

ACTUALIZACIONES / Review

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

José Luis Ferretti,¹ Nicolás Pilot,² Leandro Pisani,² Sergio Lüscher,¹ Leandro Mackler,¹
Gustavo Roberto Cointry,^{1*} Ricardo Francisco Capozza¹

¹ Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario.

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

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

LOUIS PASTEUR

Resumen

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

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

*E-mail: gcointry@gmail.com



Abstract

TO WHAT QUESTION IS 'BONE' THE ANSWER?

A matter of structural directionality and biological organization

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

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

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

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

Introducción

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

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

en forma *direccional*, es decir, privilegiando una determinada orientación espacial.³

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

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

¿De dónde viene todo? (el enfoque cosmológico)

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

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

Las estrellas primitivas estallaron luego en

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

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

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

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



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

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

Estructura x Organización = Direccionalidad (el enfoque epistemológico)

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

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

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

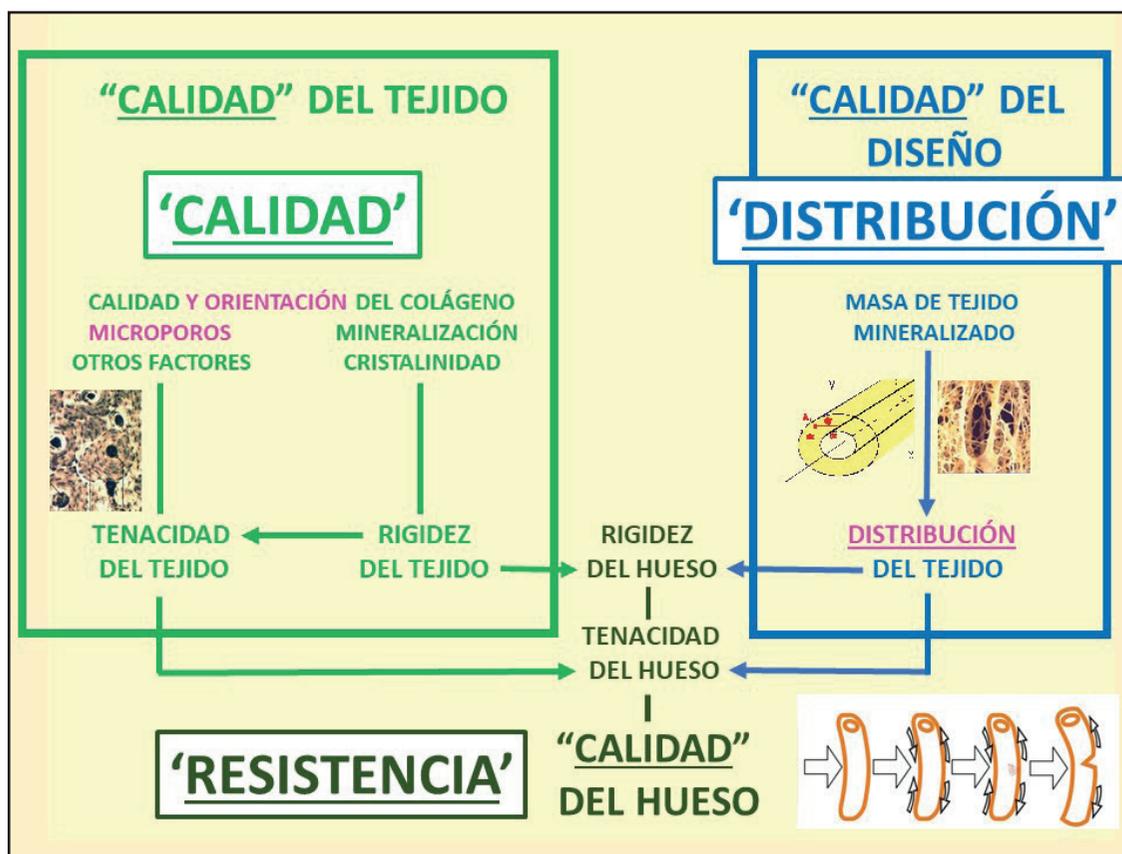


Figura 1. Componentes biológicos de las tres “calidades” óseas: la del tejido (izquierda), la del diseño de cortezas y tramas (derecha) y la del hueso entero (centro, abajo). El esquema de abajo a la derecha expresa la sucesión de las dos propiedades “estructurales” que, combinadas, configuran la “resistencia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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

La influencia mecánica ambiental (el enfoque ecológico)

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

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

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



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

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

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

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

(rigidez y tenacidad ‘del tejido’) resulte orientada en determinadas *direcciones* relativamente privilegiadas por el uso durante el proceso formativo.^{18,19}

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

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

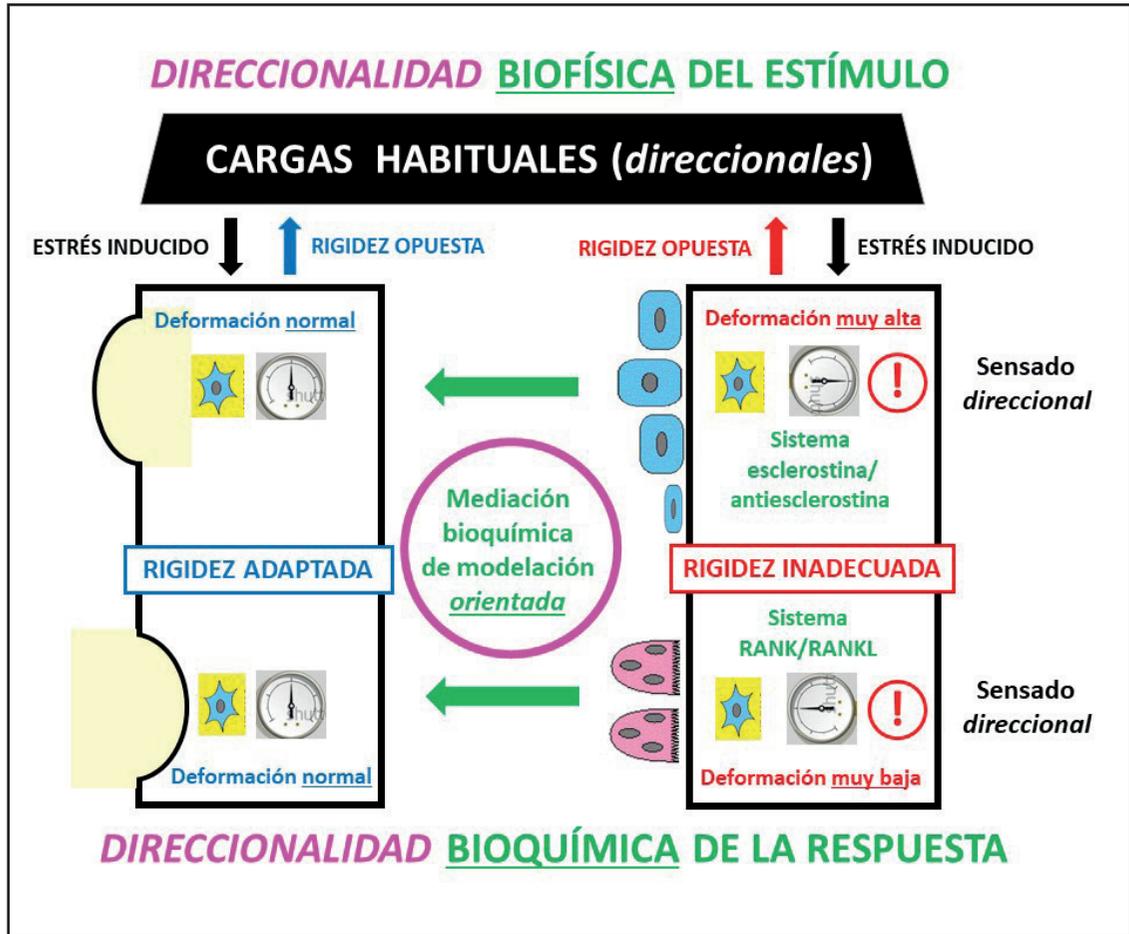


Figura 3a. Esquema del mecanismo de acción elemental del mecanostato óseo. A la derecha se representa la situación-problema en la cual los osteocitos habrían detectado señales de error derivadas de una excesiva (arriba) o insuficiente (abajo) deformación usual del tejido duro, como resultado de una inadecuada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

De esa forma se manifiesta la *organización estructural* de los huesos en sus niveles *tisular y orgánico* de complejidad (Figura 3b), una forma de trabajo tan dependiente de la direccionalidad espacial que respeta el interesante aforismo:

Las similitudes entre los patrones estructurales de dos sistemas óseos distintos se deben a que comparten simetrías parecidas, no a que estén compuestos por los mismos materiales.

Aplicación de ese conocimiento en Osteología (el enfoque clínico-terapéutico)

La situación (I) dentro de este contexto es poco relevante en la clínica en condiciones

naturales, porque solo se manifiesta durante el desarrollo embrionario y está reglada por condiciones normalmente respetadas en casi todos los individuos; pero puede dar lugar a problemas graves en el poco probable caso de manifestarse anomalías en los procesos involucrados.

La situación (II) puede alterar la calidad mecánica del tejido mineralizado, que, junto con la calidad del diseño, es uno de los dos determinantes naturales *excluyentes* de la resistencia a la fractura del hueso-órgano (rigidez y tenacidad ‘del hueso’). Pero solo tiene relevancia durante el proceso de *formación ósea*: es imposible alterarla por estímulos mecánicos externos luego de completada

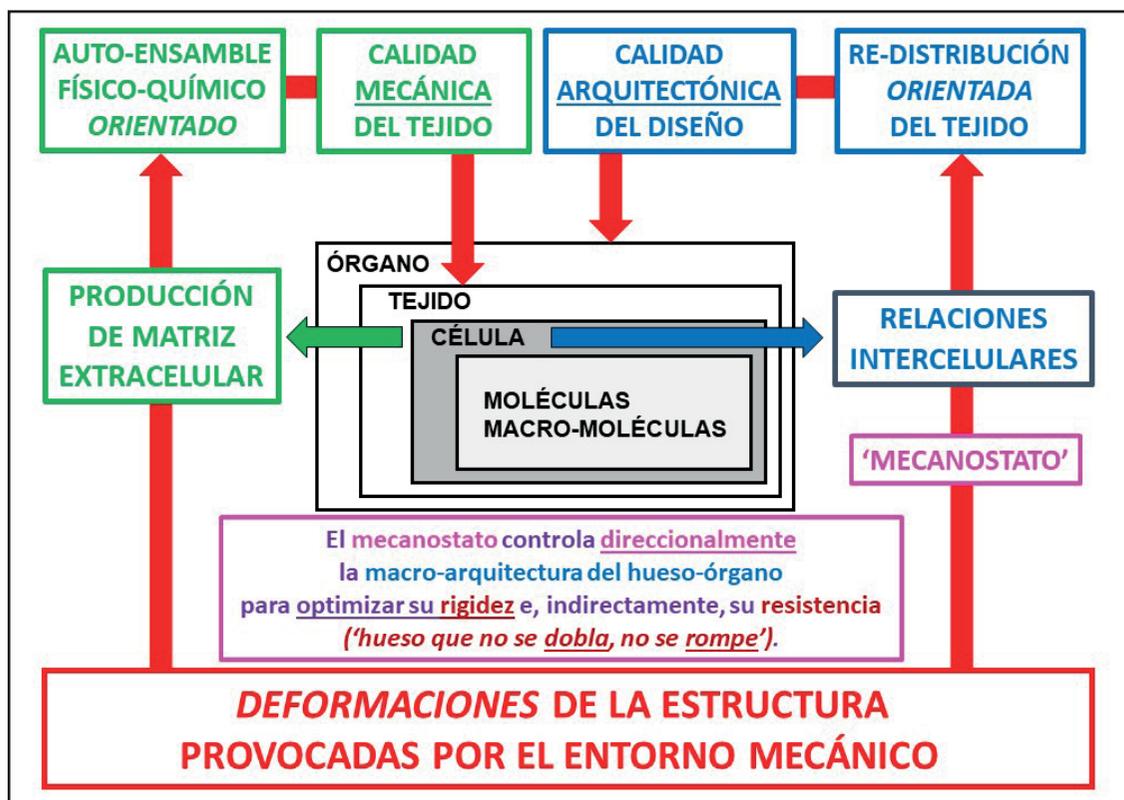


Figura 3b. Principales mecanismos involucrados en el control biomecánico de la rigidez estructural ósea a cargo del *mecanostato*, representados teniendo en cuenta los niveles tisular (en verde) y orgánico (en azul) de organización de su expresión.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

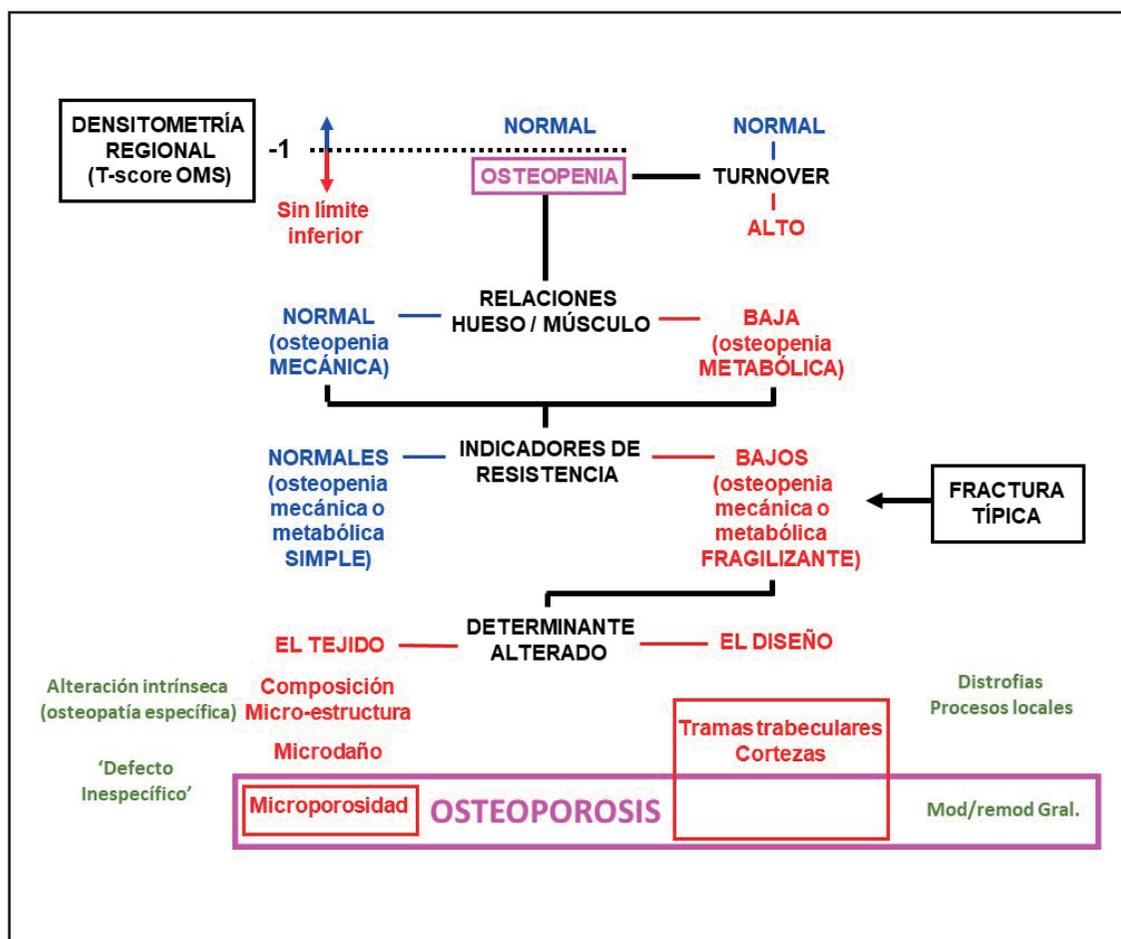


Figura 4. Algoritmo ‘idealizado’ de un diagnóstico diferencial entre osteopenias (arriba, izquierda) y osteoporosis (abajo). Las *osteopenias* deben diagnosticarse solo densitométricamente, aunque sin reconocer un límite inferior para discriminar entre “osteopenia” y “osteoporosis”. La determinación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



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

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

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

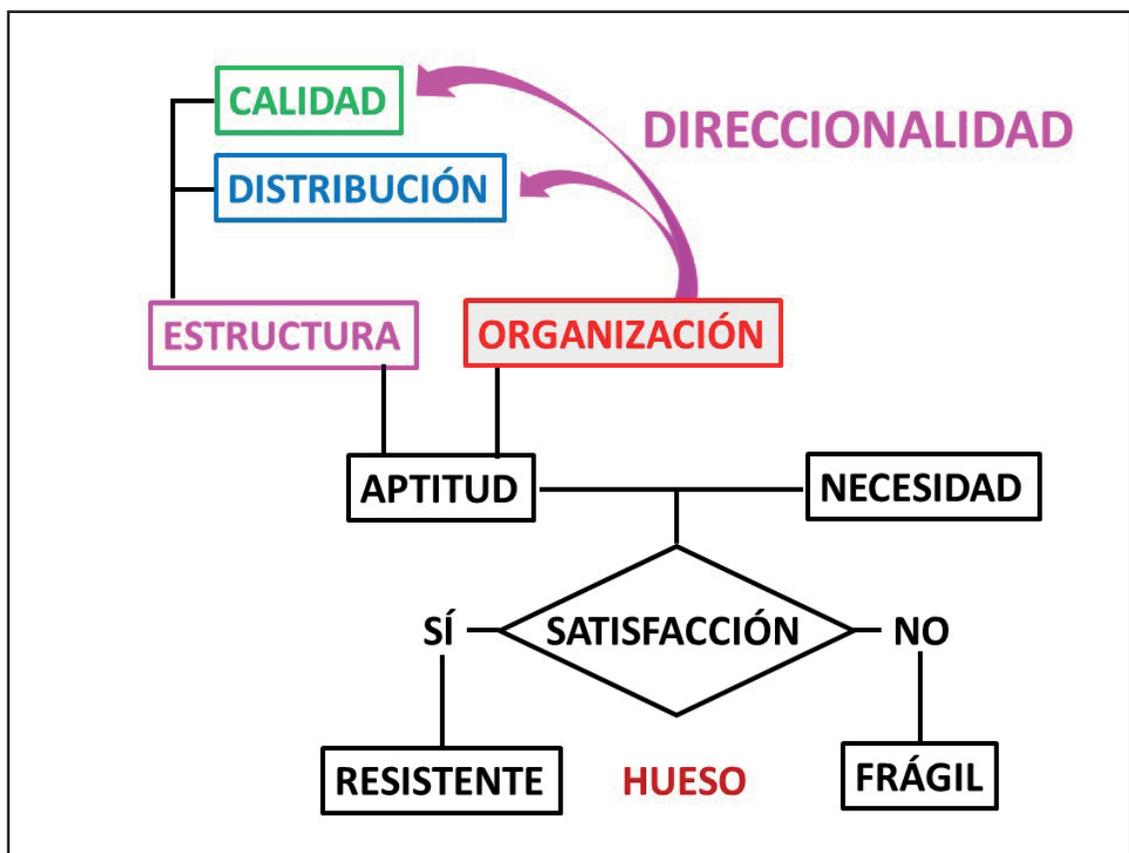


Figura 5a. Esquema interpretativo del papel de la organización de la direccionalidad de la calidad y la distribución del tejido óseo mineralizado en la determinación biológica de la resistencia ósea. Un hueso puede considerarse “resistente” o “frágil” según se satisfaga la correspondiente adecuación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

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

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

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

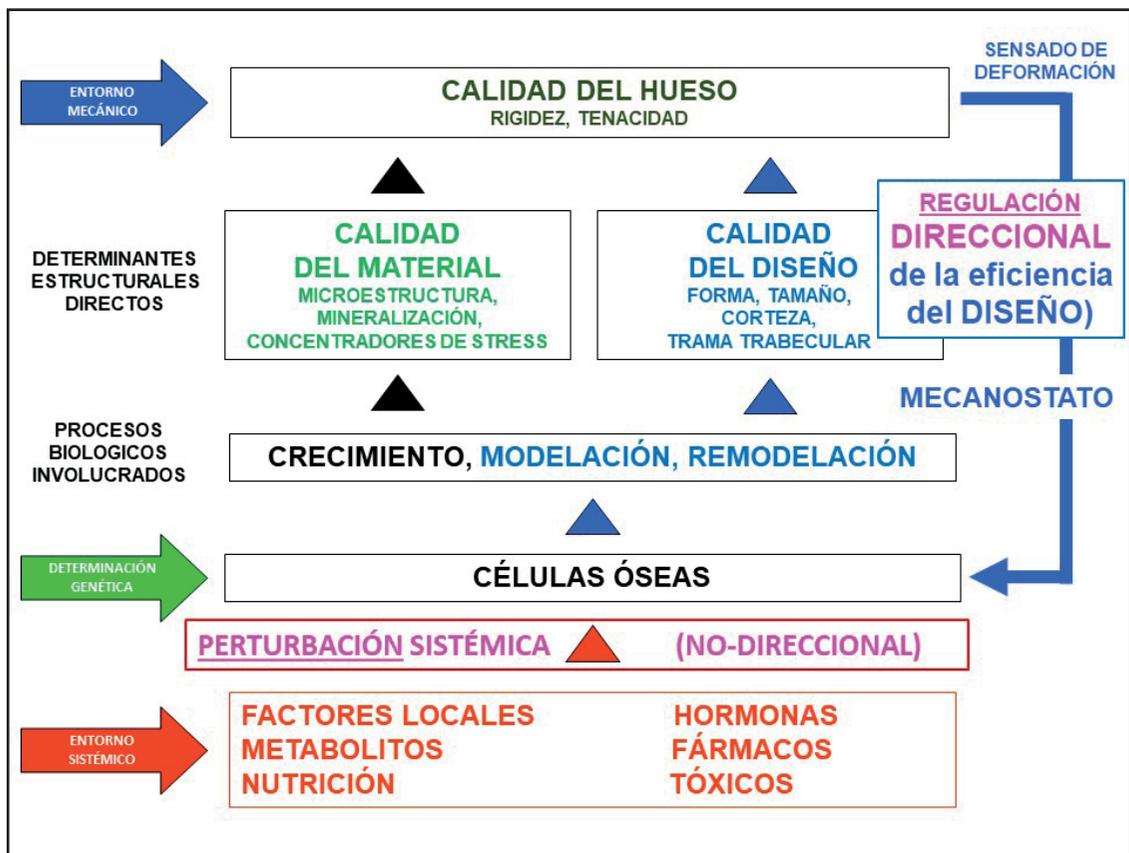


Figura 5b. Representación esquemática de la organización de la determinación biológica de la resistencia ósea reconociendo sus niveles jerárquicos. Cada nivel se representa exponiendo la totalidad de los determinantes involucrados en el proceso. Por consiguiente, la modificación de cualquiera de los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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

También por eso, obviamente, los efectos *propios* de un tratamiento sistémico para osteopenias y osteoporosis deberían involucrar *la estimulación o la protección del trabajo* de los osteocitos.^{21,48} Esta deseable propiedad farmacológica está compartida por los estrógenos⁴⁹ (indicación condicionada a otros criterios, que no analizamos aquí), la calcitonina⁵⁰ (que pocos indican porque es inyectable y relativamente poco potente), los bisfosfonatos⁵¹ (que pueden contaminar los cristales y rigidizar demasiado al tejido, reduciendo su tenacidad⁵²), y la PTH 'anabólica'⁵³ (que parece lo mejor para indicar a este respecto, aunque es inyectable y cara). De todos modos, ninguno de esos agentes está libre de la condena a la *restitución de la situación del hueso al estado inicial* luego de suspender el tratamiento, a menos que durante su transcurso se hubiera logrado neutralizar la afección (generalmente sistémica) determinante de la osteopenia causal de la fragilidad.



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

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

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

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

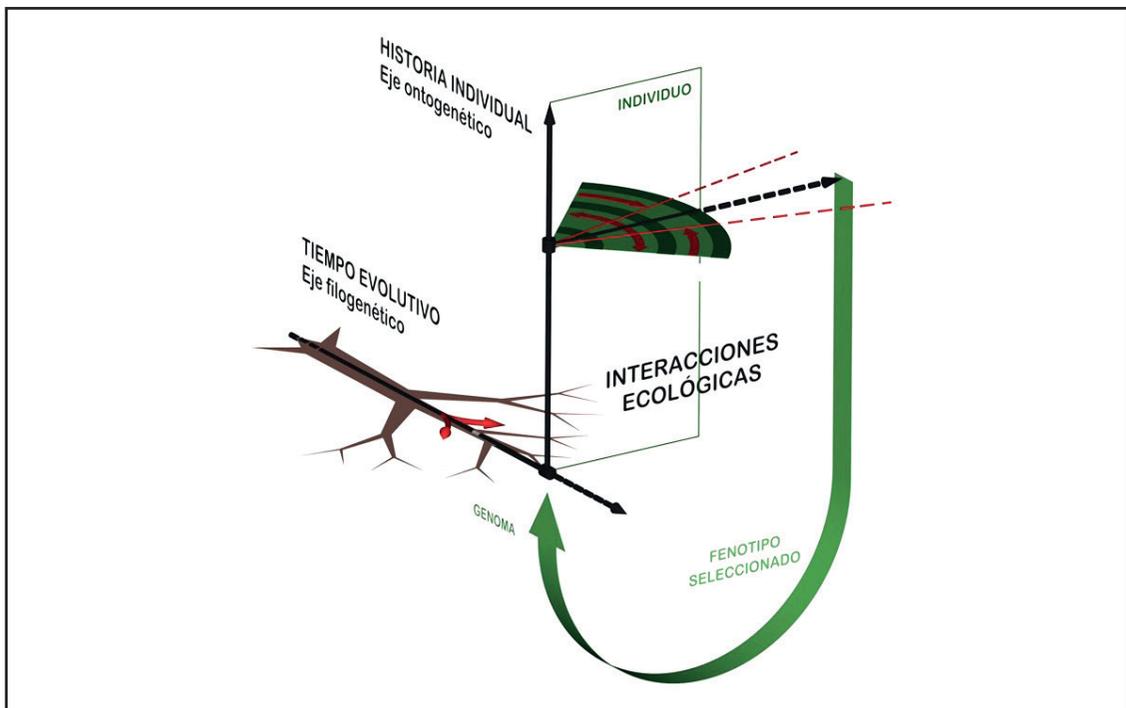


Figura 6. Representación esquemática de las relaciones entre la composición genómica de una especie vertebrada (eje “filogenético” horizontal, expresión proyectada del “árbol de la Evolución”) y la determinación de la resistencia de los huesos de uno de sus individuos por parte de factores epigenéticos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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

Colofón

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

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

Mi Arquitectura es como un organismo vivo, es biológica.

LE CORBUSIER

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

Recibido: abril 2020
Aceptado: junio 2020

Referencias

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

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



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