

MISCELÁNEAS / *Miscellaneous*

¿LOS HUESOS SON ESTRUCTURAS GENÉTICAS, METABÓLICAS, BIOMECÁNICAS, O TODO A LA VEZ?

Gustavo R. Cointry, Ricardo F. Capozza, Sara Feldman, Paola Reina, Irene Grappiolo, Sebastián E. Ferretti, Pablo Mortarino, María A. Chiappe, José Luis Ferretti.

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfo-cálcico (CEMFOC), Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, y Hospital Provincial del Centenario, Rosario.

Síntesis introductoria

La determinación biológica de la resistencia de un hueso a la fractura reconoce una combinación de factores genéticos, mecánicos y metabólicos, cuya influencia lamentablemente ha sido estudiada casi siempre en forma separada e independiente. Esto ha generado una gran confusión a la hora de interpretar el significado del concepto de "calidad ósea", que últimamente se viene empleando para calificar el estado esquelético de pacientes con osteopatías fragilizantes.¹⁻¹⁰ Afortunadamente, en los últimos años se ha reunido un cuerpo de evidencia suficiente como para intentar la necesaria integración conceptual que requiere la interpretación científica de las propiedades resistivas óseas, de su manera de deteriorarse por diferentes causas, de los métodos diagnósticos que permitirían reconocer y clasificar las distintas osteopatías inductoras de fragilidad, de los mecanismos de acción de los recursos terapéuticos empleados para mejorarlas, y de las pautas de monitoreo que permitirían evaluar su eficiencia.¹⁴⁻⁶⁸

En las últimas décadas, nuestro grupo de trabajo ha contribuido a desarrollar algunas de

las nuevas ideas sobre las verdaderas características estructurales que definen la llamada "calidad ósea", y sus relaciones con sus determinantes genéticos y con la influencia de los entornos mecánico y sistémico que afectan a las células óseas.^{11,13,19,22,37,38,41,44,46,51,52,54-61,63,64,66-68} La moderna corriente es suficientemente importante como para haber desviado el interés de los *sponsors* internacionales de estudios clínicos controlados. El antiguo estudio densitométrico de masas mineralizadas, y el análisis bioquímico de indicadores del *turnover* óseo, ceden prioridad hoy al estudio de imágenes seccionales osteo-musculares con criterio biomecánico, y al análisis de las interacciones músculo-hueso.

Este conocimiento configura ya una unidad conceptual suficientemente coherente como para ser divulgado en forma integrada, para uso del médico práctico. Pese a la obvia complejidad del marco teórico del tema en cuestión, los aspectos más relevantes de la nueva corriente de pensamiento para la correcta interpretación de la Osteología moderna pueden resumirse en 13 puntos críticos, cada uno de ellos de fácil comprensión si se lo analiza por separado.

* Correo electrónico: jlferretti@arnet.com.ar



A continuación se expone una secuencia didáctica de esos 13 puntos, que enumera y describe, para cada uno de ellos, **una triada de aspectos fundamentales** para su comprensión y asimilación a la nueva corriente, y deriva de ellos **un mensaje práctico** para su aplicación fisiopatológica, clínica, o terapéutica.

1. UN PROBLEMA “EXISTENCIAL”: ¿Por qué se forma “hueso” en el embrión? ^{23,65-68}

- **La triada:** Las células primordiales de estirpe conjuntiva con potencialidad condro / osteoblástica enfrentan tres posibilidades distintas de diferenciación, las cuales están en buena parte determinadas por el tipo de *stress* mecánico (“sufrimiento”, expresado en unidades de fuerza por unidad de área de sección transversal a la dirección) al que se encuentren naturalmente sometidas durante el desarrollo del embrión:

a. Si están sometidas a fuerzas que les inducen un esfuerzo del tipo de “acizallamiento” o de “corte” (*shear stress*, en inglés; como ocurriría con las hojas de un libro apoyado en el suelo si nos paráramos sobre él y giráramos nuestro cuerpo apoyando los pies fijos sobre su tapa superior), tenderán a diferenciarse a tejido *conectivo fibroso*, y ulteriormente darán lugar a un tejido cartilaginoso propio de la osificación *membranosa*.

b. Si el *stress* que sufren es del tipo de compresión (como le ocurriría al aire contenido en un globo inflado), tenderán a diferenciarse a tejido *cartilaginoso hialino*, y ulteriormente darán lugar a una osificación del tipo *endcondral*.

c. Si no están sometidas a un tipo direccionalmente determinado de *stress* durante toda la vida embrionaria, tenderán a diferenciarse a *cartilago fibroso*, y no darán lugar luego a *ningún tipo* de tejido óseo.

- **El mensaje:** La naturaleza del tejido óseo, como lógicamente puede suponerse para una

estructura biológica de sostén o de palanca, es *nativamente biomecánica*.

2. UNA CUESTIÓN DE RESISTENCIA: ¿Qué debe entenderse por “resistencia ósea”? ^{4,11,16-18,22,35}

- **La triada:** La resistencia ósea está determinada por una combinación de tres componentes diferentes, que se manifiestan en forma sucesiva cuando se analiza el comportamiento de un hueso sometido lentamente a deformación por una carga creciente, hasta la fractura:

a. La resistencia a la deformación, que se llama *rigidez* (*stiffness*, en inglés; condición opuesta a la deformabilidad, o flexibilidad), y que depende en buena medida de la calidad y el grado de mineralización del colágeno.

b. La resistencia a la formación del primer *crack* por efecto de la deformación, que se llama *resiliencia*.

c. La resistencia al progreso de los *cracks* en el seno del material duro hasta provocar la fragmentación, que expresa la dificultad en terminar de romper un hueso a partir del momento en que el mismo comienza a romperse por haberse formado el primer *crack*, que se llama *tenacidad* (*toughness*, en inglés; condición opuesta al comportamiento “quebradizo”), y que no depende directamente del grado de mineralización ósea.

- **El mensaje:** La “resistencia” ósea a la fractura es una propiedad compleja y heterogénea, que combina 3 componentes diferentes, para la cual no existen unidades biofísicas únicas de expresión, y que no depende totalmente de la mineralización.

3. UN COMPORTAMIENTO HETEROGÉNEO: ¿Los huesos son casquivanos, o están bien educados? ^{4,11,23,24}

- **La triada:** Los tres componentes referidos

en “2” determinan a su vez 3 fases sucesivas de comportamiento del hueso sometido a esas condiciones, que se manifiestan en forma ordenada:

a. Hasta la formación del primer *crack*, el hueso manifiesta un comportamiento *elástico*, durante el cual la relación entre la fuerza aplicada y la deformación inducida es lineal, manteniendo su aptitud para retomar su morfología si se lo descarga, como si estuviera hecho de goma.

b. Desde la formación del primer *crack* (“punto de cesión”, *yield point* en inglés), la relación carga / deformación ya no es lineal, y el hueso pierde la propiedad de retomar su forma primitiva si se lo descarga (deformación permanente), manifestando un comportamiento *plástico*, como si estuviera hecho de masilla, en tanto nuevos *cracks* se van formando, progresando y confluyendo.

c. Cuando culmina la confluencia entre los *cracks* formados, el hueso se separa en fragmentos y tiene lugar su *fractura*.

- **El mensaje:** La resistencia ósea a la fractura depende de la resistencia a la deformación elástica, asociada críticamente a la rigidez del hueso - para la cual es relevante la mineralización -, y de la resistencia a la deformación plástica, que está determinada por la resiliencia y la tenacidad -que son en gran medida independientes de la mineralización, y a veces se asocian con ella en forma negativa-.

4. UNA CUESTIÓN DE “CALIDAD”: ¿“Calidad” de qué? ^{3,4,11,12,13,16,17,18,24,25}

- **La triada:** El concepto mal definido de “calidad ósea” comprende en realidad 3 clases distintas de “calidad”, integradas a diferentes niveles de complejidad estructural biológica:

a. La “calidad” (*mecánica*) del tejido óseo mineralizado “sólido”, que resulta de la com-

binación de su propia rigidez, su propia resiliencia y su propia tenacidad, como propiedades *intrínsecas*, independientes de su distribución o su disposición en el hueso.

b. La “calidad” (*arquitectónica*) del diseño del hueso en el sitio determinado (cortical, trabecular), o respecto de todo el órgano, que involucra tanto la masa como la distribución del material mineralizado, independientemente de su calidad intrínseca.

c. La “calidad” (*mecánica*) del hueso integrado como órgano, resultante de las otras dos “calidades”, que está determinada por la combinación de su rigidez, su resiliencia y su tenacidad, como propiedades *estructurales*, que configuran en conjunto su *resistencia a la fractura*.

- **El mensaje:** El término “calidad ósea”, que debería equivaler en la práctica a “resistencia ósea a la fractura”, expresado sin mayor especificación, no significa nada, a menos que se indique a cuál de las 3 “calidades” descriptas se hace referencia. La mineralización (componente parcial de la “calidad” del tejido) o el trazado de la trama trabecular (determinante de la “calidad” del diseño sólo en hueso trabecular), consideradas en forma aislada, no tienen obligadamente que ver con el término genérico “calidad ósea”, ni lo definen por asimilación, como erróneamente se acepta con frecuencia.

5. UN PROBLEMA DE “MADURACIÓN”: ¿Los huesos “crecen libremente”, con tal que estén bien nutridos, como lo hacen las plantas bien regadas? ^{14-16,18-23,26-34}

- **La triada:** Sólo existen 3 procesos biológicos conocidos que puedan modificar la calidad del material o del diseño de un hueso, procesos indispensables para su crecimiento y su maduración:

a. El *crecimiento en largo*, mecanismo de osificación endocondral centrífuga, determinante



de la talla corporal, que finaliza en el humano poco después de cumplidos los 20 años.

b. La *modelación*, configurada por una suma algebraica de formación ósea osteoblástica y destrucción ósea osteoclástica no-acopladas, en distintos sitios esqueléticos, con balances de masa generalmente positivos (único proceso capaz de aumentar la masa ósea corporal genuina, *de novo*, y de prevenir o mejorar una osteopenia), que determina el crecimiento en espesor de cortezas y trabéculas y la forma y el crecimiento en ancho de los huesos, con un sentido direccional (*drifts* modelatorios de Frost) muchas veces influido mecánicamente, y que decrece en la tercera edad, aunque sin desaparecer nunca del todo.

c. La *remodelación*, proceso acoplado de destrucción-reposición de pequeñas porciones de hueso superficial (endóstico o peritrabecular; lagunas de Howship) o intracortical (sistemas de Havers), útil para recambiar el material óseo (tramado por lamelar, viejo por nuevo, mal por bien orientado, micro-fracturado por sano) y proveer a la homeostasis mineral, con balance neutro (modo “conservativo” de Frost) o negativo de los pozos (modo “desuso” de Frost, único mecanismo conocido que permite perder masa ósea, y única causa conocida de todas las osteopenias y osteoporosis), que se mantiene activo durante toda la vida.

- **El mensaje:** La remodelación es sólo *uno de los tres* recursos de cambio de la estructura y la resistencia óseas, pese a que usualmente es el único mecanismo reconocido para interpretar la etiopatogenia y el tratamiento de todas las osteopatías fragilizantes.

6. UNA CUESTIÓN DE COMPLEJIDAD: ¿Los huesos funcionan como monarquías, o como repúblicas representativas federales?

4,14-19,23,26-29,39

- **La triada:** El proceso de determinación biológica de las tres “calidades” óseas referi-

das (material, arquitectónica e integrada) reconoce 3 niveles de complejidad en la organización de su funcionamiento, que, en orden jerárquico creciente, son:

a. El nivel *celular*, al cual tienen lugar todos los mecanismos determinantes del crecimiento en largo, la modelación y la remodelación óseas, a cargo de osteocitos, osteoblastos y osteoclastos.

b. El nivel *tisular*, al cual tienen lugar los mecanismos determinantes de la calidad mecánica del material mineralizado y de la eficiencia estructural del diseño de cortezas y tramas trabeculares.

c. El nivel *orgánico*, al cual tiene lugar la integración de la calidad mecánica del material y la calidad arquitectónica del diseño para constituir la calidad del hueso entero.

- **El mensaje:** Cada nivel, determinado en sí mismo tal cual está descrito, determina a su inmediato superior en jerarquía, y *no se puede* modificar ningún nivel sin cambiar, en la medida suficiente, alguna propiedad significativa de su *determinante inmediato inferior*. Recíprocamente, todo cambio operado en un nivel determinado *debe necesariamente* corresponder a un cambio significativo y suficiente operado en el nivel inmediato inferior. Toda la biomecánica ósea es explicable por la integración de estos 3 niveles, salvo los trastornos de la mineralización que no dependen del trabajo celular.

7. UN PROBLEMA DE REGULACIÓN: ¿Los huesos son estructuras inteligentes?

13-16,19-23,26-34,66-68

- **La triada:** El nivel celular de organización, único responsable biológico de todos los cambios óseos estructural y biomecánicamente significativos, está constituido por sólo 3 tipos celulares efectivos, con funciones específicas de sistema:

a. Los *osteocitos*, únicas células óseas genuinas (los otros dos tipos son extrínsecos a la estructura resistiva), sienten las deformaciones tisulares producidas por el uso mecánico, detectan las microfracturas producidas en sus cercanías, y, en base a la información direccional recogida, envían mensajes inductores o inhibidores de la modelación o de la remodelación a los blastos y clastos vecinos.

b. Los *osteoblastos* o sus formas inactivas (*lining cells*), que recubren el tejido mineralizado, en correspondencia con el tipo de mediador osteocítico recibido, forman hueso nuevo (si la tasa de deformación sensada es más alta que un valor umbral de disparo modelatorio), o se apartan dejando espacio para el contacto osteoclastico (si esa tasa fue más baja que un valor umbral de disparo remodelatorio).

c. Los *osteoclastos* destruyen hueso (remodelación en modo “desuso”) en los sitios descubiertos por los osteoblastos o las *lining cells*.

- **El mensaje:** El resultado del trabajo coordinado de los 3 tipos celulares determina la adición de hueso nuevo donde la deformación es excesiva (sea por exceso de trabajo o por falta de hueso), y la destrucción de hueso pre-existente donde la deformación es insuficiente (sea por falta de trabajo o por exceso de hueso). Como la base del funcionamiento del sistema, llamado “*mecanostato* óseo” por Frost, es la percepción de las deformaciones usuales, el resultado de su funcionamiento es el *control retroalimentado de la rigidez tisular ajustado al uso* mecánico. La rigidez tisular es la *única variable servo-controlada conocida* en todos los esqueletos óseos.

8. UNA CUESTIÓN DE COMFORT: ¡Trabaja, hijo, trabaja!

^{13-15,19-22,27-33,54,56-58}

- **La triada:** Las leyes de trabajo del *mecanostato* para regular la rigidez ósea en condiciones de desuso, uso y sobreuso del esque-

leto determinan, respectivamente, 3 estados posibles del sistema como único recurso adaptativo de la estructura ósea al entorno mecánico del individuo:

a. Agregar hueso donde las deformaciones superan el máximo que el sistema toma como umbral del disparo modelatorio (con bastante dificultad y sacrificio, especialmente si se trata de personas de edad).

b. Quitar hueso donde las deformaciones no superan el mínimo que el sistema toma como umbral del disparo remodelatorio en modo “desuso” (con extraordinaria facilidad, especialmente en personas de edad).

c. No hacer nada (estado de *comfort* del sistema, y del esqueleto), si las deformaciones se mantienen entre los valores referidos como umbrales de disparo de modelación aditiva por exceso de trabajo o falta de hueso (umbral de deformación “alto”, para el caso “a”) y de remodelación sustractiva por falta de trabajo o exceso de hueso (umbral de deformación “bajo”, para el caso “b”), que son comunes a todos los esqueletos.

- **El mensaje:** Hueso que no trabaja, se orina.

9. UNA CUESTIÓN DE PERTURBACIÓN: ¿Es que no puede existir la regulación perfecta?

^{13,19-22,30,44,46,47,50,55-61,63}

- **La triada:** La variabilidad estructural de cualquier esqueleto, en cuanto que depende estrictamente del trabajo celular, está genéticamente determinada; y en tanto responde al régimen de deformaciones locales del tejido, está también regulada en forma direccional por el entorno mecánico; pero la coexistencia de sistemas endocrino-metabólicos, encargados del equilibrio mineral del medio interno, configura un escenario de 3 factores determinantes (excluyentes) de los mecanismos que generan o alteran la “calidad ósea”:



a. La *determinación genética* del trabajo de osteocitos, blastos y clastos, y de la morfogénesis elemental del esqueleto.

b. El *entorno mecánico*, responsable de la *regulación direccional* de la deformabilidad ósea, basado en la permanente re-distribución regional orientada del material mineralizado en cada hueso en función de las deformaciones locales inducidas por el uso a que lo somete el portador.

c. El *entorno sistémico* (endocrino-metabólico) que *modula en forma no-direccional* los mecanismos celulares que cada hormona o metabolito afecta, en todo el esqueleto por igual, y con independencia del sentido direccional con especificidad regional determinado por el trabajo regulatorio del *mecanostato*, induciendo, en el sentido cibernético del término, una verdadera *perturbación*.

- **El mensaje:** La eficiencia estructural de cualquier esqueleto está genéticamente determinada y biomecánicamente controlada en forma direccional con especificidad regional por el *mecanostato*. Sin embargo, y a pesar de la necesidad de las hormonas para el desarrollo y el funcionamiento del esqueleto, esa determinación está además muy influida por la inevitable modulación sistémica (no-direccional, sin especificidad regional) impuesta por la regulación endocrina del equilibrio mineral del medio interno, que, por resultar más vital que la homeostasis esquelética, resulta biológicamente prioritaria. Ambos entornos, mecánico y sistémico, pueden dar cuenta de la preservación y/o de la pérdida de más del 60% de la masa y/o de la eficiencia estructural del esqueleto, en determinadas circunstancias. Es un mito que la masa ósea esté genéticamente determinada en un 80%, como frecuentemente se refiere en la literatura.

10. UN PROBLEMA DE CAUSALIDAD: ¿Son sistematizables en forma simple los facto-

res etiopatogénicos de las osteopatías fragilizantes? ^{12-15,19-22,27,28,36,46,50,51,54-61}

- **La triada:** Aceptando el rol propuesto para el trabajo regulatorio direccional de la eficiencia de la estructura ósea por el *mecanostato*, corresponde proponer, con firmes argumentos biomecánicos, que existirían solamente 3 mecanismos etiopatogénicos posibles, mutuamente excluyentes, para el desarrollo de *todas* las osteopatías fragilizantes conocidas:

a. Una enfermedad primaria del *mecanostato* (afección primaria de las células óseas, osteopatía *primaria*).

b. Un déficit de *input* mecánico del *mecanostato* (hipo-inactividad, hipo-ingravidez, osteopatía por *desuso*).

c. Un desplazamiento sistémico de los umbrales de deformación del *mecanostato* para el disparo de la modelación productiva y/o de la remodelación destructiva en respuesta al uso mecánico (osteopatía *secundaria*, que incluiría las osteopenias y osteoporosis post-menopáusicas).

- **El mensaje:** El *mecanostato* estaría obligadamente involucrado en la génesis de toda osteopatía fragilizante; caso contrario, el sistema mismo neutralizaría la causa. Y las osteopenias y osteoporosis post-menopáusicas son tan “secundarias” como las de cualquier otra etiología endocrino-metabólica, o tóxica.

11. UN PROBLEMA DE CONCEPCIÓN: ¿Las osteoporosis, son “osteopenias intensas”? ^{1-10,12,13,22,36,39,46,54,58}

- **La triada:** Es posible estimar, mediante determinaciones dinámicas sencillas empleando plataformas de piso computadas, la fuerza por unidad de área ósea que soporta cualquier hueso del cuerpo en condiciones de trabajo muscular máximo. En base a esa información, del mismo modo que un archi-

tecto calcula el área de corte de una columna de cemento necesaria para soportar la carga de un edificio, el osteólogo puede calcular la cantidad de tejido mineralizado necesaria en la sección transversal del hueso correspondiente para soportar la carga estimada de esa forma. El simple cociente entre la masa de hueso existente, determinable mediante DXA o, mejor, por QCT, pQCT ó uCT, y la masa de hueso estimada necesaria por ese cálculo, permitirá luego calcular el llamado “factor de seguridad” (*safety factor*, SF, que debe normalmente resultar entre 6 y 10) del paciente, basado en su propia constitución física, y no en datos “normales” de otros individuos de poblaciones diferentes como requiere la determinación densitométrica del T-score de DMO. Esta información, y los conceptos antes expuestos, proveen una útil argumentación para proponer las siguientes 3 definiciones críticas para el diagnóstico osteológico actual:

a. *Osteopenia*: “Menor masa ósea que la mecánicamente necesaria, con normalidad del material mineralizado, y con un SF aun dentro del rango *normal*”.

b. *Fragilidad ósea*: “SF menor que el mínimo aceptable”.

c. *Osteoporosis*: “Osteopenia fragilizante” (con bajo SF)

- **El mensaje**: Dos recomendaciones: 1. Dedicar atención al nuevo cálculo del SF, y a los recursos en desarrollo para estimarlo, y no olvidar que los densitómetros sirven también para determinar la masa magra (correlativa de la muscular), aunque sea solamente en estudios de cuerpo entero. Eso permite distinguir osteopenias (no osteoporosis) por desuso de las que no lo son. 2. Incorporar el slogan: “*Las osteoporosis no son ‘osteopenias intensas’* (como erróneamente propone la tabla de T-scores de la OMS), sino ‘*fragilidades osteopénicas*’ (más en consonancia con el criterio biomecánico de diagnóstico, más correcto pero aun incompleto, que tímidamente propuso el NIH)“.

12. UN INTRÍNGULIS DIAGNÓSTICO: ¿Estamos planteando las alternativas correctas cada vez que aplicamos un recurso diagnóstico estándar?

^{1-10,12,13,17-22,25,35-37,39-43,46,49,50,52,54-58,62}

- **La triada**: La alternativa del diagnóstico “cuantitativo” de osteoporosis como “osteopenia intensa”, sustituyéndolo por el concepto biomecánico referido, supone aceptar dificultades nuevas. La más simple exposición del problema requeriría plantear al menos 3 características fundamentales a definir para clasificar cualquier osteopenia, y, por extensión, para diagnosticar osteoporosis:

a. ¿Se trata de una osteopenia simple (SF normal), o de una osteoporosis (SF bajo)?

b. ¿Se está en presencia de una etiología genética, mecánica (desuso), o sistémica (endocrino-metabólica)?

c. ¿El material óseo es normal (osteopenia/osteoporosis), o está alterado (osteopatía específica)?

- **El mensaje**: Sin intención de ahondar en este problema, que excede el ámbito de la discusión planteada por estas argumentaciones y el espíritu de este artículo, cabe reconocer que, lamentablemente, los recursos diagnósticos disponibles son adecuados para encarar algunos de los aspectos necesarios para las correspondientes diferenciaciones, pero no todos ellos. De todos modos, el desarrollo de recursos nuevos actualmente en marcha (especialmente, las técnicas no-invasivas de análisis de imágenes con correlato biomecánico) apunta específicamente en este sentido, con resultados preliminares altamente promisorios.

13. UN DILEMA TERAPÉUTICO: ¿Hemos olvidado a Hipócrates?

- **La triada**: En directa relación con todo lo expuesto, existen solamente, por ahora, 3 tipos críticos de efectos que los tratamientos



osteológicos corrientes pueden producir, que pueden resultar tanto favorables como anodinos o desfavorables para el esqueleto. Las nuevas ideas referidas y discutidas aquí permiten alertar sobre la imperiosa necesidad de conocerlos, y, por sobre todo, *controlarlos y monitorearlos*:

a. Cambios en la *calidad mecánica del material mineralizado*, que deben respetar la calidad mecánica del material producido por los osteoblastos y de los cristales óseos neo-formados o pre-existentes.

b. Cambios en la *calidad arquitectónica del diseño óseo*, que deben mejorar, o al menos no deteriorar ni saturar, la aptitud del *mecanostato* para re-distribuir el material duro en función de las necesidades del diseño óseo para evitar deformaciones excesivas para cargas habituales máximas.

c. Efectos sobre las *relaciones fisiológicas músculo-hueso*, que deben mejorar, o al menos respetar, el juego normal de interacciones mecánicas entre los huesos estudiados y la musculatura que normalmente los afecta.

- **El mensaje:** Eludiendo de nuevo la responsabilidad de discutir aquí con amplitud los efectos de todos los recursos disponibles, cabe al menos proponer, en general, que el esfuerzo de reunir estas argumentaciones, que por primera vez se exponen en forma elemental e integrada en la literatura osteológica, valga para fundamentar una severa recomendación, que invitará a los colegas a una profunda reflexión: A juzgar por la forma como son *indicados y monitoreados* los tratamientos “anti-osteoporóticos” hoy día, parece que los clínicos osteólogos deberían meditar bastante más que lo corriente acerca de su verdadera eficacia, basándose en *criterios funcionales biomecánicos*, y también acerca del *primer principio del Juramento Hipocrático*:

PRIMUM NON NOCERE.

(Recibido y aceptado: octubre de 2009)

Referencias

1. Kanis JA, Melton J, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
2. Kanis JA, Devogelaer JP, Gennari C. Practical guide for the use of bone mineral measurements in the assessment of treatment of osteoporosis: A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporosis Int* 1996; 6:256-62.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-91.
4. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. Skeletal tissue mechanics. Springer; New York, 1998.
5. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312:1254-9.
6. Vilani P, Bondino-Riquier R, Bouvenot G. Fragilité des données acquises de la science. L'exemple du fluor dans l'ostéoporose. *Presse Med* 1998; 27:361-2.
7. Wilkin T. Changing concepts in osteoporosis. *Br Med J* 1999; 318:862-5.
8. Faulkner KG. Bone matters: Are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res* 2000; 15:183-9.
9. Sandor T, Felsenberg D, Brown E. Comments on the hypotheses underlying fracture risk assessment in osteoporosis as proposed by the World Health Organization. *Calcif Tissue Int* 1999; 64:267-73.
10. Kanis JA, Prediction of fracture from low bone mineral density measurements overestimates risk. *Bone* 2000; 26:387-93.
11. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. En: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds). *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Springer, Berlin; 1998:143-61.
12. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Noninvasive analysis of bone mass,

- structure, and strength. En: An YH (ed) Orthopaedic Issues in Osteoporosis. CRC Press, Boca Raton, FL; 2002:145-67.
13. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporoses. Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. An overview. En: An YH (ed) Orthopaedic Issues in Osteoporosis. CRC Press, Boca Raton, FL; 2002:203-17.
 14. Frost HM. The Utah paradigm of skeletal physiology: An overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. *J Bone Miner Metab* 2000; 18:305-9.
 15. Frost HM. From Wolff's law to the Utah paradigm: Insights about bone physiology and its clinical applications. *Anat Rec* 2001; 262:398-404.
 16. Currey JD. The design of mineralised tissues for their mechanical functions. *J Exp Biol* 1999; 202:3285-91.
 17. Landis WJ. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone* 1995; 16:533-9.
 18. Rho JY, Kuhn-Spearing L, Zioupos P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med Eng Phys* 1998; 20:92-102.
 19. Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Some roles of mechanical usage, muscle strength, and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:1-7.
 20. Schönau E, Neu CM, Mokow E, Wassmer G, Manz F. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1095-8.
 21. Schönau E, Neu CM, Rauch F, Manz F. The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:613-8.
 22. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Aging Devel* 2003; 124:269-79.
 23. Wainwright SA, Biggs WD, Currey JD, Gossline JM. Mechanical design in organisms. London: Edward Arnold; 1976.
 24. Currey JD. The effects of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone. *J Biomech* 1988; 21:131-40.
 25. Compston JE. Connectivity of cancellous bone: Assessment and mechanical implications. *Bone* 1994; 15:463-9.
 26. Frost HM. Intermediary Organization of the Skeleton. Vols. I & II. CRC Press, Boca Raton, FL; 1986.
 27. Frost HM. Structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 1. Redefining Wolff's Law: The bone modeling problem. *Anat Rec* 1990; 226:403-13.
 28. Frost HM. Structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: The bone remodeling problem. *Anat Rec* 1990; 226:414-22.
 29. Jee WSS. Integrated bone tissue physiology: Anatomy and physiology. En: Cowin SC (ed) Bone Mechanics Handbook 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL; 2001:1-16.
 30. Frost HM. The mechanostat: A proposed pathogenetic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987; 1:73-85.
 31. Lanyon LE, Rubin CT, Raisz LE, Marotti G, Less H. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcif Tissue Int* 1993; 53(Suppl 1):S102-7.
 32. Marotti G. The osteocyte as a wiring transmission system. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000; 1:133-9.
 33. Lanyon LE. Functional strain in bone tissue as an objective, and controlling stimulus for adaptive bone remodeling. *J Biomech* 1987; 20:1083-9.
 34. Rubin CT, McLeod K, Bain S. Functional strains and cortical bone adaptation.



- Epigenetic assurance of skeletal integrity. *J Biomech* 1990; 23:43-9.
35. Fyhrie DP, Vashishth D. Bone stiffness predicts strength similarly for human vertebral cancellous bone in compression and for cortical bone in tension. *Bone* 2000; 26:169-75.
36. Frost HM. On defining osteopenias and osteoporoses: Problems! Another view (with insights from a new paradigm). *Bone* 1997; 20:385-91.
37. Ferretti JL, Capozza RF, Zanchetta JR. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for the noninvasive measurement of rat femur bending strength. *Bone* 1996; 18:97-102.
38. Ferretti JL. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for evaluating structural and mechanical properties of small bone. En: An YH, Draughn RA (eds). *Mechanical Testing of Bone and the Bone- Implant Interface*. CRC Press, Boca Raton, FL; 1999:385-406.
39. Augat P, Reeb H, Claes L. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometrical properties of the cortical shell. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1356-62.
40. Wilhelm G, Felsenberg D, Bogusch G, Willnecker J, Thaten J, Gummert P. Biomechanical examinations for validation of the Bone Strength-Strain Index SSI, calculated by peripheral quantitative computed tomography. En: Lyrithis GP (ed) *Musculoskeletal Interactions*. Vol II. Hylonome, Athens; 1999:105-11.
41. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J. Noninvasive Bone Strength Index as analyzed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). En: Schönau E (ed). *Pediatric Osteology*. Elsevier, Amsterdam; 1996:141-5.
42. Mehta SS, Öz OK, Antich PP. Bone elasticity and ultrasound velocity are affected by subtle changes in the organic matrix. *J Bone Miner Res* 1998; 13:114-20.
43. Rho JY, Ashman RB, Turner CH. Young's modulus of trabecular and cortical bone material: Ultrasonic and microtensile measurements. *J Biomech* 1993; 26:111-117.
44. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:339-343.
45. Hayes WC, Piazza SJ, Zysset PK. Biomechanics of fracture risk prediction of the hip and spine by quantitative computed tomography. *Radiol Clin N Amer* 1991; 29:1-12.
46. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, Capiglioni R, Roldán EJ, Giménez CR, Zanchetta JR. Densitometric and tomographic analyses of musculoskeletal interactions in humans. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000; 1:18-21.
47. Ortöft G, Mosekilde Li, Hasling C, Mosekilde Le. Estimation of vertebral body strength by dual photon absorptiometry in elderly individuals. *Bone* 1993; 14:667-73.
48. Chevallier F, Laval-Jeantet AM, Laval-Jeantet M, Bergot C. CT image analysis of the vertebral trabecular network in vivo. *Calcif Tissue Int* 1992; 51:8-14.
49. Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong V-H, Lin JC, Mathur A. Correlation of trabecular bone structure with age, bone mineral density, and osteoporotic status: In vivo studies in the distal radius using high resolution magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res* 1997; 12:111-7.
50. Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson M. Bone loss and bone size after menopause. *N Engl J Med* 2003; 349:327-34.
51. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Capiglioni R, Chiappe MA. Analysis of biomechanical effects on bone and on the bone-muscle interactions in small animal models. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001; 1:263-72.
52. 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. *Osteoporos Int* 2001; 12:639-46.
53. Visser M, Fuerst T, Lang T, Salamone L, Harris T. Validity of fan-beam dual-energy X-ray absorptiometry for measuring the fat-free mass and leg muscle mass. *J Appl Physiol* 1999; 87:1513-22.
54. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Zanchetta JR. Dual-energy X-ray absorptiometry. En: Preedy VR, Peters TJ (eds). *Skeletal muscle: Pathology, diagnosis and management of disease*. Greenwich, London; 2001:451-58.
55. Ferretti JL, Schiessl H, Frost HM. On new opportunities for absorptiometry. *J Clin Densitom* 1998; 1:41-53.
56. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, García SI, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML, Zanchetta JR. 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.
57. Cure-Cure C, Cure-Ramírez P, Cointry GR, Ferretti JL. Relationships between the densitometric mineral, fat and lean masses in the whole body and limbs of 3,000 normal Colombian men and pre- and postmenopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002; 2:389.
58. Ferretti JL, García SL, Capozza RF, Cointry GR, Plotkin H, Roldán EJ, Zanchetta JR. Percentilized BMC/LM curves for diagnosing “physiological” and “true” osteopenias in males and females of all ages. *J Musculoskel Neuron Interact* 2002; 2:377.
59. Negri AL, Cointry GR, Salica D, Zanchetta JR, Ferretti JL. Bone / lean mass relationships in peritoneally-dialysed and hemodialysed men and women. *J Bone Miner Res* 2001; 16(Suppl 1):S544.
60. Ulla MR, Stivala M, Noriega R, Cointry G, Ferretti JL. Altered relationships between mineral and lean masses in obese, euglycemic, hyperinsulinemic women. *J Bone Miner Res* 2001; 16(Suppl 1):S402.
61. Claus-Hernberg H, Fideleff H, Chervin A, Stalldecker G, Sinay I, Sobrado P, Cointry GR, Ferretti JL. Effects of GH on the mineral, lean, and fat masses in panhypopituitary men and women. *J Bone Miner Res* 2001; 16(Suppl 1):S403.
62. Rittweger J, Beller G, Ehrig J, Jung C, Koch U, Ramolla J, Schmidt F, Newitt D, Majumdar S, Schiessl H, Felsenberg D. Bone-muscle strength indices for the human lower leg. *Bone* 2000; 27:319-26.
63. Ferretti JL, Mazure R, Tanoue P, Marino A, Cointry G, Vázquez H, Niveloni S, Pedreira S, Mauriño E, Zanchetta JR, Bai JC. Analysis of the structure and strength of bones in celiac disease patients. *Amer J Gastroenterol* 2003; 98:382-90.
64. 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. *J Bone Miner Res* 2002; 17(S1):S37.
65. Hall BK. *Bones and cartilage. Developmental and evolutionary skeletal biology*. Elsevier, Nueva York, 2005.
66. 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):S423-5.
67. 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; 8:1389-1396.
68. 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.