

CALIDAD ÓSEA: PROPIEDADES MATERIALES Y ARQUITECTÓNICAS DE LOS HUESOS

José Luis Ferretti*

CEMFoC / CONICET / Universidad Nacional de Rosario

Durante la evolución, los esqueletos de los vertebrados desarrollaron una resistencia a la deformación, e indirectamente a la fractura, adaptada a los requerimientos de su entorno, dentro de los límites fisiológicos de exigencias mecánicas.¹ Este desarrollo se habría conseguido optimizando las dos propiedades clásicas determinantes de la resistencia de cualquier estructura sólida: **1.** la *calidad mecánica* del material que la compone (para el caso, la rigidez específica del tejido óseo mineralizado "sólido"), y **2.** la *distribución espacial* de ese material (para el caso, la geometría, o el diseño arquitectónico de cada hueso).²

Razones obvias de economía metabólica impulsieron que la adquisición de esas "metas selectivas" se lograra *minimizando* la masa de material mineralizado a emplear. O sea que, en buen romance, huesos "buenos" no significa huesos "masivos" o "robustos", sino huesos constituidos por una *mínima cantidad de un buen material mineralizado, óptimamente distribuido* en función de su trabajo máximo habitual, para evitar que las deformaciones críticas por el uso los resquebrajen o fracturen.¹

Cuando se habla de "calidad ósea" (por lo cual debería entenderse "resistencia ósea a la deformación y a la fractura", y no otra cosa), en realidad se está hablando de la integración de otras dos "calidades" subalternas: la "calidad del material" y la "calidad del diseño" del hueso. La "calidad ósea" depende estrictamente de estas otras dos "calidades", que pueden variar en forma independiente, y sólo puede modificarse o corregirse si se modifica o corrige una de éstas, o ambas (Tabla 1).

Curiosamente, la *calidad del material* mineralizado no parece haber cambiado mucho desde la época de los dinosaurios. El problema de la "calidad del tejido" pareció resuelto ya por aquel tiempo, al definirse por selección natural el grado adecuado de calcificación colágena para conseguir que la rigidez específica del material resultante impida que, ante los esfuerzos fisiológicos máximos de

cada individuo, sus huesos se deformen más allá de lo requerido para que se inicien trazos fracturarios en su estructura. En el humano, la "microestructura" del material óseo (colágeno direccionalmente orientado y mineralizado), así definida desde entonces, puede alterarse por trastornos genéticos osteoblásticos, felizmente poco comunes en humanos; pero, fuera de eso, no parece ofrecer problemas clínicos importantes, al menos antes de la tercera edad.³

Opuestamente, el segundo problema: el de la *calidad del diseño*, sólo pudo resolverse a medias durante la evolución, mediante cambios constantes en la manera de producir, distribuir y re-distribuir ese material mineralizado "bueno" en las distintas especies. Estos cambios fueron siempre necesarios para adaptar lo más rápido posible, en el tiempo evolutivo, la distribución espacial del material "duro" a las distintas maneras como los huesos se deformaban por los esfuerzos máximos determinados por el uso cotidiano del esqueleto. Esto se iba produciendo en cada nueva especie, de acuerdo con los nuevos requerimientos posturales, pero éstos iban apareciendo más rápido que las posibilidades de cambio, al ocuparse nuevos nichos ecológicos.⁴ Este problema se acentuó al desarrollarse la bipedestación propia de los primates, hace "sólo" unos 4 millones de años, luego de más de 300 millones de años de monótona adaptación a la deambulación en cuatro patas. No es de extrañar, entonces, 1. que la mayoría de las *malfunciones biomecánicas naturales o secundarias* del esqueleto por "mala calidad ósea" (entre ellas, *las osteoporosis*) estén relacionadas mucho más con la "calidad del diseño" que con la "calidad del material" de los huesos, y 2. que esas malfunciones afecten preferentemente las regiones que más debieron modificarse geoméricamente por la nueva postura erecta, en las que no todo estaba aún biomecánicamente resuelto por la evolución: caderas (duplicación del porte), columna (paso de

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

Tabla 1. Interacciones sucesivas entre los niveles estructurales y los mecanismos biológicos propios del proceso natural de determinación de los distintos tipos de "calidad" ósea.

Cada nivel contiene la totalidad de componentes posibles. No tiene sentido "saltar" niveles, ni considerar elementos aislados de distintos niveles, para establecer el mecanismo de determinación de las distintas propiedades. El análisis patogenético de cualquier efecto sobre la "calidad" ósea, con punto de entrada a cualquier nivel del esquema, debe reconocer la secuencia ascendente completa de participación de los correspondientes determinantes. Para tener impacto efectivo sobre la "calidad" ósea, una alteración o un efecto cualquiera deben modificar obligadamente alguno(s) de los componentes del esquema, de tal manera que el o los cambios inducidos tenga(n) impacto(s) sucesivo(s) significativo(s) sobre al menos uno de los determinantes indicados en cada uno de los niveles sucesivos. Todo efecto que no cumpla con esta sucesión completa de interacciones, resultará obviamente inoperante sobre la verdadera "calidad" ósea, independientemente de lo que indique cualquier estudio colateral o parcial.

Tipo de interacción	Niveles de determinación asociados	
Propiedad esencia (capacidad de respuesta direccional a las cargas)	"Calidad" del hueso <ul style="list-style-type: none"> • Rigidez del hueso entero • Resistencia al 1er <i>crack</i> (resiliencia) • Resistencia al progreso de <i>cracks</i> (tenacidad, <i>toughness</i>) 	
Propiedades asociadas	"Calidad" del material <ul style="list-style-type: none"> • Rigidez del material (módulo elástico) • Estrés de cesión y de Fx • Absorción de energía por unidad de volumen 	"Calidad" del diseño (Arquitectura, geometría) <ul style="list-style-type: none"> • Tamaño (masa) • Forma general (largo, ancho, ángulos)
Determinantes estructurales directos	Cantidad y calidad de colágeno Grado de mineralización Proteínas no-colágenas <i>Creeping factors</i> y concentradores de estrés (líneas de cemento, poros, <i>microcracks</i> , etc.)	<ul style="list-style-type: none"> • Diseño cortical (grosor, moms. de inercia) • Diseño de trama trabecular ("micro-arquitectura": número, grosor, separación, disposición, conectividad)
Procesos biológicos involucrados (crecimiento y <i>turnover</i>)	Crecimiento en largo Modelación Remodelación (incluye reparación de micro-Fx)	
Determinación genética	Células óseas	
Modulación sistémica o edocrino-metabólica (no-direccional, no homeostática)	Factores locales Hormonas Metabolitos, nutrición Drogas, tóxicos	

flexión a compresión) y muñecas (paso de compresión a tracción).

Si se acepta que, para modificar la "calidad" ósea, se impone *sine qua non* modificar una o ambas, la calidad del material o la del diseño, se comprenderá que *únicamente los mecanismos biológicos que afectan en forma directa a estas dos últimas propiedades pueden tener impacto sobre la resistencia a la fractura*. Sólo conocemos tres mecanismos de este tipo, que son también las únicas tres formas clásicas de proceder del tejido óseo para modificar su metabolismo, su desarrollo o su estructura: 1. el crecimiento endocondral, 2. la modelación, y 3. la remodelación (Tabla 1).

1. El *crecimiento endocondral* (en largo) aporta masa cortical en forma tan notable que, en los niños y adolescentes, el principal determinante de la masa ósea mineralizada es la talla. Pero prácticamente desaparece como factor de

cambio luego de los 20 años, de modo que no juega en la interpretación de la patogenia y la terapéutica de las osteoporosis.

2. La *modelación* añade material óseo en las superficies perióstica y peritrabecular, y lo quita en la endóstica y también en la peritrabecular. Formación y destrucción se dan en forma sitio-independiente, no acoplada, con balance de masa global generalmente positivo, durante toda la vida, pero a una tasa decreciente con la edad. Es el único mecanismo por el cual se puede ganar masa ósea *de novo* luego del cese del crecimiento en largo.

3. La *remodelación* recambia pequeñas unidades de material óseo pre-existente por remoción osteoclástica y re-aposición osteoblástica en el mismo sitio, en las regiones peritrabecular (lagunas de Howship) e intracortical (sistemas

de Havers), con balance de masa neutro (modo "conservativo") o negativo (modo "desuso"), a una tasa de actividad creciente con la edad. Es el único mecanismo posible para renovar material mineralizado y para reparar microfracturas, pero también para *perder masa ósea*. Así es que la remodelación en modo "desuso" es la única causa de todas las osteopenias y osteoporosis conocidas.⁴

El crecimiento en largo, la modelación y la remodelación son todos procesos con *base celular*. Por consiguiente, reconocen determinantes genéticos y moduladores ambientales. Los *determinantes genéticos* de estos procesos están bien definidos en cada especie y en cada individuo, y dan cuenta del 100% de los mecanismos bioquímicos a disposición de las células óseas para producir los elementos necesarios para llevarlos a cabo, dentro del programa de represiones y derrepresiones que ordena temporalmente el desarrollo ontogénico de cada hueso (Tabla 1). Los *moduladores ambientales* del trabajo celular son responsables de la expresión del trabajo de esos genes, por cuanto modifican permanentemente el medio en el cual deben operar las proteínas estructurales y enzimáticas producidas por las células óseas. Estos moduladores afectan fundamentalmente dos aspectos del entorno celular óseo: 1. el biofísico (entorno biomecánico), y 2. el bioquímico (entorno metabólico).⁵

1. El entorno mecánico de las células óseas está determinado principalmente por las contracciones musculares regionales⁵ (salvo en el esqueleto craneofacial y ótico), y secundariamente por la gravedad (en los huesos portantes). Sus variaciones afectan primordialmente a los osteocitos, únicas células verdaderamente "óseas", que, por estar inmersos en el material mineralizado rígido y disponer de prolongaciones citoplásmicas interconectantes en todas las direcciones del espacio, pueden sentir las deformaciones del tejido que resultan del trabajo mecánico cotidiano del esqueleto. Por mecanismos aún por dilucidar, esas deformaciones estimulan o inhiben, y orientan espacialmente, la liberación de mediadores celulares osteocíticos hacia las *lining cells* (osteoblastos inactivos que revisten herméticamente el material mineralizado a modo de un epitelio plano, capaces de reactivarse y también de estimular a osteoclastos vecinos). Evidencia creciente sugiere que estos mediadores celulares llevarían mensajes de naturaleza opuesta, según que el régimen de minideformaciones usuales del tejido óseo por el uso mecánico resulte persistentemente inferior a

un mínimo (700 millonésimos de la longitud de reposo -700 *microstrains*-, umbral de disparo de la remodelación en modo "desuso") o esporádicamente superior a un máximo (2.000 *microstrains*, umbral de disparo de la modelación osteoformadora). De este modo, la estructura ósea se rigidizaría por adición en los sitios más deformados, y se debilitaría por sustracción en los menos deformados. Como resultado acumulativo del trabajo de este sistema homeostático, llamado *mecanostato óseo* por Frost,^{4,5} los huesos autorregularían la única propiedad biológica servocontrolada conocida en los esqueletos de todos los vertebrados: la *deformabilidad*. De esta forma, los huesos trabajarían dentro de un razonable margen de seguridad, de 700 a 2.000 *microstrains*, para los esfuerzos fisiológicos mínimos y máximos habituales, respectivamente. Esto les permitiría mantenerse saludablemente alejados del nivel crítico de 20.000 *microstrains*, que determinaría la fractura de cualquier hueso. Es decir: el *mecanostato* sería no sólo un determinante directo, sino también *el único regulador conocido*, de la verdadera "calidad" ósea. Es importante notar que *ninguna* otra propiedad, característica, o función ósea (formación, destrucción, actividad osteoblástica u osteoclástica, masa ósea, mineralización, crecimiento en largo o en ancho, etc) está regulada homeostáticamente por *ningún* sistema (ni por el *mecanostato* mismo).

2. El *entorno metabólico* de las células óseas, fundamental para el normal desarrollo de todo el esqueleto, *modula* (no regula) permanentemente el crecimiento endocondral (hasta su cierre), la modelación y la remodelación. Los efectos óseos de todas las hormonas conocidas están dirigidos a controlar o modificar el equilibrio mineral del medio interno; pero *no regulan ninguna variable o propiedad esquelética*, ni mucho menos la "calidad" ósea. Esos efectos se ejercen siempre en forma sistémica, no direccional, imponiendo en todas partes su signo al signo igual u opuesto determinado en cada sitio por el trabajo regulatorio espacialmente orientado del *mecanostato* (Tabla 1). Por esta razón, homeostáticamente, los sistemas endocrino-metabólicos, así como todas las drogas y los tóxicos conocidos (de acción también sistémica), deben considerarse *moduladores* (nunca reguladores) de la función mecánica del esqueleto y del control (sólo mecánico) de la "calidad" ósea.⁴ No debe extrañar, entonces, que la mayoría de las osteopenias y osteoporosis de consultorio sean de estirpe endocrino-metabólica o iatrogénica.

En síntesis: 1. Existe una verdadera "calidad ósea", sinónimo de la resistencia de cada hueso a la deformación excesiva y a la fractura. **2.** Esa "calidad ósea" resulta de la integración de otras dos "calidades": la calidad mecánica del material mineralizado, y la calidad arquitectónica del diseño del hueso. **3.** Estas dos propiedades óseas fundamentales devienen a su vez de la integración de los tres procesos esqueléticos fundamentales: el crecimiento endocondral, la modelación y la remodelación. **4.** Todos esos procesos son de estripe celular; están genéticamente determinados, y además **5.** están mecánicamente orientados con sentido regulatorio homeostático de la deformabilidad, y metabólicamente modulados en función de las necesidades minerales del medio interno. La Tabla 1 muestra didácticamente esta sucesión de interacciones en forma integrada, indicando los distintos niveles de organización biológica involucrados.

La concepción funcional del esqueleto basada en la sucesión de esas cinco interacciones contrasta con otras interpretaciones parciales y erróneas de la fisiología ósea que frecuentemente contaminan la literatura. Cientos de trabajos científicos corrientes aluden no sólo a la "regulación" de la remodelación, del balance de masa, del trabajo osteoblástico u osteoclástico, del crecimiento, o de la mineralización ósea; sino también a la "determinación de la calidad ósea" por curiosas cuplas de factores, tales como "la cantidad y la calidad del material", "la masa mineralizada y su recambio", "la densidad mineral y la genética", etc.; o, mucho peor, refieren que "un 80% de la masa ósea mineralizada está determinada genéticamente" (?). La interpretación racional del concepto de "calidad ósea" que aquí se expone corrige este tipo particular de interpretación, proponiendo que cada recurso terapéutico (fisiátrico, dietético, endocrino o farmacológico) aplicado con miras a mejorar la "calidad ósea" en algún sitio esquelético críticamente desafiado por cualquier circunstancia, cumplirá con su objetivo únicamente si se cumple que: **1.** modifique el trabajo celular **2.** en la dirección adecuada **3.** de forma que el balance de efectos modelatorios o remodela-

torios en el punto requerido **4.** afecte a la calidad mecánica del material mineralizado y/o a su distribución espacial **5.** de forma que la deformabilidad local de la estructura ósea resulte más adecuada que antes al trabajo cotidiano de la región estudiada **6.** en el sentido indicado por el déficit constatado en la "calidad ósea" en esa región, y **7.** respecto del régimen de deformación que se estima crítico para eventualmente fracturarla (Tabla 1).

En forma ajena a esta manera de pensar, buenos fármacos inhibidores de la remodelación (en todos sus aspectos, y en todo el cuerpo) son ofrecidos alegremente al mercado como "mejoradores de la calidad ósea", apoyándose en sus verdaderos efectos positivos sobre distintas propiedades óseas dentro del esquema propuesto, pero desconociendo totalmente las razones por las cuales podrían actuar (¡o no!) en beneficio de cada paciente, de acuerdo con la naturaleza biomecánica de su eventual fragilidad ósea. Cada osteólogo lector de este artículo debería reflexionar acerca de cuántas veces habrá indicado uno de esos agentes a individuos de los cuales no conoció siquiera su tasa de remodelación, al menos para saber si lo que estaba inhibiendo necesitaba o no ser inhibido; ni hablemos respecto del sitio esquelético en el cual era necesario actuar, o en qué dirección; ni de que los efectos del fármaco indicado sobre la calidad del material fueran conocidos (y reconocidos por la casa productora). ¡La única disculpa que cabría en estos casos sería que el prospecto del producto establecía sin lugar a dudas que el mismo mejoraba... la "calidad ósea"!

Las ideas expuestas no constituyen una posición personal. Son objeto de discusión permanente en todo el mundo, y están siendo establecidas con una base científica de contundencia rápidamente creciente.^{6,7} En consecuencia, no debiera considerarse seriamente ninguna referencia a una acción "protectora" o "mejoradora" de la "calidad ósea" de una determinada terapéutica que no las tenga debidamente en cuenta.

(Recibido y aceptado: febrero de 2006)

Referencias

1. Wainwright S, et al. *Mechanical Design in Organisms*. London: E. Arnold, 1976.
2. Ferretti JL. Biomechanical properties of bones. En: *Bone Densitometry and Osteoporosis* (Genant H, Guglielmi G, Jergas M, eds.). Berlin: Springer, 1998. 143-61.
3. Martin R, Burr D, Sharkey N. *Skeletal Tissue Mechanics*. New York: Springer, 1998.
4. Frost HM. *The "Utah Paradigm" in Skeletal Physiology, Vols I & II*. Athens: ISMNI, 2004.
5. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and Osteoporoses. En: *Orthopaedics issues in osteoporosis* (An YH, ed.). Boca Raton: CRC, 2003. 203-17.
6. Stockstad E. Bone quality fills holes in fracture risk. *Science* 2005; 308: 1580-1.
7. Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther* 2005; 27: 1-11.