

ACTUALIZACIONES / Reviews

OSTEOCITOS MIRANDO HACIA ARRIBA (o “La estructura ósea vista desde abajo”)

José Luis Ferretti, Gustavo Roberto Cointry, Ricardo Francisco Capozza

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Universidad Nacional de Rosario/
CONICET.

“Sólo existen los átomos y el vacío; todo lo demás es opinión.”

Demócrito (460-370 a.C.)

“La música no está separada de los sonidos.”

Baruch de Spinoza (1632-1677)

**“A la Naturaleza no le importa en absoluto que sus abstrusos métodos
y procedimientos sean expuestos al Mundo según la mediocridad de los hombres.”**

Aforismo del siglo IX

Resumen

Los sistemas biológicos integrados a nivel de complejidad individual deben analizarse sobre la base del conjunto de interacciones que ocurren entre todos sus elementos, desde el nivel molecular hasta el de sistemas de órganos, que es el que interesa a los clínicos. Los huesos nacen, se desarrollan y mueren *biomecánicamente*. Así los consideraremos en este artículo, y en esa dirección deberían también los osteólogos orientar el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones que los fragilizan.

El inusual objetivo de este artículo es revisar el conocimiento actual sobre los osteocitos como núcleos sensores de los mecanismos que regularían la rigidez, la tenacidad y

la resistencia de los huesos integrados como órganos. Ese intento involucra suposiciones creativas, hipótesis arriesgadas y paradigmas insoslayables, pero permite comprender la etiopatogenia y la fisiopatología de todas las osteopatías fragilizantes desde un punto de vista dinámico, cercano al interés del osteólogo práctico. Este artículo 1) considera los osteocitos como “parte de un sistema, organizado en los niveles de complejidad celular, tisular y orgánico, que comprende la estructura resistiva de un hueso ideal (matriz ósea mineralizada, vasos y nervios, células intrínsecas - osteocitos - y extrínsecas - osteoblastos, osteoclastos y sus precursores -), integrado en el esqueleto del vertebrado que lo contiene en los niveles de complejidad sistémico e indivi-

* Correo electrónico: jlferretti@arnet.com.ar



dual, sobre el cual tienen lugar influencias mecánicas y endocrinometabólicas”; 2) respeta el paradigma que propone que “todas las estructuras resistivas vivientes están reguladas, de modo que las deformaciones provocadas por las cargas máximas que usualmente soportan resulten mucho menores que las que determinarían su fractura; es decir, manteniendo razonables factores de seguridad”; y 3) fundamenta la organización de un sistema estructural que propone la existencia de “un mecanismo de control retroalimentado de su rigidez a nivel tisular, del cual los osteocitos, como unidades constitutivas a nivel celular, representan sus componentes sensores”. Se espera que esta revisión, que los autores pretenden apoyar con algunas contribuciones propias, oriente a los osteólogos a razonar en consonancia con los últimos hallazgos del análisis biomecánico óseo, que constituyen el conocimiento necesario para interpretar, diagnosticar, tratar y monitorizar la evolución de todas las osteopatías fragilizantes, en función de los factores determinantes excluyentes de la resistencia a la fractura.

Palabras clave: osteocitos; biomecánica ósea; estructura ósea; resistencia ósea; tomografía ósea; pQCT.

Summary

OSTEOCYTES LOOKING UPWARDS (OR “BONE STRUCTURE WATCHED FROM BELOW”)

The mechanistic investigation of the complex molecular and cellular pathways that underlie the manifestations of all biological systems is plausible; however, such systems are better understood - especially by clinicians - when they are studied at the highest possible (ideally, individual) level of structural organization. Bones are born, grow and dead biomechanically. This way they will be described and interpreted in this article, as needed to understand the mechanisms by which many weakening diseases affect their behavior as struts or levers.

The unusual aim of this article is to review the current knowledge on osteocytes as sensitive “headquarters” of the mechanisms which seem to govern the whole-bone (structural) stiffness, toughness and strength at the organ level of integration. Thus, use is made of creative suppositions, risky hypotheses, and unavoidable paradigms, in the hope to help understand the pathophysiology and the real nature of all bone-weakening diseases from a dynamic point of view, close to the clinical and therapeutic interest of the osteologists. No less than three distinctive features of this article support that philosophy: 1) Osteocytes are regarded as “parts of a system organized at the cell, tissue and organ levels of biological complexity, which involves the supporting structure of an ideal bone - mineralized bone matrix, vessels and nerves, intrinsic (osteocytes) and extrinsic (blasts, clasts) cells and their precursors -, integrated in a vertebrate’s skeleton at the systemic and individual levels, and subjected to both mechanical and metabolic interactions”; 2) The leading paradigm proposes that “all living supporting structures are biologically regulated, in such a way that the stresses and strains provoked by the maximal loads they usually stand result much lesser than those that will break them (i.e. maintaining reasonable “safety factors”); 3) The organization of the proposed structure is based on a feedback mechanism that will control its stiffness at both tissue and organ levels of complexity, of which osteocytes (its cellular units) will be the sensor elements”. Authors hope this revision - which they pretend to have supported with a reasonable amount of original evidences - will help osteologists to get familiar with bone structural and biomechanical analysis, to understand, diagnose, treat, and monitor all bone-weakening condition as resulting from changes in the true, structural determinants of bone strength.

Key words: osteocytes; bone biomechanics; bone structure; bone strength; bone tomography; pQCT.

Introducción

Connotaciones epistemológicas

El tratamiento de este tema requiere la integración de algunos conceptos abstractos de Biología General y de Metodología Científica, que sintetizaremos en esta digresión previa. Los dos primeros aforismos enunciados como epígrafes comparten su racionalidad y su intemporalidad. El primero podría trasladarse a Einstein, y el segundo a Aristóteles, viajando más de 20 siglos hacia atrás o hacia adelante, sin problemas. El tercero (un desconcertante corolario de los otros dos) apunta al corazón del tema que nos ocupa y será respetado en todo este artículo, porque es aplicable a cualquier investigación científica.

Los modelos que debe diseñar el investigador solo pueden tener sentido dentro del entorno deliberadamente limitado de la “realidad” que pretende analizar. Ese “fragmento del Universo”, que *deja afuera todo lo demás*, es lo que constituye un *sistema*. Ergo, todos los sistemas surgen de una *intencionalidad*, que inevitablemente respeta ciertos sesgos, llamados “paradigmas”. Los investigadores somos usuarios culposos, aunque no dolosos, de esos paradigmas y tendemos a mantenerlos. Este artículo está escrito por esa clase de indagadores, simplemente porque otra no hay. Como contraparte de esas dificultades, hay dos límites naturales de las manifestaciones observables de las estructuras *vivientes*, que simplifican su interpretación: uno atañe a las estructuras mismas; el otro, a su organización.

a) Respecto de las estructuras, su análisis siempre distingue *componentes* materiales definidos (p. ej., *células*), que operan como *unidades de acción* dentro del sistema (Figura 1-a). A su vez, la acción integrada de un conjunto de componentes puede manifestar propiedades “emergentes”, por sobre las que aporta la suma del trabajo de cada uno. Esta distinción señala el acceso a *una nueva unidad* (en el ejemplo, *un tejido*), de la cual los componentes unitarios (las células) ahora son

parte (Figura 1b). En ese caso, a esta nueva unidad se le reconoce un *nivel de complejidad más alto* que el de sus componentes. Esta situación puede repetirse, sucesivamente, generando una escala curiosamente única de niveles de complejidad para todos los seres vivos: molecular/supramolecular-macromolecular, organelar, celular, tisular, orgánico, sistémico (de sistemas de órganos), individual, poblacional, comunitario y ecosistémico.

b) La *organización* de esas estructuras es el *conjunto de transformaciones e interacciones* entre componentes y unidades que el sistema expresa, interpretado por el observador respetando el “tercer aforismo” referido arriba, y las pautas del paradigma reconocido (Figura 1-a). Los “espacios de organización” entre los distintos niveles *están vacíos*, de modo que la organización de la materia viva puede concebirse como *una escalera de escalones firmes, pero estancos*. Además, el comportamiento observable de las estructuras vivientes suele presentar una propiedad única: cuando el accionar de una unidad en un determinado nivel de complejidad perturba el trabajo de otra en un nivel superior, esta tiende a reaccionar *oponiéndose* a la transformación original (Fig 1-b, flechas). Se configura así un mecanismo de interacción *retroalimentado negativo*, que tiende a mantener un *statu quo* del funcionamiento de las unidades interactuantes,¹ que le permite al observador distinguir variables determinantes (“reguladoras”) y determinadas (“reguladas”) en el sistema delimitado, *dentro del paradigma aceptado*. Así, la *estructura* viviente observada *cambia* (por “pisos” de complejidad), porque es materia; pero la *organización* asignada por el observador *no cambia* (ni por pisos, ni en conjunto), porque es una idea, preconcebida por él y reforzada o no por la investigación realizada.

No tendría sentido otorgarle una “razón de ser” al funcionamiento del sistema delimitado. Según Maturana,² los componentes de las estructuras vivientes manifiestan relaciones de especificidad (asociadas al DNA), de

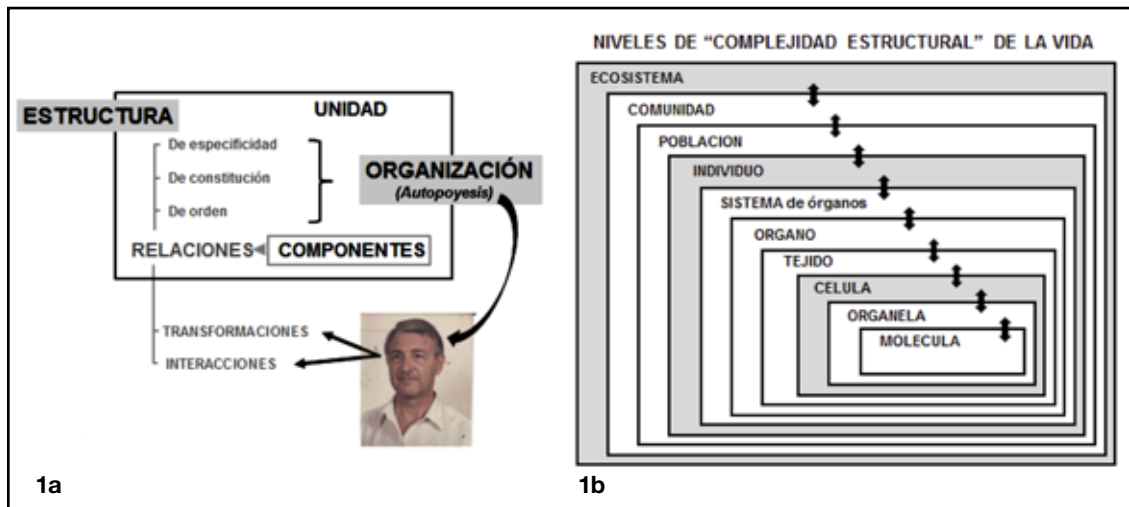


Figura 1-a. Observación de una estructura viviente con criterio científico, inspirada en Maturana.² El observador reconoce componentes y unidades, que a su vez pueden ser componentes de otras unidades más complejas, e interpreta las transformaciones e interacciones manifestadas por los componentes (únicas manifestaciones vitales observables) como reflejando *relaciones*, que le sugieren una *organización* estable (*autopoyesis*).

b. Arreglo típico de todas las estructuras vivientes en niveles definidos y estancos de complejidad estructural, que mantienen entre sí intercambios y relaciones que, en ciertos casos, pueden interpretarse como parte de sistemas regulatorios de variables controladas.

constitución (asociadas a las proteínas) y de orden (asociadas a las enzimas y a su ambiente), organizadas de modo que su único sentido aparente sería “mantener logísticamente la aptitud de manifestar permanentemente ese mismo funcionamiento, como único recurso para la supervivencia (*autopoyesis*)” (Figura 1-a). Traslado de estos conceptos a la Osteología, todas las transformaciones e interacciones observables de los esqueletos ocurrirían simplemente porque “de otro modo perturbarían la estabilidad de su *organización* como estructuras vivientes”. Es decir que eso no ocurriría necesariamente respondiendo a un “esquema funcional” con un determinado “objetivo”. Que de ese accionar surjan *también* transformaciones e interacciones que parezcan “servir” a determinados propósitos quedaría fuera de esta discusión. Entonces, no puede decirse que las estructuras bioló-

gicas (incluidos los esqueletos) “sepan”, ni “deban” hacer lo que hacen. Ellas hacen solamente lo que “pueden” hacer, y, cada vez que “pueden” hacer algo, inevitablemente *lo hacen*. Los químicos explican ese comportamiento como una “afinidad” dentro de las interacciones moleculares. Los físicos cuánticos tienen otras ideas.³ Esto no desautoriza a quienes opinan, *teleológicamente*, que las estructuras vivientes (incluidos los esqueletos) “sirven” para *algo* determinado. Pero ese es un problema del investigador, *no* de la estructura estudiada (Figura 1-a). Por eso, a lo largo de este artículo, nunca se alude al concepto de “función”, que, para los autores, no tiene sentido científico.

La siguiente exposición considerará los osteocitos como “parte de un *sistema*, organizado en los *niveles de complejidad* celular, tisular y orgánico, que comprenderá la

estructura resistiva de un hueso ideal (matriz ósea mineralizada con sus vasos y nervios, todas sus células intrínsecas - osteocitos - y extrínsecas - osteoblastos, osteoclastos y sus precursores -), integrado en el esqueleto del vertebrado que lo contiene, en los niveles de complejidad sistémico e individual, sobre el cual tienen lugar influencias de sus entornos mecánico y endocrinometabólico". El *paradigma* respetado para el caso (Paradigma de Utah^{4,5}) propone que "todas las estructuras *resistivas* vivientes están reguladas, de forma que las deformaciones provocadas por las cargas máximas que usualmente soportan resulten mucho menores que las que determinarían su fractura; es decir, manteniendo razonables *factores de seguridad*". Y la *organización* del sistema estructural que se pretende fundamentar propone la existencia de "un *mecanismo de control retroalimentado* de su rigidez a nivel tisular, del cual los osteocitos, en cuanto *unidades* constitutivas a nivel celular, representarían sus *componentes* sensores".

Incumbencias osteológicas

"Natividad biomecánica" de los huesos

Los huesos y esqueletos se comprenden mejor si se analizan sus componentes y unidades, y las propiedades, transformaciones e interacciones que manifiestan en distintos niveles de complejidad estructural (Figura 1), que si se les atribuyen "funciones". Opinar que los esqueletos tienen la "función" de actuar como escudos protectores para la médula ósea, o como reservorio de minerales para el equilibrio del medio interno (propiedades para las cuales no se conocen enfermedades asociadas), tiene tan poco sentido como pensar que una de las "funciones" del hígado sea la de mantener, por su peso, el equilibrio del cuerpo. Sin embargo, sí tiene sentido atribuir a los esqueletos "utilidades registradas" respecto de la *historia natural de su comportamiento*, en relación con cosas *pasadas* que, *sin* su presencia o su participación, *no*

habrían podido producirse. Ahora sí, queda claro: "servir" (que no necesariamente implica "cumplir funciones"), en Biología, no va en infinitivo; va en *pasado compuesto*: "haber servido" es la cuestión, y solo cuenta respecto de la selección natural y la evolución de las especies. Esto sí tiene importancia para este artículo, porque apunta al papel que los osteocitos podrían haber desempeñado durante todo el proceso evolutivo, incluidos los vertebrados actuales. Ni la selección natural ni la evolución se investigan (son ideas): lo que hacemos quienes las defendemos es recoger evidencias experimentales parciales del comportamiento observable de sistemas (materiales) específicamente delimitados para contribuir a fundamentar su proposición.

Los esqueletos surgieron *dentro del agua*,⁶ que entonces era el *hábitat* de toda vida animal no artrópoda, pero no se circunscribieron a ese medio por mucho tiempo. El ambiente extraacuático constituyó un campo fertilísimo para diversificar los comportamientos de todas las especies de... *vertebrados* que lograron... *salir* del agua, hace unos 300 millones de años. Fuera del agua, muchas especies desarrollaron aptitudes para reptar, caminar, correr, saltar, trepar, volar, y volver a nadar sin ser peces,⁷ adaptando su aparato masticatorio para comer lo accesible; y manteniendo, los machos, su capacidad de luchar por las hembras, y las hembras, su aptitud para parir. Esto es lo que la Ciencia puede proponerles (no asegurarles) a los "teleologistas del pasado", respecto de "*para qué*" *servieron* los huesos... hasta *hoy*.

Las manifestaciones pasadas de los esqueletos dependieron siempre de las propiedades de los huesos en tanto *vigas o palancas rígidas y resistentes*. Es decir, que el origen y el desarrollo filogenético y ontogenético del hueso (a nivel de complejidad *tisular*), de los huesos (a nivel *orgánico*) y de los esqueletos (a nivel de *sistemas de órganos*), *debieron haber sido* siempre selectivamente orientados por determinantes *mecánicos*, antes



que metabólicos, desde su aparición sobre la Tierra.⁸ Las condiciones de rigidez y resistencia no son estrictamente paralelas (Figura 2-a). La resistencia a la fractura de un hueso está determinada, primariamente, por la rigidez (resistencia a la deformación inductora de resquebraaduras), pero, adicionalmente, también por la *tenacidad* de su estructura (resistencia a la formación y al progreso de las

resquebraaduras hasta determinar la fractura)⁹ (Figura 2-a). La expresión de estas dos propiedades al nivel de hueso-órgano solo es posible por la integración de lo que podemos llamar la “calidad mecánica del tejido mineralizado” (Figura 2-a, izq.) y la “calidad arquitectónica del diseño estructural óseo”¹⁰ (Figura 2-a, der.), que a su vez dependen de los siguientes determinantes:⁹

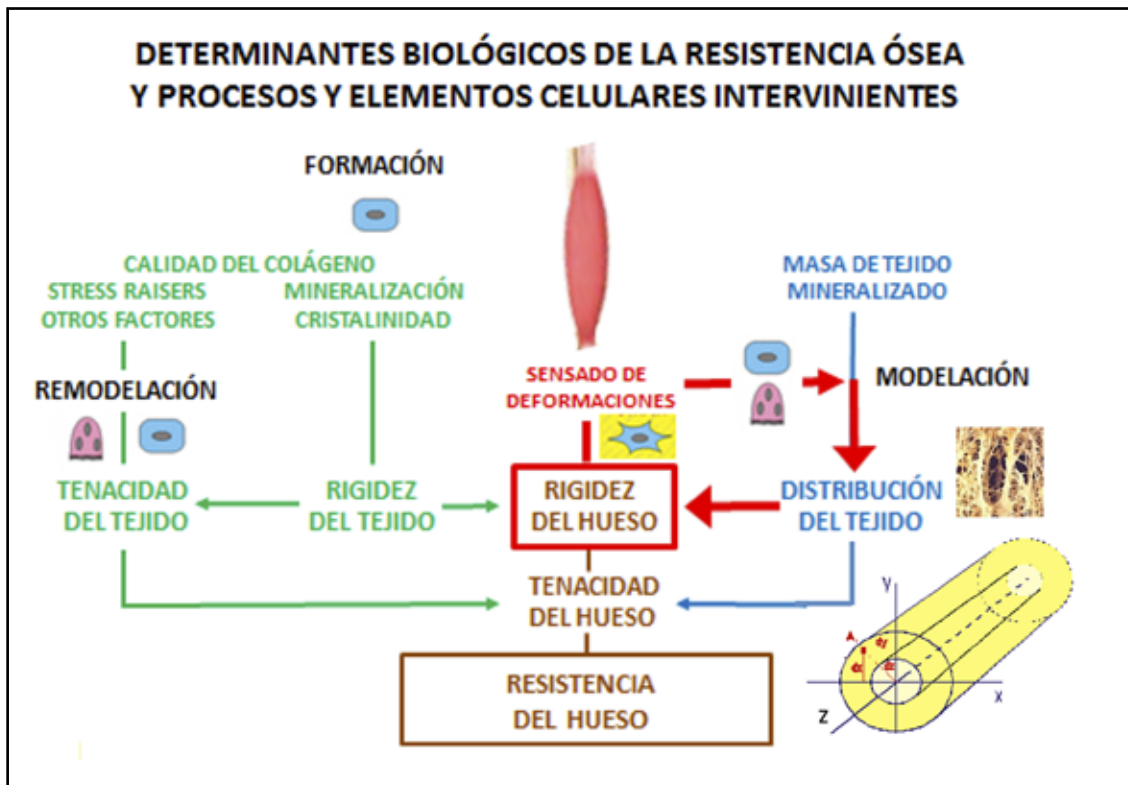


Figura 2-a. Determinación biológica de las propiedades materiales (rigidez y tenacidad *del tejido*, izquierda), del *diseño* cortical o trabecular (calidad arquitectónica de la distribución del tejido, derecha), y de la *resistencia a la fractura* de un hueso integrado como órgano (propiedades estructurales, **centro-abajo**). En flechas gruesas se esquematiza el asa regulatoria que describe el funcionamiento del *me-canostato*. Abajo, a la derecha, se esquematizan los momentos de inercia (*MI*) de una sección cortical diafisaria, supuesta con la cara anterior hacia arriba, con respecto a los ejes de referencia para flexión anteroposterior (*x*) y lateral (*y*), y para torsión (*z*). Cada *MI* se calcula como la suma integral de los productos de las áreas de cada pixel de la imagen ósea (tomográfica) por los cuadrados de sus distancias al eje correspondiente; por eso, los *MIs* *crecen exponencialmente con la “perifericidad”* del tejido cortical con respecto al eje considerado.

- *La calidad del tejido* (independiente de la forma) está representada, por un lado, por su *rigidez específica*, que depende de la calidad y del grado de mineralización del colágeno;¹¹ y por otro, por su *tenacidad*, que depende del mismo colágeno, de otras proteínas no colágenas y de los “concentradores de estrés” (*stress raisers*), que son soluciones de continuidad de la matriz determinadas por lagunas, poros, canaliculos, sistemas de Havers, y resquebrajaduras provocadas por el uso (microdaño; en inglés, *microdamage* [Figura 2, izq.]).

- *La calidad del diseño* (forma, tamaño y estructura del hueso, independiente de la calidad del tejido) está dada por la eficacia mecánica de la *distribución arquitectónica* del tejido duro en las cortezas y en las tramas trabeculares, en relación con la direccionalidad de las cargas deformantes.⁸

Algunos aspectos de esta *naturaleza mecánica* de los huesos constituyen verdaderos misterios biológicos. ¿Quién podría explicar hoy por qué, de dos células mesodérmicas indiferenciadas vecinas, en cierto momento del desarrollo embrionario, una de ellas - candidata a mioblasto - desarrolla un tejido productor de fuerza *inductora* de estrés (carga direccionalmente ejercida por unidad de área transversal de la estructura que la produce o que la soporta) para transmitirlo vectorialmente a la otra célula - candidata a condroblasto, luego reemplazable por un osteoblasto, eventualmente destinado a osteocito -, que generará más tarde un tejido capaz de *absorber o soportar* ese estrés?⁶

Por otro lado, *sí* existen ya algunas evidencias experimentales de la “natividad biomecánica” de los huesos, relativas al desarrollo del tejido óseo, en cuanto “competidor exitoso por la absorción del estrés”. Cuando un tejido embrionario mesenquimático osteogénico es sometido por su ambiente natural a estrés mediante compresión en todos sus puntos por igual, como si estuviera dentro de un globo inflado con agua, su diferenciación

produce cartílago hialino, y su ulterior osificación genera hueso - obviamente, tramado, porque no hubo otro antes - de tipo *endocondral*. En cambio, si el mismo tejido es deformado según lo que se llama “esfuerzo de corte” o deslizamiento (en inglés, *shear*; similar al desplazamiento de las hojas de un libro sobre el cual se hubiera parado alguien que girara su cuerpo), su diferenciación se orienta hacia tejido conectivo fibroso, y su ulterior osificación produce hueso - tramado - de tipo *membranoso*. Y si *no* se lo somete a estímulo mecánico alguno, termina desarrollándose cartílago fibroso, que *no* generará ulteriormente hueso.¹² Más adelante, el uso del esqueleto así generado modificará permanentemente la estructura de cada hueso, orientando la redistribución de su tejido mineralizado según patrones de estimulación direccional, exclusivamente *mecánicos*, según se describe luego. Por encima de eso, el *desuso* (mecánico) del hueso determinará la destrucción y la desaparición del tejido mineralizado que lo constituye. *Todos* esos procesos *mecánicos* están gobernados por osteocitos.

Ergo: “Los huesos nacen, se desarrollan y mueren *biomecánicamente*”. Así los describiremos e interpretaremos en este artículo, y con ese criterio deberían también orientarse el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones que los fragilizan. Recordar el aforismo: “Hueso que no trabaja, se orina”. Eso ocurre solo gracias a los osteocitos, sin la interferencia natural de ninguna hormona, metabolito, o gen como agentes de cambio.

Cuando surgieron los esqueletos, ya estaban presentes, en las especies que los desarrollaron, varios *sistemas de control del equilibrio mineral del medio interno*, filogenéticamente prioritarios para el sostén de la vida. Digámoslo *teleológicamente*: “En ese momento, en todos los vertebrados, estos sistemas reorientaron su desarrollo, obrando como si fuera *conveniente aprovechar* las reservas minerales del esqueleto para sus *finalidades* regulatorias propias, ignorando las



necesidades regulatorias que podrían haberse *satisfecho* respecto de la eficacia mecánica del esqueleto”. En pocas palabras: “Los sistemas endocrino-metabólicos *no regulan nada* en los esqueletos; antes bien, *parecen servirse* de algunos de sus componentes bioquímicos *para* solucionar sus propios problemas regulatorios”. Esta interpretación impone reconocer *dos determinantes ambientales excluyentes* de las propiedades estructurales óseas: uno *direccional* (vectorial), derivado de estímulos *mecánicos* producidos por el uso del esqueleto, y el otro *no direccional*, resultante de factores locales y sistémicos, endocrino-metabólicos, *no mecánicos*.¹³

Los osteocitos, dentro del sistema integrado propuesto

De todas las células óseas, solo los osteocitos son *intrínsecos* al tejido mineralizado, de cuya estructura forman parte, y de cuyo mecanismo de control biomecánico constituirían el único *sensor* conocido. Los blastos y clastos están fuera de ese “subsistema estructural resistivo” que podemos delimitar por simple conveniencia. No obstante, la participación de esas células en el control de la eficacia mecánica del sistema entero es esencial, aunque solo como *efectores*. En nuestra opinión, los osteocitos son tan importantes que se puede afirmar que su vida constituye la vida del hueso. En efecto: salvo en ciertos peces con esqueleto óseo acelular,⁶ no hay hueso vivo sin osteocitos vivos; en tanto, no podría decirse lo mismo de los osteoblastos y osteoclastos. Así como se dice que cada hombre tiene la edad de sus arterias, también puede decirse que *cada hueso tiene la vitalidad de sus osteocitos*.¹⁴⁻¹⁷

Obviamente, los osteocitos operan a nivel de complejidad celular, como unidades (Figura 1-a) conformadas por componentes organelares y moleculares. Por eso, su funcionamiento puede entenderse parcialmente analizándolos a ese nivel, incluyendo los mecanismos celulares de sus respuestas a los

factores no direccionales locales y sistémicos que los afectan. Dichos aspectos han sido revisados en dos artículos previos de esta revista.^{18,19} En este trataremos de demostrar que las manifestaciones más trascendentes del trabajo de los osteocitos reflejan interacciones con las otras células óseas, dentro del entorno de influencias biomecánicas, cuyo significado biológico debe interpretarse también en niveles de complejidad *más altos*: el *tisular* y el *orgánico*. Esas interacciones explican cómo los huesos, “autorregulando” la eficacia mecánica de su estructura, pueden modificar mucho las expresiones finales (propiedades emergentes) de fenómenos que cursan en los niveles de complejidad inferiores: molecular, organelar y celular.

Evidencia creciente sugiere que los osteocitos responderían específicamente a su *deformación*, que es una consecuencia natural de la deformación *de la estructura* del hueso en la que están inmersos, aunque los mecanismos íntimos del proceso no estén aún bien definidos.²⁰ Tampoco está claro cómo estimar la intensidad, la direccionalidad, ni el signo de la estimulación que *efectivamente* les llega a los osteocitos de un hueso deformado según un determinado patrón de carga.²¹ ¿Cuánto es deformado proporcionalmente un osteocito medio-diafisario de un hueso largo, cargado en flexión al centro? Cuestiones como esta reconocen *tres problemas diferentes* para resolver: **a)** cuánta carga le llega al tejido mineralizado que constituye el entorno del osteocito, por unidad de área seccional (es decir: cuánto estrés soporta el tejido *en ese punto*); **b)** cuánta *deformación* sufre el tejido, alrededor del osteocito, en términos porcentuales de longitud y **c)** qué *clase* de deformación le produce esa situación al osteocito mismo (acortamiento, estiramiento, etc.). Analicemos estas cuestiones, una por una.

a) Cuánto estrés llega al sitio. Cuando un hueso es cargado en determinado sentido, la fuerza que opera sobre su estructura se distribuye en función de su complejidad geomé-

trica, definida por el diseño arquitectónico de la corteza o de las tramas trabeculares (del mismo modo que la fuerza del viento se distribuye diferencialmente a lo largo de las varillas que soportan la estructura de un paraguas, según cómo se lo oriente). Esto es lo que efectivamente determina el estrés (= fuerza/área transversal a la carga) inducido en cada punto del hueso.⁹ Existen indicadores morfométricos no invasivos de la calidad del diseño arquitectónico de las tramas trabeculares, medibles por μ -CT,²² y del diseño de las cortezas, medibles por pQCT,^{10,23,24} que permiten describir su influencia en la determinación de ese estrés en cada punto de un hueso. Esa influencia depende de *dos* determinantes del estrés: la direccionalidad de la carga y la geometría del diseño óseo. En general, la resistencia a la *compresión* está determinada en buena parte por la simple cantidad de tejido duro - *masa* trabecular, o cortical - presente en la sección transversal a la carga; pero, para evaluar la resistencia a la *flexión* o a la *torsión* de las diáfisis de huesos largos, deben medirse otras variables, entre ellas los llamados “momentos de inercia” (MIs) de sus secciones transversales (Figura 2-a, abajo-derecha). Los MIs son proporcionales al área de la sección, pero también crecen exponencialmente con el cuadrado de la distancia a la cual el tejido cortical está dispuesto respecto del eje de referencia seleccionado para determinar la clase de deformación analizada: flexión de diversos tipos, o torsión. En general, a una mayor eficacia arquitectónica del diseño del hueso corresponde siempre una *menor cantidad de estrés* que juega efectivamente sobre el osteocito. Por esa razón, la optimización del diseño resulta un recurso crucial para adecuar la resistencia de los huesos a cualquier circunstancia.

b) Cuánto se deforma el tejido en ese punto. La deformación del tejido alrededor del osteocito está determinada no solo por la intensidad del estrés que efectivamente afecta esa región ósea, sino también por la *rigidez específica del tejido mineralizado*, que

es independiente de la forma del hueso. Esa variable, conocida como “módulo de elasticidad” (abreviado: E),⁹ varía paralelamente con el grado de mineralización.¹¹ La deformación del tejido en cualquier punto estará siempre “moderada” por una combinación de E con el diseño del hueso.²⁵

c) “Cómo” se deforma el osteocito. Existen solo cinco maneras “típicas” de deformar un hueso, u otro cuerpo sólido cualquiera: en compresión (acortándolo), en tracción (alargándolo), en flexión (doblando), en torsión (retorciéndolo), y en esfuerzo de corte (ejemplo del libro referido antes). Además, los ingenieros reconocen solo *tres* descriptores físicos de un proceso cualquiera de deformación: la compresión, la tracción y el esfuerzo de corte.²⁵ Esta simplificación se debe a que la flexión produce una combinación de deformaciones en compresión, del lado cóncavo de la curvatura, y de tracción, del lado convexo; y la torsión también combina tracción, en sentido longitudinal, y compresión, en sentido transversal, del cuerpo deformado. Más aún: un osteocito *in vivo*, flotando en su laguna, solo podría ser deformado en compresión o en tracción, dado que sus propios sensores moleculares de deformación solo podrían detectar acortamientos o estiramientos. Esto simplifica bastante el análisis del problema de la *transducción mecanobiológica* de los estímulos físicos provocados por las cargas, a las respuestas bioquímicas de los osteocitos estimulados, aunque la deformación de los osteocitos puede ser *amplificada* a nivel de la laguna.²¹ A continuación explicaremos cómo la respuesta osteocítica a solamente *una* clase de deformación con doble signo: acortamiento o alargamiento, puede determinar *variaciones tridimensionales* de la distribución del material duro, y de la rigidez y la resistencia del hueso, *en cualquier dirección* del espacio, optimizando, con solo eso, el diseño del hueso-órgano para resistir las *cinco* clases diferentes de deformación.



Resultados estructurales de la respuesta osteocítica al estímulo mecánico

Los osteocitos parecen responder al sentido histórico de deformaciones del tejido en dos formas opuestas²⁶ (Figura 2-b):

a) Cuando las deformaciones sensadas muestran amplitudes o frecuencias relativamente *altas* (Figura 2-b, der.), los osteocitos reconocen la correspondiente “señal de error” y, como respuesta, liberan mediadores hacia las *lining-cells* vecinas, con las que los vinculan sus canalículos más superficiales. Entre esos mediadores, que estimulan la diferenciación de las *lining-cells* a osteoblastos activos, se conocen algunos del tipo anti-esclerostina o asociados al sistema Wnt/ β -catenina.²⁷ Si hubiera estado desarrollándose en ese sitio un pozo remodelatorio previo, no orientado mecánicamente (remodelación aleatoria, *stochastic remodeling*²⁸⁻³⁰), gene-

ralmente ese proceso resultaría *inhibido*.^{16,31} Sea como fuere, el resultado de la respuesta a los osteocitos siempre *incrementa* la formación neta local de hueso nuevo - lamelar -, sobrepuesto al preexistente, que *refuerza* la estructura en ese punto. Las tasas de deformaciones altas también previenen la apoptosis natural de los osteocitos.³² Sin embargo, el registro de deformaciones *demasiado* altas y/o frecuentes puede originar la formación de hueso nuevo tramado, en vez de lamelar, y producir microdaño (fatiga ósea), con activación de la remodelación reparadora y con resultados mecánicamente negativos.³³

b) Cuando la amplitud y la frecuencia históricas de las deformaciones sensadas son relativamente *bajas* (Figura 2-b, izq.), los mismos osteocitos reconocen también la correspondiente “señal de error”, opuesta a la anterior, a la cual responden liberando hacia

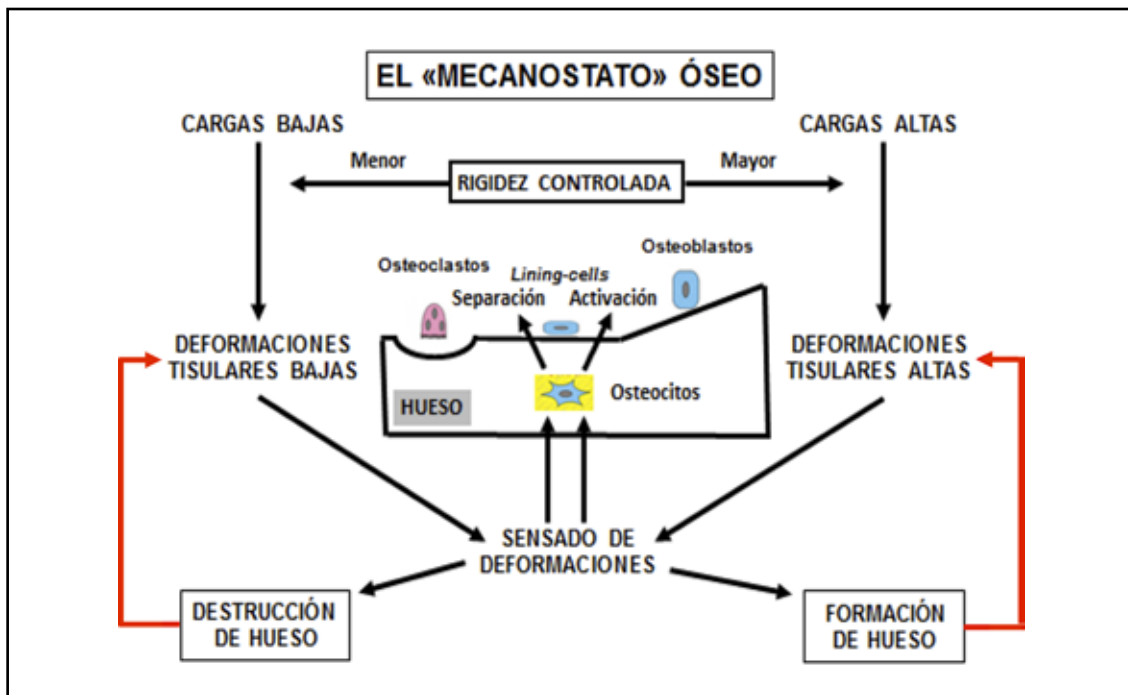


Figura 2-b. Funcionamiento de los osteocitos (sensores) y de los osteoblastos y osteoclastos (efectores) en relación con el sistema propuesto para el *mecanostato* óseo como servomecanismo de control de la rigidez estructural ósea.

las mismas *lining-cells* factores mediadores locales, también *opuestos* a los anteriores, entre los cuales se conocen algunos asociados al sistema RANK/RANK-L.³⁴ Estos mensajeros inducen a las *lining-cells* a separarse, permitiendo el acceso de osteoclastos al lugar, promoviendo la eliminación de parte del hueso descubierto y *debilitando* la estructura en ese punto. La magnitud de la señal de error modula la *posible respuesta acoplada* de la formación ósea, que tanto puede configurar una *remodelación orientada (targeted remodeling* ²⁸⁻³⁰) en “modo desuso”, con balance negativo de los pozos,³⁵ como llegar a anularse. Este último caso configuraría una fase *puramente destructiva*, no acoplada, de una *modelación*. La inactividad absoluta y la ingravidez inducen, además, apoptosis de los osteocitos y rápida destrucción de hueso.³⁶

El resultado global de ese *sistema*, que funciona como un “edificio inteligente”, adecuaría el diseño del hueso a las cargas usuales, por remoción de material excesivo y/o adición de material necesario, en sitios adecuados, para mantener siempre constante un cierto grado de rigidez regional.^{37,38} En general, mayores deformaciones inducen aumentos de rigidez, y viceversa, configurándose un sistema regulatorio retroalimentado negativo (Figura 2-a, centro) que, respondiendo a la *deformación*, controla la *rigidez* de todos los huesos móviles o sometidos a cargas, exceptuando los craneofaciales y los del oído. Las respuestas del sistema resultarían *proporcionales* a las magnitudes (importancia de los llamados “picos de deformación”) y/o a las frecuencias de las deformaciones sensadas, así como a su velocidad, o grado de *impacto*.³⁹ Además, también se compensarían las diferencias históricas de respuestas a señales de error bajas o altas regulando el “área bajo la curva” de deformaciones en el tiempo (comportamientos “proporcional”, “diferencial” e “integral” del sistema). Obviamente, las respuestas de los osteocitos son “ciegas” a los *factores externos determinantes* de las deformaciones sensadas. Los

osteocitos no pueden distinguir si una carencia histórica de deformaciones responde a una baja actividad física, o a una alta rigidez de la estructura ósea local del individuo. Viceversa, tampoco pueden discriminar si una historia de deformaciones altas responde a un exceso de actividad física, o a una baja rigidez del tejido. Está en discusión la influencia del signo del estímulo (estiramiento/acortamiento) y de la presión hidrostática local, sobre el comportamiento de los osteocitos en distintas partes del esqueleto.

El servosistema que coordina de esta manera los osteocitos, blastos y clastos, a nivel de complejidad *tisular*, fue concebido por Harold M. Frost como el *mecanostato óseo*.¹³ Dado que las deformaciones sensadas son adimensionales (son variaciones relativas de *longitud*, ΔL , en función de otra *longitud*, de reposo, L), es cómodo expresarlas como variaciones porcentuales ($100 * \Delta L/L$), en la dirección analizada. Pero, como los ΔL son en general muy pequeños, resulta más práctico hacerlo en unidades concretas, no proporcionales.⁴⁰ Con esa finalidad se dividió la longitud total de reposo en millonésimos, como unidades de deformación (en inglés, deformación = *strain*), llamadas *microstrains* ($\mu Strains$). Así, por ejemplo, una deformación del 1% (10.000 por millón) de la longitud de reposo equivale a 10.000 $\mu Strains$. El *mecanostato* parece mantener la deformabilidad estructural ósea en un nivel próximo al 0,2% de la longitud de reposo (2000 $\mu Strains$) en cualquier dirección, para los esfuerzos fisiológicos máximos de todos los huesos móviles, en todos los vertebrados. En congruencia con el llamado “Paradigma de Utah”,⁵ este nivel de deformación está bastante alejado del que determina indefectiblemente la fractura de cualquier hueso, que es del 2,0% (20.000 $\mu Strains$).

La Figura 2-c esquematiza la correspondencia entre la magnitud promedio de las deformaciones históricas de un hueso (eje X, expresada en $\mu Strains$) y las respuestas locales modelatoria -formadora- o remode-



latoria con balance negativo -perdedora- (eje Y, expresada como positiva o negativa, sin unidades ni valores) correspondientes a cada nivel de deformación sensada.⁴⁰ La gráfica no describe el accionar de los osteocitos, pero muestra el resultado visible de su participación como sensores de deformaciones. Se destacan, sobre el eje X, dos límites críticos de deformación de la estructura ósea vecina a los osteocitos: uno a 0,7, y el otro a 2 milésimos (700 y 2000 μ Strains). Estos valores están propuestos como los límites inferior y superior de la escala de deformaciones producidas por los niveles normales de actividad de cualquier individuo activo, y corresponderían a los “umbrales de disparo” de la remo-

delación local en modo desuso (perdedora de hueso) o de la modelación (ganadora) por los mediadores liberados por los osteocitos.³⁵ El rango de deformaciones comprendido entre ambos límites se considera una zona de “confort” del sistema, dentro de la cual el trabajo osteocítico no estimula la modelación ni la remodelación. La definición de dicha zona está actualmente en discusión.⁴¹ Esos “umbrales de disparo” son meras concepciones teóricas del funcionamiento del sistema pero, a falta de otros argumentos, pueden contribuir a explicar, a veces, los efectos de algunos tratamientos que parecen “desplazarlos” sobre el eje X de la gráfica, favoreciendo o dificultando las respuestas modeladoras o remo-

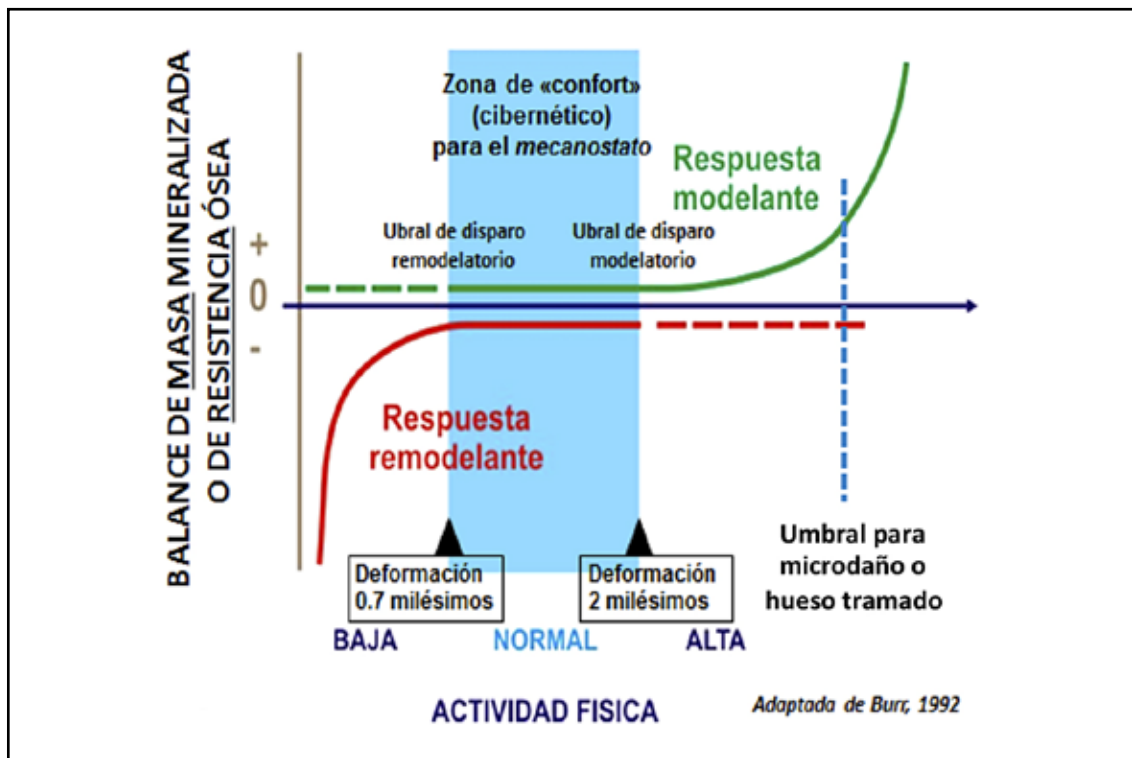


Figura 2-c. Graficación didáctica de las respuestas ganadora (modelante) y perdedora (remodelante) de la masa o la eficacia estructural de un hueso, referidas a los correspondientes umbrales de disparo (“señales de error” de deformaciones demasiado altas o demasiado pobres, respectivamente) medidos en milésimos de la longitud ósea de reposo (1 milésimo = 1000 μ Strains).⁴⁰ Se indica el umbral para microdaño o para formación de hueso tramado (unos 3500 μ Strains).

deladoras de los osteocitos.^{4,13,35,42-50} Es difícil discernir si los efectos de este tipo resultan de verdaderas alteraciones del mecanismo sensor osteocítico, o de simples modificaciones de sus respuestas,⁵¹ o de las de los efectores blásticos o clásticos. El rendimiento del sistema no sería simétrico a ambos lados de la zona de “confort”: por encima del umbral modelatorio (a la derecha del gráfico), la respuesta formadora de los osteocitos es eficaz en personas jóvenes, pero decae mucho con la edad.^{21,42} Además, sobrepasado cierto límite de deformaciones (unos 3500 μ Strains, del orden de las que soportan los levantadores de pesas), el hueso adicionado podría ser del tipo tramado, y podría producirse microdaño, incrementándose la remodelación reparadora que alteraría la continuidad de la microestructura cortical (“fatiga” ósea), con resultados mecánicamente negativos. Contrariamente, por debajo del umbral para el disparo de la remodelación en “modo desuso” (a la izquierda), la respuesta perdedora de hueso es muy eficaz y tiende a aumentar con la edad. Se considera que, cuando el promedio de deformaciones no sobrepasa los 100 μ Strains (0,1 milésimo), tiene lugar la destrucción pura de hueso, modelatoria, *no acoplada* a una respuesta formadora. Por eso, en personas de edad con actividad normal, la indicación de ejercicios físicos reglados es poco eficaz para ganar hueso *de novo*; en tanto que la recomendación a individuos poco activos de llevar una actividad normal puede evitar pérdidas muy importantes.

Esta situación (“hueso que no trabaja, se orina”), gobernada por el *mecanostato* en función exclusiva del trabajo de los osteocitos, se expresa crudamente en pacientes cuadripléjicos. A partir del accidente, los lesionados pierden hasta un 50% de la masa ósea densitométrica del raquis en unos 36 meses.⁵² Pero el progreso de esa pérdida no es lineal, sino exponencial decreciente, asintótico en un nivel mínimo, irreductible. Esta es una clara manifestación del papel sensor

de los osteocitos. Al principio, cuando la estructura ósea del paciente es todavía normal, las deformaciones sensadas son casi nulas, y se remueve *naturalmente* hueso a gran velocidad. Más tarde, cuando las pérdidas han reducido la rigidez de sus huesos, el paciente continúa perdiendo hueso *naturalmente*, pero a menor velocidad, porque sus osteocitos ya han comenzado a sensar algunas deformaciones. Finalmente, cuando ya el simple traslado pasivo del paciente produce deformaciones óseas similares a las provocadas en salud por los esfuerzos fisiológicos máximos, los osteocitos vuelven a sensar deformaciones *normales* (recuérdese que ellos son “ciegos” a los *determinantes externos* de las deformaciones) y no envían más mensajes “destructores” a sus osteoclastos vecinos. En todo este proceso, *nunca* tiene lugar la intervención de hormonas o genes alterados. Tanto el nivel de masa ósea medido en salud, como las pérdidas iniciales rápidas y las ulteriores más lentas, como en el *statu quo* final, *todo* ocurre solo gracias al *mecanostato*, centrado en el accionar “a ciegas” de los osteocitos.

De rigideces, resistencias y “safety factors”

La *rigidez estructural* sería la *única* propiedad ósea servocontrolada conocida en todos los vertebrados.⁵³ La *resistencia* del hueso, que estaría dada por el estrés (fuerza por unidad de área transversal a la carga) que la estructura ósea manifestaría como reacción igual y opuesta a la fuerza de carga (Principio de acción y reacción) para cada valor de deformación producido, no se puede controlar, porque no se puede medir biológicamente como la deformación. Pero también resultaría, en cierto modo, *modulada* por el sistema en forma indirecta, siempre paralela a la rigidez (más adelante). El control de la rigidez por el *mecanostato* provee que las deformaciones óseas provocadas por los esfuerzos fisiológicos máximos sean de unos



2000 μ Strains, en tanto que la deformación máxima soportada por el hueso sin fracturarse es de 20.000 μ Strains; es decir que los huesos trabajan normalmente contando con un “factor de seguridad” (*safety factor, SF*) de $20.000/2.000 = 10$ en términos de rigidez.⁵⁴ Los correspondientes valores de estrés que el hueso así regulado puede manifestar (o soportar) frente a esfuerzos fisiológicos máximos, y al ser exigido por las máximas cargas, son, respectivamente, de unos 30 y 180 meganewtons/m² (MN/m²) o megapascals (MPa); o bien, unos 3 y 18 kg/mm². Esto da lugar a un SF de $180/30 = 6$, en términos de resistencia a la fractura. La diferencia entre los SF's de 10 para deformación y 6 para resistencia está dada por la pérdida gradual de resistencia que todos los huesos manifiestan al comenzar a resquebrajarse, que reduce el valor final de estrés “devuelto” por el hueso a los altos valores de deformación que tienen lugar en esas condiciones.

Para los teleólogos - el mismo Hal Frost lo era-, el logro de estos SF's constituiría un “objetivo natural” de la existencia de este y de los demás *mecanostatos*.⁵ Perdonémosle a Hal este teleologismo circunstancial: por fuera de esa filosofía, él mismo inventó el doble marcado con tetraciclina,⁵⁵ descubrió la modelación y la remodelación óseas y sus diferencias,⁵⁶ señaló a los osteocitos como el “núcleo sensor” del *mecanostato* óseo, apenas descrita su aptitud sensora^{57,58}, y reconoció la importancia de la fuerza muscular sobre la estructura ósea,^{35,59} cerrando, con criterios biomecánicos, el círculo de “asociaciones morfológicas” musculoesqueléticas iniciado por Galileo y continuado por Wolff.⁶⁰ Frost^{5,13,53} concibió el *mecanostato* como un sistema estrictamente *biomecánico*, que cuenta con los osteocitos como sensores, y con los osteoblastos y clastos como efectores direccionales, cibernéticamente orientado al mantenimiento de los SFs, *integrado en varios niveles de complejidad* (“organización intermedia” del esqueleto⁵⁶) (Figura 1-b). Po-

demostramos decir que “Los motores *moleculares* y los sensores *organelares* que determinan el funcionamiento de sus *células*, integrados al nivel *tisular*, permiten que el *mecanostato* provea un control retroalimentado de la rigidez estructural de los huesos a nivel de *órganos*, adecuado al uso mecánico habitual del esqueleto a nivel de *sistema de órganos*, gracias al cual es posible mantener adecuados ‘factores de seguridad’ a nivel *individual*” (Paradigma de Utah).^{4,5}

El *mecanostato* sería capaz de orientar la estructura ósea en forma tridimensional. Uno de los “secretos” de los osteocitos para responder tridimensionalmente a deformaciones sensadas solo en una dirección, y con solo dos sentidos posibles: acortamiento-estiramiento, es la disposición de sus prolongaciones en todas las direcciones del espacio. Al detectar la dirección, el sentido y la magnitud de esos estímulos unidimensionales, los osteocitos pueden orientar el quita-y-pon de material mineralizado en cualquier punto del esqueleto. Así pueden optimizar no solo la masa mineralizada presente en cualquier sección ósea, relevante para la resistencia a la compresión, sino también los MIs de las diáfisis de los huesos largos (Figura 3-a), relevantes para la resistencia a la flexión y a la torsión. La figura muestra cómo pueden los osteocitos “diseñar” secciones óseas diafisarias complejas, con MIs “optimizados” para resistir a la flexión en cualquier sentido y a la torsión, como los de la tibia humana, por encima de lo necesario para resistir solamente en compresión. Recuérdese que los MIs seccionales capturan la distancia a la cual el tejido cortical está dispuesto en la sección con respecto a ejes de referencia teóricos, de cuya existencia no les llega a los osteocitos ninguna señal. Planteado en forma simple: ¿cómo (re-)distribuyen los osteocitos el tejido cortical seccional de las diáfisis en forma diferencial, priorizando ciertas direcciones en desmedro de otras, determinadas todas en relación con ejes de deformación

diferentes del hueso? La cuestión pasa por la *intensidad relativa* de esos acortamientos y estiramientos. El ejemplo más sencillo es la deformación en flexión. Por ejemplo: con el fin de optimizar el MI para flexión *lateral* de un hueso largo de sección símil-cilíndrica, el tejido cortical debe redistribuirse, tendiendo a acumularse en los sectores más lejanos al eje de flexión “y” (en este caso, los sectores laterales, tal como lo muestra la sección elíptica de hueso del esquema). Los osteocitos responden solamente a acortamientos, por compresión, o a estiramientos, por tracción;

pero ambos tipos de estímulo determinan la liberación de mediadores formadores y destructores en forma *proporcional a la magnitud* de las deformaciones producidas. Obviamente, la flexión del hueso determinará una compresión del lado cóncavo y un estiramiento del lado convexo, cuya intensidad relativa crecerá *hacia la periferia* de la sección. Esto determina una mayor respuesta osteocítica formadora (engrosamiento) hacia la periferia de los cuadrantes laterales, con respecto al anterior y al posterior. Esto ocurre por haberse orientado su deposición

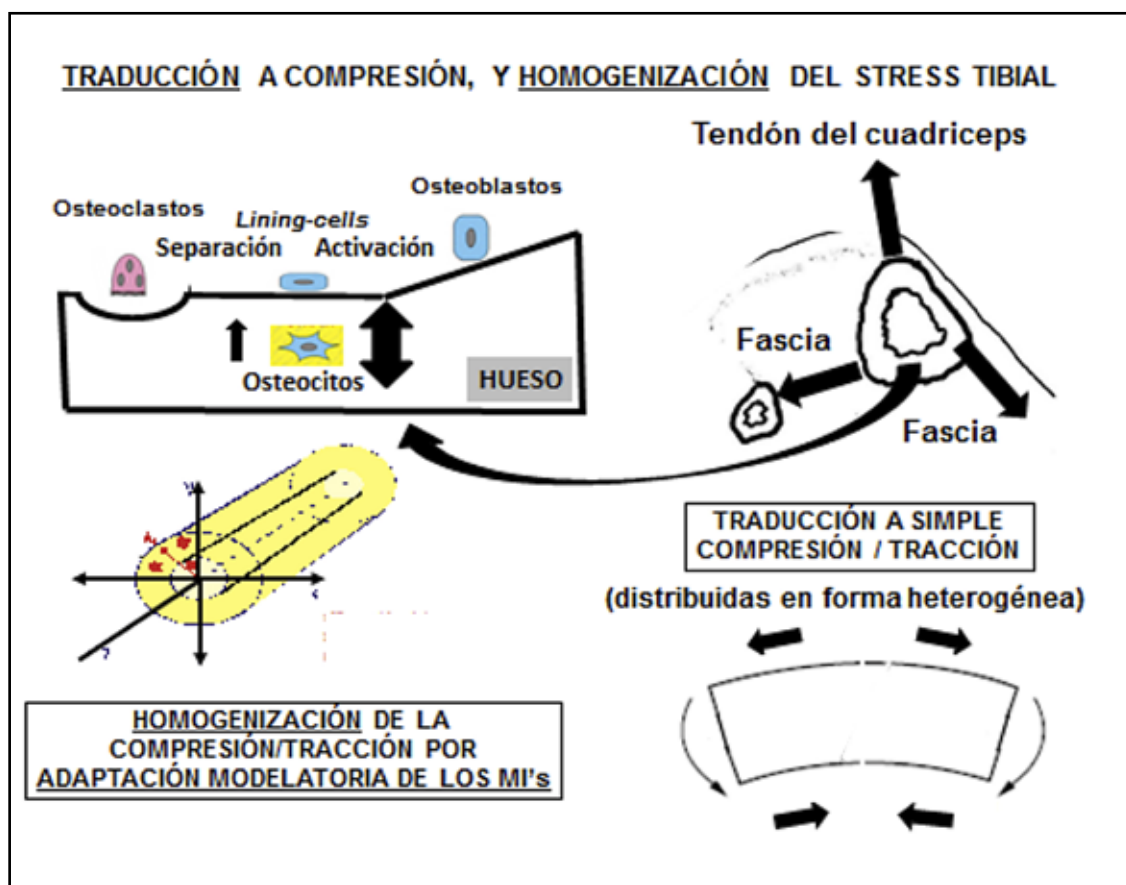


Figura 3-a. Patrón complejo de deformaciones provocadas por el uso en el tercio superior de la tibia humana (**derecha**), reducción de ese esquema a un simple modelo de compresiones y tracciones de intensidades variables (**izquierda**) y orientación espacial de la modelación y la remodelación por los osteocitos, de la que resulta un diseño óseo (evaluado aquí por sus MIs – **abajo, izq**) específicamente orientado para minimizar las deformaciones habituales de los entornos celulares y del hueso entero.



en el sentido “más exigido”, induciendo a la sección a adoptar progresivamente una forma *elíptica*, alargándose en el sentido lateral (eje *x*). Entonces, el valor del MI para *el eje perpendicular* al considerado (eje *y*) será mayor, porque los MIs aumentan en función del *cuadrado de la distancia* a la cual la masa de material cortical está dispuesta respecto del eje seleccionado.⁸ La reiteración de este fenómeno en diferentes puntos a lo largo del hueso, trasladará el efecto al terreno 3-D. La figura esquematiza estas interacciones, referidas a las deformaciones complejas provocadas en la tibia por las tracciones tendinosas y fasciales, que son traducidas en el ambiente osteocítico a meros estiramientos o acortamientos, claro que con *distintas intensidades puntuales*. De esos efectos diferenciales resulta la complicada geometría de la sección tibial y de la tibia entera¹²⁹ (y la de cualquier otro hueso).

Así, los osteocitos regularían la *rigidez* estructural ósea; pero, pese a las correlaciones entre los SF's referidas arriba, no surge de eso que también regulen la propiedad que realmente importa, que es la *resistencia* a la fractura, porque esta depende también de la *tenacidad* estructural⁹ (Figura 2-a). La “resistencia a la fractura” es una variable sin unidades, para la cual *no se conocen* mecanismos de medición biológica, como sí poseen los osteocitos para medir deformaciones y, obviamente, lo que no se puede medir, no se puede regular. Sin embargo, el sentido osteocítico permite no solo adecuar la rigidez estructural ósea, sino también “*modificar*” *paralelamente*, aunque no estrictamente “*regular*”, la cantidad de masa (área) ósea mineralizada presente en distintos puntos de las secciones, que constituye el *denominador* del cociente que expresa el estrés (fuerza/área) soportado por la estructura (Figura 3-b, centro-arriba). Aunque esa variación de masa (área) no esté estrictamente asociada a la variación de la rigidez estructural del hueso, al menos constituye un recurso *modulatorio*

-no regulatorio- de su resistencia, concebida como su capacidad de soportar estrés de carga, que, al menos, *corre paralelo* a la variación de la rigidez. Esto le permite al *mecanostato* “controlar colateralmente” la resistencia a la fractura. Por esto es que se relaciona el mantenimiento del SF de 6 antes referido “para estrés de fractura (resistencia)”, con el accionar del sistema para controlar directamente el SF de 10 “para rigidez estructural”.

Además, y aparte de su propuesta actividad como agentes endocrinos sistémicos, que no corresponde tratar aquí, los osteocitos pueden participar en mecanismos relevantes para la resistencia a la fractura, que *no tienen* relación con el *mecanostato* descrito. Conocemos dos asociaciones sugestivas entre los osteocitos y la producción y la reparación de resquebraaduras inducidas por el uso en el seno del tejido cortical, que afectan la *tenacidad* del hueso: **1)** la producción de resquebraaduras es inversa a la densidad de lagunas con osteocitos vivos, aunque no se sabe qué es lo que ocurre primero⁶¹ y **2)** la lesión de las prolongaciones osteocíticas vecinas a la resquebraadura ósea promovería y orientaría la formación de un canal de Havers hacia el sitio lesionado, otro ejemplo de “remodelación orientada”.^{17,28-30} Así, el tejido resquebrajado resulta eliminado por los osteoclastos convocados, y el material de reposición rellena el tubo, restaurando la continuidad de la estructura. Nótese que la secuencia: [resquebraadura (reducción de tenacidad) -> lesión osteocítica (reconocimiento de la anomalía) -> atracción de clastos y blastos -> remodelación reparadora (normalización de la tenacidad)] sugiere el trabajo de un mecanismo regulatorio retroalimentado, que podría controlar al menos uno de los determinantes de la *tenacidad* del tejido y, por extensión, del hueso (Figura 2-a). Accesoriamente, el clásico control del *diseño* óseo por el *mecanostato* para regular la rigidez estructural contribuiría agonísticamente con esa “regulación de la tenacidad del tejido”.⁶² De hecho, el umbral

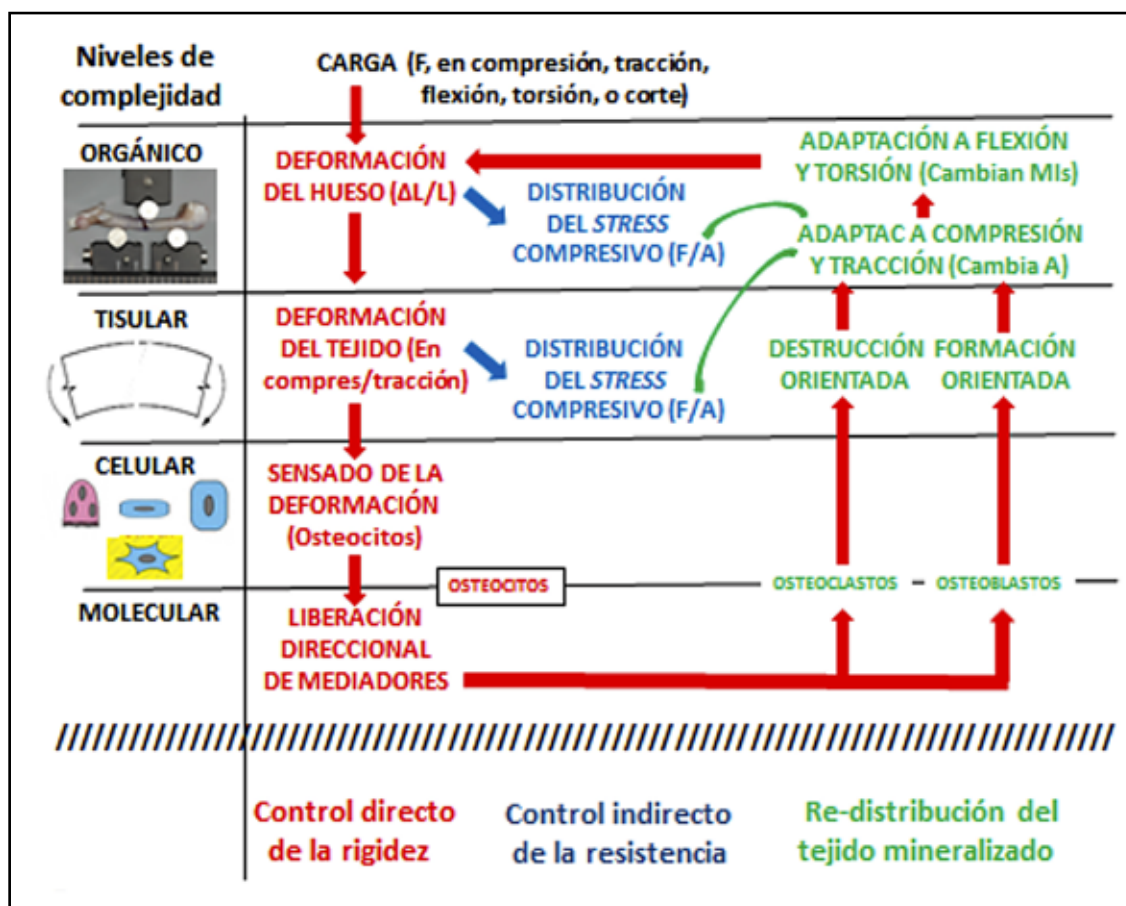


Figura 3-b. Esquema del funcionamiento del *mecanostato* teniendo en cuenta los niveles de complejidad de organización estructural ósea (molecular, celular, tisular y orgánico) en los cuales se manifiesta (izq.). Se distingue el control clásico de la rigidez estructural (**derecha**) y una modulación paralela, accesoria, de la resistencia del hueso (**centro**), que resulta de variaciones del área de sección - denominador del cálculo de estrés (= F/A) soportado por la estructura - aunque la resistencia no está sujeta a un control retroalimentado como variable regulada.

de disparo modelatorio (unos 2000 $\mu Strains$) está razonablemente por debajo del “umbral de producción de microdaño” (fatiga ósea - unos 3500 $\mu Strains$ - Figura 2-c).

Es prematuro aceptar esta proposición, pero ese mecanismo podría configurar un “segundo *mecanostato*” y elevar a *dos* las propiedades estructurales óseas servocontroladas: la rigidez y (al menos en parte) la tenacidad, que son los dos determinantes excluyentes de la resistencia a la fractura del

hueso-órgano (Figura 2-a). Curiosamente, si así fuera, ambos sistemas regulatorios reconocerían como núcleos sensores a los osteocitos. Algunas evidencias concretas soportan esta propuesta de “regulación indirecta” de la resistencia ósea por los osteocitos. La *densidad de osteocitos vivos* por unidad de campo histomorfométrico de cualquier hueso es la variable que mejor discrimina entre individuos fracturados y sanos.^{14,15} Además, el producto de un indicador de rigidez tisular (la



vDMO cortical) por cualquiera de los MI de un hueso largo, propuesto y validado por nosotros como un estimador de su rigidez estructural gobernada por el *mecanostato*⁶³ (véase “BSIs”, más adelante, y la Figura 6-c), correlaciona mejor con su resistencia a la fractura que con su rigidez. Un aspecto interesante de esta “doble regulación” de la rigidez y la tenacidad es que estas dos variables están *inversamente* relacionadas en todos los esqueletos, a nivel *tisular* (a mayor rigidez del tejido, menor tenacidad, y viceversa), debido a la precisa selección natural de un mismo determinante, que es el grado de mineralización de la matriz.⁶⁴ Tal vez esto explique por qué, **a)** respecto de la rigidez, los osteocitos *regularían a priori* la distribución del material mineralizado para prevenir deformaciones excesivas de la estructura de cada hueso y **b)** respecto de la tenacidad, los osteocitos solo *enmendarían a posteriori* los resultados catastróficos (resquebajaduras) producto del fracaso previo de propiedades estructurales cuyas variaciones, en principio, no son capaces de detectar. Notablemente, en ambos casos, sus efectos se expresan siempre a nivel de complejidad *orgánica*, por encima del tisular o el celular.

Traducción a la clínica

Sobre la base de estos conceptos, podemos proponer un esquema etiopatogénico para todas las *osteopatías fragilizantes*, centrado en el *mecanostato*, que distingue solo tres clases de afecciones:⁶⁵⁻⁷⁰ **1)** cuando la enfermedad afecta directamente las células sensoras (osteocitos) y/o efectoras (blastos, clastos) del sistema, se producen fragilidades óseas *primarias* (mal de Paget, osteogénesis imperfecta, osteodistrofias, etc.), menos comunes que las demás, que no tienen, en general, tratamientos específicos; **2)** cuando tiene lugar una hipoactividad o inactividad, o una inmovilización, en individuos con un *mecanostato* normal, la falta de *input* del sistema (pobre estimulación de osteocitos sanos)

determina fragilidades óseas *por desuso*, que requieren tratamientos fisiátricos y **3)** cuando una enfermedad endocrino-metabólica afecta sistémicamente a cualquiera de sus células (osteocitos, blastos, clastos) pueden ocurrir desplazamientos a la izquierda o a la derecha de cualquiera de los dos umbrales del sistema (*setpoints* - Figura 2-c) que determinan que este funcione “engañado”, como si se ubicara la zona de “confort” entre valores distintos de los normales. Esto puede ocasionar fragilidades *secundarias*, como las producidas por menopausia, diabetes, raquitismo u osteomalacia, hiperparatiroidismo, etc., que requieren tratamientos farmacológicos.

La evaluación del trabajo osteocítico y de su impacto mecánico ofrece interés diagnóstico. Por el momento, no es posible estimar no invasivamente el grado de actividad de los osteocitos de un paciente, pero sí se pueden determinar algunos indicadores del *sistema osteomuscular*, cuyas variaciones, individuales o asociadas, pueden proveer *evidencias indirectas* de la eficacia del trabajo regulador del *mecanostato* que los incluye. Para establecer qué propiedades óseas convendría determinar con ese propósito, vale considerar las siguientes *4 características* de las relaciones naturales entre las cargas que usualmente deforman a los huesos y el modo como ellos las soportan: **1)** la *fuerza de la musculatura regional* es la principal proveedora de estimulación mecánica (estrés de carga, *input* del *mecanostato*, picos de *strain*) sobre el hueso que se va a estudiar;⁷¹ **2)** la *masa de tejido mineralizado* contenida en una sección del hueso transversal a la carga es un determinante *directamente eficaz* de la resistencia a deformaciones en compresión, no en flexión o torsión;^{9,10} **3)** la *densidad mineral volumétrica* de ese tejido refleja su rigidez específica (módulo elástico, E), que determina su capacidad intrínseca de oponerse a cualquier deformación producida por la carga, con independencia de la forma del hueso¹¹ y **4)** la *distribución espacial* de ese tejido en los

distintos cuadrantes de una sección ósea refleja la eficacia de su diseño para resistir deformaciones en flexión de cualquier tipo, o en torsión.⁸ Algunas de esas variables pueden evaluarse empleando pQCT, o técnicas similares, en un mismo hueso (largo). Son ellas: **a)** el CMO, idealmente *cortical*, o bien *total*, si es hueso metafisario; **b)** la *vDMO cortical*; **c)** Los *MIs* de las secciones diafisarias, calculados para flexión o para torsión (Figura 2-a y d), el *área de corte máxima de la musculatura* del miembro al cual el hueso pertenece, que estima la fuerza máxima que ella es capaz de ejercer sobre el sistema de palancas óseas.⁷² Asimismo, esa fuerza puede determinarse en forma directa, *dinamométrica*. También pueden medirse por DXA las masas mineral

(CMO) y magra (correlativa de la fuerza muscular) del cuerpo entero, o de los miembros por separado, con menor correlato biomecánico. Se puede proponer, razonablemente, que *no menos de 5* de las familias de relaciones que esas variables pueden manifestar entre sí son analizables a partir de las determinaciones referidas. Esta posibilidad podría trasladarse al diagnóstico, si se contara con cartas normales de referencia estandarizadas. Esas relaciones son:

1. Las relaciones “hueso/músculo” (h/m; Figura 4-a,b,c,d), que expresan la proporcionalidad entre cualquier variable ósea (*y*) y la masa densitométrica (DXA, Figura 4-a), el área de corte máxima (pQCT, Figura 4-b), o la fuerza dinamométrica (plataformas de piso,

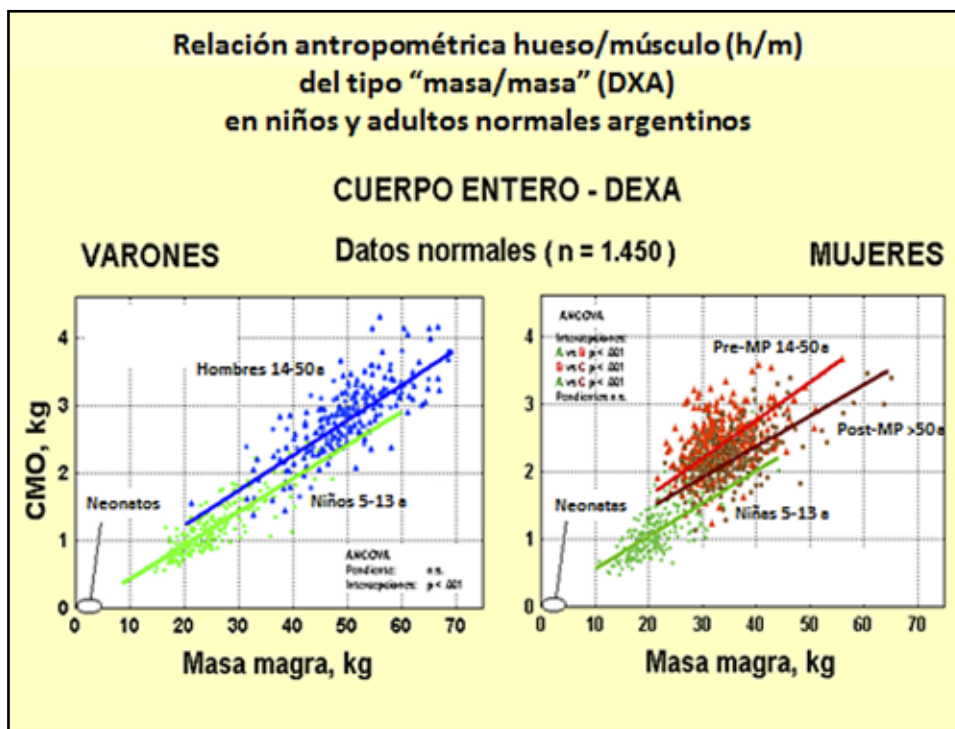


Figura 4-a. Relación *h/m* antropométrica entre las masas densitométricas ósea (CMO) y “muscular” (magra) del cuerpo entero en 1450 niños y niñas, hombres, y mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.
⁷⁷ Primera evidencia de la existencia de un *mecanostato* óseo único para la especie, y de la interacción (positiva) de las hormonas sexuales con la relación *h/m* determinada.

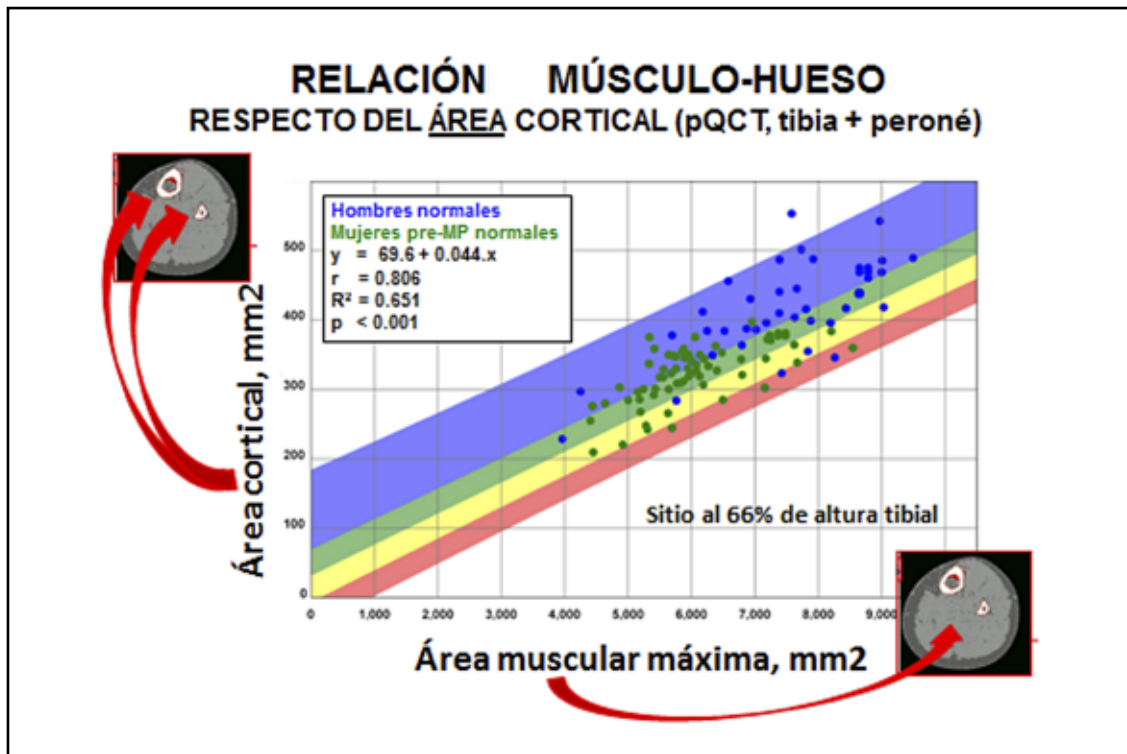


Figura 4-b. Gráfica Z-scorizada de una relación hueso/músculo (h/m) tomográfica, determinada en hombres y mujeres premenopáusicas normales en conjunto, referida en este caso a la masa ósea. Se seleccionaron como variables el CMO tibioperoneo (y) y el área máxima de la musculatura de la pantorrilla (x), medidos por pQCT al 66% de altura de la tibia.

grip-strength, etc., **Figura 4-d**) de la musculatura regional (x).^{59,66,72-82} Cartas Z-scorizadas^{73,75} de las relaciones h/m permiten establecer, comparativamente, si las propiedades óseas guardan o no relaciones normales con el estrés máximo que la musculatura regional puede inducirles, siempre que *no existan afecciones primarias de la estructura de los músculos* que alteren la proporcionalidad entre su masa y su fuerza.⁸¹ La Figura 4-c esquematiza esas relaciones. Una relación h/m normal reflejará una adecuación estructural del hueso a la fuerza muscular. Valores bajos de ambas variables podrían corresponder a una persona menuda normal; pero, en casos de osteopenia, también identificarían su naturaleza “mecánica”, o *por desuso*, que sería

compatible con un trabajo osteocítico normal. Una relación h/m baja con musculatura normal reflejaría una inadecuación de la estructura ósea a esa fuerza. En casos de osteopenia, eso identificaría su naturaleza “metabólica” o “sistémica”, que puede involucrar un desplazamiento de los umbrales de disparo del sistema para modelación o remodelación (Figura 2-c), o bien una afección primaria de las células del *mecanostato*, pudiendo ambas comprometer o no a los osteocitos. Nosotros hemos demostrado esta concepción, asociada a la distinción entre “osteopenias fisiológicas” y “osteoporosis verdaderas” propuesta por Frost,⁸³ en diversos estudios clínicos usando DXA^{74,84-87} o pQCT (Figura 5-a).^{88,89} Algunas implicaciones teleológicas de estas

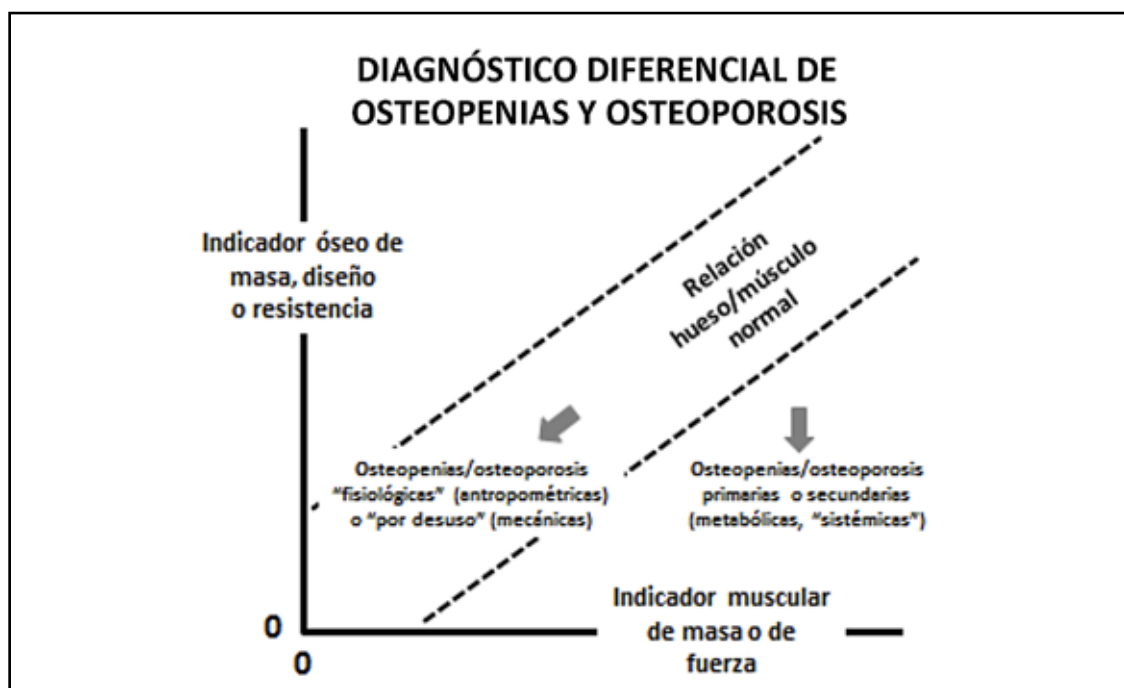


Figura 4-c. Gráfica idealizada de una relación *h/m*, y aplicaciones diagnósticas, según el texto.

relaciones respecto de las diferencias sexuales de disponibilidad de masa ósea por unidad de masa muscular asociadas a la “necesidad” de nutrir a las eventuales crías,^{42,90-92} motivaron trabajos alusivos.^{17,24,46,59,65-67,81,82,93}

2. La evaluación del estado del “factor de seguridad” (SF) de un hueso, que expresa en qué medida la resistencia de su estructura está optimizada para que el desafío mecánico cotidiano opere lejos del límite crítico de fractura.⁶⁵ La Figura 4-d esquematiza la determinación del SF respecto de la resistencia tibial a la compresión (que normalmente valdría 6), en tres pasos: **a)** determinando la fuerza dinamométrica máxima de la musculatura regional (sural) se calcula la fuerza que efectivamente afectará al hueso, según las palancas óseas correspondientes; **b)** conociendo la capacidad natural máxima del tejido óseo para soportar estrés (fuerza/área seccional) sin fracturarse (180 MPa, o 18 kg/mm²) se calcula qué área de tejido óseo debería

contener la sección tibial que naturalmente trabaja a la compresión uniaxial casi pura (que nosotros establecimos como el sitio al 14-15% de altura del hueso)¹²⁹ para resistir 6 veces esa fuerza sin fracturarse (tal como los arquitectos calculan el grosor de las columnas de los edificios, basándose en el estrés máximo típico del cemento armado, multiplicándolo luego por un “factor de seguridad” determinado). Para el hueso resistiendo en compresión, vale: [área ósea teóricamente adecuada = 6 * fuerza máxima a soportar fisiológicamente/180 MPa]; **c)** midiendo después por pQCT el área ósea que realmente contiene la sección en ese sitio, se establece en qué proporción el área ósea teóricamente adecuada para resistir una fractura por compresión está satisfecha en el paciente, dentro del paradigma establecido al principio de este artículo.^{4,5} En términos prácticos: [cobertura porcentual del SF = 100 * hueso presente/hueso necesario]. Esta evaluación constituiría

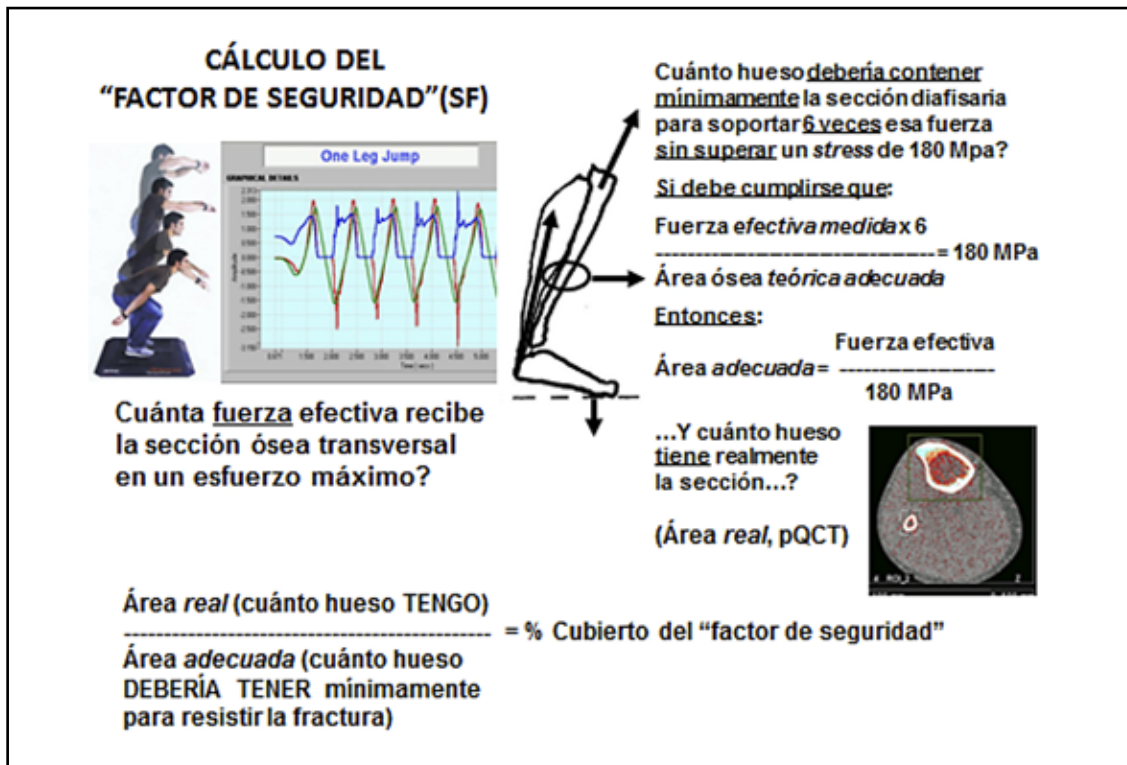


Figura 4-d. Determinación no invasiva del grado de satisfacción del *Safety Factor (SF)* para la tibia humana. Primero se determina dinámometricamente la fuerza efectivamente ejercida en compresión uniaxial sobre el hueso mediante una plataforma de piso al efectuar un salto en una sola pierna, a la máxima altura posible (**izquierda**). Luego, conociendo que el tejido óseo cortical normal soporta un estrés de 180 MN/m² oó MPa (unos 18 kg/mm²) como límite prefractura, se calcula la mínima masa mineralizada (área ósea teóricamente *adecuada*) que debería contener la sección tibial a la altura del 14% (donde tiene lugar la compresión en forma más pura) para soportar *6 veces el estrés provocado por el salto* (**derecha**). Determinando el área ósea *real* del paciente a esa misma altura por pQCT (**abajo, derecha**), se calcula luego la *relación porcentual* entre el valor *real* y el *adecuado* de área ósea (**abajo**), que estimará en qué proporción está controlado el *SF* calculado para esa resistencia en su nivel adecuado.

ría un *verdadero diagnóstico biomecánico de fragilidad ósea en términos porcentuales*, que captaría la participación de los osteocitos en el *mecanostato*, referido directamente al sujeto estudiado, sin necesidad de compararlo con individuos diferentes.

3. Las relaciones de "distribución/masa" (d/m), que expresan la eficacia con la cual el *mecanostato* optimiza el diseño óseo para resistir flexión o torsión (MI, y), distribuyendo el tejido mineralizado *en función de la*

cantidad disponible del mismo (CMO, x). Hemos demostrado que, en huesos largos, estas relaciones difieren en complejidad según se analicen sus metáfisis⁹⁰ o sus diáfisis.⁹⁴ En las metáfisis (Figura 5-a) existen diferencias sexuales (pubertad, menopausia) entre los diámetros óseos y entre los tejidos cortical y trabecular, que se refieren aparte. En las diáfisis, el análisis puede efectuarse por correlaciones como la de la Figura 5-b. Los valores *normales* de esa relación *descartan* la afecta-

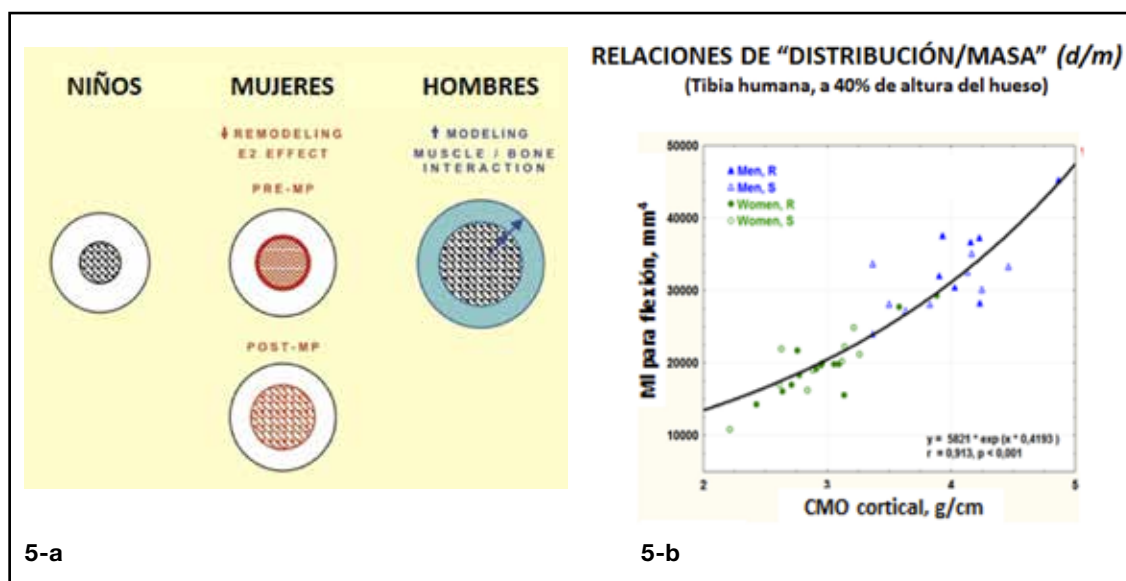


Figura 5-a. Secciones esquemáticas de metáfisis radiales de niños y niñas, mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, y hombres normales, según datos de pQCT.^{91,92} Las diferencias estructurales reflejan interferencias hormonales sobre el *mecanostato*, con probable efecto sobre los umbrales de deformación para el disparo modelador y remodelador por los osteocitos (Figura 2-c). Estas relaciones reflejan las expresadas en forma de relaciones h/m antropométricas (Figura 4-a) y estarían relacionadas con la aptitud del esqueleto femenino de acumular mineral en exceso para proporcionarlo a las crías.

5-b. Ejemplo de curva de relación de "distribución/masa" (d/m), obtenido midiendo por pQCT un MI para flexión (y) y el CMO cortical (x), al 40% de altura tibial, en hombres y mujeres sanos sedentarios (S) o corredores (R).

ción del *mecanostato* y de los osteocitos por la enfermedad, y los valores *bajos* permiten *proponerla*, como diagnóstico patogénico presuntivo. Estas relaciones también podrían cuantificar biomecánicamente el impacto de una osteopenia (carencia de tejido mineralizado, sin alusión expresa a su distribución espacial), en función de la severidad con que esa carencia afectaría la optimización del diseño del hueso, que es el verdadero determinante de fragilidad (osteoporosis).⁹⁴ La anormalidad de una relación d/m indica una incapacidad del *mecanostato* para optimizar el diseño diafisario, que *puede o no* involucrar a los osteocitos.

4. Las relaciones de "distribución/calidad" (d/c), que, según nuestros propios estu-

dios,^{23,24,65,69,95-99} expresan la eficacia con que el *mecanostato* optimiza el diseño *diafisario* (evaluado por alguno de los MIs, y) para resistir flexión o torsión, *en función de la mayor o menor dificultad para deformar el tejido duro* (evaluada mecánicamente, o asimilada a la vDMO cortical, x ; Figura 6-a).⁹⁴ La relación negativa hiperbólica que obtuvimos, que muchos confirmaron luego, aunque sin reconocer su significado fisiológico,¹⁰⁰⁻¹¹⁶ es típica de las asociaciones entre variables reguladas por sistemas retroalimentados, y puede asimilarse a la que vincula los gastos para mejorar la calidad de los materiales (x) y para contratar al arquitecto cuando se construye una casa (y ; Figura 6-b). En un hueso, los valores *normales* de esa relación *descartarían* la afecta-

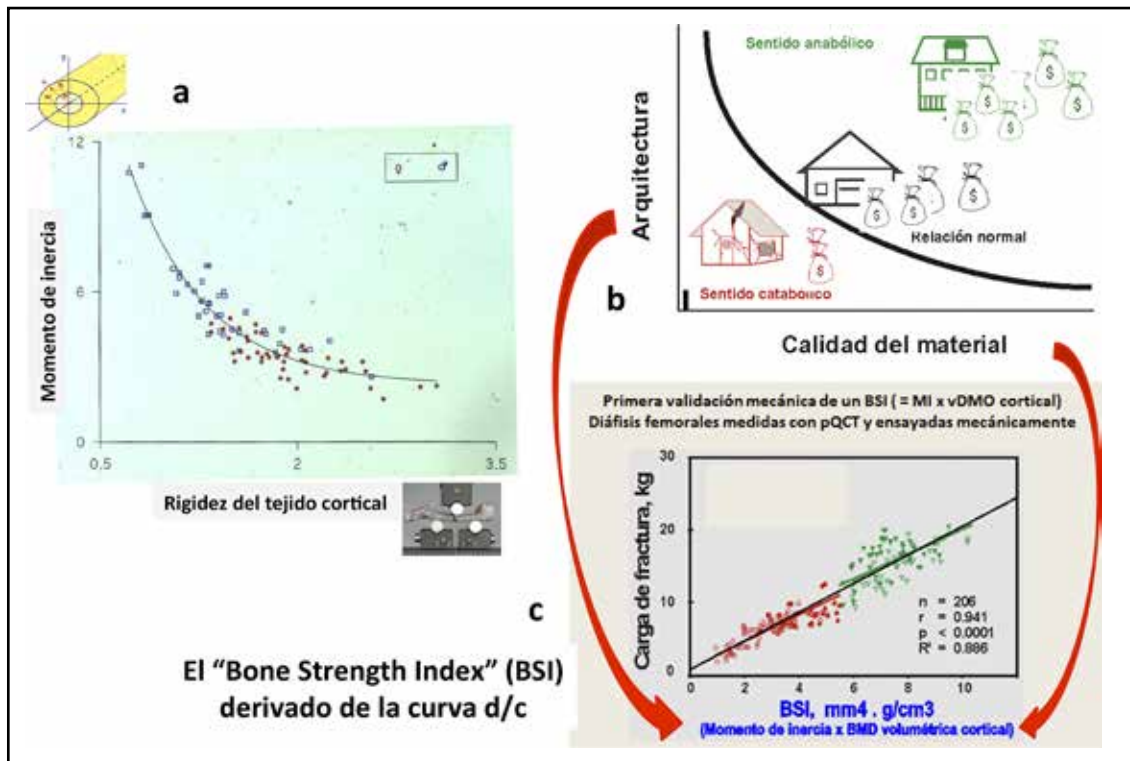


Figura 6-a. Curva experimental original, obtenida en ratas machos y hembras, a partir de la cual se plantearon originalmente las relaciones d/c ,⁹⁵⁻⁹⁷ graficando el MI para flexión femoral (y) vs la rigidez específica del tejido cortical del mismo hueso determinada mecánicamente (x).

6-b. Esquema didáctico del significado biológico de una curva d/c , asimilado a la relación inversa que normalmente existe entre los gastos originados en mejorar la calidad de los materiales y en los honorarios del arquitecto para la construcción de una casa.

6-c. Validación original del poder predictor del producto $MI \times vDMO$ (= *Bone Strength Index*, BSI; x) determinado por pQCT en fémures de ratas de dos tamaños distintos, sobre la carga real de fractura en flexión determinada mecánicamente (y).

ción del *mecanostato* y de los osteocitos por la enfermedad, y los valores *bajos* permitirían *proponerla*, como diagnóstico patogénico presuntivo.⁹⁴ Las curvas d/c toman en cuenta directamente un indicador de la rigidez del tejido duro; o sea, de la dificultad con que los estímulos mecánicos podrían deformar a los osteocitos. Por eso, las curvas d/c evaluarían el funcionamiento del *mecanostato* (implicando o no a los osteocitos en el diagnóstico, según el caso) en forma más específica por su modo de actuar que como lo harían las curvas d/m . Además, podrían distinguir

afecciones derivadas o no de valores bajos o altos de vDMO cortical, que solo pueden producirse por cambios en su mineralización y/o en la remodelación intracortical haversiana, suficientes para saturar la capacidad del *mecanostato* para compensarlos adecuando el diseño óseo. Hemos evidenciado esto **1**) en ratas, tratadas con corticoides (inductores de apoptosis osteocítica; Figura 7-a),^{47,94,117-122} bifosfonatos (protectores antiapoptóticos de los osteocitos; Figura 7-b),^{44,48,123-126} PTH (también protectora) en un modelo con una pata inmovilizada y la otra sobrecargada (primera

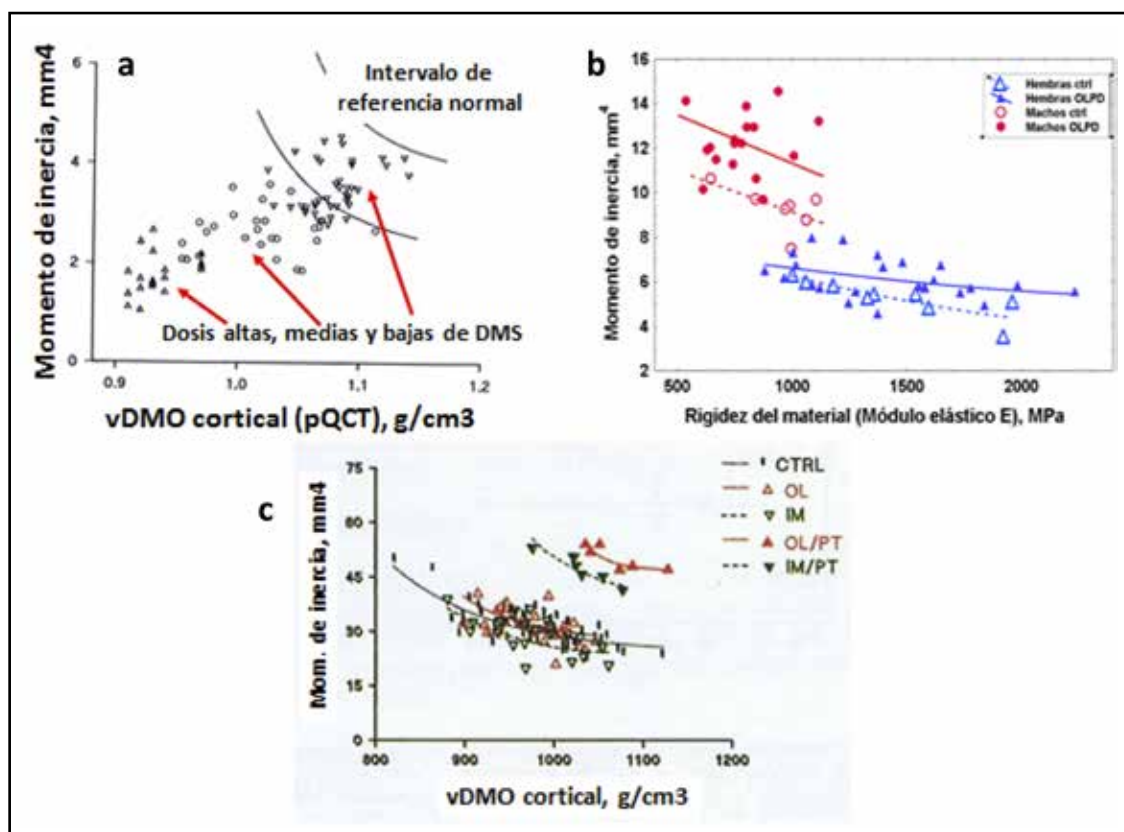


Figura 7-a. Relaciones *d/c*, determinadas por pQCT (primer ejemplo de este tipo de análisis de los efectos de un tratamiento osteoactivo) en fémures de ratas tratadas con dexametasona (DMS), graficadas con referencia al IC para 95% de los datos de una curva *d/c* de controles normales.⁴⁷ Interacción negativa del tratamiento, promotor de apoptosis osteocítica.

7-b. Curvas *d/c* determinadas por pQCT (MI) y test mecánicos (módulo E) en fémures de ratas macho y hembra tratadas o no con olpadronato (OLPD).⁴⁴ Interferencia positiva del tratamiento, protector antiapoptótico de los osteocitos.

7-c. Curvas *d/c* determinadas por pQCT en fémures de ratas con una pata trasera inmovilizada y la otra sobrecargada (IM/OL), tratadas o no con PTH anabólica (PT), vs. las de controles intactas sin tratar.⁴³ Primera evidencia (1995) de una interacción positiva de la PTH (protectora antiapoptótica de los osteocitos) con la eficacia del *mecanostato*, y del efecto agonista del ejercicio físico sobre esa interacción.

evidencia de un agonismo hormonal con la actividad física sobre la relación *d/c*; Figura 7-c),⁴³ y otros tratamientos^{68,127}, y en ratones con distinta conformación corporal,¹²⁸ y **2**) en seres humanos con distintos grados de actividad física^{94,129-132} (Figura 8-a), en mujeres pos-MP (mejora de la arquitectura cortical radial por PTH)⁴⁹ y en cirróticos¹³³ y hemodializados crónicos (Figura 8-b).

5. Los Índices de Resistencia Óseas (Bone Strength Indices, BSIs), que evalúan, con especificidad de sitio, la rigidez estructural (resistencia a la deformación determinante de fractura) de huesos largos.⁶³ Nosotros mismos desarrollamos originalmente los BSI, como una derivación matemática de nuestras curvas *d/c*. La forma similar-hiperbólica de esas curvas indica que el producto entre los valo-

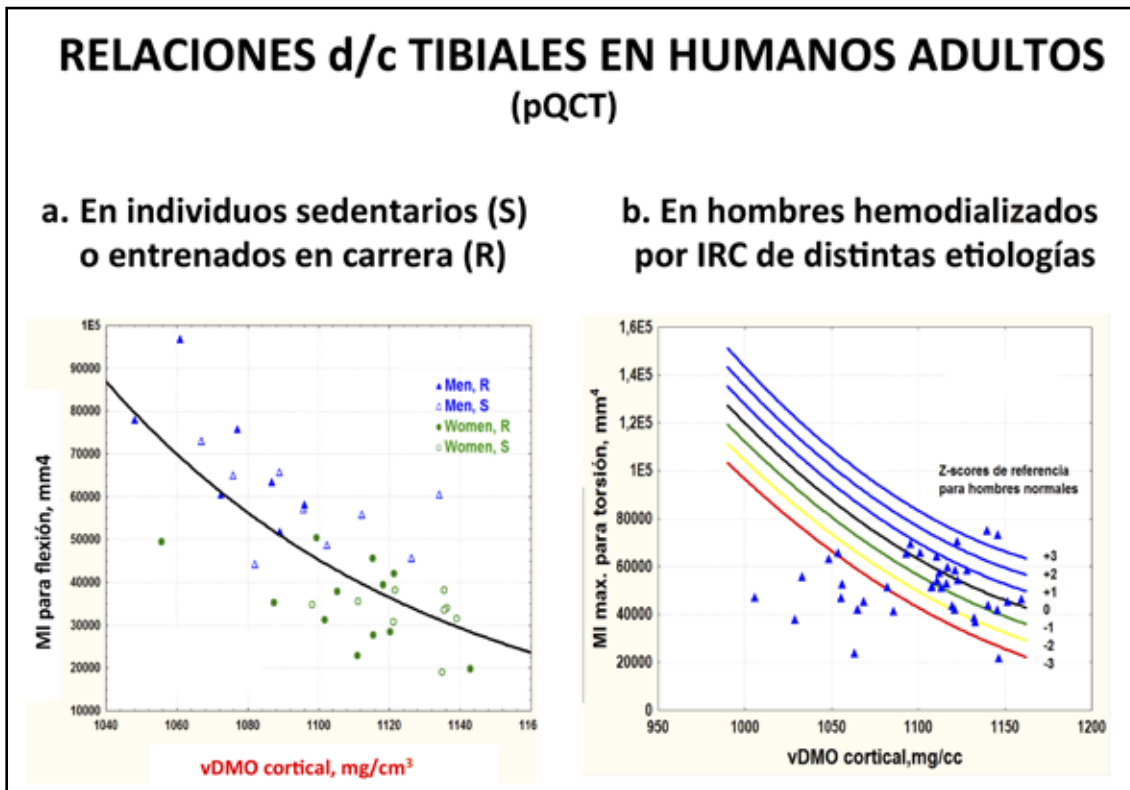


Figura 8-a. Relación *d/c* entre el MI para flexión y la vDMO cortical medidos por pQCT a 65% de la altura de la tibia de hombres y mujeres sanos sedentarios (S) o entrenados en carrera (R),⁹⁴ mostrando las mismas características que las gráficas expuestas en las Figuras 6 y 7.

8-b. Relación *d/c* medida como en (a) al 38% de la altura de la tibia de hombres hemodializados, con referencia a una curva *d/c* Z-scoringada obtenida de 100 hombres sanos (Tesis de Doctorado, Dra. Irene Grappiolo, UNR). La relación *d/c* variable de los pacientes reflejaría diferencias de influencia del entorno metabólico, que explicarían sus distintos riesgos de fractura en regiones corticales, mejor que como podría hacerlo la DXA.

res de *y* (MI) y de *x* (vDMO cortical) de cualquiera de sus puntos tenderá a arrojar resultados constantes. Para el caso, ese producto representaría la rigidez estructural del hueso estudiado, que es calculable, en estructuras tubulares, simplemente como $MI \times E$, siendo *E* la rigidez específica (módulo elástico) del material del tubo,¹³⁴ que en los huesos es estimada por la vDMO cortical.^{11,64} Los BSIs (=MI * vDMO cortical; Figura 6-c) trasladan al terreno práctico (resistencia a la fractura) la expresión de las curvas *d/c* y permiten establecer, además del diagnóstico de fragilidad

ósea, el grado de participación etiológica de la calidad del material mineralizado (vDMO, independiente de los osteocitos) o de su distribución espacial (MIs, determinados por los osteocitos a través del *mecanostato*).¹³⁵ Su valor predictivo se demostró en fracturados de Colles¹³⁶ y fue destacado por otros autores.¹³⁷⁻¹⁴⁴

Por qué “mirar hacia arriba”

Las descripciones publicadas de la traducción mecánico-biológica en los osteocitos en los niveles molecular y celular^{18-21,34,58,145} y

las crecientes alusiones a su participación en mecanismos homeostáticos sistémicos¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ inducen a creer que es posible *extrapolar* directamente esos resultados a niveles más elevados de complejidad estructural ósea. Esto puede ser correcto en algunos casos; pero, en general, el sistema que hemos delimitado como *mecanostato* comprende la organización del trabajo de sus componentes y unidades, integrada en niveles de complejidad estructural molecular, organelar, celular, tisular, orgánico y sistémico (Figura 1-b), en forma diversa y compleja.⁵⁶ Esta distinción es importante, porque, como ya se anticipó, las “perturbaciones” originadas en niveles inferiores de complejidad, que consiguen afectar

a niveles superiores, tienden a ser automáticamente *neutralizadas* por interacciones servocontroladas que tienen lugar entre todos los niveles (Figura 1-b). Curiosamente, en todos los esqueletos, el *único sistema regulatorio* conocido que comprende ese tipo de *interacciones interniveles* es el *mecanostato* óseo (Figura 2-a,b y 3), y los osteocitos son, precisamente, los encargados de trasladar las correspondientes transformaciones e interacciones a los niveles de complejidad *supracelulares*. Estos conceptos pueden ordenarse en un esquema sencillo (Figura 9), adaptado para su traducción elemental a la clínica, que expone la organización del control biológico de la eficacia mecánica de la estructura ósea

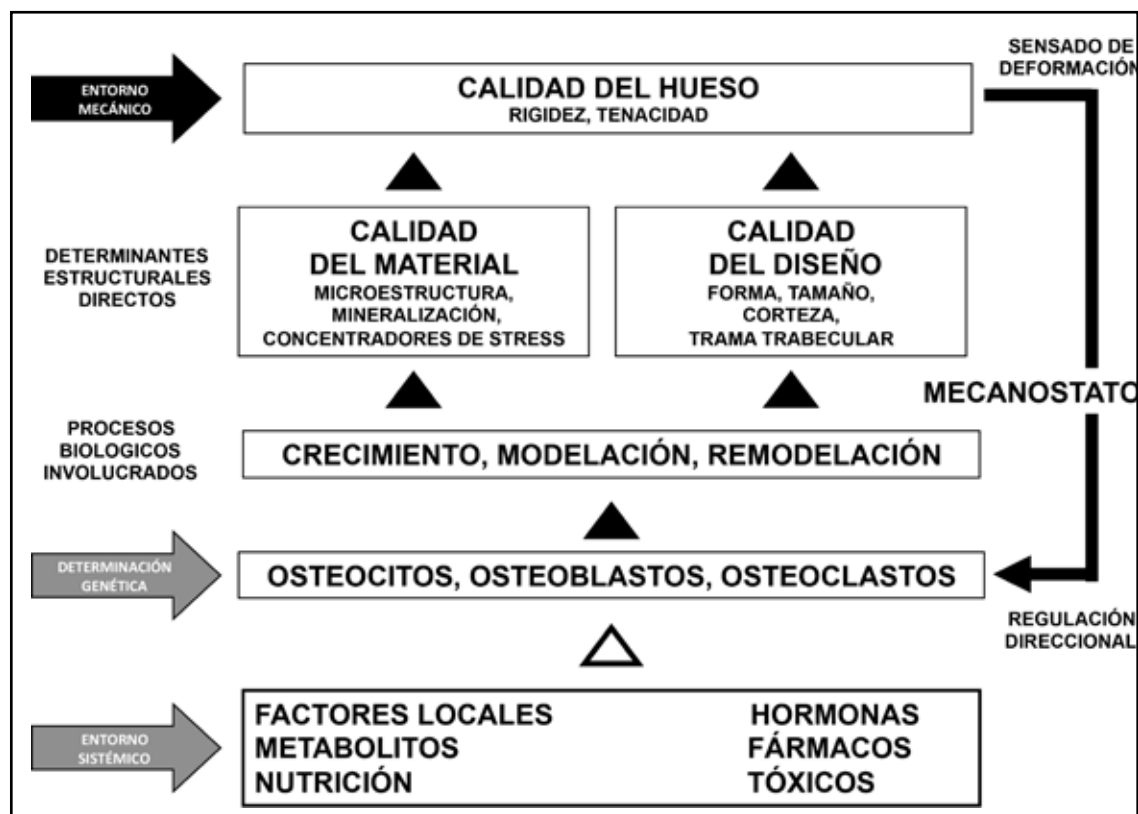


Figura 9. Esquemización “por pisos de integración” de los factores y mecanismos determinantes de la resistencia ósea a la fractura, didácticamente organizada para apreciar sus aplicaciones clínicas y terapéuticas (explicación en el texto).



en forma completa, didácticamente descrita en forma de “niveles de organización” de las propiedades correspondientes y de los procesos que las determinan, en relación con la Figura 2-a. El esquema de la Figura 9 está estructurado en “pisos” ascendentes según su grado reciente de integración. Cada piso contiene la totalidad de los factores determinantes de lo que representa y depende, en forma excluyente, del estado del piso inferior. Ergo, ningún elemento de un piso puede cambiar, si no cambia alguno de los elementos de pisos inferiores en forma suficiente como para afectarlo. Y viceversa, para que cualquier cambio producido en un piso influya sobre algún factor contenido en un piso más alto, necesariamente debe afectar a sus componentes determinantes, con la intensidad suficiente. Yendo en sentido descendente, el piso superior describe la llamada “calidad ósea”, que es la resistencia a la fractura, determinada excluyentemente por la rigidez y la tenacidad estructurales del hueso. El piso siguiente contiene los dos determinantes excluyentes de esas dos propiedades: la calidad mecánica del tejido mineralizado y la calidad arquitectónica del diseño. El siguiente expone los tres únicos mecanismos conocidos que pueden afectar esas dos calidades: el crecimiento en largo, la modelación y la remodelación. El siguiente indica las únicas células capaces de manifestar esos mecanismos: osteocitos, blastos y clastos, que constituyen el único punto de acceso al esquema de las interacciones genéticas (a la izquierda). Sobre el piso superior se muestra, a la izquierda, la influencia direccional del entorno mecánico, cuyas consecuencias (deformaciones) son sensadas por los osteocitos, pudiendo afectar por esa vía los componentes y/o las propiedades de los pisos superiores al celular (mecanismo “direccional” de funcionamiento del *mecanostato* -flechas llenas-). Y el piso inferior contiene todos los factores no mecánicos (metabólicos, sistémicos) que pueden afectar en forma no direccional el funcionamiento de

las células óseas (flecha hueca), cualquiera sea el estado funcional del *mecanostato*; y con ellas, la eficacia regulatoria biomecánica de todo el esquema. Esta forma didáctica de representación permite apreciar dos condiciones importantes para la terapéutica clínica (a nivel de complejidad *individual*), para las cuales los osteocitos desempeñan un papel protagónico central:

1) Ningún tratamiento farmacológico (piso inferior) puede producir cambios efectivos en la “calidad ósea” (piso superior) si no modula de alguna forma el funcionamiento de *al menos uno* de los componentes o propiedades de *cada uno de todos* los pisos intermedios del esquema en forma relevante. Esto explica por qué la “masa” ósea densitométrica (DMO), que no figura en el esquema, es irrelevante a esos efectos.

2) Si un tratamiento alterara por cierto tiempo el funcionamiento de cualquiera de las células óseas, y con él, el del *mecanostato* en pleno, entonces, apenas se lo suspendiera, el mismo sistema tendería rápidamente a neutralizar todo cambio inducido previamente en la eficacia estructural ósea (Tabla 1). Esta drástica observación comprende tanto los tratamientos que afectan directamente a los osteocitos, sean aplicados en forma sistémica (farmacológicos: bifosfonatos, PTH, estrógenos, calcitonina -anti-apoptóticos-) o direccional (fisioterápicos: ejercicio dirigido, con especificidad de sitio), como todos los demás tratamientos que *no parecen* afectar a los osteocitos, sino a los efectores, blastos y clastos, o al tejido óseo mismo (denosumab o similares, ranelato de estroncio, calciferoles, etc.). Los agentes antiapoptóticos han mostrado agonismo con los efectos del entorno mecánico del esqueleto sobre los osteocitos. Entre ellos, **a)** los bifosfonatos producen efectos antirremodelatorios más prolongados que las demás drogas, pero no muy intensos en términos de masa ósea, que pueden traducirse en mejoras del diseño diafisario en huesos no remodelantes (fémures de roe-

Estado del individuo	Efecto probable del tratamiento	Evolución después de suprimir
SANO (Tratamiento mal indicado)	Aumento de masa ósea mecánicamente inútil	Pérdida de toda la masa ósea inútilmente aumentada
<u>Sin neutralizar la causa (mec, met)</u> OSTEOPÉNICO (Tratamiento bien indicado)	Aumento de masa ósea mecánicamente útil	Pérdida de toda la masa ósea correctamente aumentada
 <u>Neutralizando la causa (mec, met)</u>	Aumento de masa ósea mecánicamente útil	Conservación de sólo la masa ósea "necesaria" aumentada

Tabla 1 - Efectos transitorios que cabe esperar de tratamientos "antirremodelatorios" o "anabólicos" crónicos, que modifican la actividad de los osteoblastos y osteoclastos (**centro**) en distintos individuos (**izquierda**), y evolución más probable de los mismos hacia la desaparición luego de suspenderlos (**derecha**). Se destaca el valor de aprovechar el tiempo de tratamiento para controlar la afección responsable de la osteopenia, en individuos activos.

dores),^{48,123-126} pero no en seres humanos; sin embargo, pueden también contaminar los cristales de apatita, rigidizando demasiado la matriz y reduciendo su tenacidad, y **b**) la PTH intermitente produce aumentos "promodelatorios" de masa, menos persistentes, pero mucho mayores que los que inducen los bifosfonatos, que pueden traducirse convenientemente en mejoras geométricas del diseño diafisario en el radio distal humano,⁴⁹ aunque a veces puede incrementarse demasiado el *turnover* óseo. Pero, de todos modos, cualquiera de los tratamientos referidos, aplicado para prevenir o mejorar una osteopenia o una osteopatía fragilizante, producirá al menos parte de sus efectos de una manera

"antinatural" respecto de la situación previa del paciente. Por esta razón, el *mecanostato* siempre tenderá, tarde o temprano, al completar o suspender el tratamiento, a retrotraer el estado biomecánico de su esqueleto a su nivel inicial, salvo que la mejora obtenida haya respetado una direccionalidad espacial mecánicamente relevante.¹⁴⁹

Esta circunstancia parece decepcionante. Sin embargo, cuando la osteopatía fragilizante reconoce *factores causales definidos* de cualquier tipo, el período de tratamiento durante el cual el *mecanostato* trabajaría "engañado" por sus efectos (es decir: con sus umbrales de disparo desplazados) podría aprovecharse para tratar de *neutralizar*



accesoriamente al factor causal (Tabla 1). Si eso se lograra, al finalizar el tratamiento, las eventuales mejoras de la resistencia ósea (no estrictamente de la masa mineralizada) deberían mantenerse, en proporción con el grado de *neutralización etiológica* alcanzado mediante otros recursos, gracias a la orientación modelatoria/remodelatoria a cargo de los osteocitos. Nuestros estudios en animales y seres humanos sugieren que tanto la protección antirremodelatoria producida por los bifosfonatos¹²³⁻¹²⁶ como el aumento anabólico de masa ósea inducido por la PTH intermitente^{43,48} podrían ser convenientemente orientados por la indicación simultánea de ejercicios diseñados en las direcciones específicas de las cargas inductoras de las deformaciones que se desea prevenir. Otros estudios seguramente ampliarán la lista de estos potenciales recursos combinados, fármaco-fisiátricos.

No está todo dicho respecto del papel de los osteocitos como núcleos sensores del *mecanostato*. De hecho, la regulación biomecánica de los esqueletos óseos de algunos

peces carentes de osteocitos constituye todo un misterio.¹⁵⁰ Pero es cada vez más evidente que cualquier tratamiento que pretenda ejercer efectos reales sobre la estructura ósea humana debe estar orientado, primordial y “direccionalmente”, a ellos. Y parece que la única forma de conseguir eso, aparte de seleccionar el tratamiento adecuado (PTH, estrógenos, bifosfonatos), es haciendo trabajar paralelamente el esqueleto en forma específicamente orientada según los vectores a respetar... (*teleológicamente*) ... “tal como la Selección Natural parece haberlo dispuesto”.

Tal vez el lector (si ha sobrevivido hasta aquí) haya percibido que este artículo le indujo, primero, la sensación “epistemológica” de que “los *mecanostatos* no existen...”, y que, al final, terminó proponiéndole “pero que los hay, *los hay...!*”. Si así ocurrió, no tiene por qué preocuparse por el trueque de ideas: la razón de ese vuelco de opinión radica, exclusivamente y sin duda alguna, en el descubrimiento de la existencia y la forma de trabajo de los osteocitos.

**Un día descubrí el camino para saberlo todo;
pero antes de llegar al final, me desperté.**

Werner Heisenberg

(Descubridor del “Principio de Indeterminación”,
Premio Nobel de Física en 1932)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: febrero 2014.

Aceptado: marzo 2014)

Referencias

1. Riggs DS (ed). The Mathematical Approach to Physiological Problems. Baltimore: Williams & Wilkins; 1963.
2. Maturana H, Varela F (eds). De Máquinas y Seres Vivos. Una Teoría sobre la Organización Biológica. Santiago (Chile): Ed Universitaria; 1972.
3. Penrose R. Quantum Aspects of Life. Abbott D, Davies PCW (eds). London: Imperial College Press; 2008.
4. 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* 1999b; 17: 90-7.
5. Frost HM (ed). The Utah Paradigm of Skeletal Physiology, Vols I & II. Atenas: ISMNI; 2005.
6. Hall BK (ed). Bones and Cartilage. Developmental and Evolutionary Skeletal Biology. Amsterdam: Elsevier; 2005, p. 24-32.
7. Thompson DW (ed). Sobre el Crecimiento y la Forma (Traducc. de *On Growth and Form*. Cambridge: Cambridge Univ Press; 1961). Barcelona: Blume; 1968.
8. Wainwright SA, Biggs WD, Currey JD, Gosline JM (eds). Diseño Mecánico en Organismos (Traducc. de *Mechanical Design in Organisms*. London: Edward Arnold, 1976). Barcelona: Blume; 1980.
9. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA (eds). Skeletal Tissue Mechanics. New York: Springer; 1998.
10. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. Cap 8. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds). Bone Densitometry and Osteoporosis. Berlin: Springer; 1997, p. 143-61.
11. Currey JD. The effect of porosity and mineral content on the young modulus of elasticity of compact bone. *J Biomech* 1988; 21:131-9.
12. Carter DR, Orr TE, Fyhrie DP, Schurman DJ. Influences of mechanical stress on prenatal and postnatal skeletal development. *Clin Orthop Relat Res*. 1987; 219:237-50.
13. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenetic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987; 2:73-85.
14. Qiu S, Rao DS, Planiktar S, Parfitt AM. Relationships between osteocyte density and bone formation rate in human cancellous bone. *Bone* 2002; 31:709-11.
15. Qiu S, Rao DS, Planiktar S, Parfitt AM . Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients with osteoporotic vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2003; 18:1657-63.
16. Parfitt AM. Life story of osteocytes: relationship to bone age, bone remodeling, and bone fragility. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002; 2:499-500.
17. Parfitt AM. A new approach to iliac bone histomorphometry. Implications for biomechanics and cell biology. *J Clin Invest* 2014; 124:70-1.
18. Bellido T. Osteocytes and their role in bone remodeling (*Y literatura citada*). *Actual Osteol* 2013; 9:56-64.
19. Bozal CB. Los osteocitos como mecanosensores del hueso (*Y literatura citada*). *Actual Osteol* 2013; 9:176-93.
20. Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, Vatsa A, Weinbaum S. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone* 2013; 54:182-90.
21. Stern AR, Nicoletta DP. Measurement and estimation of osteocyte mechanical strain. *Bone* 2013; 54:191-95.
22. Engelke K, Libanati C, Fuerst T, Zysset P, Genant HK. Advanced CT based in vivo methods for the assessment of bone density, structure, and strength. *Curr Osteopor Rep* 2013; 11:246-55.
23. Ferretti JL. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for evaluating structural and mechanical properties of small bone. Cap 26. In: An YH, Draughn RA (eds). Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface. Boca Raton (FL): CRC Press; 1999, p. 385-406.
24. Ferretti JL, Cointy GR, Capozza RF.



- Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength. Cap. 8. In: An YH (ed). Orthopaedic Issues in Osteoporosis. Boca Raton: CRC Press; 2002, p. 145-67.
25. Cowin SC. Mechanics of materials. In: Cowin SC (ed). Bone Mechanics Handbook, 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press; 2001, p. 6.1-6.24.
 26. Carter DR. Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1984; 36 (Suppl.1):19-24.
 27. Burgers TA, Williams BO. Regulation of Wnt/ β -catenin signaling within and from osteocytes. *Bone* 2013; 54:244-9.
 28. Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit organization and progression. *Bone* 2002; 30:5-7.
 29. Burr DB. Targeted and nontargeted remodeling. *Bone* 2002; 30:2-4.
 30. Martin RB. Is all cortical bone remodeling initiated by microdamage? *Bone* 2002; 30:8-13.
 31. Martin RB. Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone* 2000; 6:1-6.
 32. Plotkin L, Mathov I, Aguirre JI, Parfitt AM, Manolagas SC, Bellido T. Mechanical stimulation prevents osteocyte apoptosis: requirement of integrins Src kinases, and ERKs. *Am J Physiol - Cell Physiol* 2005; 289:633-43.
 33. Turner CH, Forwood MR, Rho JY, Yoshikawa T. Mechanical loading thresholds for lamellar and woven bone formation. *J Bone Miner Res* 1994; 9:87-97.
 34. O'Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone* 2013; 54:258-63.
 35. Frost HM. The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992; 7:253-61.
 36. Aguirre JI, Plotkin LI, Stewart SA, et al. Osteocyte apoptosis is induced by weightlessness in mice and precedes osteoclast recruitment and bone loss. *J Bone Miner Res* 2006; 21:605-15.
 37. Lanyon LE. Functional strain in bone tissue as an objective, and controlling stimulus for adaptive bone remodelling. *J Biomech* 1987; 20:1083-93.
 38. Rubin CT, Lanyon LE. Regulation of bone mass by mechanical strain magnitude. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:411-7.
 39. Mosley JR, Lanyon LE. Strain rate as a controlling influence on adaptive modeling in response to dynamic loading of the ulna in growing male rats. *Bone* 1998; 23:313-8.
 40. Burr DB. Orthopedic principles of skeletal growth, modeling and remodeling. In: Carlson DS, Goldstein SA (eds). Bone biodynamics in orthodontic and orthopaedic treatment. Ann Arbor: Univ Michigan; 1992; pp 15-50.
 41. Sujiyama T, Meakin LB, Browne WJ, Galea GL, Price JS, Lanyon LE. Bones' 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* 2012; 27:1784-93.
 42. Frost HM. On the estrogen-bone relationship and postmenopausal bone loss: A new model. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1437-7.
 43. Capozza RF, Ferretti JL, Ma YF, et al. Tomographic (pQCT) and biomechanical effects of hPTH(1-38) on chronically immobilized or overloaded rat femurs. *Bone* 1995; 17:S233-9.
 44. Capozza RF, Mondelo N, Reina PS, et al. Mineralization- and remodeling-unrelated improvement of the post-yield properties of rat cortical bone by high doses of olpadronate. *J Musculoskel Neuron Interact* 2013; 13:185-94.
 45. Becker CB. Sclerostin inhibition for osteoporosis – a new approach. *N Engl J Med* 2014; 370:476-7.
 46. Galea GL, Price JS, Lanyon LE. Estrogen receptors' roles in the control of mechanically adaptive bone (re)modeling. *BoneKey Rep* 2013; 4:413.
 47. Ferretti JL, Gaffuri OH, Capozza RF, et al. Dexamethasone effects on structural, geometric and material properties of rat

- femur diaphyses as described by peripheral quantitative computerized tomography (pQCT) and bending tests. *Bone* 1995; 16:119-24.
48. Ferretti JL, Mondelo N, Capozza RF, Cointry GR, Zanchetta JR, Montuori E. Effects of large doses of olpadronate (dimethyl-pamidronate) on mineral density, cross-sectional architecture, and mechanical properties of rat femurs. *Bone* 1995; 16:285-93.
 49. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:539-43.
 50. Schiessl H, Frost HM, Jee WSS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998; 22:1-6.
 51. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2013; 54:250-7.
 52. Biering-Sørensen F, Bohr HH, Scheedt OP. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest* 1990; 20:330-5.
 53. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A* 2003; 275:1081-101.
 54. Frost HM. On the strength-safety factor (SF) for load-bearing skeletal organs. *J Musculoskel Neuron Interact* 2003; 3:136-40.
 55. Frost HM. Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling. *Calcif Tissue Res* 1969; 3:211-37.
 56. Frost HM (ed). *Intermediary Organization of the Skeleton*, Vols I & II. Boca Raton: CRC Press; 1986.
 57. Skerry TM, Bitensky L, Chayen J, Lanyon LE. Early strain-related changes in enzyme activity in osteocytes following bone loading in vivo. *J Bone Miner Res* 1989; 4:783-8.
 58. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26:229-38.
 59. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Some roles of mechanical usage, muscle strength, and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research (Editorial). *Calcif Tissue Int* 1998; 62:1-7.
 60. Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: insights about bone physiology and its critical applications. *Anat Rec* 2001; 262:398-419.
 61. Qiu S, Rao DS, Fyhrie DP, Palnitkar S, Parfitt AM. The morphological association between microcracks and osteocyte lacunae in human cortical bone. *Bone* 2005; 37:10-5.
 62. Frost HM. Does bone design intend to minimize fatigue failures? A case for the affirmative. *J Bone Miner Metab* 2000; 28:278-82.
 63. Ferretti JL, Capozza RF, Zanchetta JR. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for the noninvasive assessment of rat femur bending strength. *Bone* 1996; 18:97-102.
 64. Currey JD, Pitchford JW, Baxter PD. Variability of the mechanical properties of bone, and its evolutionary consequences. *J R Soc Interface* 2007; 4:127-35.
 65. Ferretti JL, Frost, HM. Osteopenias and osteoporoses - Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. An overview. Cap.11. In: An YH (ed). *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2002, p. 203-17.
 66. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, et al. Densitometric and tomographic analyses of musculoskeletal interactions in humans. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000; 1:18-21.
 67. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Devel* 2003; 124:269-79.
 68. Feldman S, Cointry GR, Sarrió L, Ferretti JL, Capozza RF. Effects of hypophysectomy and growth hormone replacement on cortical bone structure and biomechanics in rats. *Bone* 2004; 34:203-15.
 69. Capozza RF, Cointry GR, Ferretti SE, et al. Absorptiometric assessment of muscle-bone relationships in humans. Reference, validation, and application studies. *J Bone Miner Metab* 2005; 23(S):109-14.
 70. Cointry GR, Capozza RF, Negri AL, Roldán



- EJA, Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4:1-11.
71. Maganaris CN, Rittweger J, Narici MV. Adaptive processes in human bone and tendon. In: Cardinale M, Newton R, Nosaka K (eds). *Strength and Conditioning Biological Principles and Practical Applications*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2011, p. 137-47.
 72. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, et al. Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 2000; 27:319-26.
 73. Capozza RF, Cointry GR, Cure-Ramírez R, Ferretti JL, Cure-Cure C. A DXA study of muscle-bone relationships in the whole body and limbs of 2,512 normal men and pre- and post-menopausal women. *Bone* 2004; 35:283-95.
 74. Capozza RF, Cure-Cure C, Cointry GR, et al. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause. *Menopause* 2008; 15:1-9.
 75. Cure-Cure C, Capozza RF, Cointry GR, et al. Reference charts for the relationships between DXA-assessed bone mineral content and lean mass in 3,063 normal men and pre- and post-menopausal women. *Osteopor Int* 2005; 16:2095-106.
 76. Ferretti JL, Schiessl H, Frost HM. On new opportunities for absorptiometry (Editorial). *J Clin Densitom* 1998; 1:41-53.
 77. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, et al. Gender-related differences in the relationships between densitometric values of whole-body bone mineral content and lean mass in humans between 2 and 87 years of age. *Bone* 1998; 22:683-90.
 78. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Zanchetta JR. Dual-energy X-ray absorptiometry. Cap. 41. In: Preedy VR, Peters TJ (eds). *Skeletal Muscle: Pathology, Diagnosis and Management of Disease*. London: Greenwich Medical Media; 2001, p. 451-8.
 79. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Capigliani R, Chiappe MA. Analysis of biomechanical effects on bone and on the bone-muscle interactions in small animal models. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001; 1:263-74.
 80. Rittweger J, Felsenberg D, Maganaris C, Ferretti JL. Vertical jumping performance after 90 days bed rest with and without flywheel resistive exercise, including a 180 days follow-up. *Eur J Appl Physiol* 2007; 100:427-36.
 81. Rittweger J, Ferretti JL. Imaging muscle-bone relationships - how to see the invisible. *Clin Rev Bone Miner Metab*, en prensa, 2014.
 82. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J, Wilhelm G. The role of muscles in the mechanical adaptation of bone. In: Lyritis G (ed), *Advances in Osteoporosis*. Vol 1. Atenas: Hylonome; 1998, p. 53-62.
 83. Frost HM. Defining osteopenias and osteoporoses: another view (with insights from a new paradigm). *Bone* 1997; 20:385-91.
 84. Schneider P, Biko J, Reiners C, Demidchik YE, Drozd VM, Capozza RF, Cointry GR, Ferretti JL. 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. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2004; 112:444-50.
 85. Ulla MR, Stivala M, Noriega R, Cointry GR, Ferretti JL. Altered relationships between mineral and lean masses in obese, euglycemic, hyperinsulinemic women (Abstract). *J Bone Miner Res* 2001; 16(S1): 402.
 86. Claus-Hermberg H, Fideleff H, Chervin A, et al. Effects of GH on the mineral, lean, and fat masses in pan-hypopituitary men and women (Abstract). *J Bone Miner Res* 2001; 16(S1):403.
 87. Negri AL, Cointry GR, Salica D, Zanchetta JR, Ferretti JL. Bone/lean mass relationships in peritoneally-dialysed and haemodialysed men and women (Abstract). *J Bone Miner Res* 2001; 16(S1):544.
 88. Ferretti JL, Mazure R, Tanoue P, et al. Analysis of the structure and strength of bones in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:382-90.

89. Roldán EJA, Ferretti JL, Cointry GR, Tau C. Bone structure and strength and muscle-bone interactions in 15 children with osteogenesis imperfecta. A pQCT study (Abstract). *J Bone Miner Res* 2002; 17(S1):379.
90. Ferretti JL, Cointry G, Plotkin H, Zanchetta JR. Structural-biomechanical pQCT analysis of the distal human radius in males and females aged 6 to 84 years. *Bone* 2000; 26:401.
91. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, et al. Menstruating women accumulate bone mineral per unit muscle mass in skeletal regions of little mechanical relevance (Abstract). *Bone* 1998; 22:705.
92. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, et al. Bone mass is higher in women than men per unit of muscle mass but bone mechanostat would compensate for the difference in the species (Abstract). *Bone* 1998; 23(5S):S471.
93. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J. Noninvasive Bone Strength Index as analyzed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). In: Schönau E (ed). *Paediatric Osteology. New Developments in Diagnostics and Therapy*. Amsterdam: Elsevier; 1996, p. 141-5.
94. Capozza RF, Rittweger J, Reina PS, 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.
95. Ferretti JL, Spiaggi EP, Capozza R, Cointry G, Zanchetta JR. Interrelationships between geometric and mechanical properties of long bones from three rodent species with very different biomass. Phylogenetic implications. *J Bone Miner Res* 1992; 7(S2):423-5.
96. Ferretti JL, Capozza RF, Mondelo N, Montuori E, Zanchetta JR. 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.
97. Ferretti JL, Capozza RF, Mondelo N, Zanchetta JR. Interrelationships between densitometrical, geometric and mechanical properties of rat femurs. Inferences concerning mechanical regulation of bone modeling. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1389-96.
98. Ferretti JL. Perspectives of pQCT technology associated to biomechanical studies in skeletal research employing rat models. *Bone* 1995; 17(4S):353-64.
99. Ferretti JL, Frost HM, Gasser J, et al. Perspectives on osteoporosis research: Its focus and some insights from a new paradigm (Editorial). *Calcif Tissue Int* 1995; 57:399-404.
100. Tommasini SM, Nasser P, Schaffler M, Jepsen KJ. Relationship between bone morphology and bone quality in male tibiae: implications for stress fracture risk. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1372-80.
101. Riggs BL, Melton LJ-III, Robb RA, 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* 2004; 19:1945-54.
102. Russo CR, Lauretani F, Seeman E, et al. Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone* 2006; 38:112-8.
103. Sugiyama T, Takaki T, Sakanaka K, et al. Warfarin-induced impairment of cortical bone material quality and compensatory adaptation of cortical bone structure to mechanical stimuli. *J Endocrinol* 2007; 194:213-22.
104. Boyce TM, Bloebaum RD. Cortical aging differences and fracture implications for the human femoral neck. *Bone* 1993; 14:769-78.
105. Akhter MP, Cullen DM, Recker RR. Bone adaptation response to sham and bending stimuli in mice. *J Clin Densitom* 2002; 5:207-16.
106. Peng ZQ, Väänänen HK, Zhang HX, Tuukkanen J. Long-term effects of ovariectomy on the mechanical properties and chemical composition of rat bone. *Bone* 1997; 20:207-12.
107. Negri AL, Barone R, Lombas C, Bogado CE, Zanchetta JR. Evaluation of cortical



- bone by peripheral quantitative computed tomography in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Hemodial Int* 2006; 10:351-5.
108. Martin RB, Pickett JC, Zinaich S. Studies of skeletal remodeling in aged men. *Clin Orthop* 1980; 149:268-82.
109. Ward KA, Roy DK, O'Neill TW, et al. Forearm bone geometry and mineral content in UK women of European and South-Asian origin. *Bone* 2007; 41:117-21.
110. Hasegawa Y, Schneider P, Reiners C, et al. Estimation of the architectural properties of cortical bone using peripheral quantitative computed tomography. *Osteopor Int* 2000; 11:36-42.
111. Jepsen KJ, Centi A, Duarte GF, 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* 2011; 26:2872-5.
112. Svejme O, Ahlborg HG, Karlsson MK. Changes in forearm bone mass and bone size after menopause. A mean 24-year prospective study. *J Musculoskel Neuronal Interact* 2012; 12:192-8.
113. Weidauer LA, Eilers MM, Binkley TL, Vukovich MD, Specker BL. Effect of different collegiate sports on cortical bone in the tibia. *J Musculoskel Neuronal Interact* 2012; 12:68-73.
114. Smith RW, Walker RR. Femoral expansion in aging women: implications for osteoporosis and fractures. *Science* 1964; 145:156-7.
115. Kiebzak GM, Smith R, Gundberg CC, Howe JC, Sacktor B. Bone status of senescent male rats: chemical, morphometric, and mechanical analysis. *J Bone Miner Res* 1988; 3:37-45.
116. Nicholson CL, Firth EC. Assessment of bone response to conditioning exercise in the radius and tibia of young thoroughbred horses using pQCT. *J Musculoskel Neuron Interact* 2012; 10:199-206.
117. Xia X, Kar R, Gluhak-Heinrich J, et al. Glucocorticoid-induced autophagy in osteocytes. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2479-88.
118. Yao W, Dai W, Jiang JX, Lane NE. Glucocorticoids and osteocyte autophagy. *Bone* 2013; 54:279-84.
119. Jilka RL, Noble B, Weinstein RS. Osteocyte apoptosis. *Bone* 2013; 54:264-71.
120. Ferretti JL, Vázquez SO, Delgado CJ, Capozza R, Cointry G. Biphasic dose-response curves of cortisol effects on rat diaphyseal bone biomechanics. *Calcif Tissue Int* 1992; 50:49-54.
121. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, et al. Differential effects of cortisol, deflazacort, betamethasone and dexamethasone on rat femur biomechanics (Abstract). *Calcif Tissue Int* 1994; 4:349 (Premio ICCRH 1994).
122. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, Delgado CJ, Zanchetta JR. Monophasic dose-response curves of betamethasone on geometric and mechanical properties of femur diaphyses in growing rats. *Bone* 1995; 16:103-8.
123. Cointry GR, Mondelo N, Zanchetta JR, Montuori E, Ferretti JL. Intravenous olpadronate restores ovariectomy-affected bone strength. A mechanical, densitometric and tomographic (pQCT) study. *Bone* 1995; 17(4S):373-8.
124. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Montuori E, Roldán E, Pérez Lloret A. 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. *Bone Miner* 1990; 11:111-22.
125. Ferretti JL. Effects of bisphosphonates on bone biomechanics. Cap.14. In: Bijvoet OLM, Canfield R, Fleisch H, Russell RGG (eds). *Bisphosphonate on Bones*. Amsterdam: Elsevier; 1995, p. 211-29.
126. Ferretti JL, Delgado CJ, Capozza RF, et al. Protective effects of disodium etidronate and pamidronate against the biomechanical repercussion of betamethasone-induced osteopenia in growing rat femurs. *Bone Miner* 1993; 20:265-76.

127. Cointry GR, Negri AL, Ferretti JL. Biomechanical impact of aluminum accumulation in rat cortical bone. *J Bone Miner Metab* 2005; 23:15-23.
128. Di Masso R, Font MT, Capozza RF, Detarsio G, Sosa F, Ferretti JL. Long-bone biomechanics in mice selected for body conformation. *Bone* 1997; 20:539-45.
129. Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, et al. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. *J Anat* 2010; 216:470-81.
130. Feldman S, Capozza RF, Mortarino PA, et al. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44:1580-8.
131. Wilks DC, Winwood K, Gilliver SF, et al. 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. *Bone* 2009; 45:91-7.
132. Rittweger J, Goosey-Tolfrey VL, Cointry GR, Ferretti JL. Structural analysis of the human tibia in men with spinal cord injury by tomographic (pQCT) serial scans. *Bone* 2012; 47:511-8.
133. Ferretti SE, Capozza RF, Cointry GR, et al. Different influence of the clinical condition, degree of cholestasis, alcohol abuse and serum calcium on the musculoskeletal system in chronic cirrhotics (Abstract). *J Bone Miner Res* 2008; 23(Suppl):477.
134. Davy DT. Basic principles in bone biomechanics. *Curr Opin Orthop* 1997; 8:48-57.
135. Cointry GR, Ferretti JL, Reina PS, Nocciolino LM, Rittweger J, Capozza RF. The pQCT "Bone Strength Indices" (BSI's, SSI's). Relative mechanical impact and diagnostic value of the indicators of bone tissue and design quality employed in their calculation in healthy men and pre- and post-menopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact*, en prensa, 2014.
136. Schneider P, Reiners C, Cointry GR, Capozza RF, Ferretti JL. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteopor Int* 2001; 12:639-46.
137. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349:327-34.
138. Martin DE, Severns AE, Kabo JM. Determination of mechanical stiffness of bone by pQCT measurements: Correlation with non-destructive mechanical four-point bending test data. *J Biomech* 2004;37:1289-93.
139. Macdonald H, Kontulainen S, Petit M, Janssen P, McKay H. Bone strength and its determinants in pre- and early pubertal boys and girls. *Bone* 2006;39:598-608.
140. Rauch F, Schönau E. Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in Young subjects. New reference data and interpretation of results. *J Musculoskel Neuron Interact* 2008;8:217-26.
141. Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008;11:123-62.
142. Kokoroghiannis C, Charopoulos I, Lyritis G, Raptou P, Karachalios T, Papaioannou N. Correlation of pQCT bone strength index with mechanical testing in distraction osteogenesis. *Bone* 2009;45:512-6.
143. Ashby RL, Ward KA, Roberts SA, Edwards L, Mughal LZ, Adams JE. A reference database for the Stratec XCT-2000 peripheral quantitative computed tomography (pQCT) scanner in healthy children and young adults aged 6-19 years. *Osteopor Int* 2009;20:1337-46.
144. Sheu Y, Zmuda JM, Boudreau RM, et al. Bone strength measured by peripheral quantitative computed tomography and the risk of nonvertebral fractures: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *J Bone Miner Res* 2011;26: 63-71.
145. Webster DJ, Schneider P, Dallas SL,



- Müller R. Studying osteocytes within their environment. *Bone* 2013; 54:285-95.
146. Feng JQ, Clickenbeard EL, Yuan B, White KE, Drezner MK. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013; 54:213-21.
147. Wesseling-Perry K, Jüppner H. The osteocyte in CKD: new concepts regarding the role of FGF23 in mineral metabolism and systemic complications. *Bone* 2013; 54:222-9.
148. Lieben L, Carmaliet G. Vitamin D signalling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis. *Bone* 2013; 54:237-43.
149. Manolagas SC, Parfitt AM. For whom the bell tolls: distress signals from long-lived osteocytes and the pathogenesis of metabolic bone diseases. *Bone* 2013; 54:272-8.
150. Shahar R, Dean MN. The enigmas of bone without osteocytes. *BoneKey Rep* 2013; 2: Art No. 343.

RECONOCIMIENTOS

- Los trabajos referidos de los autores fueron apoyados por sucesivos subsidios del CONICET, de la SECyT/MinCyT, y del Consejo de Investigaciones de la UNR.

- La Fundación de Investigaciones Metabólicas (FIM) de Buenos Aires, dirigida por el Dr José R Zanchetta, apoyó la concreción de los doctorados de dos de los autores (GRC, RFC) en la UBA, la vinculación internacional

de todo el Grupo, y la presentación de más de 400 ponencias fuera del País, relativas a la temática de este artículo.

Entre los eventos referidos destacan los Sun Valley Workshops on Hard Tissue Biology”, en los cuales uno de nosotros (JLF) tuvo ocasión de discutir directamente con el Dr. HM Frost, durante una semana cada año desde 1991 hasta 2005, todos los aspectos de este artículo referidos con su autoría.

“Macondo era entonces una aldea de 20 casas de barro y cañabrava construidas a la orilla de un río de aguas diáfanas que se precipitan por un lecho de piedras pulidas, blancas enormes como huevos prehistóricos. El mundo era tan reciente, que muchas cosas carecían de nombre, y para mencionarlas había que señalarlas con el dedo”.

Cien años de Soledad (1967)
Gabriel García Márquez (1927-2014)
