

## pQCT, $\mu$ CT, Y MEDICIÓN DE LA MICROARQUITECTURA ÓSEA. ALCANCES Y UTILIDAD CLÍNICA

José Luis Ferretti\*

CEMFoC, CONICET; Universidad Nacional de Rosario

Desde la generación de los *Bone Strength Indices* (BSIs), cuyo prototipo original propusimos en 1996 para la mediodiáfisis femoral de rata en flexión ántero-posterior (A-P),<sup>1</sup> se ha intentado desarrollar nuevos indicadores no-invasivos de la resistencia ósea, con éxito variable. La desesperante complejidad del problema, anticipada ya en nuestra publicación, radica en la extrema anisotropía (comportamiento desigual en distintas direcciones del espacio) que presenta la estructura ósea. Esa anisotropía reconoce dos niveles diferentes de organización biológica: 1. a nivel molecular, la composición microestructural de la matriz mineralizada "sólida", integrada por una trama de fibrillas colágenas con orientaciones preferenciales específicas, y 2. a nivel tisular, la distribución arquitectónica de ese material complejo en las cortezas (diseño cortical) y en las tramas trabeculares (diseño trabecular, mal llamado "microarquitectura").<sup>2</sup> El segundo nivel de anisotropía estructural ósea (cortezas y tramas) ofrece dos dificultades primordiales: 1. presenta una especificidad regional muy marcada, y 2. no ofrece características comunes para cortezas y tramas trabeculares, debido a que el papel biomecánico que unas y otras desempeñan es generalmente muy diferente. El diseño de las cortezas está orientado a soportar las cargas o las tracciones provocadas por el uso mecánico del esqueleto, mediado por la gravedad y principalmente por las contracciones musculares. El diseño de las tramas trabeculares responde al requerimiento de transmitir las cargas soportadas por las superficies articulares -que el cartílago de revestimiento no podría soportar sin su sustentohacia la cara endóstica de las cortezas, "pasándoles" a las regiones corticales más gruesas el trabajo de sostén y las funciones de columna y

de palanca.<sup>3</sup> Esta "repartición funcional del trabajo" entre las dos formas naturales de estructura ósea humana tiene dos corolarios fundamentales:

- a. Las tramas trabeculares sirven primordialmente para defender las superficies articulares contra la deformación producida por la cargas habituales, soportadas generalmente en compresión. Su integridad mecánica resulta fundamental, en general, para prevenir el desarrollo de osteoartritis, antes que la producción de fracturas (sin bien en ciertos casos contribuye a resistirlas en forma importante).
- b. Las cortezas compactas constituyen las paredes tubulares de columnas o palancas, ideales para resistir a la flexión y a la torsión, cuyo principal aporte consistiría en dificultar la producción de resquebrajamiento en las diáfisis de los huesos largos, o en las paredes de los cuerpos vertebrales.

Sin embargo, las fracturas osteoporóticas se localizan típicamente en regiones ricas en tejido trabecular, como los cuerpos vertebrales y las metáfisis proximal del fémur y distal del radio. Esto es explicable porque: 1. en esas regiones las cortezas son delgadas; 2. esas fracturas se producen por cargas predominantes en compresión o en "corte", más que en flexión o torsión, y 3. las enfermedades que debilitan la estructura ósea en la mayoría de las osteoporosis afectan más frecuente y rápidamente las tramas trabeculares que las cortezas. De todos modos, aun en las regiones aludidas, las fracturas siempre comienzan a producirse del lado perióstico (cortical) de los huesos; nunca del endóstico, o trabecular. Y esto siempre ocurre por *estiramiento excesivo* por flexión o torsión

\* Dirección postal: Juan B. Justo 1427, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: jlferretti@arnet.com.ar

de las capas corticales más superficiales. O sea que, en las regiones que presentan estructura combinada, cortical y trabecular, las fracturas se producen frecuentemente por fallas también combinadas: de estructuras trabeculares desafiadas predominantemente en compresión, y de estructuras corticales desafiadas usualmente en flexión y en torsión, *en proporción con la deformación excesiva de la región por fracaso de la trama trabecular*. Esto asigna un valor particular al análisis biomecánico no-invasivo de las tramas trabeculares en las regiones esqueléticas críticas.

La evaluación de la "resistencia ósea a la fractura" en sujetos osteoporóticos ofrece la dificultad de analizar esa resistencia *combinada* de estructuras corticales y trabeculares, íntimamente interconectadas, cuya anisotropía está definida siguiendo principios biomecánicos completamente diferentes para una y otra, aun dentro de la misma región esquelética. Para peor, la dirección de las cargas traumáticas usualmente determinantes de las fracturas en esos sitios, tiene frecuentemente poco a nada que ver con la orientación real de la resistencia de las estructuras resistivas, que está determinada por el uso habitual del esqueleto gracias a la regulación homeostática estructural a cargo del *mecanostato óseo*. Por esta razón, la mera determinación densitométrica de la cantidad de masa mineralizada presente en esas regiones, pese a estar correlacionada (espúreamente) con la incidencia de fracturas,<sup>4</sup> no constituye más que un indicio inespecífico de su resistencia mecánica, sin valor prospectivo terapéutico.<sup>5</sup> Una masa mineralizada disminuida no necesariamente indica que la resistencia esté proporcionalmente deteriorada, ni que su reposición garantice la restitución de esa resistencia. Por esta razón, la DXA, pese a resultar insustituible para medir la masa ósea con cualquier finalidad diagnóstica, no resulta confiable para evaluar la *resistencia* ósea a la fractura, no obstante la frecuente extrapolación de datos de DMO que se efectúa con ese fin.<sup>4</sup>

La estimación de la resistencia ósea no es una cuestión de cantidad de material; ni siquiera de una combinación de "cantidad x calidad", como se refiere a menudo para defender la determinación de indicadores de la "cantidad", sin saber qué es lo que realmente se entendería por "calidad". Para aproximar la resistencia de una región esquelética a una determinada carga (*vectorial*, como todas las cargas), es necesario conocer la *dirección* de esa carga, y estimar de alguna manera cómo se adecua la referida *anisotropía* de la estructura a esa dirección, con sus dos niveles de complejidad diferentes: el mate-

rial (arreglo microestructural de fibras colágenas calcificadas que determina la rigidez intrínseca de la matriz ósea) y el tisular (disposición espacial de ese material compuesto, que determina la resistencia del hueso), que deben analizarse en conjunto.<sup>6</sup> De los dos, el más importante es el tisular, y su análisis difiere según se trate de una corteza o de una trama trabecular. En síntesis: en vez de un problema de "*cantidad x calidad (?)*" se trata de una cuestión de "*calidad (material) x distribución (cortical y/o trabecular)*". En su forma más simple, la fórmula se remite a la mera expresión "*calidad del material x calidad del diseño*".<sup>1,2</sup>

Cuando desarrollamos nuestro BSI original, acometimos el problema más simple de todos: analizar la resistencia de un hueso tubular, exclusivamente cortical, a la flexión en la dirección más natural. Nos bastó, para resolverlo, efectuar el simple producto de un indicador de calidad del material, como la vBMD cortical, por un indicador del diseño diafisario para la flexión practicada, como el momento de inercia flector,  $I_x$ , resultando así la fórmula:  $BSI \text{ (para flexión femoral A-P)} = f(vCtBMD \cdot I_x)$ .<sup>1</sup> ¡Mucho más nos hubiera costado establecer la resistencia de los cuellos de esos mismos fémures, desafiados por una carga en la dirección determinada por una supuesta caída lateral! Y sin embargo, ése hubiera sido un BSI muchísimo más útil que el que definimos nosotros. Nuestro aporte, si alguno, no fue más allá de establecer y validar en forma original un camino idóneo para encarar el problema de la aproximación no-invasiva de la resistencia ósea en general, comenzando por resolver uno de sus aspectos más sencillos, en condiciones experimentalmente controladas en forma *quasi* óptima. El problema por resolver para la mayoría de las situaciones de riesgo del esqueleto humano es, en realidad, enormemente más complejo.

Pero no nos ahoguemos en un vaso de agua. Vayamos por partes, y descubramos cómo al menos algunos de los aspectos de ese problema pueden resultar más simples que lo esperado.

## 1. Respetto de la "calidad del material"

La rigidez intrínseca de la matriz mineralizada, dependiente del arreglo microestructural del colágeno y del grado de mineralización de la matriz, se considera bastante constante en la osteoporosis (de hecho, esa constancia integra su definición anatómopatológica), aunque estudios recientes están cuestionando este concepto (icon lo cual esa definición resultaría

inadecuada!). En principio, podríamos asumir, sin mucho riesgo, que la microestructura ósea variaría realmente poco, y que los principales cambios osteoporóticos en la calidad del material deberían ocurrir principalmente debido a un exceso de microporosidad por remodelación haversiana, determinado por la edad y por el entorno endocrino-metabólico y mecánico del esqueleto. Si así fuera, la determinación de la mineralización de la matriz ósea "sólida" (sin poros) constituiría una aproximación razonable a esta pretendida "calidad" del material.<sup>7</sup> Afortunadamente, una estimación directa de esa mineralización puede obtenerse midiendo la BMD volumétrica del hueso cortical (vCtBMD), ya que los poros que habitualmente contiene ese material son bastante pequeños.<sup>8</sup> Esta determinación puede efectuarse mediante QCT, tanto axial (aQCT, para cortezas vertebrales) como periférica (pQCT, para diáfisis y metáfisis de huesos largos). Se puede proponer que, a falta de un indicador más integral de la rigidez intrínseca de la matriz mineralizada, la determinación tomográfica de vCtBMD estimaría localmente la "calidad del material" óseo en forma aceptable, y con una variancia experimental sorprendentemente baja.<sup>2</sup> Tres observaciones importantes al respecto serían que la vCtBMD así determinada

- a. ignora los determinantes microestructurales de esa "calidad" independientes de la mineralización;
- b. no distingue entre una hipomineralización de la matriz (osteomalacia, etc) y un exceso de microporosidad (remodelación haversiana exagerada), y c. no contempla el papel biomecánico de los poros al actuar como concentradores de stress en el seno del material óseo "sólido" bajo carga.

## 2. Respetto de la "calidad del diseño"

- a. Para las cortezas. Las cortezas de los cuerpos vertebrales resisten preferentemente en compresión, y las de las diáfisis y metáfisis de los huesos largos lo hacen en flexión o en torsión. La resistencia a la compresión depende de la cantidad de material resistivo presente en el área ósea perpendicular a la carga,<sup>2</sup> por lo cual se la puede estimar midiendo el área o el contenido mineral cortical de un scan tomográfico transversal del cuerpo vertebral obtenido por aQCT.<sup>8</sup> La resistencia a la flexión y a la torsión depende, mucho más que de la masa, de la "perifericidad" de la distribución del material cortical respecto de los

correspondientes ejes de flexión y torsión. Esta propiedad está indicada por los "momentos de inercia" respecto de cada eje deseado, que la pQCT puede medir en secciones óseas transversales.

- b. Para las tramas trabeculares. Las tramas trabeculares resisten a las cargas en forma compleja, trabajando a la compresión, a la flexión o a la torsión en distintos sitios y frente a distintos desafíos mecánicos. La masa global de la trama (que contribuye significativamente a la determinación de CMO y DMO vertebral por DXA, especialmente de perfil) contribuye sólo inespecíficamente a su resistencia, y no puede considerarse un determinante directo.<sup>5</sup> La resistencia de las tramas trabeculares en general está determinada, más que por su masa, por sus características estructurales: número de trabéculas por unidad de área de corte, grosor, y conectividad. La evaluación de la conectividad, basada en la "esqueletonización" (linealización del dibujo) de la trama y en datos de nodos y puntas, arroja distintos índices proporcionales a su efectividad mecánica, aunque sin especificar direccionalidad. Tanto la aQCT (equipos helicoidales, cortes de 1 mm de espesor) como la pQCT (equipos especiales, cortes de 50  $\mu\text{m}$ ) han alcanzado suficiente definición para aproximar estas propiedades;<sup>8</sup> pero no tanto como la obtenible con la micro-QCT ( $\mu\text{CT}$ ) analizando cortes de 20  $\mu\text{m}$  o menos.<sup>9</sup> La  $\mu\text{CT}$  produce datos trabeculares histomorfométricos en forma no-invasiva, que pueden analizarse en forma secuencial *in vivo*; si bien supone altos costos, mucha irradiación, y largos tiempos de escaneo. Inicialmente concebida para huesos pequeños *in vitro*, los equipos actuales acceden al radio distal humano *in vivo*, produciendo rodajas aisladas o seriadas para arreglos 3-D, que permiten analizar estáticamente la resistencia de la trama, incluyendo su direccionalidad.
- c. Análisis combinado. Los cortes por aQCT, pQCT, y aun  $\mu\text{CT}$ , pueden comprender las cortezas, y proveer un análisis biomecánico combinado. La técnica mejor posicionada es la  $\mu\text{CT}$ , que puede determinar todas las variables referidas antes, incluyendo la vBMD y la geometría cortical (áreas, momentos de inercia, etc). De esta forma, el análisis 3-D provisto puede integrarse dinámicamente, en forma de figuras volumétricas de tramas deformables en forma simulada según la dirección de la carga que se desee analizar. Esquemas dinámicos coloreados pueden mostrar valiosos indicadores

locales de sufrimiento mecánico (*stress*) simulado, que permitirían estimar mucho mejor la resistencia ósea que cualquier otro recurso, si se aprendiera a utilizarlos como corresponde.

El desarrollo reciente de estos recursos es promisorio; pero aparentemente está expuesto a la misma ambición de extrapolación biomecánica (inadecuada) que afectó a la DXA. Esto se manifiesta en un exceso de preferencia por el análisis de datos trabeculares, menos correlati-

vos con la resistencia ósea, pero con mejor relación oferta/demanda que los otros datos para los generadores de *trials* terapéuticos. Los verdaderos logros en el plano científico vendrán cuando se sepa aprovechar las posibilidades del análisis combinado, tri-dimensional, dinámico, y por sobre todo direccional, de la estructura ósea, contemplando adecuadamente su doble anisotropía.

(Recibido: enero de 2006. Aceptado: febrero de 2006)

#### Referencias

1. Ferretti JL, Capozza R, Zanchetta J. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for the noninvasive assessment of rat femur bending strength. *Bone* 1996; 18: 97-102.
2. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R. Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength. En: *Orthopaedic Issues in Osteoporosis* (An YH, ed.). Boca Raton: CRC, 2003. 145-67.
3. Frost HM (ed). *Intermediary Organization of the Skeleton*, Vols I & II. Boca Raton: CRC, 1987.
4. Kanis JA et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-42.
5. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis & Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-92.
6. Ferretti JL, Cointry G, Capozza F, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Aging Devel* 2003; 124: 269-79.
7. Currey JD. What should bone be designed to do? *Calcif Tissue Int* 1984; 36(Suppl): 57-12.
8. Ferretti JL. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for evaluating structural & mechanical properties of small bone. En: *Mechanical Testing of Bone* (An YH, ed.). Boca Raton: CRC, 1999. 385-406.
9. Ruegsegger P, Koller B, Miller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 24-9.