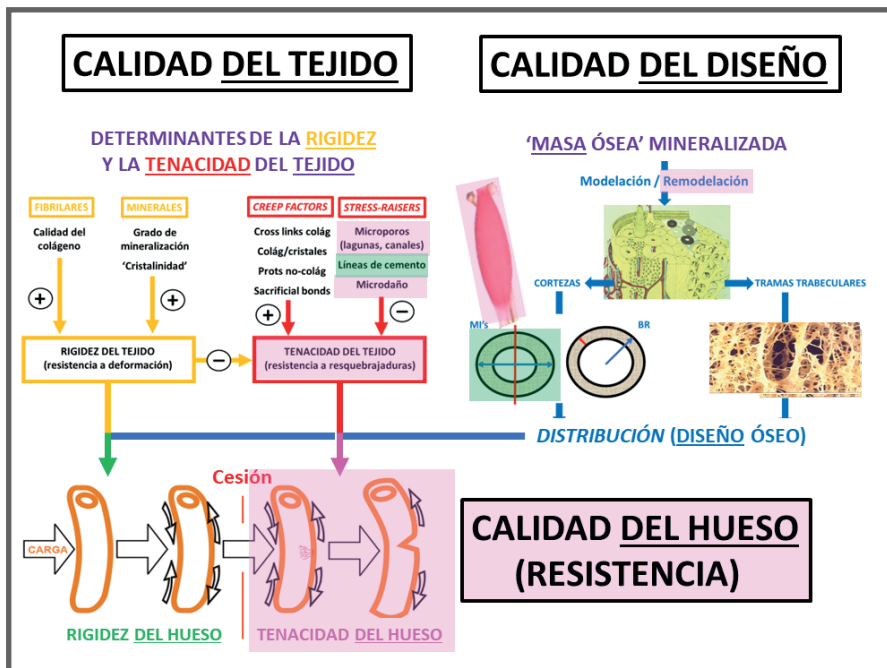


Figura 8-1. Efectos naturales propios de la edad sobre la estructura ósea.

El efecto de la **menopausia** en este contexto consiste, principalmente, en *exagerar todos los factores relativos a la frecuencia de activación de los pozos remodelatorios*, con el consiguiente incremento de la *microporosidad intra-cortical*. En algunas mujeres post-MP, pero no en todas, el mecanostato puede compensar parcialmente este deterioro mejorando levemente los MIs, como lo muestra la dispersión de los puntos hacia arriba en las gráficas de la **Figura 7-25 del Capítulo 7**. Pero, de nuevo, esa respuesta no alcanzaría una *suficiente magnitud* como para neutralizar el efecto combinado de todos los factores negativos referidos sobre la calidad mecánica del tejido mineralizado. Por caso, en el hueso no-remodelante cortical de vértebras de rata, la Ox reduce la mineralización sin modificar la cristalinidad, pero puede rigidizar al tejido por homogenizar la orientación cristalina, debilitando al hueso por reducir su tenacidad.

Estas alteraciones 'naturales' de la calidad mecánica del tejido óseo, además de alterar las leyes de juego del mecanostato, complican

la concepción fisiopatológica de las osteoporosis (que supone la *normalidad de la calidad del tejido*), como veremos en el **Capítulo 9**.

b. Efectos tisulares óseos de la carencia proteica o proteico/calórica.

Entre los factores naturales que perturban el control mecanostático por modificar las propiedades del tejido óseo figura el aporte dietario de proteínas. Estudiando ratas jóvenes con Carlos Bozzini, Rosa Alippi y Margarita Meta en la Facultad de Odontología de la UBA, con apoyo de la F.I.M. ^{9,46,88,106}, fuimos de los primeros en demostrar que esta carencia afecta estructuralmente al esqueleto por *dos caminos diferentes*:

I. *Retrasa armónicamente el desarrollo* general del cuerpo, incluyendo la musculatura y el esqueleto, con lo cual reduce el tamaño y las propiedades 'extensivas' (alométricas, geométricas) de los huesos, que hacen a la *calidad de su diseño* (**Figura 8-2**, columna central), con impacto negativo sobre la rigidez y la resistencia estructurales de los huesos integrados (columna derecha, & **Figura 8-3**).

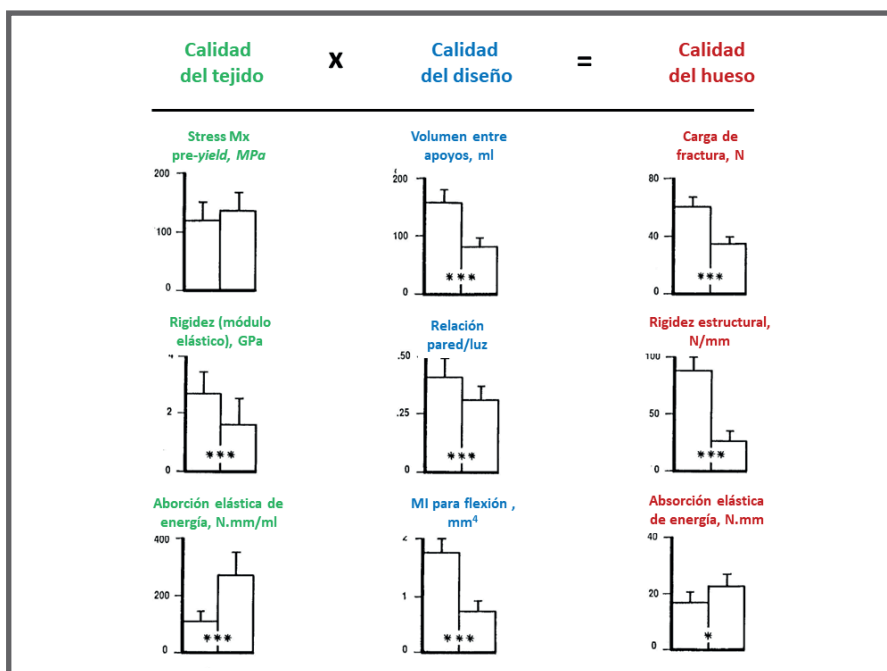


Figura 8-2. Efectos de la restricción proteica sobre la estructura ósea en ratas, distinguiendo los producidos sobre la calidad del tejido, del diseño, y del hueso entero.

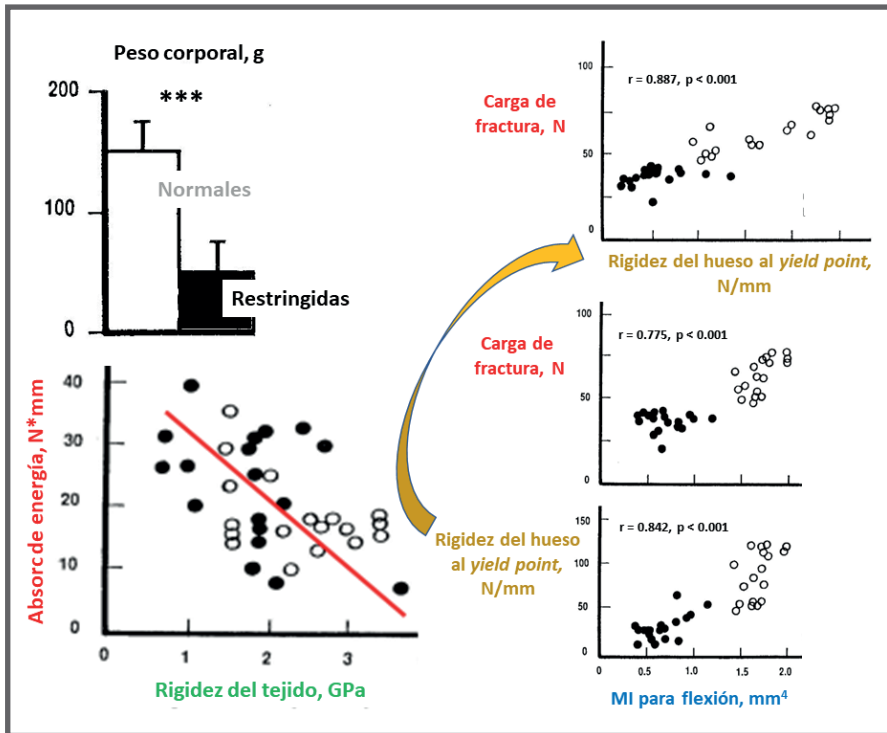


Figura 8-3. Retraso del crecimiento general, deterioro de la rigidez/resistencia diafisaria por los MIs, y aumento de la capacidad del hueso para absorber energía por mayor elasticidad.

II. Retrasa la mineralización del tejido (Figura 8-2, columna izquierda), reduciendo su rigidez y la del hueso entero, y aumentando por eso su capacidad de absorber energía elásticamente al deformarse (columna izquierda, y Figura 8-3, abajo, izquierda). Este efecto podría llegar a predisponer indeseablemente a la producción de fracturas conminutas.

Adicionalmente, demostramos que los efectos de esta restricción son *aditivos* con los de una restricción *calórica*⁸⁸, pero sólo sobre las propiedades óseas 'extensivas' (asociadas alométricamente), y no sobre la calidad mecánica del tejido mineralizado (Figura 8-4).

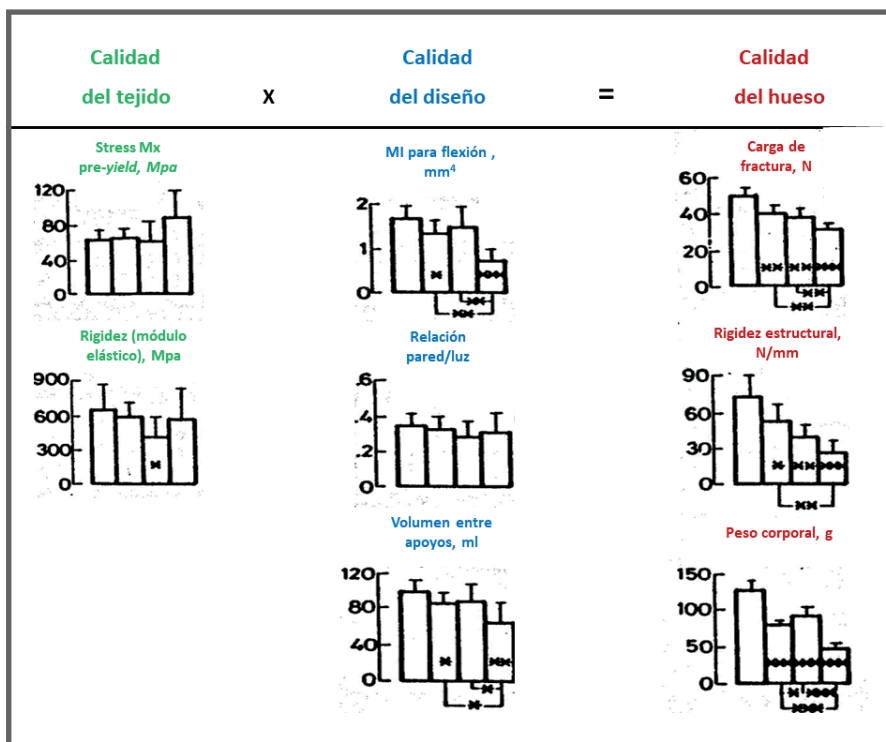


Figura 8-4. Alteraciones del tejido mineralizado, del diseño y de la resistencia de las diáfisis femorales de ratas jóvenes tras una carencia proteica, calórica, o ambas en conjunto.

En síntesis, la restricción proteica severa interferiría con el trabajo del mecanostato por dos razones fundamentales:

1. una inhibición del crecimiento óseo, que dificultaría la adquisición de MIs seccionales adecuados al uso mecánico, además de reducir el *input* mecánico del sistema por inhibición del desarrollo muscular, y

2. una reducción de la mineralización del tejido, que lo tornaría más proclive a deformarse por los estímulos mecánicos usuales.

La **Figura 8-5** esquematiza didácticamente estos efectos.

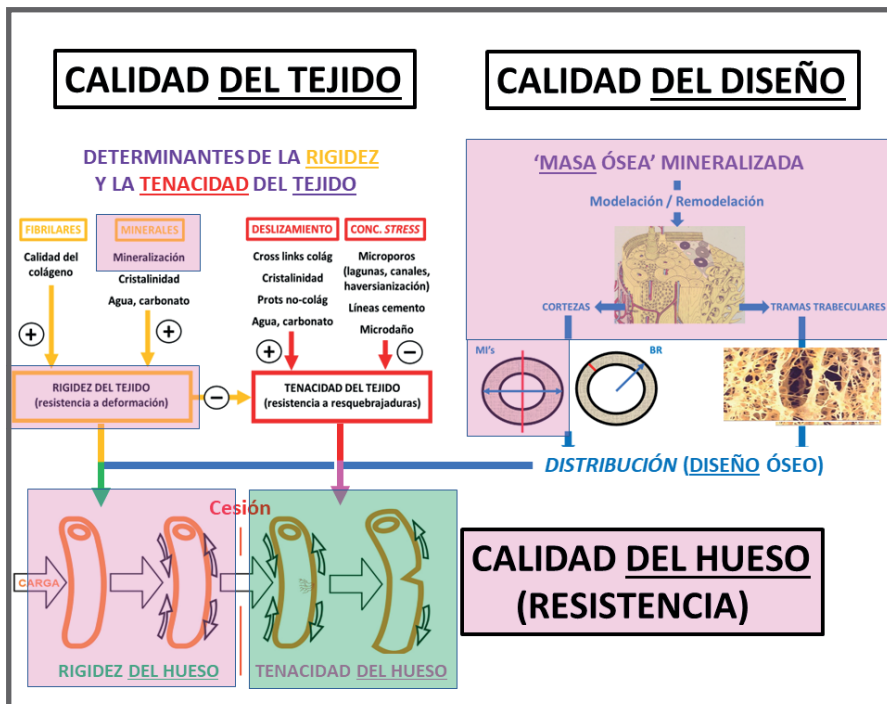


Figura 8-5. Esquemización de los efectos biomecánicos óseos de la restitución del aporte proteico luego de una restricción severa de proteínas en ratas.

c. Efectos tisulares óseos primarios de la carencia de calciferoles

La carencia de calciferoles activos, así como la deficiencia de P o de su absorción intestinal, ocasionan raquitismo en los niños⁷¹ y osteomalacia en los adultos. En esta afección, la producción de colágeno muestra un recambio lento, con un aumento de *cross-links* 'enzimáticos' maduros y una reducción de los glicosaminoglicanos (GAGs) moduladores de la mineralización. Esto retarda el depósito de los cristales, y puede impedir que el proceso se complete. El resultado es una calcificación pobre del tejido, aunque su vida sea más prolongada (**Figuras 3-3, Capítulo 3, y Figura 8-6**). Esto acarrea también una baja relación entre maduración y cristalinidad (tamaño de los cristales) y un aumento de la presencia de minerales en los canalículos, cuyo tamaño crece, y con él, el contenido de agua del tejido. Para colmo, los cristales tienden a depositarse sin respetar su alineación con el eje de deformación, y eso reduce adicionalmente la rigidez del tejido. Estos efectos son, en general, muy dependientes de la edad.

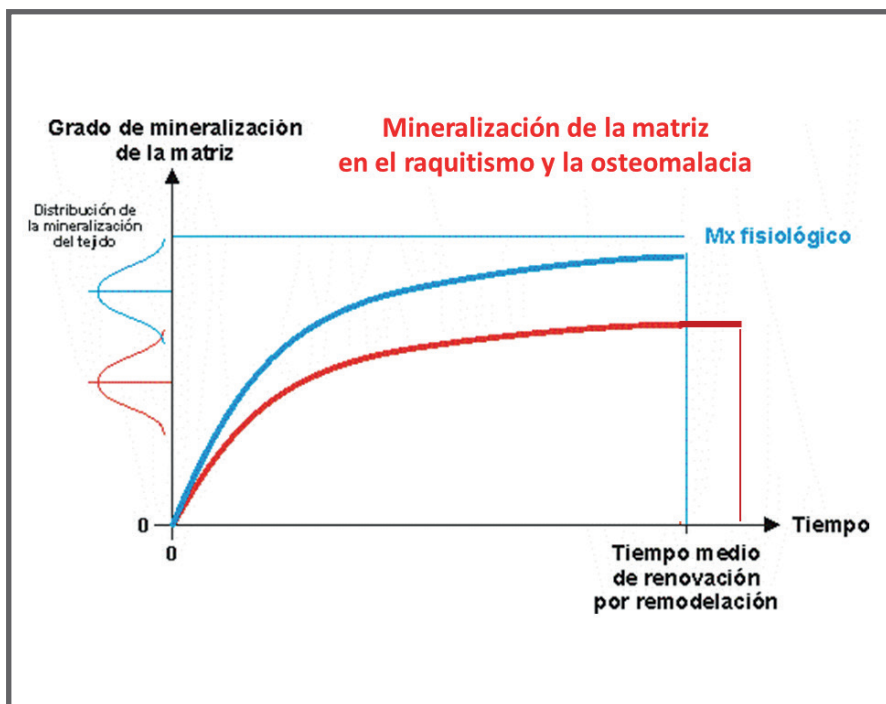


Figura 8-6. Esquema simplificado del enlentecimiento y prolongación de la calcificación del tejido óseo en el raquitismo o la osteomalacia.

Los efectos del raquitismo sobre las propiedades mecánicas del tejido óseo consisten en una *gran reducción de la rigidez* (como demostramos ya en 1985 en fémures de pollo^{6,8} - **Figura 8-7**), y un incremento de su *ductilidad*, que mejora paradójicamente su tenacidad (absorción de energía, columna derecha, centro), favoreciendo su deformación tipo 'rama verde'; y ambas alteraciones se trasladan al hueso entero (**Figura 8-8**). De todos modos, el impacto de estas alteraciones sobre la *resistencia* de los huesos integrados es variable, porque depende

1. del grado de afectación del desarrollo general y osteomuscular, que reduce el tamaño óseo y el *input* del mecanostato;
2. del ensanchamiento metafisario producido, y
3. del grado de *ductilidad* producto de la escasa mineralización del colágeno, que incrementa su capacidad de absorber energía elásticamente antes de la fractura.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

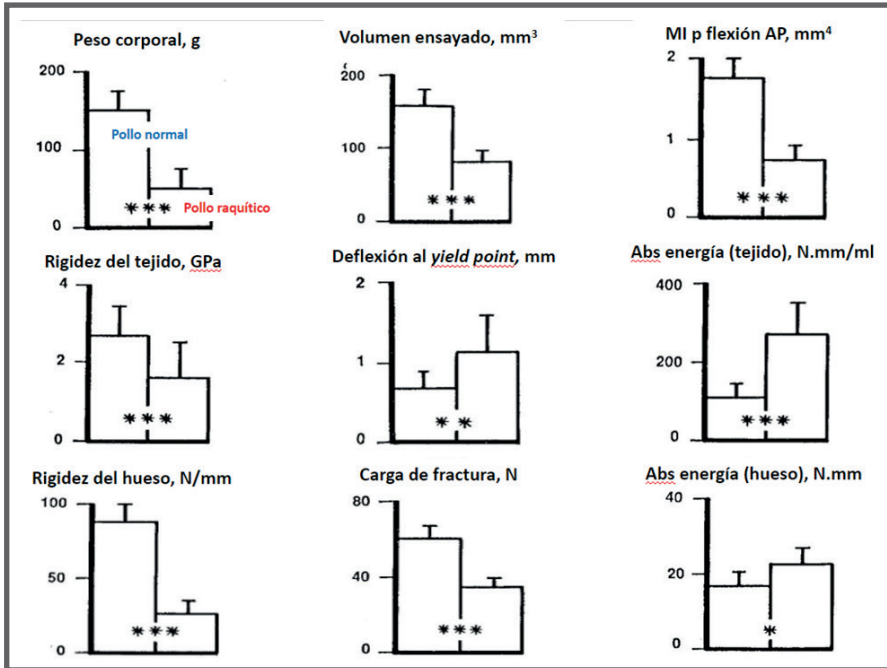


Figura 8-7. Alteraciones de las propiedades mecánicas óseas en pollos raquíticos.

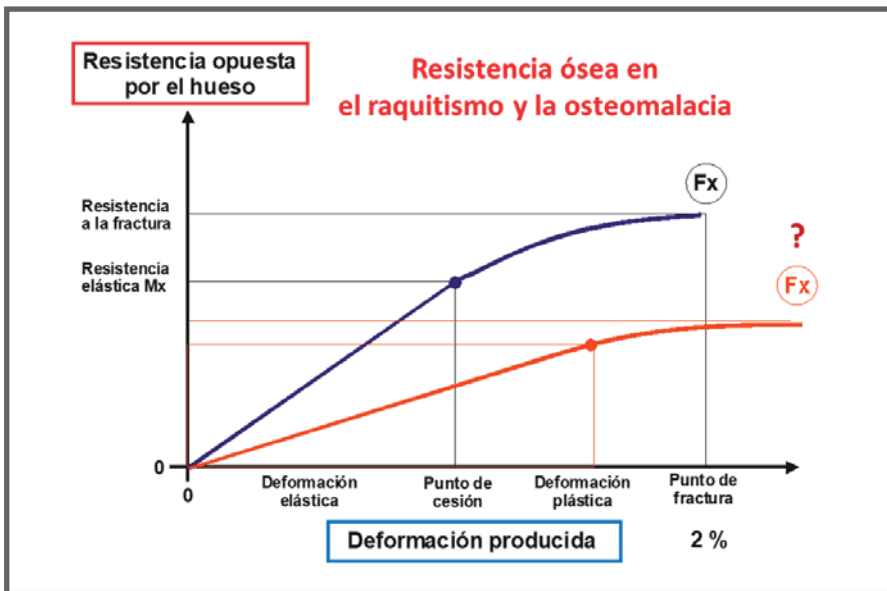


Figura 8-8. Esquema de la curva de 'carga (resistencia) / deformación' que produciría un test destructivo de un hueso raquítico u osteomalácico, comparado con el de un hueso normal.

Por caso, en el estudio referido (**Figura 8-7**), nosotros encontramos una *reducción* de la resistencia ósea. Pero *no* observamos ese efecto en huesos de pollos raquíuticos tratados con el rango completo de dosis de calcitriol (ver más adelante, **Figura 8-48**), como si se tratase de una propiedad *realmente regulada* por el mecanostato. En todo caso, podría o no desarrollarse fragilidad, en la medida en que el mecanostato falle en compensar biomecánicamente la rigidez estructural del hueso mediante un adecuado re-arreglo de su diseño. Esto podría ocurrir debido a los efectos referidos sobre el *setpoint* del sistema (**Capítulo 7**) y sobre la musculatura que determina su *input* (**Capítulo 6**).

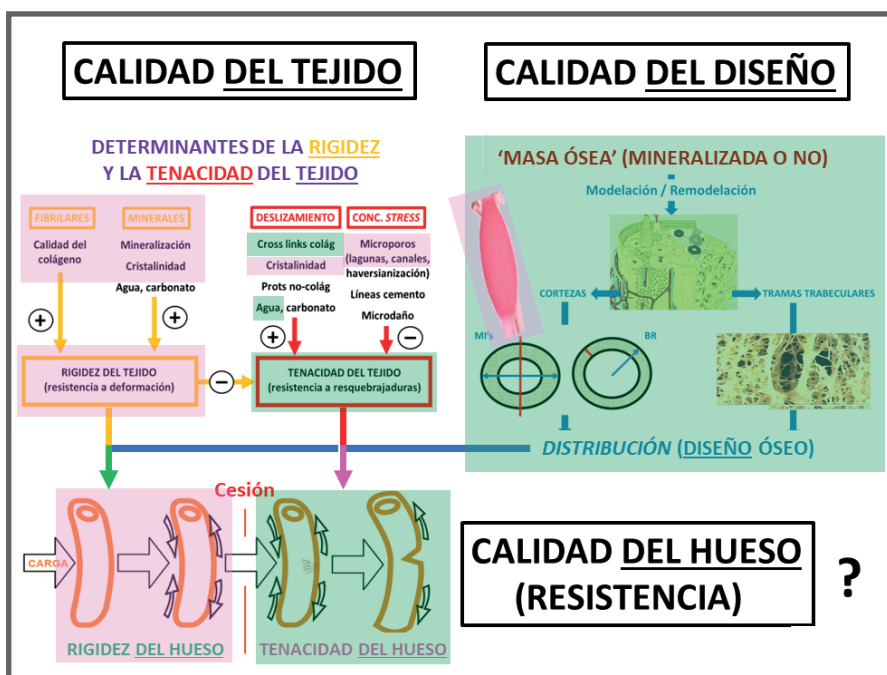


Figura 8-9. Esquema simplificado de los efectos de la carencia de calciferoles sobre las propiedades mecánicas óseas.

d. Alteraciones óseas primarias en la diabetes del tipo 2 sin obesidad (En ratas espontáneamente diabéticas)

Dentro de una colonia de ratas albinas libremente criadas importada de Europa por Bernardo Houssay en 1917, se desarrolló espontáneamente en 1978 una diabetes del 'Tipo 2 no obeso', que dio lugar a una línea bautizada 'eSS', en la Cátedra de Biología de la

Facultad de Medicina de la UNR. Nosotros estudiamos las diáfisis femorales de 20 ratas eSS macho por pQCT y tests mecánicos de flexión, colaborando con Stella M Daniele y Lida Morisoli, quienes analizaron su metabolismo.

Metabólicamente, el estado diabético retrasó el crecimiento y el desarrollo corporal; provocó una hipercalciuria primaria con tendencia a la hipocalcemia, y aumentó los niveles séricos de P, de fructosamina, y de 'sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico' (TBARS), lo que, a su vez, indujo un hiperparatiroidismo reactivo (**Figura 7-3, Capítulo 7, y Figura 8-10**). Todo indica que tanto el déficit de crecimiento como el estímulo de la actividad osteoclástica resultantes habrían contribuido a deteriorar el desarrollo de las propiedades *geométricas* óseas, como se describe a continuación.

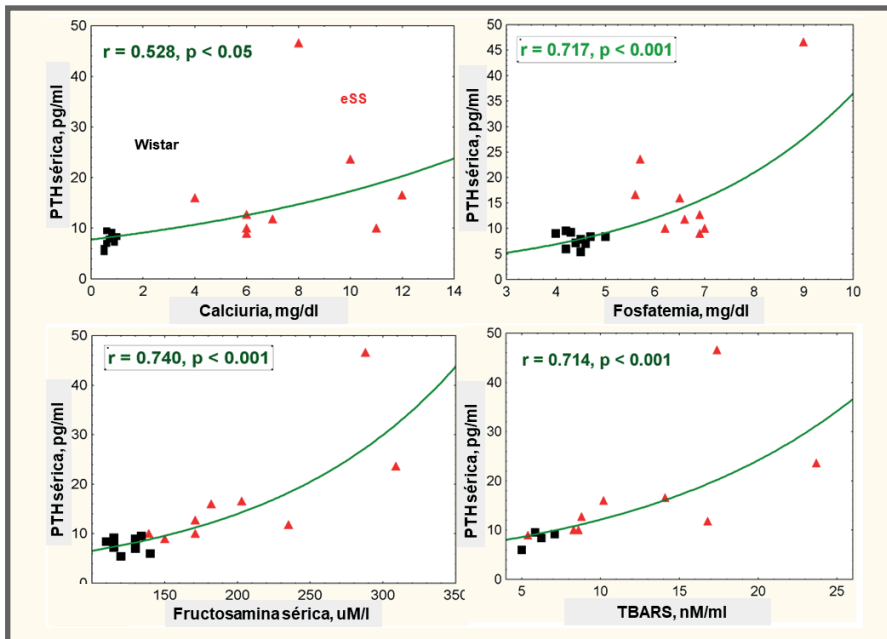


Figura 8-10. Estimulación de la secreción de PTH por el estado diabético 'eSS' en correlación con los metabolismos mineral y glúcido.

La **Figura 8-11** muestra el impacto biomecánico de las disfunciones metabólicas propias de la enfermedad: un retraso del crecimiento esquelético (perímetros periósticos y endo-cortical, CMO cortical), con compromiso de su diseño arquitectónico (MI para flexión). Pero *también muestra efectos que no ofrecen una correspondencia directa*

con ese aspecto del metabolismo: la enfermedad, además de hipermineralizar el tejido óseo (no más de un 3%, pero significativamente), *rigidizó notablemente* tanto al tejido (módulo elástico) como al hueso (rigidez estructural). El balance de estos efectos fue una *reducción* de la resistencia mecánica (carga de fractura) de los huesos, en paralelo con una gran limitación de su porcentaje de resistencia plástica (expresión de su afectada *tenacidad*).

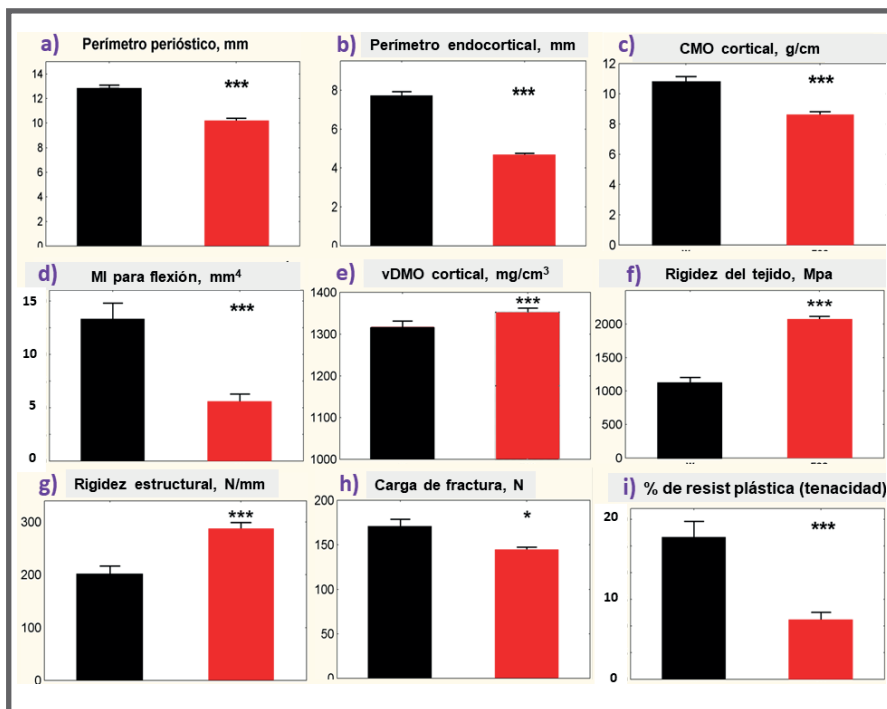


Figura 8-11. Comparación de las variables descriptivas de las propiedades óseas entre las ratas eSS y sus controles eumetabólicas.

En consecuencia, la fragilidad aumentada de estos huesos respecto del control se debe explicar, por un lado, por el menor desarrollo del tamaño óseo y de la aptitud de su diseño para oponerse a la flexión propia del *test* aplicado para fracturarlos; y por otro, por la excesiva rigidización de su tejido mineralizado (*inversa a su tenacidad* - **Figura 2-5, Capítulo 2**), que los habría tornado demasiado quebradizos hacia el final de su proceso de fractura.

La excesiva rigidización del tejido *no podría* explicarse completamente por el modesto incremento de la vDMO cortical. De hecho, la correlación

entre ambas variables ofrece un significado estadístico pobre, con bajo coeficiente de determinación ($R^2=0.20$; **Figura 8-12**, arriba, izquierda). Alternativamente, el estudio permitió proponer otras *causas primarias adicionales* de esa alteración, de *origen* metabólico, pero de *naturaleza* microestructural. Entre ellas, destaca la llamada 'actividad anti-oxidante total' del suero (TAS), como determinante directo (negativo) de la rigidez del tejido (módulo elástico - derecha, arriba). Esta correlación señala a las alteraciones del metabolismo oxidativo propias de la falta del efecto insulínico como *determinantes directos 'no minerales' de la intensidad y de los defectos de la mineralización del tejido* sobre su rigidez y sobre su tenacidad. Ya hemos señalado, a este respecto, la relevancia de los *cross-links* del colágeno y la participación de los 'productos finales avanzados de la glicación' (AGEs) en su arreglo macromolecular (**Capítulo 2**). Los AGEs no dependen de reacciones enzimáticas como otros constituyentes de los *links*, sino de la reducción directa de un azúcar reactivo, que se combina con grupos amino libres de las fibrillas de colágeno. Lo importante aquí es que la acumulación de AGEs *rigidiza la red de colágeno* limitando el deslizamiento intermolecular de las fibrillas (menor ductilidad), y de esa manera *reduce la tenacidad* del tejido y del hueso, al que torna más quebradizo.

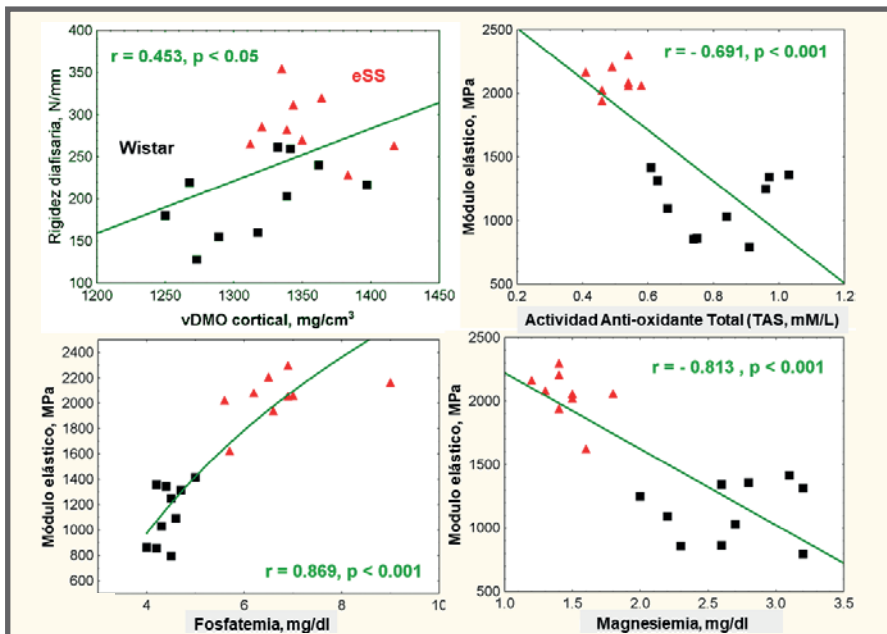


Figura 8-12. Correlaciones de la rigidez diafisaria con la vDMO cortical, y de la rigidez del tejido con indicadores de los metabolismos oxidativo y mineral.

Como prueba de esa interpretación, la **Figura 8-13** muestra que la baja actividad anti-oxidante total (TAS) en las ratas eSS reduce la capacidad de los huesos para soportar deformación plástica (arriba, izquierda); y que esa limitación incide sobre la manifestación de la resistencia total de los huesos (arriba, derecha), con mejor ajuste estadístico que el que muestran como determinantes los MIs seccionales (abajo, izquierda). Así, es posible demostrar una influencia negativa de la TAS sobre la resistencia de los huesos en las ratas eSS.

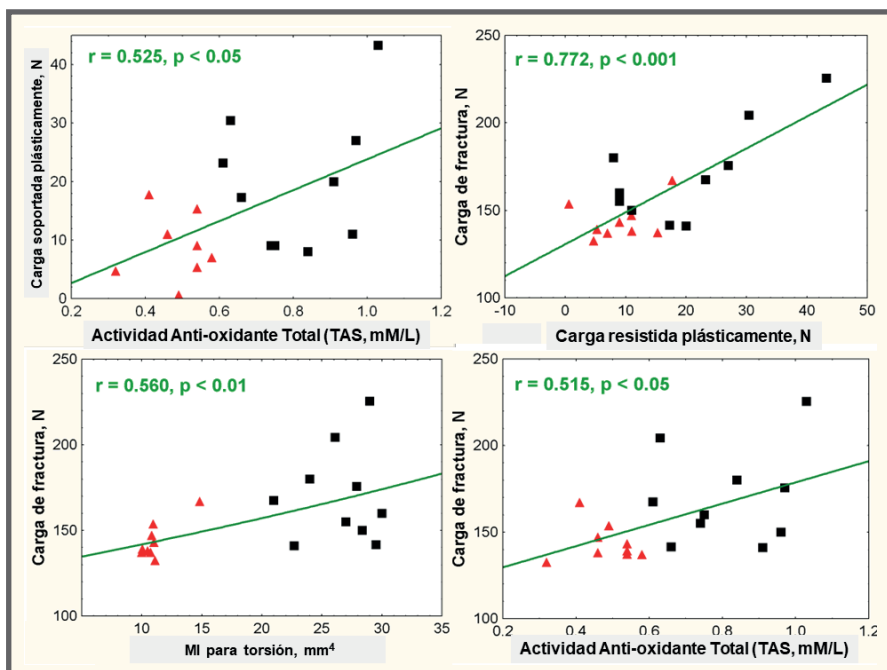


Figura 8-13. Correlaciones entre la capacidad de carga de los huesos y la actividad anti-oxidante (TAS) del suero.

Con toda probabilidad, la intensidad de estos efectos fue suficiente para *superar la capacidad del mecanostato* para neutralizarlos, por una o ambas razones:

1. porque el desarrollo geométrico de los huesos, necesario para mejorar su diseño, estaba dificultado por las alteraciones metabólicas propias de la enfermedad, y/o
2. porque la excesiva rigidez del tejido (opuesta a la manifestación de las deformaciones usuales) habría reducido el *input* del sistema a

valores mucho menores que los que hubieran disparado su respuesta modelatoria ganadora de tejido en condiciones normales. (Figuras 5-2 hasta la Figura 5-8, Capítulo 5).

La Figura 8-14 esquematiza la doble cadena de efectos involucrados en estas alteraciones, en los que *no aparece sugerida* una participación específica relevante del mecanostato.

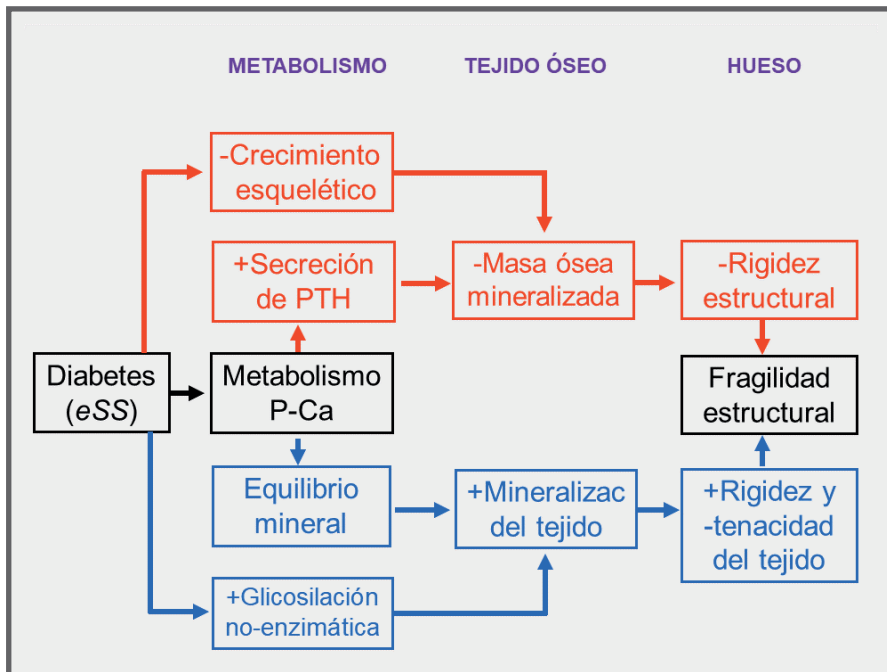


Figura 8-14. Representación del doble mecanismo metabólico patológico de la alteración primaria de la resistencia ósea por el estado diabético en las ratas eSS.

La Figura 8-15 esquematiza en forma simplificada el impacto mecánico que todos estos efectos ejercen sobre el tejido óseo y los huesos integrados en estos animales.

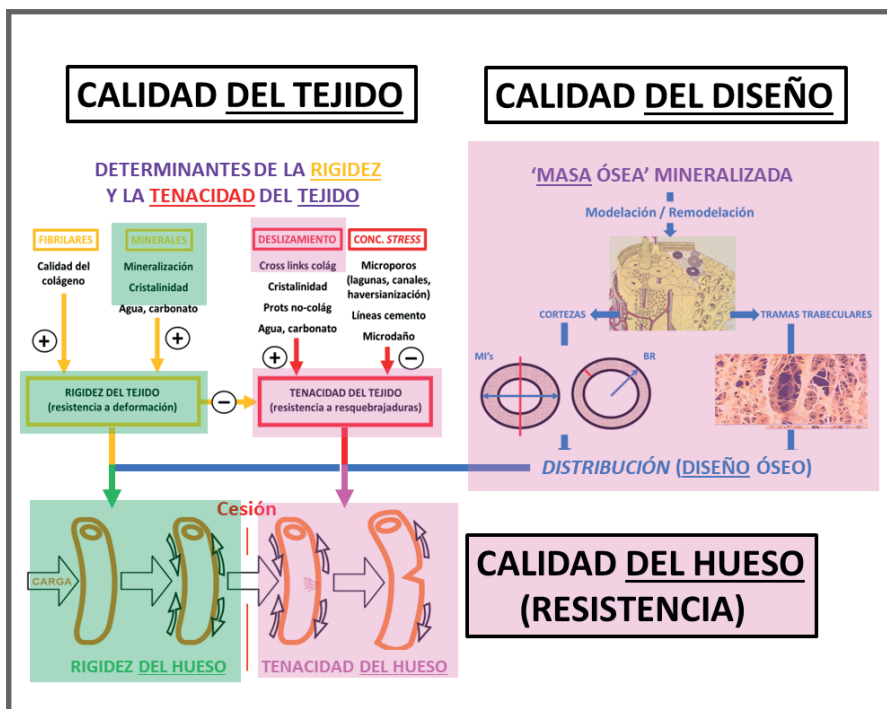


Figura 8-15. Representación simplificada de los efectos estructurales y mecánicos causados por el estado diabético en las ratas 'eSS'.

e. Alteraciones tisulares óseas primarias en la hipofisectomía

La falta de GH puede afectar la constitución del tejido óseo si se produce a muy temprana edad. Así lo verificamos en 20 ratas jóvenes hipofisectomizadas en Charles River (USA), tratadas o no con rhGH⁵³ por Sara Feldman. En relación con controles sanas, en las ratas Hx se deterioró la masa y el diseño de las diáfisis, en paralelo con la masa muscular (peso del gastrocnemio; **Figura 8-16**, abajo). Llamativamente, la rigidez (módulo elástico) del tejido óseo fue *incrementada* por efectos microestructurales *ajenos a la mineralización* (vDMO cortical), que, paradójicamente, *disminuyó*. Las curvas de 'distribución/calidad' (d/c) se afectaron en sentido catabólico, mostrando muy bajos valores de MIs (arriba).

La combinación de esos efectos redujo la rigidez, la tenacidad y la resistencia de los huesos enteros, sugiriendo una participación muy poco eficiente, si acaso, del mecanostato. La tenacidad, no asociada

al deterioro muscular, se redujo. Posiblemente, eso habría ocurrido por un retraso del *turnover* del colágeno, con aumento del diámetro de las fibras y del tamaño de los cristales, por efecto del déficit de otras hormonas hipófiso-dependientes (tiroideas, prolactina, etc.); pero ese aspecto del estudio no pudo ser investigado.

El tratamiento de esas ratas con rhGH a las dosis ensayadas mejoró significativa pero incompletamente esos deterioros osteomusculares, manteniendo la proporcionalidad hueso/músculo normal con cierto efecto dosis-respuesta, aunque a valores de ordenadas muy bajos (recuperación muy incompleta; **Figura 8-16**, abajo). Sin embargo, no evitó la desmineralización ni la rigidización del tejido, ni la curiosa reducción de la tenacidad de los huesos, según muestra el esquema general de sus efectos expuesto en la **Figura 8-17**.

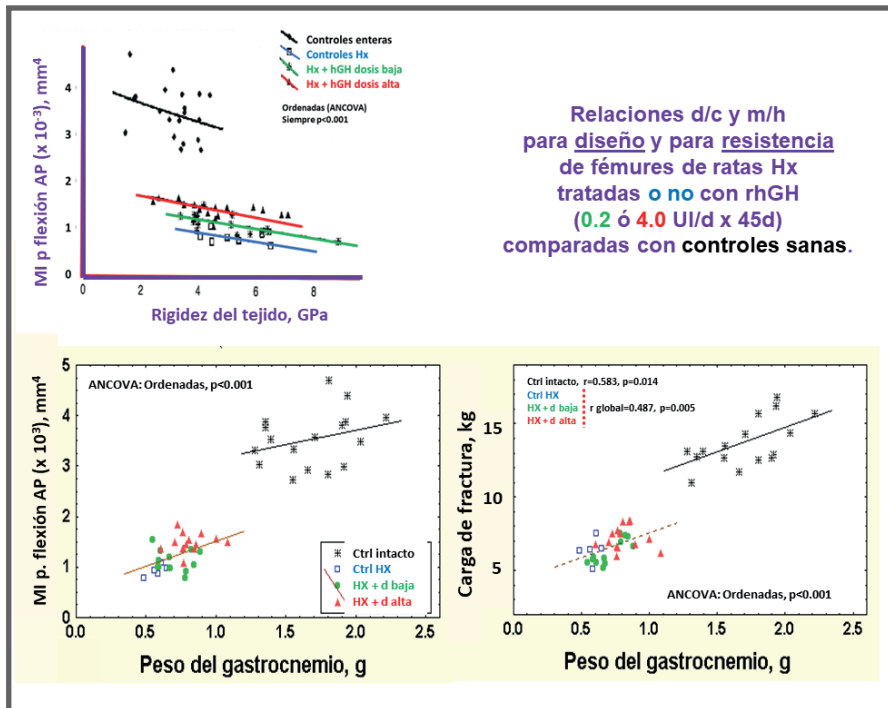


Figura 8-16. Relación d/c y relaciones h/m para diseño y para resistencia observadas en fémures de ratas jóvenes Hx tratadas o no con rhGH.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

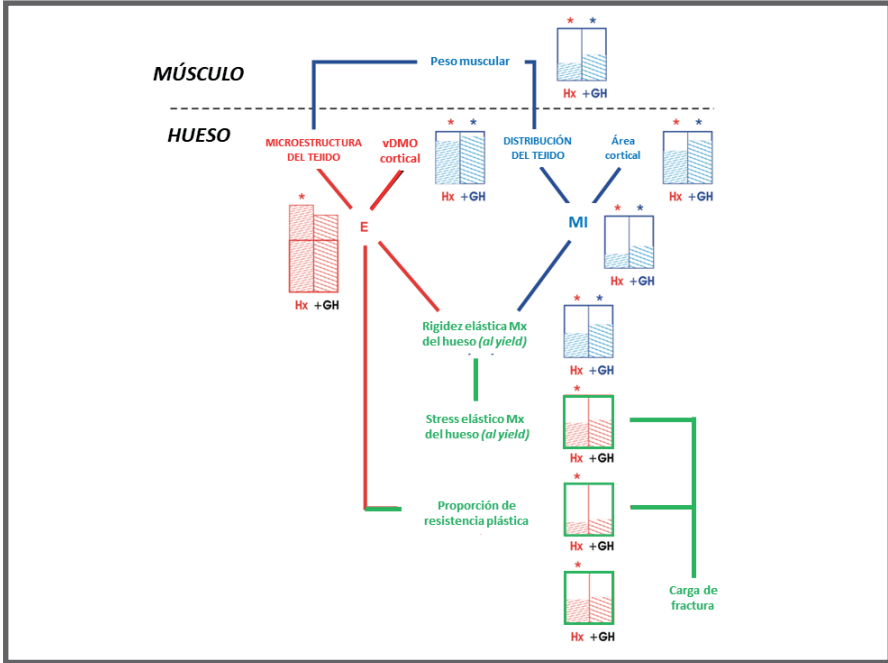


Figura 8-17. Esquema que representa la cadena de efectos de la HX, y del tratamiento sustitutivo con GH a la dosis más alta ensayada, sobre todas las variables estudiadas.

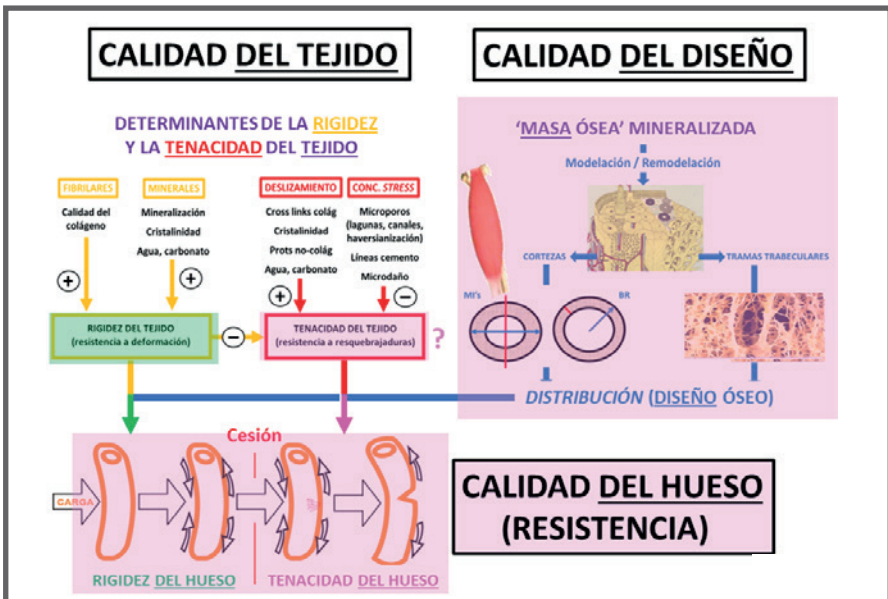


Figura 8-18. Esquema que muestra los efectos osteomusculares de la falta de GH (no sustituida) por hipofisectomía temprana en fémures de rata.

La **Figura 8-18** resume estos efectos, insertándolos sobre el esquema de la **Figura 4-2** del **Capítulo 4**.

Estos hallazgos, a pesar de la complejidad de su interpretación, corroboraron parcialmente el propuesto efecto agonista de la GH sobre la estructura ósea y sobre la masa (fuerza) muscular en forma proporcionada a como lo observamos en humanos (**Figura 7-43, Capítulo 7**). Pero, de cualquier manera, los efectos óseos estructurales de la Hx condicionaron en forma *primariamente desfavorable* el control del diseño óseo por el mecanostato, y por esa razón se los discute aquí.

f. Alteraciones tisulares óseas primarias en insuficientes renales hemodializados

Además de la perturbación sistémica que induce sobre el *setpoint* del mecanostato (**Capítulo 7**), la insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (HD) provoca una afección del metabolismo mineral y óseo internacionalmente definida como 'enfermedad del mineral óseo relativa a la IRC' (en inglés: *CKD-MBD*), que produce una fragilidad ósea predominante en los arreglos corticales. Las alteraciones microestructurales del tejido óseo, en estos casos, son muy heterogéneas, distinguiéndose al menos tres formas primarias de afectación:

1. la llamada *osteítis fibroquística*, producto del hiperparatiroidismo crónico reactivo a la tendencia a la hipocalcemia,
2. la *osteomalacia* (ya referida), derivada de la incapacidad renal de producir calcitriol, pudiendo existir casos combinados, y
3. una poco común *adinamia* ósea (recambio óseo extremadamente reducido, por afectación masiva importante de las células óseas).

De todos modos, nosotros proponemos que la *fragilidad* propia de la CKD-MBD *no dependería de la etiología de la IRC*, ni siquiera de la naturaleza de la patología ósea involucrada; sino de los cambios *efectivamente producidos* en la calidad mecánica y la distribución espacial del tejido óseo (que *no son* evaluables densitométricamente, pero pueden aproximarse empleando pQCT). Esto comprendería, en conjunto, la *combinación variable* del estado urémico, el hiperparatiroidismo, la osteomalacia, la adinamia ósea, y la hipoactividad física, como *perturbadores independientes* del trabajo regulatorio del mecanostato.

A partir de esa presunción, nosotros evaluamos por pQCT los sitio estándar de las tibias (**Figura 3-9, Capítulo 3**) de 82 hombres y mujeres pre- y post-MP hemodializados crónicos de diversas etiologías, no-paratiroideotomizados, del Servicio de Diálisis y Transplantes del Hospital del Centenario de Rosario. En colaboración con Irene Grappiolo y Sara Feldman, analizamos los Z-scores de sus datos contra una referencia de 239 controles sanos, y los correlacionamos con su grado de actividad física (GAF) evaluado por un cuestionario *ad-hoc*. Además, en una sub-muestra de 22 individuos, evaluamos también su asociación con la actividad sérica de la enzima TRAP-5b, un indicador específico de la actividad osteoclástica.

En contraste con las diferencias de afectación trabecular/cortical reportadas por otros, la expresión en términos de Z-scores de la referencia que utilizamos aquí nos permitió mostrar *deterioros similares* de los dos tejidos en los 3 grupos. Se muestran los cambios en la vDMO trabecular (**Figura 8-19**) y en el área cortical tibioperonea (**Figura 8-20**), corroborados por el respeto de la relación *Tb/Ct* (versión 4%-vs-14%, **Figura 8-21**). El indicador de calidad del tejido, la vDMO cortical, mostró un deterioro similar, muy significativo (**Figura 8-22**), que no es posible atribuir con seguridad a un aumento de la microporosidad, a una osteomalacia, o a ambos. En todos estos casos, los datos se asociaron *directamente con el GAF e inversamente con la actividad sérica de TRAP-5b*.

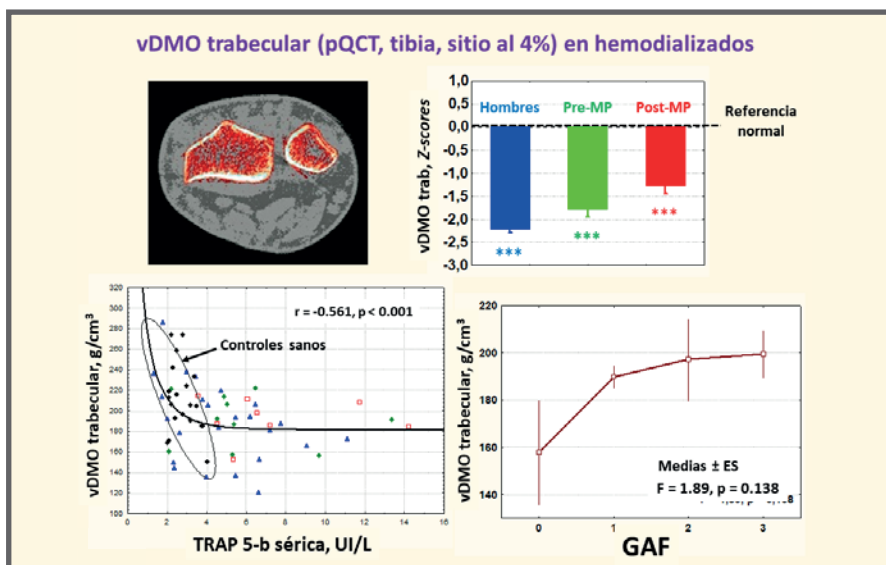


Figura 8-19. Alteración de la vDMO trabecular tibial en hemodializados crónicos, y su relación con su actividad sérica de TRAP 5-b y con su grado de actividad física (GAF).

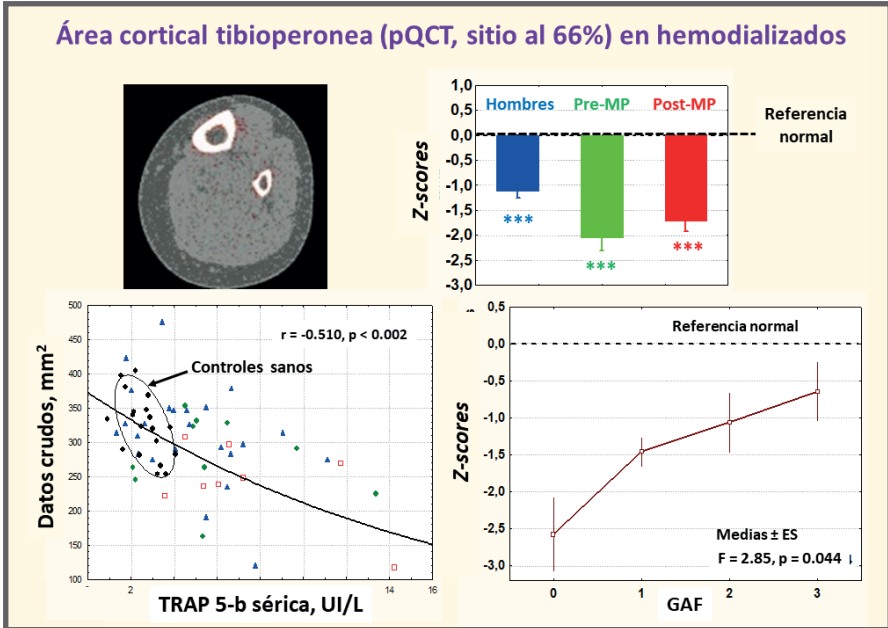


Figura 8-20. Alteración del área cortical tibioperonea en hemodializados crónicos, y su relación con su actividad sérica de TRAP 5-b y con su GAF.

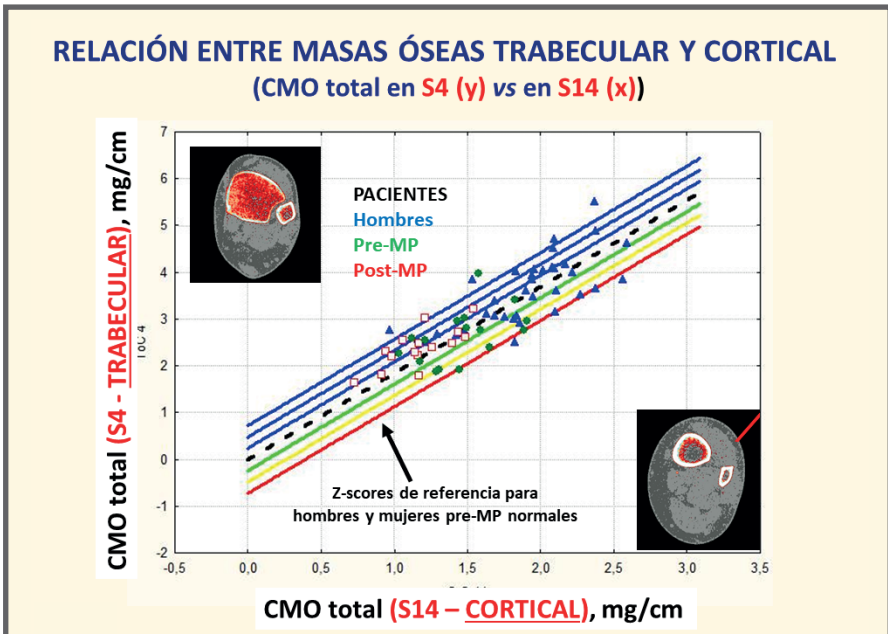


Figura 8-21. Correlación 'Tb/Ct' tibial en hemodializados crónicos, graficada contra su referencia normal Z-scorizada.

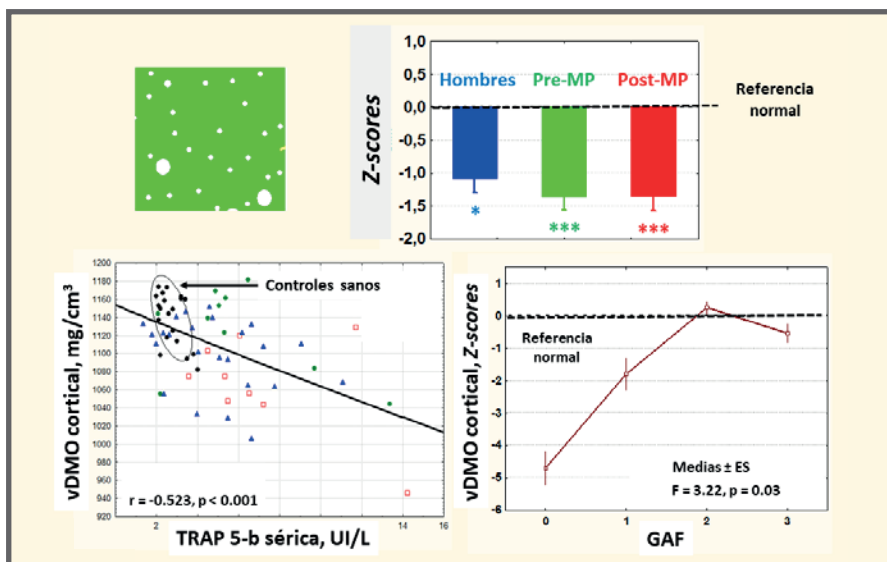


Figura 8-22. Alteración de la vDMO cortical tibial en hemodializados crónicos, y su relación con su actividad sérica de TRAP 5-b y con su GAF.

Los indicadores geométricos *no regulados* por el mecanostato: perímetros perióstico y endocortical, espesor cortical, *buckling ratio* (Figura 8-23), acompañaron esos efectos, y mostraron asociaciones similares a las mencionadas, aunque menos ajustadas.

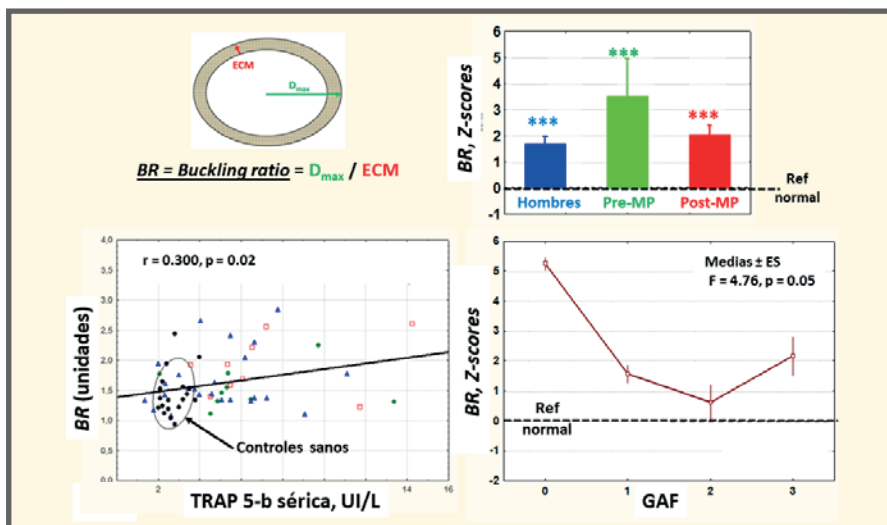


Figura 8-23. Alteración del buckling ratio tibial distal en hemodializados crónicos, y su relación con su actividad sérica de TRAP 5-b y con su GAF.

En contraste, los indicadores geométricos *regulados* por el sistema, como los MIs, *no lo hicieron*, mostrando sólo correlaciones negativas con la TRAP-5b, que no respetaron la posición de los datos de los controles (**Figura 8-24**).

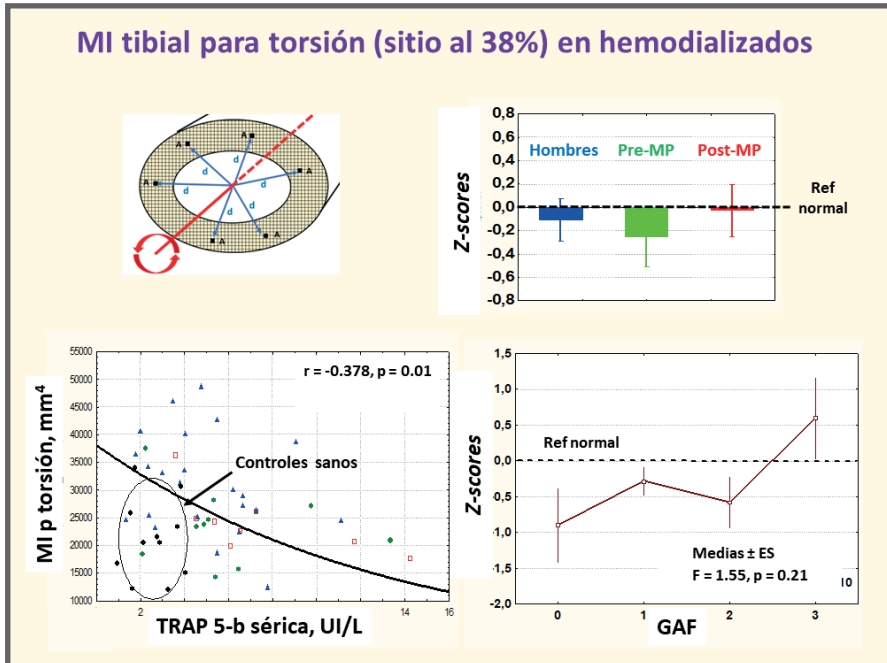


Figura 8-24. Alteración del MI tibial para torsión en hemodializados crónicos, y su relación con su actividad sérica de TRAP 5-b (que no incluyó a los controles) y con su GAF.

Notablemente, las relaciones d/c mostraron un desplazamiento de *parte* de los datos a la izquierda de las gráficas (**Figura 8-25**). En esos casos (no en los demás), se evidenció una reducción de la vDMO sin compensación 'mecanostática' por un aumento de MIs, especialmente en los hombres y en las mujeres post-MP. Además, sus *residuales* (análogos a sus Z-scores para el caso) correlacionaron negativamente con la TRAP-5b y positivamente con el GAF en forma muy ajustada.

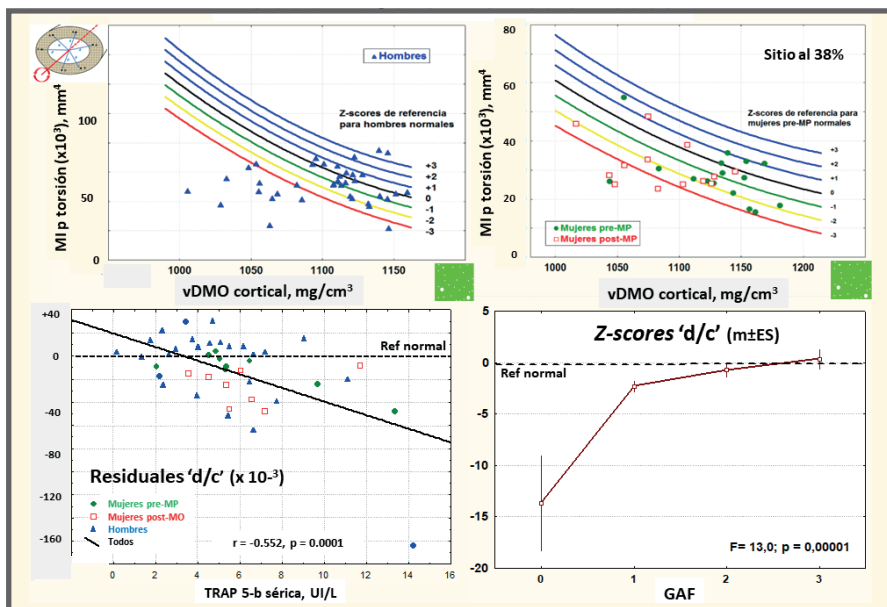


Figura 8-25. Relaciones d/c (MI vs vDMO cortical) de hemodializados crónicos vs sus referencias normales Z-scorizadas, y correlación de sus residuales con su actividad sérica de TRAP 5-b, y con sus Z-scores con su GAF.

En consonancia con estas observaciones, los Z-scores de los pacientes respecto de las relaciones h/m de referencia (mostrada para el área cortical tibioperonea en la **Figura 8-26**) fueron visiblemente menores para los pacientes, especialmente los hombres y las mujeres post-MP.

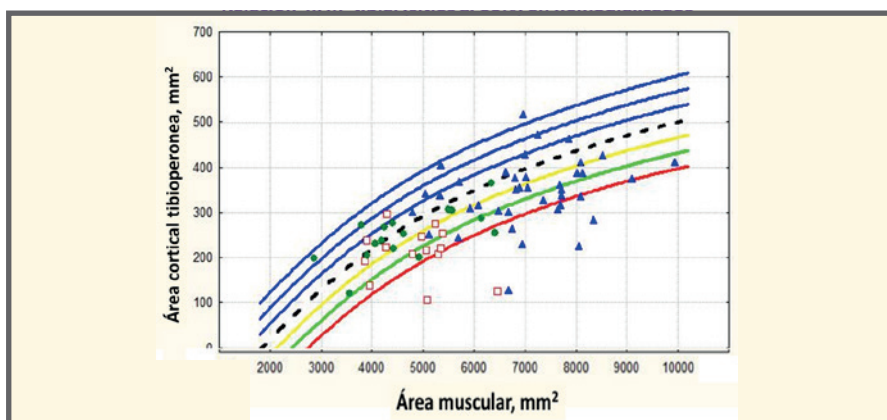


Figura 8-26. Relación h/m para masa (área cortical tibioperonea) de hombres y mujeres pre- y post-MP hemodializados crónicos graficada contra su referencia normal Z-scorizada.

Los datos permiten proponer, con cierto correlato biomecánico inédito, que

- Pese a haberse analizado los datos en función del recambio óseo o de la actividad física, y no de la diversidad etiopatogénica de las enfermedades causales de la IRC, las diferencias encontradas entre grupos fueron significativas y congruentes. Esto apoya la idea anticipada de que el impacto de la *CKD-MBD* sobre la estructura ósea depende, más que de la enfermedad causal, de la clase de alteración efectivamente producida en la masa, la calidad o la distribución del tejido mineralizado.

- La única objeción a esa propuesta sería que la pQCT no distingue si la osteopenia cortical que ella diagnostica deriva de una microporosidad aumentada o de una osteomalacia; pero la osteomalacia es una patología de incidencia relativamente poco frecuente en la osteopatía propia de la *CKD-MBD*.

- La conocida predominancia de fracturas 'corticales' en estos pacientes no se debería a una *diferencia relativa de afectación* de esos sitios, sino al ya comentado *mayor impacto mecánico del efecto nocivo cuando se ejerce sobre el cortical (Capítulo 7)*.

- A propósito del cortical, la variable analizada que mejor se asoció con los determinantes analizados (TRAP-5b y GAF) fue su vDMO, un indicador con alto correlato biomecánico y con impacto sobre la resistencia a cualquier tipo de deformación, *no controlado por el mecanostato*.

- El comportamiento dispar de los Z-scores de las relaciones d/c de los pacientes, y sus asociaciones metabólicas y mecánicas, pueden cuantificar en qué medida la respuesta modelatoria del mecanostato al uso cotidiano (expresada por los MIs) fue afectada por la *combinación de efectos* derivados de la intensidad de esa estimulación; de la deformabilidad del tejido óseo, y de la integridad de las células del sistema. Esto permitiría evaluar un importante determinante del riesgo de fractura en sitios corticales, desde un punto de vista inédito.

- Pese a que parte de los pacientes no mostraron una buena relación h/m, al menos respecto de la masa ósea, las correlaciones de los datos con el GAF señalan, en general, a la *actividad física* como un recurso terapéutico relevante para el mantenimiento de todos los indicadores óseos estudiados en estos pacientes; especialmente para prevenir peligrosos incrementos del *buckling ratio*.

g. Alteraciones tisulares óseas primarias en enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial (ECRM)

Las 'enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial' (ECRM) son trastornos genéticos raros que alteran la producción celular de energía de distintas formas, produciendo variados cuadros clínicos, generalmente con trastornos neurológicos importantes, y con afectación frecuente de los huesos y de varios de los sistemas endocrinos que los afectan sistémicamente. El análisis del impacto esquelético que producen esas patologías está poco estudiado, y en su mayor parte se refiere a alteraciones displásicas, o a déficits de masa mineralizada por efectos sobre osteoblastos u osteoclastos. No están referidas modificaciones microestructurales del tejido, pero hay indicios de que puede incrementarse su mineralización.

Dentro del contexto de este libro, el análisis de las manifestaciones óseas de estas afecciones podría simplificarse, estudiando por pQCT las alteraciones producidas sobre los parámetros medibles y sobre las relaciones d/m, d/c y h/m. Podemos proponer que, *por encima* de las alteraciones displásicas, de las cuales no nos ocuparemos aquí, cualquier ECRM podría ejercer sólo o poco más que *dos efectos osteomusculares primarios*, con diferente etiopatogenia, pero con impactos interrelacionados:

1. una reducción paralela del crecimiento óseo y muscular (doble efecto *alométrico* esperable), y

2. una hiper-mineralización (rigidización, reductora de la tenacidad) del tejido óseo, que, en salud, se evita coordinando el trabajo celular de modo de remodelarlo 'en tiempo y forma'.

Hace pocos años, corroborando esa suposición, describimos en forma original el referido 'patrón doble único' de afectación musculoesquelética para un grupo heterogéneo de 12 adultos portadores de ECRM, comparados con 239 controles sanos, en colaboración con Anna Middleton y Craig Munns, del Hospital de Niños de Westmead (NSW, Australia), según el diseño mostrado en la **Figura 8-27**.

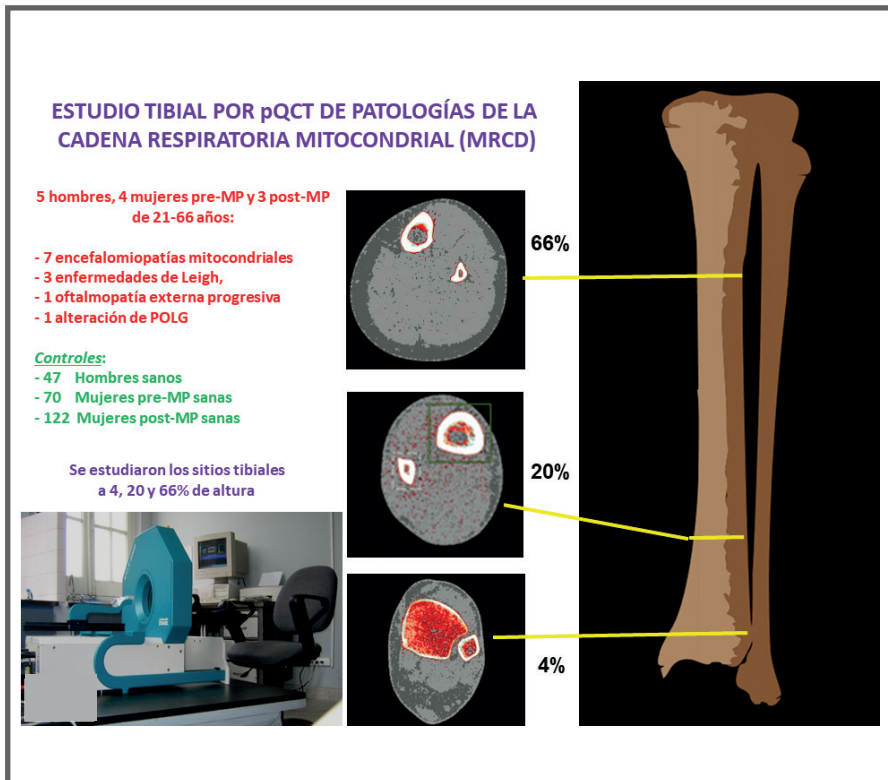


Figura 8-27. Diseño del estudio osteomuscular de 12 pacientes portadores de 'enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial' (ECRM).

Respecto de sus controles sexuales, los pacientes tenían menor desarrollo óseo (perímetros perióstico y endocortical; **Figura 8-28**) y muscular (área muscular de pantorrilla; **Figura 8-29, izquierda**) que sus controles por sexo, aunque guardando proporciones alométricas osteomusculares normales (relación h/m de Schiessl; derecha).

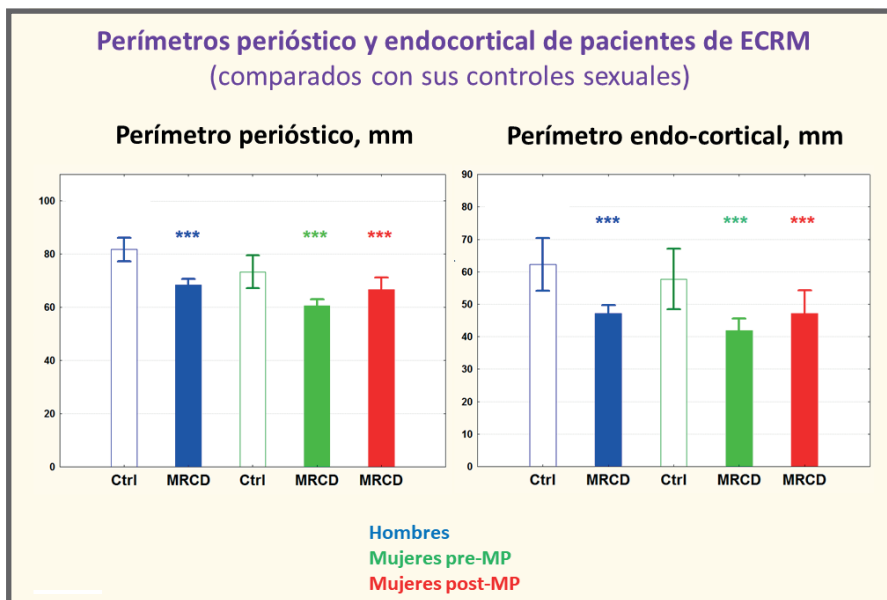


Figura 8-28. Comparación de los perímetros perióstico y endocortical de los pacientes de ECRM con los de sus controles por sexo.

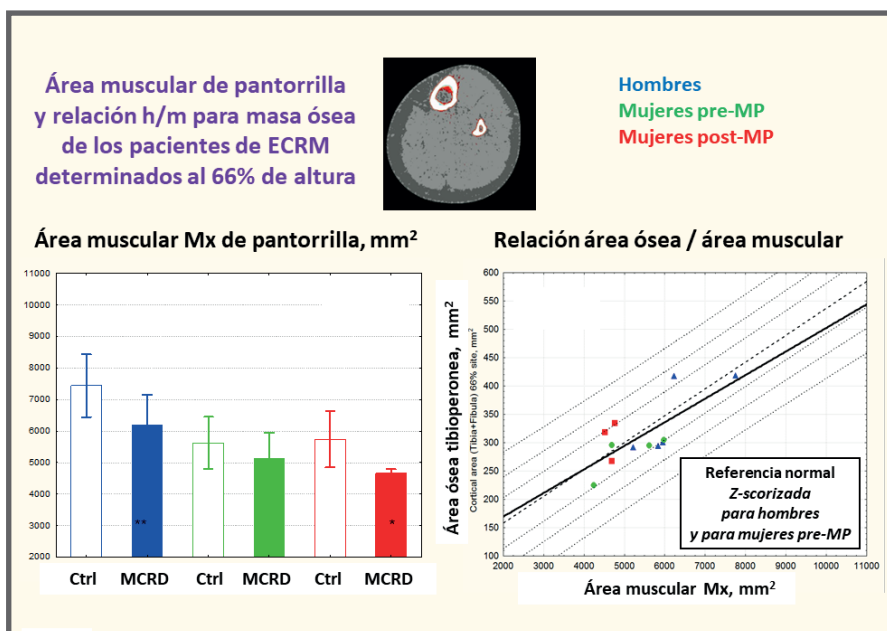


Figura 8-29. Área muscular de la pantorrilla de los pacientes de ECRM y sus controles por sexo, y relación h/m de Schiessl, para la masa ósea tibioperonea.

Sin embargo, también mostraban el tejido óseo altamente mineralizado (lo que lo tornaría más rígido, y seguramente menos tenaz, que el normal; **Figura 8-30**, izquierda). En congruencia con lo mostrado por la asociación negativa 'd/c' entre MIs y vDMO cortical (esbozada arriba), los MIs fueron bajos (derecha). Esta apoyaría, indirectamente, el papel de la hipermineralización rigidizante del tejido como un posible *determinante primario* de una pobre reacción modelatoria compensadora por parte del mecanostato, por reducción mecánica de su *input*.

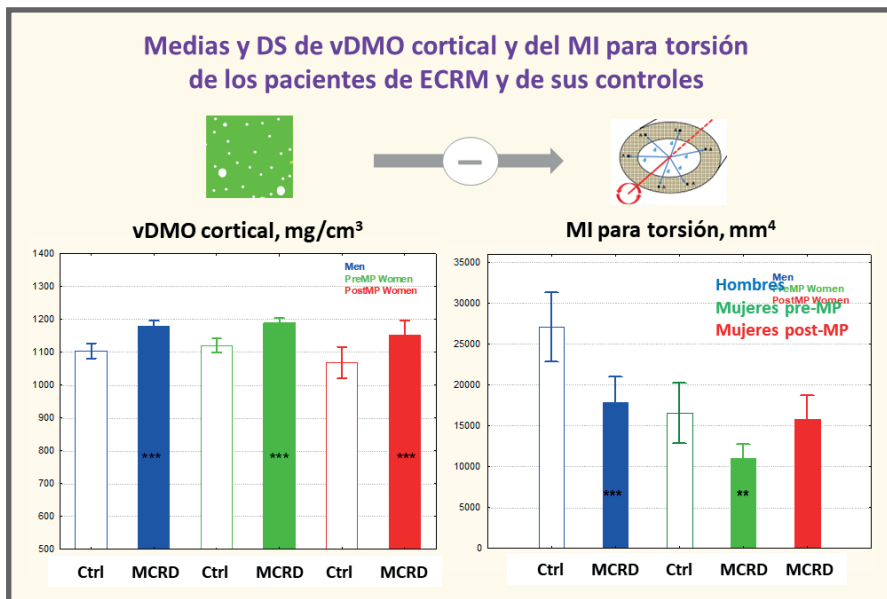


Figura 8-30. vDMO cortical y MI para torsión de las tibias de los pacientes de ECRM y de sus controles.

Las 'verdaderas relaciones' entre MI y vDMO cortical (curvas d/c - **Figura 8-31**, izquierda) mostraron que los MIs respetaron su *patrón normal*; aunque lo hicieron a valores sugestivamente mucho más altos de vDMO y más bajos de MIs que los de sus controles. Esto planteó la cuestión de si la escasa compensación modelatoria de los MIs evocada por el mecanostato en esas condiciones era compatible o no con la producida normalmente. Las curvas d/m (derecha) aclararon esa incógnita, mostrando que la aparente satisfacción de la relación d/c a los valores referidos de ambas variables no fue suficiente para evitar un rendimiento demasiado bajo de la traducción del tejido (área) cortical disponible en valores de MIs comparables a los de los controles.

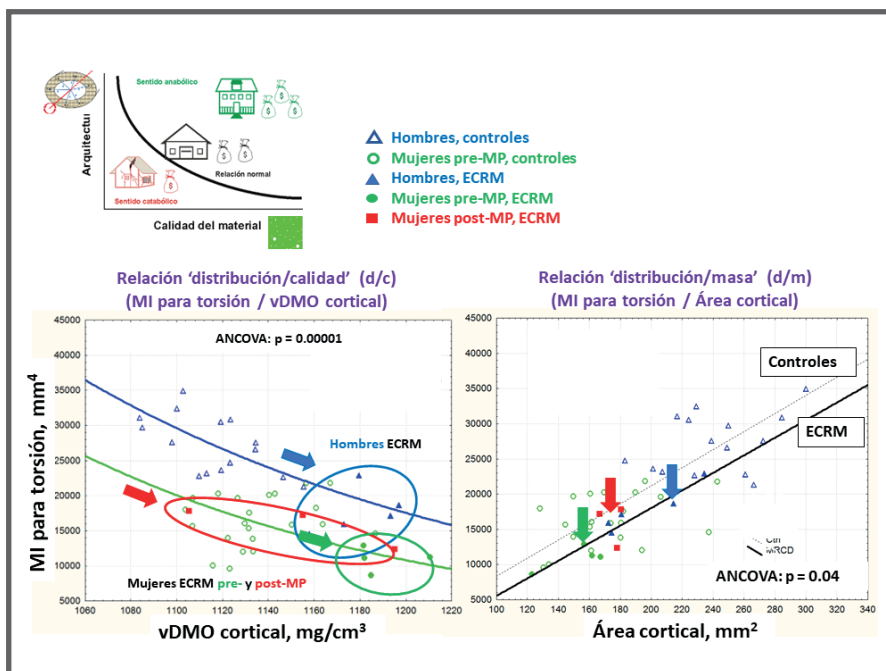


Figura 8-31. Relaciones d/c y d/m de los pacientes de ECRM y de algunos de sus controles sexuales.

Esto sugiere que las ECRMs producirían un *aumento primario de la vDMO cortical* con una reducción concomitante de los MIs, en consonancia con el signo de las relaciones d/c, pero *no con la magnitud de su expresión*. Así, los bajos MIs de los pacientes podrían atribuirse sólo en parte (si acaso) a la alta vDMO del tejido. En ese caso, el resto de la variación negativa de los MIs quedaría determinado por el *retardo general del crecimiento musculoesquelético* que la enfermedad también induce.

Respecto del impacto de esas alteraciones sobre la resistencia de los huesos estructurados, los pacientes también mostraban bajos valores de BSIs (**Figura 8-32** - se muestra el de torsión), determinados por los también bajos MIs (que constituyen sus principales factores de cálculo - **Figuras 4-12 hasta la 4-16, Capítulo 4**).

Esto *añade evidencia* de que la resistencia ósea de los pacientes, al menos aproximada de esta forma, estaría deteriorada por la enfermedad, por la doble condición

1. de sobre-mineralizar el tejido (efecto primario, cuya naturaleza no pudimos establecer) y
2. de retrasar el crecimiento osteomuscular, alterando la regulación de la *compensación geométrica* de la consecuente rigidización del tejido (efecto secundario, asociado al retraso del crecimiento musculoesquelético).

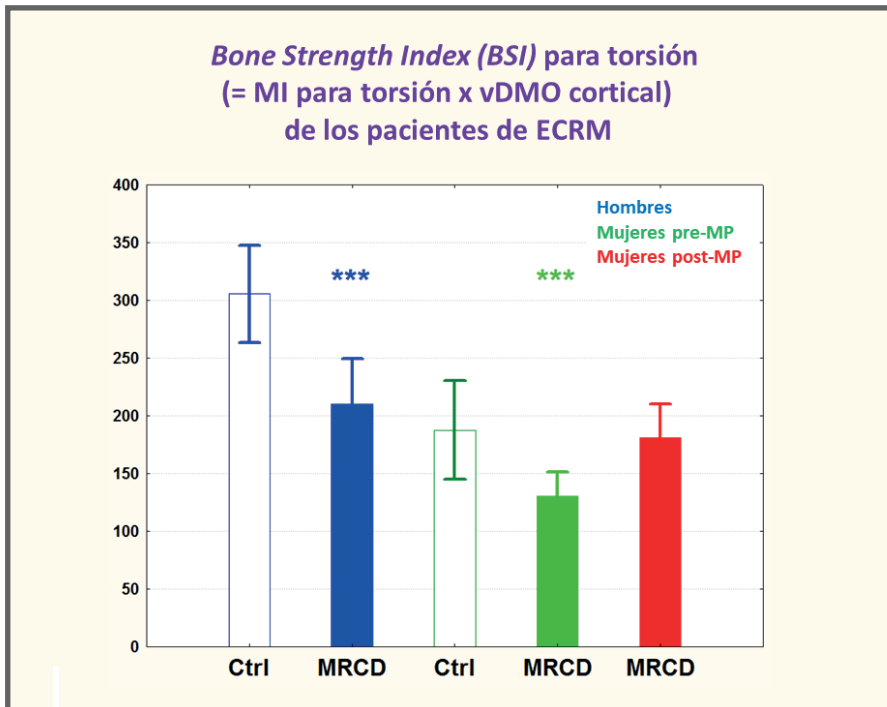


Figura 8-32. Valores de BSI de los pacientes de ECRM y de sus controles por sexo.

Las alteraciones geométricas descritas son congruentes con el deterioro observado en el *buckling ratio* (un indicador *no controlado* por el mecanostato) *en función de la reducción del espesor cortical (Figura 8-33)*. Este cambio no tiene por qué asociarse con modificaciones primarias de la calidad del tejido, pero sí con deterioros de la modelación (*drifts*) y/o de la remodelación en modo 'desuso' (*trabeculización endocortical*) de las cortezas, que son secundarios a las alteraciones del crecimiento y del desarrollo del esqueleto, independientes de la biomecánica. Sea como fuere, el mayor *buckling ratio* de los pacientes les aporta un *factor adicional de fragilidad ósea*, a la flexión por compresión axial.

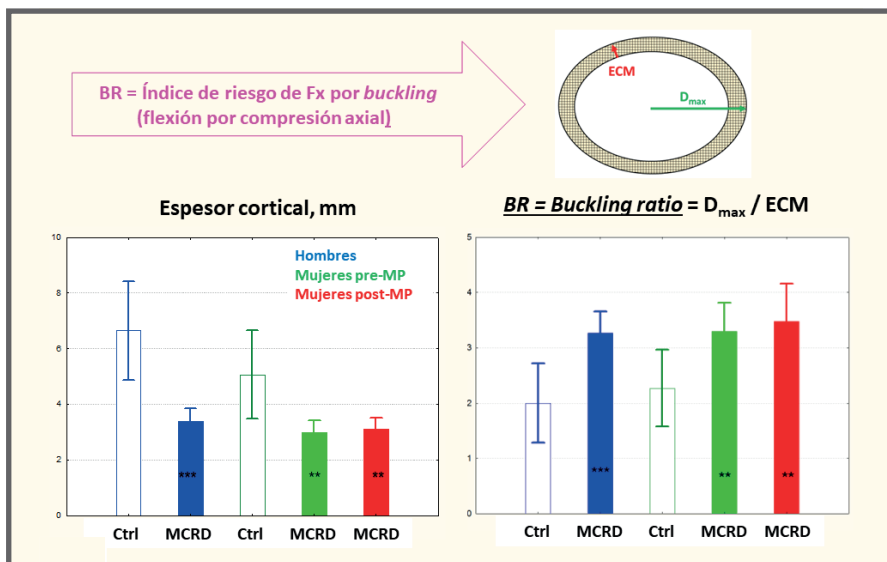


Figura 8-33. Crecimiento del buckling ratio en los pacientes de ECRM, en función de la reducción del espesor cortical.

El tejido trabecular no escapa a estos problemas (Figura 8-34). Respecto de los controles sexuales (curva global, en marrón), la vDMO trabecular de los pacientes se redujo (flecha magenta), aunque mucho menos que lo que aumentó la vDMO cortical (flecha negra). Esto, unido a la rigidización del tejido, que reduce su tenacidad, podría aumentar el riesgo de fracturas metafisarias por compresión.

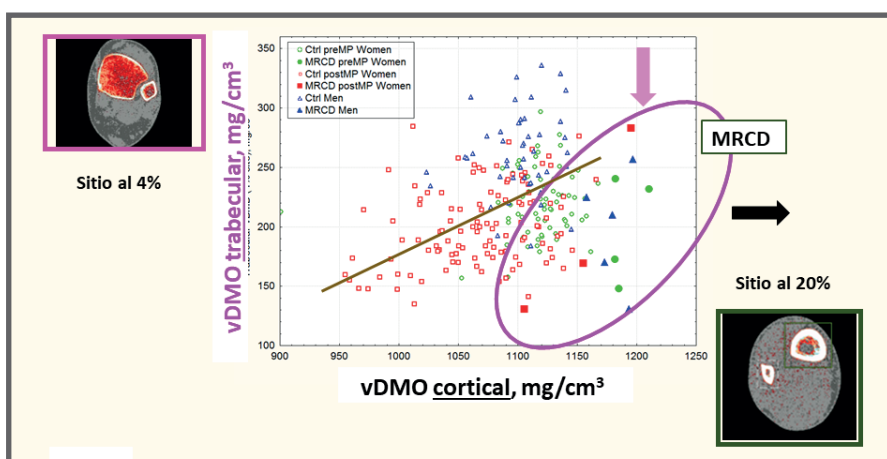


Figura 8-34. Afectación relativa de la masa de hueso trabecular en los pacientes de ECRM, en relación con la del hueso cortical.

La **Figura 8-35** sintetiza todos los efectos referidos, aprovechando la disposición del esquema didáctico de la **Figura 4-2** del **Capítulo 4**.

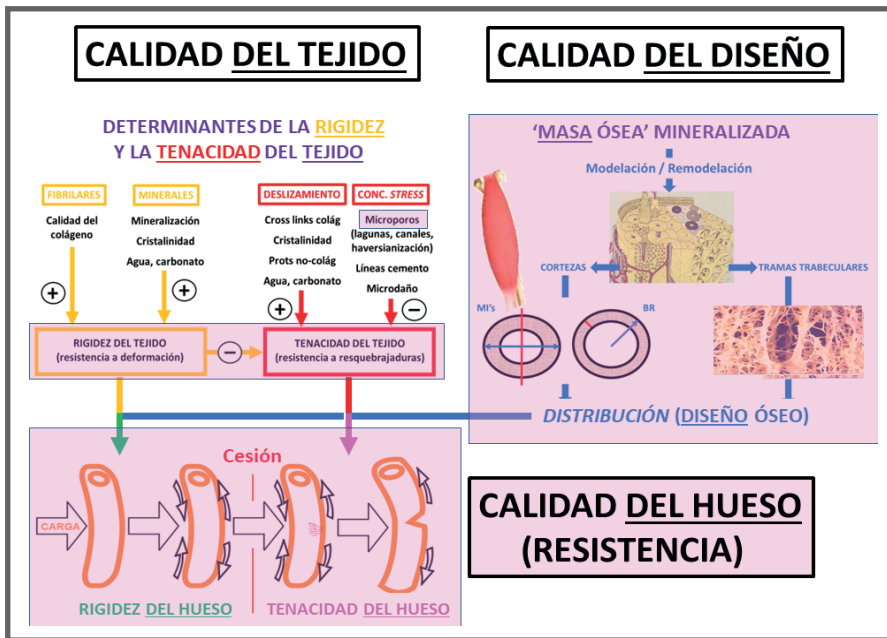


Figura 8-35. Representación didáctica (sobre el esquema de la Figura 4-2, del Capítulo 4) de los 2 efectos osteomusculares primarios de las ECRM.

En general, se puede decir que las ECRM:

- Reducen paralelamente el crecimiento óseo y muscular (efecto alométrico)
- Hipermineralizan (rigidizan) el tejido óseo por alterar su metabolismo oxidativo.
- Los valores inusualmente altos de vDMO cortical se corresponden 'mecanostáticamente' con MIs bajos, respetando aparentemente la relación d/c normal; pero la eficiencia de conversión de la escasa masa cortical disponible a momentos de inercia (curvas d/m) es baja.
- El balance de esa interacción entre el incremento primario de la mineralización y los efectos alométricos sobre la masa cortical *puede impactar negativamente* sobre la resistencia diafisaria a la flexión y a la torsión.

- Además, el menor espesor cortical (efecto directo, no 'mecanostático') añade riesgo de fractura diafisaria por *buckling*, agravado por la hiper-mineralización.

- A esto se agrega que la reducción de la masa trabecular sobrerigidizada (otro efecto directo, no 'mecanostático') puede afectar la resistencia metafisaria a la *compresión*.

- No se conocen efectos positivos de estas enfermedades sobre las propiedades mecánicas óseas.

h. Alteraciones tisulares óseas primarias en la osteogénesis imperfecta

La osteogénesis imperfecta (OI) es, mecánicamente hablando, la condición más frágil posible en que puede encontrarse un esqueleto humano. El defecto primario es una alteración genética, variable pero siempre severa, de la composición, mineralización y propiedades mecánicas de las fibras colágenas, que reduce mucho la resistencia intrínseca del tejido mineralizado. La **Figura 8-36** muestra un esquema idealizado del proceso de mineralización del tejido en la OI (adaptado didácticamente de la **Figura 2-11, Capítulo 2**), supuesto un caso en el cual el mismo curse con exceso. En el tiempo normal estimado para la mineralización completa (remodelación renovadora incluida), el colágeno alterado se hipermineraliza, incrementándose exageradamente su rigidez, y reduciéndose su tenacidad (**Figura 2-5, Capítulo 2**).

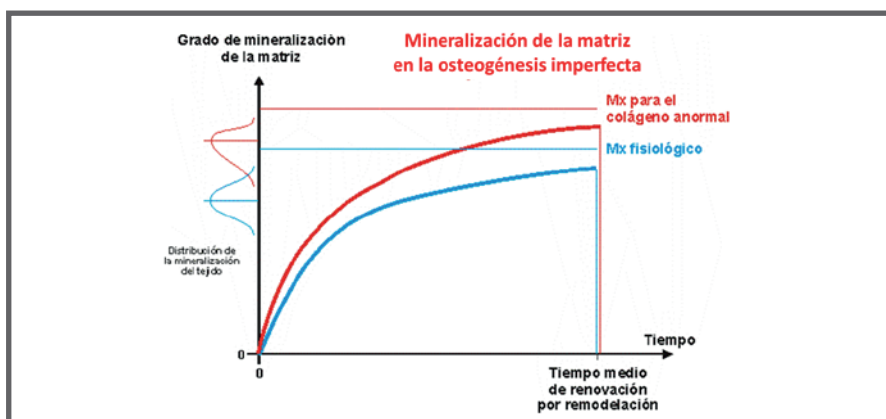


Figura 8-36. Esquema idealizado del proceso de mineralización del tejido en la OI, supuesto un caso en el cual el mismo curse con exceso.

Existen varios tipos de la enfermedad, con distintos grados de afectación; algunos tan serios que son incompatibles con la vida. La mineralización del tejido es variable, pero su *tenacidad* es siempre muy pobre. El mecanostato en sí parece funcionar bastante libre de dificultades en la OI, respecto de su aptitud para controlar el diseño óseo en función de las deformaciones usuales del tejido. Sin embargo, su capacidad para resolver el problema adaptativo está muy restringida por el grado de alteración mecánica del tejido mineralizado, y por la restricción del nivel de actividad física que cada paciente deba sobrellevar. Esta circunstancia determina una *gran variedad de condiciones biomecánicas* de los huesos en la OI.

Nosotros, colaborando con Cristina Tau y Emilio Roldán, estudiamos con pQCT 16 niños de ambos sexos con OI de tipos I, III y IV del Hospital 'Garrahan' de Bs As, comparándolos con 32 controles etarios normales, para describir la estructura y la resistencia de las tibias, y definir parte de las condiciones que afectarían el trabajo regulador del diseño óseo por el mecanostato.

La mineralización cortical (vDMO) mostró valores normales o bajos, especialmente en el tipo IV, que no fueron afectados por la edad (**Figura 8-37**, arriba); pero esto podría corresponder a una combinación de una densidad alta de la matriz con una elevada tasa de remodelación haversiana por desuso. La masa (área) ósea cortical fue mucho menor en los pacientes, con valores muy bajos en el tipo IV (abajo), y creció con la edad, aunque mucho menos que el control, y solamente en el tipo I. Nótese que cualquier efecto hiper-rigidizante del tejido repercute negativamente sobre su tenacidad (**Figura 2-12, Capítulo 2**).

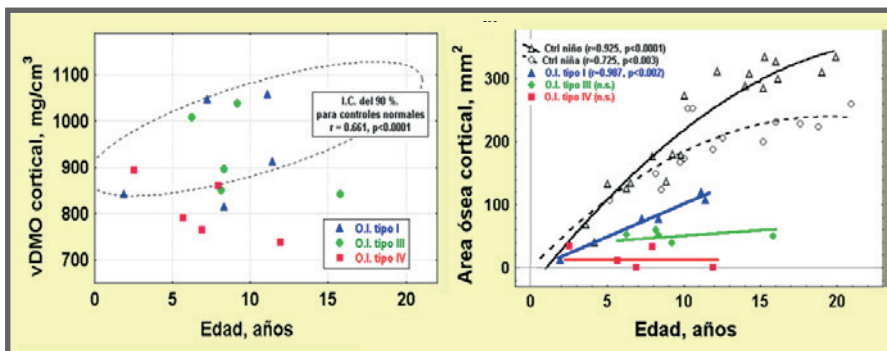


Figura 8-37. vDMO y área ósea corticales en niños con OI de tipos I, II y IV, y en controles sanos, en relación con su edad.

La estructura muscular de la pantorrilla mostró una mayor concentración de grasa en los niños con OI, sin discriminación de tipos, y la diferencia tendió a ampliarse con la edad (Figura 8-38, arriba, izquierda). La influencia de la musculatura sobre el área cortical (arriba, derecha) fue lineal, como en los controles, en todos los tipos en conjunto; pero con una pendiente común significativamente menor. La vDMO cortical (abajo), poco variable con la musculatura en los controles, mostró valores muy bajos para los niños con menor masa muscular (tipo IV), con una *tendencia creciente a alcanzar la relación normal* en los otros dos tipos (sucesivamente, III y I), en función del desarrollo muscular.

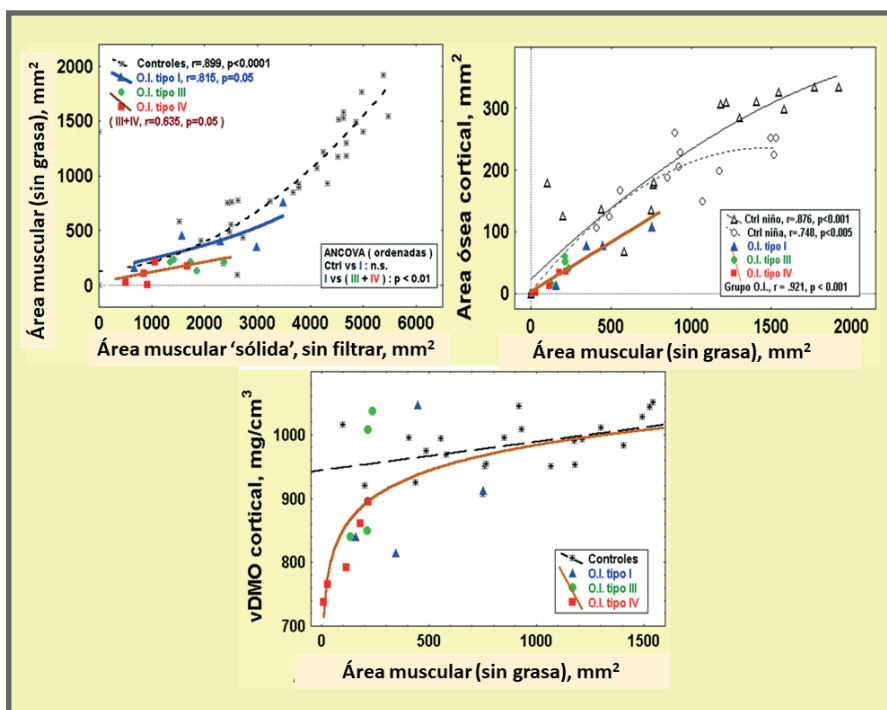


Figura 8-38. Alteración de la estructura muscular, e influencias de la musculatura sobre el área y la vDMO cortical en niños con OI respecto de sus controles.

La resistencia ósea *estimada* por el SSI para torsión (Figura 8-39, arriba, izquierda) se relacionó ajustadamente con el área ósea cortical-subcortical, siguiendo un patrón común a pacientes y controles, con valores muy bajos de ambas variables para los primeros. Pero nosotros preferimos analizar la *incidencia anual de fracturas* en los distintos casos como un indicador (inverso) más

concreto de la resistencia ósea de estos niños. Así, vimos que la *incidencia de fracturas* dependió más del tipo de afección que del grado de mineralización del tejido (arriba, derecha); y que también se asoció significativamente con el área ósea cortical (abajo, izquierda) y con un *score de movilidad* calculado por un algoritmo *ad-hoc* (abajo, derecha). No obstante, la influencia del *tipo de enfermedad* estuvo siempre presente en todas las correlaciones.

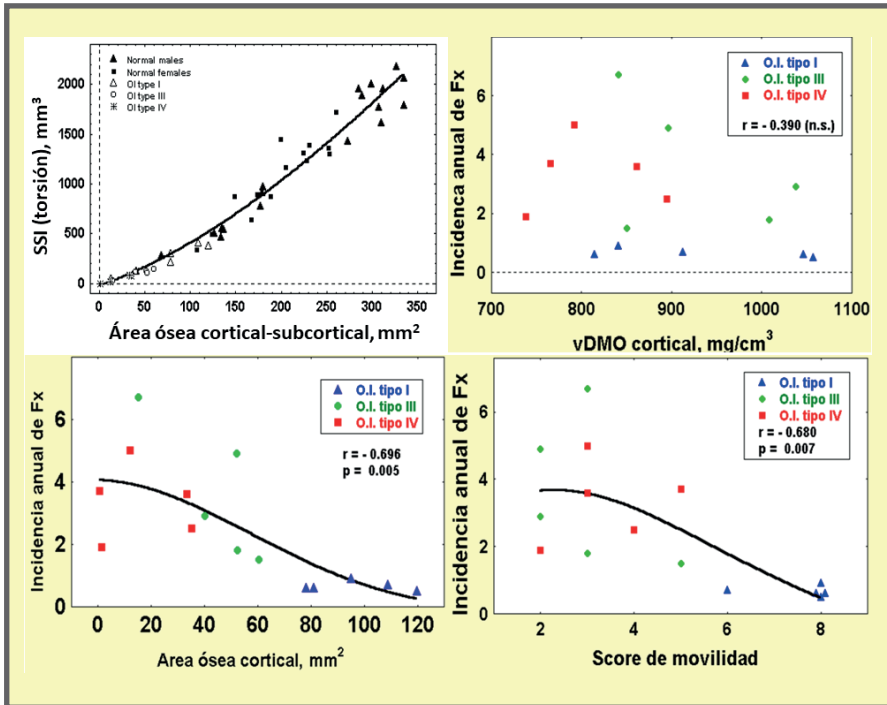


Figura 8-39. Relación entre el SSI y el área cortical-subcortical de niños con OI y sus controles, y entre su incidencia de fracturas y la vDMD cortical, el área cortical, y un score de movilidad.

Estas alteraciones de la calidad mecánica del tejido, sumadas al deterioro de su crecimiento, configuran la peor combinación posible respecto de la determinación de la resistencia del hueso integrado (Figura 8-40).

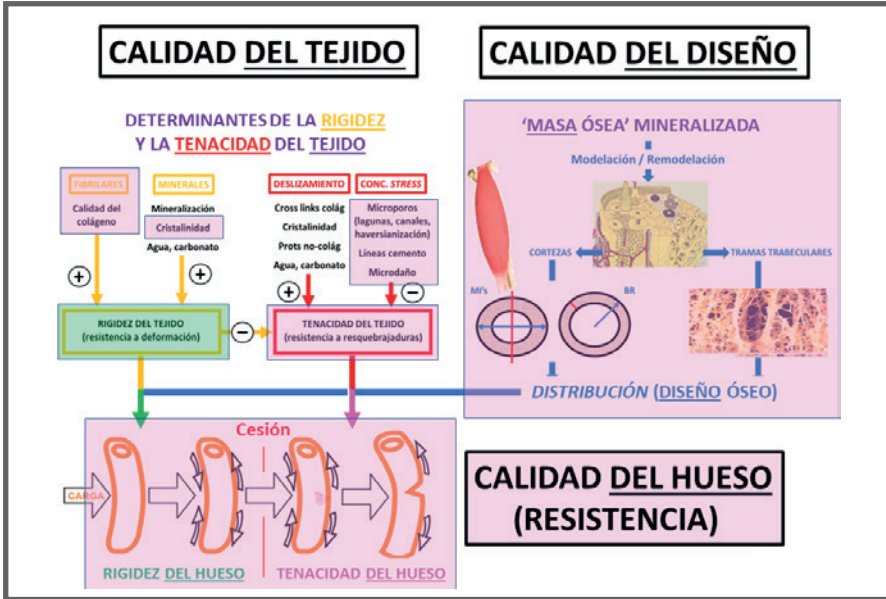
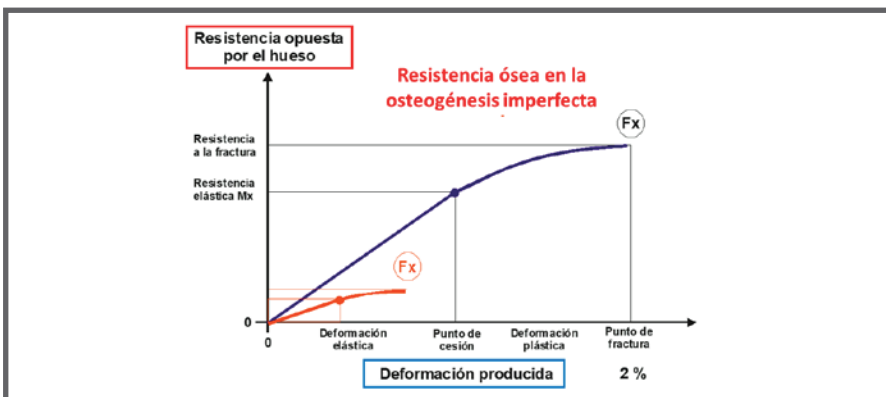


Figura 8-40. Representación global de los efectos de la Oi, insertada sobre el esquema didáctico de la figura 4-2 del Capítulo 4.

La **Figura 8-41** muestra una idealización de una curva de carga/deformación supuestamente obtenida de un hueso largo afectado por Oi sometido a un test de flexión a 3 puntos, comparada con la de un hueso similar sano. Se observa la tremenda reducción de la rigidez estructural del hueso (pendiente de la parte recta inicial de la curva); la anticipación del punto de cesión (*yield point*); el acortamiento de la proporción de la carga soportada en condiciones de deformación plástica (luego del *yield point*), y la gran reducción global de la resistencia ósea a la fractura (bajo valor final de la ordenada)



Un estudio adicional de 24 niños con OI, que efectuamos en colaboración con Roman Lorenc, del Hospital de Niños de Varsovia (Polonia), verificó que la enfermedad reduce fuertemente la vDMO cortical, los MIs y los SSIs, con una tendencia general al mejoramiento cortical y al empeoramiento trabecular con la edad (*discutido en la XVII Meeting, ASBMR, Seattle (WA), 1996; no publicado*).

Estas observaciones e interpretaciones sugieren que los problemas generados por el trastorno primario en la OI pueden resumirse en

1. un pobre desarrollo de la masa y del diseño óseos, con baja calidad mecánica del colágeno, y gran impacto sobre la resistencia;
2. una variación errática de la vDMO cortical, con relativamente poco impacto sobre la resistencia ósea;
3. valores muy bajos de masa muscular, especialmente en los tipos III y IV; y
4. una afección intrínseca muscular;

todo ello con consecuencias globales muy severas para la *resistencia ósea*.

Sin embargo, también vimos que la *masa muscular* y el nivel de *actividad física* pueden mejorar la masa cortical, así como la densidad aparente y la resistencia ósea en todos los casos, aunque más en el tipo I que en los III o IV. Esto sugiere que, por encima del inevitable defecto genético primario del tejido que lo arruina todo, el mecanostato parece 'estar vivo' en estos pacientes, de modo que siempre será deseable mantener en ellos el grado más alto posible de actividad o estimulación física controlada.

1-i. Alteraciones tisulares óseas primarias de la ausencia de remodelación (osteopetrosis, secuestro óseo)

Recordemos que la remodelación en 'modo desuso' es el *único mecanismo conocido* por el cual se puede *perder* masa ósea (**Capítulo 2**); y que su curso depende exclusivamente de la *actividad celular* de osteoblastos y osteoclastos. Por tanto, no debe sorprendernos que la *supresión* de la remodelación suponga también la *ausencia de remoción* del tejido óseo alguna vez formado, con su consiguiente *mineralización ininterrumpida* (es decir, *completa*). Esta rara condición se observa en dos circunstancias especiales:

Caso I. Por alteraciones genéticas, en afecciones como la osteopetrosis ('enfermedad marmórea' de Schömborg; **Figura 8-42**). Esta rara alteración determina que la rigidez del tejido (módulo elástico) se incremente hasta su 'máximo fisiológico'; y que su tenacidad, a la inversa, se reduzca proporcionalmente (**Figura 2-12, Capítulo 2**). En estos casos, no pueden esperarse reacciones compensatorias por parte del mecanostato. De hecho: por un lado, la extrema rigidez del tejido impide su estimulación; y por otro, cualquier estimulación eventualmente producida resultaría inefectiva, porque sólo podría expresarse a través de un incremento de la remodelación 'en modo desuso', que es imposible de activar porque está *suprimida* (**Figura 8-43**).

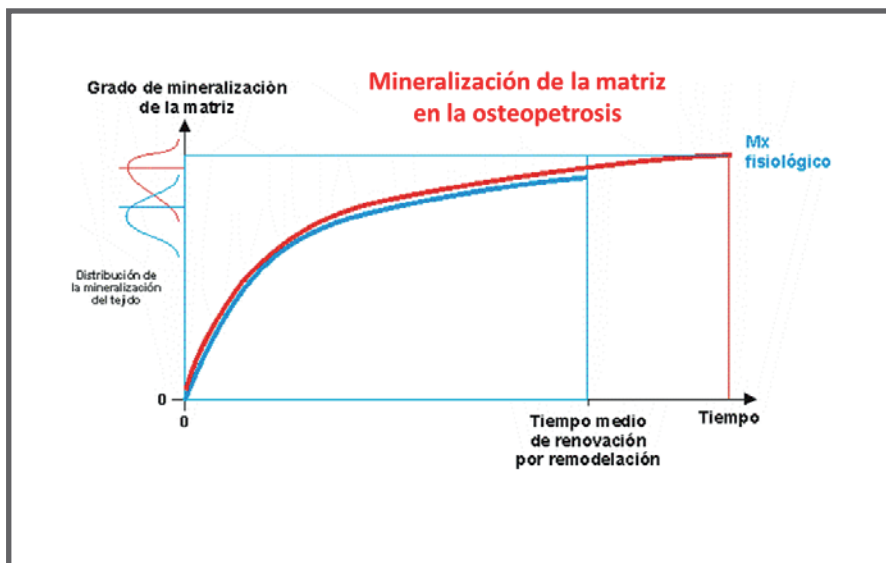


Figura 8-42. Curva de mineralización didácticamente adaptada al caso de una supresión de la remodelación como la que se observa en la osteopetrosis.

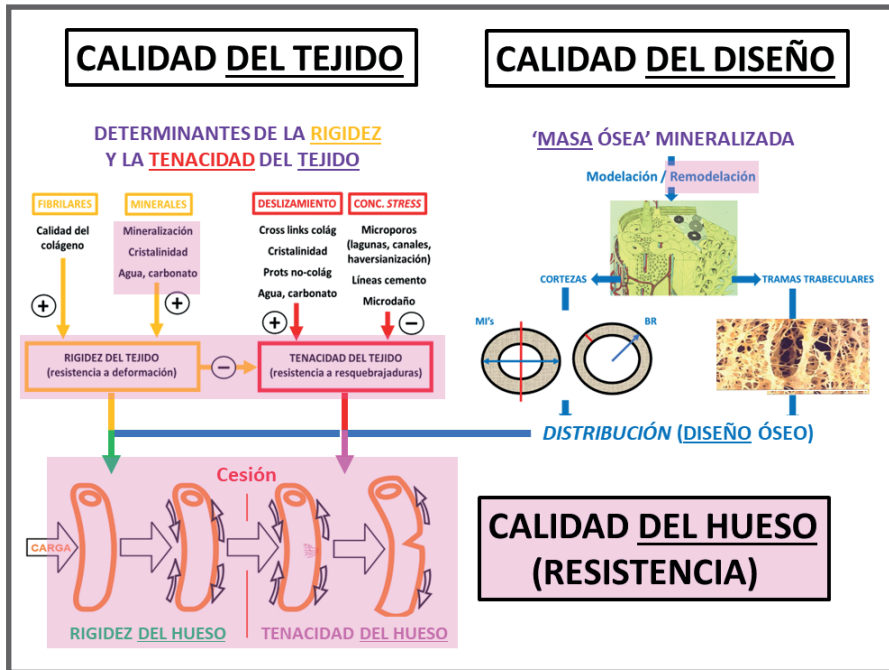


Figura 8-43. Esquematización ideal de la determinación biológica de las propiedades mecánicas óseas en la osteoporosis.

En estas patologías tan especiales, la resistencia del hueso integrado se deteriora mucho, porque queda a expensas del impacto mecánico (muy negativo) de las alteraciones del tejido. La **Figura 8-44** muestra una curva *idealizada* de carga/deformación de un hueso osteopetrótico, comparada con la que podría observarse ensayando un hueso sano. La alta rigidez del tejido (módulo elástico) le confiere al hueso entero una gran *rigidez estructural* (mayor pendiente de la parte inicial, recta, de la curva), porque su 'otro' determinante biológico, que es el diseño del hueso, se altera mucho menos. Esa inusual rigidez del tejido reduce mucho la *tenacidad* del hueso (**Figura 2-5, Capítulo 2**). En consecuencia, se anticipa el punto de cesión (*yield point*), y se reduce mucho la resistencia del hueso durante la fase final no lineal de la curva, cuando el hueso sobrelleva ya una *deformación plástica*. El resultado integrado de estas alteraciones es una *reducción muy importante de la resistencia* del hueso a la fractura, que queda expresada por el bajo valor de ordenada al final de la curva.

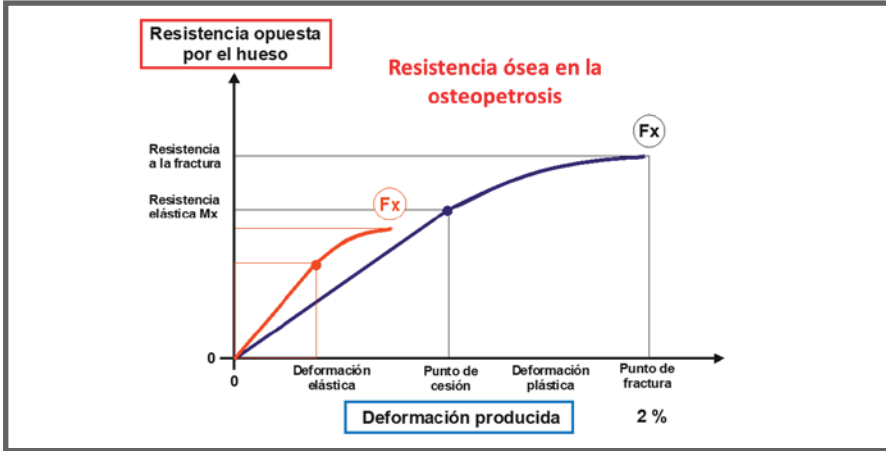
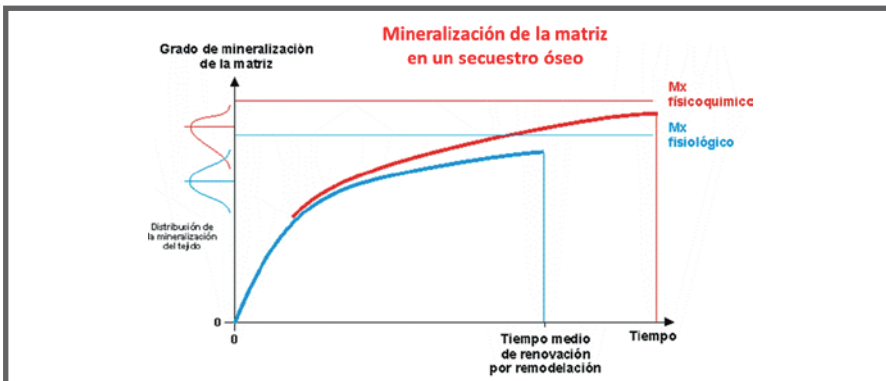


Figura 8-44. Curva esquemática de 'carga/deformación' de un hueso osteopetrótico, comparada con la de un hueso sano.

Caso II. Toda vez que un fragmento óseo aislado en el seno de un hueso queda privado de vida celular por supresión de su irrigación ('secuestro' óseo; **Figura 8-45**). Recordemos que el proceso de mineralización ósea es automático, fisicoquímico, y que sólo podría detenerse por el trabajo biológico de los osteoblastos. Por eso, en estas circunstancias se alcanza el máximo posible de mineralización. De hecho, no se conocen, radiológicamente, casos de imágenes tisulares más 'densas' que las de los secuestros óseos totalmente mineralizados. La resistencia mecánica de un secuestro correspondería al razonamiento esquematizado en la **Figura 8-42**, la **Figura 8-43** y la **Figura 8-44**. Sin embargo, esta interpretación no tiene su reflejo en la clínica, porque, al encontrarse los secuestros 'libres' en el ambiente que los contiene, no sobrellevan ningún tipo de deformación, con el uso ni con traumas; y, en consecuencia, no corren riesgo de fracturarse.



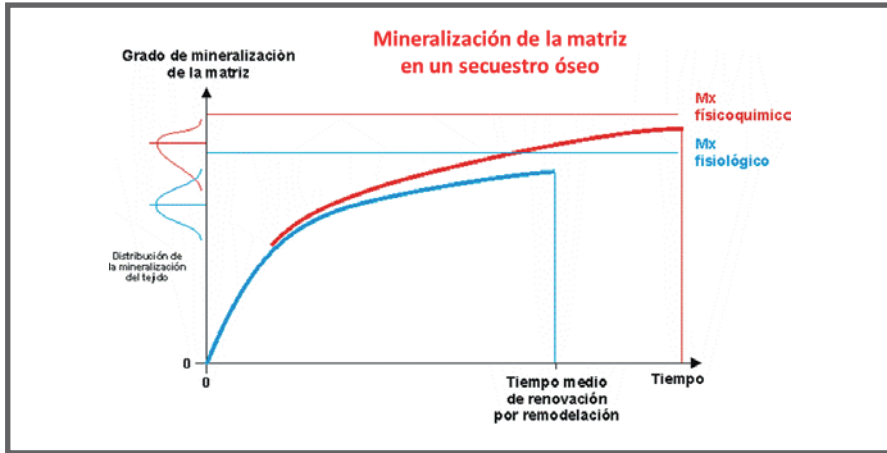


Figura 8-45. Curva de mineralización didácticamente adaptada al caso de una supresión total de la remodelación como la que se observa en los secuestros óseos.

II. Alteraciones primarias exógenas de la calidad del tejido óseo

a. Efectos tisulares óseos del aporte exógeno de Ca y de P

En términos estructurales, la asequibilidad de Ca y P al tejido óseo es fundamental para su mineralización, con un *status calciferólico* normal. Naturalmente, el aporte dietario adecuado de Ca y P, con normalidad de los entornos metabólico y mecánico del esqueleto, contribuye a mantener la estructura ósea en condiciones óptimas, y es necesario para la manifestación de los efectos de varios tratamientos osteoactivos. Sin embargo, el efecto del aporte de Ca o P sólo tiene un impacto mecánico relevante *per se* en *individuos carenciados*, y su mecanismo de acción involucra al sistema humoral de *control de la calcemia o la fosfatemia*, antes que al control biomecánico a cargo del mecanostato. Recordemos (**Figura 3-3, Capítulo 3**) que

la incorporación de Ca al hueso sólo puede tener lugar en forma *estructuralmente relevante* cuando va integrada al proceso de *formación ósea*.

Por esa razón, un exceso de aporte de Ca o de P *no deriva per se en una mineralización ni en una rigidización excesivas* del tejido. A lo sumo, inducirá una relativa inhibición secundaria de la actividad sérica de la PTH (**Figura 7-3, Capítulo 7**), fuera de alguna modificación positiva del intercambio iónico que tiene lugar sobre la superficie de los cristales en las lagunas peri-osteocíticas. Más aún: la incorporación natural del Ca a los cristales requiere un aporte paralelamente adecuado de P, y una actividad calciferólica normal. En la práctica, nadie administraría suplementos cálcicos *para incrementar la resistencia ósea la fractura*, ni siquiera acompañados por dosis fisiológicas de calciferoles, aun en casos como el síndrome del 'hueso hambriento' (*hungry bone*), cuando la calciterapia se administra con finalidades *exclusivamente metabólicas*. Se han referido incrementos de 1-2% en la DMO (DEXA) por calciterapia prolongada (restringidos a 1 año), pero esos niveles no podrían tener ningún impacto mecánico. De todos modos, se reconoce que la combinación terapéutica 'Ca⁺⁺ + calciferoles' podría tener algún valor *preventivo de un futuro deterioro* de la estructura ósea por razones carenciales, y siempre y cuando se mantenga un *régimen adecuado de actividad física*.

b. Efectos tisulares óseos del *tratamiento sustitutivo de la deficiencia proteica*

La administración de proteínas, asimilable en este aspecto a la de Ca y P, sólo tiene efectos sobre la estructura y las propiedades mecánicas óseas como tratamiento sustitutivo *en individuos carenciados*. Por otra parte, un *exceso crónico* de aporte proteico por sobre los requerimientos normales podría perjudicar al esqueleto, por sus efectos metabólicos sobre el control del equilibrio mineral del organismo.

Ya vimos que la restricción proteica severa en ratas muy jóvenes produce dos efectos diferentes (**Figuras 8-2 a 8-6**): un retraso del desarrollo, que reduce la masa y la mineralización del esqueleto, y una ineficiencia del mecanostato para optimizar los MIs diafisarios. Estos efectos serían de distinta naturaleza, como lo probamos al verificar su diferente evolución, por instalar una dieta normoproteica *seguidamente a una restricción severa forzada desde el destete* (**Figura 8-46**)⁸⁸.

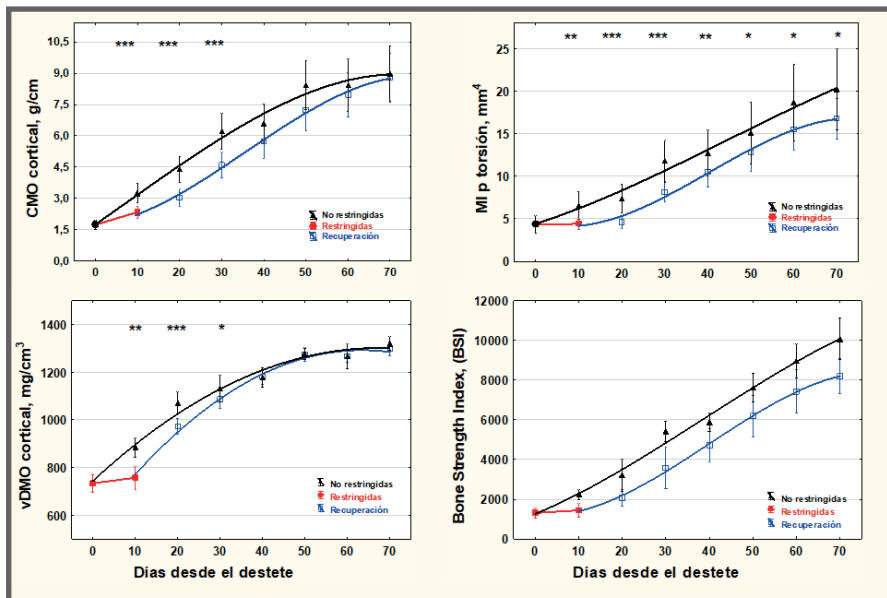


Figura 8-46. Efecto de la restricción proteica total de ratas recién destetadas, seguida por dieta normal, sobre las propiedades mecánicas de sus fémures.

Colaborando con Margarita Meta en la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Odontología de la UBA, demostramos que la reducción del desarrollo de la masa de tejido óseo y de su mineralización son reversibles, con *catch-up* completo en 40-70 días (gráficas a la izquierda). Pero la alteración inducida en el diseño del hueso por la restricción, y su consecuente impacto sobre la resistencia a la fractura, no se recuperan, ni siquiera parcialmente (gráficas a la derecha), aunque todo lo demás vuelva a lo normal al restaurar el aporte. Evidentemente, el mecanostato falla en restituir la arquitectura cortical cuando la normalización sistémica de su esquema de trabajo es demasiado tardía. Esta circunstancia sugiere que los defectos arquitectónicos mecánicamente relevantes derivados de trastornos modelatorios, como en este caso, configuran condiciones de trabajo difíciles de modificar ulteriormente. Estudios complementarios que efectuamos en humanos normales entrenados en distintas disciplinas, con efectos modelatorios diferentes sobre las cortezas diafisarias²⁰, refuerzan esta idea.

La **Figura 8-47** esquematiza didácticamente los efectos del aporte proteico sobre una estructura ósea previamente carenciada. Nótese la falta de efectos positivos específicos sobre los MIs, fuera de los naturalmente derivados del aumento de la masa cortical.

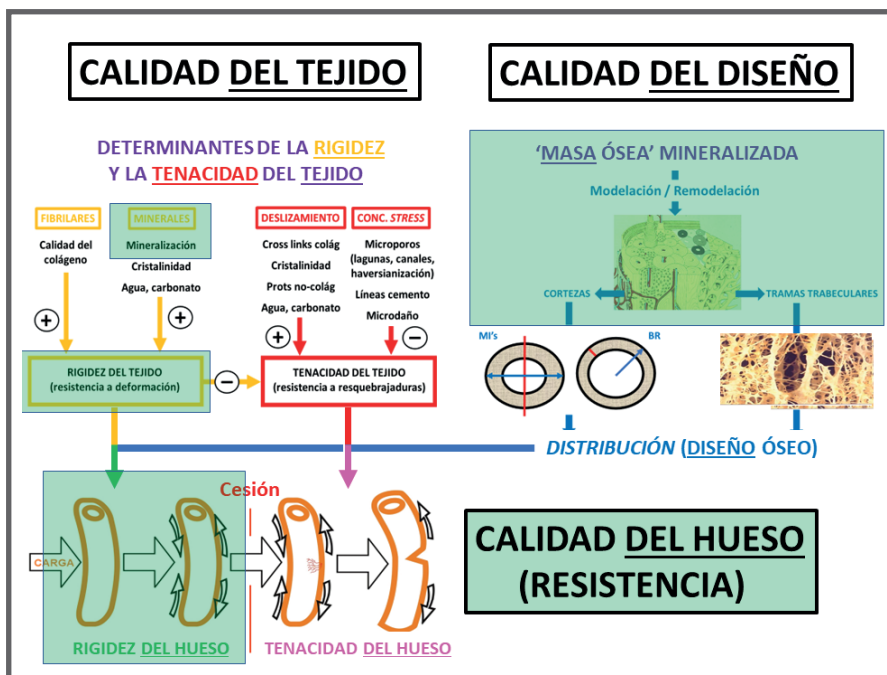


Figura 8-47. Efectos beneficiosos del aporte proteico sustitutivo luego de restricci3n severa, sobre la biomecánica del fémur de rata.

c. Efectos tisulares óseos del tratamiento calciferólico en estados carenciales

Los calciferoles sólo ejercerían efectos con impacto mecánico en huesos de individuos carenciados; si bien alguna reducci3n del riesgo de fractura se ha observado con dosis superiores a 800 UI/d en humanos, sin ańadir otros recursos.

En estudios en animales, los huesos largos raquíticos son más gruesos que los normales, porque se desarrollan a partir de metafisis ensanchadas, y contienen un exceso de osteoide sin calcificar. Su tejido es poco rígido, pero eso tiende a compensarse biomecánicamente por el desarrollo de mayores MIs, presumiblemente por el mecanostato, quizá respetando las relaciones d/c (algo nunca estudiado). De todos modos, esta posible 'compensaci3n arquitectónica' no alcanzaría a conferirles a los huesos raquíticos la *rigidez estructural* propia de los normales, de modo que el *stress* al *yield point* (máximo *stress* elástico) está reducido en ellos. Los huesos raquíticos son también mucho menos capaces

de absorber energía por unidad de volumen al deformarse, y muestran menor carga y *stress* de fractura que los normales. Los calciferoles mantienen y estimulan la formación de *cross-links* de colágeno, con lo que contribuyen bastante a rigidizar el tejido.

Hace años, nosotros describimos originalmente el *espectro completo* de los efectos de la vitamina D₃ sobre las propiedades mecánicas de fémures de pollos hechos raquíuticos por restricción de calciferoles, que habían sido tratados o no con todo el rango de dosis útiles (**Figura 8-48**)⁸. El tratamiento con dosis crecientes de vitamina D₃ normalizó completamente, con efecto dosis/respuesta, el volumen óseo, la relación pared/luz, los MIs (se muestra el de flexión A-P), la carga y el *stress* soportados al punto de cesión (*yield point*), la rigidez del tejido y la del hueso, y la absorción máxima de energía por el tejido en condiciones elásticas (al *yield point*). Llamativamente, el tratamiento mejoró la resistencia a la fractura, pero lo hizo sin manifestar un efecto dosis/respuesta (hilera superior, extrema derecha). Esto pudo deberse a la *impredecibilidad*, ya señalada antes (**Figura 8-9**), de la combinación de efectos producidos sobre la rigidez y sobre la tenacidad del tejido mineralizado.

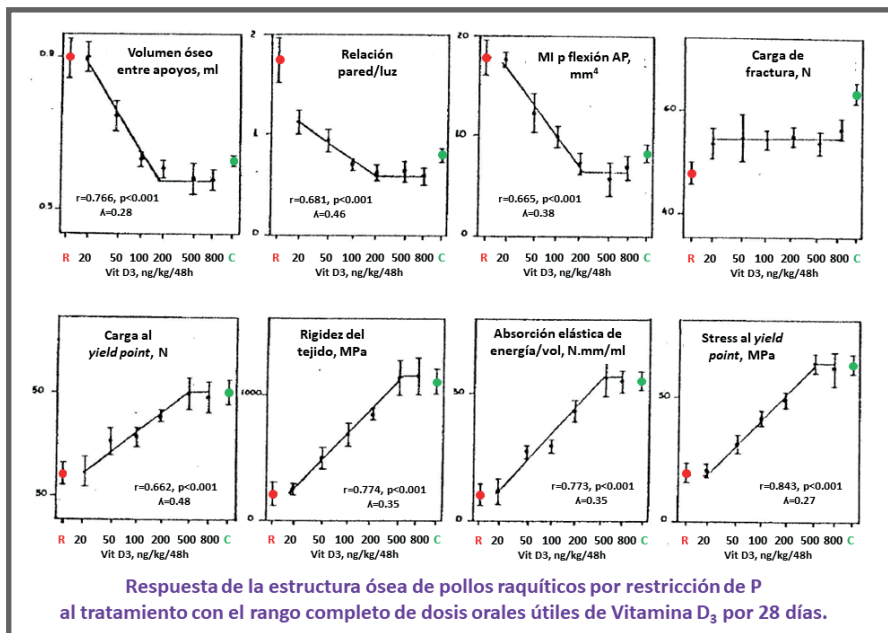


Figura 8-48. Respuesta de la estructura femoral al tratamiento de pollos raquíuticos con el rango completo de dosis de vitamina D₃

Con esa excepción, los demás efectos manifestados fueron muy notables, y respetaron claramente las relaciones logarítmicas esperadas en esos casos. Por esas razones, nos animamos a proponer, en base a los *índices de precisión* χ' de Bliss que calculamos para cada variable determinada, que este modelo de tratamiento podría aplicarse al desarrollo del *primer bioensayo biomecánico de los efectos de un agente osteoactivo*.

Notablemente, se observó un impacto lineal del contenido óseo en Ca alcanzado con cada dosis de vitamina sobre la rigidez expresada a los dos niveles de complejidad analizados: el del tejido (módulo elástico) y el del hueso (relación carga/deformación, una propiedad cercana a la resistencia), con significados estadísticos altos y muy similares (**Figura 8-49**). Esto indica que *el impacto mecánico concreto del efecto óseo del colecalciferol sobre el modelo raquíptico es muy dependiente de la incorporación de Ca al tejido*.

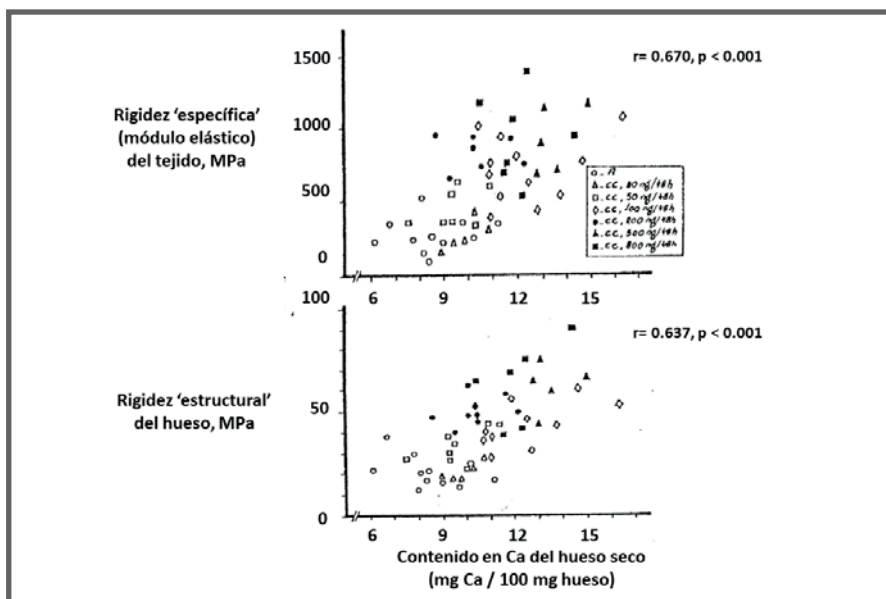


Figura 8-49. Efectos del rango completo de dosis de colecalciferol sobre la rigidez del tejido y la rigidez 'estructural' de fémures de pollos raquípticos, en función del contenido de Ca.

Como ya habíamos previsto (**Figura 8-9**), el signo final del efecto de los calciferoles sobre la resistencia del hueso carenciado es incierto (**Figura 8-50**), porque también depende del estado inicial,

del grado de mejoría de la rigidez del tejido, y de la magnitud de la compensación de la rigidez estructural lograda por la optimización del diseño seccional a cargo del mecanostato.

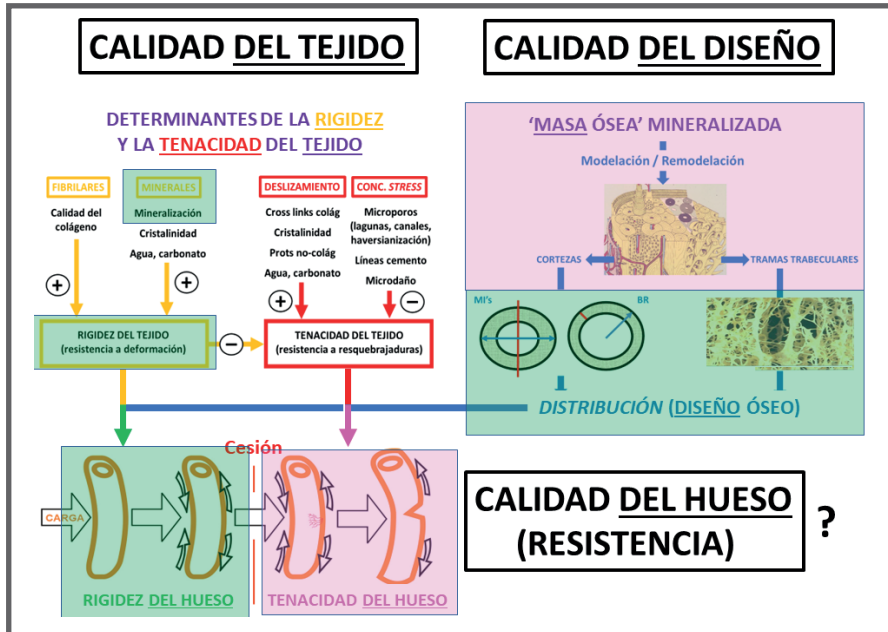


Figura 8-50. Representación elemental de los efectos del tratamiento sustitutivo de un hueso raquíutico con colecalciferol.

Los únicos efectos óseos negativos del aporte exógeno de calciferoles se verifican a dosis muy altas y continuadas ('hipervitaminosis D', inductora de fracturas patológicas). Colaborando con Rodolfo Puche en la Facultad de Medicina de la UNR en los 70's, estudiamos los efectos de la intoxicación con calcitriol en el ganado, por ingesta crónica de hojas de la maleza 'duraznillo blanco' (*Solanum glaucophyllum*), que produce calcificaciones excesivas en huesos y en tejidos blandos y una insuficiencia renal fatal. Nosotros reproducimos la enfermedad en ratas^{3,4}, y demostramos su doble dependencia: de la dosis consumida, y de la masa de calcio ingerida por el animal.

d. Efectos tisulares óseos del tratamiento anabólico con PTH.

No hemos analizado los cambios inducidos por la PTH anabólica sobre el tejido óseo en nuestros estudios con el modelo de

Webster Jee^{21,22}. Otros autores han referido una reducción inicial de la mineralización promedio del tejido por la rápida adición de osteoide. En vértebras de monas Ox, otros observaron que la PTH anabólica aumentó el contenido en colágeno y de *cross-links* enzimáticos, y redujo la cristalinidad. Pero es difícil estimar el impacto de estos cambios sobre el hueso integrado, porque el incremento tan significativo que el tratamiento produce sobre la masa mineralizada mejora siempre mucho la rigidez, la capacidad de absorber energía y la resistencia a la compresión de sus vértebras.

e. Efectos tisulares óseos de la administración de estrógenos y de SERMs.

No se conocen efectos estructurales significativos de los estrógenos administrados a individuos fértiles normales. En mujeres osteoporóticas post-MP, en concordancia con nuestros estudios de los efectos (opuestos) de la Ox en ratas, tanto los estrógenos como los SERMs reducen el recambio óseo, mejoran el balance cálcico de los pozos remodelatorios, y reducen el riesgo de fracturas típicas, con cierta dependencia de la ingesta cálcica.

En contraste, se ha observado que el **raloxifeno** incrementa la proporción de agua acoplada en el tejido, lo que mejora el deslizamiento entre colágeno y cristales (*creep*) e incrementa la energía necesaria para fracturar los huesos durante el período plástico, mejorando su tenacidad.

f. Efectos tisulares óseos del tratamiento con bisfosfonatos (BPs)

Los BPs son archiconocidos por sus fuertes propiedades inhibitorias de la actividad osteoclástica, y, consecuentemente, de la remodelación (incluyendo la formación ósea acoplada a la destrucción), especialmente trabecular. Por esta razón, constituyen un excelente tratamiento de trastornos con recambio alto y/o desordenado, como la enfermedad de Paget y las metástasis óseas. La ciencia y la industria argentinas contribuyeron significativamente al desarrollo de los primeros compuestos desde hace décadas. Sin embargo, el impacto mecánico de los efectos óseos de los BPs no está completamente dilucidado.

La firma Gador S.A. de Bs. As. fue una de las pioneras del Mundo en el desarrollo original de BPs. Hace unas 4 décadas, uno de sus investigadores, Esteban Montuori, demostró que, en las metafisis de huesos largos de roedores en crecimiento, el tratamiento con un BP podía 'rellenar' completamente el espacio medular disponible con tejido mineralizado embrionario sin eliminar. Pero, curiosamente, el *impacto mecánico* de ese incremento *no-orientado* de masa ósea hiper-rigidizada por la *hiper-mineralización no removida*, era *negativo*. La explicación radicaba en que ese efecto derivaba del (indeseable) *bloqueo de la remodelación* natural del tejido metafisario embrionario durante el crecimiento del hueso, con su consecuente hiper-mineralización.

No se trataba de una cuestión menor: años después, a pesar de los éxitos referidos, los BPs *no mostraron resultados claros respecto del tratamiento de cualquier clase de osteopenias y osteoporosis*. De hecho, los efectos del primer compuesto aprobado para la clínica: el etidronato, fueron muchas veces *perjudiciales* para el esqueleto. Aún hoy desconocemos mucho acerca del *real impacto mecánico* de los efectos óseos de los BPs. Nosotros creemos que esto se debe a una ignorancia general respecto de dos aspectos fundamentales:

- *Por un lado*, se confía demasiado en los *modestos* incrementos densitométricos de *masa mineralizada* que producen los BPs en sus primeros años de tratamiento. Estas mejoras son irreflexivamente tomadas por 'efectivas' para mejorar osteopenias y osteoporosis, pese a que resultan del mero 'rellenado de pozos remodelatorios remanentes'. En realidad, esos efectos sólo representan incrementos de 2-6% de la masa ósea total en unos 2-6 años, frente al mínimo de 30% de pérdida ósea que caracteriza a las osteoporosis. Además, ese tejido 'ganado' está *erráticamente distribuido* (es decir, su incremento no es *direccional*, a menos que se procure de alguna manera que lo sea), lo cual no aporta mucho a su *impacto mecánico*. Esto se aprecia claramente en el fracaso de la DEXA para cuantificar su influencia sobre la incidencia de fracturas, y en la indicación de BPs para 'mantener' (no hablemos de *incrementar*) las ganancias (también erráticas) de masa mineralizada producidas por tratamientos previos con otros agentes osteoactivos luego de su suspensión, que analizaremos con más detalle en el **Capítulo 9**.

- *Por otro lado*, según veremos en seguida, el verdadero espectro (positivo) de acción de los BPs sobre la estructura ósea *trasciende*

bastante la mera inhibición remodelatoria, de un modo que tiene mucho que ver con los objetivos declarados de este libro.

Por estas y otras razones, el *impacto mecánico* de los efectos óseos de los BPs es *extremadamente difícil* de investigar. Por una parte, porque los cambios producidos en la resistencia a la fractura dependen de la combinación de efectos *variables* que cada compuesto ejerce 'a su manera' sobre sus dos determinantes naturales, que son la calidad del tejido mineralizado y la calidad del diseño óseo. Y esto influencia mucho su impacto sobre las dos fases sucesivas: elástica y plástica, del proceso de deformación ósea, del reposo a la fractura (**Figura 2-12** y **Figura 2-14, Capítulo 2**). Por otro lado, porque los efectos de los BPs no sólo varían bastante de un compuesto a otro, sino también, entre otras cosas, en función del nivel de complejidad biológica del modelo a estudiar; del rango de dosis/tiempo a ensayar dentro del diseño del estudio; de la especie o la línea seleccionada; del tamaño y hábito corporal; del tipo de hueso ensayado; del sexo y del grado de desarrollo de los individuos, y de las interacciones de los entornos mecánico y metabólico sobre los resultados.

El origen de algunas de estas fuentes de variación radica en las *importantes diferencias* que suelen verificarse entre los efectos de los BPs cuando actúan sobre huesos o regiones óseas que manifiestan *modelación y remodelación al mismo tiempo* (ovejas, perros, monos, humanos) o que *sólo sobrellevan modelación* (diáfisis de huesos largos de roedores pequeños). No sorprende, por caso, que la FDA (USA) exija, para el registro de cualquier agente osteoactivo para tratar osteoporosis, resultados preclínicos efectuados *en ambos modelos*: modelantes puros, y modelantes/remodelantes. En su momento, nosotros contribuimos 'a nuestro modo' a la toma de esa decisión^{23,25}, discutiendo nuestros resultados en tres 'Sun Valley Workshops' consecutivos, con la presencia de autoridades de la FDA a esos efectos.

Los estudios en huesos 'sólo modelantes' son requeridos porque permiten demostrar ciertos efectos 'puros' sobre la *geometría* cortical diafisaria, que la remodelación (ausente) podría ocultar. Estos efectos, en los cuales *participaría el mecanostato*, podrían *combinarse con los demás* en esqueletos que también remodelan, y explicar muchas de las dificultades que presentan la indicación y el monitoreo de los tratamientos con BPs. Pero, lamentablemente, la investigación de esta posible interacción no está *siquiera iniciada*.

Nuestros trabajos fueron los primeros en describir e interpretar los efectos crónicos de 5 BPs diferentes (etidronato, pamidronato, olpadronato, risedronato, alendronato; **Figura 8-51** hasta la **Figura 8-69**) sobre el diseño, la rigidez, la tenacidad y la resistencia de diáfisis femorales de rata. Sus resultados contribuyeron al análisis de los efectos generales de los BPs sobre la biomecánica ósea; alertaron sobre algunas de las dificultades aludidas para su investigación, y constituyeron la base de su primera revisión publicada^{26,93,94}. Analizaremos esos efectos a continuación, explicando por qué pensamos que *el problema no está resuelto*. Preferimos hacerlo discriminando los efectos de los BPs

I. sobre la calidad mecánica del tejido mineralizado,

II. sobre la eficiencia del mecanostato para adaptar el diseño óseo al uso mecánico, y

III. sobre la integración de la calidad mecánica de los huesos-órgano.

El lector se sorprenderá quizás de la *escasa referencia directa* que haremos a los *efectos anti-remodelatorios* de los BPs en esos 3 ítems, o a los cambios que producen en la aDMO determinada por DEXA.

I. Respecto de la calidad mecánica del tejido, es crucial la diferencia observada en huesos *sólo modelantes* o *también remodelantes*:

- **En huesos sólo modelantes**, los BPs contribuyen a optimizar el autoensamble de las lamelas de la matriz cortical (**Figura 2-8 del Capítulo 2**) durante la osificación 'membranosa' típica del crecimiento en ancho de las cortezas diafisarias. Estos efectos tienden a incrementarse con el tiempo de tratamiento, en individuos jóvenes que sobrellevan crecimiento óseo en ancho. En estos huesos, los BPs *no afectan la mineralización*; pero pueden reducir la cristalinidad, homogeneizar la orientación espacial de los cristales sobre las fibras, alterar la tensión interfacial, y reducir la heterogeneidad de la distribución espacial de la vDMO del tejido. Los efectos sobre los cristales pueden afectar las relaciones fibra/mineral y la energía de activación del deslizamiento entre las distintas microestructuras (**Capítulo 2**), *de muchas formas*

complejas. Y eso puede, a su vez, alterar la rigidez y/o la tenacidad del tejido en forma *variable e impredecible*. El interés en este tipo de efectos aumentó últimamente, luego del reporte de 'fracturas atípicas' corticales femorales por BPs en humanos.

Hacia 1990, nosotros contribuimos parcialmente a despejar esa incertidumbre, ensayando por primera vez el *rango completo* de dosis útiles de un BP: el *pamidronato* (APD) producido por Gador, sobre las diáfisis femorales de ratas jóvenes (**Figura 8-51 y Figura 8-52**), colaborando con Aníbal Pérez Lloret, Emilio Roldán y Nélida Mondelo¹⁰. Así determinamos que sus efectos sobre la rigidez (módulo elástico) del tejido mineralizado eran bifásicos: positivos a dosis bajas, y negativos a dosis altas, con *impactos paralelos sobre la resistencia* de los huesos, por falta de cambios geométricos compensatorios.

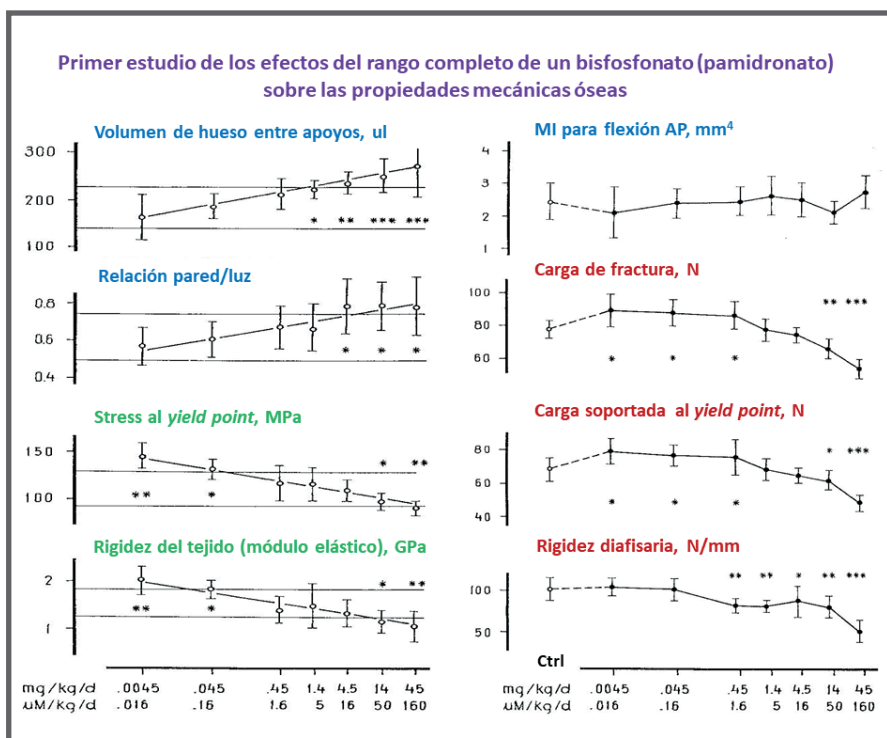


Figura 8-51. Efectos del rango completo de dosis de pamidronato sobre la calidad del tejido, del diseño, y del hueso integrado en fémures de rata ensayados en flexión.

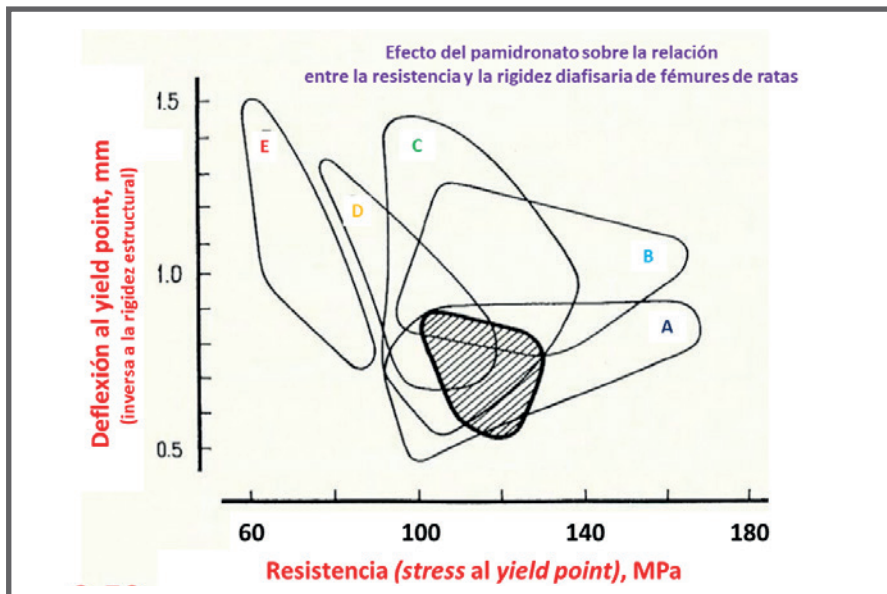


Figura 8-52. Efectos del pamidronato sobre la resistencia y la rigidez estructurales de los fémures de ratas referidos en la Figura 8-50.

En dos estudios más recientes^{19,69} demostramos, además, que otro BP producido por Gador, con el grupo amino de la molécula di-metilado: el *olpadronato* (dimetil-pamidronato, OLPD, en cuyo desarrollo participamos con respaldo de una Patente Internacional^{36,124}), pese a *no modificar* la rigidez del tejido cortical (**Figuras 8-53 & 8-54**), *incrementaba* notablemente su tenacidad y la de los fémures integrados de ratas jóvenes. Lamentablemente, sólo pudimos atribuir este interesante efecto, *por exclusión*, a alguno(s) de los determinantes microestructurales del tejido independientes de la mineralización, que *no pudimos medir*. Los efectos de los BPs sobre la *tenacidad* ósea son interesantes en estos modelos. Krystal Tjhia, en humanos con afecciones de bajo recambio, con osteoporosis, o normales, usando risedronato y alendronato, reportó una mejora de la *microestructura* del tejido mineralizado cortical y trabecular en forma *asociada con la tenacidad*. Y Takuya Ishimoto, en vértebras de ratas Ox, mostró que el ibandronato, pese a aumentar la cristalinidad, impide la rigidización del tejido y el deterioro de la tenacidad cortical, y aun *la mejora supra-normalmente*, impidiendo la homogenización de la orientación cristalina por el hipoestrogenismo, y mejorando la masa mineralizada por sobre el control, con un impacto paralelo sobre la tenacidad y la resistencia de los huesos integrados.

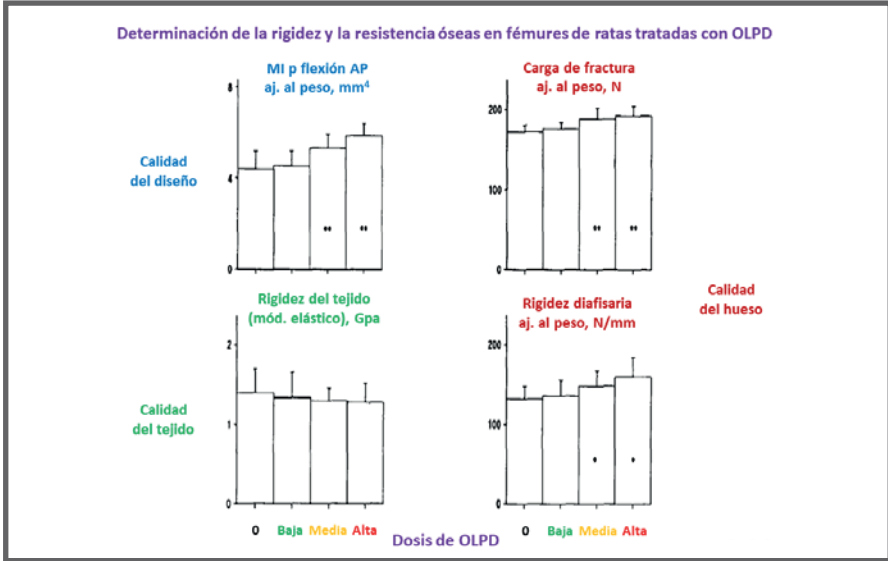


Figura 8-53. Efectos de dosis bajas, medias o altas de olpadronato sobre la calidad del tejido, del diseño, y del hueso entero en fémures de ratas.

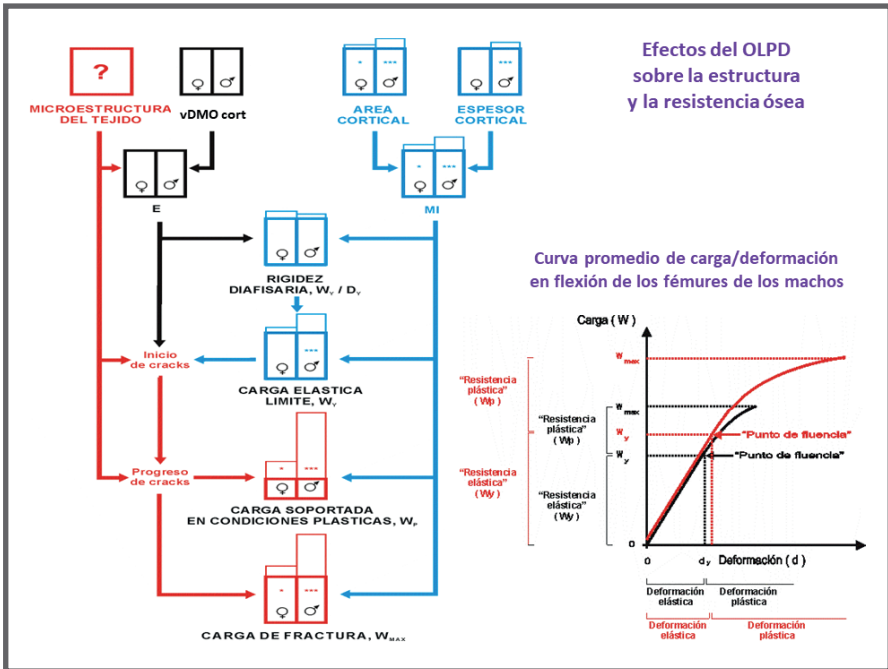


Figura 8-54. Derecha: Efectos 'encadenados' de una dosis media de olpadronato sobre las diáfisis femorales de ratas, y curvas 'tipo' de carga/deformación obtenidas (en machos).

Concluimos que, *en huesos sólo modelantes*, los efectos de los BPs sobre el tejido mineralizado *son raramente rigidizantes, pero pueden tanto reducir como incrementar la tenacidad* del tejido. Y que la rigidez y la tenacidad pueden también reducirse o incrementarse en los huesos integrados, dependiendo de los efectos producidos sobre el *diseño* óseo, que se describen en el apartado siguiente.

- **En huesos remodelantes**, los efectos inhibitorios de los BPs sobre el metabolismo del tejido óseo se ejercen primariamente *incrementando la maduración del colágeno* por demorar o impedir su remoción. Durante el primer año de tratamiento con BPs (y muy poco *luego* de ese período), la maduración del colágeno aumenta más que su mineralización, tendiendo a *reducir la tenacidad* del tejido; aunque esto afecta más al hueso trabecular o al endo-cortical que al cortical. En contraste, David Burr ha reportado efectos *negativos* de distintos BPs sobre la tenacidad del tejido (trabecular) en esqueletos *remodelantes* (perros), basados en su rigidización y en la acumulación de resquebrajaduras, que pueden comprometer la resistencia ósea a la *fatiga*, a dosis altas. Estos efectos pueden diferir de los observados en huesos sólo modelantes, porque responden a *distintos mecanismos de acción*.

Esta *heterogeneidad de efectos* de los BPs sobre las propiedades del tejido óseo (confirmada en muchos estudios, aunque difícil de verificar mecánicamente en muestras de tejido 'sólido' aislado) contrasta con la *demostrada eficacia* de los BPs para mejorar la *resistencia real* de huesos integrados humanos. Para la clínica corriente, la atención se focaliza en los efectos *inhibidores de la remodelación*, que son comunes a *todos los BPs*. Notablemente, las mejoras producidas por esta vía resultan casi exclusivamente del rellenado de los pozos remodelatorios en curso, con recuperación del correspondiente 'espacio de remodelación'. Este efecto sólo puede incrementar la DMO (DEXA) en un 2-6% en 2-6 años, principalmente respecto del tejido trabecular; si bien su impacto podría resultar importante, si los sitios óseos protegidos fueran mecánicamente relevantes (ver **Capítulo 9**). Nosotros pensamos que esta interpretación podría perfeccionarse bastante, si se profundizara el análisis de efectos de los BPs del tipo de los demostrados en huesos puramente modelantes y sobre estructuras corticales.

II. Respecto de la adaptabilidad del diseño óseo al entorno mecánico, los BPs inhiben *in vitro* la apoptosis osteocítica y osteoblástica; estimulan la diferenciación osteoblástica y la producción de tejido óseo, y favorecen la transducción de señales, como demostraron Teresita Bellido y Lilian Plotkin. Esto mejora la capacidad osteocítica de responder homeostáticamente dentro del esquema funcional del mecanostato. Es decir: configura un desplazamiento a la izquierda del setpoint del sistema (**Figura 6-3, Capítulo 6**) para el disparo de la modelación productiva, que puede manifestarse macroscópicamente en forma de drifts modelatorios (**Figura 3-1, Capítulo 3**). Y esto ocurre por encima de cualquier estímulo formativo no orientado, y de todo lo referido en (1), como demostraron Susan Greenspan y Harry Genant. Por consiguiente, los BPs podrían favorecer el desarrollo de huesos más resistentes que lo normal (más rígidos, y aún más tenaces) en individuos en desarrollo, debido a efectos direccionales sobre el tejido cortical (mayores incrementos de los MIs que del área cortical), antes que por inhibir la remodelación.

En apoyo de esta idea, colaborando con Gador dentro de la F.I.M., demostramos que el OLPD, aparte de sus efectos positivos sobre la tenacidad ósea descritos en (1), mejora también el diseño arquitectónico de los fémures de rata (**Figura 8-54**), en estrecha relación con un incremento del diámetro perióstico⁶⁹, como muestra la curva del tipo d/m de la **Figura 8-55**; y con un aumento de los MIs para una misma vDMO cortical¹⁹, como muestran las curvas d/c de la **Figura 8-56**. El impacto mecánico de estos efectos es un aumento de la rigidez y la resistencia estructurales de los huesos respecto de controles del mismo peso. Estos efectos sólo podrían explicarse por una mejora de la capacidad del mecanostato para adaptar el diseño seccional de las diáfisis femorales para resistir a la flexión A-P impuesta en los tests; que, de paso, es el modo de deformación 'usual' de los fémures en la especie estudiada. Este último hallazgo, observado en 1995, constituyó la primera evidencia de un efecto (positivo) de un agente osteoactivo sobre el estado funcional del mecanostato, así como la primera referencia a un efecto farmacológico sobre los MIs óseos. Su manifestación fue más notable en ratas macho que en hembras, presumiblemente por su mayor robustez osteomuscular, aparte de que los estrógenos inhiben el crecimiento óseo en ancho y los andrógenos lo estimulan.

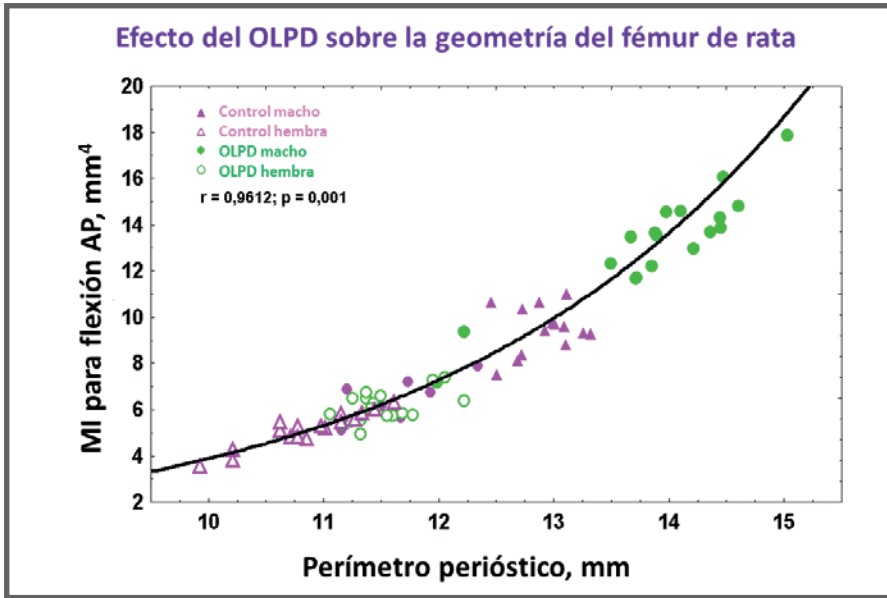


Figura 8-55. Correlación entre el MI para flexión AP y el perímetro perióstico de las diáfisis femorales de las ratas del estudio con OLPD referido en la Figura 8-54.

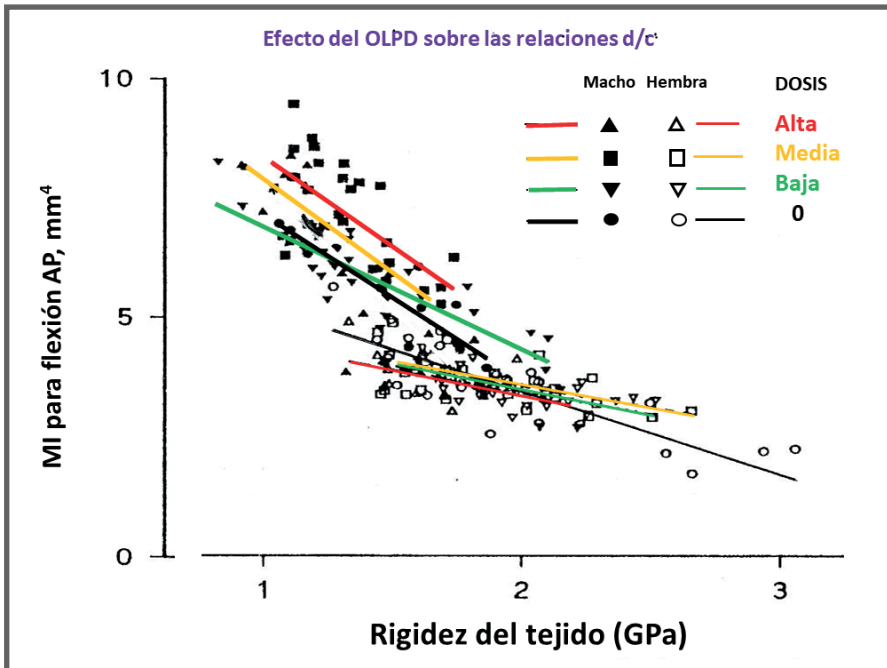


Figura 8-56. Relaciones d/c entre el MI para flexión y la rigidez intrínseca del tejido de los fémures de ratas tratadas o no crónicamente con dosis bajas, medias o altas de OLPD.

Llamativamente, no pudimos demostrar esos mismos efectos para el APD, tal vez por su dependencia de la doble metilación del grupo amino en el OLPD³⁶. Pero, de todos modos, pudimos evidenciar la eficacia de ambos compuestos para proteger, como tratamiento concomitante, la integridad de los fémures de ratas sometidas a inmovilización crónica de una pata trasera con sobrecarga de la otra por hemi-ciatictectomía (**Figura 8-57**). Sus efectos, paralelos sobre la resistencia a la fractura y sobre la capacidad de absorción de energía por los huesos ('resiliencia'; **Capítulo 4**), mantuvieron la integridad mecánica de las patas inmovilizadas, impidiendo la eliminación del hueso inactivo por el mecanostato; y la aumentaron por sobre el control en las patas sobrecargadas, operando sinérgicamente con el trabajo orientador de la modelación a cargo del sistema.

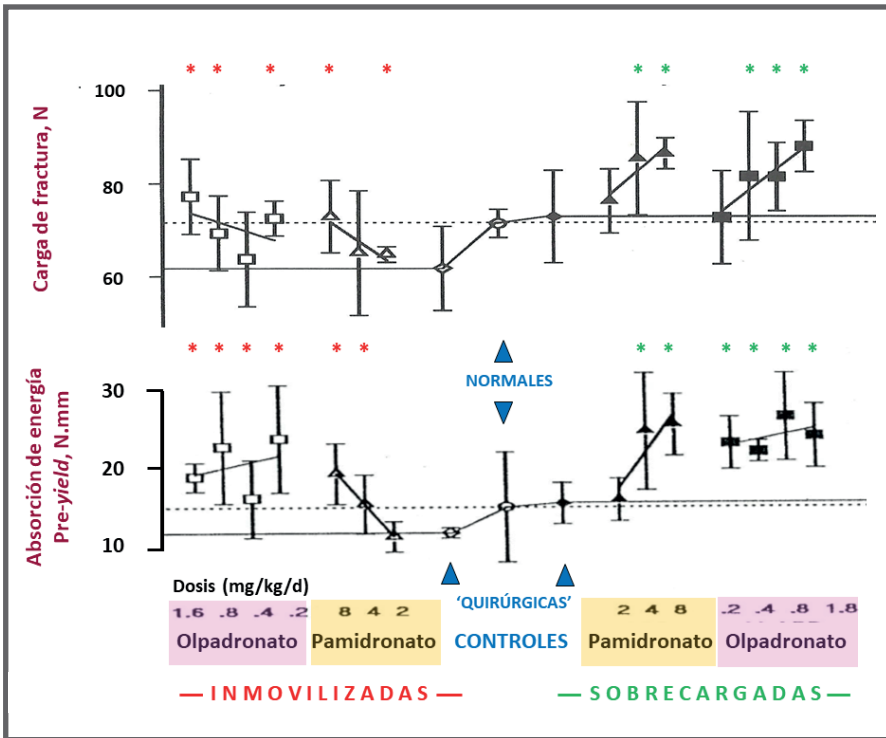


Figura 8-57. Efectos protectores del APD y del OLPD sobre la resistencia de fémures de ratas con una pata trasera inmovilizada y la otra recargada por hemi-ciatictectomía.

También demostramos, colaborando con Webster Jee en la Universidad de Utah, la capacidad de otro BP: el *risedronato*, para interactuar con el mecanostato. El *risedronato* inhibió la remoción por desuso del hueso metafisario de las patas inmovilizadas de las ratas del estudio de PTH (1-84) que muestra la **Figura 7-10** del **Capítulo 7**, y del hueso añadido anabólicamente por la hormona en ambas patas, luego de su suspensión. Los efectos del *risedronato* sobre ese modelo se exponen en forma adaptada al nuevo diseño, en la **Figura 8-58** y la **Figura 8-59**. Otros reportaron efectos análogos, pero con diferentes interpretaciones, empleando clodronato, etidronato, aminohidroxibutano-BP, *risedronato* y alendronato; pero no APD, en modelos murinos que comprendieron ejercicio, suspensión por la cola, y distracción ósea.

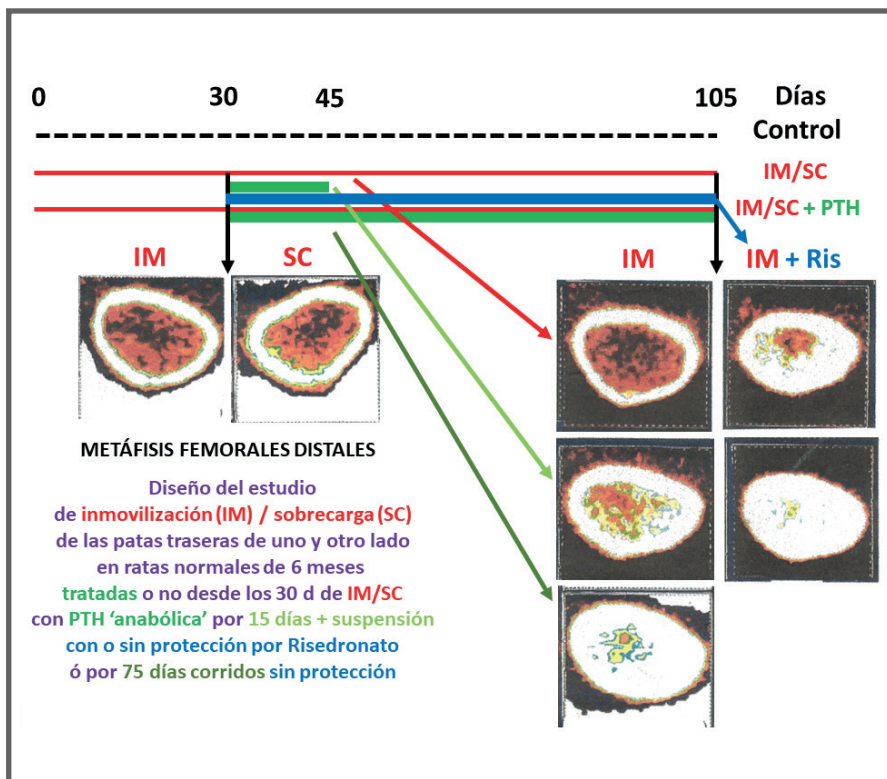


Figura 8-58. Diseño del estudio de efectos de la PTH (1-84) 'anabólica' expuesto en la Figura 7-10 del Capítulo 7, incluyendo sólo las patas inmovilizadas, con o sin el efecto de la PTH, y añadiendo el efecto de un tratamiento con *risedronato*.

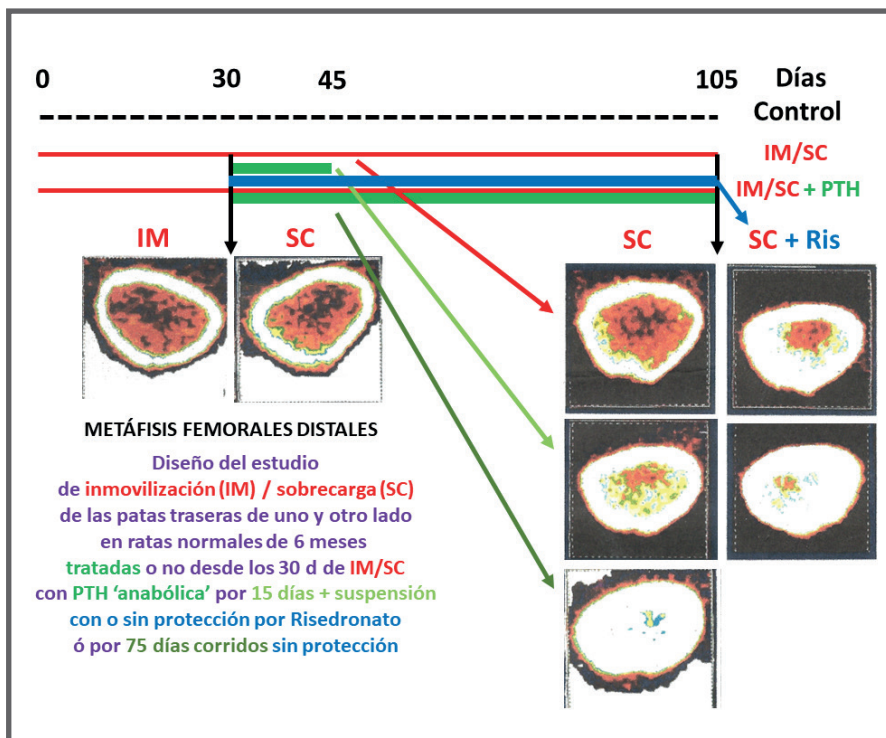


Figura 8-59. Diseño del estudio de efectos de la PTH (1-84) 'anabólica' expuesto en la Figura 7-10 del Capítulo 7, incluyendo sólo las patas sobrecargadas, con o sin el efecto de la PTH, y añadiendo el efecto de un tratamiento con risedronato.

En general, fuimos pioneros en atribuir a los BPs efectos *coadyuvantes con el mecanostato* óseo en ambos sentidos: anabólico y anti-catabólico. Ya en los 90s aventurábamos esa forma de acción de los BPs²⁶, sugiriendo sus efectos positivos sobre el umbral del mecanostato para el disparo de la modelación productiva orientada, que estábamos demostrando en huesos de roedores (**Figura 8-60**).

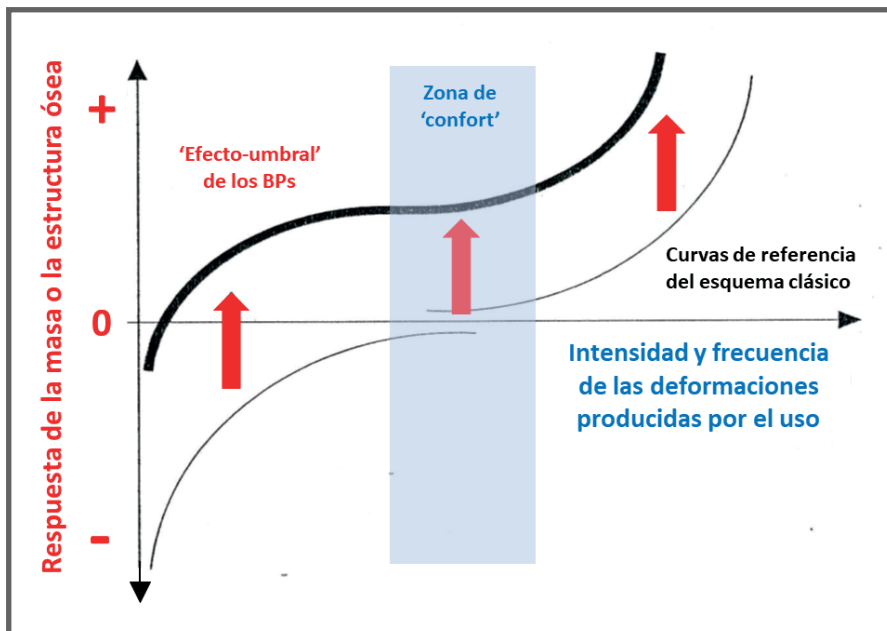


Figura 8-60. Diagrama basado en el esquema de la Figura 6-3 del Capítulo 6, que expone nuestra primitiva propuesta de que los BPs 'desplazarían a la izquierda' el setpoint del mecanostato para disparar la modelación productiva.

III. Respecto de la integración de las propiedades estructurales de los huesos, conviene distinguir los efectos sobre los comportamientos *elástico* (*pre-yield*) y *plástico* (*post-yield*; **Figura 2-14, Capítulo 2**), y sobre la resistencia a la fractura del hueso entero.

- **Sobre el comportamiento elástico**: la rigidización excesiva del tejido que pueden producir los BPs en huesos remodelantes puede ser perjudicial, por *anticipar* la producción de las primeras resquebrajaduras (*yield point*).

- **Sobre el comportamiento plástico**: el mecanostato estaría aquí fuera de cuestión, porque sólo controlaría la *rigidez* estructural de los huesos; no su *tenacidad*, que es la determinante de la resistencia a la deformación plástica. Muchos BPs mejoran la rigidez intrínseca (módulo elástico) del tejido óseo, que, como vimos, es naturalmente inversa a la su tenacidad (**Figura 2-5, Capítulo 2**). Pero los variados efectos de los BPs sobre el comportamiento plástico

óseo pueden explicarse por otros mecanismos, *independientes de la mineralización*⁶⁹. Los estudios sobre efectos de los BPs sobre la tenacidad estructural ósea son *mayormente negativos*, pero a veces resultan *contradictorios*. Los reportes positivos más concretos han mostrado una prevención del deterioro de la tenacidad por inmovilización o por Ox, o una mejora de la absorción de energía por vértebras en compresión.

Curiosamente, nuestros trabajos (en roedores) han reflejado siempre efectos *positivos* de este tipo, como los que muestran la **Figura 8-54** y la **Figura 8-57**.

- **Sobre la resistencia integrada del hueso a la fractura:** El primer llamado de atención sobre la complejidad de los efectos de los BPs provino de nuestro hallazgo, en 1990, de la *disociación de efectos* positivos o negativos de dosis bajas o altas de APD sobre el comportamiento elástico de fémures de ratas⁷⁰, indicada en la **Figura 8-51**. Esto sugirió originalmente, por un lado, que los efectos sobre la resistencia de los huesos eran secundarios a los producidos en la rigidez del tejido, con manifestaciones tóxicas a dosis altas; y por otro, que esos efectos comprendían la *tenacidad* de los huesos, aunque nada pudimos concretar sobre *posibles efectos sobre su diseño*. Sin embargo, empleando luego OLPD¹⁹, observamos los efectos positivos indicados en la **Figura 8-53**, con las relaciones d/c mostradas en la **Figura 8-56**. Esto nos permitió plantear, sin evidencia en contrario hasta ahora, que la referida 'disociación' de efectos se debería a la independencia de los mecanismos de acción de los BPs sobre la rigidez (*pre-yield*) y la tenacidad (*post-yield*) estructurales, que dependen *variadamente* de las propiedades integradas del *tejido* y del *diseño* del hueso. Y que su signo depende, por encima de la relación *naturalmente negativa* entre ambas propiedades, de la *intensidad relativa* de los cambios producidos en cada una.

Contemplando el abigarrado conjunto de los efectos descritos según (I, II, III), y aun en el contexto de una remodelación inhibida (en huesos remodelantes, obvio), los efectos *combinados* de los BPs sobre el comportamiento plástico de los huesos integrados resultan *impredecibles*. Y mucho menos, atribuibles únicamente a variaciones en la mineralización. De ahí la relativa incapacidad de la DEXA para diagnosticar fragilidad, o monitorear su evolución, en humanos tratados con BPs.

En síntesis, nuestros trabajos sostienen, en forma original, que los BPs ejercen sus efectos óseos a través de *tres clases de mecanismos*, que pueden resumirse como sigue:

a. *Inhibición de la remodelación*: relleno de espacios libres con tejido de reposición, maduración excesiva del colágeno, alteración de la cristalinidad, rigidización del tejido, y deterioro secundario de la tenacidad.

b. *Mejoras geométricas corticales y/o trabeculares (no obligadamente de masa)*, con o sin participación del mecanostato óseo (y de la estimulación mecánica orientada) en su producción.

c. *Efectos adicionales impredecibles sobre la tenacidad*, producidos durante la formación de tejido nuevo por estímulo osteoblástico, con impacto sobre el comportamiento plástico del hueso.

No es fácil representar efectos tan complejos sobre los esquemas simplificados que vinimos ofreciendo al lector. Para facilitar esa asociación de ideas, hemos preparado, en este caso, *dos esquemas 'clásicos'* sucesivos diferentes de esos efectos, que deberán integrarse mentalmente para apreciarlos en conjunto:

- La **Figura 8-61** representa *solamente el impacto mecánico de los efectos clásicos de los BPs sobre la remodelación*, ignorando todos los demás (que es como tradicionalmente se los interpreta). Exclusivamente dentro de este contexto, los BPs aumentan discretamente la masa ósea mineralizada (entre 2 y 6% en 2-6 años; *no lo suficiente* como para compensar pérdidas determinantes de fragilidad ósea), y el tejido se rigidiza, por envejecimiento del colágeno y problemas de cristalinidad, con lo que su tenacidad (naturalmente opuesta a ella) tiende a reducirse, favoreciéndose la producción de resquebrajaduras. Este efecto podría ocasionar fragilidad independiente de la mineralización, como la que se aprecia en las fracturas espontáneas femorales. Es fácil comprender que el impacto de estos efectos sobre la resistencia ósea es *impredecible*.

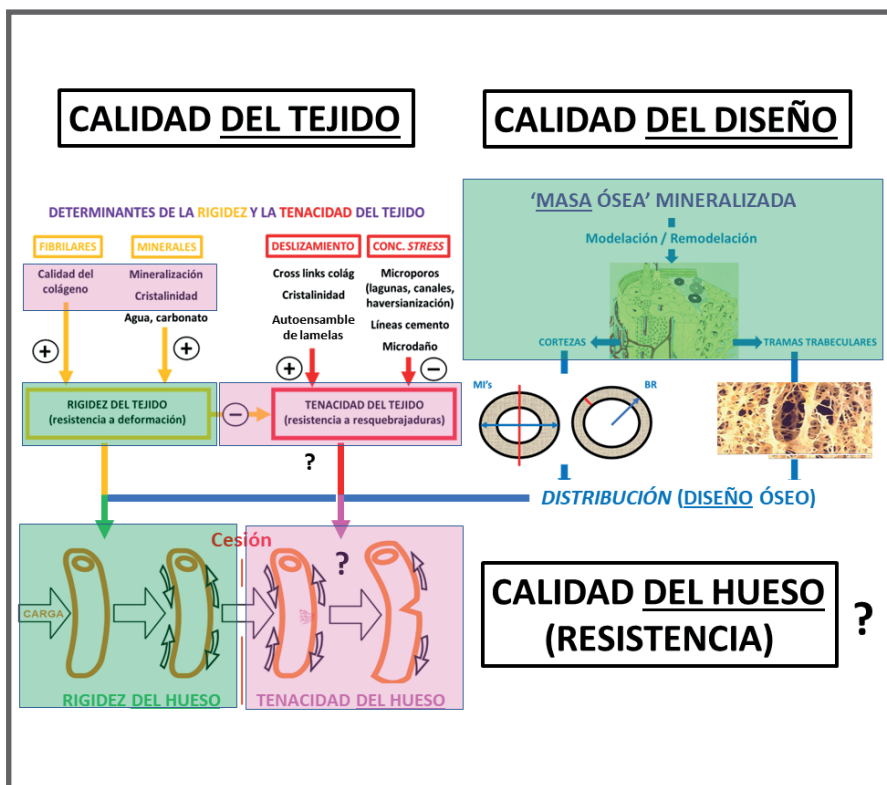


Figura 8-61. Representación didáctica de los efectos óseos de los BPs (I) si sólo se tuvieran en cuenta los ejercidos sobre la remodelación (interpretación clásica).

- La **Figura 8-62**, en cambio, expresa los efectos de los BPs teniendo en cuenta *solamente* los cambios inducidos sobre la modelación y sobre el accionar del mecanostato (sin referencia a la remodelación). Desde este otro punto de vista, los BPs afectarían la tenacidad del tejido, y quizá también su rigidez, en forma errática; pero sus efectos *coadyuvantes con el control del diseño óseo por el mecanostato* terminarían prevaleciendo sobre el impacto general a producirse sobre la resistencia a la fractura de los huesos integrados, que *tendería a mejorar*.

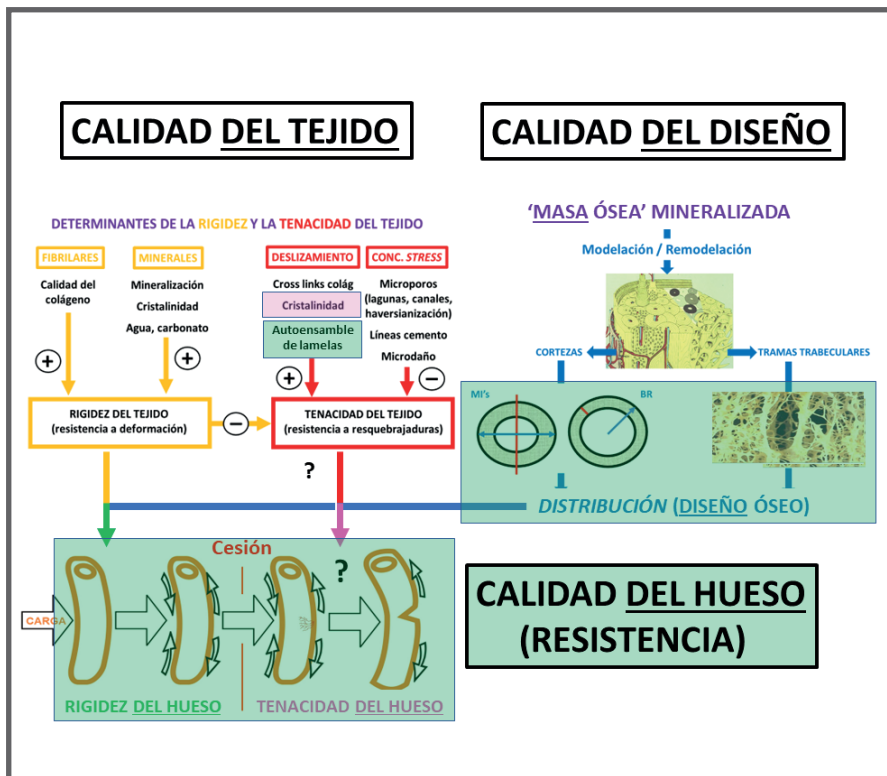


Figura 8-62. Representación didáctica de los efectos óseos de los BPs (II) si sólo se tuvieran en cuenta los ejercidos sobre la modelación y sobre el accionar del mecanostato.

La combinación de los efectos mostrados por la **Figura 8-61** y la **Figura 8-62 debería explicar** (otros argumentos no tenemos) *por qué* los BPs *mejoran realmente* la resistencia ósea, y también por qué lo hacen de manera tan diversa, respondiendo a tantas fuentes de variación⁴¹. Nótese, de paso, que la relación entre la protección ósea que brindan los BPs, y la DMO (DEXA) de los pacientes tratados que experimentan esas mejoras, no resulta obligada.

Este conocimiento preliminar sobre los efectos óseos de los BPs, adquirido analizando modelos 'limpios' (modelantes), nos ayudará a interpretar los que producen cuando se los administra como tratamientos preventivos o correctivos de situaciones que comprometen la integridad del esqueleto. Nosotros hemos analizado la respuesta a los BPs en modelos murinos de Ox, inmovilización, y corticoterapia intensa.

- **Modelos de protección contra Ox, I. Olpadronato.** La Ox deteriora predominantemente la mineralización del tejido óseo, y con ella la rigidez y la resistencia de los huesos, sin modificar su masa ajustada al peso corporal. Gustavo Cointy, apoyado por la F.I.M., demostró que el OLPD compensa la fragilidad inducida por Ox temprana en fémures de rata, mejorando la mineralización del tejido (**Figura 8-63**), y puede incluso *sobre-rigidizar* a los huesos. Si bien no produjo efectos sobre la masa de tejido mineralizado, el OLPD mejoró su distribución en relación con la rigidez del tejido según las curvas d/c (**Figura 8-64**), señalando su *efecto agonista con el mecanostato*.

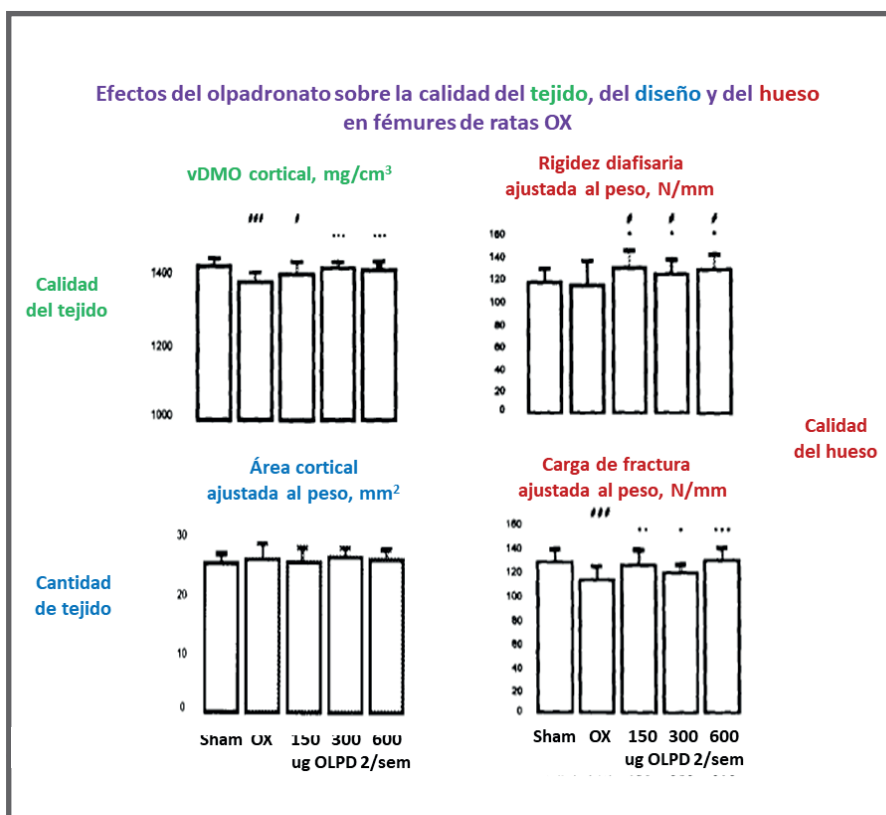


Figura 8-63. Efectos del Olpadronato sobre la calidad y la cantidad del tejido, y sobre la calidad mecánica de las diáfisis femorales de ratas OX.

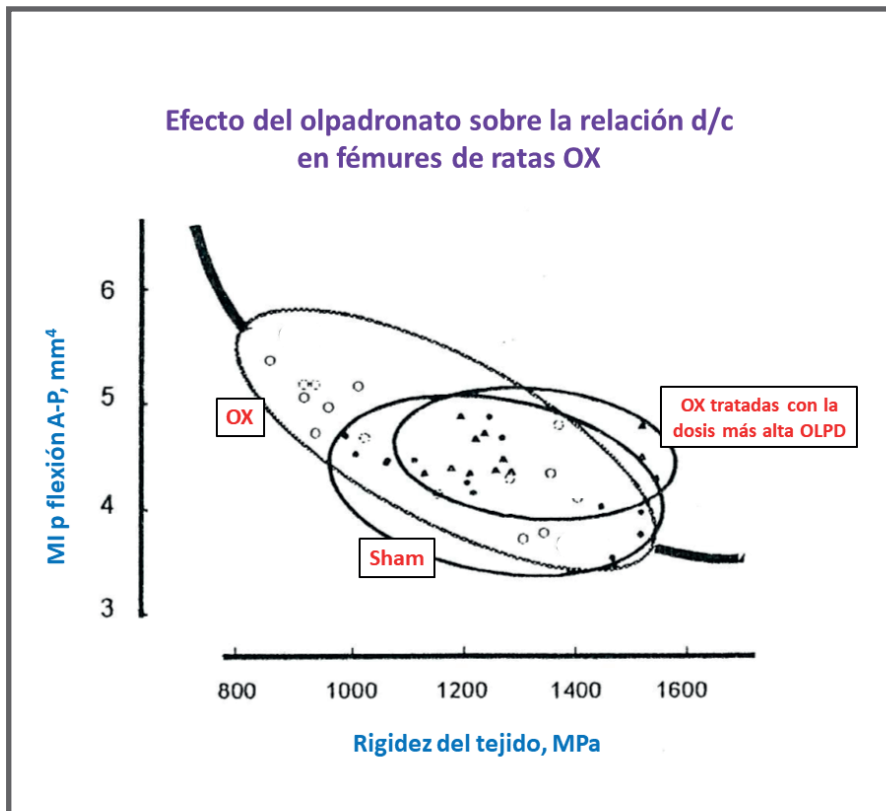


Figura 8-64. Relación d/c entre los MIs para flexión y la rigidez específica del tejido mineralizado de los fémures de las ratas del estudio referido en la Figura 8-63.

- **Modelos de protección contra Ox, II. Alendronato (ALN).** Colaborando con María A Chiappe en la Facultad de Veterinaria de la UBA, y con Lis Mosekilde en la Universidad de Aarhus (Dinamarca), demostramos, empleando pQCT y tests mecánicos varios, que el ALN repone la rigidez y la resistencia de las diáfisis femorales de ratas Ox en forma paralela a la restitución de su mineralización deteriorada (**Figura 8-65**). No hubo efectos sobre los MIs diafisarios. Sin embargo, las curvas d/c (**Figura 8-66**, abajo, izquierda) denotaron un efecto catabólico de la Ox, y una sobrecompensación por respuesta anabólica al ALN (mejores MIs para una misma vDMO cortical). Una representación 3D (arriba, derecha) mostró que la masa (área) cortical contribuía a la resistencia diafisaria tanto como la densidad de cenizas, especialmente a una dosis alta.

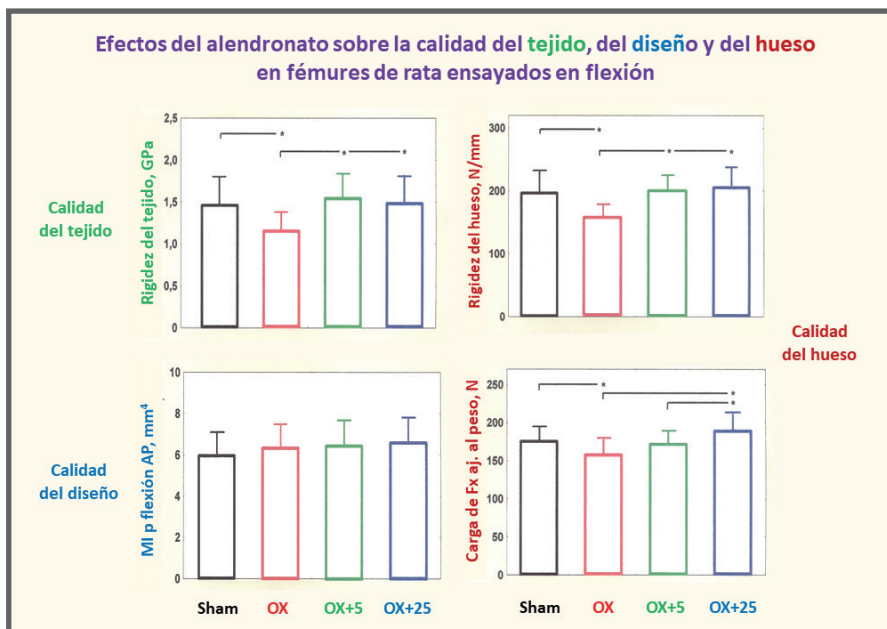


Figura 8-65. Efectos del alendronato sobre la calidad del tejido óseo, del diseño cortical, y de las diáfisis integradas de fémures de ratas OX.

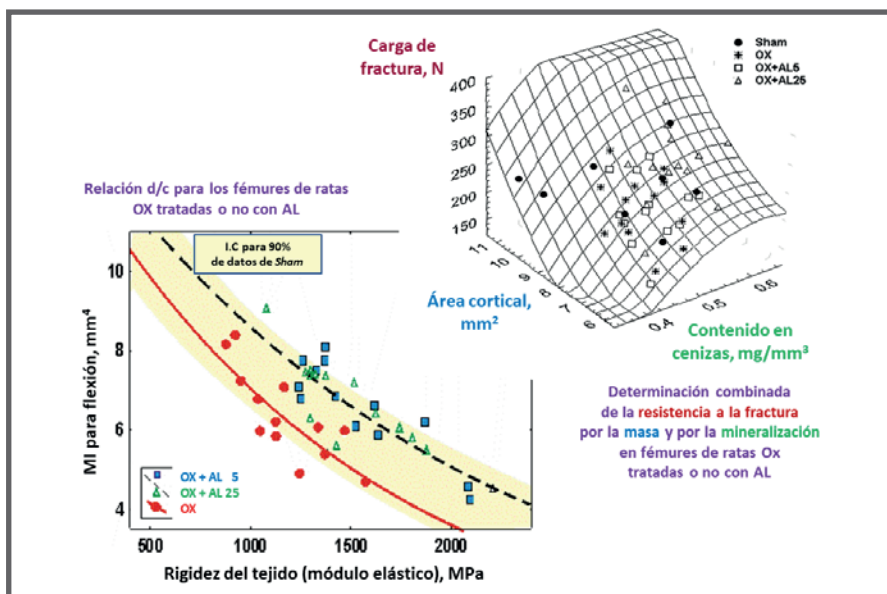


Figura 8-66. Relaciones d/c de los fémures de las ratas referidas en la Figura 8-60, que implican un desplazamiento catabólico (OX) vs uno 'anabólico' (ALN) del punto de referencia del mecanostato.

Estas observaciones constituyeron una nueva evidencia de una *interacción positiva* de un BP con el control de la resistencia ósea por el mecanostato. Las vértebras de las mismas ratas, cuyos cortes observados al microscopio electrónico de barrido pueden verse en la **Figura 8-67**, mostraron una sobrecompensación de la resistencia y la rigidez de las diáfisis a dosis altas, en congruencia con una reducción de la deformación a la fractura (**Figura 8-68**), aparentemente determinada por una mejora dosis-dependiente de la mineralización (**Figura 8-69**). La resistencia del cuello femoral a la flexión también mejoró con esa dosis (**Figura 8-70**).

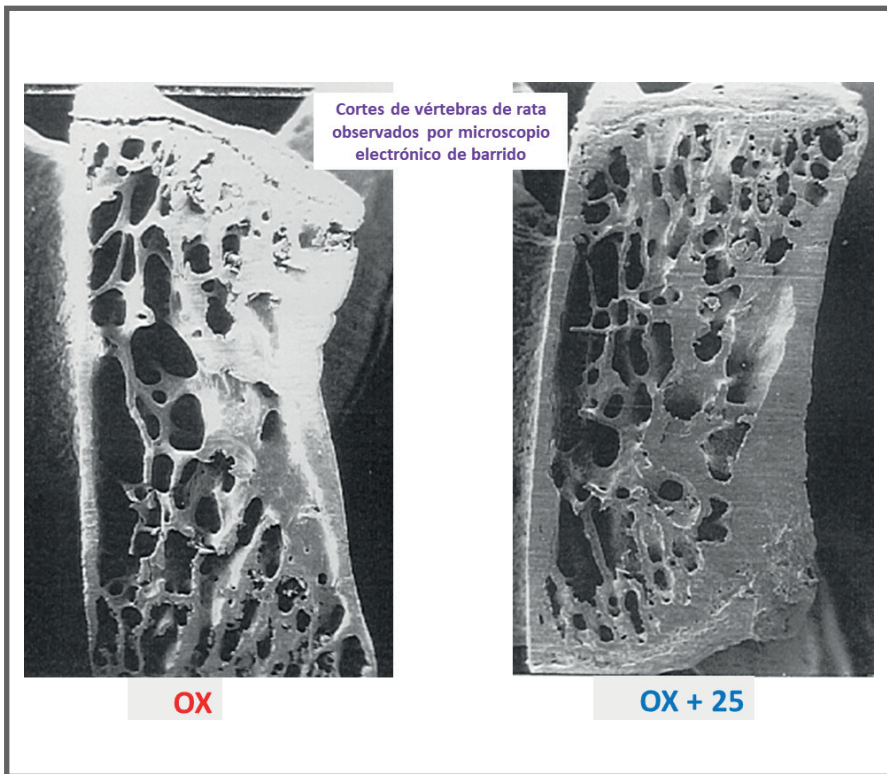


Figura 8-67. Cortes sagitales (SEM) de vértebras de una rata OX sin tratar y de otra tratada con la dosis mayor de alendronato del estudio referido en las Figuras 8-65 & 8-66.

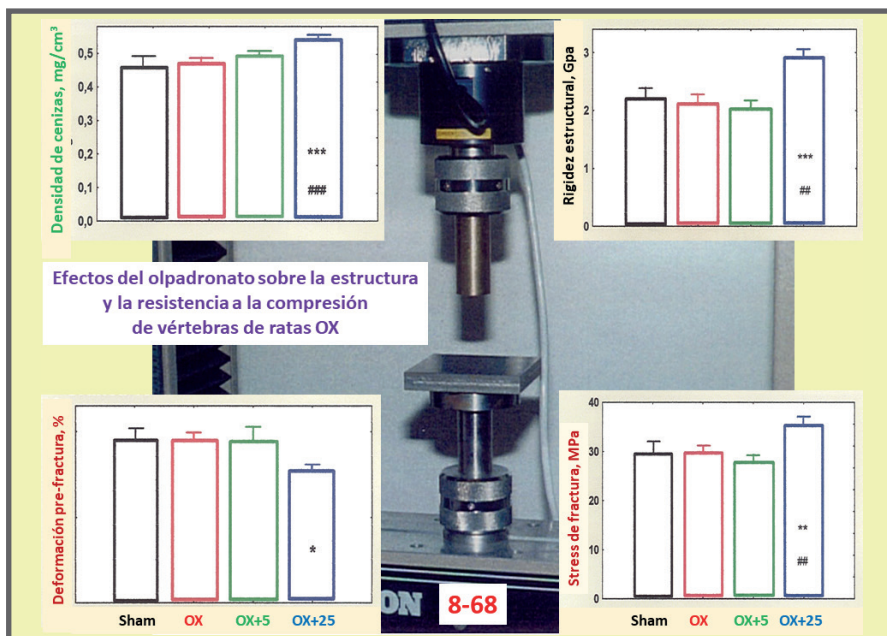


Figura 8-68. Efectos del ALN sobre la mineralización y la resistencia de los cuerpos vertebrales de las ratas del estudio referido en las Figuras 8-65 a 8-67.

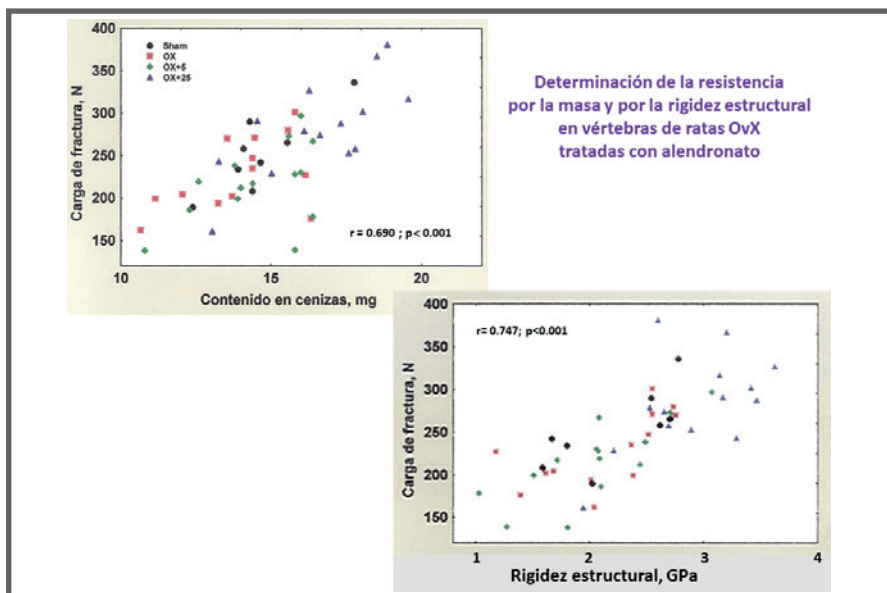


Figura 8-69. Determinación de la resistencia a la compresión de los cuerpos vertebrales de las ratas tratadas con ALN según las Figuras 8-65 a 8-68, por el contenido en cenizas y por la rigidez estructural.

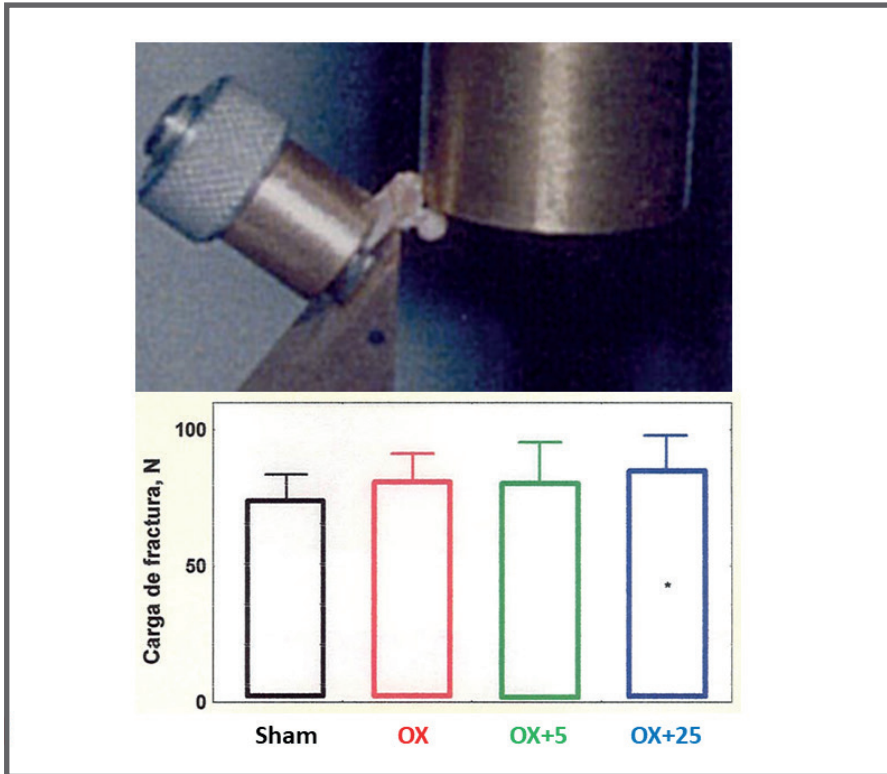


Figura 8-70. Efecto positivo de la dosis más alta de ALN del estudio referido en las Figuras 8-65 a 8-69 sobre la resistencia del cuello femoral a la flexión.

- **Modelo de protección contra el tratamiento con GC.** Estudios efectuados con Nélica Mondelo (Gador) apoyados por la F.I.M. mostraron que el etidronato (EHBP) y el pamidronato (APD) protegieron parcialmente a las diáfisis femorales de ratas jóvenes tratadas simultáneamente con betametasona (**Figura 8-71**) contra los efectos de este GC sobre su geometría (MI para flexión) y sus propiedades estructurales (rigidez y absorción elástica de energía)¹⁴.

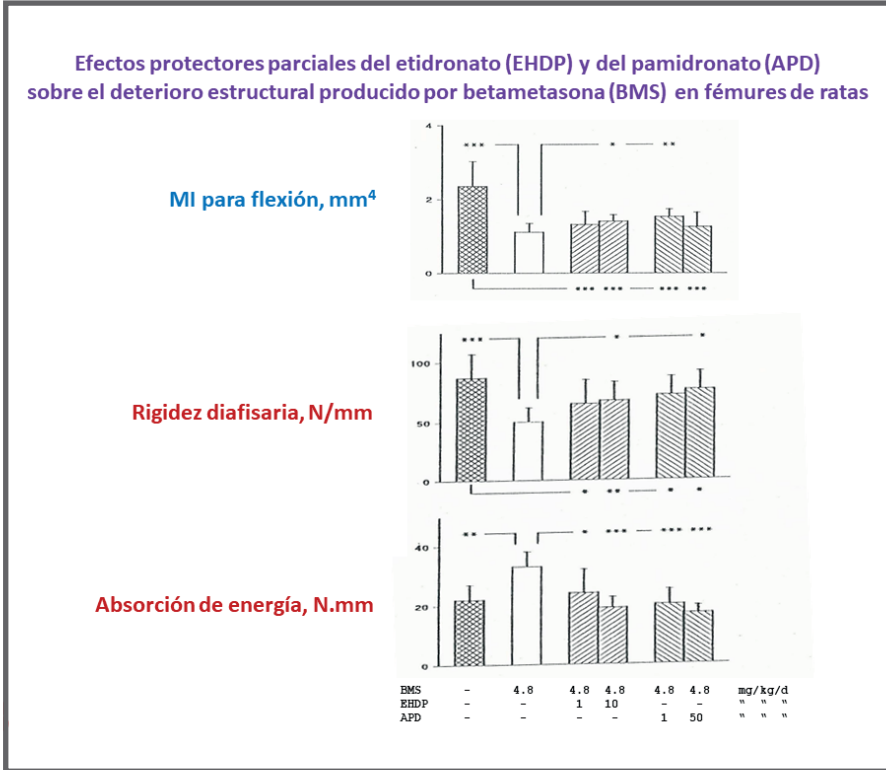


Figura 8-71. Efecto protector parcial del EHBP y el APD sobre el diseño y la resistencia de diáfisis femorales de ratas tratadas simultáneamente con BMS.

g. Efectos tisulares óseos de otros tratamientos anti-remodelantes.

No tenemos experiencia propia sobre los efectos de otros inhibidores remodelatorios sobre el tejido y las propiedades mecánicas óseas; pero en general se sabe que los mismos no son de magnitud suficiente como para su consideración a los fines terapéuticos:

El **denosumab** suprime la remodelación más rápidamente que los BPs, permitiendo una mineralización secundaria de las osteonas más rápida y completa, con una menor heterogeneidad de su distribución, y un mayor contenido de AGEs. Esto no altera mucho la rigidez ni la tenacidad del tejido; pero, unido al incremento de matriz mineralizada, puede contribuir a mejorar la resistencia del hueso entero.

El **romosozumab**, anticuerpo anti-esclerostínico que comparte propiedades anti-remodelatorias y anabólicas, es un fuerte estimulante de la formación de matriz, pero no tiene efectos conocidos sobre su calidad mecánica, salvo un modesto incremento de la mineralización primaria, y una discreta reducción de su heterogeneidad.

h. Efectos óseos estructurales de contaminantes cristalinos.

- Tratamiento con flúor o fluoruro de sodio (FNa)

El F es un sustituto de los grupos OH de la OH-apatita. Un exceso de F (fluorosis) incrementa la cristalinidad, retrasa la tasa de deposición de mineral (MAR histomorfológica - **Capítulo 3**) y reduce la heterogeneidad de la densidad mineral del tejido, con impacto negativo sobre la resistencia del hueso. Distintos genotipos alteran la proporcionalidad de estos efectos, pero no está establecida la indicabilidad del F como tratamiento de osteopatías fragilizantes.

- Intoxicación con aluminio

Hasta hace unos años, la intoxicación por aluminio era un fenómeno corriente entre pacientes dializados crónicos, hoy superado por los avances de las técnicas dialíticas. Con la colaboración de Armando Negri y la F.I.M., Gustavo Cointy demostró, hacia 1994, que la intoxicación de ratas con Al reduce la mineralización y la rigidez del tejido cortical femoral, a lo que se opone un aumento del MI para flexión, que mantiene sin cambios la rigidez diafisaria⁵⁷. Las imágenes de pQCT (**Figura 8-72**) son reveladoras *per se* del efecto geométrico.

La **Figura 8-73**, izquierda muestra los efectos 'encadenados' de la intoxicación sobre las calidades del tejido, del diseño y del hueso. Esa información, sumada a las curvas d/c (derecha), sugieren que las mejoras de los MIs podían atribuirse a una *reacción modeladora compensatoria biomecánica a la reducción de la vDMO cortical por parte del mecanostato*. El tratamiento, de todos modos, también *redujo* la proporción de resistencia del hueso en condiciones plásticas, y con ella su resistencia a la fractura en flexión.

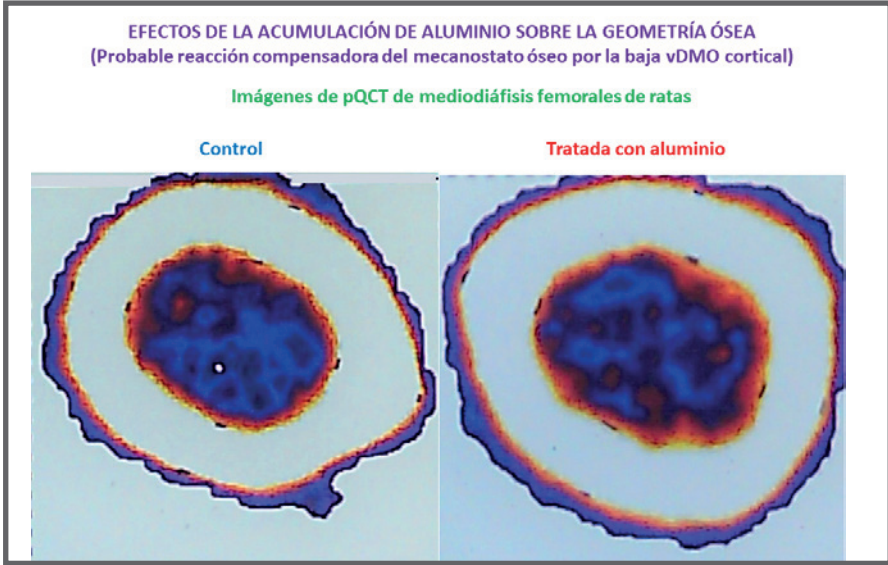


Figura 8-72. Imágenes de pQCT de mediodiáfisis femorales de una rata sin tratar y de otra intoxicada con hidróxido de aluminio.

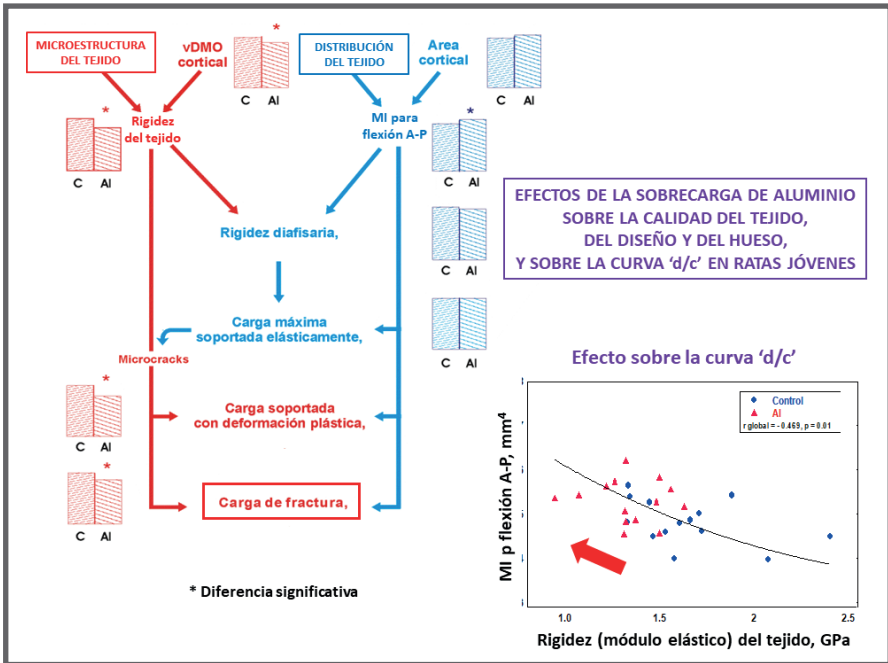


Figura 8-73. Izquierda: Efectos de la intoxicación con aluminio sobre las diáfisis femorales de rata, y sus correlativos impactos mecánicos. Derecha: Curva d/c de los mismos huesos.

La **Figura 8-74** grafica didácticamente esos efectos, sobre el esquema original de la **Figura 4-2, Capítulo 4**.

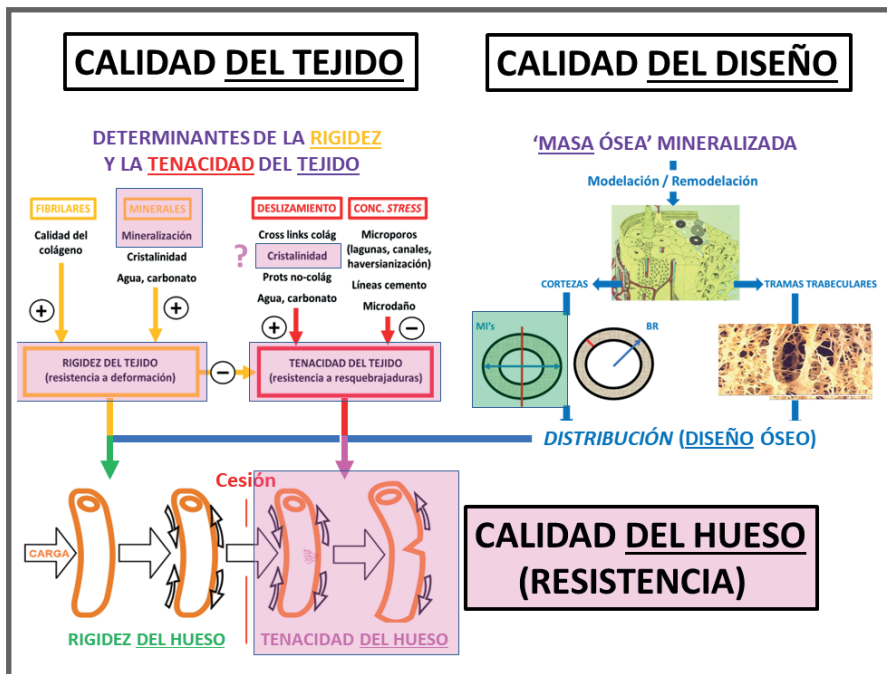


Figura 8-74. Representación didáctica de los efectos de la intoxicación con aluminio en fémures de ratas, insertada sobre el esquema de la Figura 4-2 del Capítulo 4.

i. Administración de Ranelato de Estroncio a ratas sanas o diabéticas

Colaborando con Antonio McCarthy en la Fac de Cs Exactas de la UNLP, demostramos que el ranelato de estroncio (SrR), administrado a ratas normales, se incorpora a los cristales, pero no modifica su cristalinidad, y no afecta la masa mineralizada, el diseño diafisario, la rigidez diafisaria, ni el stress al *yield point*, aunque reduce la tenacidad *post-yield* y total⁷⁸. Sin embargo, tiende a mejorar (aunque no significativamente) la resistencia de las diáfisis femorales (**Figura 8-75**, columnas de barras de la izquierda), probablemente por efectos positivos sobre el mecanosato, vehiculizados por mejoras de las ordenadas de las curvas d/m por encima de los valores de los controles sin tratar. Estos y otros efectos del SrR demostrados por otros autores sobre la estructura ósea fueron insuficientes para

justificar su indicación para mejorar la resistencia ósea en estados osteopénicos u osteoporóticos.

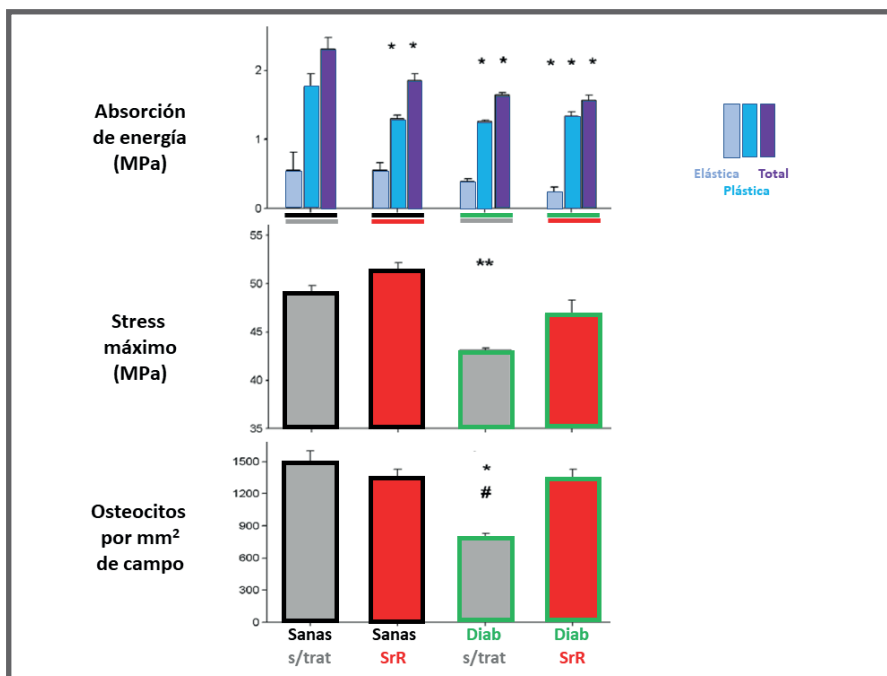


Figura 8-75. Efectos del SrR sobre los osteocitos y sobre las propiedades estructurales de los fémures de ratas sanas o diabéticas.

En el mismo estudio⁷⁸, administrando el SrR a ratas hechas diabéticas por estreptozotocina (ver efectos óseos de la diabetes, más arriba), también demostramos que este agente, aun sin afectar al metabolismo glúcido, previene la reducción histomorfométrica del número de osteocitos vivos por unidad de campo que provoca la enfermedad (columnas de barras a la derecha). La incorporación del Sr a los cristales dificulta la cristalización del P y reduce su 'entorno fosfato', exagerando el deterioro del ya afectado 'índice carbonato/P'. La histomorfometría y la pQCT muestran, respectivamente, tendencias a una exageración de la reducción de las masas trabecular (Bv/Tv) y cortical (área, CMO, vBMD, espesor, perímetro perióstico) propias de la enfermedad; pero, en los tests mecánicos femorales, aumenta mucho la rigidez elástica (pre-yield) de las diáfisis. Las tenacidades elástica (pre-yield), plástica (post-yield) y total se mantienen bajas, pero se recupera parcialmente la reducida resistencia a la fractura (stress máximo), probablemente por el referido efecto protector sobre los osteocitos.

III. Comentarios sobre 'efectos tisulares independientes de la mineralización'

Tradicionalmente, hasta fines de siglo, se tendía a describir los efectos óseos de cualquier tratamiento asociándolos a los cambios inducidos en la mineralización del tejido (con alguna sorpresa cada tanto). Tal vez esta exageración devenía del desmesurado respeto que se profesaba por las determinaciones de CMO y DMO por DEXA, que se consideraban *'gold standards'* como predictores del riesgo de fractura.

Pero, desde entonces, se fueron reportando efectos de tratamientos que modificaban las propiedades mecánicas de los huesos, y aun las del tejido, *sin alterar su mineralización*. Nosotros fuimos de los primeros en destacarlo, antes de 2005⁵⁸. Ya hemos descrito aquí algunos ejemplos de ese tipo de efectos, que en todos los casos afectaron el *comportamiento plástico* de los huesos, en relación con su *tenacidad*. La **Tabla 8-I** resume nuestra experiencia en ese terreno, sintetizando los efectos de la Hx, la Ox, el OPD, el ALN, el aluminio, y la diabetes experimental tipo 2, sobre la vDMO cortical, la rigidez del tejido, las propiedades geométricas, la rigidez estructural, la resistencia estructural al *yield point*, y la resistencia máxima manifestada pre-fractura; así como la aptitud de esos cambios para predecir los valores de BSIs de los mismos huesos.

Tratamiento	Rigidez del tejido		Rigidez estructural		Resistencia post-yield		Predicción de SSIs
	vDMO cortical	Props. geométricas	Resistencia al yield	Resistencia al yield	Resistencia máxima		
Hx	↓	↑↑	↓↓	↓	↓	↓	No
Ox	↓	↓	=↑	↓	↓	↑	No
OPD	=	=	↑	↑	↑	↑↑	No
ALN	=	=	=	=	=	↑	No
Al	↓	↓	↑	=	=	↓	Sí
Diab	↑	↑↑	↓↓	↑↑	=	↓	No

Tabla 8-I. Síntesis de efectos de tratamientos ensayados en nuestros estudios que produjeron efectos sobre las propiedades estructurales óseas sin modificar la mineralización.

Los efectos de esos tratamientos sobre el comportamiento plástico fueron en general positivos, salvo para el aluminio. Y siempre fueron significativamente diferentes, y aun opuestos, a los producidos sobre la mineralización o la rigidez intrínseca (módulo elástico) del tejido óseo. La rigidez del tejido varió más ampliamente que la mineralización en las ratas Hx, o lo hizo opuestamente a ella, en las ratas diabéticas eSS. Estos resultados se comentaron en conjunto, como ejemplos novedosos de la posible producción de mejoras mecánicas óseas que la DEXA podría no reflejar⁵⁸; una situación que luego se verificó en muchas otras instancias. La imposibilidad de asimilar estos cambios a los inducidos sobre los BSIs de los mismos huesos (índices que sólo capturan mineralización y distribución del tejido; **Figura 4-13, Capítulo 4**), con la sola excepción del aluminio, sugirió, por exclusión, que los efectos podrían haberse producido sobre componentes no-minerales del tejido, como el colágeno, la cristalinidad o los *creep factors*, como posteriormente se verificó. Esta observación alertó también, en forma temprana, sobre la posible dificultad de adjudicar un diagnóstico de 'osteopenia' a estados como estos, en los cuales la composición o la calidad mecánica del tejido puede no ser normal. Esta dificultad diagnóstica se analiza en el **Capítulo 9**.

*Los iconoclastas hicieron muchas más
estatuas que las que destruyeron.*

Gilbert Chesterton
(1874-1936)

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA:

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

- Abbaspour A et al. *Optimal increase in bone mass by continuous local infusion of alendronate during distraction osteogenesis in rabbits.* Bone 44; 917, 2009.
- Ackerman K, Bouxsein M et al. *Effects of estrogen replacement on bone geometry and microarchitecture in adolescent and young adult oligomenorrheic athletes: A randomized trial.* J Bone Miner Res 35; 248, 2019.
- Aikawa Y et al. *The preventive effect of calcium supplementation on weak bones caused by the interaction of exercise and food restriction in young female rats during the period from acquiring bone mass to maintaining bone mass.* Calcif Tissue Int 98; 94, 2016.
- Allen M, Burr D. *Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment.* J Bone Miner Res 22; 1759, 2007.
- Allen M, Burr D. *Bisphosphonate effects on bone turnover, microdamage, and mechanical properties: what we think we know and we know that we don't know.* Bone 49; 56, 2011.
- Allen M et al. *Changes in skeletal collagen cross-links and matrix hydration in high- and low-turnover chronic kidney disease.* Osteoporos Int 26; 977, 2015.
- Apseloff G et al. *Aminohydroxybutane bisphosphonate and clenbuterol prevent bone changes and retard muscle atrophy respectively in tail-suspended rats.* J Pharmacol Exp Ther 264; 1071, 1993.
- Arnold A, Rizzoli R, Brandi M et al. *Hormonal regulation of biomineralization.* Nat Rev Endocrinol 12; 261, 2011.
- Bala Y, Boivin G et al. *Bone micromechanical properties are compromised during long-term alendronate therapy independently of mineralization.* J Bone Miner Res 27; 825, 2012.
- Bellido T, Plotkin L. *Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability.* Bone 49; 50, 2011.
- Bellingham C et al. *Bisphosphonate (pamidronate/APD) prevents arthritis-induced loss of fracture toughness in the rabbit femoral diaphysis.* J Orthop Res 13; 876, 1995.
- Bilezikian J, Zanchetta JR et al. *Abaloparatide-SC improves trabecular microarchitecture as assessed by trabecular bone score (TBS): a 24-week randomized clinical trial.* Osteoporos Int 29; 323, 2018.
- Bilston L et al. *Zoledronic acid improves the mechanical properties of normal and healing bone.* Clin Biomech (Bristol) 17; 716, 2002.
- Bogado C, Massari F, Zanchetta JR. *Parathyroid hormone (1-84) and teriparatide in the treatment of postmenopausal osteoporosis.* Womens Health (Lond) 2; 447, 2006.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Borah B et al. Risedronate preserves trabecular architecture and increases bone strength in vertebra of ovariectomized minipigs as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *J Bone Miner Res* 7: 1139, 2002.
- Burr D, Grynpas M, Johnston CC et al. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. *Bone* 33; 960, 2003.
- Chen J, Yao W, Frost HM, Jee W et al. Bipedal stance exercise enhances antiresorption effects of estrogen and counteracts its inhibitory effect on bone formation in sham and ovariectomized rats. *Bone* 29; 126, 2001.
- Daniele S, Montenegro S, Tarrés M, Picena J, Martínez S. The eSS rat, a nonobese model of disordered glucose and lipid metabolism and fatty liver. *Diabetol Metab Syndr* 2; 15, 2010.
- Dawson-Hughes B, Bouxsein M, Shea K. Bone material strength in normoglycemic and hyperglycemic black and white, older adults. *Osteoporos Int*, doi 10.1007/s00198-019-15140-1, 2019.
- Day S, Johnston C, Burr D et al. Bisphosphonate treatment affects trabecular bone apparent modulus through micro-architecture rather than matrix properties. *J Orthop Res* 22; 465, 2004.
- Durschlag E, Roschger P, Fratzl P, Recker R, Klaushofer K et al. Bone material properties in trabecular bone from human iliac crest biopsies after 3- and 5-year treatment with risedronate. *J Bone Miner Res* 21; 1581, 2006.
- Falgayrac G, Amman P, Boivin et al. Bone matrix quality in paired iliac bone biopsies from postmenopausal women treated for 12 months with strontium ranelate or alendronate. *Bone* 153; 116107, 2021.
- Farlay D, Recker R, Boivin G et al. Bone remodeling and bone matrix quality before and after menopause in healthy women. *Bone* 128; 115030, 2019.
- Flores V et al. Hormone therapy in menopause: Concepts, controversies, and approach to treatment. *Endocr Rev* 42; 720, 2021.
- Follet H, Burr D et al. Risedronate and alendronate suppress osteocyte apoptosis following cyclic fatigue loading. *Bone* 40; 1172, 2007.
- Forwood M, Burr D et al. Risedronate treatment does not increase microdamage in the canine femoral neck. *Bone* 16; 643, 1995.
- Frank M, Burr D, Allen M et al. Effects of anti-resorptive treatment on the material properties of individual canine trabeculae in cyclic tensile tests. *Bone* 150; 115995, 2021.
- Frost HM. Osteogenesis imperfecta. The set point proposal (a possible causative mechanism). *Clin Orthop Relat Res* 216; 280, 1987.
- Frost HM. On the pathogenesis of osteogenesis imperfecta: some insights of the Utah paradigm of skeletal physiology. *J Musculoskelet Neuron Interact* 3; 1, 2003.
- Fuchs R et al. Individual and combined effects of exercise and alendronate on bone mass and strength in ovariectomized rats. *Bone* 41; 290, 1993.
- Gamsjaeger S, Recker R, Black D, Eriksen E, Klaushofer K et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J Bone Miner Res* 26; 12, 2011.

- Giuliani N et al. Bisphosphonates stimulate formation of osteoclasts precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 22M 455, 1998.

- Gourion-Arsiquaud S, Allen M, Burr D, Boskey A et al. Bisphosphonate treatment modifies canine bone mineral and matrix properties and their heterogeneity. *Bone* 46; 666, 2010.

- Guy J et al. Continuous alendronate treatment through growth, maturation, and aging in the rat results in increases in bone mass and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 53; 283, 1993.

- Ishimoto T et al. Ibandronate suppresses changes in apatite orientation and Young's modulus caused by estrogen deficiency in rat vertebrae. *Calcif Tissue Int* 110; 736, 2022.

- Iwamoto J et al. Effects of risedronate on femoral bone mineral density and bone strength in sciatic neurectomized young rats. *J Bone Miner Metab* 23; 456, 2005.

- Jamal S, Gordon C et al. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 21; 543, 2006.

- Jee W, Tian X. The benefit of combining non-mechanical agents with mechanical loading: a perspective based on the Utah Paradigm of Skeletal Physiology. *J Musculoskelet Neuron Interact* 5; 110, 2005.

- Johannesdottir F, Bouxsein M et al. Age-related changes in bone density, microarchitecture, and strength in postmenopausal black and white women: The SWAN longitudinal HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 37; 41, 2022.

- Kashii M et al. Alendronate treatment promotes bone formation with a less anisotropic microstructure during intramembranous ossification in rats. *J Bone Miner Metab* 26; 24, 2008.

- Kimura S et al. Effects of raloxifene and alendronate on non-enzymatic collagen cross-links and bone strength in ovariectomized rabbits in sequential treatments after daily human parathyroid hormone (1-34) administration. *Osteoporos Int* 28; 1109, 2017.

- Kodama Y et al. Inhibition of bone resorption by pamidronate cannot restore normal gain in cortical bone mass and strength in tail-suspended rapidly growing rats. *J Bone Miner Res* 12; 1058, 1997.

- Komatsubara S et al. Suppressed bone turnover by long-term bisphosphonate treatment accumulates microdamage but maintains intrinsic material properties in cortical bone of dog rib. *Bone Miner Res* 19; 999, 2004.

- Kukujlian S et al. Independent and combined effects of calcium-vitamin D₃ and exercise on bone structure and strength in older men: An 18-month factorial design randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 96, doi 10.1210/jc.2010-2284, 2011.

- Laderman F et al. Thyroid hormone actions and bone remodeling - The role of the Wnt signalling pathway. *Exp Clin Endocrinol Diab*, doi 10.1055/a-1088-121, 2020.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Li C et al. Long-term disuse osteoporosis seems to be less sensitive to bisphosphonate treatment than other osteoporoses. *J Bone Miner Res* 20; 117, 2005.
- Lalla S et al. Lifelong administration of ibandronate increases mass and maintains bone quality of lumbar vertebrae in rats. *Osteoporos Int* 8; 97, 1998.
- Marques I et al. Biopsy vs pQCT to assess bone disease in CKD patients on dialysis: differences and similarities. *Osteoporos Int* 28; 1675, 2017.
- Mashiba T, Turner C, Hirano T, Forwood M, Johnston C, Burr D. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 28; 524, 2001.
- McClung M, Brandi M, Zanchetta JR, Libanati C et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 28; 2967, 2017.
- Min C et al. High-intensity physical activity with high serum vitamin D levels is associated with a low prevalence of osteopenia and osteoporosis: a population-based study. *Osteoporos Int* 32; 383, 2021.
- Motoie H et al. Increase in bone mass and mechanical strength in rats after treatment with a novel bisphosphonate, YM175, for two years. *Pharmacol Toxicol* 81; 42, 1997.
- Mueller S, Toigo M et al. Reduced bone strength and muscle force in women 27 years after anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 100; 2927, 2015.
- Neer R, Zanchetta JR, Reginster J, Eriksen E, Genant H et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344; 1434, 2001. et al.
- Ng A, Grynpas M et al. Adynamic bone decreases bone toughness during aging by affecting mineral and matrix. *J Bone Miner Res* 31; 369, 2016.
- Parfitt A. A structural approach to renal bone disease. *J Bone Miner Res* 13; 1213, 1998.
- Parle E et al. Bone mineral is more heterogeneously distributed in the femoral heads of osteoporotic and diabetic patients: A pilot study. *J Bone Miner Res Plus* 4, doi 10-1002/jbm4.10253, 220.
- Paschalis E, Fratzl P, Eriksen E, Rauch F, Glorieux F, Dempster D, Recker R, Klaushofer K et al. Aging versus postmenopausal osteoporosis: Bone composition and maturation kinetics at actively forming trabecular surfaces of female subjects aged 1 to 84 years. *J Bone Miner Res* 31; 347, 2016.
- Pioletti D, Rakotomanana L. Can the increase of bone mineral density following bisphosphonates treatments be explained by biomechanical considerations? *Clin Biomech* 19; 170, 2004.
- Pouliot-Laforte A, Rauch F et al. Physical activity in youth with osteogenesis imperfecta type I. *J Musculoskelet Neuron Interact* 15; 171, 2015.
- Recker R, Delmas P, Reid I, Boonen S, Lewiecki E, Gasser J, Eriksen E et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res* 23; 6, 2008.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Recker R, Armas L. The effect of antiresorptives on bone quality. *Clin Orthop Relat Res* 469; 2207, 2011.
- Rizzo S, Boskey A, Recker R, Boivin G et al. Variables reflecting the mineralization of bone tissue from fracturing versus nonfracturing postmenopausal nonosteoporotic women. *J Bone Miner Res Plus* 2; 323, 2018.
- Robinson et al. Mechanical loading and parathyroid hormone effects and synergism in bone vary by site and modeling/remodeling regime. *Bone* 153; 116171, 2021.
- Rooney A, Dempster D, Cosman F et al. Effects of teriparatide and loading modality on modeling-based and remodeling-based bone formation in the human femoral neck. *Bone* 157; 116342, 2022.
- Roschger P, Fratzl P, Klaushofer K, Rodan G. Mineralization of cancellous bone after alendronate and sodium fluoride treatment: Quantitative backscattered electron image study of minipig ribs. *Bone* 20; 393, 1997.
- Roschger P, Rodan G, Fratzl P, Klaushofer K et al. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone in osteoporotic women. *Bone* 29; 185, 2001.
- Rosen C et al (eds). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (ASBMR)*. Wiley, Ames (IO), 2013.
- Saito T et al. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 28; 3289, 2017.
- Sarrión P, Di Gregorio S, Del Río L, Díez-Pérez A et al. Genetic analysis of high bone mass cases from the BARCOS cohort of Spanish postmenopausal women. *PLoS ONE* 9; e94607, 2014.
- Shahnazari M, Lane N et al. Higher doses of bisphosphonate further improve bone mass, architecture, and strength but not the tissue material properties in aged rats. *Bone* 46; 1267, 2010.
- Shellart W et al. Effects of bisphosphonate treatment and mechanical loading on bone modeling in the rat tibia. *Clin Orthop Relat Res* 278; 253, 1992.
- Stepan J, Burr D et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Boje* 41; 378, 2007.
- Tamaki H et al. Effects of exercise training and etidronate treatment on bone mineral density and trabecular bone in ovariectomized rats. *Bone* 23; 147, 1998.
- Tjhia C, Fyhrle D et al. Mechanical property and tissue mineral density differences among severely suppressed bone turnover patients, osteoporotic patients, and normal subjects. *Bone* 49; 1279, 2011.
- Veilleux L, Glorieux F, Rauch F et al. The functional muscle-bone unit in patients with osteogenesis imperfecta type I. *Bone* 79; 52, 2015.
- Wang X et al. Age-related deterioration of bone toughness is related to diminishing amount of matrix glycosaminoglycans (GAGs). *J Bone Miner Res Plus* 2: 164, 2018.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Zanchetta JR, Plotkin H, Roldán EJ. Mineral density gain in vertebrae of osteoporotic women on oral pamidronate reverts a year after treatment discontinuance. *Calcif Tissue Int* 59; 70, 1996.
- Zanchetta JR et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 370; 412, 2014.
- Zanchetta MB, Diehl M, Buttazoni M, Galich A, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. Assessment of bone microarchitecture in postmenopausal women on long-term bisphosphonate therapy with atypical fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 29; 999, 2014.
- Zanchetta MB, Massari F, Bogado C, Zanchetta JR et al. Significant bone loss after stopping long-term denosumab treatment: a post FREEDOM study. *Osteoporos Int* 29; 41, 2018.
- Zebaze R, Libanati C, Zanchetta JR, Bogado C, Bilezikian J, Seeman E et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. *Bone* 59; 173, 2014.
- Zhao T et al. Skeletal phenotypes due to abnormalities in mitochondrial protein homeostasis and import. *Int J Med Sci* 21; 8327, 2020.
- Zheng C et al. Bone loss in chronic kidney disease; Quantity or quality? *Bone* 87; 57, 2016.
- Zimmermann E, Richtie O et al. Age-related changes in the plasticity and toughness of human cortical bone at multiple length scales. *Proc Natl Acad Sci USA* 108; 14416, 2011.
- Zioupos P et al. Ageing bone fractures: The case of a ductile to brittle transition that shifts with age. *Bone* 131; 115176, 2020.
- Zoehrer R, Roschger P, Fratzl P, Klaushofer K. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 21; 1106, 2006.

CAPÍTULO 9

**APLICACIONES DE LAS NUEVAS IDEAS A
LA INTERPRETACIÓN DE LAS OSTEOPATÍAS
FRAGILIZANTES Y AL ANÁLISIS DE LA VERDADERA
DIFERENCIA ENTRE OSTEOPENIAS Y OSTEOPOROSIS**



*Sólo nadando contracorriente es
posible alcanzar la fuente.*

Proverbio chino

SUB ÍNDICE

- a. Los huesos son estructuras genéticas, mecánicas, metabólicas... ¿O todo a la vez...?
- b. Las tres posibles 'formas de ser' de la fragilidad ósea
- c. ¿Cómo evaluar la fragilidad ósea en el marco de las relaciones 'h/m'?
- d. La forma 'natural' de adquirir fragilidad ósea, sin enfermarse
- e. De poros en los huesos, y otras calamidades
- f. De la realidad a la apariencia
- g. Cómo mejorar la apariencia
- h. ¿Por qué no? (un algoritmo lógico de diagnóstico)
- i. ¿Se puede organizar un estudio tomográfico óseo integral, aplicado al caso?
- j. El 'riesgo de fractura' como un problema aparte.
- k. Recursos terapéuticos para reducir el riesgo de fractura a nivel individual.
 1. ¿Cómo mejorar la calidad mecánica del tejido en huesos frágiles?
 2. ¿Cómo mejorar el diseño de huesos frágiles afectados por el entorno mecánico?
 3. ¿Cómo mejorar el diseño de huesos frágiles afectados por el entorno metabólico?
 4. ¿Cómo mejorar la aptitud individual para eludir situaciones de riesgo?
- L. Particularidades terapéuticas:
 1. Traducción mecánica de los efectos 'pro-modelantes' y 'anti-remodelantes'
 2. El 'efecto sitio'
 3. De 'merecidas vacaciones' y sus consecuencias
- M. ¿Estuvo bien 'pararse en dos patas'...?

LOS HUESOS SON ESTRUCTURAS GENÉTICAS, MECÁNICAS, METABÓLICAS... ¿O TODO A LA VEZ...?

Frecuentemente se alude a que la 'masa ósea' estaría *determinada* en un 40-80% por factores *genéticos*. De alguna manera, esto puede ser así; pero, en todo caso, la propuesta no está expresada con propiedad. Si así fuera, no tendríamos que preocuparnos por las pérdidas de masa mineralizada por inmovilización crónica, que, como vimos, pueden dar cuenta de más del 50% del valor de DMO en columna en poco más de 3 años (**Figura 6-5, Capítulo 6**). De lo que sí 'da cuenta' la Genética es del 40-80% *de la variabilidad* de la masa ósea. Y esto es *así* porque la 'masa ósea' (un dato biofísico, no heredable *per se*) es el resultado de la *interacción de muchísimos mecanismos y relaciones funcionales*, endocrino-metabólicos y mecánicos, *todos ellos* determinados genéticamente. La mayoría de esas relaciones están establecidas entre alelos múltiples, lo que torna muy difícil su investigación. Tanto es así, que nos parecen desatinados los intentos de buscar la 'heredabilidad' de cualquier variable asociada al metabolismo o a la estructura de los huesos. Por caso, ¿qué sentido tendría investigar la 'heredabilidad de la DMO, o de la vDMO cortical'? Esos indicadores son artificiales, y *nada tienen que ver* con las 'transformaciones e interacciones' que en su momento contemplamos como propias de la condición viviente (**Figura i-5, Introducción**).

Podemos enfrentar esta dificultad recurriendo a algunas *suposiciones* lógicas, coherentes con lo que ya conocemos sobre el problema mismo, y sobre la determinación biológica de la estructura ósea. Por ejemplo, a los fines didácticos, aún sin ser genetistas, podemos proponer la existencia de ciertos 'grupos funcionales' imaginarios de esos genes, que podrían ser los siguientes (**Figura 9-1**):

- 'Genes morfogenéticos' (en la Figura, 'G1'), que afectarían la generación de la forma y el tamaño de cada hueso.

- 'Genes óseos' ('G2'), que gobernarían las interacciones celulares que dan lugar a la determinación de las propiedades del tejido, del diseño y de la resistencia de los huesos.

- 'Genes musculares' ('G3'), que controlarían las propiedades de las células contráctiles de los músculos que afectan a los huesos, y sus interrelaciones neurológicas.

- 'Genes metabólicos y hormonales' ('G4'), que regirían el trabajo de todas las estructuras (glándulas, y otros tejidos) que interactúan con el ambiente metabólico del esqueleto, influenciando el trabajo de las células óseas y la calidad del tejido mineralizado que ellas producen.

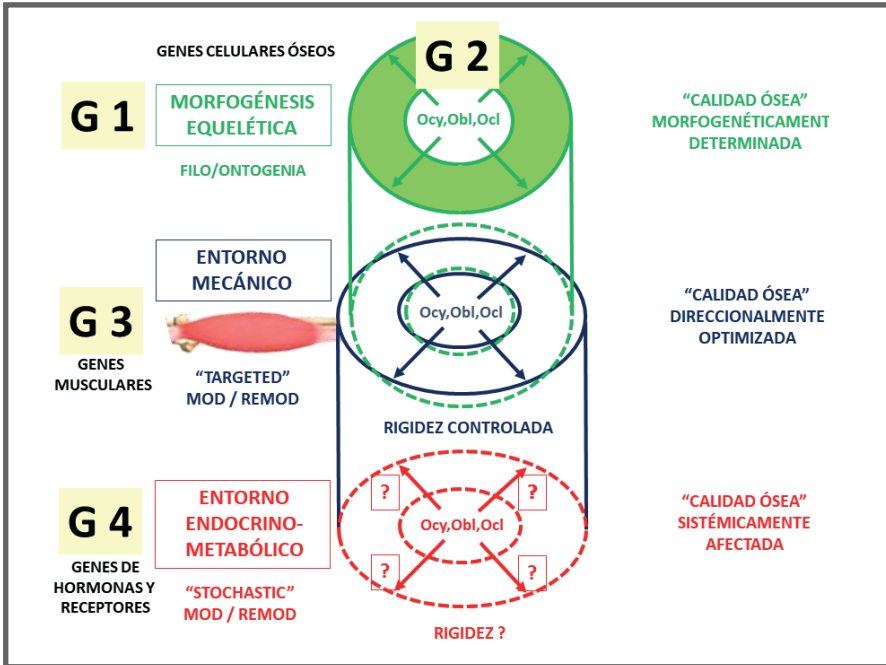


Figura 9-1. Propuesta didáctica de la determinación genética de la estructura ósea basada en la interacción de grupos imaginarios de genes.

Razonablemente, conjuntos de genes como éstos serían los que determinarían, *per se*, o *modulando mutuamente su expresión*, las propiedades óseas que discutimos, y sus interrelaciones mecánicas y sistémicas. Pero, de todos modos, los *genetistas de poblaciones* nos enseñan que la *verdadera fuente de toda la variancia biológica* que exponen las estructuras y los seres vivientes a los fines selectivo-evolutivos es la *interacción* entre *dos determinantes excluyentes* (**Figura i-7, Introducción, & 9-1**, arriba, derecha). Estos son: la *variancia genética* (que es la que acabamos de referir, aunque sólo la consideramos dentro del ámbito de nuestro interés), y la *variancia*

ambiental, que comprende todos los determinantes no-genéticos de *la proporción* en que cada gene puede 'expresarse' en cada individuo, según su circunstancia.

Parece un exceso de simplificación; pero, a grandes rasgos, esto es así. Por eso, pese a todo lo comentado, 'los huesos', 'los músculos', 'los factores sistémicos', etc., para nosotros siempre van a ser 'esos huesos', 'esos músculos', 'esos factores', etc., que *están trabajando allí ahora*. ¿O es que ya nos olvidamos de que *los huesos no 'son', sino que 'pasan'*? (**Capítulo 1**).

Las *interacciones genético-ambientales* que afectan a los huesos determinan variaciones *muy por encima* de lo que el genoma contiene grabado. Por eso, algunos pacientes para- o cuadruplécicos pueden perder *más del supuesto '20-60% de su masa que les quedaría sin determinar'* después de descontar el 'origen genético' del 40-80% restante. Con más detalle, esto se debe a la participación, compleja y siempre cambiante, de *los dos entornos* a los cuales los huesos son 'sensibles' (**Capítulos 1-4**): el *mecánico* (**Capítulos 5-6**) y el *sistémico* (**Capítulos 7-8**).

Ahora, la **Figura 9-1** se entiende mejor: la morfogénesis determina 'una cierta' forma del hueso (móvil) (corona elíptica verde), que el entorno mecánico 'moldea' en 'una cierta' dirección predominante (corona elíptica azul oscuro), según un proceso perturbado 'en cierto modo' por interferencias sistémicas (corona elíptica roja)^{mm}. ¿O también nos olvidamos de los chispeantes entuertos entre 'querer, saber, deber y poder', que enfrentan y resuelven a *su modo* las estructuras vivas según su *autopoyesis*? (**Capítulo 1**).

Los huesos no 'son' lo que los genes 'quieren' que sean, según lo que 'deben' y 'saben' hacer. Cada hueso será, a partir de su nacimiento, lo que se haya podido expresar a partir de su determinación morfogénética, más lo que el uso de sus músculos regionales 'pueda lograr' que sean, siempre que los demás sistemas de control individuales de su portador puedan permitirlo y no puedan impedirlo.

O, más simple:

Los huesos son lo que los músculos quieren siempre que el metabolismo lo permita

La lectura de la **Figura 9-1** implica advertir que la *forma real* que presentará cada hueso cuando se lo observe (a partir de su 'DNI morfogenético' – corona elíptica superior) es *'dos veces maleable'*, por los entornos mecánico y metabólico (coronas elípticas central e inferior), y *no siempre en forma predecible*. El rústico pero contundente diagrama de la **Figura 9-2** ilustra esa situación en la forma más intuitiva posible:

- Los genes 'constituyen' todo el mecanismo (si no fuera así, 'nada funcionaría').

- El entorno mecánico 'pedalea hacia arriba' (si no fuera así, 'no habría buenos huesos').

- El entorno sistémico 'controla la pendiente' (si no fuera así, 'no habría más individuo')

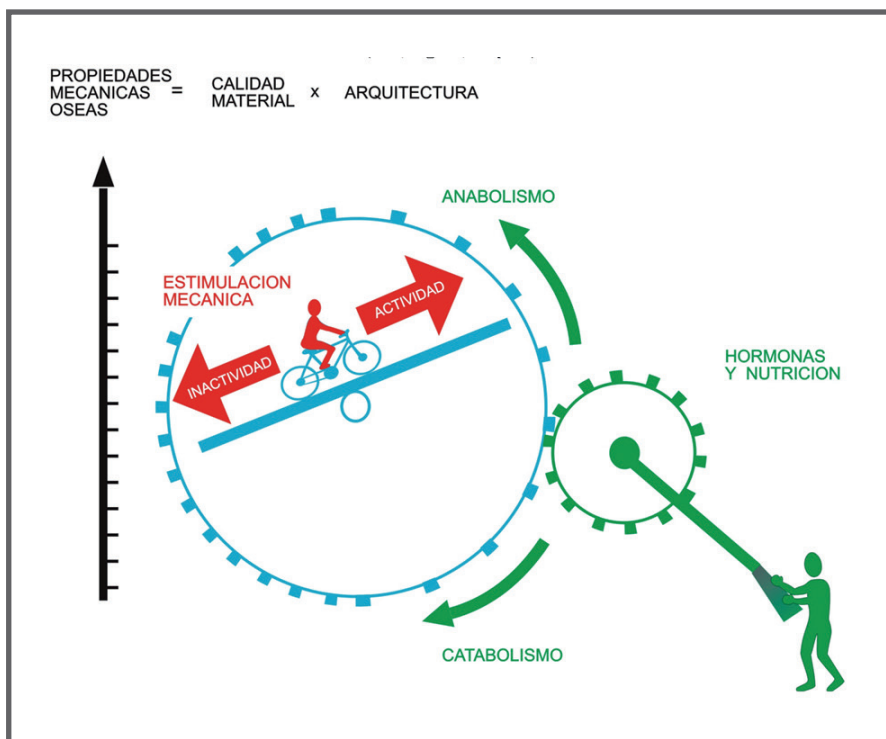


Figura 9-2. Esquema didáctico de la interacción entre los entornos mecánico y sistémico para la determinación biomecánica de la estructura ósea según lo permita el genoma.

LAS TRES POSIBLES 'FORMAS DE SER' DE LA FRAGILIDAD ÓSEA.

El apartado anterior puede expresarse en forma de una *división tripartita* de los factores determinantes de la eficiencia estructural de cualquier hueso; y esa división puede *adscribirse íntegramente a la diferente participación del mecanostato en cada instancia*. Tendríamos, en ese caso,

1. *Factores genéticos*, que afectan a todas las células, *incluyendo las sensoras y efectoras del mecanostato*.
2. *Factores mecánicos*, que constituyen el *input* del sistema, y
3. *Factores sistémicos*, que modulan o perturban su *output*.

Por simplicidad, supongamos también que esos factores determinan la eficiencia estructural de cada hueso en forma *excluyente*: es decir, que *no podrían existir otras* clases de influencias sobre la relación natural entre esqueleto e individuo (¡idea que, por otra parte, sostenemos firmemente!). Entonces, *todas* las fragilidades esqueléticas conocidas *deberían explicarse* por fallas 'de o entre' esos tres grupos de factores; o sea que, sin necesidad de 'rigidizar' mucho el concepto,

todas las fragilidades óseas serían explicables por alguna falla del mecanostato.

La **Figura 9-3** presenta un *esquema unificado* que permite profundizar esa idea en 5 pasos:

- a. Si el mecanostato estuviera en orden, y no existieran perturbaciones, *no tendría por qué* manifestarse ninguna clase de fragilidad ósea.
- b. Si *existiera* una fragilidad, debería fallar *al menos uno* de los 3 factores referidos: **1** (el mecanostato en sí, en rojo), **2** (su entorno mecánico, en azul), y/o **3** (su entorno metabólico o sistémico, en verde).
- c. Una falla de '1' determinaría una fragilidad por fracaso de las células

del mecanostato mismo (osteocitos, blastos, clastos - **Figuras 5-2 a 5-8, Capítulo 5**). Esta condición constituiría una 'fragilidad ósea *primaria*', correspondiente a las situaciones analizadas en el **Capítulo 8**.

d. Una falla de '2' determinaría una fragilidad por falta de estimulación física (*input*) del mecanostato (**Figura 6-5, Capítulo 6**). Esta condición constituiría una 'fragilidad ósea *por desuso*'.

e. Una falla de '3' determinaría una fragilidad por desplazamiento sistémico de alguno de los *setpoints* del sistema para disparar localmente la modelación ganadora o la remodelación perdedora de hueso en función del uso (**Figura 6-3, Capítulo 6**). Esta condición constituiría una 'fragilidad ósea *secundaria* a una *perturbación sistémica*' del mecanostato (**Capítulo 7**).

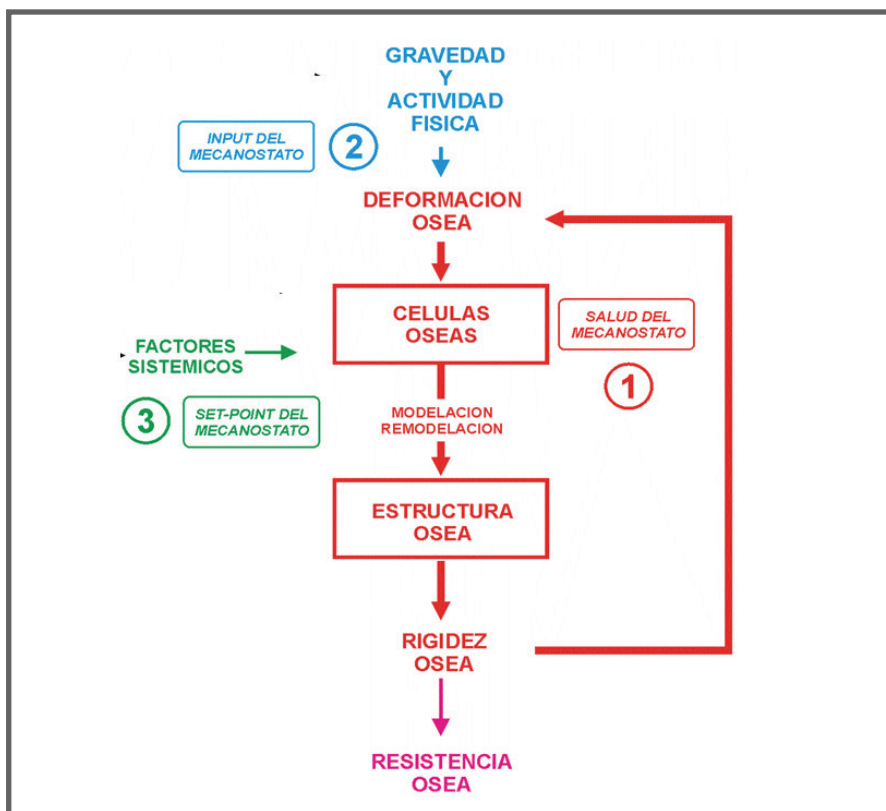


Figura 9-3. Representación de los 3 únicos mecanismos fisiopatológicos posibles para la producción de una osteopatía fragilizante, basados en el accionar del mecanostato.

Esta concepción 'mecanostática' de todas las osteopatías fragilizantes tiene relevancia diagnóstica y terapéutica. En principio, las 3 categorías de fragilidades descritas en la figura pueden reducirse a sólo 2:

- Las referidas como '2' pueden considerarse como un grupo aparte, por depender exclusivamente de la estimulación mecánica externa del mecanostato. Por esta razón, en adelante las consideraremos como osteopatías fragilizantes 'mecánicas', o 'por desuso'.

- Las referidas como '1' y '3' pueden englobarse en un *grupo único*, por presentar etiologías *sistémicas en ambos casos*, dentro de las cuales ya distinguimos las alteraciones primarias de las células óseas o del tejido mineralizado ('1'; **Capítulo 8**), y los desvíos secundarios del *set-point* del sistema, por lo demás sano ('3'; **Capítulo 7**). A estas osteopatías fragilizantes las llamaremos 'sistémicas' (es decir: o bien 'primarias', o bien 'endocrino-metabólicas', independientes de la estimulación mecánica del mecanostato).

Esta simplificación tiene connotaciones terapéuticas, porque las osteopatías fragilizantes de etiologías 'mecánicas' (2) deben tratarse con recursos predominantemente fisiátricos; en tanto las 'sistémicas' (1,3) requieren obligadamente tratamientos farmacológicos, combinados o no con indicaciones fisiátricas. Obviamente, existen *fragilidades mixtas*, que reconocen la participación combinada de estos factores. Pero no las habría de otras clases.

Podemos definir, entonces:

'Fragilidad ósea' = 'Osteopatía fragilizante' = cualquier condición que reduzca la resistencia ósea natural a la fractura (*incluyendo las osteoporosis*),

y dar por entendido que *todas* sus etiopatogenias *deben respetar* la participación de alguna(s) de las tres formas de 'falla' del mecanostato. Es decir:

No se concibe una 'fragilidad ósea' (incluyendo las osteoporosis) que no implique alguna falla del mecanostato en su etiopatogenia.

¿CÓMO EVALUAR LA FRAGILIDAD ÓSEA EN EL MARCO DE LAS RELACIONES 'HUESO/MÚSCULO'?

Conforme lo anterior, el desarrollo de los necesarios 'resistómetros' (**Capítulo 4**) que estimen el *grado de fragilidad ósea* implicará siempre tener en cuenta al mecanostato. Ya vimos que el problema es complicado (**Tabla 4-II, Capítulo 4**), pero que *no es imposible* desarrollar recursos aceptables para contribuir a su solución, especialmente si se añade al estudio óseo el análisis del *estado muscular relevante* para su uso habitual. Sólo debemos reconocer, de entrada (**Figura 9-4**), la conveniencia

1. de efectuar el estudio óseo empleando metodologías absorciométricas *seccionales volumétricas*, por sus referidas ventajas para el análisis estructural/biomecánico osteomuscular (recordemos que la pQCT puede evaluar indicadores de la masa mineralizada, de la calidad del tejido y la del diseño, de la resistencia ósea para hueso cortical y trabecular por separado, y de las relaciones d/m, d/c, Tb/Ct, y también h/m), como *complementos indispensables* de los elementales recursos 'de proyección' que ofrece la DEXA, y

2. de aplicar, en lo posible, recursos *dinamométricos*, antes que absorciométricos (sean estos provistos por DEXA o pQCT), para la determinación de la *fuerza* muscular.

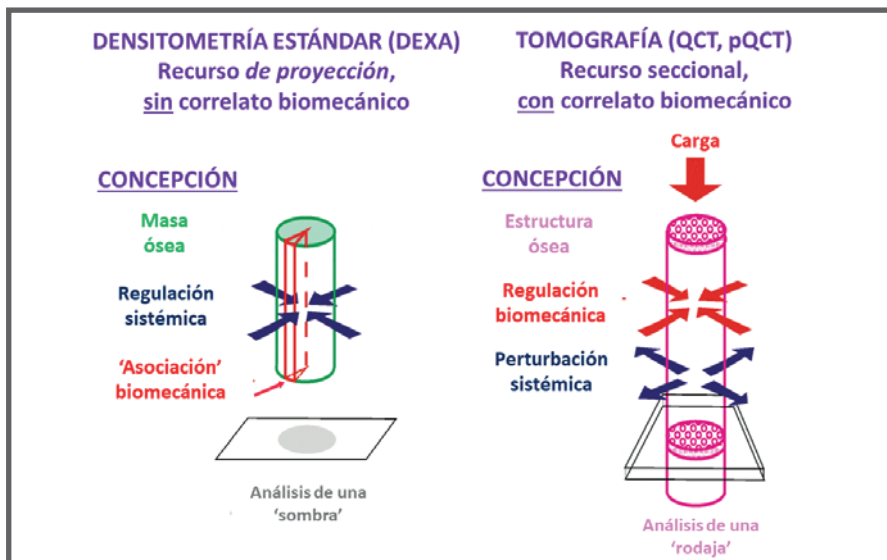


Figura 9-4. Comparación esquemática de los alcances de una metodología de proyección, como la DEXA y una seccional volumétrica, como la tomografía.

Además, por encima de estos requerimientos, no debe olvidarse que la *organización* de la estructura ósea siempre va a respetar determinadas *direccionalidades* (**Figura i-6, Introducción**). Entonces, al mecanostato siempre se lo va a entender mejor si se lo concibe aludiendo a 'la mayor o menor eficiencia mecánica' de una estructura espacial (analizable mediante 'rodajas volumétricas' tomográficas) que a 'la mayor o menor luminosidad' de una sombra absorciométrica proyectada en superficie (DEXA; **Figura 9-4**).

Esta importante observación está asociada a las dificultades que la Ciencia Médica ha venido experimentando (¡hasta hoy!) para distinguir claramente entre 'osteopenias' (*déficits de masa ósea*) y 'osteoporosis' (*osteopatías fragilizantes osteopénicas*), y para discriminar entre los modelos etiopatogénicos que les pueden dar origen. A continuación, nos ocuparemos de este importante problema, y fijaremos nuestra posición al respecto.

LA 'FORMA NATURAL' DE ADQUIRIR FRAGILIDAD ÓSEA, 'SIN ENFERMARSE'.

(Es decir, de sufrir, progresivamente, osteopenia y osteoporosis)

La determinación filogenética de la organización de la estructura esquelética humana para ejecutar movimientos (**Figura i-7d, Introducción**) no parece haber surgido 'en coordinación' con la selección de *otras* aptitudes para tolerar una supervivencia *tan prolongada* como la que se está alcanzando últimamente, en tiempos demasiado breves en términos evolutivos. Ya hemos señalado la influencia negativa del curso de la *edad* (complicada con la manifestación de la *menopausia* en las mujeres). Esta se ejerce, naturalmente,

1. sobre la integridad mecánica 'original' del tejido óseo (**Capítulo 3**);
2. sobre la eficiencia del mecanostato para compensar arquitectónicamente sus problemas (**Capítulos 5 & 6**), y aun
3. sobre la capacidad de los sistemas regulatorios biológicos de otras aptitudes del organismo para perturbar secundariamente ese control biomecánico (**Capítulo 7**).

Esta situación determina, en general, una *pérdida progresiva de la aptitud mecánica del esqueleto* con la edad, con énfasis en algunos huesos en especial, que en la jerga médica se fue reconociendo con el desafortunado nombre de '**osteoporosis**', que, como veremos, tiene *muy poco que ver* con su naturaleza biomecánica (¡aunque nosotros nos encargaremos de poner esas cosas en orden!).

La etiopatogenia del proceso determinante de las 'osteoporosis' (excepción hecha del impacto de la carencia estrogénica en las mujeres post-MP) es compleja. De hecho, no la conocemos todavía en su integridad. Sin embargo, hasta no hace mucho, se reconocía ampliamente que la fragilidad propia de las osteoporosis surgía de la 'pérdida natural' de masa esquelética, *sin mayores alteraciones del tejido remanente*. Esta concepción se mantiene 'oficialmente' todavía; pero, con seguridad, requerirá pronto algún retoque más o menos importante, debido al descubrimiento de más y más *alteraciones tisulares naturales mecánicamente relevantes* en función de la edad, o del estado estrogénico natural (**Capítulo 2**). Nosotros tendremos en cuenta esta dificultad al detallar, más abajo, nuestra propuesta diagnóstica para distinguir osteopenias de osteoporosis. Pero, por simplicidad y por razones didácticas, *no tendremos en cuenta*, por el momento, la posible participación de factores ajenos a los referidos en los **Capítulos 2, 3 & 7** en la manifestación de las osteopenias y osteoporosis. Podemos definir otras dos cosas, entonces:

'Osteopenia':

Falta de tejido óseo mineralizado dentro de los huesos, sin compromiso de su calidad mecánica, y sin obligación de originar fragilidad.

'Osteoporosis':

Fragilidad ósea de origen osteopéxico puro.

Hasta aquí, todo parece claro. Sin embargo, existen problemas muy serios para *asociar 'osteopenia' con 'fragilidad'*, que complican mucho la concepción fisiopatológica de las 'osteoporosis', y con ella su diagnóstico, su tratamiento, y su monitoreo. Esta dificultad tiene que ver, como tantas otras que enfrenta la Humanidad, con la Historia.

DE 'POROS EN LOS HUESOS' Y OTRAS CALAMIDADES.

Lo antedicho sobre las 'osteoporosis' difiere del concepto original de esa enfermedad propuesto por Lobstein en 1835 y por otros anatomopatólogos del Siglo XIX, que la caracterizaban por la mera '*presencia de poros de mayor tamaño que lo habitual*' en la estructura de los huesos. Y nuestra concepción del problema también supera hoy, a nuestro entender, el alcance y la claridad de los desarrollos ulteriores de esos conceptos primitivos debido a la evolución de las tecnologías diagnósticas.

El advenimiento de la Radiología permitió *estimar aceptablemente el déficit de tejido mineralizado* que caracterizaba al 'incremento de la porosidad ósea', estableciéndose que podía detectárselo (a ojo) 'a partir de una pérdida de aproximadamente un 30% de la capacidad de absorción de la radiación' de los huesos, proporcional a la 'cantidad presente de mineral absorbente'. Surgieron así los conceptos primitivos de

1. 'masa ósea mineralizada', con mayor correlato biofísico que el de 'poros'; y de

2. 'osteopenia', correspondiente a una *reducción relativa* de la *masa de tejido mineralizado* dentro del hueso, sin otra alteración demostrable.

Además, para evitar confusión con otras osteopatías, fragilizantes o no, que también reducen la cantidad de tejido o la densidad mineral del hueso, quedó establecido que 'tanto las osteopenias como las osteoporosis se caracterizaban por la *normalidad anatomopatológica del tejido óseo remanente*' (una característica que, según anticipamos, es *difícil de establecer técnicamente*, hasta hoy; pero que, por simplicidad, *mantendremos* en el tratamiento de este tema, salvo indicación en contrario).

Desde hace cerca de medio siglo, la densitometría permitió cuantificar numéricamente (**Capítulo 6**), el 'contenido mineral óseo' (CMO) y su correspondiente 'densidad mineral ósea' *de proyección* ('areal', DMO -aDMO-, expresada en g/cm²; *no* 'volumétrica', vDMO, expresada en g/cm³, como la determinada por tomografía; **Figuras 4-17 & 4-18, Capítulo 4**) del cuerpo entero y de regiones esqueléticas

críticas como la columna lumbar, el fémur proximal y el radio distal. Esto permitió cuantificar con mayor precisión la 'falta de hueso dentro del hueso' en forma comparativa con valores de medias y DS de referencia de muestras grandes de individuos normales de edades comparables (1 DS = 1 Z-score) o más jóvenes (1 DS = 1 T-score) para cada región analizada. Así ocurrió que, hacia 1994, quedaron establecidos universalmente por la OMS los diagnósticos 'cuantitativos' de *osteopenia*, para rangos de T-scores de -1.00 a ≥ -2.5 , y de *osteoporosis* para valores < -2.5 .

Estos criterios resultan útiles, a nuestro juicio, para valorar *antropométricamente* el estado de mineralización o de 'masividad' del esqueleto. Y también son efectivos para *monitorear el balance mineral* del organismo durante cualquier tratamiento crónico con agentes osteoactivos. Pero *no faltan problemas si se quiere ir más allá*. Llamativamente, este criterio meramente 'antropométrico' dejó sentados, sin mayor correlato biomecánico de los datos, dos criterios ambiguos:

1. que el diagnóstico de 'osteoporosis' quedaba definido cuantitativamente, en forma *antropométrica*, por el *grado de deterioro de la masa de mineral* dentro de los huesos, expresado *a partir de un T-score de DMO inferior a -2.5 (sic)*, *sin criterio biomecánico alguno* para asociar a esa condición un diagnóstico de 'fragilidad'; y señalando, al contrario,

2. que la *mera presencia* de 'osteoporosis' así diagnosticada, únicamente en términos de 'masa ósea', representaba *per se* un *deterioro de la calidad mecánica* ('fragilidad') de la estructura ósea que *incrementaba proporcionalmente el riesgo de fractura* del hueso estudiado.

En un primer momento, eso pareció correcto, porque era congruente, aunque sólo empíricamente, con la primitiva asociación reportada por Fuller Albright entre menopausia, 'osteoporosis' y fracturas, que podría controlarse mejorando el aporte de Ca. Sin embargo, y pese a que muchas correlaciones (espurias) verificaron esa relación años más tarde *a nivel de complejidad poblacional* (no individual) en forma aceptada incluso hasta hoy, esa concepción no dejaba de ofrecer un par de *flancos opinables*:

I. Los pacientes *fracturados en sitios típicos*, con *T-scores* de aDMO tanto por encima como por debajo de -2.5 , quedaron definidos como 'osteoporosis establecidas' (**Figura 9-5**). Esto configuró un diagnóstico accesorio, independiente de todos los demás criterios adoptados, para el cual aún hoy se carece de justificación y de correlato absorciométrico-biomecánico.

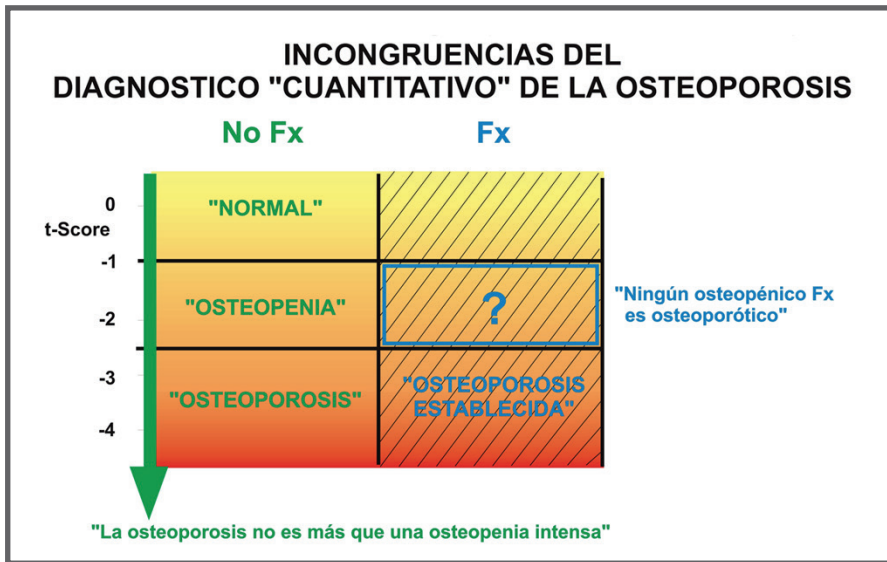


Figura 9-5. Incongruencia planteada por el criterio de diagnóstico de 'osteoporosis establecida' en pacientes que pueden presentar Z-scores 'osteopéxicos' de DMO.

II. Se observaron inconsistencias en las correlaciones reportadas entre valores de *T-scores* de DMO e incidencia de fracturas en ciertas condiciones (individuos de edad, diabetes, corticoterapia, osteodistrofia renal, osteomalacia, osteogénesis imperfecta, tratamientos diversos, diferencias importantes de conformación corporal, etc.).

Estas falencias son justificables con sólo tener en cuenta algunas razones (hay muchas otras) como las siguientes:

a. Pequeñas estructuras *conectantes*, de *mínima masa*, pueden ser mecánicamente *más relevantes* que grandes masas de tejido con *menos* connotaciones mecánicas. La **Figura 9-6** muestra que la protección de una mínima porción (mecánicamente relevante) de la masa ósea de una estructura, como un pequeño travesano horizontal

de la trama trabecular de una vértebra (arriba, izquierda), o una delgada pero íntegra columna (abajo), puede evitar su completo aplastamiento por pandeo de las columnas vecinas, y aun el colapso completo de la vértebra. Es decir: *un 'mantenimiento' de la aDMO por preservación de una mínima estructura (indetectable absorciométricamente) puede ser responsable de un gran efecto protector de tipo biomecánico*. O, al contrario: *la protección de una porción estructural mecánicamente inútil pero relativamente más masiva, como un colgajo remanente de una fractura trabecular previa (que sí contribuye a engrosar el dato densitométrico; arriba, derecha), resulta mecánicamente irrelevante*. O sea, que *un 'mantenimiento' de la aDMO por preservación de masas relativamente grandes de estructura puede coincidir con un deterioro significativo de la resistencia*. Ejemplos como estos expresan una *mínima correlatividad* (si acaso) entre la 'masa protegida' y la 'catástrofe prevenida'.

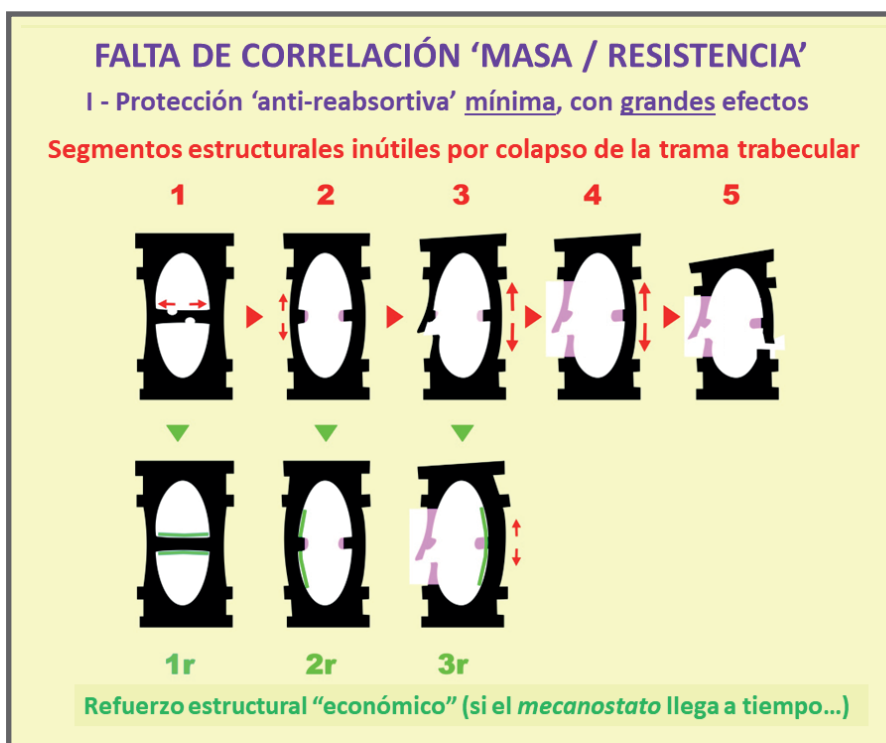


Figura 9-6. Falta de correlación entre DMO (DEXA) y resistencia ósea o riesgo de fractura.

I. Protección de estructuras útiles con mínima masa, o inútiles con masa importante.

b. De nada valen el número, el grosor ni la densidad trabecular (que *contribuyen* a su DMO) en tramas 'masivas' pero *pobremente conectadas*. La **Figura 9-7** muestra que la resistencia a la fractura de una trama bien conectada y estructuralmente normal se reduce a *cero* si se la desconecta, aunque conserve una parte *no nula* de su *masa*; y que la relación entre masa (mejorada) y resistencia (mantenida) *empeora*, en vez de *mejorar*, si posteriormente se engruesan las trabéculas desconectadas, *independientemente* del aumento producido en la masa mineralizada del conjunto.

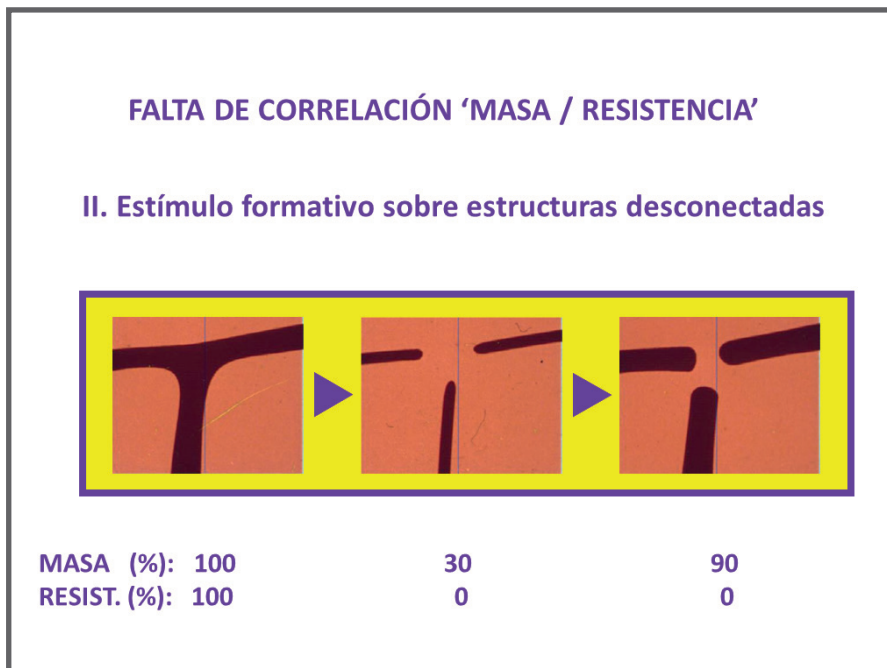


Figura 9-7. Falta de correlación entre DMO (DEXA) y resistencia ósea o riesgo de fractura.

II. De nada vale incrementar la masa de estructuras desconectadas.

c. Las diáfisis de huesos largos con grandes diámetros pueden ser más resistentes en flexión o en torsión que las de otros, *con la misma masa mineral total (CMO)*, pero más delgadas y de paredes más gruesas, cuya aDMO sería paradójicamente *menor* (aplicación elemental del concepto de 'momento de inercia' (**Figura 3-6, Capítulo 3**)).

d. La aDMO *ignora* todos los factores microestructurales relevantes para la *rigidez* (mineralización volumétrica, cristalinidad, etc) y para la *tenacidad* del tejido (*creep factors, stress raisers*), así como la calidad arquitectónica del diseño trabecular y cortical, que son los *determinantes excluyentes de la resistencia del hueso integrado* (**Figura 4-18, Capítulo 4**).

e. La resistencia de un hueso a distintos tipos de deformaciones varía mucho con la *dirección* de las cargas, *independientemente* de su aDMO (**Figura 5-11, Capítulo 5**).

Estas obvias diferencias entre el enfoque 'proyectivo' y el 'seccional' del análisis absorciométrico se corresponden con el esquema comparativo de la **Figura 9-4**.

El problema no es para nada banal. Es una cuestión de '*causalidad forzada*'. Ya hemos descrito *verdaderos indicadores* de resistencia, que consideramos *causales*, porque *su variación*, si es mecánicamente relevante, determinará necesariamente la *variación de esa resistencia* (**Figura 4-3 y Figura 4-4, Capítulo 4, y Figura 5-7, Capítulo 5**). Y también existen variables, asociadas o no con las anteriores, que consideramos *espurias* para el caso, porque, aunque suelen variar paralela o proporcionalmente con la resistencia, su asociación con ella *no es de tipo causal*. Es decir, que *su variación no* determinará *per se* una *variación paralela* de la resistencia; a lo sumo, contribuirá en forma *secundaria, indirecta*, a su manifestación, simplemente por chance, *sin una relación causal directa*. La **Figura 9-8** esquematiza ambas relaciones: la de un indicador causal (un BSI medido por pQCT; izquierda, en rojo) y la de una variable *subrogada* (el CMO ó la DMO medidos por DEXA; derecha, en azul). La *variancia* de la relación (dispersión de los datos, *inversa a su poder indicativo de causalidad*) será mayor en el segundo caso que en el primero, y el cambio del propuesto factor 'determinante' (CMO, DMO) *no garantizará* la variación proporcional de su supuesta variable 'determinada' (la resistencia), evidenciando su *espuricidad* (**Apéndice**)

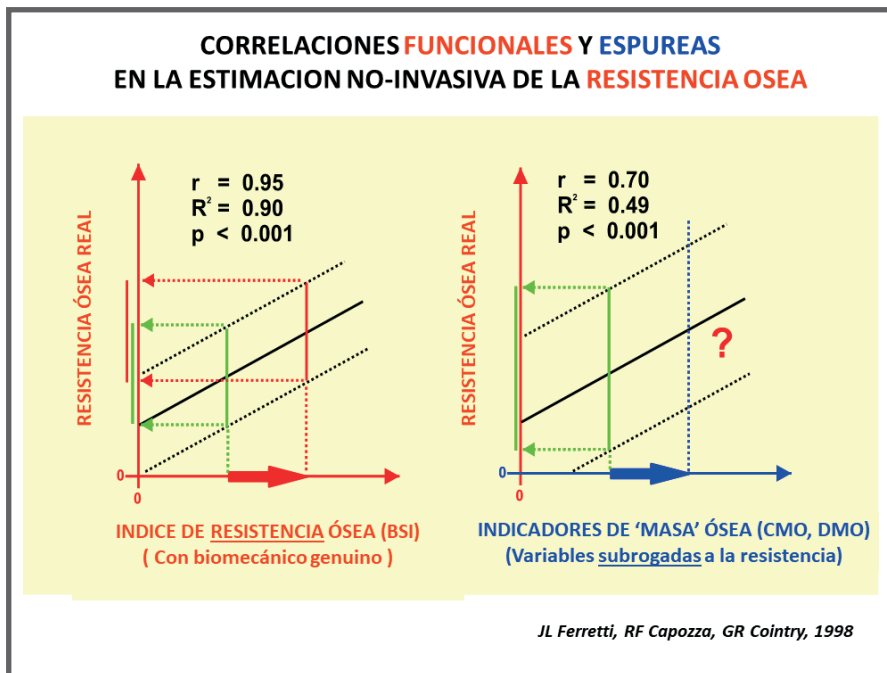


Figura 9-8. Fracaso del análisis de relaciones causales cuando la variación intencional del indicador estudiado no afecta la variable presuntamente 'determinada'.

DE LA REALIDAD A LA APARIENCIA.

Pese a estas evidencias contundentes en su contra, miles de extrapolaciones gratuitas del *concepto metabólico de masa* (de tejido mineralizado presente dentro del hueso) al *concepto biomecánico de resistencia* (del hueso estructural y direccionalmente integrado) fueron aceptadas libremente durante décadas por todas las publicaciones científicas, y por todos los especialistas, como un 'estándar de oro' (*gold standard - sic*) para el diagnóstico de 'osteoporosis'. Pero la historia no concluyó ahí. Poco antes de la 'definición densitométrica' de la osteoporosis por la OMS en 1994, se había efectuado la *International Consensus Conference* de Hong Kong de 1993, esponsorada por la *ex-European Foundation for Osteoporosis & Bone Diseases* (hoy *International Foundation for Osteoporosis, IOF*) y la *ex-American National Osteoporosis Foundation* (hoy *Bone Health & Osteoporosis Foundation*). En ese evento se definió a la osteoporosis

como 'una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por baja masa ósea y un *deterioro micro-arquitectónico del tejido óseo (sic)*, con un consecuente aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fractura'. Esta caracterización se consideró unánime, pero realmente no lo fue, ya que al menos uno de los presentes: el coautor JLF de este libro, no la aceptó (¡Nos imaginamos el *desconcierto general* que habrá ocasionado esa disidencia!). De todos modos, esta definición era, por lejos, *más ecléctica* que la ulterior 'concepción densitométrica' de la OMS, porque, al menos, *asociaba la fragilidad al diagnóstico* en forma concreta. Sin embargo, su enunciación presentaba todavía *dos falencias importantes*:

1. *No aclaró* suficientemente en qué consistía esa 'microarquitectura del tejido'. Muchos autores la asimilaron a la (*macro*)arquitectura de las tramas trabeculares como *única alteración estructural* propia de la osteoporosis, ignorando el deterioro cortical por adelgazamiento (un factor geométrico, *también (macro)estructural*), y el exceso de microporosidad por remodelación haversiana (un factor de calidad tisular, 'realmente' *microestructural*) como determinantes mayores del riesgo de fractura. Esto generó, en forma evitable, la correspondiente confusión, desde el punto de vista estructural-biomecánico expuesto en todo este libro. A partir de entonces, el concepto de 'calidad ósea' jamás volvió a ser claro, a menos que se lo especificara (referido al tejido, al diseño, o al hueso entero), como antes discutimos y propusimos.

2. *Ignoró* toda relación del síndrome osteoporótico con el *estado muscular* del individuo (el conocido concepto de '*muscle-bone unit*'), o con el *entorno mecánico* del esqueleto.

Un poco más allá fue la definición del *NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis* de 2001, que despejó toda duda acerca del *deterioro mecánico* propio de las osteoporosis, al definir las como 'disturbios esqueléticos caracterizados por compromisos de la *resistencia ósea* que predisponen al paciente a un *mayor riesgo de fractura*'. Claro que nadie advirtió, aún hasta hoy (ignoramos por qué), que esta otra 'nueva caracterización' de las osteoporosis, también *aceptada en todo el mundo* pese a su incongruencia con la anterior, es absolutamente *coincidente* con la definición de una '*osteopatía fragilizante*' *cualquiera*, como la que expusimos más arriba (!), sin especificar de *cuál* de las múltiples formas reconocidas (*incluidas las osteoporosis*) se trataría.

Además, esta nueva 'visión' de la osteoporosis dio origen a algunas concepciones muy particulares que en seguida tomaron estado público y popularidad, especialmente las tres 'definiciones' siguientes, que (no especificamos por quiénes) fueron publicadas en buenas revistas. Invitamos al lector a juzgarlas por sí mismo, dentro de lo que hasta aquí habrá asimilado del espíritu general de este libro:

- '**Definición No 1:** La '*resistencia ósea*' refleja la integración de dos características particulares: '*densidad ósea*' y '*calidad ósea*' (!).

- '**Definición No 2:** La referida '*densidad ósea*' se expresa en g de mineral por área o volumen, y en cualquier individuo está *determinada por el pico de masa ósea*' y *por la cantidad de hueso perdido* (!).

- '**Definición No 3:** La referida '*calidad ósea*' comprende '*arquitectura, turnover, acumulación de microdaño y mineralización*' (!).

Probablemente, el surgimiento público de estas tres aseveraciones justifica el espíritu 'reactivo' de este libro mejor que como lo intenta su Prefacio. De cualquier modo, hay que reconocer que los 'nuevos criterios diagnósticos' de osteoporosis, de los consensos de Hong Kong y del NIH, fueron congruentes en *sugerir* que se trataría de una *fragilidad ósea osteopénica*. Esta concepción configura 'un paso adelante', en tanto *trasciende el alcance* de los T-scores de DMO de la OMS para diagnosticar y monitorear osteoporosis, que está siendo progresivamente desechado. De hecho, como la DEXA *no* captura *ningún* factor determinante directo de la calidad del tejido ni del diseño óseos (**Figura 4-18, Capítulo 4**), sólo puede detectar (y bien que lo hace) 'carencias de mineral dentro del hueso' (es decir, *osteopenias*'), aunque asumiendo una *calidad normal del tejido*, que *tampoco* es analizada. Además, *tampoco puede* evaluar la '*fragilidad ósea*' de ningún modo; salvo por el CMO como indicador de resistencia a la *compresión axial pura*, *suponiendo* siempre la normalidad *no demostrada* del tejido. Concretamente: la DEXA sólo puede diagnosticar *osteopenias* de distintos grados (para lo cual no conocemos mejor recurso, y la recomendamos); y también puede analizar relaciones h/m antropométricas (masa/masa), como ya vimos, y también recomendamos; pero *no puede diagnosticar osteoporosis*.

Lo realmente desafiante del diagnóstico diferencial entre osteopenias y osteoporosis como las definimos hasta aquí es la *traducción*

biomecánica de 'mineralización ósea' (\pm los demás factores comentados) a 'fragilidad osteopénica'. Y parece que los recursos absorciométricos corrientes *no ofrecerían* una solución a la vez integral y 'viable' para el problema.

Como ya vimos (**Figura 9-4**), para determinar indicadores genuinos de la calidad del tejido y del diseño óseos, por encima del alcance de la DEXA, deben emplearse *tecnologías seccionales*, que pueden analizar separadamente los tejidos cortical y trabecular con criterio volumétrico, para determinar, principalmente,

1. la vDMO cortical, que puede considerarse un indicador linealmente proporcional a la *rigidez específica* del tejido óseo, aunque *no capture* su microestructura ni su direccionalidad (**Capítulo 2**);

2. parámetros geométricos de huesos largos, como los MIs (direccionales), o el espesor cortical y el '*buckling ratio*' (no direccionales), indicadores parciales de la calidad de su *diseño* arquitectónico para soportar flexión, torsión o *buckling* (**Capítulo 3**), y

3. descriptores de la eficiencia de las tramas trabeculares en radio y tibia distales, simulando además su resistencia en condiciones prefijadas de deformación (uCT, o HR-pQCT).

CÓMO MEJORAR LA APARIENCIA.

Sin embargo, también hemos visto que, estrictamente hablando, ninguna de esas tecnologías está próxima a ofrecer un diagnóstico biomecánico aceptable *para cualquier osteopatía fragilizante*. Este problema se agrava si se tiene en cuenta que la *verdadera naturaleza* de las osteoporosis, y aún su consideración como una enfermedad o como un simple 'estado natural particular de involución esquelética dentro de la senectud', constituyen una incógnita.

Aún a pesar de esas limitaciones reales, pensamos que *se puede* proponer una *distinción biomecánica* entre osteopenias y osteoporosis (**Capítulo 1**). Harold Frost aplicó, para esa finalidad, criterios clínicos de tipo más bien *observacional* y *elaborativo* que laboratorista. Para él, en la práctica, el deterioro biomecánico óseo involucrado en lo

que llamamos 'osteoporosis' constituye una manifestación de una *osteopenia* (que *podría* evaluarse), combinada en mayor o menor medida con la presencia de *microdaño* (que *no* podría evaluarse), con cierto grado de *interacción agonística* entre ambos (que sólo podría *sospecharse*), 'suficiente para fragilizar al hueso'. El punto 'biomecánicamente crítico' en la evolución del caso se produciría cuando, a causa de la osteopenia y el microdaño, el *stress* (esfuerzo) provocado por el *uso habitual máximo* del hueso comenzara a asociarse con un *strain* (deformación relativa) que *sobrepasara* el valor del *umbral de microdaño* (**Figura 6-3, Capítulo 6**).

Entonces, la interacción 'osteopenia/microdaño' crecería incontrolablemente, y la integridad mecánica del hueso se deterioraría en forma correlativa. Por supuesto, el deterioro continuo de la estructura del hueso alcanzará alguna vez una magnitud suficiente para *aumentar la predisposición* a los dolores óseos y a las fracturas fruto de los traumas que *habitualmente* las producen, que representarían los primeros indicios diagnósticos de 'fragilidad'. Luego seguiría una predisposición a fracturas de las que llamamos 'por *traumas menores*', y después sobrevendría una fragilidad suficiente como para facilitar la ocurrencia de fracturas por cargas inducidas por el simple *uso habitual* del esqueleto, o bien *espontáneas*. Y *solamente entonces* tendríamos 'clínicamente' una osteoporosis. Obviamente, Frost *nunca asoció a esta progresión sintomática ningún 'valor técnico límite', de CMO ni de DMO (T-score, Z-score, o lo que fuere)* para cuantificar su estado de avance.

De todos modos, la caracterización de las 'osteoporosis' de Frost ofrece analogías con la aplicada corrientemente; sólo que, desde su punto de vista (con el que coincidimos),

la 'cuantificación densitométrica' no define criterios.

Según Frost, y en concordancia con lo comentado arriba, existen sólo dos formas crónicas de expresión de un 'deterioro osteopénico' del esqueleto (sin alteración del tejido, y ambas respetando el patrón 'desuso' en su producción): las '*osteoporosis verdaderas*' (que para nosotros son 'las' osteoporosis), y las '*osteopenias fisiológicas*' (que para nosotros son 'las' osteopenias):

1. Las 'osteoporosis verdaderas' de Frost son osteopenias 'naturalmente irreversibles' (rebeldes a tratamientos), con una muy probable participación significativa de microdaño del tejido, suficientemente intensas como para que sus portadores puedan sufrir dolores óseos o fracturas espontáneas provocados por traumas producto de *actividades físicas normales*, y que afectan *más la columna* que los huesos de los miembros. El típico ejemplo son las osteoporosis *postmenopáusicas*. De cualquier modo, Frost no aprueba, pero tampoco descarta, la participación de *alteraciones naturales* en la actividad de otras hormonas y agentes varios en esta etiopatogenia (osteoporosis 'secundarias'), como las que nosotros detallamos en tercer lugar (III) en el **Capítulo 7**. Estas afecciones eran conocidas antes como 'osteoporosis sintomáticas'. Lo interesante aquí es que *menos del 2% de las personas menores de 65 años, y menos del 10% de las mayores de esa edad sufren estas 'osteoporosis verdaderas'*, que, de paso, serían las únicas que justificarían la indicación de tratamientos farmacológicos relativamente agresivos. Además, menos del 10% de las personas de más de 65 años sufren estas osteoporosis por causas no hormonales (indeterminadas), conocidas como 'osteoporosis seniles', cuya incidencia dentro de todas las 'osteoporosis verdaderas' es de un 20%. Para Frost, las 'osteoporosis verdaderas' son afecciones *mucho menos frecuentes* que lo que en general se acepta.

2. Las 'osteopenias fisiológicas' de Frost no causan dolor ni fracturas espontáneas, pero pueden *predisponer* a 'fracturas por traumas menores', como caídas desde la altura del cuerpo (aunque la mayoría de las fracturas por caídas en gente mayor *no se deben* a osteoporosis de este tipo, sino a la frecuencia de los eventos). El *riesgo de fracturarse* existe, obviamente; pero corre parejas con la densidad de microdaño en el tejido; no con su 'densidad mineral', y se afectan más los huesos de los miembros que la columna. Estas osteopenias, cuyos típicos ejemplos son las *seniles*, comprenden ancianos sanos, pero poco activos ('pérdida ósea *normal por la edad*'); mujeres post-MP sanas activas o inactivas; pacientes con comorbilidades debilitantes crónicas, e individuos muy poco activos o inmovilizados (osteopenias *por desuso*), y eran conocidas antes como 'osteoporosis fisiológicas'. Una característica bastante común en ellas es la *concordancia entre los desarrollos óseo y muscular* (como lo vemos en nuestras osteopenias 'mecánicas', con relaciones h/m normales). *Tanto como un 80% de las personas de más de 65*

años tiene este tipo de osteopenia (no estrictamente 'osteoporosis'). Un 60% de estas osteopenias afectan a mujeres post-MP menores de 65 años; y un 20% a mujeres y a algunos hombres mayores de 65. El restante 20% son adultos y niños, generalmente afectados por comorbilidades biomecánicamente relevantes para el esqueleto.

Esta clasificación de 'osteopenias' y 'osteoporosis' (de hace varias décadas) concuerda bastante bien con la nuestra de 'osteopatías fragilizantes' (**Apartado 'B'**, más arriba):

- Las osteoporosis 'verdaderas' de Frost encuadrarían dentro de nuestras osteopatías fragilizantes 'primarias' (afecciones directas de las células del mecanostato), y también de las 'secundarias a efectos sobre el setpoint del sistema' (**Figura 9-3, '1' & '3'**), como las derivadas de la falta de estrógenos y de otros desequilibrios endocrino-metabólicos menos incidentes (**Capítulo 7, II & III**).

- Muchas de las osteopenias 'fisiológicas' de Frost compartirían su patogenia (no su diagnóstico) con la de nuestras osteopatías fragilizantes 'por desuso' (**Figura 9-3, '2'**)

El principal punto de coincidencia, sin embargo, estriba en la crucial independencia entre la magnitud de la osteopenia y la de la fragilidad osteoporótica. La mayor razón de esa independencia es la relevancia que todos le otorgamos por igual al *microdaño* y al *uso mecánico* del esqueleto. De hecho, Frost llegó hasta a criticar la fuente de referencia densitométrica de la OMS para establecer los *T-scores* de DMO, simplemente porque en la selección de los individuos 'normales jóvenes' de los que se tomaron los datos *no se tuvo en cuenta su actividad física previa*.

Desde nuestro coincidente punto de vista, esa falencia de la OMS constituiría un *descalificante mayor de su referencia de T-scores*. Pero esto no supone desconocer la aptitud de sus valores para otros tipos de diagnósticos osteomusculares de tipo antropométrico o metabólico, para los cuales ya vimos que las determinaciones de 'masas' mineral y magra resultan relevantes. De todos modos, se han conocido ejemplos curiosos de *extrema recalcitancia* respecto de la interpretación 'biomecánica' de los *T-scores* como indicadores de fragilidad. Una autoridad del calibre de Michael Parfitt, desde un Editorial publicado en *Journal of Bone & Mineral Research* en 1998, calificó a la DEXA como

‘un conjunto equívoco y a menudo francamente erróneo de terminología y unidades, que ha motivado a los médicos a adoptar decisiones diagnósticas y terapéuticas en base a un set abstracto de números que están completamente divorciados de la realidad estructural subyacente que se proponen representar’.

Sin llegar a ese grado de extremismo, para Frost, muchas personas pueden presentar valores ‘relativamente’ bajos de CMO ó DMO como una mera *característica*, y no como una verdadera *anomalía*, porque su presencia puede sólo reflejar la *consecuencia natural de un desarrollo esquelético retrasado por escasa estimulación mecánica*. O, alternativamente, expresar simples relaciones alométricas particulares (personas pequeñas, pero con proporcionalidad musculoesquelética normal, que no ‘encajan’ en la contextura de los individuos jóvenes referenciados por la OMS). Para esos individuos, la estandarización del CMO por el área ósea proyectada no produciría el mismo resultado que para uno de contextura más ‘corriente’. Esta situación nos recuerda las discusiones mantenidas en los formativos Seminarios Semanales organizados por José Zanchetta en la F.I.M. en los 90’s en Bs. As. En esas reuniones de debate, entre otros muchos planteos conflictivos, se proponía que una cosa era ‘venir de fábrica’ con una DMO relativamente baja según las ‘referencias’, y otra muy distinta era haber tenido una DMO *normal hasta algún momento*, y luego haberla perdido.

El criterio de Frost coincide también con el que aplicamos a nuestras descripciones o a nuestras cartas de referencia de las relaciones h/m calculadas según los métodos

- ‘densitométrico’ (*‘masa-vs-masa’* - DEXA), graficando CMO-vs-MMa para calcular Z-scores o percentilos individuales de las mismas, con especificidad de sexo y estado reproductivo (**Figuras 6-15a-d, Capítulo 6**);
- ‘tomográfico’ (*‘[masa, diseño o resistencia]-vs-área’* - pQCT), graficando indicadores de masa, diseño o resistencia óseos en función de las áreas de corte musculares), con independencia del sexo y de la edad, pero no del estado reproductivo (**Figura 6-17**), y
- ‘tomográfico-dinamométrico’ (*‘[masa, diseño o resistencia]-vs-fuerza’* - pQCT + dinamometría), también con independencia del sexo y de la edad, pero no del estado reproductivo (**Figura 6-18**).

En efecto: aplicando esos recursos, convenientemente validados, se puede evaluar cuantitativamente en qué medida la relación h/m calculada para cualquier sujeto osteopénico u osteoporótico está asociada con su 'integridad ósea'. Por ejemplo: empleando DEXA (Figura 9-9), podemos determinar si un individuo dado:

a. se aproxima a la proporción natural entre las masas ósea y 'muscular' (típica de las 'osteopenias fisiológicas', 'constitucionales', o 'por desuso' - izquierda, zona celeste; derecha, flecha azul), o bien

b. se aparta de ella (izquierda, zona rosada; derecha, flecha roja), como ocurre en las 'osteoporosis verdaderas' de Frost, o en sus análogas: nuestras osteopatías fragilizantes 'primarias' o 'sistémicas' ('secundarias' a desplazamientos del setpoint del mecanostato).

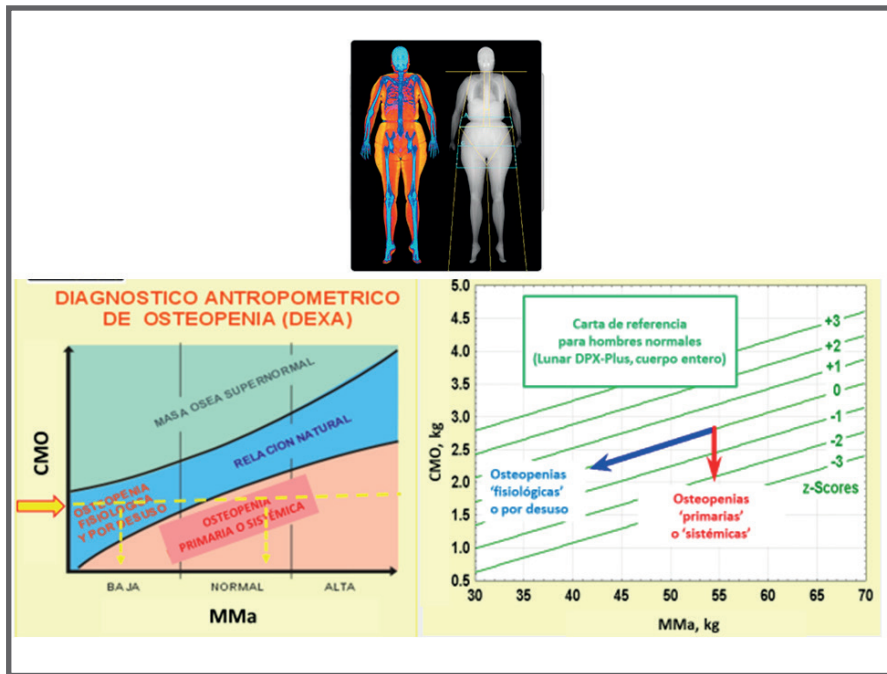


Figura 9-9. Diagnóstico diferencial entre osteopenias u osteoporosis 'mecánicas' y 'sistémicas' en base a relaciones h/m, siguiendo el criterio densitométrico 'masa/masa'.

Y empleando pQCT, con o sin un complemento dinamométrico (Figura 9-10), podemos también establecer, entre varias otras cosas, si el individuo:

a. presenta una relación tomográfica Tb/Ct tibial normal (izquierda, flecha negra) o baja (flecha roja), en proporción con la intensidad de su trastorno metabólico, o bien

b. respeta la relación tomográfico-dinamométrica entre indicadores de resistencia (SSI del radio distal, pQCT) y de fuerza (área de corte muscular, o, mejor, momento flector del antebrazo; derecha, flecha azul), o deja de hacerlo (flecha negra) por un trastorno metabólico.

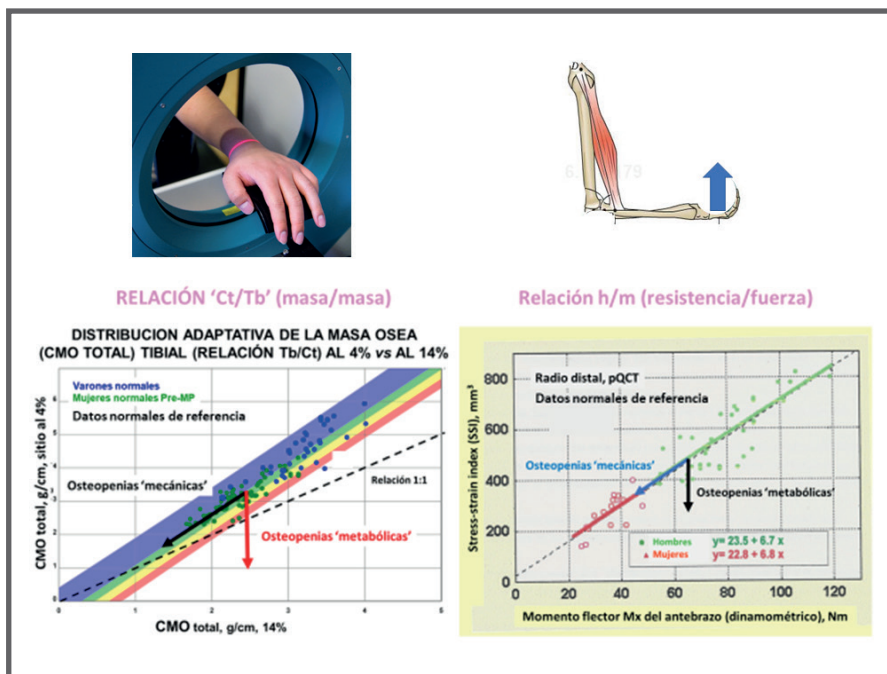


Figura 9-10. Diagnóstico diferencial entre osteopenias u osteoporosis 'mecánicas' y 'sistémicas' siguiendo criterios tomográficos (relación Tb/Ct) o tomográfico-dinamométricos (relaciones h/m).

En adelante, por simplicidad, nos referiremos a estas dos condiciones como osteopenias u osteoporosis 'mecánicas' y 'sistémicas', respectivamente, como las denominamos en nuestras publicaciones en co-autoría con el mismo Frost^{33,34,49,52}.

Existen ya evidencias de la utilidad clínica de estas herramientas. Aplicando las relaciones del tipo 'densitométrico' (DEXA; **Figura 9-9**), fuimos los primeros en demostrar que, en mujeres osteoporóticas post-MP de tipo 'sistémico', la *conurrencia* de valores *demasiado*

bajos de ambos indicadores juntos, CMO y MMa en cuerpo entero y en miembros inferiores, comparados con los de mujeres post-MP con fracturas comunes, *incrementaba mucho* la incidencia de fracturas de tipo ‘osteoporótico’, especialmente las de cadera (**Figura 9-11**)⁶².

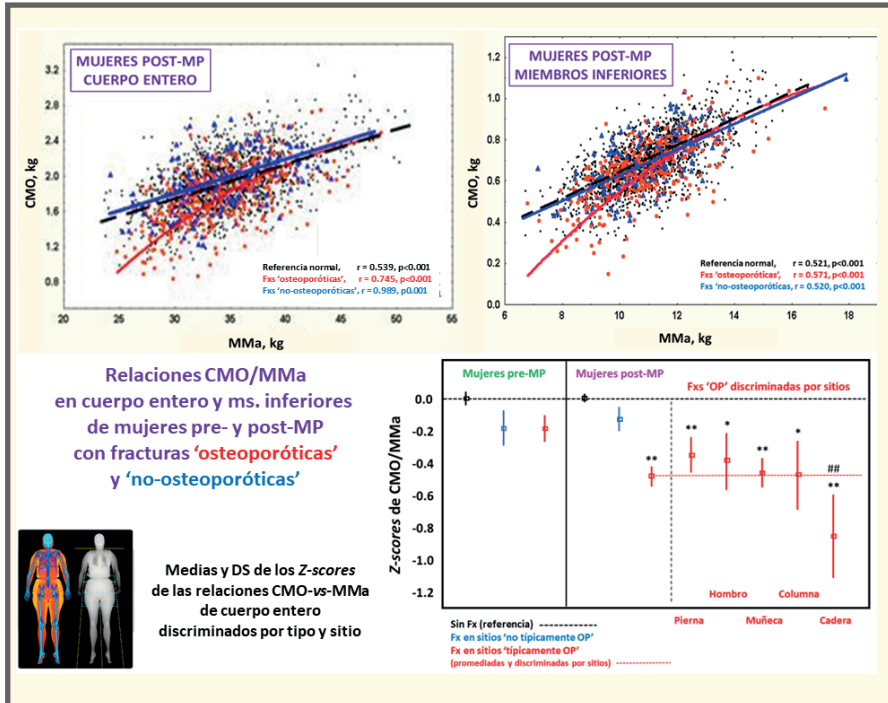


Figura 9-11. Influencia combinada de los déficits de masa ósea y muscular sobre la incidencia de fracturas ‘osteoporóticas’ en mujeres post-MP.

Ya estamos en condiciones de apreciar que, aplicando debidamente DEXA, tomografía y dinamometría, es posible acceder al diagnóstico de varios tipos de desarreglos estructurales óseos u osteomusculares. La **Figura 9-12** expone sinópticamente esas posibilidades:

- La ‘masa’ de tejido mineralizado puede (y debe) medirse como CMO ‘areal’ (DEXA) o ‘volumétrico’ (pQCT).
- La calidad mecánica del tejido mineralizado puede estimarse (parcialmente) mediante el indicador tomográfico de mineralización, la vDMO cortical.
- Como indicadores tomográficos del diseño óseo se tienen los

perímetros, el espesor, los MIs, el BR y las demás variables referidas más arriba.

- La resistencia a la compresión puede evaluarse por el CMO (DEXA) o por los indicadores tomográficos de áreas óseas y del CMO total.

- La resistencia a la flexión y a la torsión se puede estimar calculando tomográficamente BSIs, SSIs o 'safety factors' ad-hoc.

- La condición 'mecánica' o 'sistémica' de una osteopenia puede establecerse aplicando relaciones h/m del tipo 'masa/masa' (DEXA), 'área/área' (pQCT), o '[área o resistencia]/fuerza' (pQCT + dinamometría).

QUÉ SE PUEDE MEDIR (MONITOREAR), CON QUÉ RECURSO, Y QUÉ NO SE PUEDE						
	Cantidad de mineral contenida en el hueso	Calidad del tejido	Diseño del Hueso	Resistencia a la fractura		Relación h/m (osteopenia ' <u>metabólica</u> ' o ' <u>mecánica</u> ')
				Compresión	Otras	
DXA	CMO DMO (areal)	--	--	?	--	'masa/masa' (c. entero)
pQCT	Rodaja (volumétrica)	Mineralizac Rigidez (vDMO cort)	Perímetros Grosor cort MIs, BR	Área cort CMO total	BSIs SSIs SFs	'área/área' (rodaja)
pQCT + Dinamom.	"	"	"	"	"	'resist/fuerza'

Figura 9-12. Posibilidades de la DEXA, de la pQCT, y de la combinación de la pQCT con dinamometría, para el análisis de distintas propiedades estructurales y biomecánicas óseas.

Lamentablemente, el contraste entre la amplia disponibilidad general de equipos de DEXA, frente a la escasez franciscana de técnicas seccionales adecuadas a este objetivo, en nuestro País y en toda

Latinoamérica, ha dificultado el desarrollo del análisis de la calidad del tejido y del diseño óseos. El problema se refleja exactamente en la reacción 'natural' del ambiente científico-tecnológico 'aplicado', que siempre está limitado por nomencladores y aranceles.

Pero nuestro papel en la sociedad, como investigadores biomédicos, *trasciende esos problemas*. Si los aparatos están o no disponibles en nuestro medio, no es algo que nosotros podamos solucionar. Nuestro trabajo consiste en indagar, proponer y discutir *know how*; no en resolver problemas sanitarios. Si debemos buscar algo que se nos ha perdido en un lugar oscuro, no debemos trasladarnos a otro sitio mejor iluminado para ver mejor: tenemos que *buscar a tientas en la oscuridad, donde sabemos que podemos encontrarlo*.

Por eso, a despecho de esos inconvenientes mayores, nos ha parecido procedente proponer una idea concreta, en base a todo lo presentado antes, que, independientemente de su aplicabilidad práctica, puntualice hasta qué punto estaríamos (hipotética, pero concretamente) en condiciones de evaluar la integridad estructural de nuestros huesos, y de reportar los resultados en forma coherente, si nos apoyáramos en el nuevo conocimiento osteológico.

¿POR QUÉ NO? (Un algoritmo lógico de diagnóstico)

Con ese objetivo, hemos elaborado una *propuesta diagnóstica para osteopenias y osteoporosis*, que describimos aquí como un *recurso didáctico integrador* a los fines de este libro. La metodología está expuesta en forma *intencionalmente pretenciosa, muy por encima* de sus *reales* (peregrinas) posibilidades de aplicación práctica inmediata. Esto es, de todos modos, infinitamente discutible. Pero, al fin y al cabo, lo que el algoritmo propuesto sugiere es que, *si se pudieran aplicar* los recursos mencionados, ese diagnóstico *podría lograrse razonablemente*. Su real valor, en todo caso, radica en advertir al lector sobre la *existencia* de un 'camino biomecánico en las sombras', que podría posibilitar ese desarrollo, aunque sólo podría recorrerse reconociendo la validez de todos los conceptos vertidos en este libro.

El problema por resolver (¡aparte de aceptar el contenido del libro!) es doble:

1. cómo efectuar un diagnóstico *biomecánico* de osteoporosis, y
2. cómo distinguir *biomecánicamente* entre osteopenias y osteoporosis.

El algoritmo diagnóstico que proponemos para diagnosticar y distinguir osteopenias y osteoporosis le permitirá al lector, al mismo tiempo, relacionar los conceptos biomecánicos elementales que le hemos ofrecido en los capítulos anteriores, y establecer las diferencias entre una y otra de esas condiciones. El 'arsenal' diagnóstico a proponer comprende, entre otros recursos conocidos,

- las relaciones Tb/Ct (**Figura 5-12 y Figura 5-13, Capítulo 5**);
- las distintas versiones de la relación h/m, empleando DEXA (**Figura 6-7 hasta la Figura 6-10, Figura 6-13, Figura 6-15a, Figura 6-15b, Figura 6-15c; Figura 6-15d; Figura 6-16a, Figura 6-16b, Figura 6-22 y Figura 6-34, Capítulo 6, y Figura 9-9, Figura 9-10 y Figura 9-11**) o, preferentemente, pQCT, sola o asociada con dinamometría ('Relación de Schiessl'; **Figura 6-16, Figura 6-17, Figura 6-18 y Figura 6-48, Capítulo 6, y Figura 7-32, Figura 7-33, Figura 7-36 y Figura 7-37, Capítulo 7**), por su menor dependencia de los confundidores clásicos;
- los BSIs (**Figura 4-12, Figura 4-13, Figura 4-14, Figura 4-15 y Figura 4-16, Capítulo 4**), y también
- el cálculo de diferentes *safety factors* (**Figura 6-21, Capítulo 6**).

Estas herramientas nos pueden proveer, junto con otras múltiples aproximaciones (determinación de indicadores simples de masa, calidad tisular y diseño; relaciones d/m y d/c, etc.) un conjunto de recursos *teóricamente aplicables* al diagnóstico de osteopenias y osteoporosis, y a la distinción entre ellas, *con un criterio biomecánico*. Concretamente, pensamos que, si estas aproximaciones se consolidaran, *trascenderían* significativamente el alcance del diagnóstico *puramente densitométrico o bioquímico*.

Recorramos juntos, entonces, la solución propuesta, sin escatimar autocríticas, respondiéndonos a nosotros mismos las supuestas preguntas que le iríamos formulando al paciente, en base a todo lo que dijimos hasta aquí (Figuras 9-13 a 9-25).

• **Pregunta 1 - ¿'Cuánta osteopenia' (si acaso) tiene usted? (Figura 9-13)**

El primer sub-problema de este diagnóstico es determinar *la existencia y la magnitud de la osteopenia*. Esto es fácil de resolver, ¡recurriendo simplemente a los *T-scores* de DMO de la OMS provistos por la DEXA! Si bien no se trata de una solución exacta y libre de objeciones metodológicas y de interpretación, al menos

- a. la medición puede hacerse en forma perfectamente aceptable,
- b. está sobradamente estandarizada y aceptada en todo el Mundo, y
- c. bueno... ¡es que mejor recurso para eso *no* tenemos!

Eso sí: en este caso, los 'criterios diagnósticos' de la escala de referencia cuantitativa de esos *T-scores* para *distinguir* 'osteopenias' de 'osteoporosis' deben ser *dejados de lado*. Concretamente:

1. *se debe mantener el límite mínimo* establecido de '-1' para establecer *si existe o no* osteopenia (aunque esto fuera discutible, si hubiera un error, el mismo se subsanaría más adelante en el algoritmo, al analizar las relaciones h/m), y

2. hay que *quitar de ella el límite mínimo* de -2.5 para considerar el diagnóstico de osteoporosis (!).

Ya lo hemos dicho y demostrado: La DEXA *no puede 'diagnosticar osteoporosis'* pero ¡sí puede '*cuantificar osteopenias*'! (y, de hecho, acabamos de declarar que es *lo mejor que tenemos* para eso). Para el caso, sólo le pediríamos al método que nos cuantifique la 'falta de hueso dentro del hueso' (en términos de *T-scores*, como de hecho lo hace). Y nos quedaríamos con el *T-score estandarizado* obtenido (no importa su valor) para '*cuantificar*' el *estado de la masa mineralizada esquelética* del individuo estudiado, en relación con el de individuos sanos más jóvenes. En pocas palabras: La respuesta a esta pregunta consistirá en un simple número de referencia (un *T-score* clásico), pero *sin 'interpretación' alguna* de su significado biomecánico. En caso positivo, el resultado indicaría 'osteopenia', a secas, con un número asociado directamente a su *intensidad*.

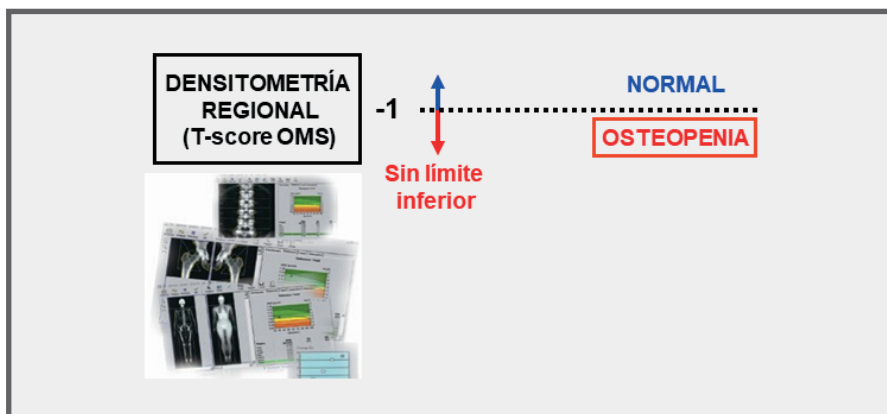


Figura 9-13. Diagnóstico densitométrico de 'osteopenia' desconociendo el límite inferior de -2.5 de T-score de DMO para diagnosticar 'osteoporosis'.

• **Pregunta 2 - ¿Qué 'temperatura' tiene su osteopénico esqueleto? (Figura 9-14)**

Tampoco hay misterio aquí: los *indicadores bioquímicos del recambio óseo* nos evaluarán el estado de la modelación y la remodelación óseas *en conjunto*, en una mayoría de casos. La respuesta a esta pregunta calificará la osteopenia medida como 'asociada a' un recambio bajo, normal, o alto, y orientará *tentativamente* (hasta más ver) la indicación de tratamientos 'pro-modelatorios' ('anabólicos') en el primer caso, o 'anti-remodelatorios' ('anti-reabsortivos') en el tercero, con las previsiones del caso.

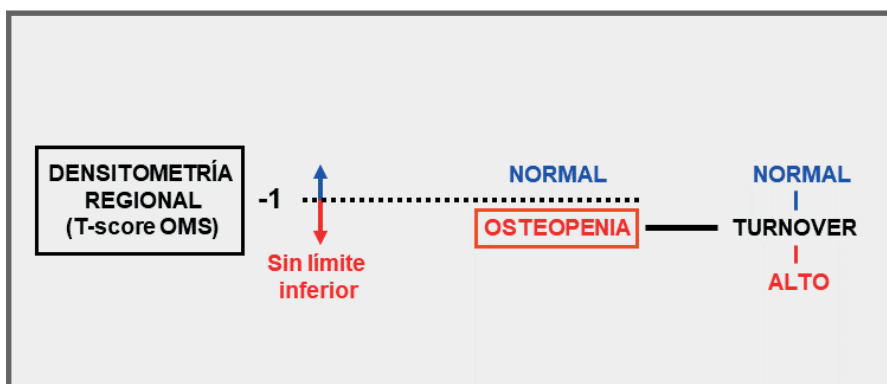


Figura 9-14. Diagnóstico complementario del estado del recambio (turnover) óseo para calificar la osteopenia con finalidades diagnósticas de causa, o terapéuticas.

• **Pregunta 3 - ¿Cómo ‘se llevan’ sus osteopénicos huesos con sus ‘vecinos contráctiles’?** (Figuras 9-15 a 9-17)

Aquí entran a jugar las relaciones y las diferentes versiones de las relaciones h/m. Como ya hemos analizado antes, la respuesta a esta pregunta nos orientará acerca de la naturaleza ‘mecánica’ (fisiológica, o por desuso) o ‘metabólica’ (primaria, o sistémica) de la osteopenia, con sus correspondientes implicaciones terapéuticas. La **Figura 9-15** y la **Figura 9-16** ilustran estas interesantes aplicaciones según los criterios expuestos más arriba.

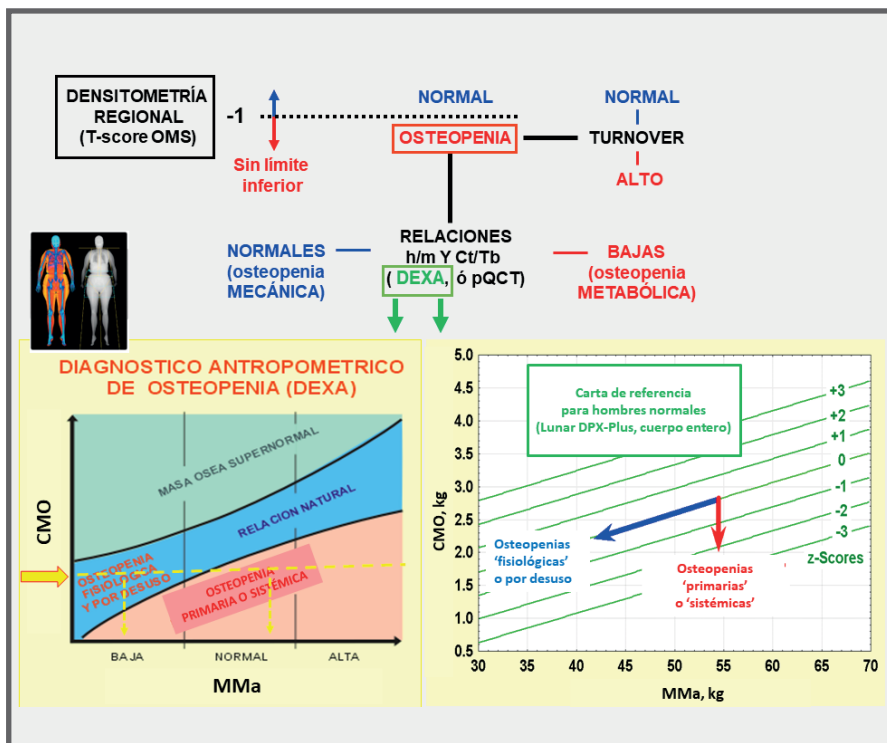


Figura 9-15. Análisis de las relaciones h/m para calificar la osteopenia como ‘mecánica’ o sistémica’ empleando DEXA.

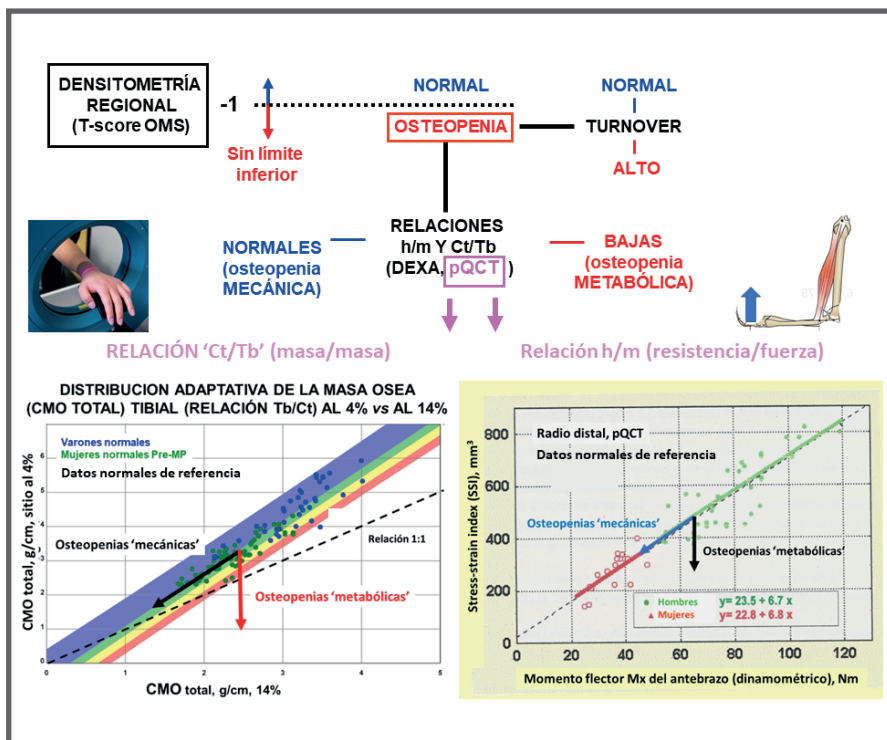


Figura 9-16. Análisis de las relaciones h/m para calificar la osteopenia como 'mecánica' o sistémica' empleando pQCT, sola o combinada con dinamometría.

Se puede también proponer un algoritmo diagnóstico de las relaciones h/m planteado al observar en el paciente *una sarcopenia como primer síntoma*, antes que una osteopenia o una osteoporosis. La **Figura 9-17** esquematiza ese caso. Podemos ensayar aquí un recurso didáctico interactivo con el lector, invitándolo a que *él mismo 'recorra' el algoritmo* y comprenda su sentido diagnóstico. ¡Buena suerte!

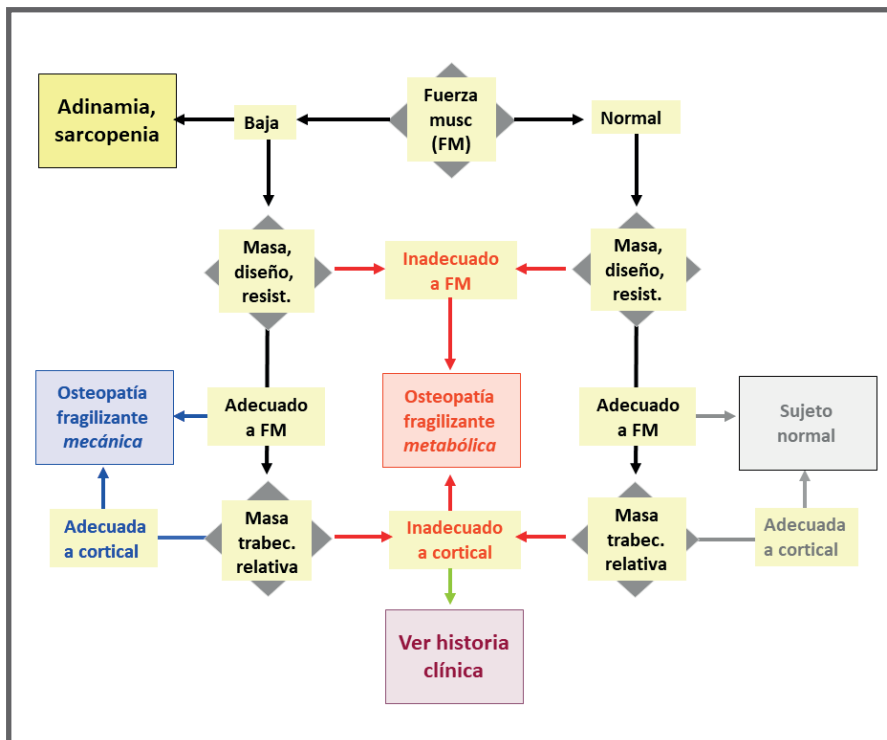


Figura 9-17. Diagrama de flujo del algoritmo a respetar para diagnosticar una osteopatía fragilizante y calificar su naturaleza 'mecánica' o 'metabólica' a partir del hallazgo independiente de una sarcopenia.

• **Pregunta 4 - ¿Cuán resistentes son sus osteopénicos huesos? (Figuras 9-18 a 9-20)**

Esta es la 'pregunta del millón'. Es lo que realmente interesa, porque la traducción clínica de todas las osteopenias potencialmente fragilizantes son los dolores por *strains* exagerados y las fracturas; y esas manifestaciones dependen 100% de la *resistencia estructural* del hueso (no importan aquí el *T-score*, el recambio, ni siquiera la musculatura). Recordemos que hemos definido 'osteoporosis' como 'fragilidad osteopénica'; o sea, que su diagnóstico conlleva el de *fragilidad combinada* con osteopenia. La **Figura 9-18** y la **Figura 9-19** ilustran dos maneras de inculcar sencilla y didácticamente este concepto elemental.

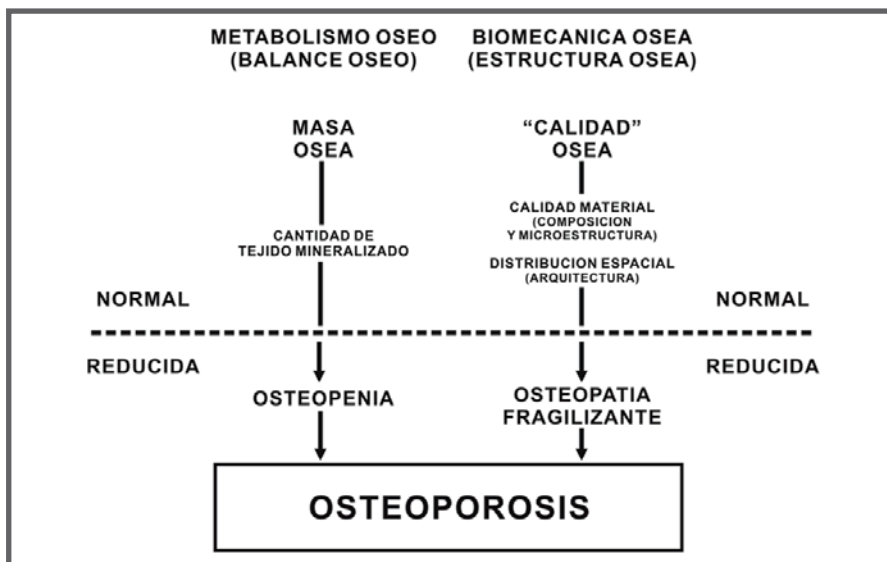


Figura 9-18. Interacciones entre ‘masa ósea’ y ‘resistencia’ (calidad x distribución), y entre ‘osteopenia’, ‘osteopatía fragilizante’ y ‘osteoporosis’.



Figura 9-19. Concepción esquemática práctica de las osteoporosis como asociaciones entre ‘osteopenia’ y ‘fragilidad ósea’.

Lamentablemente, este es también el *punto más crítico* del algoritmo diagnóstico, porque, como ya vimos, el desarrollo de índices de resistencia idóneos, con *especificidad regional* y *direccional*, está todavía en pleno proceso de investigación, así como la definición de un método de cálculo efectivo para determinar la *cobertura del SF*

por el mecanostato (**Figura 6-21, Capítulo 6**). De momento, podemos decir que los *BSIs* y *SSIs* provistos por la *pQCT* (**Figura 9-20, izquierda**), el cálculo de distintos *SFs* *ad-hoc* (*derecha*), y los *índices trabeculares* determinados por *HR-pQCT* (**Tabla 4-I y Tabla 4-II, Capítulo 4**) serían los indicadores más adecuados para esta finalidad.

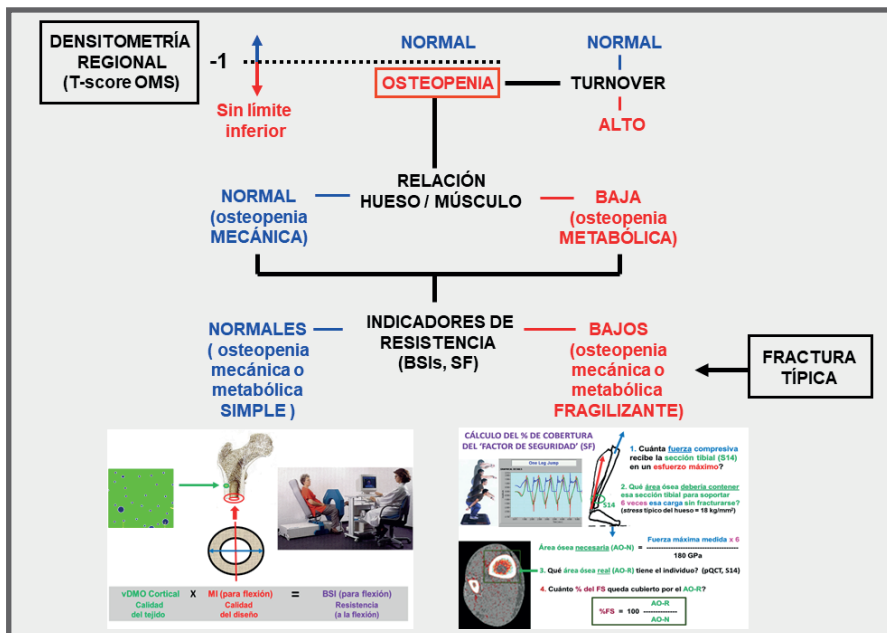


Figura 9-20. Análisis de la resistencia de cada hueso por indicadores como los *BSIs* y el *SF*, en la dirección en que actuaría la carga que lo fracturaría.

Pero también existe un *índice absoluto* de la condición de *frágil* de cualquier hueso osteopénico en relación con un *eventual diagnóstico* de osteoporosis. Esto es, la ocurrencia efectiva, demostrada, de una *fractura osteoporótica típica por trauma leve*, al mejor estilo de Frost (**Figura 9-20, margen derecho**). Si la anamnesis revelara que eso hubiera sucedido, se podría ingresar *tentativamente* (hasta más ver) al algoritmo diagnóstico *directamente por este punto*. En este único aspecto, el algoritmo *coincidiría* con el esquema de la OMS para el diagnóstico de *osteoporosis establecida*, *refrendado a principios de este Siglo* (que criticamos en la **Figura 9-7**), *independientemente del T-score* del paciente. La respuesta a esta pregunta nos permitirá establecer si la osteopenia diagnosticada es de naturaleza *simple* (indicadores resistivos en orden, individuo biomecánicamente *normal*), o *fragilizante* (indicadores resistivos anormales).

- En el primer caso, el algoritmo terminará ahí, con el diagnóstico establecido de 'osteopenia simple', o de 'osteopenia', a secas; pero con el Z-score indicando su grado de seriedad metabólica, y no otra cosa.

- En el segundo caso, el diagnóstico provisorio sería 'osteopatía fragilizante'; y el algoritmo (a diferencia con el criterio de la OMS) deberá continuar si se desea establecer su naturaleza osteoporótica.

• **Pregunta 5. ¿'Fragilidad...'? ¿Quién tiene la culpa de eso - 'Cal' o 'Dis'?** (Figura 9-21 y Figura 9-23)

Confirmado el diagnóstico de 'osteopatía fragilizante', corresponde dilucidar

1. cuál de los dos determinantes naturales de la resistencia ósea: la *calidad del tejido*, o su *distribución (diseño)*, estaría implicado, única o principalmente, en el deterioro mecánico (**Figura 9-21**); y
2. si esa participación resulta o no *compatible* con el diagnóstico de osteoporosis.

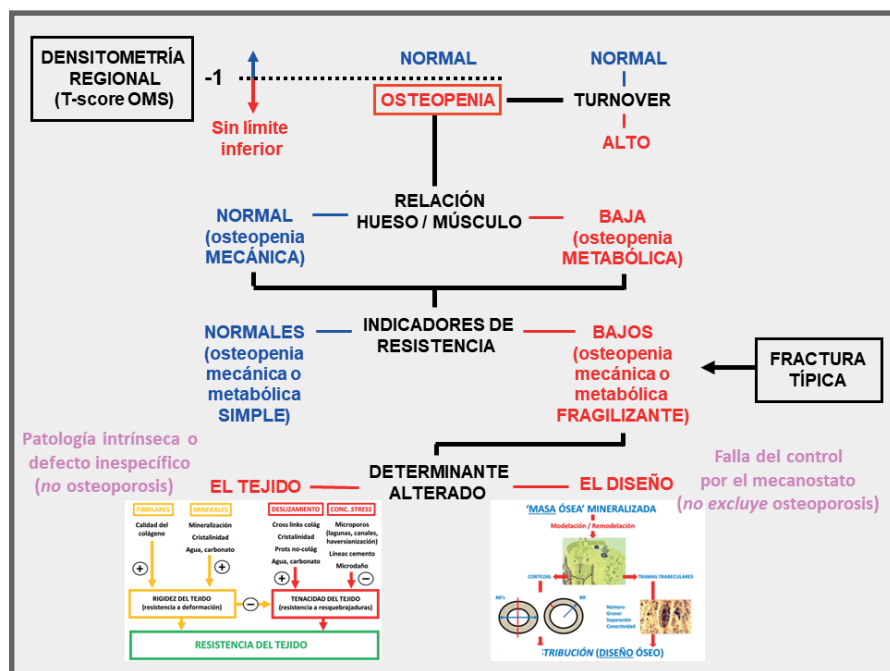


Figura 9-21. Necesidad de establecer cuál sería el determinante alterado: la calidad del tejido, o la del diseño del hueso.

- **Respecto de la calidad del tejido mineralizado (Figura 9-22, recuadro magenta a la izquierda)**, el diagnóstico de osteoporosis requiere, por definición, *excluir* cualquier condición *fuera de lo natural* que altere su integridad mecánica. Esto deja afuera a todas las *alteraciones* del tejido óseo como las que referimos en el **Capítulo 8**, que constituyen *per se* entidades clínicas *distintas* de las osteoporosis, con tratamientos específicos, o intratables. Pero el diagnóstico de osteoporosis *no excluye*, como factores de daño tisular, a dos factores importantes, que están contemplados en el recuadro:

- la estimulación (natural) de la remodelación en modo 'desuso' por la carencia estrogénica post-MP, o por la edad, generadora de *microporos*, y
- la acumulación progresiva de microdaño por una insuficiente tasa de reparación (concentradores de *stress*) en individuos por lo demás sanos.

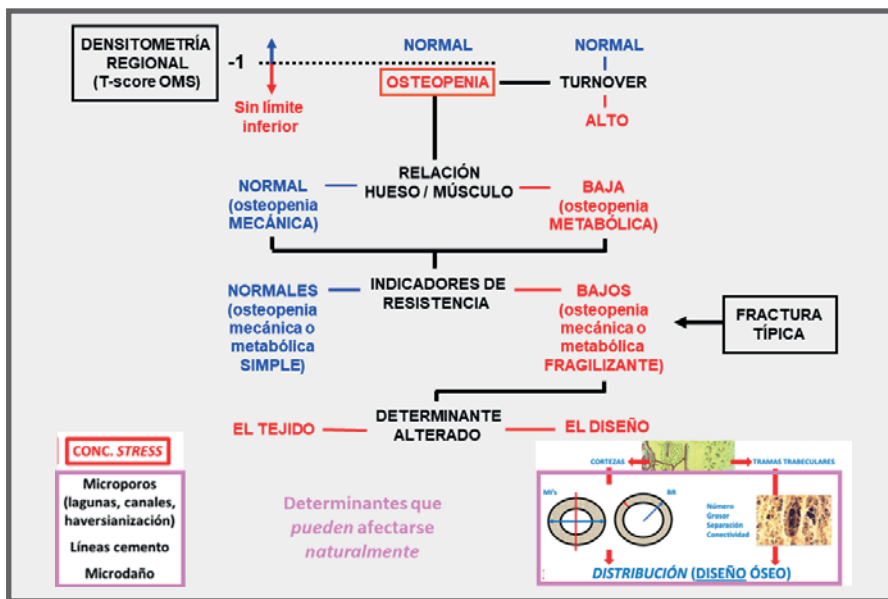


Figura 9-22. Determinantes que pueden afectar naturalmente la calidad del tejido o la del diseño del hueso, en función del esquema planteado.

Estos procesos, si bien *alteran* la 'calidad mecánica' (tenacidad) del tejido, lo hacen *siguiendo el curso del desarrollo ontogenético natural* del esqueleto (**Figura i-7c, Introducción**), incluyendo la menopausia, pero *no* guiados por patogenias de otra clase (es decir, teniendo en cuenta solamente *los dos primeros grupos de factores (I, II)* que referimos

en el **Capítulo 7**). Ergo, esos factores no sólo son *compatibles* con el diagnóstico de osteoporosis, sino que también deben ser considerados *determinantes relevantes* del deterioro *natural* de la calidad del tejido en esa condición. De hecho, *el aumento de la porosidad cortical ocasiona del 75 al 90% de la pérdida etaria de resistencia ósea*.

- **Respecto del diseño (Figura 9-22, recuadro magenta a la derecha)**, los procesos que podrían alterarlo (obviamente, *superando las posibilidades regulatorias del mecanostato para impedirlo*), serían

1. distrofias o procesos deformantes locales (diagnosticables radiológicamente, y no relacionados con la osteoporosis - no indicados en el esquema), o bien
2. trastornos del equilibrio endocrino que alteren suficientemente la modelación y/o la remodelación, pero que *no alteren la calidad del tejido* (como los referidos en el **Capítulo 7**), que *sí debemos incluir* entre los posibles determinantes de la fragilidad osteoporótica como causantes de *defectos del diseño óseo*.

Estas propiedades son determinables en la clínica empleando pQCT o HR-pQCT (**Figura 9-23**).

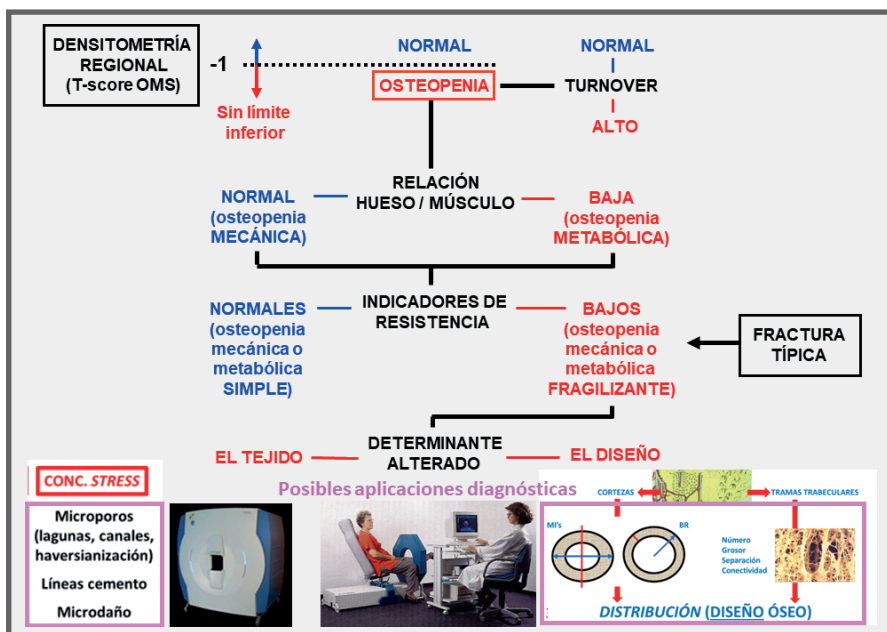


Figura 9-23. Posibilidades de determinación de la calidad del tejido y del diseño.

• **Pregunta 6 – Entonces, las osteoporosis son... (Figura 9-24)...**

osteopenias fragilizantes por alterar en forma mecánicamente significativa el diseño cortical y/o trabecular y/o la microporosidad del tejido mineralizado, que, por lo demás, es microestructuralmente normal (hasta más ver...)

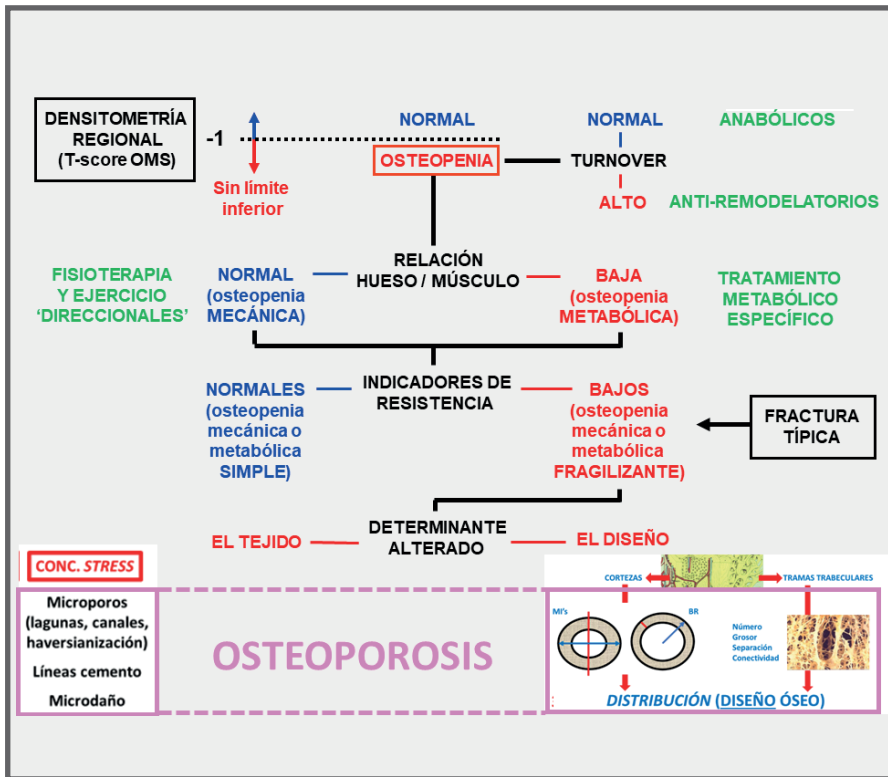


Figura 9-24. Diagnóstico y concepción fisiopatológica y biomecánica de las 'osteoporosis'.

Por fin, 'reconciliamos' la concepción original de '**poros en los huesos**' con la interpretación moderna (biomecánica) de la razón de ser de la **fragilidad ósea** en las osteoporosis.

Obviamente, vuelve a surgir la *irrelevancia de la masa mineralizada per se* para el diagnóstico (**Figura 4-7, Capítulo 4**). Sin embargo, lo primero que hemos recomendado hacer aquí es determinar si existe una *osteopenia* empleando DEXA; y, en tal caso, cuál es su magnitud,

como *segundo y último* 'recurso estructural' de diagnóstico. Sea como fuere, esto es indispensable, por dos razones:

1. para *plantear* el diagnóstico de osteoporosis (que, *sin* osteopenia, no existe), y

2. para tener un punto de partida *metabólico*, apto para monitorear los efectos *también metabólicos* (léase: sobre el *balance de Ca esquelético, no sobre la integridad ósea*) de cualquier tratamiento que se instale en los casos necesarios. Pero *para nada más*.

• **Pregunta 7 – Entonces, ¿en qué consiste 'concretamente' la diferencia entre osteopenias y osteoporosis?**

Esto sí es sencillo de comprender (¡después haber consumido tantas horas-silla tratando de entender este libro!). Basta echar un vistazo a la **Figura 9-25**. A partir de la determinación *no-direccional* de la masa mineralizada (DEXA) y de los indicadores del recambio, todo el resto del algoritmo consiste en evaluar *efectos direccionales* (de las cargas, de las resistencias óseas, y de los factores estructurales que las determinan; **Figura 4-2, Capítulo 4**). Fisiopatológicamente, la osteoporosis es '[osteopenia + *direccionalidad*] llevada a la fragilidad'. O, ¿por qué no recordarlo aquí y ahora, en un 'repaso instantáneo' del contenido relevante de *todo* el libro? (**Figuras i-6, Introducción, & 4-5, Capítulo 4**):

A diferencia de las osteopenias, que son problemas de masa, las osteoporosis son problemas de 'calidad (tisular) x distribución', por alteración de la coordinación entre 'estructura y organización' de 'componentes y unidades' óseos a distintos 'niveles de complejidad'.

He ahí el sentido de nuestro *mensaje general*.

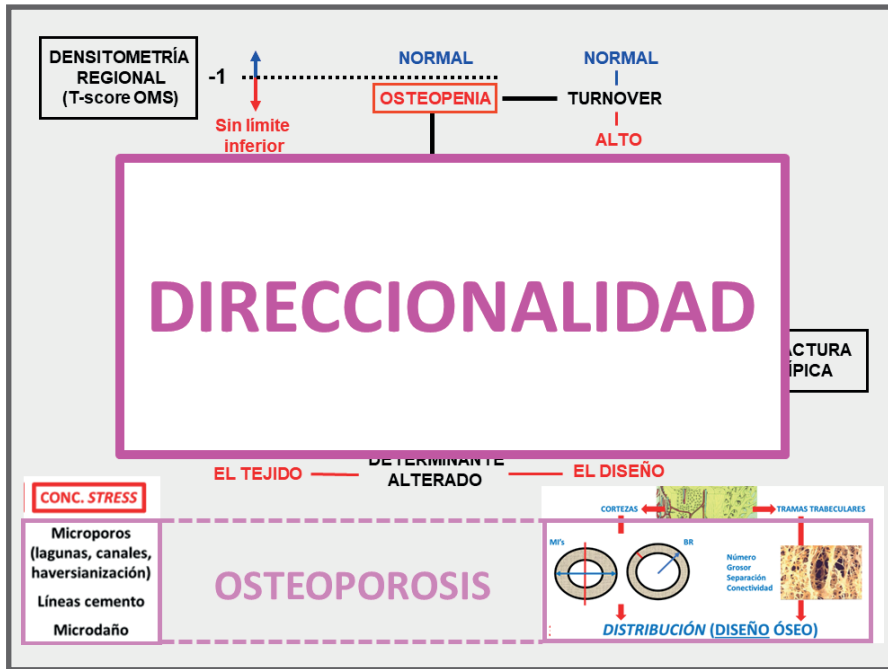


Figura 9-25. Enorme distancia diagnóstica entre una osteopenia y una osteoporosis, teniendo en cuenta solamente la direccionalidad

Más arriba, la **Figura 9-18** y la **Figura 9-19** definieron didácticamente, en forma sencilla y práctica, el juego de relaciones 'metabólico-biomecánicas' que determinan las interacciones referidas entre 'masa ósea' y 'resistencia' (calidad tisular x distribución), y entre 'osteopenia', 'osteopatía fragilizante' y 'osteoporosis'.

Ahora se puede plantear claramente que en las osteoporosis siempre existen dos determinantes etiopatogénicos que corresponde evaluar: la osteopenia, y la fragilidad. Sólo que, de los dos, el único que define el grado de enfermedad, la intensidad de sus consecuencias, y la eficiencia de los tratamientos paliativos en su monitoreo, es el segundo.

La **Figura 9-26** muestra, esquemáticamente, en qué consiste la 'fragilidad osteoporótica', comparando en una misma gráfica las curvas de 'carga/deformación' de dos supuestos ensayos mecánicos óseos como el descrito en la **Figura 4-9 (Capítulo 4)**: uno de un hueso normal (en azul) y otro de uno osteoporótico (en rojo). El hueso osteoporótico es *menos rígido* que el normal (menor pendiente de la

fase lineal, elástica de la curva), aunque comparte con él la posición del *punto de cesión* (yield point) sobre el eje 'x' de deformación, sólo que oponiendo a esa misma deformación un *menor stress* (eje 'y'). La situación no cambia durante la fase plástica, con lo cual el menor *stress* manifestado por el hueso osteoporótico *persiste durante todo el ensayo*. Así, se deteriora su resistencia final a la fractura (eje 'y') al llegar al punto de deformación crítico del 2% (eje 'x'), igual que lo observado para el hueso normal. Sintetizando: la osteoporosis *no afecta la deformación a la cual se produce la fractura* (siempre 2%); *sino el stress que opone el hueso en esas condiciones*.

O bien:

la osteoporosis reduce la capacidad del hueso para oponer stress a la deformación natural que lo fractura; por eso el hueso osteoporótico se fragmenta a igual deformación (la natural), pero a menor carga que el normal.

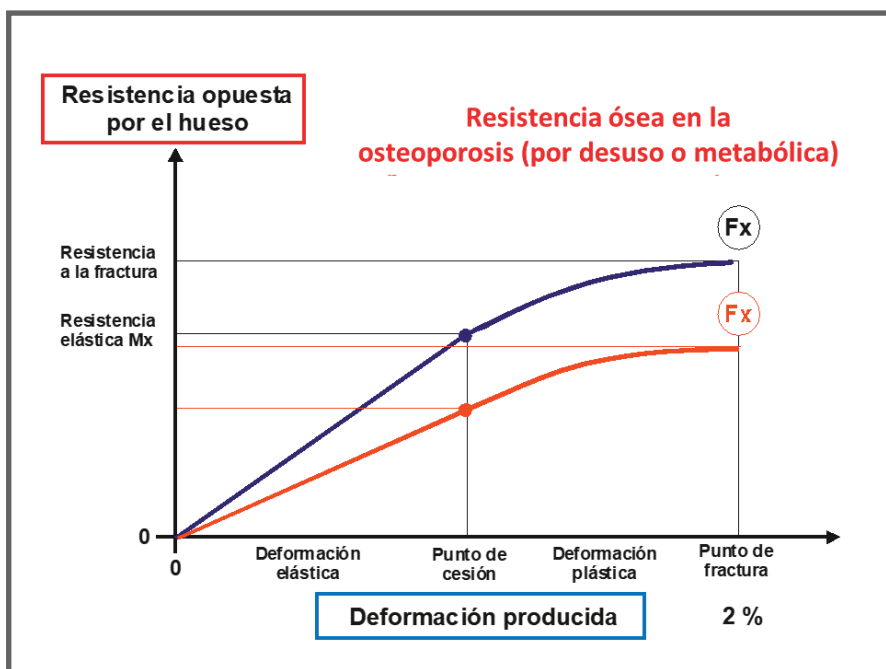


Figura 9-26. Curvas hipotéticas de 'carga/deformación' de un hueso normal y otro osteoporótico.

¿SE PUEDE ORGANIZAR UN ESTUDIO TOMOGRÁFICO INTEGRAL, APLICADO AL CASO?

De hecho, la pQCT provee también varios índices y relaciones que no fueron referidos en la secuencia diagnóstica precedente. Destacan entre ellos los indicadores de masa, calidad tisular y diseño del hueso, y las relaciones d/m y d/c, descritos en los **Capítulos 3, 4 & 5** y aplicados en los **Capítulos 6, 7 & 8**. En particular, la aplicación del análisis de curvas d/c permitiría detectar, en algunos casos en particular, un deterioro de la capacidad redistribuidora del tejido cortical por parte del mecanostato, que podría predisponer al paciente a fracturas en sitios óseos a predominio de ese tejido. Destacamos los ejemplos previamente mostrados de pacientes cirróticos (**Figura 7-60, Capítulo 7**), hemo-dializados crónicos (**Figura 8-25, Capítulo 8**), y afectados por alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial (**Figura 8-31, Capítulo 8**).

De hecho, cualquier institución que posea un aparato de pQCT de los corrientes (tipos *XCT-2000*, *XCT-3000*, o similares) o de tecnologías afines o más avanzadas, puede determinar todo lo referido. A propósito, nosotros hemos desarrollado un *protocolo original de reporte individual del análisis tomográfico de las principales propiedades y relaciones osteomusculares* determinables por pQCT que hemos aplicado hasta aquí, potencialmente adecuado a su uso hospitalario (para el caso, utilizando nuestro propio aparato - *XCT-2000*). Y hemos diseñado dos versiones: una aplicada al estudio de la *tibia* hábil como hueso *portante*, y otra al *radio* hábil como *no portante*. Hemos focalizado el análisis tomográfico en los procedimientos de *escaneo estándar* por pQCT expuestos en la **Figura 3-9 (Capítulo 3)**, que son aptos para estudiar el esqueleto de cualquier individuo adulto con un criterio estructural y biomecánico. Las **Figuras 9-27 a 9-30**, que describimos a continuación con finalidades didácticas, exponen la versión *tibial* del protocolo:

- La carátula del reporte (**Figura 9-27**) indica los datos individuales del paciente y las características de los 4 cortes tomográficos que se efectúan (en este caso, en su *tibia* hábil):

Hospital Provincial del Centenario		
Centro de Estudios del Metabolismo Fosfocálcico		
Tomografía Computada Cuantitativa Periférica (pQCT)		
Paciente:		Paciente No.: 20633
Fecha de estudio:	08/07/2003	Edad: 67
Sexo:	Femenino	Condición hormonal: PostMP Años post MP: 14

ESTUDIO TOMOGRÁFICO OSTEOMUSCULAR DE LA PIERNA

Material y métodos: Se utilizó un tomógrafo marca Stratec XCT-2000 para realizar cortes tomográficos de la pierna izquierda, a las distancias de 4, 14, 38 y 66% de la longitud tibial tomadas proximalmente a partir de la interlínea articular del tobillo

Imágenes obtenidas

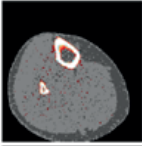
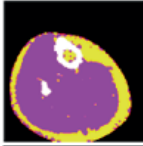
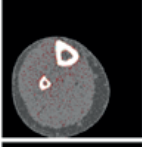
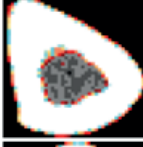
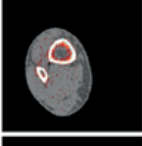

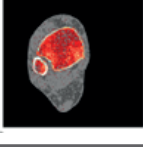
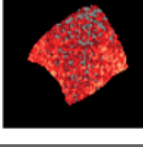
		Sitio del scan 66% Umbral de atenuación para la discriminación de tejido Para tejido blando: 180 mg/cm ³ Para músculo: 246 mg/cm ³ Para tejido óseo: 415 mg/cm ³ Tamaño del vóxel: 0.8 mm
		Sitio del scan 38% Umbral de atenuación para la discriminación de tejido Para tejido óseo: 415 mg/cm ³ Para tejido cortical: 720 mg/cm ³ Tamaño del vóxel: 0.5 mm
		Sitio del scan 14% Umbral de atenuación para la discriminación de tejido Para tejido óseo: 415 mg/cm ³ Para tejido cortical: 720 mg/cm ³ Tamaño del vóxel: 0.5 mm
		Sitio del scan 4% Umbral de atenuación para la discriminación de tejido Para tejido óseo: 344 mg/cm ³ Para delimitar el tejido trabecular se circunscribió la región de interés al 45% del área total de la imagen, procediendo centripetamente. Tamaño del vóxel: 0.5 mm

Figura 9-27. Carátula del formulario para reporte de resultados de un estudio propuesto por nuestro Grupo para el análisis estructural-biomecánico del esqueleto.

- Una hoja de gráficas (**Figura 9-28**) expone las relaciones d/m y d/c determinadas en el sitio al 38% de altura; la relación Tb/Ct determinada a 4% vs 14% de altura, y la relación h/m (MI para flexión lateral vs área muscular) determinada al 66% de altura, indicando al paciente como un punto sobre la carta de referencia Z -scorizada de cada relación, específica de su sexo y estado reproductivo (la edad no juega en esta clase de evaluaciones, salvo como 'tiempo de MP').

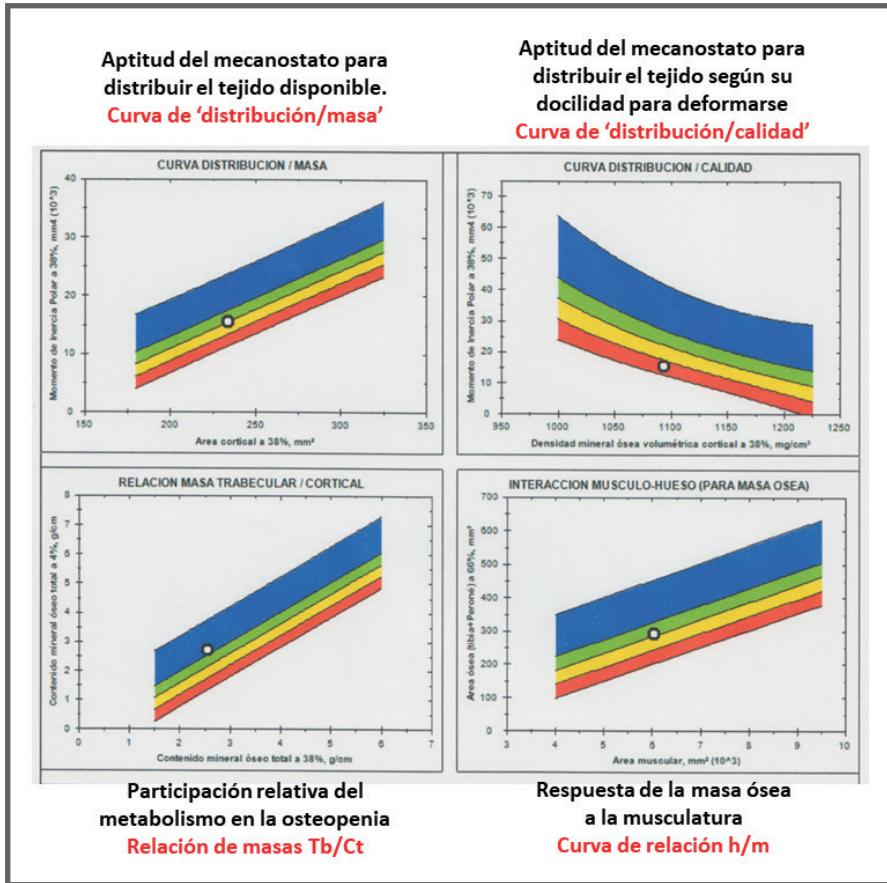


Figura 9-28. Hoja de gráficas para el reporte de resultados de un estudio propuesto por nuestro Grupo para el análisis estructural-biomecánico del esqueleto.

- Una hoja de reporte de *todas las variables determinadas*, agrupadas según su significado estructural o biomecánico (**Figura 9-29**), ofrece representaciones numéricas y también gráficas de sus valores. Se muestran barras horizontales coloreadas proporcionales a sus Z-scores respecto de nuestras referencias normales para hombres y para mujeres pre-MP (azules si son >0.00, verdes si valen entre 0.00 y -1,00, amarillas entre -1.00 y -2.00, y rojas si son <-2.00). Esa disposición permite apreciar, a un golpe de vista, la existencia de alguna anomalía en el estudio, y también a *qué clase de defecto estructural* se la puede atribuir.

































INDICADORES TIBIALES Y MUSCULARES ESTUDIADOS	VALOR	z-SCORE	Representación gráfica
INDICADORES DE MASA OSEA			
CMO total a 4%, g/cm	2,58	-0,8	
CMO trabecular a 4%, g/cm	1,89	-0,8	
CMO cortical a 14%, g/cm	1,34	-0,8	
CMO cortical a 38%, g/cm	2,57	-0,5	
Area ósea cortical a 14%, mm ²	128	-0,7	
Area ósea cortical a 38%, mm ²	228	-0,7	
Area ósea cortical (tibia+peroné) a 68%, mm ²	284	0,1	
vDMO trabecular a 4%, mg/cm ³	222	0,0	
INDICADORES DE DISEÑO DIAFISARIO			
xMI a 14%, mm ⁴	6,006	-1,4	
pMI a 14%, mm ⁴	12,103	-1,4	
xMI a 38%, mm ⁴	9,561	-0,7	
pMI a 38%, mm ⁴	15,221	-1,1	
xMI a 68%, mm ⁴	15,972	-1,1	
pMI a 68%, mm ⁴	24,341	-1,2	
INDICADORES DE CALIDAD MATERIAL			
vDMO cortical a 14%, mg/cm ³	1,050	-0,5	
vDMO cortical a 38%, mg/cm ³	1,137	0,7	
RELACIONES MECANOSTÁTICAS			
Curva de distribución / masa pMI a 38% / Area cortical a 38%		-0,2	
Curva de distribución / calidad pMI a 38% / vDMO cortical a 38%		-1,4	
Relación masa trabecular / cortical CMO total a 4% / CMO cortical a 14%		0,8	
CMO total a 4% / CMO cortical a 38%		-0,4	
INDICADORES DE RESISTENCIA ÓSEA			
SSI a 14%	9,6	0,1	
SSI a 38%	10,6	-0,3	
INDICADOR DE FUERZA MUSCULAR			
Area muscular a 68%, mm ²	5,739	-0,5	
INTERACCIONES MÚSCULO-HUESO			
Relación CMO cortical a 38% / área muscular		-0,8	
Relación Area cortical a 38% / área muscular		-0,7	
Relación Area cort (tibia+peroné) a 68% / área musc		-0,7	
Relación xMI a 38% / área muscular		-0,7	
Relación xMI a 68% / área muscular		-1,3	
Relación pMI a 38% / área muscular		-0,9	
Relación pMI a 68% / área muscular		-1,5	
Relación SSI a 38% / área muscular		-0,4	
Relación SSI a 68% / área muscular		-1,2	

Figura 9-29. Hoja de datos de todas las variables analizadas para el reporte de resultados de un estudio propuesto por nuestro Grupo para el análisis estructural-biomecánico del esqueleto.

- Una gráfica similar, pero mostrando sólo las variables biomecánicamente más relevantes, de a una por línea (Figura 9-30), permite expresar los resultados sobre una grilla coloreada en esquema 'arco iris', señalando la posición del paciente mediante un punto sobre cada una. Esta gráfica permite exponer el caso en forma rápida y sistemática, adecuada a las discusiones en seminarios o en congresos.

Informe de perfil diagnóstico (tibia)	Z-scores						
	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
INDICADORES DE MASA OSEA							
vCMO total	■	■	■	■	■	■	■
vCMO o vDMO trabecular	■	■	■	■	■	■	■
vCMO o área ósea cortical	■	■	■	■	●	■	■
INDICADOR DE DISEÑO							
Momento de inercia seccional (MI)	■	■	■	■	●	■	■
INDICADOR DE CALIDAD MATERIAL							
vDMO cortical	■	●	■	■	■	■	■
INDICADOR DE RESISTENCIA							
BSI	■	●	■	■	■	■	■
INDICADOR DE FUERZA MUSCULAR							
Area seccional muscular	■	■	■	■	●	■	■
INTERACCIONES MUSCULO HUESO							
Area cortical / área muscular	■	■	■	■	●	■	■
Diseño diafisario (MI) / área muscular	■	■	■	■	●	■	■
Resistencia ósea (BSI) / área muscular	■	■	●	■	■	■	■
RELACIONES MECANOSTATICAS							
Curva de distribución (MI) / masa (área cortical)	■	■	■	●	■	■	■
Curva de distribución (MI) / calidad (vDMO cort.)	●	■	■	■	■	■	■
Relación masas trabecular / cortical	■	●	■	■	■	■	■

Figura 9-30. Hoja de datos de variables significativas para el reporte de resultados de un estudio propuesto por nuestro Grupo para el análisis estructural-biomecánico del esqueleto

- Una hoja adicional (no mostrada) de reporte e interpretación escritos de los resultados, con la opinión del profesional actuante.

EL RIESGO DE FRACTURA COMO UN PROBLEMA APARTE. COMPONENTES 'ESQUELÉTICOS' Y 'EXTRAESQUELÉTICOS'.

Por encima de todo lo antedicho, la relación entre la resistencia ósea y el 'riesgo de fractura' *no es tan directa* como podría intuirse. El riesgo de fractura es un concepto *estadístico-epidemiológico*, que *integra* a la resistencia de los huesos como *uno de sus múltiples* determinantes. El problema epidemiológico es *muy complejo*; pero lo que nos interesa transmitir aquí es *el concepto* del riesgo con referencia exclusiva a las *condiciones individuales* del sujeto en estudio. Vamos a encararlo adaptándonos a los conceptos que vertimos a lo largo de todo el libro, orientándonos didácticamente a la descripción fundamentada de todo lo que *habría* que cambiar en el paciente, en el contexto de lo que *se puede* y lo que *no se puede* modificar para reducir ese riesgo.

Aun dentro de ese campo limitado de análisis, veremos que desde la *determinación de la resistencia ósea hasta la del riesgo de fractura hay más de un paso (Figura 9-31)*. Recordemos que, de los dos determinantes excluyentes de la resistencia ósea: la calidad del *tejido* y la del *diseño* (Figura 9-32, verde y azul), *la segunda puede variar bastante más que la primera*. Y que las respuestas óseas al entorno *mecánico*, siempre son mecánicamente *favorables*, actuando el entorno *metabólico* (en rojo y en negro) casi siempre como *perturbador* (filogenéticamente *imprescindible*) del control del diseño.

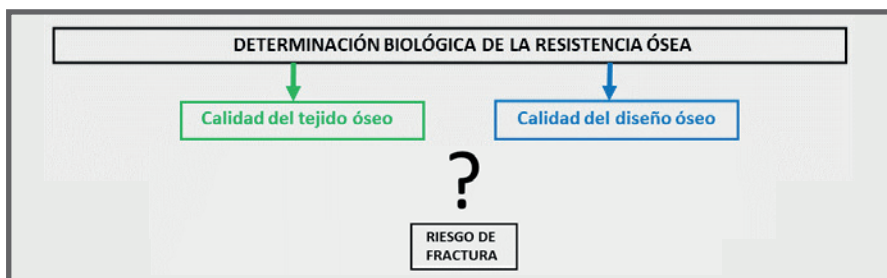


Figura 9-31. Planteo del problema de evaluar el riesgo de fractura de un individuo a partir del conocimiento de la determinación biológica de la resistencia de sus huesos.

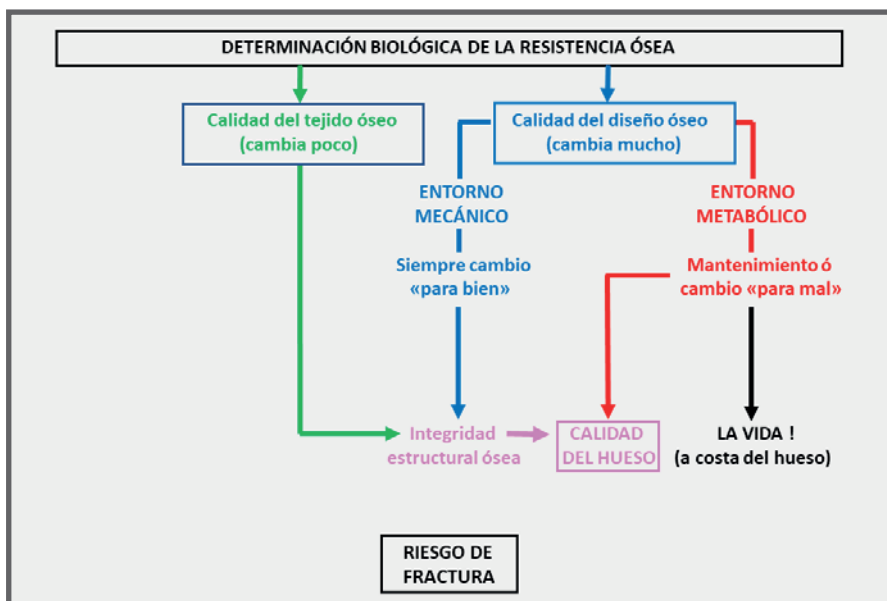


Figura 9-32. Integración de los mecanismos determinantes de la resistencia a la fractura de un hueso en el contexto del análisis del riesgo.

La resistencia del hueso integrado (en magenta, 'calidad del hueso') (Figura 4-2, Capítulo 4) es un *determinante mayor* del riesgo de fractura; pero sólo constituye su *componente esquelético* (Figura 9-33, derecha)⁹⁷. La producción de una fractura reconoce también múltiples determinantes *extraesqueléticos* (factores ambientales favorecedores de caídas, atenuantes corporales naturales del impacto del trauma, etc.). De todos esos recursos, aquí nos interesan solamente los vinculados con la *coordinación neuromuscular*, que determinan la habilidad *propia del individuo* para 'esquivar' obstáculos y atenuar caídas (izquierda, en violeta).

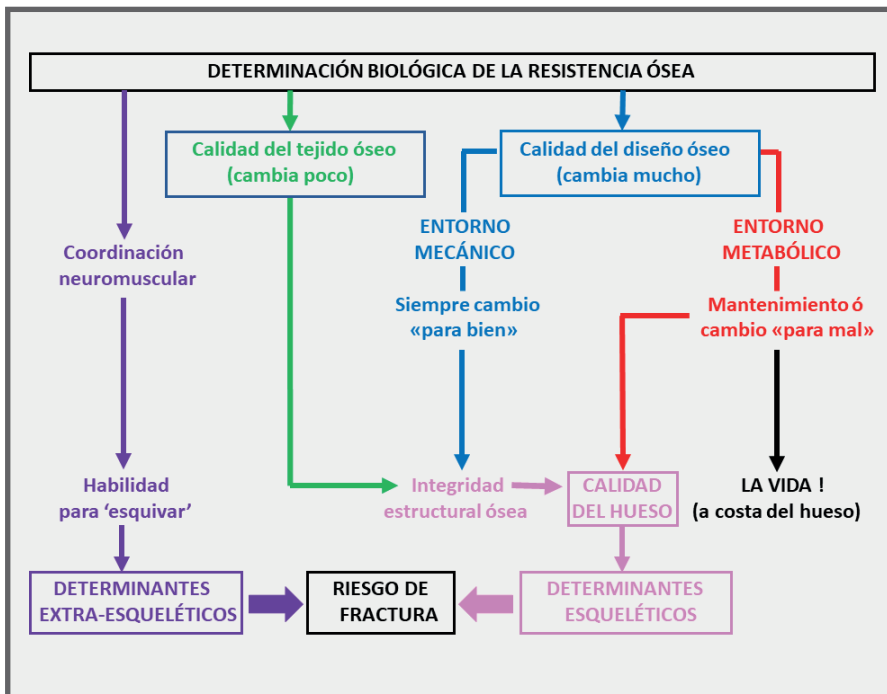


Figura 9-33. Integración de los determinantes 'esquelético' y 'extraesquelético' del riesgo de fractura.

En total, hemos representado en el esquema *cuatro determinantes del riesgo de fractura, comprendidos en el nivel individual de complejidad*. En orden de aparición: la calidad del tejido óseo (en verde), la calidad de su diseño (en azul), la interferencia del entorno metabólico (en rojo), y la coordinación neuromuscular (en violeta). Estos cuatro tópicos ordenarán la consideración de los *cuatro correspondientes recursos terapéuticos* para reducir el riesgo de fractura que presentamos a continuación.

RECURSOS TERAPÉUTICOS PARA REDUCIR EL RIESGO DE FRACTURA A NIVEL INDIVIDUAL.

Sobre la misma **Figura 9-33** se pueden insertar didácticamente los recursos asequibles para minimizar esos 4 factores en individuos con huesos frágiles, según lo permitan la etiopatogenia de su afección y su condición clínica. Hagámoslo 'por orden de aparición':

1. ¿Cómo mejorar la *calidad mecánica del tejido óseo* en huesos frágiles? (Figura 9-34, rectángulo gris '1')

Los pacientes con huesos frágiles por anormalidad de la composición y/o de la microestructura del tejido (excepto el exceso de microporosidad intra-cortical, que reconoce distinta etiología) padecen 'osteopatías fragilizantes sistémicas *primarias*' (**Figura 9-3**). La interpretación de su condición alude a los *Ejes Filogenético y Ontogenético* de la **Figura i-7c (Introducción)**. Fuera de eso, la composición y la microestructura del tejido óseo normal han variado muy poco desde la época de los dinosaurios. De ahí la baja probabilidad de que algún paciente tenga alteradas esas propiedades en forma mecánicamente relevante sin que lo afecte una de esas patologías. Y de ahí también la *dificultad natural de modificarlas* en esos casos (indicada en el esquema) si fuera necesario, especialmente en individuos que ya han sobrellevado buena parte de su desarrollo ontogenético.

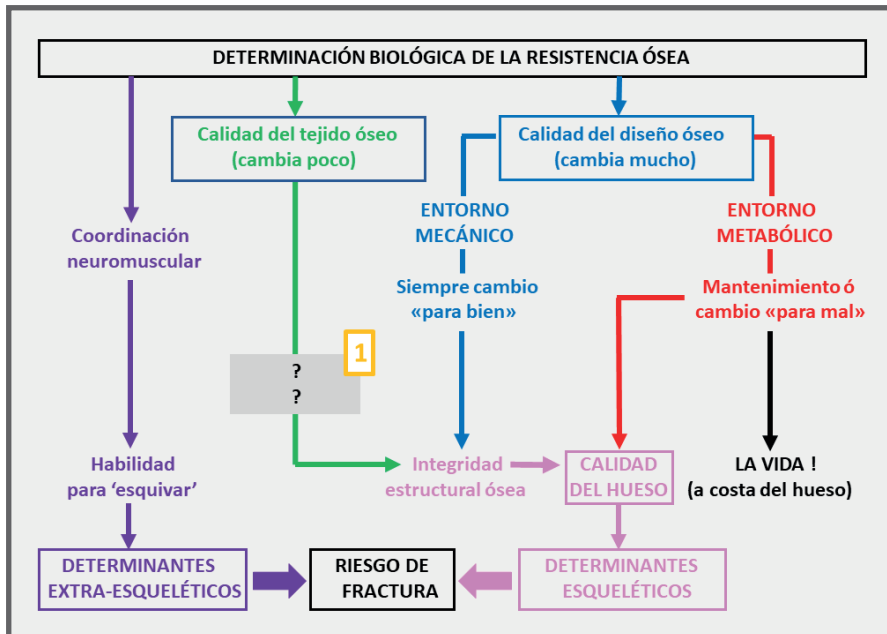


Figura 9-34. Imposibilidad de actuar terapéuticamente sobre la calidad mecánica del tejido óseo.

De cualquier modo, siempre convendrá aconsejar un grado suficiente de *actividad física* como para optimizar la *natural alineación de las fibras colágenas* 'según la dirección del esfuerzo a soportar' durante la *formación ósea* desarrollada continuamente por el paciente en toda su vida (**Figura 2-13, Capítulo 2**). Por sobre esa posibilidad, sólo nos quedan los efectos (raramente relevantes en sentido positivo) de *distintos agentes* sobre las propiedades del tejido óseo que describimos en el **Capítulo 8**. Podríamos calificar a esta situación como 'terapéuticamente *poco promisoria*' (la cuestión de la *microporosidad cortical* se considera más abajo, en el **Apartado 3**).

2. Cómo mejorar el *diseño arquitectónico* de huesos frágiles afectados por el *entorno mecánico del esqueleto*? (Figura 9-35, rectángulo '2')

Esta pregunta alude al *Eje Ontogenético* de la **Figura i-7c (Introducción)**, en relación con el componente de *entorno mecánico* de su *Eje Ecológico*. Al contrario del anterior, este escenario ofrece *amplias posibilidades terapéuticas*. Caben aquí todos los recursos fisioterápicos orientados a *optimizar la modelación ósea* en los

sentidos más solicitados por los esfuerzos corrientes, o bien con el de la fuerza que podría fracturar al hueso. Recordemos que los efectos de la actividad física son predominantemente geométricos, y poco tienen que ver con la calidad mecánica del tejido. *Secundariamente*, puede agregarse, con recaudos, un *tratamiento coadyuvante farmacológico* con alguno de los agentes referidos en el **Capítulo 7** que actúe en forma *agonística* con el mecanostato. El fundamento de esta aplicación es la relación general ‘fuerza (muscular) / robustez (ósea)’ que analizamos ampliamente en los **Capítulos 5 & 6**.

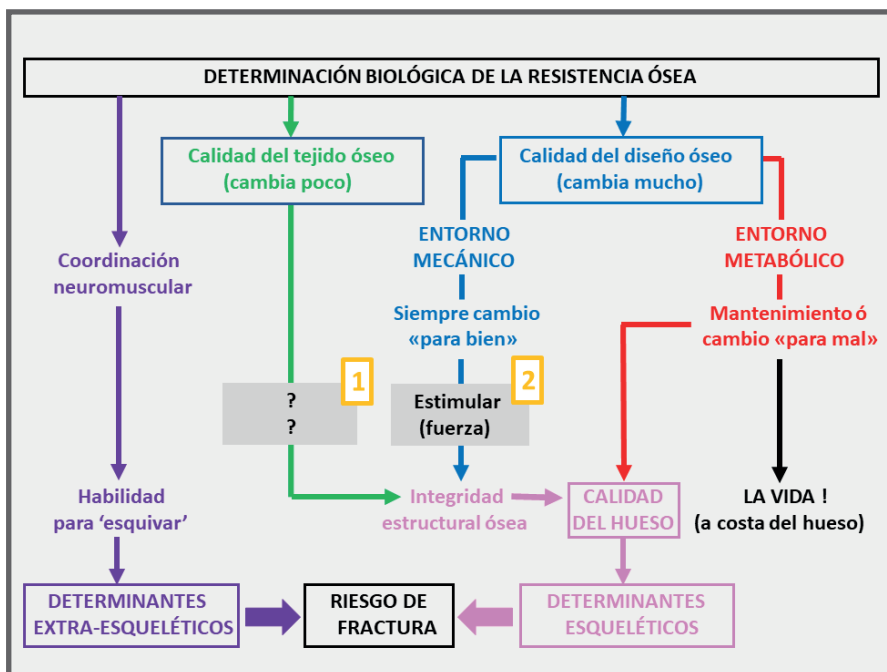


Figura 9-35. Posibilidad de mejorar la influencia del entorno mecánico óseo para optimizar el componente esquelético del riesgo de fractura, entrenando la fuerza muscular regional.

En estos casos, el objetivo ‘de mínima’ consistiría en evitar el deterioro mecánico óseo manteniendo un nivel adecuado de actividad cotidiana (**Figura 6-3**, izquierda; **Capítulo 6**). Se debe indicar un plan prolongado de ejercicios, con intensidad suficiente. ‘Intensidad suficiente’ significa aquí generar en los huesos un *impacto* (‘tasa o velocidad de deformación’) capaz de ‘conmover a los osteocitos’, por encima de los 1.500-2.000 microstrains que limitan por arriba la ‘zona de confort’ del mecanostato (**Figura 6-3** y **Figura 6-3a**, **Capítulo**

6). No todos los pacientes están en condiciones de soportar estos requerimientos, con el agravante de que el rendimiento del método decrece con la edad. Sin embargo, existe un 'aliciente' para los más desafortunados: el rendimiento tiende también a *aumentar* para los que *más desentrenados estén* respecto de las *actividades normales de su prototipo humano* en las direcciones requeridas:

Quien peor comienza, mejor progresa.

De todos modos, existe un 'plateau' de la curva de efectos, que siempre alcanzan un punto de saturación, propio de cada individuo. Además, especialmente los individuos *mejor entrenados*, enfrentan, como una *limitante importante*, la capacidad máxima de transmitir cargas por los *tendones* (**Figura 9-36**). Los tendones son sensibles al *stress* (= F/A de sección) que sobrellevan en tracción. Cuando se alcanza el *stress* 'crítico' para el caso, *se inhibe inconscientemente en forma automática la estimulación nerviosa* de contracciones más intensas, *aunque la musculatura sea todavía capaz de producirlas*. Así ocurre, por ejemplo, con los 'límites naturales' del progreso de la fuerza en los entrenamientos de los levantadores de pesas. Llamativamente, este mecanismo es *superado, también inconscientemente*, en situaciones de *desinhibición*, como al recibir un electroshock o al sobrellevar contracciones tetánicas, circunstancias en las cuales las fuerzas contráctiles pueden llegar a fracturar los huesos. Entonces: si se desea entrenar *al máximo* la fuerza muscular, en algún momento habrá que 'entrenar los tendones'. Esto es, incrementar su *área (A) de sección transversal*, para mejorar su capacidad para soportar *stress* (= F/A). Y esto es difícil, porque los tendones son pobres en células y tienen una baja tasa metabólica.

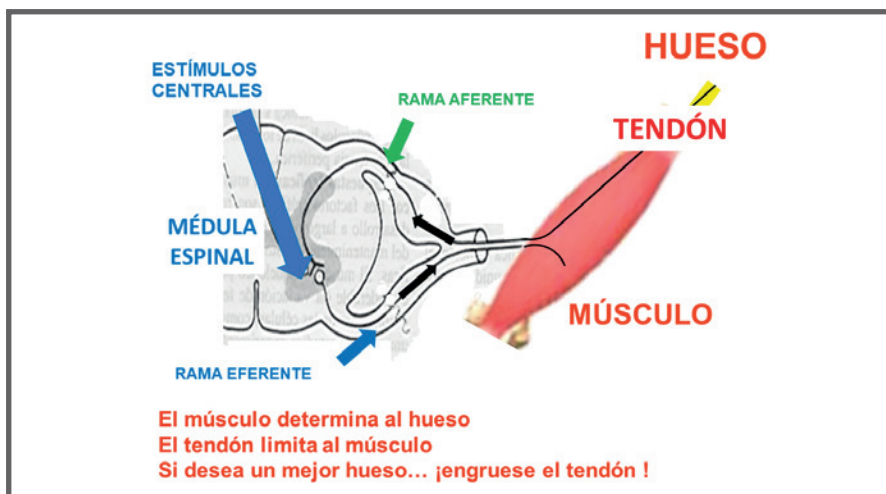


Figura 9-36. Esquema del sistema que limita automáticamente la fuerza máxima que puede imponerse a la musculatura, a partir de la sensibilidad del tendón a la tracción.

Una contribución importante a los efectos de cualquier entrenamiento sobre el esqueleto podría obtenerse mediante la aplicación previa de sesiones breves (5-10 minutos) de *vibración del cuerpo entero*, o de las partes del cuerpo que se desea tratar, empleando *plataformas vibratorias oscilantes* suficientemente masivas, del tipo 'Galileo' (Figura 9-37) o similares. Este recurso optimiza la sincronización de la comunicación neuro-muscular necesaria para el rendimiento de cualquier entrenamiento, tanto o mejor que como lo haría una sesión más prolongada de 'calentamiento previo'.



Figura 9-37. Plataforma vibratoria oscilante tipo 'Galileo', que estimula alternativamente grupos musculares opuestos de uno y otro lado del cuerpo.

Otra condición importante de estos recursos es su alta *regionalidad* y *reversibilidad*. La *reversibilidad*, común a muchos tratamientos conocidos, será considerada más abajo, en el **Apartado 3**. La *regionalidad* es una condición muy particular de las relaciones del esqueleto con su entorno mecánico, que ya referimos al describir las respuestas particulares del peroné a distintos entrenamientos (**Capítulo 6**). La adaptación biomecánica ósea respeta las leyes generales descritas en el **Capítulo 5**; pero reconoce también las cambiantes *direccionalidades* impuestas por los entornos mecánicos locales (*especificidad de sitio*), *por encima* de toda interferencia sistémica. Esto es intuitivo: el fútbol se juega en todas partes respetando *el mismo reglamento*, pero *cada partido es distinto* de cualquier otro, por simples *razones locales*. En consecuencia, el fisioterapeuta deberá personalizar cada caso, según la condición del paciente, haciendo coincidir la fuerza aplicada con la dirección esperada de los resultados 'adaptativos'. Volveremos a ocuparnos de este tema más abajo, al considerar los tratamientos fisiátricos de las osteopenias y las osteoporosis. La enorme importancia de la *direccionalidad* en la determinación biológica de la aptitud de los huesos como estructuras resistivas fue considerada desde la **Introducción** misma del libro (**Figura i-6**). *Siempre fue priorizada* al discutir cada respuesta ósea adaptativa al entorno mecánico, así como lo está en el diseño de nuestras actuales investigaciones.

3. ¿Cómo mejorar el diseño arquitectónico de huesos frágiles afectados por el entorno metabólico del esqueleto? (Figura 9-38, rectángulo gris '3')

Esta pregunta alude al mismo *Eje Ontogenético* de la **Figura i-7c (Introducción)** que el apartado anterior, pero lo hace en relación con el *entorno metabólico* de su *Eje Ecológico*. Este conjunto comprende las osteopatías fragilizantes más frecuentes, que son las *secundarias a desplazamientos endocrino-metabólicos de los setpoints del mecanostato* para los disparos de la modelación o la remodelación (**Capítulo 7 & Figura 9-3**).

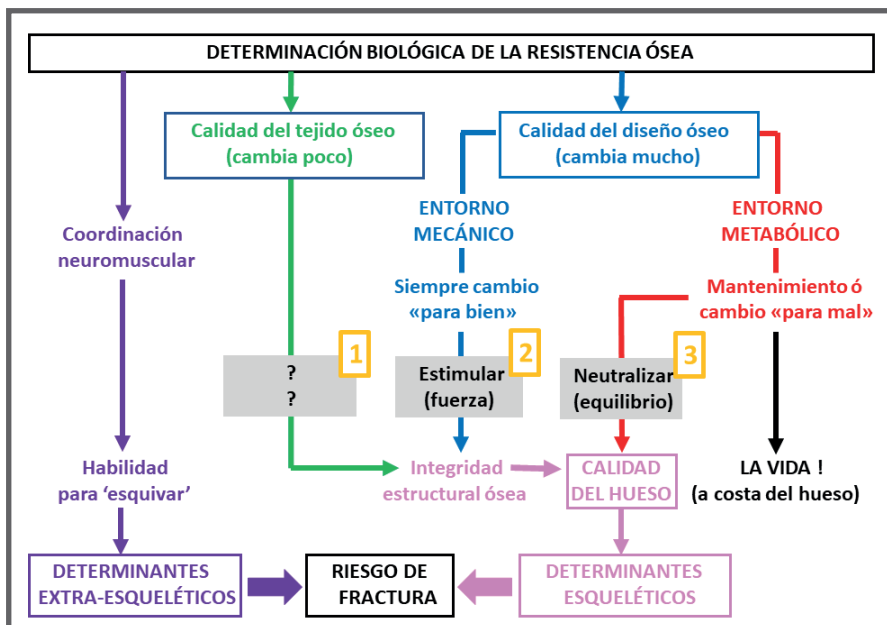


Figura 9-38. Posibilidad de mejorar la influencia del entorno metabólico óseo para optimizar el componente esquelético del riesgo de fractura, corrigiendo sus desequilibrios sistémicos ('3').

Para estos casos, por encima de los recursos a aplicar para eliminar las causas primarias de las alteraciones a corregir, existe un arsenal de agentes farmacológicos pro-modelatorios y anti-remodelatorios, que ya referimos en parte en el **Capítulo 8**. Estos efectos están suficientemente descritos en la literatura como para discutirlos aquí. Bástenos reiterar ahora un par de cosas:

- Las ganancias de masa mineralizada por *estimulación de la modelación* involucran efectos puramente *geométricos* (que son los que más interesan), con impactos mecánicos muy significativos. Sin embargo, su *direccionalidad* sólo estaría orientada por la coadyuvancia de la *actividad física dirigida* que desarrolle el paciente, en relación con sus requerimientos usuales, o con el posible mecanismo de fractura del hueso considerado. Por esta razón, *no puede* suponerse ninguna *proporcionalidad* entre las mejoras mecánicas obtenidas en una región y en otra, o referidas a un sentido u otro de deformación.

- Las ganancias de masa mineralizada obtenidas por *inhibición de la remodelación* *no son mecánicamente equivalentes* a las anteriores,

porque resultan del relleno de los pequeños pozos en actividad, o de mejoras en el grado de mineralización del tejido, sumado a la reducción de la frecuencia de activación de pozos nuevos; a lo que debería agregarse, mecánicamente, el impacto negativo de la reducción de la tasa de reparación de microdaño. En este caso, el impacto mecánico del tratamiento es impredecible, porque dependerá del papel estructural que venía desarrollando el siempre pequeño trozo de masa protegido de la eliminación. De más está decir que tratar de evaluar ese impacto empleando DEXA es un sinsentido, como se evidenció más arriba (**Figura 9-6**). Fuera de esos inconvenientes, en términos de *direccionalidad*, también en estos casos sólo podríamos actuar *orientando la actividad física* del paciente (que *contribuye* a inhibir la remodelación) hacia las regiones esqueléticas a proteger, esperando que los efectos se concentren predominantemente en esos sitios. En los casos particulares de los BPs o de la PTH anabólica, se podría *especular* que *también podrían* tener lugar efectos *agonísticos* sobre la regulación del diseño óseo por los osteocitos (**Figura 8-54, Figura 8-55, Figura 8-56, Figura 8-57, Figura 8-58, Figura 8-59 y Figura 8-61**).

Esta permanente *interdependencia* entre efectos de la actividad física y equilibrio endocrino-metabólico no es una cuestión menor. En países como en USA, donde los juicios por mala praxis alimentan mejor que en otros a sus abogados, es frecuente aceptar, como argumentos en cuestiones fisioterapéuticas, dos *slogans* complementarios:

1->2. 'En mujeres osteoporóticas postmenopáusicas, ningún plan de actividad física mejorará la eficiencia mecánica de su esqueleto si no va acompañado de una adecuada neutralización de su hipoestrogenismo'.

2->1. 'En mujeres osteoporóticas postmenopáusicas, ningún tratamiento neutralizante de su hipoestrogenismo mejorará la eficiencia mecánica de su esqueleto si no va acompañado de un adecuado plan de actividad física'.

Permítasenos insertar en este punto una expresión típicamente extremista de Harold Frost:

'El mejor resultado de cualquier tratamiento medicamentoso sobre una osteopenia depende de su capacidad para potenciar los efectos esqueléticos de la actividad física'.

4. ¿Cómo mejorar la habilidad del individuo para *eludir situaciones de riesgo de traumas* productores de fracturas? (Figura 9-39, rectángulo gris '4')

La habilidad de eludir traumas (fundamentalmente, por caídas) depende, principalmente, de dos componentes independientes: la *potencia muscular*, que es la *capacidad de liberar la energía contráctil más rápidamente* (no confundir con la *fuerza* de las contracciones, que es una propiedad independiente); y la *coordinación neuromuscular*, que es la capacidad de optimizar la relación entre la *oportunidad* de la contracción y su *producción* efectiva. Ambas propiedades, esenciales para 'dominar el balanceo' del cuerpo, son *altamente entrenables*, aun en individuos de edad, y sin mayores inconvenientes. El gimnasio debe contribuir con toda la gama de recursos para *entrenar habilidades específicas* y para mejorar la *velocidad de los reflejos*. La aplicación previa complementaria de la *vibración del cuerpo entero* referida en (2) (Figura 9-37) puede aportar efectos agonísticos de los buscados.

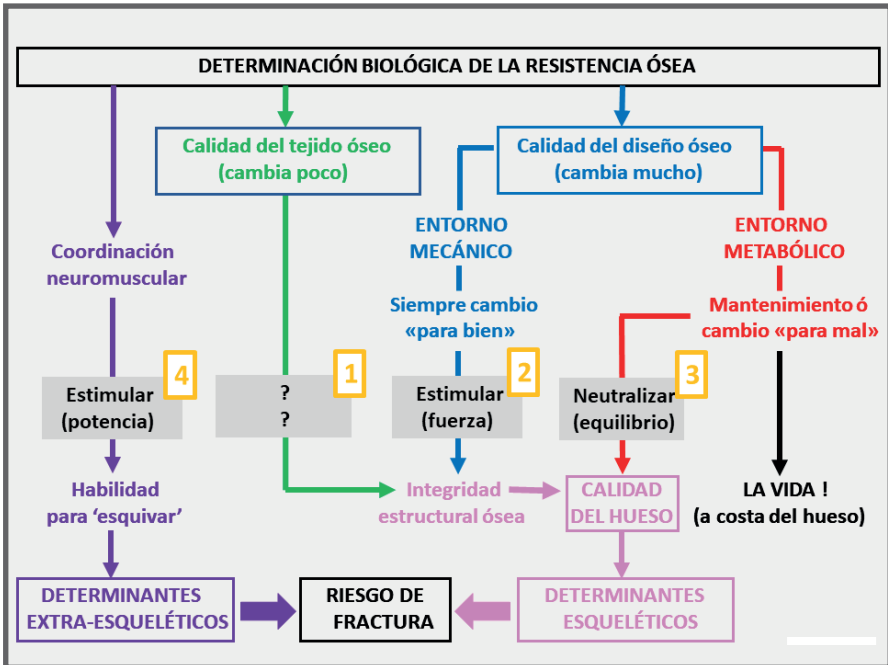


Figura 9-39. Posibilidad de mejorar el componente 'extra-esquelético' del riesgo de fractura, estimulando la potencia de su musculatura y la velocidad de los reflejos.

La **Figura 9-40** destaca, con sendas flechas, la importancia de la *direccionalidad* en dos de los cuatro puntos ('rectángulos grises') atacables desde el gimnasio, que hemos señalado respecto de las posibilidades de protección contra el riesgo de fractura: los entrenamientos de *fuerza* y los de *potencia* muscular. Para evitar confusiones con la interpretación de las distintas *propiedades musculares* que intervienen *direccionalmente* en la protección del esqueleto contra traumas y fracturas, hemos confeccionado la **Tabla 9-1**. En ella se indican las distintas variables implicadas (de las cuales interesan principalmente las marcadas en rojo), con sus unidades de medida, la terminología que califica su déficit, y los distintos grados de impacto (directo) que ejercen, independientemente, sobre la estructura ósea y sobre la profilaxis de las caídas.

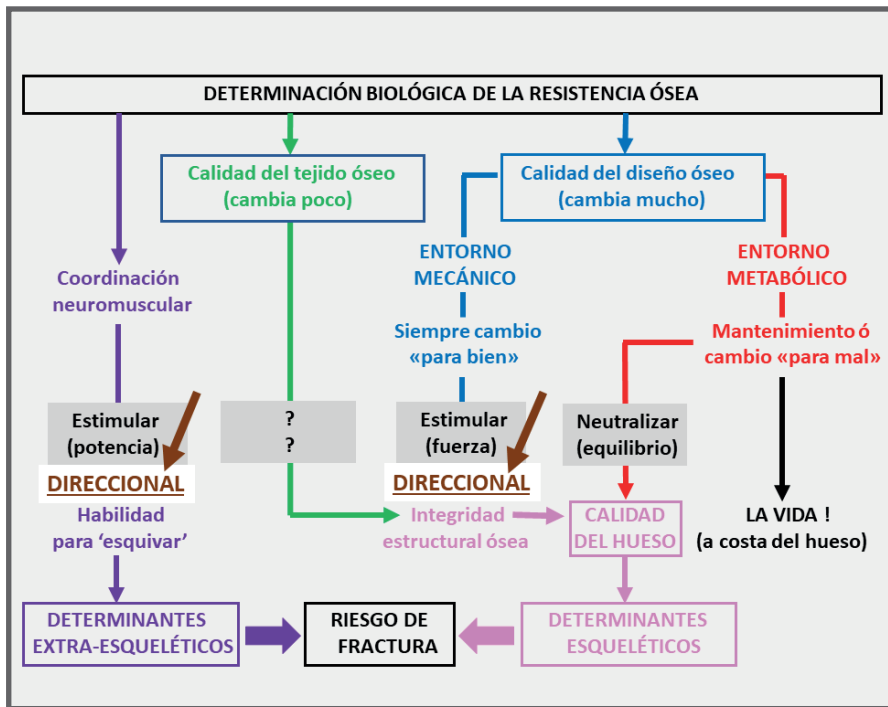


Figura 9-40. Importancia de la direccionalidad para optimizar el rendimiento del entrenamiento de la fuerza y de la potencia muscular.

EFECTOS <u>DIRECTOS</u> DE DISTINTOS FACTORES MUSCULARES SOBRE LA ESTRUCTURA ÓSEA Y LA PROPENSIÓN A CAÍDAS				
FACTOR	UNIDAD DE MEDIDA	DÉFICIT	IMPACTO ÓSEO <u>PER-SE</u> :	
			ESTRUCTURA	CAÍDAS
Masa muscular	kg	Sarcopenia	---	---
Fuerza muscular	N, kgF	Debilidad	---	---
Frecuencia de contracción	1/seg, Hertz	Parsimonia	(+)	---
Trabajo muscular	J, Cal, W*h	Desuso	(++)	---
Impacto (<i>strain rate</i>)	deform%(strain)/seg	Delicadeza	(+++)	---
Potencia muscular	W = J/seg, Cal/seg	Lentitud	---	(+++)
Coordinación neuro-muscular	---	Torpeza	---	(+++)
Cross-talk con hueso	---	---	---	---
Otros factores sistémicos	---	Dismetabolismo	---	---

ESTÍMULOS NO-DIRECCIONALES
(‘SISTÉMICOS’ → ESTRUCTURALMENTE ANODINOS)

Tabla 9-1. Efectos directos de distintos factores musculares de orden direccional sobre la estructura ósea y sobre la propensión a caídas.

Ni la masa ni la fuerza muscular intervienen *per se* en estas relaciones, a no ser por el uso que se haga de ellas (grado de actividad), que es otra cosa. Las variables que sí deben tenerse en cuenta son:

- La *frecuencia de contracción*, en ciclos/seg o Herzios, cuyo déficit se califica como *parsimonia*, con un impacto propio discreto sobre la estructura ósea.

- El *trabajo muscular*, en Joules, kilocalorías, o Watts por hora, cuyo déficit se califica como *desuso*, y posee un impacto importante sobre la estructura ósea.

- El *grado de impacto* de cada deformación, en deformación/tiempo, cuyo déficit se califica como *delicadeza*, y tiene una influencia *mayor* sobre la estructura ósea.

- La *potencia muscular*, en Watts (Joules/seg) o en kilocalorías/seg, cuyo déficit se califica como *lentitud*, que no tiene efecto sobre la estructura ósea, pero es un fuerte protector contra las caídas.

- La *coordinación neuro muscular*, que carece de unidades propias de medida, pero sí existen *aparatos* que evalúan la aptitud del cuerpo para *dominar el balanceo* (en inglés: *sway*), como el ilustrado en la **Figura 41**, y pueden calificar el estado inicial del paciente respecto de este tópico, así como el progreso de su tratamiento. Su déficit, que se califica como *torpeza*, tampoco impacta sobre la estructura ósea, pero interviene también efectivamente en la prevención de caídas.



Figura 9-41. Plataforma de Schneider para medir estabilidad en base al balanceo.

Otros factores de tipo *sistémico*, especialmente los que intervienen en el *cross-talk* entre músculos y huesos, están *fuera de consideración* aquí, porque directamente *no tienen nada que ver* con ninguna clase de regulación contemplada en la biomecánica osteomuscular.

L - PARTICULARIDADES TERAPÉUTICAS

Particularidad 1. Traducción mecánica de los efectos 'pro-modelantes' y 'anti-remodelantes'

Los proverbios 'añade y tendrás más', o 'quita y tendrás menos' tienen validez *cuantitativa* sólo en caso de establecerse una relación *causal positiva* entre 'qué es' lo que se añade o se quita, y 'qué será' lo que aumentará o disminuirá. Caso contrario, la misma no se cumplirá ('añade *más* inflación y tendrás *menos* riqueza', etc.). En biomecánica ósea, la expresión 'añade *más* masa y tendrás *más* resistencia' *no constituye* una relación causal.

Ambos tratamientos, 'pro-modelatorios' ('anabólicos') y 'anti-remodelatorios' ('anti-reabsortivos') añaden masa mineralizada al esqueleto, con *distintos* impactos mecánicos (de nulos a muy efectivos) según los casos. Por otra parte, en tratamientos prolongados, los anti-remodelatorios pueden ejercer efectos colaterales mecánicamente negativos.

Para tratar brevemente esta cuestión, representémonos las curvas imaginarias de 'carga/deformación' (**Figura 2-14, Capítulo 2**) de dos huesos homólogos ensayados mecánicamente en iguales condiciones, uno normal y el otro osteoporótico por cualquier causa (recordemos que todas las osteoporosis respetan el mismo patrón: 'desuso'), en forma similar a lo expuesto en la **Figura 9-26**.

En la **Figura 9-42** se ha insertado sobre la gráfica original una nueva curva análoga (en verde), que expresa el impacto mecánico *teórico* que correspondería esperar, tanto de un tratamiento anabólico como de uno anti-remodelatorio (menos efectivo), *del cual consideraríamos solamente los efectos positivos sobre la masa ósea*. No representamos, por simplicidad, las diferencias esperables entre los efectos de los anabólicos, de los compuestos del tipo del denosumab, y los de distintos BPs. La curva expresa una mejora *parcial* de las tres características óseas afectadas, que se correspondería con los efectos sistémicos (no direccionales) demostrados en los correspondientes ensayos clínicos, *suponiendo únicamente efectos (erráticos) sobre la masa ósea*. En consecuencia, no es de esperar en todos los casos una *correspondencia proporcional* entre las *dosis* aplicadas, las *magnitudes* de la mejora de la masa ósea, y su *impacto mecánico*.

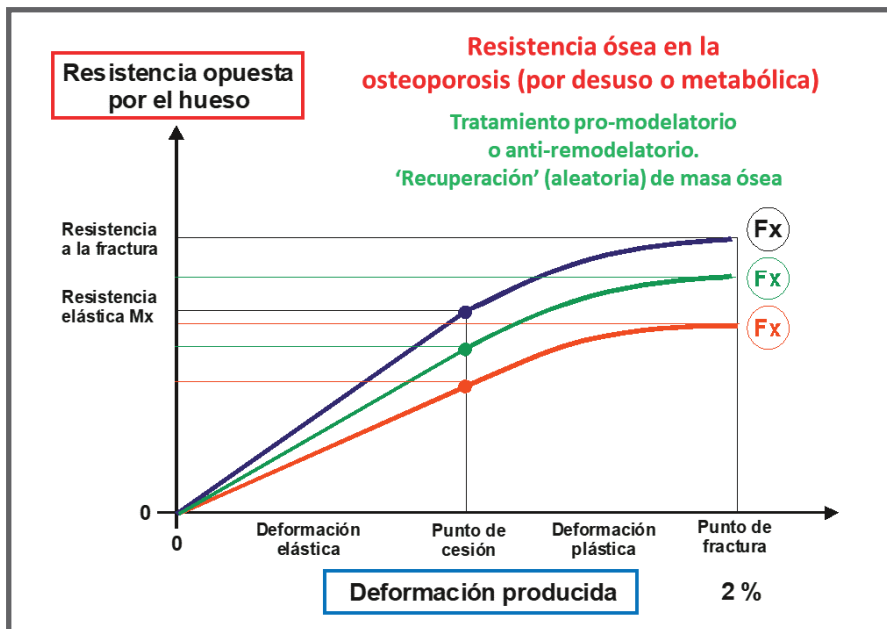


Figura 9-42. Curva hipotética agregada a la figura anterior, correspondiente a un hueso osteoporótico tratado con agentes pro-modelatorios o anti-remodelatorios

Pero además ocurre que, especialmente respecto de los tratamientos anti-remodelatorios administrados durante períodos largos, pueden tener lugar *efectos colaterales* derivados de una *exagerada inhibición* de la remodelación. Esta circunstancia puede manifestarse mecánicamente de dos maneras diferentes:

a. Puede producirse una *acumulación exagerada de resquebrajaduras sin reparar* (recordemos que su reparación es esencialmente *remodelatoria*). Esta alteración anticipa la manifestación del punto de cesión en las curvas de carga/deformación (**Figura 9-43**), y reduce aún más la capacidad de absorción de energía por el hueso, tanto durante el período elástico (resiliencia) como en total (tenacidad). El resultado es una *fragilidad proporcionalmente aumentada* del hueso, por encima de lo determinado 'naturalmente' por la osteopenia. Ya hemos comentado más arriba la interacción negativa que tiene lugar entre la osteopenia y el aumento de la densidad de microdaño. Este factor es un determinante mayor de la incongruencia que frecuentemente se observa entre los datos densitométricos del paciente (tanto basales como de monitoreo) y la resistencia real de sus huesos.

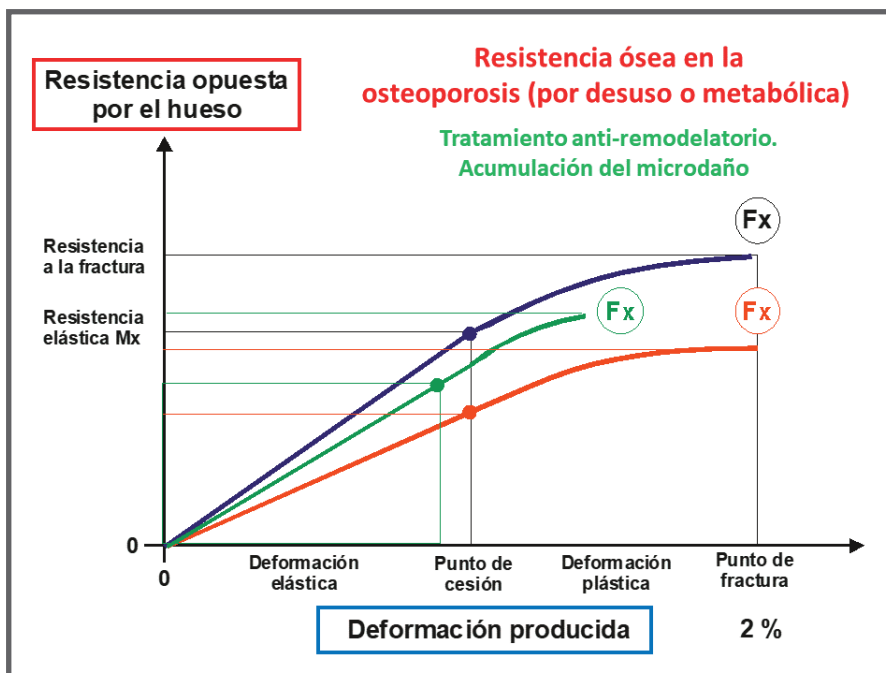


Figura 9-43. Inserción, sobre la gráfica de la Figura 9-26, de una curva hipotética del ensayo de un hueso osteoporótico tratado con un agente anti-remodelatorio que ha producido una acumulación de microdaño sin reparar.

b. Puede también tener lugar una indeseable *rigidización del tejido por la exagerada maduración del colágeno* a que da lugar la inhibición prolongada de su recambio remodelatorio. Esta alteración *incrementa* la rigidez estructural del hueso (mayor pendiente de la curva de carga-desplazamiento en su período inicial, elástico; **Figura 9-44**). Pero este aparente efecto positivo, por resultar inverso a la tenacidad (**Figura 2-12, Capítulo 2**), contribuye también a *anticipar el punto de cesión*, y acelera la producción de microdaño. El resultado es una fuerte *reducción de la capacidad del hueso para absorber energía* antes de fracturarse (resiliencia, tenacidad), y de su *resistencia*, tanto al punto de cesión como a la fractura. Este factor puede o no añadir su influencia a la del anterior (**a**) respecto de la impredecible relación entre los datos densitométricos del paciente y la resistencia de sus huesos. Y, además, contribuye con él a favorecer las fracturas patológicas de la diáfisis femoral.

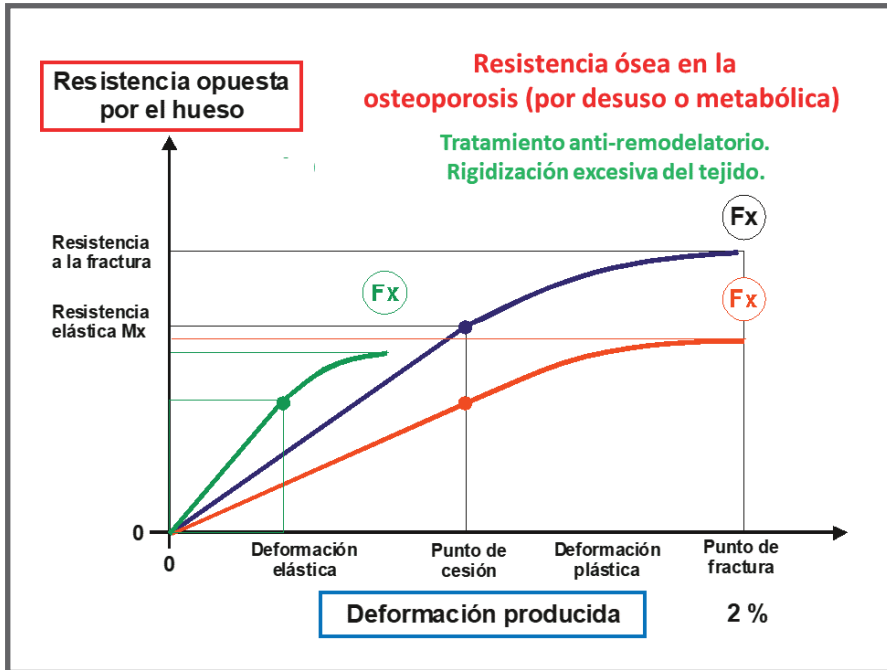


Figura 9-44. Inserción, sobre la gráfica de la Figura 9-26, de una curva hipotética obtenida del ensayo de un hueso osteoporótico tratado con un agente anti-remodelatorio que ha rigidizado al tejido por retraso del recambio.

Particularidad 2. El 'efecto sitio' (¿Tratamos o no tratamos las 'osteoporosis regionales'?)

Dijimos ya que el reglamento del fútbol es el mismo para todos los partidos; pero la forma de jugarlos varía en cada ocasión. Nada más parecido a la forma como el mecanostato (el reglamento) se manifiesta en cada sitio del esqueleto en función de las particularidades locales de su uso mecánico. Si se ha comprendido nuestro énfasis en la *direccionalidad* como determinante primario de la eficiencia mecánica de la estructura ósea (**Figura i-6, Introducción**), entonces no deberá extrañar que esas condiciones *varíen* de la muñeca a la cadera o a la columna. Al contrario: ¡debería sorprender que esas relaciones *se mantuvieran tales cuales para cada sitio!* (Eso sería como pretender que todos los partidos de la TV se jugaran de la misma forma, y con los mismos resultados (¡con lo cual se reduciría considerablemente el canon a pagar por su reproducción, y el costo del cable! - para algunos economistas, este sencillo recurso podría ser aplicado como un paliativo parcial de la inflación).

Esta circunstancia ha dado lugar a múltiples problemas diagnósticos, principalmente respecto de la interpretación de algunas diferencias entre datos densitométricos de diferentes regiones de un mismo individuo. Los *T-scores* de DMO, por la forma de su cálculo, *deberían ser más o menos constantes para todas las regiones críticas* de cualquier persona. Sin embargo, se ha observado múltiples veces que esos *T-scores varían más de lo esperado* entre distintas regiones del esqueleto, o aun entre regiones análogas, de un lado respecto del otro, del mismo individuo. Por eso, la *especificidad de sitio* puede resultar crítica para el diagnóstico de osteopenias y osteoporosis siguiendo los criterios metabólicos y antropométricos de la OMS; especialmente, porque puede *dificultar la interpretación* de los datos.

Por un lado, ya hemos visto que *no tendría por qué existir una correspondencia* entre las particularidades biomecánicas de la estructura ósea de una región dada del esqueleto y las de cualquier otra, incluyendo sus datos densitométricos de CMO o aDMO y sus respectivos *Z-* o *T-scores*. Y por otro, aunque la hubiera, no se podría garantizar una coherencia entre los datos densitométricos de distintas y aún de las mismas regiones esqueléticas a uno y otro lado del cuerpo. Esta característica entorpece la aplicación de normas estandarizadas de diagnóstico densitométrico de osteopenia y osteoporosis. Por ejemplo, la observación de datos 'normales', 'osteopénicos' u 'osteoporóticos' en una región, y no en otra distinta, o en una región y no en su contralateral, puede determinar una 'indefinición diagnóstica'.

Por tanto, podemos decir que, en líneas generales,

*la especificidad de sitio **debe considerarse un** condicionante importante **para la determinación y la interpretación de** cualquier variable ósea con correlato biomecánico.*

No vamos a abrir juicio aquí sobre la pertinencia de los innumerables 'criterios de asimilación' (siempre *espurios*) recomendados en diferentes instancias para *neutralizar* esa incongruencia. Ni qué pensar de una posible 'homologación estadística' de los datos por *ajuste matemático* de los valores de un sitio al otro (!). Bástenos recordar la extrema importancia de la *direccionalidad* respecto del control del diseño óseo, mucho mayor que la del mero *balance de masa* resultante, que consideramos siempre un *efecto colateral* del proceso (**Figuras 4-7, Capítulo 4, & 5-6, Capítulo 5**).

Cabe entonces la pregunta, de incumbencia clínica: '¿Tratamos o no tratamos las *osteoporosis regionales*?'. Si se ha leído con atención el libro hasta aquí (*¿sería acaso posible eso?*), se apreciará que la pregunta carece de sentido, porque *la localidad del proceso no invalida su naturaleza 'mecanostática'*. Un paciente con esa clase de 'asimetría' *debe, obviamente, ser tratado como cualquier otro*, siguiendo los criterios propuestos más arriba en este mismo capítulo.

Particularidad 3. De 'merecidas vacaciones' y sus consecuencias. (Hueso 'útil', hueso 'inútil')

Cuando se instala un tratamiento 'ganador de masa' (pro-anabólico o anti-remodelatorio), es natural que produzca sus efectos *no más allá de la incumbencia de su apelativo*.

Cualquier incremento producido sobre la resistencia ósea en cualquier sitio del esqueleto debe ser considerado un 'efecto colateral' (deseable) del tratamiento.

Ese efecto deseable, al que podemos llamar *producción de 'hueso (mecánicamente) útil'* puede derivar de sólo una de dos cosas:

a. de adiciones de nueva masa, independientes de otro mecanismo, que, circunstancialmente (por chance), ocurrieron sobre sitios mecánicamente significativos, o

b. de adiciones de nueva masa 'orientada espacialmente' por el uso mecánico, inductor de balances positivos de tejido mecánicamente útil, allí donde la *deformabilidad* del hueso lo requería.

Adicionalmente a esas 'ganancias' de hueso, *otras* deposiciones de tejido pueden tener lugar sobre sitios en los cuales no existía *ninguna necesidad previa* de refuerzo de la estructura; es decir, donde no tenía lugar ninguna 'indicación' direccionada previa del mecanostato en ese sentido. A este hueso mecánicamente 'innecesario' (no 'indeseable', pero tampoco 'deseable'), nos vamos a permitir denominarlo '*hueso (mecánicamente) inútil*'. Este hueso excesivo, pese a deformarse poco con el uso, *no se orina*, porque el tratamiento mantiene 'engañado' al mecanostato, naturalmente encargado de dar cuenta de él si así no fuera.

Luego de *varios años* de curso efectivo de tratamientos de este tipo suelen observarse ceses de las ganancias de masa por saturación, que oscilan entre aproximadamente +2 y +12% del basal, según el tipo de compuesto indicado. Aun en términos de *masa*, eso constituiría un resultado de *valor relativamente discreto* según el *déficit original* del paciente, que, para ser 'osteoporótico', debe haber perdido aproximadamente un 30% de masa ósea. Llegado un momento, definido caso por caso a criterio del clínico tratante, se indicará una *suspensión* del tratamiento ('vacación' terapéutica; *holiday*); por un lado, porque su reducida efectividad ya no apoya su continuidad; y por otro, para evitar los severos efectos colaterales conocidos.

Lamentablemente, durante esos períodos de 'vacaciones' tiene lugar indefectiblemente una *reducción generalizada de la ganancia de masa obtenida*, que puede llegar a desaparecer por completo. Llamativamente, está demostrado que, en muchos casos, la indicación de tratamientos 'protectores' diferentes del original *no consigue atenuar* significativamente esas pérdidas (a las que nosotros llamaríamos 'pérdidas adaptativas', y las asociaríamos con el *Eje Filogenético* de la **Figura i-7d** de la **Introducción**). Note el lector que, aunque parezca incorrecto, *no recurrimos* a los otros dos Ejes de la Figura.

Homo 'es' Homo.
Homo 'no cambia' a Homo.
Doctor también 'es' Homo.

No consideramos necesario explicar quién y cómo se llevó el 'hueso inútil', que no es otro que el que antes había constituido *una parte importante* de la ganancia, y ahora representa *toda* la pérdida. ¿Lo dijimos antes? Ahora sí, aplica: '*Hueso que no trabaja, se orina*'. Pero a la culpa de la pérdida *no la tiene el riñón, sino el mecanostato*. Aunque cueste aceptarlo, esta 'pérdida de hueso inútil' tiene la misma explicación que la que muestra la gráfica didáctica referida a los pacientes para- o cuadipléjicos de la **Figura 6-5** del **Capítulo 6**. Frost había dicho, hace décadas, que *todas las osteoporosis respetan el mismo patrón estructural, del tipo 'desuso'*. No vamos a discutirlo ahora.

De hecho, este concepto implica, lisa y llanamente, que *no siempre podrá predecirse el impacto mecánico de un tratamiento osteoactivo*.

¿Qué podríamos hacer para evitar esta suerte de ‘castigo de Sísifo’? (condenado por los dioses griegos a empujar una piedra hasta la cima de una montaña, que indefectiblemente volvía a caer después, obligándolo a subirla de nuevo). Nosotros estamos convencidos de que, si el espíritu de este libro se ignorara (o, peor, si se lo *rechazara*), se correría el riesgo de convertirse en Sísifo (no es tan grave: la vida es corta). Si, en lugar de eso, se lo tuviera en cuenta, al menos en este caso, se podría aplicar el siguiente razonamiento (**Figura 9-45**):

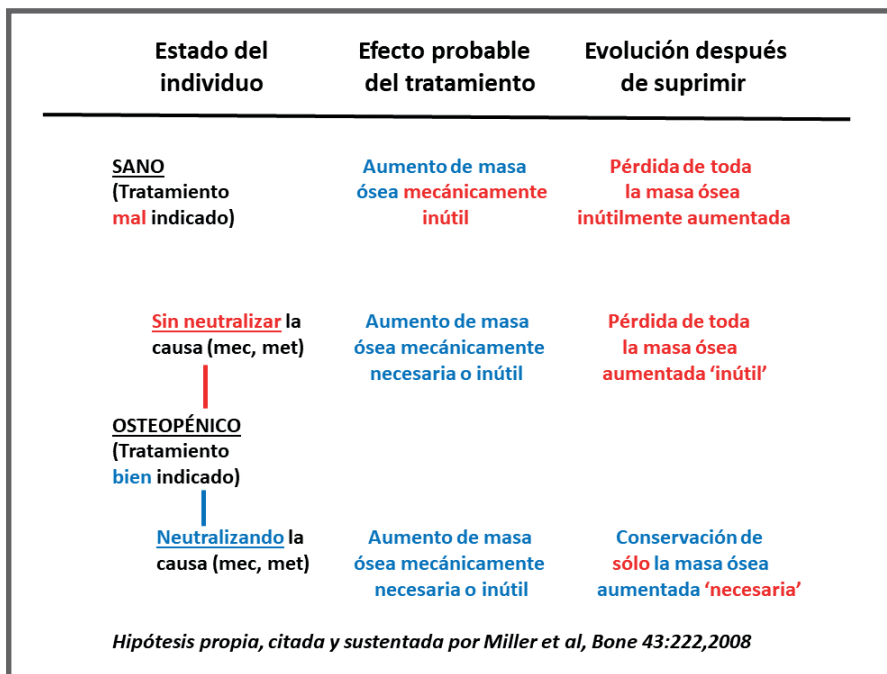


Figura 9-45. Las tres diferentes circunstancias en las cuales puede indicarse un tratamiento para una osteopenia o una osteoporosis, y consecuencias de actitudes inapropiadas.

1. Si estuviéramos tratando de esta manera a un individuo sano (¡por error, claro!, pero quizá *no infrecuente caso*), le estaríamos *incrementando artificialmente su masa de hueso inútil* (línea superior). Aunque seguramente la masa incorporada será poca, el hueso en exceso es pesado, tanto para llevarlo a cuestras, como para mantenerlo metabólicamente. Pero, a no preocuparse demasiado por eso: al suspender el tratamiento, toda esa masa inútil se va a perder, al mejor ‘estilo Sísifo’, porque el mecanostato se la va a mandar al riñón (mejor vigilar, en esos casos, la *saturabilidad urinaria...*).

2. Si estuviéramos tratando a un *osteopénico* 'de los nuestros'; es decir, que responde al criterio indicado en la **Figura 9-13**, podríamos hacerlo de una de dos maneras:

a. *Sin neutralizar la causa* (metabólica, o mecánica) de la osteopenia (**Figura 9-45**, línea central). En este caso, *igualmente* lo estaríamos cargando de 'hueso inútil,' *como si* estuviera sano... Aunque *también podríamos estarle agregando (aleatoriamente) algo de masa útil*, en sitios donde él, en tanto osteopénico, la necesita mecánicamente. En consecuencia, al suspender el tratamiento, el paciente *también perdería* toda la masa aleatoriamente agregada de hueso *inútil*, pero *conservaría* la masa (también aleatoriamente agregada) de hueso *útil* respecto del grado de actividad física que mantenga. Algo habríamos hecho (sin querer) en su beneficio. El paciente podría agradeceréanoslo 'en especie' (¡a menos que él también hubiera leído este libro! - Se podría publicar un comentario original sobre el tema: '*La razón o sinrazón de la botella de vino*').

b. *Neutralizando (con éxito) la causa* (metabólica, o mecánica) de la osteopenia durante el curso del tratamiento, indicándole al paciente un *régimen de actividad física orientada* (línea inferior). En este caso, estaríamos también aumentándole las masas de hueso *útil e inútil*; pero proporcionalmente *más* la mecánicamente *útil* (especialmente si el tratamiento indicado actuase *agonísticamente con los osteocitos*) que si no actuáramos de esta forma. Y también estaríamos liberándolo de las principales razones de la disfunción de su mecanostato. Al suspender este tratamiento, el paciente perderá también *todo el hueso inútil* con que lo hayamos cargado *colateralmente*. Pero (esto es *lo principal*) *mantendrá la masa de hueso útil* que le hayamos hecho ganar 'genuinamente', especialmente si continuara sosteniendo el régimen de *actividad física* que le hubiéramos indicado (vergüenza si no lo hicimos). Es decir:

el 'panorama de las vacaciones' será tanto más promisorio cuanto menos 'molesto' se sienta el mecanostato (y para no molestar al mecanostato, hay que 'molestarlo' al paciente, haciéndolo trabajar). Las mejores 'vacaciones' son las que se pasan trabajando.

En ambos casos, si el tiempo de tratamiento se aprovecha para neutralizar las causas de la osteopenia, es muy probable que, al suspenderlo, el hueso ganado permanezca, en proporción con el grado de solución de ese problema.

El resultado 'mínimo ideal' sería que el paciente *terminara justo con la masa necesaria para mantener su ritmo de actividad sin mayores riesgos traumatológicos*; sea porque su estado resultó *normal* (caso concluido), o, a lo sumo, porque quedó en condición de 'osteopénico fisiológico' de Frost (para nosotros, 'osteopenia mecánica'; **Figura 9-15** y **Figura 9-16**), sujeto solamente a tratamiento fisiátrico (que deberá sobrellevar debidamente).

Por eso, si se quiere prevenir una osteoporosis, o evitar sus efectos antes del desastre, hay que acordarse

- *primero*, de la *direccionalidad* (moverse en los sentidos más adecuados al caso);

- *después*, de las *cargas* e impactos ('mover el amperímetro' de los osteocitos);

- *después (después)*, de la *masa* (que es lo que se mide, pero no lo que importa); y

- *después (después, después)*, de las *drogas* (que son sólo *perturbadoras sistémicas, no-direccionales* y *transitorias*, del mecanostato).

Si no se sigue este orden prioritario de razonamiento, aparte de *no obtenerse* mejoras clínicas concretas y duraderas mecánicamente hablando, probablemente se deba recurrir a *otras* drogas o estrategias, más 'vacaciones', etc. Y, por último... ¡a arreglárselas con los resultados!, que podrían involucrar daños yatrogénicos, sujetos razonablemente a demandas por mala praxis. Para evitar estos desatinos, no hay que olvidar que, según lo anterior, los huesos

- *van a responder mejor al entorno mecánico que afecta naturalmente la organización biológica ancestral de su estructura, que a las drogas que la perturban*; porque lo primero es biomecánicamente *genuino* (direccional - **Figura i-6, Introducción**) y lo segundo es farmacológicamente *artificial* (sistémico - **Figura 7-5, Capítulo 7**); y

- mejor lo van a hacer cuando las cargas sean *direccionadas* en sentidos relacionados con... ¡la 'supervivencia ancestral'! (**Figura 6-51, Capítulo 6**), porque eso tiene a su favor la *Prueba del Tiempo* (evolutivo).

Esta cuestión del 'hueso útil' y del 'hueso inútil' no es algo menor: tiene pesadas *derivaciones filogenéticas*. Y, como ya debería *sospechar* el lector, uno de los múltiples objetivos didácticos de este libro fue 'sintonizarlo' mirando al Tiempo en dirección retrospectiva.

A propósito: no queremos despedirnos del lector sin aludir a la interesante competencia: 'capacidad para vivir' vs 'capacidad para *sobrevivir*', colocando en medio del problema a los esqueletos y a su Tiempo Evolutivo. Lo invitamos a leer el último Apartado del libro:

M – ¿ESTUVO BIEN 'PARARSE EN DOS PATAS'?

Muchos de los cambios individuales evolutivamente relevantes que se produjeron en calidad de 'adaptaciones a nivel de especies' resultaron del juego de las presiones de variación y de selección (**Figura i7-a**, izquierda, **Introducción**). Esos cambios explican la mayor parte de la evolución de las características de nuestros esqueletos, generalmente asociada a *variaciones congruentes* de los requerimientos de los diferentes hábitats respecto de la locomoción, la lucha por el espacio y por la hembra, la forma de comer, y la parición.

Los *primates*, en cuanto sucesores de nuestros ancestros que sobrellevaron más de 300 millones de años manifestando solamente traslación *cuadrúpeda*, pasamos todos a la *bipedestación* hace 'sólo' poco más de 5 millones de años. Razonablemente, este tiempo *no habría bastado para sustituir, en la medida necesaria*, la expresión de lo que más arriba propusimos como grupos de 'genes morfogenéticos' (**Figura 9-1**, 'G1') que habrían inducido el desarrollo de las propiedades estructurales de los huesos de las especies ancestrales. Los correspondientes alelos habrían sido reemplazados por otros, de similar estirpe, pero orientados a determinar geometrías óseas substancialmente diferentes (**Figura i-7d**, **Introducción**).

El paso a la bipedestación pareció constituir, en general, un desarrollo selectivamente *muy favorable*. De hecho, el mismo dio lugar, entre otras ventajas ecológicas, a la verticalización y elevación de la cabeza y de la vista (frontal), y a la liberación y al mayor alcance de las manos. Sin embargo, esas adquisiciones conllevaron el precio de un *tremendo cambio postural de todo el cuerpo*. Y ese cambio *morfogenético* debe haber constituido un gran *desafío adaptativo de orden biomecánico* para todos los huesos de nuestro esqueleto. De hecho, todo parece indicar que las ventajas ecológicas posturales *impusieron su aporte de 'competitividad para la supervivencia' por sobre el costo de la 'adaptación mecánica esquelética a la vida' de las mismas*.

Se puede proponer, con argumentos biomédicos que en seguida desarrollaremos, que, entre todos los cambios estructurales ocurridos en el esqueleto humano a causa de la bipedestación de *Homo*, hubo con seguridad *tres* que supusieron un *costo adaptativo muy alto a nivel de individuo*, que todavía *no se ha terminado de pagar* (**Figura 9-46**). Son ellos:

I. La *diferente angulación* de las caderas (izquierda), que pasaron de sostener aproximadamente $\frac{1}{4}$ del peso del cuerpo cada una, a soportar casi el doble de eso, con la posibilidad de *duplicar ese esfuerzo* al *pararse sobre una pierna*, y de someterse a un *gran impacto* al *correr o saltar*.

II. El paso de la 'espiná dorsal' (centro), de soportar la carga del tronco en *tracción*, como una cuerda para colgar ropa, a comportarse como una 'columna vertebral', soportando por *compresión* la carga de unos $\frac{3}{4}$ del porte del cuerpo en forma creciente en sentido caudal, con la posibilidad de someterse a un *gran impacto* al *saltar*, o al *caer en posición erecta o sentada*.

III. La inversión de la carga de las muñecas (derecha), al pasar de soportar la carga de casi $\frac{1}{4}$ del cuerpo cada una en *compresión*, a sostener la carga mucho menor de las manos, en *tracción*.

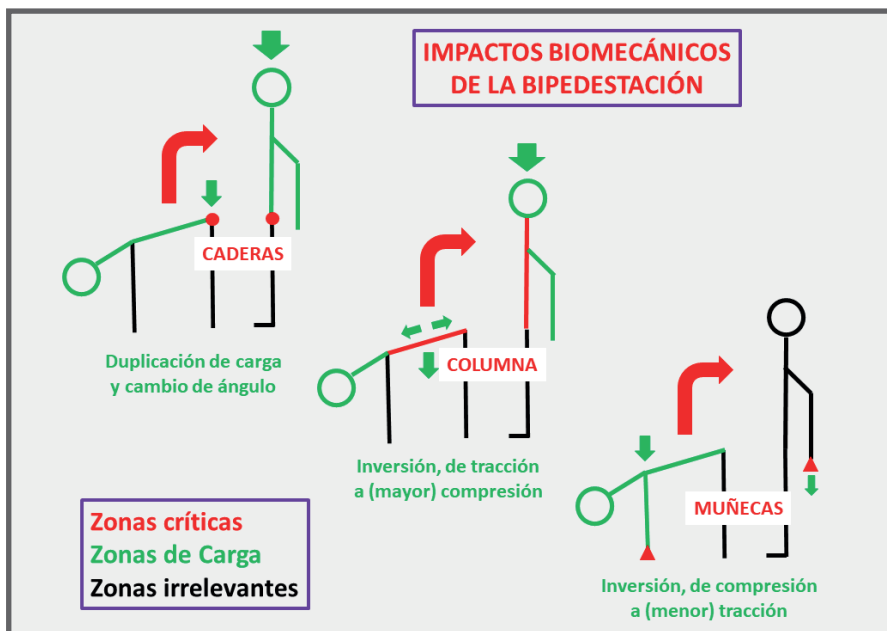


Figura 9-46. Impacto biomecánico de la bipedestación sobre tres regiones críticas del esqueleto humano.

La *instalación sutil* de estos cambios substanciales (y otros menores, que no vienen al caso) de la magnitud o la direccionalidad de las cargas durante el tiempo evolutivo significó, para caderas, columna y muñecas, una correlativa modificación, igualmente sutil, pero muy significativa, de los mecanismos adaptativos morfogenéticos y mecánicos correspondientes (**Figura 9-1**, G1 & G3). Obviamente, los cambios *fenotípicos* requeridos para esa *adaptación a nivel de especies* (**Figura i-7d**, **Introducción**) tuvieron que involucrar *mecanismos modelatorios y remodelatorios* importantes. Para el caso, esos cambios deben haberse restringido a las superficies perióstica (modelante pura), endocortical (modelante-remodelante) y peritrabecular (*minimodelante-remodelante*; **Figura 3-1**, **Capítulo 3**). *Genotípicamente* hablando, esos cambios debieron incorporarse a los genomas de las células óseas según el mecanismo toscamente simbolizado por el 'asa de vuelta' de la **Figura i-7d**. Y el funcionamiento del mecanostato en los sitios esqueléticos correspondientes habría 'evolucionado' paralelamente, según el esquema esbozado en la **Figura 9-1**. Una extensión práctica de estos conceptos, relativa al radio distal humano, se ofrece al final del **Apartado 'I' del Capítulo 6**.

Todo ese proceso *parece* haber solucionado en buena parte el problema adaptativo para *Homo*, al menos durante el desarrollo y la vida fértil de cada individuo. De hecho, no se conocen problemas mecánicos esqueléticos importantes derivados de esas modificaciones, durante esos períodos, hasta la llegada de la andro- o la menopausia. Esto es comprensible desde el punto de vista evolutivo, pues la fertilidad es esencial para la ‘consolidación’ de los cambios que cursan según lo representa el ‘asa de vuelta’ de la **Figura i-7d** en cada generación, durante todo el tiempo necesario para que se exprese la correspondiente lucha entre las presiones de variación y de selección (**Figura i7-a, Introducción**). Y eso es lo que *parece* haber ocurrido... al menos hasta cierto punto.

Así lo decimos, porque también algo *parece* haber *andado mal*, o *no haberse completado* debidamente hasta hoy, en los mecanismos biológicos implicados en esa adaptación esquelética.

Todos conocemos las dramáticas pérdidas óseas (en principio, ‘osteopenias’) determinadas por la carencia de hormonas sexuales (especialmente en las mujeres), que ‘desprotege’ al esqueleto contra los balances negativos de masa mineralizada que determina la remodelación en modo ‘desuso’. Y también conocemos que la *distribución anatómica* de esas ‘osteopenias’ jerarquiza... ¡las caderas, la columna, y las muñecas!

Este fenómeno, que caracteriza la mayoría de los casos de ‘osteoporosis’ con que tienen que lidiar los clínicos, nos sugiere dos cosas importantes:

1. Que la Evolución estaría procediendo en *Homo* ‘colateralmente’ al problema de la *sobrevida individual* ‘luego’ del fin de la vida fértil. Esto suena lógico, ya que la *sobrevida post-fertilidad* sería un problema que sólo le interesaría a *cada individuo*, pero que nada tendría que ver con la Selección Natural, ni con el futuro *de la especie*.

2. Que, en congruencia con lo que hemos comentado antes, las ‘osteoporosis’ constituirían claros ejemplos de la *natural tendencia* que respetamos en *Homo*, a ‘enfermarnos *más* de lo que *menos* tenemos resuelto filogenéticamente’.

Si así fuera, y si, además, *todavía estuviéramos tratando de solucionar esos problemas estructurales* (como creemos), entonces deberían existir también indicios de una adaptación de la *organización* del esqueleto. Tratándose de una cuestión de *re-distribución de tejido*, cabría pensar que, después del ocaso de la vida fértil, debería *persistir* alguna forma de modelación y/o de remodelación que pudiera 'continuar dando cuenta' individualmente del problema, sobre alguna(s) de las superficies óseas descritas en la **Figura 3-1** del **Capítulo 3**. La superficie perióstica (apartada de la médula ósea productora de precursores osteoblásticos y osteoclasticos) parece trabajar en forma mecánicamente controlada, similar a como lo hace en todo el esqueleto. Pero la actividad de las otras dos superficies involucradas (endocortical y peritrabecular), que operan en *íntima conexión* con la médula, puede variar en consonancia con la *tasa de producción* de esos precursores celulares.

Llamativamente, la médula ósea roja (activa) tiende a *resistir* su transformación con la edad en médula amarilla (grasa, inactiva), sólo en algunas regiones esqueléticas particulares (¿se adivina cuáles?): ¡Los cuerpos vertebrales, y las metáfisis de los huesos largos!

Habría advertido el lector, que, si las cosas funcionaran así (como creemos), entonces un osteólogo no estaría tratando 'osteoporosis', sino 'problemas filogenéticos pendientes'. Y tal vez muchas de las dudas que quizá le habrá planteado este libro estarían comenzando a disiparse.

No creemos necesario ahondar en el problema (antes bien, ¡se lo hemos 'pasado' a usted!). Simplemente, advirtamos que muchas de nuestras 'concepciones previas' sobre lo que considerábamos 'funciones' (?) (**Introducción**) de muchos tejidos, órganos y sistemas podrían rápidamente *entrar en crisis*. Veamos:

¿Para qué 'sirve' la médula ósea?

Preguntémosle a un hematólogo experto, e *ipso-facto* nos responderá:

'Obvio: ¡para fabricar células sanguíneas!'

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

Por educación, *disimulemos nuestra sonrisa*. Pero, al mismo tiempo, desconcertémonos a nosotros mismos, tratando de respondernos, *con igual criterio*:

¿Para qué 'sirven' los huesos?

*Lo importante no es lo que ignoras,
sino lo que estás seguro de que así no es.*

Mark Twain

COLOFÓN

En este libro pretendimos inculcar en el lector las ideas necesarias para *rechazar* nuestra última pregunta. Todavía podría ocurrir que, después de concluirlo, el lector se sintiera inclinado a *responderla*. Entonces, consideraríamos que hemos fracasado.

Pero también podría ocurrir que la pregunta evocara en el lector un *revuelo de ideas*, que le generara la placentera sensación de haber desarrollado una nueva red de áreas de asociación cerebrales, apta para reevaluar muchos de sus conceptos sobre el sistema musculoesquelético; la forma como se enferma; los recursos con que se lo debe evaluar, y los criterios con que se lo debe tratar y monitorear. Entonces, más satisfechos que él estaremos nosotros.

*Dime, y lo olvido. Enséñame, y lo recuerdo.
Involúcrame, y aprendo.*

Benjamín Franklin

FUENTES DE INSPIRACIÓN DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

- American College of Sports Medicine (ACSM). Osteoporosis..... Anastasilakis A et al. *Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: Systematic review and additional cases. J Bone Miner Res*, doi 10.1002/jbmr.3110, 2017.
- Anastasilakis A et al. *Comparative effect of zoledronate at 6 versus 18 months following denosumab discontinuation. Calcif Tissue Int* 108; 587, 2021.
- Benichou O, Lord S. *Rationale for strengthening muscle to prevent falls and fractures: A review of the literature. Calcif Tissue Int* 98; 531, 2016.
- Binkley N et al. *What are the criteria by which a densitometric diagnosis of osteoporosis can be made in males and non-Caucasians? (Position statement) J Clin Densitom* 5 (S), S19, 2002.
- Binkley N, Lewiecki E, Eisman A, Bilezikian J et al. *Osteoporosis in crisis: It's time to focus on fracture. J Bone Miner Res* 32; 1391, 2017.
- Black D, Khosla S, Cauley J, Eastell R, Bouxsein M et al. *Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomized control trials. Lancet Diab Endocrinol* 8; 672, 2020.
- Bogado C, Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Zanchetta JR. *Denosumab: What's new? Curr Osteoporos Rep* 9; 12, 2011.
- Bouillon R. *Can vitamin D prevent falls and fractures? Lancet Diab Endocrinol* 5; 407, 2017.
- Burkhardt P et al. *Fractures after denosumab discontinuation: A retrospective study of 797 cases. J Bone Miner Res* 36; 1717, 2021.
- Chalhoub D, Orwoll E, Greenspan S, Cummings S, Cauley J et al. *Areal and volumetric bone mineral density and risk of multiple types of fracture in older men. Bone* 92; 100, 2016.
- Chan S et al. *Is menopause still evolving? Evidence from a longitudinal study of multiethnic populations and its relevance to women's health. BMC Women's Health*, doi 10.21203/rs.2.19623/v4, 2020.
- Chang G et al. *7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not differ by bone mineral density. J Bone Miner Metab* 33; 285, 2015.
- Chew C, Clarke B. *Biochemical testing relevant to bone. Endocrinol Metab Clin N Am* 46; 649, 2017.
- Choksi P et al. *The challenges of diagnosing osteoporosis and the limitations of currently available tools. Clin Diab Endocrinol* 4; 12, 2018.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Christou M et al. Genetic pleiotropy of bone-related phenotypes: insights from osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*, doi 10.1007/s11914-020-00618-y, 2020.
- Cohen A, Shane E et al. Bone microarchitecture and stiffness in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94; 4351, 2009.
- Compston J, Drake M. Defining very high fracture risk: Is FRAX fit to purpose? *J Bone Miner Res* 35; 1399, 2020.
- Correa C et al. Can the alendronate dosage be altered when combined with high-frequency loading in osteoporosis treatment? *Osteoporos Int* 28; 1287, 2017.
- Cummings S, Ferrari S, Eastell R, McClung M et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 33; 190, 2018.
- Cummings S, Eastell R. Stop (mis)classifying fractures as high- or low-trauma or as fragility fractures. *Osteoporos Int* 31: 1023, 2020.
- Curtis E, Cooper C, Harvey N. Epigenetic regulation of bone mass. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 36; 101612, 2022.
- Driessen J, Geusens P et al. Associations between bone attenuation and prevalent vertebral fractures on chest CT scans differ with vertebral fracture locations. *Osteoporos Int* 32; 1869, 2021.
- Everts-Graber J et al. A single infusion of zoledronate in postmenopausal women following denosumab discontinuation results in partial conservation of bone mass gain. *J Bone Miner Res* 35; 1207, 2020.
- Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: Determinants of bone strength and their relationships and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 27; 1, 2005.
- Ferrari S. Zoledronate following denosumab discontinuation: Partial reassurance but no confidence. *J Bone Miner Res* 35: 1205, 2020.
- Frost HM. Osteoporoses: quo vadis? *Orthop Clin N Amer* 12; 683, 1981.
- Frost HM. The pathomechanics of osteoporoses. *Clin Orthop Relat Res* 200; 198, 1982.
- Frost HM. A new definition for osteoporosis research: a review and proposal. *Bone* 12; 429, 1991.
- Frost HM. Some ABC's of skeletal pathophysiology: 8. The trivial/physiologic/pathologic distinction. *Calcif Tissue Int* 50; 105, 1992.
- Frost HM. Wolff's Law and bone's structural adaptations to mechanical usage: an overview for clinicians. *Angle Orthod* 64; 175, 1994 (traducción al español asequible - JLF).
- Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone* 20; 385, 1997.
- Frost HM. Osteoporoses: a rationale for further definitions? *Calcif Tissue Int* 62; 89, 1998.
- Frost HM. Changing views about 'Osteoporoses' (a 1988 overview). *Osteoporos Int* 10; 345, 1999.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Frost HM. Seeking genetic causes of "osteoporosis": insights of the Utah paradigm of skeletal physiology. *Bone* 29; 407, 2001.
- Frost HM. Coming changes in accepted wisdom about "osteoporosis". *J Musculoskelet Neuron Interact* 4; 78, 2004.
- Gamsjaeger S, Klaushofer K, Paschalis Et al. Effects of one-year daily teriparatide on trabecular bone material properties in postmenopausal osteoporotic women previously treated with alendronate or risedronate. *Bone* 49; 1160, 2011.
- Gasser J. Osteoporosis: Who is guilty? *Eur Cells Mater* 16; 13; 2008.
- Ghasem-Zadeh A, Seeman E et al. Bone microarchitecture and estimated failure load are deteriorated whether patients with chronic kidney disease have normal bone mineral density, osteopenia or osteoporosis. *Bone* 154; 116260, 2022.
- González-Rodríguez E et al. Raloxifene has no efficacy in reducing the high bone turnover and the risk of spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation. *Case Rep Rheumatol*, doi 10.1155/2018/5432751, 2018.
- Granke M et al. Change in porosity is the major determinant of the variation of cortical bone elasticity at the millimeter scale in aged women. *Bone* 49; 1020, 2011.
- Greene J. From Aristotle to Darwin: Reflections of Ernst Mayr's interpretation in **The Growth of Biological Thought**. *J Hist Biol* 25; 257, 1992.
- Hamdy R et al. FRAX calculated without BMD does not correctly identify Caucasian men with densitometric evidence of osteoporosis. *Osteoporos Int* 29; 947, 2018.
- Hoff M et al. Does treatment with bisphosphonates protect against fractures in real life? The HUNT study, Norway. *Osteoporos Int* 32; 1395, 2021.
- Horne A, Mihov B, Reid I. Effect of zoledronate on bone loss after romosozumab/denosumab: 2-year follow-up. *Calcif Tissue Int*, doi 10.1007/s00223-019-0053-w, 2019.
- Hsu Y, Beck T, Cauley J, Cummings S, Lorentzon M et al. Meta-analysis of genomewide association studies reveals genetic variants for hip bone geometry. *J Bone Miner Res* 34; 1284, 2019.
- Iconaru L et al. Does the prediction accuracy of osteoporotic fractures by BMD and clinical risk factors vary with fracture site? *J Bone Miner Res Plus* 3; e10238, 2019.
- Jancovic I. Certain medical problems resulting from evolution processes: bipedalism as an example. *Periodicum Biologicorum* 117; 17, 2015.
- Järvinen T, Sievänen H et al. Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture. *Br Med J* 350; 2088, 2015.
- Järvinen T. Author's response: 'Critical appraisal of evidence on fracture prevention - daunting but not essential'. *Br Med J*, doi 10.1136/bmj.h2088, 2015.
- Jepsen K. Genetic basis of skeletal functionality and fragility. *US Musculoskel Rev* p.55, 2008.
- Jepsen K et al. Femoral neck external size but not aBMD predicts structural and mass changes for women transitioning through menopause. *J Bone Miner Res* 32; 1218, 2017.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Jha S et al. When low BMD and fractures is not osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 17; 324, 2019.
- Jiang G, Eastell R et al. Vertebral fractures in the elderly may not always be 'osteoporotic'. *Bone* 47; 111, 2010.
- Jones A, Sim I. Denosumab failure associated with escape from suppression of bone resorption. *Bone* 131;115157, 2020.
- Kanis J, Melton J, Christiansen C, Johnston C, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis (**WHO criteria**). *J Bone Miner Res* 9; 1137, 1994.
- Kanis J, Johnell O, Oden A et al. Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. *Bone* 26; 387, 2000.
- Kanis J, McCloskey F, Melton L et al. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 42; 467, 2008.
- Kanis J, Cooper C, Compston J et al. The cost effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 42; 4, 2008.
- Kanis J, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J. Review of the guideline of the American College of Physicians on the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 29; 1505, 2018.
- Kanis J, McCloskey E, Cooper C, Rizzoli R, Campusano C, Messina D, Reginster J. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*, doi 10.1007/s00198-019-05176-3, 2019.
- Khosla S. A crisis in the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 31; 1485, 2016.
- Kirchengast S. Bone loss and physical activity – A bio anthropological perspective. *J Osteoporos Phys Act* 4; 1, 2015.
- Leeming D et al. Is bone quality associated with collagen age? *Osteoporos Int* 20; 1461, 2009.
- Leslie W, Majumdar R et al. Why does rate of bone density loss not predict fracture risk? *J Clin Endocrinol Metab* 100; 679, 2015.
- Lewiecki E, Binkley N, Bilezikian J. Treated osteoporosis is still osteoporosis. *J Bone Miner Res* 34; 605, 2019.
- Lindgren E et al. Does peak bone mass correlate with peak bone strength? Cross-sectional normative DEXA data in 1052 men aged 18-28 years. *BMC Musculoskel Disord*, doi 10.1186/s1289-1-019-1785-8, 2019.
- Liu J et al. State of the art in osteoporosis risk assessment and treatment. *J Endocrinol Invest* 42; 1149, 2019.
- Lorentzon M, Cummings S. Osteoporosis: the evolution of a diagnosis. *J Intern Med* 277; 650, 2015.
- Luo Y. A biomechanical sorting of clinical risk factors affecting osteoporotic hip fracture. *Osteoporos Int* 27; 423, 2016.
- Madimenos F. An evolutionary and life-history perspective on osteoporosis. *Annu Rev Anthropol* 44; 189, 2015.
- Mandair G, Recker R et al. Altered collagen chemical compositional structure in osteopenic women with past fractures: A case-control Raman spectroscopic study. *Bone* 148; 115962, 2021.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Manolagas S. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: A revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 31; 266, 2010.
- Marcus R et al (eds). *Fundamentals of Osteoporosis*. Elsevier/Associated Press, Amsterdam, 2010.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of BMD predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 312; 1254, 1996.
- Martineau P, McCloskey E, Kanis J et al. Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: The Manitoba BMD Cohort. *J Bone Miner Res* 32; 1568, 2017.
- McCloskey E. A BMD threshold for treatment efficacy in osteoporosis? A need to consider the whole evidence base. *Osteoporos Int* 27; 417, 2016.
- McClung M. Overdiagnosis and overtreatment of osteoporosis: A wolf in sheep's clothing (a comment on Järvinen article in BMJ). *J Bone Miner Res* 30; 1754, 2015.
- Miller P. Underdiagnoses and undertreatment of osteoporosis: The battle to be won. *J Clin Endocrinol Metab* 101; 852, 2016.
- NIH. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 285; 785, 2001.
- Ohlsson C, Lorentzon M et al. Cortical bone area predicts incident fractures independently of areal BMD in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 102; 516, 2017.
- Papaioannou A. Diagnostic criteria for osteoporosis should be expanded. *Lancet Diab Endocrinol* 3; 234, 2015.
- Parfitt A. A structural approach to renal bone disease. *J Bone Miner Res* 13; 123, 1998.
- Pignolo R et al. Bone aging, cellular senescence, and osteoporosis. *J Bone Miner Res Plus* 5; e10488, 2021.
- Popp A et al. Bone Mineral density changes after 1-year denosumab discontinuation in postmenopausal women with long-term denosumab treatment for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 103; 50, 2018.
- Reid I et al. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int* 101; 371, 2017.
- Reid I. No more fracture trials in osteoporosis? *Lancet Diab Endocrinol* 8; 650, 2020.
- Reid I. Revisiting osteoporosis guidelines. *Lancet Diab Endocrinol* 9; 805, 2021.
- Rivadeneira F, Uitterlinden A. Scrutinizing the genetic underpinnings of bone strength. *J Bone Miner Res* 32; 2147, 2017.
- Rokidi S, Paschalis E, Klaushofer K, Recker R et al. Organic matrix quality discriminates between age-and BMD-matched fracturing versus non-fracturing postmenopausal women: A pilot study. *Bone* 127; 207-214, 2019.
- Rubin C. Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. *Curr Med Res Opin* 21; 1049, 2005.
- Rubin K et al. Comparison of different screening tools (FRAC, OST, ORAL, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone* 56; 16, 2013.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Rudäng R, Diez-Pérez A, Lorentzon M et al. Bone material strength is associated with areal BMD but not with prevalent fractures in older women. *Osteoporos Int* 27; 1585, 2016.
- Ruff C. Body size, body shape, and long bone strength in modern humans. *J Hum Evol* 38; 269, 2000.
- Ruff C. Biomechanical analysis of archaeological human skeletons. En: *Biological Anthropology of Human Skeletons*, 3a ed. Katzenberg M, Grauer A (eds), Wiley, USA, 2019.
- Russo C et al. Aging bone in men and women: beyond changes in BMD. *Osteoporos Int* 14; 531, 2003.
- Sandor T, Felsenberg D, Brown E. Comments on the hypotheses underlying fracture risk assessment in osteoporosis as proposed by the WHO. *Calcif Tissue Int* 64; 267, 1999.
- Sarvi N, Luo Y. Sideways fall-induced impact force and its effect on hip fracture risk: a review. *Osteoporos Int* 28; 2759, 2017.
- Schousboe J, Ensrud K. Diagnostic criteria for osteoporosis should not be expanded. *Lancet Diab Endocrinol* 3; 236, 2015.
- Schurman L, Galich A, González C, González D, Messina O, Sedlinsky C, Uña C, Sánchez A. Guías argentinas para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis 2015. *Medicina (BA)* 77: 46, 2017 (repr. *Actual Osteol (BA)* 13; 136, 2017).
- Seeman E. Is a change in BMD a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy? *Bone* 41; 308, 2007.
- Shaw C, Stock J. Extreme mobility in the late Pleistocene? Comparing limb biomechanics among fossil **Homo**, varsity athletes and Holocene foragers. *J Hum Evol*, doi 10.1016/j.jhevol.2013.01.004, 2013.
- Shaw T, Shaw C. Gracility of the modern **Homo sapiens** skeleton is the result of decreased biomechanical loading. *Proc Natl Acad Sci USA*, doi 10.1073/pnas.1418646112, 2014.
- Siris E, Bilezikian J, Lane N, Lindsay R, Orwoll E, Silverman S et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 25; 1439, 2014.
- Sornay-Rendu E, Delmas P et al. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: The OFELY study.
- Stockstand E. Bone quality fills holes in fracture risk. *Science* 308; 1580, 2005.
- Trajanoska K, Rivadeneira F et al. Genetics of bone and muscle interactions in humans. *Curr Osteoporos Rep* 17; 86, 2019.
- Trajanoska K, Rivadeneira F. The genetic architecture of osteoporosis and fracture risk. *Bone*, doi 10.1016/j.bone.2019-04.005, 2019.
- Tripto-Shkolnik L et al. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone* 130; 115150, 2020.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

- Uusi-Rasi K, Jannus P, Sievänen H, Heinonen A, Genant H, Vuori I et al. Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Bone* 33; 132, 2003.
- Uozolgue C. The real enemy is fragility fracture, not osteoporosis. *Osteoporos Int* 27; 413, 2016.
- Van Meurs J et al. Role of epigenomics in bone and cartilage disease. *J Bone Miner* 34; 215, 2019.
- Vennin S, Recker R et al. Intrinsic material property differences in bone tissue from patients suffering low-trauma osteoporotic fractures, compared to matched non-fracturing women. *Bone*, doi 10.1016/j.bone.2017.01.031, 2017.
- Wainwright P et al. Many-to-one mapping of form to function: A general principle of organismal design. *Integr Comp Biol* 45; 256, 2005.
- WHO. *Step Safely. Strategies for Preventing and Managing Falls Across the Life-Course*. WHO, Washington, 2021.
- Wilkin T&. Changing concepts in osteoporosis. *Br Med J* 318; 862, 1999.
- Wright N, Saag K, Dawson-Hughes B, Khosla S, Siris E. The impact of the new National Bone Health Alliance (NBHA) diagnostic criteria on the prevalence of osteoporosis in the United States: supplementary presentation. *Osteoporos Int* 28; 3283, 2017.

APÉNDICE

EPISTEMOLÓGICO-METODOLÓGICO



*Si tu experimento necesita estadística,
deberías haber hecho un experimento mejor.*

Ernest Rutherford
Nobel de Química en 1908

SUB ÍNDICE

- Dolores de crecimiento epistemológicos.
- Impacto de los desarrollos epistemológicos en las ciencias biomédicas.
- Un vistazo crítico al recetario estadístico.
- El verdadero alcance de los recursos inductivos (no todo está perdido).

Además de su **Introducción** específica, nuestro libro necesita también este *complemento didáctico* para optimizar la transmisión de muchas de las novedades que pretendemos comunicar y defender. Se trata de nociones *elementales*, de tipo epistemológico / metodológico, que *no todos hemos adquirido en forma homogénea*, debido a la natural diversidad de nuestros intereses científicos, académicos y profesionales.

DOLORES DE CRECIMIENTO EPISTEMOLÓGICOS

La evolución histórica del pensamiento humano que llamamos 'occidental' reconoce hoy una sucesión de pasos fundamentales. Desde nuestro punto de vista, podemos distinguir, sucintamente, tres etapas significativas para ese desarrollo, que hacen a la naturaleza de este libro:

1. Los antiguos helenos (siglos V-aC a III-dC) se esforzaron en responder a la pregunta: **¿Qué son las cosas?** y nos legaron tres nociones fundamentales:

a. La concepción de la existencia exclusiva y excluyente de *los átomos y el vacío*, como único recurso posible para explicar el *movimiento* y el *cambio* que permanentemente manifiestan todas las cosas materiales.

b. La proposición de que todo lo que es y ocurre responde siempre a un cierto conjunto abarcable de relaciones y proporciones abstractas, formales, que nuestra mente sería capaz de reconocer mediante representaciones lógicas y matemáticas.

c. La noción de que es imposible acceder a la verdad absoluta, pero que existen recursos racionales para aproximarse a ella mediante la reflexión y la opinión fundada.

Esto dio lugar al *nacimiento*, si no propiamente de la Investigación Científica, al menos sí de lo que hoy llamamos 'pensamiento y conocimiento científico', o, directamente, Ciencia.

2. Los filósofos renacentistas, humanistas y liberales (siglo XV dC en adelante) se esforzaron en responder a la pregunta **¿Qué soy yo?** y nos enseñaron a distinguir dos situaciones especiales:

a. Por un lado, se aceptó la posibilidad de acceder a una cierta 'percepción directa de la realidad'; pero reconociendo las importantes limitaciones de nuestros sentidos y de nuestros instrumentos de medición para lograrlo. La virtud de aplicar este recurso al trabajo científico consiste en que el mismo nos permite *describir, contar y medir* objetos, fenómenos y relaciones que 'parecen reales'. El problema de trabajar de este modo (que podemos referir didácticamente como 'emplear las manos sucias'), radicaría en que así *nunca* podríamos describir ni entender la realidad en forma perfecta y completa, por insuficiencia de nuestros recursos perceptivos.

b. Por otro lado, se consideró que la *abstracción y asociación de ideas* que es posible lograr aplicando fundamentos lógicos y matemáticos, constituye un proceso mental *infallible*, porque sus principios formales son ideas de construcción propia. La *virtud* de trabajar científicamente aplicando este recurso (que podríamos aludir como 'empleando la cabeza limpia') para interpretar las imprecisas colecciones de datos obtenidas 'con las manos sucias', es que así podemos *re-definir, comparar, asociar, y correlacionar* esa información, empleando recursos de cálculo matemático que *siempre resultan exactos*; y, en base a eso, inferir proposiciones de corte probabilístico (inferencias *fiduciales* (*fide = fe*); es decir, basadas en la *fe en el sistema*).

El problema de operar así consiste en que los datos disponibles para analizar siempre habrán sido recogidos aplicando recursos *fallibles*. Nunca podríamos extrapolar con seguridad ninguna conclusión derivada de esta forma a la 'realidad externa' de la cual provino la información original.

3. En la época actual, el aprovechamiento *combinado* de estas dos habilidades humanas ('manos sucias' recolectoras de datos, y 'cabeza limpia' para interpretarlos teóricamente) constituyó una estrategia adecuada para 'salvar las apariencias' en cualquier intento de explicar la realidad: Primero se proponen hipótesis en forma *deductiva* (razonando a partir de lo conocido, de lo general a lo particular); y luego se diseñan, a partir de esas hipótesis, experiencias *inductivas*

(razonando de lo individual a lo general) cuyos resultados amplían la base original de conocimiento deductivo.

Osteológicamente, cabría el siguiente ejemplo: Primero, deducir que, si los bisfosfonatos inhiben la remodelación ósea en las hembras ovariectomizadas de varios mamíferos no-felinos, deberían hacerlo también en las gatas (hipótesis general); y luego proponer que, administrando dosis definidas de un determinado bisfosfonato a gatas ovariectomizadas de determinada edad, durante un tiempo dado, se debería observar una reducción de los indicadores urinarios de su remodelación ósea (hipótesis de trabajo). Si se demostrara ese efecto de esta manera experimental *inductiva*, planteada *deductivamente* a partir de la hipótesis general, esa hipótesis general *quedaría enriquecida* como futura fuente de nuevas hipótesis de trabajo en base a nuevas deducciones, y así sucesivamente. La **Figura A-1** ilustra esquemáticamente esta forma combinada de razonamiento aplicada al Método Científico. El lector puede utilizarla para trasladar el ejemplo citado al esquema representado, a modo de ejercicio.

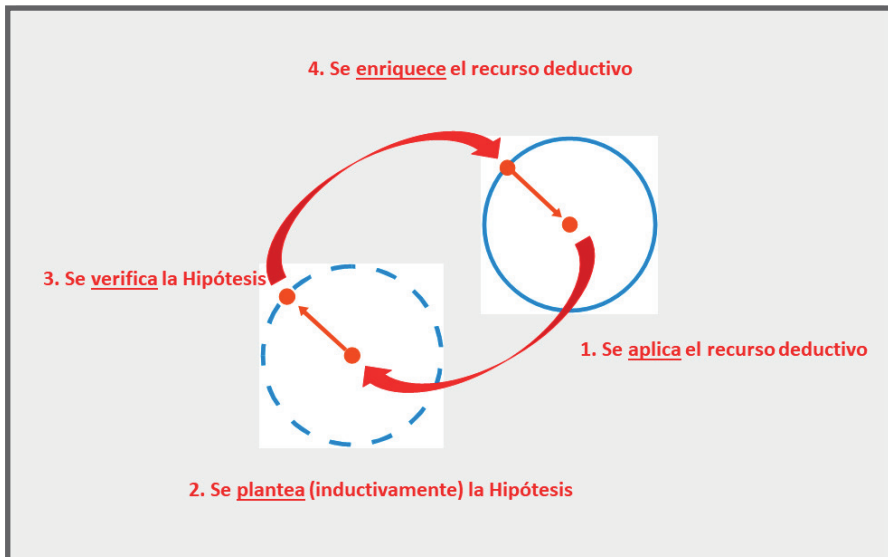


Figura A-1. Mecanismos del Método Científico para obtener evidencias fiduciales en favor o en contra de hipótesis de trabajo, planteadas en forma deductiva a partir de observaciones o conocimientos previos más generales, en términos operativos adecuados para su desafío experimental empleando modelos y diseños simplificados.

Este 'Método' es útil para proveer, si no certezas, al menos 'evidencias'; y si no convicciones, al menos 'creencias', fundadas en argumentos *más o menos confiables*. Y así tenemos hoy nuestras hipótesis, teorías y leyes científicas, todas ellas seguramente falaces, pero *fidedignas* en cuanto logran consenso, y en permanente evolución.

Tan productivo resultó el Método a partir del siglo XVII, que en un momento dado se originó la optimista ilusión de que la Ciencia iba a poder lograr en poco tiempo una fuente de explicación deductiva de toda la 'realidad física'. Pero los investigadores de hoy sabemos que hemos reducido hace tiempo nuestro presunto papel de 'descubridores de la realidad subyacente de las cosas' a la mera función, más realista, de 'observadores opinantes sobre manifestaciones y relaciones probables'. Esa verdadera lección de humildad no ha sido aun completamente asimilada por muchos científicos, ni por muchos usuarios de la Ciencia; entre ellos, especialmente, *los médicos*.

Nuestro propósito, a partir del **Capítulo 1** de este libro, fue ofrecer un marco de razonamiento *comprendido dentro de las restricciones comentadas*, para edificar el marco conceptual novedoso que pretendemos humildemente ofrecer como una posible 'Osteología Estructural Dinámica'. Analicemos antes los pormenores de esta situación, respecto de la Medicina en general.

IMPACTO DE LOS DESARROLLOS EPISTEMOLÓGICOS EN LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS

Nuestra Ciencia Médica participó de todos los referidos antecedentes históricos, incluyendo este estado actual, poco feliz hasta nuevo aviso, de nuestras perspectivas para mejorarlo. Sin embargo, esta situación ofreció, al menos, un aspecto positivo; porque, al conocer las razones probables de nuestras propias limitaciones interpretativas de la realidad, también descubrimos las *raíces posibles* de muchas de nuestras creencias erróneas. Entonces, pudimos *proponer nuevos caminos racionales* para mejorarlas, y, en ciertos casos, para neutralizar su peligrosa influencia sobre la praxis científica profesional.

¿En qué aspectos las Ciencias Biológicas pudieron *asimilar* este desarrollo epistemológico?

Pese a lo antedicho, nuestras nociones de la estructura y la organización de los organismos vivos no parecen estar afectadas significativamente por cuestiones perturbadoras macrocósmicas o relativistas, ni por las intrigantes propuestas de la Física Cuántica (aunque hay quienes piensan lo contrario). Sin embargo, esos desarrollos nos han ayudado a distinguir importantes distractores en nuestra propia estructura mental, que nos habían inducido durante años a explicarnos muchas cosas aplicando criterios antropomórficos, como producto de 'causas', inclinándonos a aceptar que todos los fenómenos naturales tienen lugar porque responden siempre a 'objetivos funcionales' definidos o definibles.

Aun hoy tendemos intuitivamente a 'personalizar' a las estructuras y a los sistemas biológicos para facilitar la comprensión de su funcionamiento, atribuyéndoles derechos, obligaciones, conocimientos, necesidades, funciones, orientaciones, finalidades e intenciones. ¿Quién de nosotros no ha falsificado didácticamente la realidad alguna vez, analizando el funcionamiento de estructuras biológicas como células, órganos o sistemas, como si se tratara de pequeños individuos, enterrados en el seno de la materia viva (donde no se ve, ni se oye, ni se toca nada), capaces de pensar y de tomar decisiones por sí mismos, en función de sus propios problemas existenciales? El problema no es menor: Los fabricantes de aparatos de uso médico y de productos farmacéuticos utilizan todavía a diario este anzuelo, para difundir toda clase de conocimientos y fundamentar libremente indicaciones diagnósticas y terapéuticas entre sus permeables clientes profesionales, demasiado ocupados para razonar más a fondo sobre el asunto.

Analícemos, por ejemplo, la siguiente proposición:

'Un osteoclasto debe estar constituido de cierta forma, que le permita trabajar de modo tal que siempre sepa cómo, dónde y cuándo destruir nuevo hueso y liberar minerales, para estar en condiciones de hacerlo cada vez que sea necesario, según el sentido determinado por las circunstancias, para cumplir con las leyes de la homeostasis mineral y satisfacer debidamente los requerimientos funcionales de los tejidos que los contienen, integrados en el individuo entero'.

De este enunciado se puede derivar, lógicamente, que *‘la carencia de minerales del medio interno constituiría un estímulo para el sistema encargado de cumplir con esas funciones, y el sostenimiento de una cierta tasa de actividad del proceso de destrucción ósea a cargo del osteoclasto resultaría ser un efecto natural de ese estímulo, gracias a cuya manifestación, biológicamente regulada, esa carencia se neutraliza, la homeostasis sigue su curso, y nos mantenemos vivos y sanos’*.

Parece todo tan obvio, que sería difícil rechazar esta explicación. Sin embargo, *todo lo marcado en itálica* en el párrafo destacado *no tiene nada que ver con la Ciencia*, y de ninguna manera podría ser verificado aplicando las ‘manos sucias’ para captar la realidad externa, ni la ‘cabeza limpia’ para interpretar mentalmente lo observado. Si un osteólogo razona de esa manera *pseudocientífica* cada vez que va a tratar a un paciente, *difícilmente conseguirá reforzarle la estructura de sus huesos*. Analicemos, pues, la naturaleza de estas dos limitaciones, que están originando una importante confusión en muchos aspectos de la Osteología.

a. Respecto de lo que entendemos por *realidad externa*:

No hay ninguna razón para suponer que las estructuras vivientes quieren hacer lo que saben cada vez que deben hacerlo.

Aunque intuitivamente cueste aceptarlo, esa no es la Ley de la Vida. Los fenómenos biológicos sólo parecen ocurrir cuando *pueden* tener lugar. De hecho, siempre será posible adjudicarle a cualquier fenómeno esperable una mayor o menor chance de ocurrir o no en un determinado momento y lugar, y en determinadas circunstancias, mediante el cálculo de probabilidades. Pero esto no nos debería generar la ilusión de que, de esa forma, podríamos calificar y hasta cuantificar ese ‘poder ser’. Podríamos incluso recoger evidencias científicas de esa posibilidad predictiva, y hasta sería deseable que lo hiciéramos (¡precisamente, eso es lo que intentamos los investigadores todos los días!). Esas predicciones pueden cumplirse de un modo más o menos satisfactorio. Sin embargo, la ‘realidad subyacente’ a la observación pareciera consistir en que cada vez que una estructura biológica accede a un estado estable al nivel de su organización molecular, sólo por esa razón *queda inmediatamente abierta a cambios que no están sujetos a priori a ninguna predicción calculable*. Expliquémoslo mejor con un ejemplo:

Podemos graficar bastante exactamente la curva que predice la frecuencia de desintegración de los átomos de cualquier radioisótopo (como el I^{131}) durante cierto período de tiempo, y calcular la función exponencial decreciente que mejor la aproxima matemáticamente. Sin embargo, aun conociendo todo eso, *jamás* podríamos señalar *cuál* de los átomos presentes en la masa de ese radioisótopo será *el próximo* en desintegrarse, ni mucho menos *cuándo* lo haría. Ni siquiera podríamos hacerlo si fuéramos capaces de invadir la intimidad cuántica de cada una de las partículas. Esto es importante, porque resulta *igualmente válido para cualquier fenómeno biológico*. Todo lo que podemos decir es que: Si, por alguna razón, el cambio que implica la producción del fenómeno esperado *no puede* ocurrir, *no* lo hará, hasta que *pueda*; y en cuanto *pueda* ocurrir, directamente *ocurrirá*, mal que le pese al observador (el científico), armado de sus esquemas predictivos, que eventualmente podrían inclinarlo causal y probabilísticamente a suponer lo contrario. No importa con qué esquemas mentales explicativos o predictivos más o menos ingeniosos *coincida o no* la manifestación del fenómeno en estudio. Para cualquier fenómeno fisico-químico observable, se cumple siempre que 'poder ser' implica inmediatamente 'ser', y viceversa, ¡Y nadie tiene la menor idea de lo que quiere decir 'poder', aquí!

La Naturaleza cela sus secretos.

Heráclito (S. V a.C.)

b. Respecto de la *capacidad interpretativa del propio observador científico*:

Los datos experimentales, que únicamente pueden provenir de *descripciones, conteos o mediciones* efectuados 'con las manos sucias' (con el beneplácito de Aristóteles y de Bacon), sólo le permiten al observador efectuar *nuevas descripciones (más elaboradas), o bien comparaciones, asociaciones, o correlaciones* efectuadas 'con la cabeza limpia' a partir de esos datos (con el beneplácito de Platón y de Kant)... y *ninguna otra cosa*.

Aunque intuitivamente pareciera que la naturaleza humana diese para más, el Método Científico *no aporta otras* herramientas de trabajo, físicas ni mentales. El investigador sólo puede inferir, a partir de cualquier estudio que efectúe, aún con algún apoyo estadístico, nunca completo, conclusiones siempre relativas, y limitadas a

la clase de descripción, comparación o correlación que hubiera efectuado. Por ejemplo: el científico puede únicamente concluir que alguna característica de la estructura que observó pareció *cambiar*; que alguna variable propia de ella pareció mostrar valores *mayores o menores* que los de otra; que la producción de un cambio en la estructura pareció o no *asociarse* con la de otro cambio, producido en ella misma o en otro lado, *ajustándose* más o menos bien, en algunos casos, a una determinada función matemática. Y esto, que así descrito podría *parecer* mucho, realmente es *muy poco*.

Todavía peor: el investigador siempre está obligado a reconocer que sus hallazgos se verificaron en condiciones más o menos prefijadas y controladas, que en la realidad cotidiana raramente ocurren en forma natural. Y el único culpable de esta limitación es siempre él mismo. De hecho, antes de efectuar cualquier observación, por un lado, el observador debe seleccionar, del campo general de estudio, la clase de componentes que constituirán la o las *unidades de análisis* del trabajo; y, por otro lado, también debe trazar, dentro de múltiples posibilidades, una forma *única* de desafiar el comportamiento de esas unidades de análisis. Es lo que conocemos como el 'modelo' y el 'diseño' del estudio a efectuar. Ambas limitaciones surgen de la necesidad de orientar el estudio *en función del objetivo* buscado, descartando en ambos procedimientos todo el resto de elementos y procedimientos potencialmente investigables con otros fines. Una ventaja de modelizar y diseñar correctamente un estudio es que así se *optimiza la potencia* de sus conclusiones. Pero una desventaja de esa ineludible limitación operacional es la *reducción del campo* de esas conclusiones. Se dice, con toda razón, que

las conclusiones de cualquier estudio nunca podrán ir más allá de las restricciones impuestas por su modelo y por su diseño.

Un repaso de la **Figura A-1** ayudará a comprender este problema fundamental de la Ciencia Experimental.

Proponer, por encima de esas limitaciones, que cualquier resultado observable de un estudio constituya una evidencia en favor o en contra de la existencia 'real' de cosas tales como sistemas, estímulos, respuestas, 'relaciones causales', actividades, modulaciones, tendencias, regulaciones, necesidades, satisfacciones, finalidades, etc.; y, mucho menos aun, 'funciones' (?), suena utópico, y realmente *lo es*. ¿Cuánto

más lo será, entonces, adscribir esa 'realidad' a la del paciente estudiado, y proponer, solamente en base a eso, un diagnóstico, un tratamiento, y criterios válidos de monitoreo?

Lamentablemente, las opiniones soportadas de este modo (aun las derivadas de una estricta 'Medicina basada en evidencias') constituirán siempre *extrapolaciones especulativas, subjetivas*, con mucho de teleológico, que correrán por exclusivo riesgo de quien las proponga. Estas dificultades pueden generar cierta angustia en los clínicos, porque afectan la atención adecuada de sus pacientes. Algunos asemejan esa situación a sentirse colgados en el interior oscuro de una esfera hueca, cuyas paredes se encuentran fuera del alcance de sus brazos (**Figura A-2**).

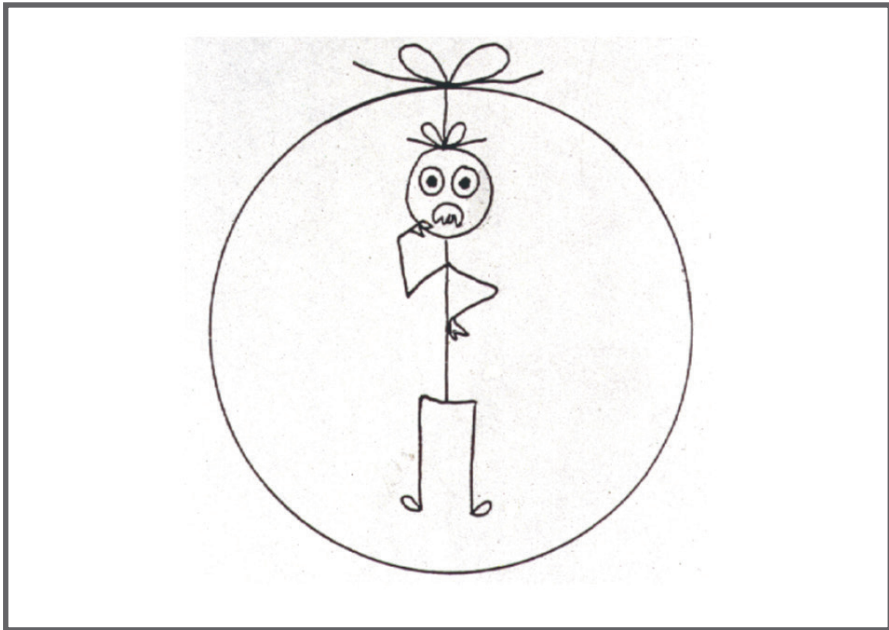


Figura A-2. La angustia del Clínico.

De todos modos, nada le impide al investigador interpretar sus hallazgos experimentales como evidencias 'objetivas' a favor en contra de cualquier proposición, *corriendo con los riesgos referidos*. ¡Justamente eso es lo que todos los investigadores venimos haciendo, para 'salvar las apariencias'! Más aún: los recientes aportes científicos a la mejora de nuestra calidad de vida surgieron *todos* de aplicar únicamente recursos metodológicos de esa clase. En consecuencia,

la única 'salida del problema' que aparentemente tenemos a mano es utilizar las humildes herramientas que nos provee el Método ('manos sucias' *aristotélicas*, y 'cabeza limpia' *platónica*), con eventual recurso al análisis *cartesiano*, y atenernos a las consecuencias. Lo importante es reconocer tanto los recursos como sus limitaciones.

Por supuesto, disponemos de una miríada de recursos, tecnológicos y analíticos, para desarrollar el Método hasta alcanzar alturas siderales. Pero, a los fines que nos ocupan aquí, debemos jerarquizar algunos de los métodos analíticos que más frecuentemente se aplican para interpretar 'con la cabeza limpia' la información que obtenemos 'con las manos sucias'. Aquí adquieren enorme importancia *las matemáticas* como herramienta deductiva propia de la 'cabeza limpia'.

UN VISTAZO CRÍTICO AL RECETARIO ESTADÍSTICO

Entre las aplicaciones matemáticas propias del Método, destaca el análisis de funciones logarítmicas o exponenciales 'naturales', con base en el número e (2,718...), imprescindibles para describir comportamientos naturales, fisicoquímicos y biológicos. Gracias a su descubrimiento, hemos desarrollado ecuaciones muy ingeniosas, que nos han permitido establecer fórmulas razonablemente exactas para describir 'curvas de distribución' de datos naturales o calculados, que de otra manera nunca habiéramos podido obtener. Estas curvas predicen, entre otras cosas, el comportamiento de muchas variables biológicas (distribución de Gauss para variables continuas biológicamente reguladas, y sus derivaciones, la media y la desviación standard; distribución de Poisson para variables discretas, y su derivación, la mediana; etc.), y también el de muchos indicadores estadísticos prácticos (t de Student, F de Fischer, chi cuadrado, coeficiente de correlación r , etc.).

Estos indicadores pueden resultar proporcionales a algunas diferencias o correlaciones observadas entre muestras de valores de esas variables, y por eso solemos adjudicarles cierto valor predictivo. Y de eso derivamos una idea de la *confiabilidad* con que podemos proponer esas diferencias o asociaciones, porque su cálculo contempla, de alguna manera, la variación calculable (variancia) de los datos analizados, y el número n de observaciones efectuadas para recogerlos.

De cualquier modo, la confiabilidad de cualquier inferencia estadística sólo puede evaluarse mediante procedimientos especiales, entre ellos los que llamamos 'tests de hipótesis'. Los tests de hipótesis son ingeniosos, pero requieren aceptar *a priori* ciertos *supuestos a riesgo del operador*. Atento a que estos tests son ampliamente aplicados en investigaciones clínicas osteológicas corrientes, corresponde analizar algunas de sus propiedades y limitaciones.

Un test de hipótesis consiste en *dar por supuesto, a priori*, que la diferencia o la asociación investigadas realmente *no existen en absoluto* (hipótesis nula, H_0), y desafiar esa H_0 contra su hipótesis alternativa opuesta, es decir, que tal asociación *existe* (H_1). Para responder a ese desafío, se aprovecha la distribución calculable, ya establecida, de los valores de los indicadores obtenibles para estudios de diferencias o asociaciones entre muestras de valores de variables con variancias también conocidas, para casos en los cuales no fuera esperable la ocurrencia de *ninguna* diferencia ni asociación. Obviamente, los valores de los indicadores obtenidos analizando datos de muestras que no tuvieran por qué diferir, tenderán a ser pequeños; pero no obligadamente cero, porque las muestras naturales nunca carecerán de variancia. Lo que ocurre es que, cuanto H_1 es cierta, a *mayores* valores posibles del indicador calculado para la observación efectuada les corresponden *menores* probabilidades de ocurrencia.

Basadas en estas características, existen tablas prácticas que, a partir del valor del indicador calculado con los datos de un experimento dado al cual se aplica el test (que *sí pueden* mostrar diferencias o asociaciones), y también del número n de valores determinados, permiten obtener directamente un valor de probabilidad, P . El valor de P , inverso siempre al del indicador determinado, expresa la probabilidad, de 0 a 1, de que, en *otro* experimento efectuado *con igual modelo y diseño* que el que se está analizando, y respetando *los mismos supuestos teóricos* respecto de H_0 y H_1 , se pueda obtener un valor del indicador *mayor* que el observado. En consecuencia, a menores valores de P , más derecho tendrá el experimentador de sospechar que su indicador resultó 'suficientemente alto' como para seguir proponiendo que la diferencia o la asociación buscadas *no existan*, en las condiciones de análisis planteadas. Ese es el único recurso de que él dispone para *empezar a confiar*, tanto más cuanto menor haya resultado la P , en que la diferencia o la asociación *parecen existir*, aunque sólo sea en las condiciones ensayadas para buscarla, y con los debidos recaudos.

En consecuencia, la P obtenida, que, además del indicador, contempla también el número de casos estudiados, expresará el significado *estadístico* (no biológico, ni clínico) de la diferencia o asociación analizada. Por *convención* (léase: ignorancia consensuada), se acepta generalmente que el experimento permitirá 'rechazar H_0 ' y 'aceptar H_1 ' (es decir, proponer la *existencia* de la asociación investigada), con una *confiabilidad creciente*, según se obtengan valores de P progresivamente menores que 0.05 (o sea, que expresen una probabilidad menor del 5% de obtener *indicadores mayores* al observado en el estudio analizado).

No todos los médicos interpretan el valor de P de la misma manera (¡eso indica que muchos deben estar equivocados!). Algunos lo sobreestiman, extrapolando directamente la probabilidad expresada por P al terreno biológico, o clínico. Es importante establecer aquí que, para cualquier test de hipótesis aplicado a comparaciones o a asociaciones, la P tiene, 1. por un lado, el extraordinario valor de ofrecer una base exacta para establecer un criterio de aceptación o rechazo de una proposición con cierto impacto biológico o clínico; pero, 2. por otro lado, también se debe reconocer que

- a. el establecimiento mismo del criterio-límite " $P < 0.05$ " es *subjetivo*;
- b. la diferencia o la asociación evaluada es *matemática*; no biológica, ni clínica;
- c. todo lo anterior es solamente válido para las *condiciones* en que se modelice y se diseñe el estudio a partir del cual se calculará la P ;
- d. el test de hipótesis que la P califica parte siempre del *supuesto a priori* de que la diferencia o la asociación investigadas *no existen en la realidad* (cosa imposible de establecer experimentalmente), y
- e. la probabilidad expresada por la P no tiene ninguna implicación clínica directa; es decir, no se refiere a ningún evento o propiedad investigada por el estudio analizado.

Aun muchos investigadores formados ignoran la real representatividad de las P obtenidas en sus experimentos, que muchos interpretan alegremente como obrando a favor o en contra *de las hipótesis de trabajo* de esos estudios, en vez de meramente discernir *entre H_0 y H_1* . Repitamos, en forma supersimplificada: Esas P indican la probabilidad

(exactamente calculada) de que, *en otros estudios futuros, efectuados de la misma manera y con iguales hipótesis y supuestos*, se puedan observar diferencias o asociaciones matemáticas (no biológicas ni médicas) *más claras* que las obtenidas entre los datos que ya analizamos. ¡Nada menos! Pero *nada más*.

Entre la multitud de tests de hipótesis que se aplican en Investigación Básica o Clínica, destacan los que evalúan el peso estadístico de las *diferencias* observadas entre distintas muestras de datos de una determinada variable biológica (*t* de diferencias, *t* para datos apareados, análisis de la variancia, chi cuadrado, etc.), y los que califican el grado de *asociación* existente entre los valores de dos o más variables medidas en los mismos individuos (análisis de correlación y de regresión, etc.), tanto para muestras de datos continuos (producto de mediciones) o discretos (producto de conteos o proporciones).

Una de las aplicaciones más atractivas de estos tests para el investigador es la *evaluación de relaciones causales*. Dentro del interés de nuestro libro, conviene analizar las *asociaciones entre variables biológicas* (ver **Introducción**) que pueden evaluarse mediante los análisis de correlación, simple y múltiple.

La asociación entre estímulos y respuestas puede analizarse mediante *gráficas de correlación o de regresión*. Por convención, los valores del estímulo (variable determinante) se representan en el eje de abscisas (*x*), y los de la que se *interpreta* que constituye la respuesta (variable determinada) se representan en el eje de ordenadas (*y*).

El comportamiento de esas curvas puede ser aproximado por funciones matemáticas diversas ('funciones biológicas'), generalmente de tipo exponencial (raramente las relaciones biológicas respetan funciones lineales), que pueden adoptar formas más o menos complejas, como este libro ejemplifica ampliamente. La relación *matemática* observada puede o no corresponder a una *relación funcional biológica* entre el estímulo y la respuesta, que puede o no sugerir una asociación 'causal'; pero esta extrapolación, que involucra el riesgo de 'espuricidad', corre por cuenta y riesgo del observador.

La variancia de los datos alrededor de las curvas, aunque puede resultar estadísticamente 'incómoda' a la hora de calcular significados,

puede también resultar *útil* para indagar sus causas, por sugerir la participación de algunos factores *predisponentes, condicionantes o determinantes* de respuestas más o menos intensas, que no fueron tomados en cuenta en los análisis. Esa eventual participación (descrita estadísticamente por los 'coeficientes de determinación', R^2) debe ser analizada en estudios adicionales, con modelos y diseños adaptados a las correspondientes hipótesis de trabajo. Debería demostrarse que la *variación provocada* en la intensidad del estímulo (x) evoca respuestas (y) *proporcionadamente* estimuladas o inhibidas, idealmente a lo largo de los *rangos completos* de intensidad de los estímulos y respuestas.

Las gráficas obtenidas en análisis de correlación o de regresión ejemplifican claramente el empleo combinado del trabajo 'a manos sucias' de recolección de datos (expresado por los *puntos* que representan los pares de valores observados para cada unidad de análisis estudiada), y del trabajo 'a cabeza limpia' (expresado por la *curva* que representa el cálculo de la correlación o la regresión, que se ajusta *matemáticamente* a esos puntos en la gráfica). Cuando los datos de ambas variables, determinada (y) y determinante (x), muestren valores continuos y respeten una distribución 'normal' o *gaussiana*, la mayor o menor dispersión de los puntos alrededor de la curva se puede evaluar *matemáticamente* (no *fisiológicamente*) calculando el *coeficiente de correlación* r , que varía entre -1 y $+1$. El signo del coeficiente r define el carácter positivo o negativo de la eventual asociación, y su valor absoluto evalúa groseramente el grado de esa asociación.

Sin embargo, el coeficiente r no define, *per se*, la *probabilidad de existencia* de la asociación estudiada, ni la misma razonabilidad de su proposición como tal. La *razonabilidad* de la propuesta analítica corre por cuenta del observador (es decir: *¡nada podemos hacer para mejorarla!*). Pero el *poder del análisis* efectuado, en cualquier caso, crece con el número n de pares de valores analizados (que quizá *sí* podría mejorarse).

La aplicación del test de hipótesis, en este caso, *supone, a priori*, que la asociación investigada *no existe en absoluto* (hipótesis nula, H_0), y luego desafía esa H_0 contra su opuesta: que tal asociación *existe* (H_1). El valor de P obtenido para el test indicará la probabilidad de que, efectuando otro estudio, idéntico en modelo y diseño al analizado,

obtenemos un valor de r mayor al ya observado, y siempre a partir del desafío del supuesto original de *que H_0 es la hipótesis válida*. Inferir de esta información que la asociación investigada 'existe', o 'tiene alto significado biológico o médico', corre, de nuevo, por cuenta del observador. El aporte del test de hipótesis consiste (nada más, pero *nada menos*) en evaluar *hasta qué punto la asociación matemática analizada puede proponerse en forma confiable, a partir de las condiciones de desafío provistas por el modelo y el diseño del estudio*. Eso es precisamente lo que estima r , dando lugar, además a una serie de aplicaciones complementarias del análisis. Podemos decir que:

- El cuadrado del coeficiente r , indicado por convención como R^2 multiplicado por 100 para expresarlo como porcentaje (*coeficiente de 'determinación'*), evalúa la *proporción* de la variación de la variable dependiente (y) que puede *matemáticamente* explicarse por la variación de la variable independiente (x). El observador puede, a *su entero riesgo*, interpretar un valor alto de R^2 como evidencia de una posible *relación causal* entre estímulo (x) y respuesta (y), en las condiciones ensayadas.

- La magnitud de la repercusión de una variación dada de la variable determinante sobre la variación de la variable determinada (es decir, cuánto aumentará o disminuirá concretamente el propuesto efecto, por cada unidad de incremento del propuesto estímulo) puede evaluarse calculando el *coeficiente de regresión*, b , que representa la *pendiente* de la curva para cada valor de la variable determinante que se considere, dentro del rango de x estudiado.

- La dispersión de los puntos alrededor de la curva de regresión se puede evaluar calculando su *variancia*, y ésta se puede representar mediante *intervalos fiduciales* de variación, representables mediante franjas de la gráfica paralelas a la curva. En la práctica, se suele adjudicar a cada banda un ancho igual al de un *desvío estándar* ($1 DS$) de la distribución de los puntos respecto de la curva, por encima o por debajo de la misma (*Z-scorización* de la curva). Esto permite comparar pares de valores de las variables estudiadas obtenidos en estudios similares, o en individuos particulares, tomando la gráfica *Z-scorizada* como referencia.

- Existen métodos de análisis 'multivariados', que permiten analizar

los grados de correlación individuales entre una variable dependiente y *dos o más variables independientes*, que podrían proponerse como 'determinantes causales' para un mismo efecto; pero que también se haya observado, o se pueda proponer, que *interactúen entre sí*. Entre estos análisis figura el test de *correlación múltiple*, que permite evaluar el grado individual de participación de la variación de dos o más variables determinantes (x_1, x_2 , etc.) como factores causales de la variación de una misma variable determinada (y). El análisis provee dos clases de coeficientes de correlación:

- un *coeficiente global* (simbolizado R^2), cuya correspondiente P califica el grado de asociación general observado entre todas las variables independientes seleccionadas y la variable dependiente (modelo *global* del análisis), y

- *coeficientes parciales o individuales* (simbolizados r_i), que evalúan el grado particular de asociación entre cada variable independiente y la dependiente, estimado por separado, pero 'contemplando' la influencia proveniente de las demás variables independientes.

Se pueden calcular los porcentajes de *poder determinante* de la variación de la variable dependiente que *corresponderían* a cada una de las variables independientes *incluidas en el modelo*, supuesto que *no hubiera otras* (!). También se pueden *combinar datos* de distintas variables independientes en cada caso en forma de índices. Obviamente, la aptitud de este método para establecer relaciones causales no depende de la naturaleza de las asociaciones estudiadas, sino de la *sagacidad del investigador* para seleccionar variables representativas de los determinantes que se desea evaluar en cada instancia de análisis.

Lamentablemente, en estos como en otros análisis, el observador estará siempre expuesto a *errores de apreciación*. Esto podría ser peligroso si se soslayaran fuentes de variación importantes, y se analizaran en su lugar otras menos significativas, o que no contribuyan causalmente a provocar los efectos observados, pero que, por alguna otra razón, *variaran* también en *asociación indirecta* con las demás. O también, en casos de correlaciones múltiples, si se seleccionaran variables independientes que *no* estuvieran asociadas *a priori* con la variable dependiente, o entre ellas mismas.

En muchos de estos casos, aun correlaciones muy significativas pueden reflejar asociaciones 'simples'; es decir, 'no-funcionales', que deben considerarse *espurias* ('falsas'; **Figura A-3**). Es fácil eludir esta falacia cuando las variables consideradas determinantes y determinadas son conocidas; pero el observador siempre está expuesto a este error, tanto por chance (mala suerte), como por no darse cuenta (impericia), o aun por mala intención (dolo). Muchas publicaciones osteológicas reportan este tipo de error, derivado de la selección de modelos inadecuados de correlación simple o múltiple, que pueden promover aceptaciones consensuadas inadecuadas de sus conclusiones.

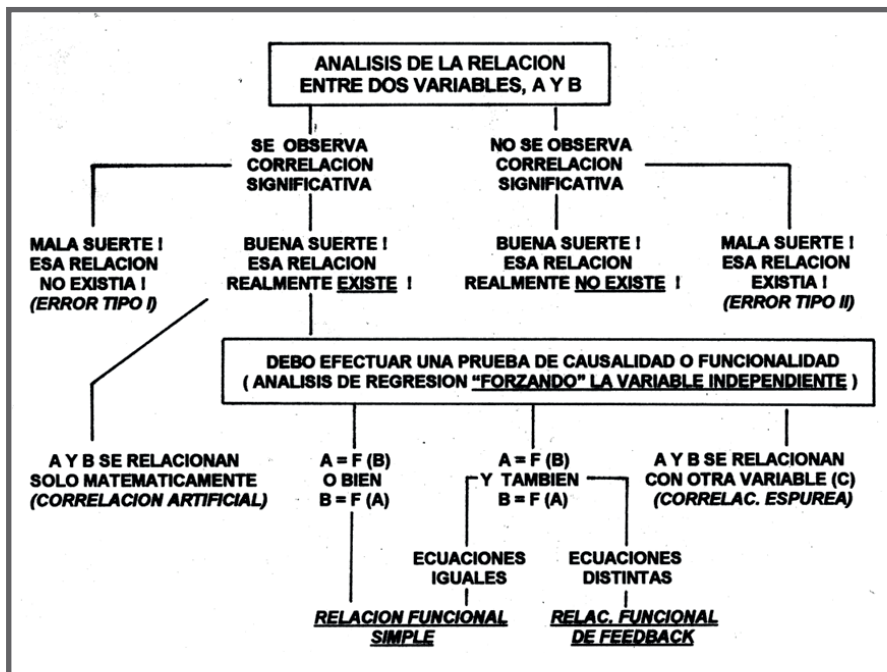


Figura A-3. Evolución de la indagación estadística de 'relaciones causales' aplicando tests de correlación simple.

Una relación espuria refleja una asociación que no está basada en influencias de tipo causal, sino en la intervención de elementos no contemplados en el análisis, pero que pueden contribuir a su resultado. Por ejemplo, una asociación (significativa) entre la cantidad de escuelas y la cantidad de prostíbulos en una ciudad no indica *per se* una relación causal (ni la creación de prostíbulos

estimula la de escuelas, ni viceversa), sino que ambas variables están influidas significativamente por terceros factores, ausentes del análisis, que obran por encima de ellas (como, para el caso, la *cantidad de habitantes* de la ciudad).

La demostración estadística de 'causalidad' requiere no solamente la verificación de una correlación, sino también la constatación de que *una variación inducida expreso* en la variable considerada 'causa' (x) ocasiona *una variación asociada* de la variable considerada 'efecto' (y). En Osteología, análisis inapropiados de relaciones causales han dado lugar a interpretaciones erróneas, como algunas de las analizadas en este libro, con consecuencias clínico-terapéuticas que consideramos *serias*.

EL VERDADERO ALCANCE DE LOS RECURSOS INDUCTIVOS

Las excitantes posibilidades inquisitivas y predictivas de los tests de hipótesis, y de otros procedimientos (métodos Bayesianos, etc.) que no discutiremos aquí, estuvieron también a punto de ilusionar en exceso a los científicos respecto de su capacidad para emitir opiniones 'fundamentadas', antes impensables. Esto se debió a que no se comprendieron bien las limitaciones metodológicas y epistemológicas de esos recursos como herramientas para 'salvar las apariencias' en nuestros intentos de describir la realidad biológica o clínica. Emulando a los ilusos físicos de hace poco más de un siglo, muchos médicos creyeron, y muchos aun creen, que de esa forma se podría explicar, en términos absolutamente confiables, la 'realidad biológica', y hasta la naturaleza misma de la Vida. En realidad, se puede indagar y aprender mucho utilizando métodos estadísticos como éstos, aplicados al análisis de datos biológicos, y así creemos estarlo logrando; pero ciertamente *no* hasta ese punto.

Lamentablemente, las restricciones comentadas para los tests de hipótesis nos devuelven cruelmente el problema epistemológico planteado, sólo que redactado en términos diferentes. Recurramos a una parodia para explicarlo: Imaginemos por un momento la voz del Creador, actualizándonos 'desde arriba' su opinión sobre nuestra situación, después de haberse dignado leer, como 'Divino Árbitro', nuestro último *paper*:

--'Oye, Hijo: Veo que has obtenido ya una 'buena P' (muy baja) para la diferencia o la correlación que buscabas. ¡Bien! Estás autorizado a confiar en ese resultado. Pero piensa ahora un poco más en la peregrina clase de modelo y de diseño que habías adoptado para planificar el estudio de donde obtuviste esa P (¡suponiendo a priori la validez de la hipótesis opuesta, como si la realidad fuera tuya de antemano, pobre estúpido!), y califica luego sinceramente la idoneidad de esa investigación para haber 'verificado' la hipótesis de trabajo que propusiste. Si, luego de eso, esgrimiendo tu mundana P, insistes en tu conclusión porque aun crees en tí mismo... '¡te falta bastante!'. Pero vas bien, Hijo. Al fin y al cabo, así te armé Yo... ¡Sigue adelante, por ese mismo camino...! (Pobrecito: No tienes otro)'.

Don Antonio Machado, también desde arriba, completaría gustoso el mensaje: *"En realidad, no hay camino; se hace camino al andar"*.

Que las cosas no resultan tan simples en las Ciencias Biológicas, parece reflejarlo la millonaria cantidad de trabajos científicos que acumulan evidencias en pro y en contra de montañas de hipótesis, cuya 'verificación' se adopta inmediatamente como base para establecer, 'por consenso' (*mintamos todos, y entonces será verdad*), cientos de criterios fisiopatológicos, diagnósticos, o terapéuticos. El Nobel de Física Henry Poincaré fue muy gráfico al respecto, cuando opinó que

'la proposición de que la Tierra gira alrededor del Sol no es más verdadera que la contraria, sino menos complicada de demostrar'.

Y un conocido aforismo dice que

a la Naturaleza no le importa en absoluto que sus abstrusos métodos y procedimientos sean expuestos al Mundo según la mediocridad de los hombres.

En el campo de las Ciencias de la Salud, estos problemas epistemológicos han afectado la comprensión de nociones fundamentales como las de 'fenómeno vital', estructura viviente, organización, naturaleza de la vida, normalidad, enfermedad, causa-efecto, fisiopatología, etiopatogenia, prevención, tratamiento, monitoreo, y otras, con mayor o menor trascendencia según su campo de aplicación teórica o práctica.

Por caso, todos conocemos la dificultad que existe para unificar los criterios que en cada país se aplican para calificar la extracción de un órgano de un donante moribundo como una actitud humanitaria, o como un crimen. Esta dificultad deriva del desconocimiento de lo que significa para una estructura determinada (el órgano, o el individuo), 'haber muerto o no'; y esto, a su vez, deviene del desconocimiento, inadmisibile pero real, de lo que realmente significa 'estar vivo'.

Como reacción a semejante ignorancia, es que hemos propuesto a los lectores algunas nociones novedosas para mejorar nuestra interpretación de las estructuras, las relaciones y los fenómenos *osteológicos*, dentro del concepto de 'manifestaciones vitales'. Y las hemos contrastado con ideas vigentes discordantes, en muchos casos apoyadas por consensos universales. Nuestro objetivo consistió en mostrar que la discordancia es *el camino*. Quizá hayamos podido menguar, de esa forma, la angustia de los clínicos, inculcándoles la esperanza de que tal vez se consiga, por ese camino, *rasgar con las uñas la pared de la esfera* (**Figura A-4**).

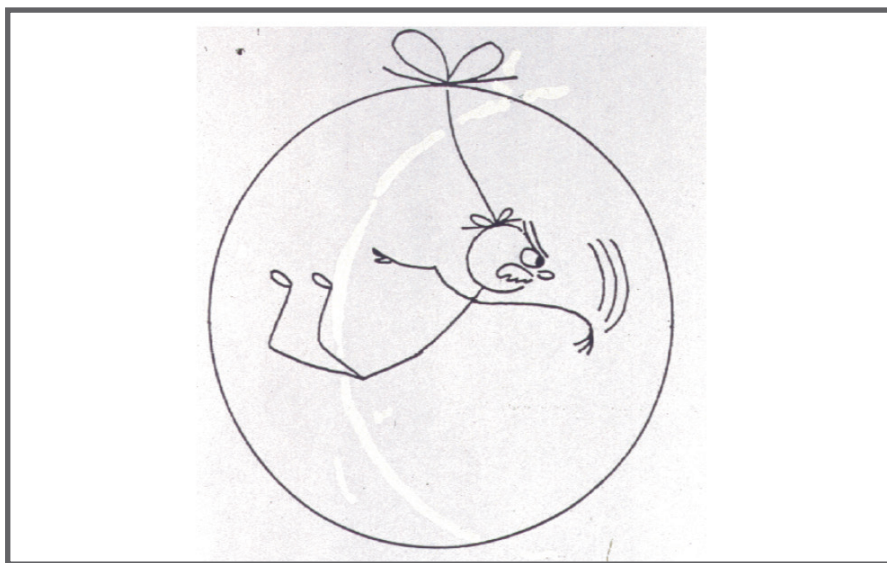


Figura A-4. No todo está perdido.

***El aumento del conocimiento
depende totalmente de la existencia del desacuerdo.***

Karl Popper

FUENTES DE INSPIRACIÓN, DE LECTURA RECOMENDADA

(En casos de trabajos de más de dos autores, se indica el primero de ellos seguido por los que mejor se encuentran representados en las demás referencias, indicándose 'et al' para los restantes.)

- Armitage P, Berry G (eds). *Statistical Methods in Medical Research* (3a Ed). Blackwell, Londres, 1994.
- Bazerque P, Tessler J (eds) - *Método y Técnicas de la Investigación Clínica*. Toray, Buenos Aires, 1982.
- Bottasso O (ed). *Lo Esencial en Investigación Clínica. Una Introducción a las Ciencias Biológicas y Médicas. Homo Sapiens*, Rosario, 2002.
- Bunge M. *Epistemología*. Ariel, Barcelona, 1983.
- Bunge, M. *La Ciencia, su Método y su Filosofía. Nueva Imagen*, México, 2012.
- Cohen J. *Mission improbable: A concise and precise definition of P-value*. ScienceNOW Daily News (Internet), October 30th, 2009.
- Good P, Hardin J (eds). *Common Errors in Statistics and How to Avoid Them*. Wiley, Hoboken (NJ), 2003.
- Hirsch R, Riegelman R (eds). *Statistical First Aid. Interpretation of Health Research Data*. Blackwell, Cambridge (MA), 1992.
- Källén A (ed). *Understanding Biostatistics*. Wiley, Chichester (UK), 2011.
- Lewontin R. *The analysis of variance and the analysis of causes*. *Am J Hum Genet* 26; 400, 1974.
- Mayr E. *Cause and effect in Biology. Kinds of causes, predictability, and teleology are viewed by a practicing biologist*. *Science* 13; 1501, 1061.
- McNamee R. *Regression modelling and other methods to control confounding*. *Occup Environ Med* 62; 500, 2005.
- Moroney M (ed). *Facts from Figures*. Penguin, Harmondsworth (UK), 1951 [**Hechos y Estadísticas. Eudeba, BsAs, 1978**].
- Motulsky H (ed). *Intuitive Statistics*. Oxford Univ Press, Oxford (NY), 1995.
- Nguyen T, Rivadeneira F. *New guidelines for data reporting and statistical analysis: Helping authors with transparency and rigor in research*. *J Bone Miner Res* 34; 1981; 2019.
- Russell B. *Wisdom of the West*. Aldus Books, Londres, 1960 [**La sabiduría de Occidente. Aguilar, Madrid, 1962**].
- Riggs D (ed). *The Mathematical Approach to Physiological Problems*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1963.
- Wilmoth S (ed). *Perspectives in Kinanthropometry. Human Kinetics, Champaign (IL), 1984*.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.



'De izquierda a derecha: Hans Schiessl, Webster SS Jee, Harold M Frost, JLF, Georg Jaworski – Sun Valley (ID, USA), 1971'.

**QUE LA CIENCIA NO MUERA NUNCA
(aunque a veces la atendamos en camiseta)
Sun Valley (ID, USA), 1997**

REFERENCIAS DE PRODUCCIÓN PROPIA

A. PUBLICACIONES EFECTUADAS FUERA DEL ÁMBITO IBEROAMERICANO

1. *The effect of insulin on bone resorption.* Puche R, Romano M, Ferretti JL (Fac. de Medicina, UNR, Rosario). *Calcified Tissue Research (USA, luego 'Calcified Tissue International')* 12: 8-15, 1973

2. *The effect of galactose on bone metabolism.* Ferretti JL, Locatto M, Savino D, Puche R. (Fac. de Medicina, UNR, Rosario). *Calcified Tissue Research (USA, luego 'Calcified Tissue International')* 14: 169-175, 1974.

3. *Hypostenuria and nephrocalcinosis in rats chronically fed leaves of Solanum glaucophyllum.* Puche R, Fernández M, Locatto M, Ferretti JL, Valenti J (Fac. de Medicina, UNR, Rosario). *International Research Communication System), Medical Sciences (USA)* 3: 125, 1975.

4. *The effect of long-term feeding of Solanum glaucophyllum to growing rats on Ca, Mg, P and bone metabolism.* Puche R, Locatto M, Ferretti JL, Fernández M, Orsatti J, Valenti J (Fac. de Medicina, UNR, Rosario). *Calcified Tissue Research (USA, luego Calcified Tissue International)* 20: 105-119, 1976.

5. *The intestinal handling of calcium as affected by cortisol. Effect of dietary calcium supplements.* Ferretti JL, Bazán J, Alloatti D, Puche R (Fac. de Medicina, UNR, Rosario). *Calcified Tissue Research (USA, luego Calcified Tissue International)* 25: 1-6, 1978.

6. *Effect of cholecalciferol, 25(HO)cholecalciferol and 1,25-(HO)₂-cholecalciferol on the mechanical properties of femurs of rachitic chicks fed a P-deficient diet.* Ferretti JL, Audisio E, Tessaro R, Galassi C, Masoni A, Puche R (Fac. de Medicina & Fac. de Bioquímica, UNR, Rosario). *Nutrition Reports International (USA)* 29(1): 213-216, 1984.

7. *Long-term effects of high or low Ca intakes and of lack of parathyroid function on rat femur biomechanics.* Ferretti JL, Tessaro R, Audisio E, Galassi C (Fac. de Bioquímica, UNR, Rosario). *Calcified Tissue International (USA)* 37(6): 608-612, 1985.

8. *Dose-response curves of cholecalciferol effects on biomechanical properties of rachitic chick femurs.* Audisio E, Ostera D, García Véscovi E, Ferretti JL (Fac. de Bioquímica, UNR, Rosario). *Nutrition Reports International (USA)* 32: 1139-1144, 1985.

9. *Biomechanical performance of diaphyseal shafts and bone tissue of femurs from protein-restricted rats.* Ferretti JL, Tessaro R, Delgado C, Bozzini C, Alippi R, Barceló A (CEMFoC/UNR, Rosario; Fac. de Odontología, UBA). *Bone & Mineral (Amsterdam, luego 'Bone')*: 4(4): 329-341, 1988.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

10. Biomechanical effects of the full range of useful doses of (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) on femur diaphyses and cortical bone tissue in rats. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Montuori E, Roldán E, Pérez Lloret A (CEMFoC/UNR; Rosario, Gador SA, Bs.As.). *Bone & Mineral* (Amsterdam. luego 'Bone') 11(1): 111-122, 1990.

11. Urinary saturation among phosphate-treated children with hypophosphatemic rickets. Sánchez A, González A, Ferretti JL, Menichini A, Carretto H. (Grupo de Estudios de Litiasis e Inst. de Endocrinología, Rosario). *The Lancet* (Londres) 338: 521-22, 1991.

12. Biphasic dose-response curves of cortisol effects on rat diaphyseal bone biomechanics. Ferretti JL, Vázquez S, Delgado C, Capozza R, Cointry G (CEMFoC/UNR, Rosario). *Calcified Tissue International* (USA) 50(1): 49-54, 1992.

13. Interrelationships between geometric and mechanical properties of long bones from three rodent species with very different biomass. Phylogenetic implications. Ferretti JL, Spiaggi EP, Capozza R, Cointry G, Zanchetta JR (CEMFoC y FaC DE Veterinaria, UNR, Rosario; F.I.M., Bs.As.). *Journal of Bone & Mineral Research* (USA) 7(S2): S423-S425, 1992

14. Protective effects of disodium etidronate and pamidronate against the biomechanical repercussion of betamethasone-induced osteopenia in growing rat femurs. Ferretti JL, Delgado C, Capozza R, Cointry G, Montuori E, Roldán E, Pérez Lloret A, Zanchetta J (CEMFoC/UNR, Rosario; Gador SA y F.I.M., Bs.As.). *Bone & Mineral* (Amsterdam, luego 'Bone') 20(3): 265-276, 1993.

15. Determination of femur structural properties by geometric and material variables as a function of body weight in rats. Evidence of a sexual dimorphism. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Montuori E, Zanchetta J (F.I.M. y Gador SA, Bs.As.). *Bone* (Londres) 14(3), 265-270, 1993.

16. Interrelationships between densitometrical, geometric and mechanical properties of rat femurs. Inferences concerning mechanical regulation of bone modeling. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Zanchetta J (CEMFoC/UNR, Rosario; Gador SA y F.I.M., Bs.As.). *Journal of Bone & Mineral Research* (USA) 8: 1389-1396, 1993.

17. Monophasic dose-response curves of betamethasone on geometric and mechanical properties of femur diaphyses in growing rats. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Delgado C, Zanchetta J (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs.As.). *Bone* (Incorporando 'Bone & Mineral', USA) 16(1): 103-108, 1995.

18. Dexamethasone effects on structural, geometric and material properties of rat femur diaphyses as described by peripheral quantitative computerized tomography (pQCT) and bending tests. Ferretti JL, Gaffuri O, Capozza R, Cointry G, Bozzini C, Olivera M, Zanchetta J, Bozzini C (CEMFoC/UNR, Rosario; Fac. de Odontología, UBA). *Bone* (USA) 16(1): 119-124, 1995.

19. Effects of large doses of olpadronate (dimethyl-pamidronate) on mineral density, cross-sectional architecture, and mechanical properties of rat femurs. Ferretti JL, Mondelo N, Capozza R, Cointry G, Zanchetta J, Montuori E (CEMFoC/UNR, Rosario; Gador SA y F.I.M., Bs.As.). *Bone* (USA) 16(4S), 285S-293S, 1995.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

20. *The mechanical properties of bone materials in relation to the design and function of prehistoric tools from Tierra del Fuego (Argentina).* Scheinsohn V, Ferretti JL (Asoc. de Invest. Arqueológicas, UBA; CEMFoC/UNR, Rosario). *Journal of Archaeological Science* (Londres) 22: 711-717, 1995.

21. *Tomographic (pQCT) and biomechanical effects of hPTH(1-38) on chronically immobilized or overloaded rat femurs.* Capozza R, Ferretti JL, Ma Y, Meta M, Alippi R, Zanchetta J, Jee W (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs.As.; Radiobiology Division, Univ. of Utah, USA). *Bone (USA)* 17(4S): S233-S239, 1995.

22. *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.* Ma Y, Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Alippi R, Zanchetta J, Jee W (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs.As.; Radiobiology Division, Univ. of Utah, USA). *Bone (USA)* 17(4S): S321-S328, 1995.

23. *Perspectives of pQCT technology associated with biomechanical studies in skeletal research employing rat models.* Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs.As.). *Bone (USA)* 17(4S): 353S-364S, 1995.

24. *Intravenous olpadronate restores ovariectomy-affected bone strength. A mechanical, densitometric and tomographic (pQCT) study.* Cointry G, Mondelo N, Zanchetta J, Montuori E, Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M. y Gador SA, Bs.As.). *Bone (USA)* 17(4S): S373-S378, 1995.

25. *Perspectives on osteoporosis research: Its focus and some insights from a new paradigm (Editorial).* Ferretti JL, Frost HM, Gasser J, High W, Jee W, Jerome C, Mosekilde L, Thompson D (CEMFoC/UNR, Rosario; Southern Colorado Clinic, Pueblo, USA; Sandoz, Basilea, Suiza; Univ. of Minnesota, USA; Univ. of Utah, USA; Bowman Gray Sch. of Medicine, USA; Univ. of Aarhus, Dinamarca; Pfizer Co, USA). *Calcified Tissue International (USA)* 57(6): 399-404, 1995.

26. *Effects of bisphosphonates on bone biomechanics.* Ferretti JL (CEMFoC/UNR; IDIM/FIM, Bs.As.). Cap 14 en: *Bisphosphonate on Bones.* Bijvoet O, Canfield R, Fleisch H, Russell R (eds), pp.211-229. Elsevier, Amsterdam, 1995.

27. *Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for the non-invasive assessment of rat femur bending strength.* Ferretti JL, Capozza RF, Zanchetta J (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs.As.). *Bone (USA)* 18(2): 97-102, 1996.

28. *Noninvasive Bone Strength Index as analyzed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT).* Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J (CEMFoC/UNR; IDIM-FIM, Bs.As.; Stratec GmbH, Pforzheim, Alemania). En: *Paediatric Osteology. New Developments in Diagnostics and Therapy.* Schönau E (ed), pp.141-145. Elsevier, Amsterdam, 1996.

29. *Long-bone biomechanics in mice selected for body conformation.* Di Masso R, Font M, Capozza R, Detarsio G, Sosa F, Ferretti JL (CEMFoC e Inst de Genética Experimental, Fac. de Medicina, UNR, Rosario). *Bone (USA)* 20(6): 539-545. 1997.

30. *Noninvasive assessment of bone architecture and biomechanical properties in*

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

animals and humans employing pQCT technology. Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario). *Journal of the Japanese Society of Bone Morphometry (Tokyo - Luego 'Journal of Bone & Mineral Metabolism')* 7: 115-125, 1997.

31. Biomechanical properties of bone. Ferretti JL (CEMFoC/UNR). Cap.8 en: *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Genant H, Guglielmi G, Jergas M (eds), pp.143-161. Springer, Berlin, 1997.

32. Design and function of prehistoric tools of Tierra del Fuego (Argentina) as related to the mechanical properties of bone materials utilized in their manufacture. Scheinsohn V, Ferretti JL (AIA/UBA/CONICET; IDIM/FIM, Bs. As.). En: *Biological, Chemical and Mechanical Alteration of Bone*. Hannus L, Rossum L, Winham R (eds), pp.65-75. Augustana College Press, Hot Springs (SD, USA), 1997.

33. Some roles of mechanical usage, muscle strength, and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research (Editorial). Frost HM, Ferretti JL, Jee W (Southern Colorado Clinic, Pueblo, USA; CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs. As.; Radiobiology Division, Univ. of Utah, USA). *Calcified Tissue International (USA)* 62: 1-7, 1998

34. On new opportunities for absorptiometry (Editorial) Ferretti JL, Schiessl H, Frost HM (CEMFoC/UNR, Rosario; Stratec GmbH, Pforzheim, Alemania; Southern Colorado Clinic, Pueblo, USA). *Journal of Clinical Densitometry (USA)* 1(1): 41-53, 1998.

35. 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. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, García S, Plotkin H, Alvarez Filgueira M, Zanchetta J (CEMFoC/UNR, Rosario; Centro de Estudios Metabólicos y Endocrinos, Santa Fe; F.I.M., Bs. As.). *Bone (USA)* 22(6): 683-690, 1998.

36. Olpadronate: a new amino-bisphosphonate for the treatment of medical osteopathies. Roldán E, Pérez Lloret A, Ferretti JL (Gador SA, Bs.As.; CEMFoC/UNR, Rosario). *Expert Opinion on Investigational Drugs (USA)* 7(9): 1521-1528, 1998

37. The role of muscles in the mechanical adaptation of bone. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J, Wilhelm G (IDIM/FIM; Stratec GmbH, Pforzheim, Alemania). En: *Advances in Osteoporosis, Vol 1*. Lyritis G (ed), pp.53-62. Hylonome, Atenas, 1998.

38. Influence of age and sex in serum osteocalcin levels in thoroughbred horses. Chiappe MA, González G, Fradinger E, Iorio G, Ferretti JL, Zanchetta J (Fac. de Veterinaria, UBA y F.I.M., Bs. As.). *Archives of Physiology & Biochemistry (Holanda)* 107(1): 50-54, 1999.

39. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for evaluating structural and mechanical properties of small bone. Ferretti JL (CEMFoC/UNR; IDIM/FIM). Cap 26 en *Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface*. An Y, Draughn R (eds), pp.385-406, CRC Press, Boca Raton, USA, 1999.

40. Densitometric and tomographic analyses of musculoskeletal interactions in humans. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Capiglioni R, Roldán E, Giménez C, Zanchetta J (CEMFoC/UNR, Rosario; pQCT-Biociencia y F.I.M, Bs. As.). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Basilea)* 1(1): 18-21 y 31-34, 2000.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

41. How do anti-osteoporotic agents prevent fractures? (Introduction to a Symposium) Roldán E, Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario; pQCT-Biociencia y Gador SA, Bs. As.). *Bone (USA)* 26(4): 393-396, 2000.

42. Muscle-bone relationships in the human spine as assessed by pQCT. Capiglióni R, Roldán E, Cointry G, Capozza R, Giménez C, Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Fac de Veterinaria, UBA, Fac de medicina, USal, y F.I.M., Bs. As.). En: *Proceedings of the International Congress of Radiology, Monduzzi, Roma, pp.23-27, 2000.*

43. Analysis of biomechanical effects on bone and on the bone-muscle interactions in small animal models. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Capiglióni R, Chiappe MA (CEMFoC/UNR, Rosario; Fac de Veterinaria, UBA y F.I.M., Bs.As.). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Basilea)* 1(3): 263-274, 2001.

44. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. Schneider P, Reiners C, Cointry GR, Capozza RF, Ferretti JL (Klinik für Nuklearmedizin, Univ. de Würzburg, Alemania; CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs. As.). *Osteoporosis International (Lyon)*, 12(8): 639-646, 2001.

45. Postmenopausal changes in the distribution of the volumetric BMD of cortical bone. A pQCT study of the human leg. Roldán E, Capiglióni R, Capozza R, Cointry G, Ferretti JL (F.I.M., Bs. As.; CEMFoC/UNR, Rosario). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Basilea)* 2: 157-162, 2001.

46. Dynamics and recovery of morphometrical variables and pQCT-derived cortical bone properties after a short-term protein restriction in maturing rats. Alippi RM, Meta M, Bozzini C, Olivera M, Ferretti JL, Bozzini CE (Fac. de Odontología, UBA; CEMFoC/UNR, Rosario). *Growth, Development & Aging (USA)* 65: 67-72, 2001.

47. Dual-energy X-ray absorptiometry. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Zanchetta J (CEMFoC/UNR, F.I.M., Bs. As.). Cap 41 en *Skeletal Muscle: Pathology, Diagnosis and Management of Disease*. Preedy VR, Peters TJ (eds), pp.451-458, Greenwich, Londres, 2001.

48. Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R (CEMFoC/UNR). Cap 8 en *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. An YH (ed), CRC Press, Boca Raton (USA), pp.145-167, 2002.

49. Osteopenias and osteoporoses - Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. An overview. Ferretti JL, Frost, HM (CEMFoC/UNR; Southern Colorado Clinic, Pueblo, USA). Cap 11 en *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. An YH (ed), CRC Press, Boca Raton (USA), pp.203-217, 2002.

50. Analysis of the structure and strength of bones in celiac disease patients. Ferretti JL, Mazure R, Tanoue P, Marino A, Cointry G, Vázquez H, Niveloni S, Pedreira S, Mauriño E, Zanchetta J, Bai J (Hosp. 'M Udaondo' y F.I.M., Bs. As.; CEMFoC/UNR, Rosario). *American Journal of Gastroenterology (USA)* 98(2): 382-390, 2003.

51. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. Zanchetta J, Bogado C, Ferretti JL, Wang O, Wilson M, Sato M, Gaich G, Dalsky G, Myers S. (Fac de Medicina,

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

USal, y F.I.M., Bs. As.; Eli Lilly Co, Indianapolis, USA). *Journal of Bone & Mineral Research (USA)* 18(3): 539-543, 2003.

52. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Frost HM (CEMFOC/UNR, Rosario; Southern Colorado Clinic, Pueblo, USA). *Mechanisms of Ageing & Development (Londres)* 124(3): 269-279, 2003.

53. Effects of hypophysectomy and growth hormone replacement on cortical bone structure and biomechanics in rats. Feldman S, Cointry G, Sarrió L, Ferretti JL, Capozza R (CEMFOC/UNR, Rosario). *Bone (USA)* 34(1): 203-215, 2004.

54. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. Cointry G, Capozza R, Negri A, Roldán E, Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; Fac de Medicina, USal, y Gador SA, Bs. As.). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Basilea)* 4(1): 1-11, 2004.

55. Impact of parathyroid status and Ca and vitamin-D supplementation on bone mass and muscle-bone relationships in 208 Belarussian children after thyroidectomy because of thyroid carcinoma. Schneider P, Biko J, Reiners C, Demidchik Y, Drozd V, Capozza R, Cointry G, Ferretti JL (Clinic für Nuklearmedizin, Univ of Würzburg, Alemania; Inst of Radiation Medicine, Minsk, Bielorrusia; CEMFOC/UNR, Rosario). *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes (Mannheim)* 112: 444-450, 2004.

56. A DXA study of muscle-bone relationships in the whole body and limbs of 2,512 normal men and pre- and post-menopausal women. Capozza R, Cointry G, Cure-Ramírez R, Ferretti JL, Cure-Cure C (Univ Metropolitana de Barranquilla, Colombia; CEMFOC/UNR, Rosario). *Bone (USA)* 35: 283-295, 2004.

57. Biomechanical impact of aluminum accumulation in rat cortical bone. Cointry G, Negri A, Ferretti JL (Fac de Medicina, Usal, Bs. As.; CEMFOC/UNR, Rosario). *Journal of Bone & Mineral Metabolism (Tokyo)* 23(1): 15-23, 2005.

58. Novel experimental effects on bone material's properties and the pre- and post-yield behavior of bones may be independent of bone mineralization. Cointry G, Capozza R, Chiappe MA, Feldman S, Meta M, Daniele S, Fracalossi N, Reina P, Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; Fac de Veterinaria, UBA; Department of Radiology, UCSF, San Francisco, USA). *Journal of Bone & Mineral Metabolism (Tokyo)* 23(S): 30-35, 2005.

59. Absorptiometric assessment of muscle-bone relationships in humans. Reference, validation, and application studies. Capozza R, Cointry G, Ferretti S, Feldman S, Reina P, Fracalossi N, Ulla M, Cure-Cure C, Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; CEOM, Córdoba; Univ Metropolitana, Barranquilla, Colombia). *Journal of Bone & Mineral Metabolism (Tokyo)* 23(S): 109-114, 2005.

60. 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. Cure-Cure C, Capozza R, Cointry G, Meta M, Ulla M, Cure-Ramírez P, Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; Univ Metropolitana, Barranquilla, Colombia; Radiology Department, UCSF, San Francisco, USA). *Osteoporosis International (Lyon)* 16: 2095-2106, 2005.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

61. Vertical jumping performance after 90 days bed rest with and without flywheel resistive exercise, including a 180-day follow-up. Rittweger J, Felsenberg D, Maganaris C, Ferretti JL (Manchester Metropolitan Univ, Alsager, UK; CEMFoC, UNR, Rosario). *European Journal of Applied Physiology (Londres)* 100: 427-436, 2007.

62. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause. Capozza R, Cure-Cure C, Cointry G, Meta M, Cure P, Rittweger J, Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario; Univ Metropolitana de Barranquilla, Colombia; Department of Radiology, UCSF, San Francisco, USA; Manchester Metropolitan Univ, Alsager, UK). *Menopause (USA)* 15(5): 1-9, 2008.

63. Bone mass and geometry of the tibia and the radius of Master sprinters, middle- and long-distance runners, race walkers, and sedentary control participants: A pQCT study. Wilks D, Winwood K, Gilliver S, Michaelis I, Kwiet A, Sun L, Ferretti JL, Sargeant A, Felsenberg D, Rittweger J (Manchester Metropol Univ, Alsager, UK; Charité University of Berlin, Alemania; Vrije Universiteit, Amsterdam, Holanda; CEMFoC/UNR, Rosario). *Bone (USA)* 45: 91-97, 2009.

64. 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. Wilks D, Winwood K, Gilliver S, Kwiet A, Sun L, Gutwasser C, Ferretti JL, Sargeant A, Felsenberg D, Rittweger J (Manchester Metropol Univ, Alsager, UK; Charité Univ of Berlin, Alemania; Vrije Universiteit, Amsterdam, Holanda; CEMFoC/UNR, Rosario). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Basilea)* 9(4): 236-246, 2009.

65. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. Capozza R, Feldman S, Mortarino P, Reina P, Schiessl H, Rittweger J, Ferretti JL, Cointry G (CEMFoC/UNR, Rosario; Stratec GmbH, Pforzheim, Alemania; Manchester Metropolitan Univ, Alsager, UK; Inst of Aerospace Medicine (DLR), Colonia, Alemania). *Journal of Anatomy (Londres)* 216: 470-481, 2010.

66. Structural analysis of the human tibia in men with spinal cord injury by tomographic (pQCT) serial scans. Rittweger J, Goosey-Tolfrey V, Cointry G, Ferretti JL (Manchester Metropolitan Univ, Alsager, UK; Inst of Aerospace Medicine (DLR), Colonia, Alemania; Loughborough Univ, Loughborough, UK; CEMFoC/UNR, Rosario). *Bone (USA)* 47: 511-518, 2010.

67. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. Feldman S, Capozza R, Mortarino P, Reina P, Ferretti JL, Rittweger J, Cointry G (CEMFoC y LABOATEM, Fac de Medicina, UNR, Rosario; German Space Center (DLR), Colonia, Alemania). *Medicine & Science in Sports & Exercise (USA)* 44(8): 1580-1588, 2012.

68. Why does a bone break. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G (CEMFoC/UNR, Rosario). *Archives in Osteoporosis (Lyon y USA)* 7(Suppl 1): S128-129, 2012.

69. Mineralization- and remodeling-unrelated improvement of the post-yield properties of rat cortical bone by high doses of olpadronate. Capozza R, Mondelo N, Reina P, Nociolino L, Meta M, Roldán E, Ferretti JL, Cointry G (CEMFoC/UNR, Rosario; Gador SA, BsAs). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Berlín)* 13(2): 185-194, 2013.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

70. *pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass density in the tibiae of healthy sedentary and trained men and women.* Capozza R, Rittweger J, Reina P, Mortarino P, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Cointry G (CEMFOC y LABOATEM, Fac de Medicina, UNR, Rosario; German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Berlín)* 13(2): 195-205, 2013.

71. *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.* Cointry G, Ferretti JL, Reina P, Nocciolino L, Rittweger J, Capozza R (CEMFOC/UNR, Rosario; German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania). *J Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Berlín)* 14(1):29-40, 2014.

72. *Imaging mechanical muscle-bone relationships: How to see the invisible.* Rittweger J, Ferretti JL (German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania; CEMFOC/UNR). *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism (Nueva York & Heiselberg)* 12(2): 66-76, 2014.

73. *Imaging of the muscle-bone relationship.* Ireland A, Ferretti JL, Rittweger J (Manchester Metropolitan Univ, Alsager, UK; CEMFOC/UNR, Rosario; German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania). *Current Osteoporosis Reports* 12(4): 486-495, 2014 (PMID 25095743)

74. *Analysis of the independent power of age-related, anthropometric and mechanical factors as determinants of the structure of radius and tibia in normal adults. A pQCT study.* Reina P, Cointry G, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Rittweger J, Capozza R (CEMFOC/UNR, Rosario; German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Berlin)* 15(1): 10-22, 2015.

75. *Structural differences in cortical properties between upper and lower human fibula as described by pQCT serial scans. A biomechanical interpretation.* Cointry G, Nocciolino L, Ireland A, Hall N, Kriechbaumer A, Ferretti JL, Rittweger J, Capozza R (CEMFOC/UNR, Rosario; German Aerospace Center (DLR), Colonia, Alemania; Metropolitan Manchester Univ, UK). *Bone (USA)* 90(1): 185-194, 2016.

76. *Meagre effects of disuse on the human fibula are not explained by bone size or geometry.* Ireland A, Capozza R, Cointry G, Nocciolino L, Ferretti JL, Rittweger J (Manchester Metropolitan Univ, Alsager, UK; German Aerospace Center (DLR), Colonia, Alemania; CEMFOC/UNR, Rosario). *Osteoporosis International (Londres)*, 28(2): 633-641, 2017.

77. *Markers of bone metabolism during 14 days of bed rest in young and older men.* Buehlmeier J, Frings-Meuthen P, Mohorko N, Lau P, Mazzucco S, Ferretti JL, Biolo G, Pisot R, Simunic B, Rittweger J (Univ de Bonn, Alemania; German Space Center, Colonia, Alemania; Univ Primorska, Koper, Eslovenia; Univ de Trieste, Italia; CEMFOC/UNR, Rosario). *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions (Berlin)* 17(1): 399-408, 2017.

78. *Multiscale approach for the evaluation of bone mineralization in strontium*

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

ranelate-treated diabetic rats. Álvarez-Lloret P, Fernández J, Molinuevo M, Lino A, Ferretti JL, Capozza R, Cortizo A, McCarthy A (Univ de Oviedo, España; LIOMM, Fac de Cs Exactas, UNLP; CEMFoC/UNR, Rosario). *Biological Trace Element Research* (USA), doi.org/10.1007/s12011-018-1322-1, 2018.

79. *Fibula: The forgotten bone - May it provide some insight on a wider scope for bone mechanostat control?* Rittweger J, Ireland A, Lüscher S, Nociolino L, Pilot N, Pisani L, Cointy G, Ferretti JL, Capozza R (CEMFoC/UNR y Centro de Estudios Biomecánicos Osteomusculares (CEBOM), Univ Gran Rosario (UGR), Rosario; School of Healthcare Sci, Manchester Metropolitan Univ, Alsager, UK; German Aerospace Center (DLR), Colonia, Alemania). *Current Osteoporosis Reports* (Suiza), 16(6): 775-778, 2018. doi: 10.1007/s11914-018-0497-x.

80. *Differences in the relation between bone mineral content and lean mass according to gender and reproductive status by age ranges.* Denova-Gutiérrez E, Clark P, Capozza R, Nociolino L, Ferretti JL, Velázquez-Cruz R, Rivera B, Cointy G, Salmerón J (Inst de Salud Pública, Cuernavaca, Hosp. Infantil Federico Gómez, y Fac de Medicina, UNAM, México; CEMFoC/UNR, Rosario). *Journal of Bone & Mineral Metabolism* (Suiza) 37: 749-758, 2019; doi.org/10.1007/s00774-018-0978/8-0.

81. *Differences in cortical structure of the whole fibula and tibia of long-distance runners and untrained controls. Toward a wider insight on mechanostat function.* Lüscher S, Pilot N, Pisani L, Nociolino L, Ireland A, Rittweger J, Ferretti JL, Cointy G, Capozza R (CEMFoC/UNR, Rosario; Unidad de Est Biomecánicos Osteomusculares (UDEBOM-CUADI), UGR, Rosario; Manchester Metropolitan Univ, Alsager, UK; German Aerospace Center (DLR) y Univ of Cologne, Colonia, Alemania). *Frontiers in Endocrinology* (USA) 10: art 833, 2019; doi:10.3389/fendo.2019.00833.

82. *Biomechanical properties of anuran long bones. Correlations with locomotor mode and habitat use.* Vera M, Ferretti JL, Abdala V, Cointy G (Inst de Biol Tropical, UNM/CONICET, Misiones; CEMFoC/UNR, Rosario; Inst de Biodiversidad Neotropical, UNT/CONICET, Tucumán). *Journal of Anatomy* (USA) 236: 1112-1125, 2020, doi: 10.1111/joa.13161, 2020.

83. *Greater maintenance of bone mineral content in male than female athletes, and in sprinting and jumping preserve bone better than endurance running athletes: A longitudinal study of bone strength and geometry in elite master athletes.* Ireland A, Mittag U, Degens H, Felsenberg D, Ferretti JL, Heinonen A, Koltai E, Korhonen M, McPhee J, Mekiavik I, Piasecki J, Pisot R, Radak Z, Simunic B, Suominen H, Wilks D, Winwood K, Rittweger J (CEMFoC/UNR, Rosario; Master Athletic Field Study (TASMAC), Eur Space Agency (DLR), Colonia, Alemania). *Archives of Osteoporosis* (USA) 15: 87-96, 2020. Doi.org/10.1007/s11657-020-00757-w.

84. *S1 Guidelines on bone impairment in spinal cord injury.* Dionnysiotis Y, Kalke Y, Frotzler A, Moosburger J, Trovas G, Kaskani E, Erhan B, Foti C, Papathanasiou G, Ferretti JL, Imamura M, Rapidi AC (HeSCOSPRM Bone & Spinal Injury Working Group). *Journal of Clinical Densitometry* (USA) 24: 490-501, 2021

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

85. *Relation between physical activity, lean body mass and bone mass in a Mexican adult population.* Denova-Gutiérrez E, Rivera-Parédez B, Velázquez-Cruz R, Muñoz-Aguirre P, Ramírez P, Clark P, Ferretti JL, Salmerón J, Cointry G (Inst Nac de Salud Pública, Cuernavaca; Fac de Medicina, UNAM; Inst Mexicano del Seguro Social, y Hosp. Infantil 'F. Gómez', México; CEMFoC/UNR). *Archives of Osteoporosis (USA)* 16(1): 94-104, 2021. doi: 10.1007/s11657-021-00936-3.

85a. *Hind limb muscles influence the biomechanical properties of long bones in frogs.* Vera MC, Ferretti JL, Cointry GR, Abdala V. (Inst de Biol Tropical, UNM/CONICET, Misiones; CEMFoC/UNR, Rosario; Inst de Biodiversidad Neotropical, UNT/CONICET, Tucumán). *Journal of Anatomy (USA)*, doi: 10.1111/joa.13710, 2022.

B - PUBLICACIONES EFECTUADAS EN EL ÁMBITO IBEROAMERICANO

86. *An analysis of an experimental model used in Ca-P metabolism studies: The rat housed in a metabolic cage.* Ferretti JL, Bazán J, Pucho R (Fac de Medicina, UNR). *Medicina (BA)* 36: 83-92, 1976.

87. *Papel del Calcio en la Contractilidad Miocárdica.* Ferretti JL (Fac de Medicina, UNR). Cap.4 en *Fisiopatología de la Insuficiencia Cardíaca.* Guimpel A (ed), pp.36-47. Depto. de Publicaciones, UNR, Rosario, 1986.

88. *Additive effects of dietary protein and energy deficiencies on diaphysis and bone tissue of rat femurs as determined by bending tests.* Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Bozzini C, Alippi R, Bozzini CE (CEMFoC/UNR, Rosario; Fac de Odontología, UBA). *Acta Physiologica, Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana (APPTLA, BA)* 41(2): 253-262, 1991.

89. *Características e indicaciones de la biopsia ósea metabólica.* Vázquez S, Ferretti JL, Negri A, Zanchetta J (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs. As.). *Seminarios de Nefrología (BA)* 5(2): 4-11, 1992.

90. *Biomecánica Ósea y Actividad Física.* Ferretti JL. *Capítulo de Medicina, Ejercicio y Deportes (texto oficial para la Carrera de Especialista en Medicina Deportiva).* Peidro RM (ed), pp. 67-87. Fundación Favaloro, Bs. As., 1996.

91. *Fragilidad ósea: De la Biología Celular a la Fisiopatología.* Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs. As.). *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (BA)* 33(S): 16-17, 1996.

92. *Repercusión de la actividad física sobre la estructura ósea.* Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs. As.). *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (BA)* 33(S): 18-19, 1996.

93. *Efectos de los bisfosfonatos sobre la eficiencia mecánica de esqueletos normales u osteopénicos.* Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Mondelo N, Peluffo V, Chiappe A, Meta M, Alippi R (CEMFoC/UNR, Rosario; F.I.M., Gador SA, y Facs de Odontología y de Veterinaria, UBA, Bs. As.). *Medicina (BA)* 57(S1): 83-92, 1997.

94. *Toxicología preclínica de bisfosfonatos.* Mondelo N, Peluffo V, Parma M, Cointry

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

G, Capozza R, Ferretti JL, Piccinni E, Montuori E. (Gador SA y F.I.M., Bs. As.; CEMFoC/UNR, Rosario). *Medicina (BA)* 57(S1): 93-100, 1997.

95. *Hacia una nueva fisiopatología de las osteopatías fragilizantes (Editorial)*. Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs. As.). *Osteología-Osteology (BA)* 1(1): 30-38, 1998.

96. *Biomecánica ósea*. Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs. As.). Capítulo de *Osteoporosis en Iberoamérica*. Ardilla E, Mautalen C (eds), pp.47-64. Vesalius, Bogotá, Colombia, 2000.

97. *Determinantes estructurales óseos del riesgo de fractura*. Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario). *Osteología-Osteology (BA)* 3(2):262-263, 2000.

98. *Enfoque patogenético original de las diferencias sexuales en las alteraciones óseas de pacientes celíacos*. Ferretti JL, Mazure R, Tanoue P, Matino A, Cointry G, Vázquez H, Niveloni S, Pedreira S, Mauriño E, Zanchetta J, Bai JC (Hosp M Udaondo & IDIM/FIM, Bs. As, CEMFOC/UN, Rosario). *Osteología-Osteology* 3(3): 293-300, 2000.

99. *Biología general de los esqueletos*. Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; F.I.M. y Fac de Medicina, USal, Bs. As.). Cap.1 de *Osteoporosis*. Zanchetta J (ed), pp.3-16. Ed Méd Panamericana, Bs. As., 2001.

100. *Propiedades biomecánicas óseas*. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G (CEMFOC/UNR, Rosario; F.I.M. y Fac de Medicina, USal, Bs. As.). Cap.4 de *Osteoporosis*. Zanchetta J (ed), pp.39-50. Ed Méd Panamericana, Bs. As., 2001.

101. *Determinación no-invasiva de las propiedades biomecánicas óseas*. Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; F.I.M. y Fac de Medicina, USal, Bs. As.). Cap.5-2 de *Osteoporosis*. Zanchetta J (ed), pp.64-72. Ed Méd Panamericana, Bs. As., 2001.

102. *Regulación biomecánica y modulación endocrino-metabólica de la eficiencia estructural ósea*. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R (CEMFOC/UNR, Rosario; F.I.M. y Fac de Medicina, USal, Bs. As.). Cap.6 de *Osteoporosis*. Zanchetta J (ed), pp.73-98. Ed Méd Panamericana, Bs. As., 2001.

103. *Hacia una nueva Osteología*. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Giménez C, Roldán E, Capiglioni R, Zanchetta J (CEMFOC/UNR, Rosario; F.I.M. y Fac. de Medicina, USal, Bs. As.). *Revista Argentina de Medicina (BA)* 2(3): 118-124, 2001.

104. *Análisis tomográfico original de las interrelaciones músculo-hueso en el raquis humano*. Capiglioni R, Cointry G, Capozza R, Roldán E, Giménez C, Ferretti JL (CEMFOC/UNR, Rosario; F.I.M., Bs. As.). *Revista Argentina de Radiología (BA)* 65: 115-125, 2001.

105. *Análisis no-invasivo de la estructura y la resistencia ósea y de las interrelaciones músculo/hueso*. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Capiglioni R, Roldán E, Giménez C, Zanchetta J (CEMFOC/UNR, Rosario; Fac de Medicina, USal y F.I.M., Bs. As.). *Menopausia y Osteoporosis (Caracas, Venezuela)* 3(1): 26-36, 2002.

106. *Interacción entre la nutrición y el control biomecánico de la estructura ósea (minireview)*. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G (CEMFOC/UNR, Rosario). *Revista Chilena de Nutrición (Santiago, Chile)* 30: 107-121, 2003.

107. *Hacia un diagnóstico antropométrico de las osteopenias y un diagnóstico biomecánico de las osteoporosis*. Cointry G, Capozza R, Ferretti J, Frost HM (CEMFOC/UNR,

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

Rosario; Southern Colorado Clinic, Pueblo, CO, USA). *Medicina (BA)* 63: 737-747, 2003.

108. pQCT, uCT, y medición de la microarquitectura ósea. Alcances y utilidad clínica. Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología (BA)* 2(1): 12-15, 2006.

109. Calidad ósea: Propiedades materiales y arquitectónicas de los huesos. Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología (BA)* 2(1): 22-25, 2006.

110. Qué debe entenderse por "calidad ósea" y cómo debe ser evaluada. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Feldman S, Ferretti S (CEMFoC/UNR, Rosario). *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas, UNR (Rosario)* 21(1): 64-49, 2006.

111. ¿Los huesos son estructuras genéticas, metabólicas, biomecánicas, o todo a la vez? (Editorial). Cointry G, Capozza R, Feldman S, Reina P, Grappiolo I, Ferretti S, Mortarino P, Chiappe MA, Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario; Fac de Veterinaria, UBA). *Actualizaciones en Osteología* 5(3): 185-195, 2009.

112. Osteocitos. Ferretti JL. *Revista Argentina de Osteología* 9(2): 28-30, 2010.

113. Estructura, funciones y 'calidad' óseas. Cointry G, Capozza R, Feldman S, Reina P, Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario). Capítulo de Osteoporosis en Iberoamérica (2ª Ed). Ardila E, Mautalen C, Jiménez C (eds), pp.33-71. Manual Moderno, México DF (México), 2012.

114. Importancia del entorno mecánico en la determinación biológica de la estructura ósea. Actualización del tema y análisis piloto de datos de individuos sedentarios y corredores. Yelin I, Mortarino P, Capozza R, Cointry G, Feldman S, Reina P, Nocciolino L, Ferretti JL (CEMFoC/UNR y Laboatem, Fac de Medicina, UNR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología* 8(2): 86-108, 2012.

115. Osteocitos mirando hacia arriba (o "La estructura ósea vista desde abajo"). Ferretti JL, Cointry G, Capozza R (CEMFoC/UNR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología* 10(1): 45-82, 2014.

116. Cooperación biofísico-bioquímica en el control direccional de la "calidad estructural" ósea (resistencia a la fractura). Capozza R, Nocciolino L, Cointry G, Ferretti JL (CEMFoC/UNR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología* 11 (2): 136-150, 2015.

117. Biomecánica de las fracturas "por stress". Ferretti JL, Nocciolino L, Cointry G, Lüscher S, Capozza R (CEMFoC/UNR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología* 12(1): 35-46, 2016.

118. De la Osteología a la Osteomiología. Tres décadas de aportes originales continuos al análisis biomecánico osteomuscular. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R (CEMFoC/UNR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología (BA)* 14(2): 125-147, 2018.

119. Evidencia original directa (dinamométrico-tomográfica) de la influencia sitio-específica de la musculatura sobre la estructura ósea. Hacia una concepción más amplia del mecanostato. Nocciolino L, Lüscher H, Pilot N, Pisani L, Mackler L, Cointry G, Ireland A, Rittweger J, Ferretti JL, Capozza R (CEMFoC/UNR y UDEBOM/UGR, Rosario; Manchester Metropolitan Univ, Algabe, UK; German Space Agency (DLR), Colonia, Alemania). *Actualizaciones en Osteología (BA)* 14(3): 178-183, 2018.

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

120. *Demostración original de la interferencia de los efectos modeladores corticales expansivos de un entrenamiento sobre los de otro ulterior (La modelación 'marca el terreno' para la remodelación).* Pisani L, Pilot N, Lüscher S, Mackler L, Nocciolino L, Ferretti JL, Cointry G, Capozza R (CEMFoC/UNR y UDEBOM/UGR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología (BA)* 16(1): 26-34, 2020.

121. *¿A qué pregunta responde 'el hueso'? Una cuestión de direccionalidad estructural y organización biológica (Hueso y huesos, del Big-Bang a la osteoporosis).* Ferretti JL, Pilot N, Pisani L, Lüscher S, Mackler L, Cointry G, Capozza R (CEMFoC/UNR y UDEBOM/UGR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología (BA)* 16(1): 47-66, 2020.

122. *Masa, calidad, direccionalidad. ¿Cuál es la verdadera diferencia entre 'osteopenias' y 'osteoporosis'?* Ferretti J, Nocciolino L, Lüscher S, Mackler L, Beribé S, González r, Pilot N, Pisani L, Cointry G, Capozza R (CEMFoC/UNR y UDEBOM/UGR, Rosario). *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR (Rosario)* 1: 39-57, 2020.

123. *El peroné: Mal alumno, pero buen profesor (Qué tiene prioridad biológica: ¿la integridad, o la supervivencia?).* Ferretti JL, Pisani L, Pilot N, Lüscher S, Nocciolino LM, Mackler L, Cointry G, Capozza R (CEMFoC/UNR y UDEBOM/UGR, Rosario). *Actualizaciones en Osteología (BA)* 17(2): 78-91, 2021.

C - PATENTES Y DESARROLLOS REGISTRADOS

124. *Patente: 'Bone mass anabolic composition' (Patent family). Contiene la sal monosódica del ácido [3-(N,N-dimetilamino)-1-hydroxypropylidén]-bisfosfónico u olpadronato.* Papapoulos S (Leiden, Holanda), Ferretti JL (UNR, Argentina), Labriola R, Mondelo N, Roldán E (Gador, Argentina). *Patente Principal: WO 96/19998. Extensiones a Europa, Sudáfrica, USA, Japón, Australia, Brasil, Canadá y Corea.* International Patent Office, La Haya, Holanda, 1996.

125. *Desarrollo: "Software para el análisis biomecánico no-invasivo del sistema óseo-muscular empleando DEXA ó pQCT".* Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR. *Seleccionado para premio, Exposición "INNOVAR", Categoría "Investigación Aplicada", ID 13318. SECyT/MinCyT, Bs. As., 2012.*

126. *Desarrollo: "Novedoso dispositivo de bajo costo para evaluar aptitudes físicas relacionadas con la estabilidad y la marcha", ID 2019-1842.* Pisani L, Pilot N, González R, Mackler L, Cointry G, Capozza R, Ferretti JL, Lüscher S. *Temáticas I. 'Discapacidad e Inclusión Social' y II. 'Equipamiento Médico', Concurso Nacional INNOVAR 19, SECyT, MinCyT. Catálogo INNOVAR 2019, Bs. As.*

HUESO, HUESOS: Del Big-Bang a la Osteoporosis.

*Un síntoma de que te acercas a una crisis nerviosa
es creer que tu trabajo es tremendamente importante.*

Bertrand Russell
(1872-1970)



CENTRO DE ESTUDIOS DE METABOLISMO FOSFOCÁLCICO (CEMFOC)
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS UNIVERSIDAD
NACIONAL DE ROSARIO



FUNDACIÓN DE INVESTIGACIONES METABÓLICAS (FIM)
BUENOS AIRES 2023

Copyright © 2023 • Todos los derechos reservados