

REPRODUCCIÓN DE ARTÍCULOS ORIGINALES / *Reproduction of originals*

Actual. Osteol 5(3): 185-195, 2009.
Internet: <http://www.aomm.org.ar/Actualizaciones.htm>

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: jiferretti@arnet.com.ar



Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

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

Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

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” descritas 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



Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

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:

Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

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 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”:



Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

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-

Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

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



Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

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,

Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

- 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.



Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

- 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, Capigliani 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, 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; 1:263-72.
52. Schneider P, Reiners C, Cointry GR,

Cointry y col: ¿Qué tipo de estructura son los huesos?

- 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, Staldecke 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.



REPRODUCCIÓN DE ARTÍCULOS ORIGINALES / *Reproduction of originals*



Actual. Osteol 8(2): 86-100, 2012.
Internet: <http://www.osteologia.org.ar>

ARTÍCULOS ESPECIALES / *Special Articles*

IMPORTANCIA DEL ENTORNO MECÁNICO EN LA DETERMINACIÓN BIOLÓGICA DE LA ESTRUCTURA ÓSEA. Actualización del tema y análisis piloto de datos de individuos sedentarios y corredores.

Iván Yelin,¹ Pablo Mortarino,² Ricardo F. Capozza,² Gustavo R. Cointry,² Sara Feldman,³ Paola S. Reina,² Laura M. Nocciolino, José L. Ferretti.*²

1 Consultorios Yelin, Rosario; 2 Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Hospital del Centenario y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario; 3 Laboratorio de Biología Osteoarticular, Ingeniería Tisular y Terapias Emergentes (LABOATEM), Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Resumen

Este trabajo consta de dos secciones, que, en orden didáctico, exponen I. una actualización del conocimiento elemental actual sobre interrelaciones biomecánico-estructurales entre los huesos y su entorno mecánico, y II. una aplicación de esos conceptos al análisis y a la interpretación de datos tomográficos de varios indicadores osteomusculares obtenidos de individuos que sobrellevan habitualmente distintas intensidades de actividad física. En la sección de actualización, se destaca que el desarrollo de los esqueletos está determinado, en todos los vertebrados, por factores morfogénéticos y epigenéticos, y que, de estos últimos, prácticamente sólo intervienen moduladores mecánicos y endocrinometabólicos. Los moduladores mecánicos tienen efectos direccionales, y constituyen el *input* del *mecanostato* óseo, un sistema que regula la única propiedad ósea cibernéticamente

controlada en todos los esqueletos: la rigidez estructural de cada hueso, con alta especificidad regional. Los moduladores endocrino-metabólicos tienen efectos sistémicos, no direccionales, que modulan la mayoría de las funciones y propiedades óseas, pero que no participan en la regulación retroalimentada de ninguna de ellas. Se añade una referencia técnica a la metodología de pQCT que fundamenta su aplicabilidad al análisis del estado osteo-muscular humano de acuerdo con esas nuevas ideas.

En la sección de aplicaciones clínicas, se presentan algunos estudios tomográficos (pQCT) recientes de la tibia, efectuados en forma preliminar en varones y mujeres adultos, sanos, de hábitos sedentarios o crónicamente entrenados en carrera de larga distancia. Los resultados evidencian, en forma original, la importancia y la naturaleza vectorial de la influencia regulatoria del entorno mecánico sobre la estructura ósea; su vinculación con el *mecanos-*

* Correo electrónico: jferretti@arnet.com.ar

Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

tato en calidad de determinante del *input* del sistema, y su alta dependencia de la actividad de la musculatura regional en los individuos estudiados. También queda evidenciado el papel modulador del entorno sistémico, endocrino-metabólico, expresado en la observación de significativas diferencias sexuales de orden general en los efectos del ejercicio.

Palabras clave: Estructura ósea, mecanotato óseo, sistema músculoesquelético, tomografía ósea, pQCT, actividad física y hueso, biomecánica ósea.

Summary

IMPORTANCE OF THE MECHANICAL ENVIRONMENT IN THE BIOLOGICAL DETERMINATION OF BONE STRUCTURE. Update on the matter and preliminary analysis of data from sedentary individuals and runners.

This paper presents two separate sections, dealing with I. a synthesis of the recent advances in the knowledge and understanding of the biomechanical-structural relationships involved in the muscle-bone interactions, and II. a practical application of these concepts to the analysis and interpretation of some tomographic data of bone and muscle indicators obtained from individuals chronically exposed to different intensities of physical activity. The first section recalls that in all vertebrates the skeletal development is normally influenced by both genetic and epigenetic factors. Among the latter, virtually only mechanical and endocrine-metabolic determinants are acknowledged. Mechanical modulators exert chiefly directional effects and constitute the input of bone mechanostat, a feedback system which regulates the only bone property subjected to a cybernetic control, namely, the structural stiffness of every bone. This control is carried out with a high degree of regional specificity.

Endocrine-metabolic modulators exert only systemic (non-directional) effects, with a wide spectrum of actions on virtually every bone property, but with no role at all in any kind of feedback regulation within the skeletal system. A technical reference to pQCT technology is also provided, concerning its relevance to the non-invasive analysis of the musculoskeletal status in humans. The application section presents some recent tomographic (pQCT) studies performed in healthy adults of both sexes who either had sedentary habits or have been chronically trained in long-distance running. The analysis of the collected data shows some original evidence of 1. the relevance of the vectorial influence of the mechanical environment of the skeleton to the biological regulation of the efficiency of bone structure; 2. the role of those mechanical factors as determinants of the input of the mechanostat system; 3. the high dependence of all the above relationships upon the activity of the regional muscles, and 4. the systemic influence of endocrine-metabolic factors as determinants of significant, sex-related differences in the observed results.

Key words: Bone structure, bone mechanostat, musculoskeletal system, bone tomography, pQCT, physical activity and bones, bone biomechanics.

Sección I – Adelantos recientes en el análisis de las interrelaciones biomecánicas entre músculos y huesos

a. Papel de la musculatura en el desarrollo esquelético

El esqueleto humano, como el de cualquier otro vertebrado, se desarrolla según un **patrón morfogenético** específico, sobre cuya expresión interaccionan factores **mecánicos** y **sistémicos**, como únicos determinantes de su eficiencia como estructura de sostén, durante toda la vida.



Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

El patrón morfogenético determina la calidad de la matriz mineralizada que forma el tejido óseo (colágeno, otras proteínas, cristales), producto específico de los osteoblastos; y además, da cuenta de su distribución arquitectónica, que determina la disposición espacial de la estructura de cada hueso. Ambas características: la calidad de la matriz y su distribución en el espacio, surgen de la manifestación de procesos típicos de crecimiento, modelación y remodelación, a cargo de osteoblastos y osteoclastos, siguiendo un patrón ontogenético característico de represiones y derrepresiones génicas sucesivas¹.

La matriz mineralizada normal posee dos propiedades fundamentales, que, en conjunto, determinan su calidad mecánica: *rigidez* y *tenacidad*. La rigidez es la resistencia a la deformación, y está determinada por la calidad y la disposición espacial de las fibras colágenas, y por la composición y la disposición de los cristales de hidroxapatita sobre esas fibras, resultado de un proceso físico-químico, no controlado biológicamente. La tenacidad es la resistencia a la separación en fragmentos, que está determinada por proteínas no-colágenas y otros factores (*anti-creep factors*), y es inversa a la densidad de lagunas estructurales y de resquebrajaduras producidas por las mini-deformaciones habituales (*stress raisers*) inducidas por el uso². Estas características configuran lo que llamamos "calidad material" del hueso.

La distribución arquitectónica de esa matriz en el espacio, propia de cada hueso, determina típicamente su forma (fémur, tibia, etc.) y su resistencia a determinados sentidos y modos de deformación (compresión, tracción, flexión, torsión, corte), con especificidad regional. El diseño arquitectónico óseo resulta de una combinación de tres mecanismos fundamentales: 1. el crecimiento, que puede ser del tipo membranoso o endocondral; 2. la modelación, que consiste en la adición y/o o la remoción de tejido duro en sitios diferentes, con balance de masa neutro o positivo, y 3. la

remodelación, que involucra la remoción de tejido duro y su ulterior reposición, en forma acoplada en sitios puntuales, con balance de masa neutro o negativo³. Estas características configuran lo que llamamos "calidad del diseño" óseo.

La *calidad del material* y la *calidad del diseño* de cada hueso determinan, en forma exclusiva y excluyente, la resistencia de cualquier hueso a la deformación ("rigidez estructural") y a la separación en fragmentos ("tenacidad estructural")⁴. La *rigidez* de la estructura ósea, dentro de ciertos límites, es importante, porque ningún hueso se fractura si no se deforma antes lo suficiente como para que tenga lugar la primera resquebrajadura (aunque podría quebrarse fácilmente si fuera demasiado rígido, como se aprecia en ciertas condiciones). La *tenacidad* de la estructura es su resistencia intrínseca a la producción y al progreso de resquebrajaduras en su seno. En términos sencillos, la rigidez de un hueso le provee resistencia a deformarse lo suficiente como para "comenzar a romperse"; y su tenacidad le confiere resistencia a "terminar de romperse" después de haber comenzado a hacerlo; es decir, a comportarse en forma "quebradiza", como el mármol o el vidrio. La rigidez y la tenacidad de la estructura ósea, en conjunto, determinan, en forma exclusiva y excluyente, la resistencia a la fractura del hueso integrado, que es lo que llamamos "calidad ósea", en sentido amplio.

El uso mecánico de cada hueso determina históricamente vectores de carga, producidos principalmente por las contracciones de la musculatura regional. Estas fuerzas, expresadas por unidad de área ósea transversal a su sentido (*stress*), configuran patrones habituales de compresión, tracción, flexión, torsión, o corte, generalmente combinados en forma complicada, que tienden a deformar la estructura del hueso, en forma mínima, pero biológicamente perceptible. Sea como fuere, las deformaciones producidas por el uso habitual en la estructura ósea, cualquiera fuera

Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

su dirección y su intensidad, tienden siempre a mostrar una gran especificidad regional, y siempre quedan traducidas en fenómenos de *acortamiento* o de *estiramiento*, en los puntos y en los sentidos determinados por la actividad física del portador.

Los osteocitos inmersos en el tejido mineralizado pueden sentir esos acortamientos y estiramientos en cualquier dirección del espacio, y orientar, en función de ese sentido, la producción y la liberación de mediadores celulares, que alcanzan a las células de revestimiento del tejido mineralizado (*lining cells*) en sus vecindades. Un sentido histórico de deformaciones locales *altas* en determinado sitio del esqueleto determinará mensajes que resultan en la *activación* de las *lining cells* locales a osteoblastos, y en la producción y deposición de matriz calcificada nueva en ese sitio. Un sentido histórico de deformaciones locales *bajas* determinará mensajes que inducen la *separación* de las *lining cells*, facilitando el acceso de osteoclastos que removerán material mineralizado del sitio. En general, el sistema es afectado en forma proporcional a la *magnitud* y a la *frecuencia* de los impactos que determinan las deformaciones sensadas⁵.

El resultado de esa organización funcional con sentido direccional, conocida como *mecanostato* óseo de Frost⁶, es la adición de tejido duro donde el mismo es necesario, y su remoción de donde resulta excesivo. De este comportamiento de los huesos, similar al de un imaginario “edificio inteligente”, resulta una *adaptación local de la rigidez* del tejido mineralizado al patrón de deformaciones provocadas por las cargas usuales. El proceso arroja siempre un balance local de masa mineralizada; pero lo que se regula no es la masa, sino la rigidez del hueso, resultando siempre la “masa ósea mineralizada” un *subproducto subrogado* del control biomecánico descrito, sin correlato mecánico propio.

El *mecanostato* constituye el único mecanismo regulatorio retroalimentado conocido para

todos los esqueletos, y la rigidez estructural ósea resulta la única variable ósea cibernéticamente regulada, en todos los vertebrados. Es tan importante el poder determinante de la fuerza de las contracciones musculares regionales sobre la estructura y la resistencia óseas en todo el esqueleto (mucho mayor aun que el del porte del peso corporal en las regiones portantes), que se ha reconocido la existencia de un sistema funcional que asocia a cada hueso del cuerpo con la musculatura regional que lo afecta, conocido como “unidad músculo-hueso”⁷. Este concepto ayuda a comprender la fisiología y la fisiopatología del desarrollo de la función esquelética de sostén, especialmente durante la infancia y la adolescencia. El análisis biomecánico de la “calidad ósea” no debe considerarse completo si no se determinan al mismo tiempo variables óseas y musculares en las regiones estudiadas; o bien, al menos, si no se tiene en cuenta, al interpretar los resultados, el alto poder determinante de las contracciones musculares sobre las características estructurales y biomecánicas óseas⁸.

El entorno sistémico (endocrino-metabólico) del esqueleto, cuya normalidad es esencial para su crecimiento y desarrollo, modula en forma *no-direccional* (sistémica) la modelación y la remodelación, en función de necesidades homeostáticas de más alta prioridad biológica (equilibrio mineral del medio interno). La naturaleza no-direccional de los efectos involucrados, y su modulación orientada al control de variables vitales, siempre extra-esqueléticas, califican cibernéticamente al entorno sistémico esquelético como un *perturbador* del control (direccional) de la “calidad ósea” por el *mecanostato*⁹. Estas influencias son muy importantes, al punto que la mayoría de las osteopenias y osteoporosis conocidas se deben a una interferencia sistémica, no-direccional (endocrino-metabólica), sobre el control direccional de la “calidad ósea” ejercido en forma específica para cada punto del esqueleto por el *mecanostato*.



Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

El conjunto de influencias descripto podría referirse, en forma simplificada, reconociendo que “*la expresión genética de la constitución w, además de sus determinantes intrínsecos, responde a los requerimientos de la musculatura que lo afecta, siempre que lo permita su entorno sistémico*”.

b. Evaluación no invasiva del estado osteomuscular

El método absorciométrico clásico para la evaluación no-invasiva del estado esquelético es la densitometría de doble haz de raxos X (DEXA) del contenido y la densidad minerales óseos (CMO, DMO). La DMO queda expresada por unidad de área ósea proyectada, usualmente en T-scores respecto de individuos normales jóvenes¹⁰. Estos indicadores son buenos estimadores metabólicos de la masa ósea mineralizada; pero carecen de correlato biomecánico, porque no evalúan la calidad mecánica ni la distribución espacial del material mineralizado. Por tanto, resultan útiles para el diagnóstico de osteopenia (“falta de hueso dentro del hueso”), como lo determinan las escalas provistas al efecto por la OMS; pero no así para el diagnóstico de osteoporosis (“fragilidad osteopénica”), pese a los criterios universalmente aceptados al respecto¹¹.

La evaluación biomecánica de la integridad ósea, especialmente en huesos largos, queda mejor definida por el análisis de rodajas óseas obtenidas por *tomografía computada cuantitativa periférica* (pQCT) de antebrazos y piernas. Esta tecnología permite determinar no solamente la DMO *volumétrica* del hueso total, cortical o trabecular por separado (vDMO, que se expresa por unidad de volumen de tejido, sin referencia a otros individuos), sino también muchos indicadores de la geometría seccional cortical (calidad del diseño óseo), en radios y tibias¹². Estos datos permiten aproximar en forma no-invasiva, por cálculo, la rigidez estructural del hueso

integrado (e indirectamente su resistencia a la fractura), en forma de Índices de Resistencia Ósea (*Bone Strength Indices, BSIs*)¹³.

El procedimiento clásico de escaneo por pQCT para usos clínicos comprende 3 sitios en los antebrazos, ubicados a 4%, 15 ó 20%, y 66% de la longitud radial contada a partir de la articulación de la muñeca; y 4 sitios en las piernas, ubicados al 4%, 14%, 38% y 66% de la altura tibial contada a partir de la articulación del tobillo. Para estudios de investigación se pueden efectuar escaneos seriados completos, tomando los cortes cada 5% del total de la longitud del hueso (Figura 1). La tecnología permite también analizar las áreas de corte de los tejidos muscular y graso, en forma separada.

Según las posibilidades estructurales ofrecidas por las características anatómicas de cada corte, pueden determinarse mediante pQCT los siguientes indicadores estáticos del estado osteo-muscular de cualquier individuo¹⁴:

1. La masa mineral y la “calidad” del material, del diseño arquitectónico y de la estructura ósea:

a. La masa ósea mineralizada se evalúa como el CMO total, cortical o trabecular (expresado en g/cm de espesor del corte), el área ósea cortical, y la vDMO trabecular de la “rodaja” tomográfica (expresada en g/cm³).

b. La calidad del material se evalúa como la vDMO del tejido cortical, que varía linealmente con su rigidez específica [3], expresada en g/cm³.

c. La calidad del diseño diafisario se evalúa midiendo los diámetros endo y periósteo, el espesor cortical, los momentos de inercia (MI's, que varían en proporción con la distancia de las cortezas a los ejes de referencia mecánicos para deformaciones en flexión y torsión, expresados en mm⁴)³, y el “*buckling ratio*” (que evalúa el riesgo de falla por adelgazamiento excesivo de las cortezas).

Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

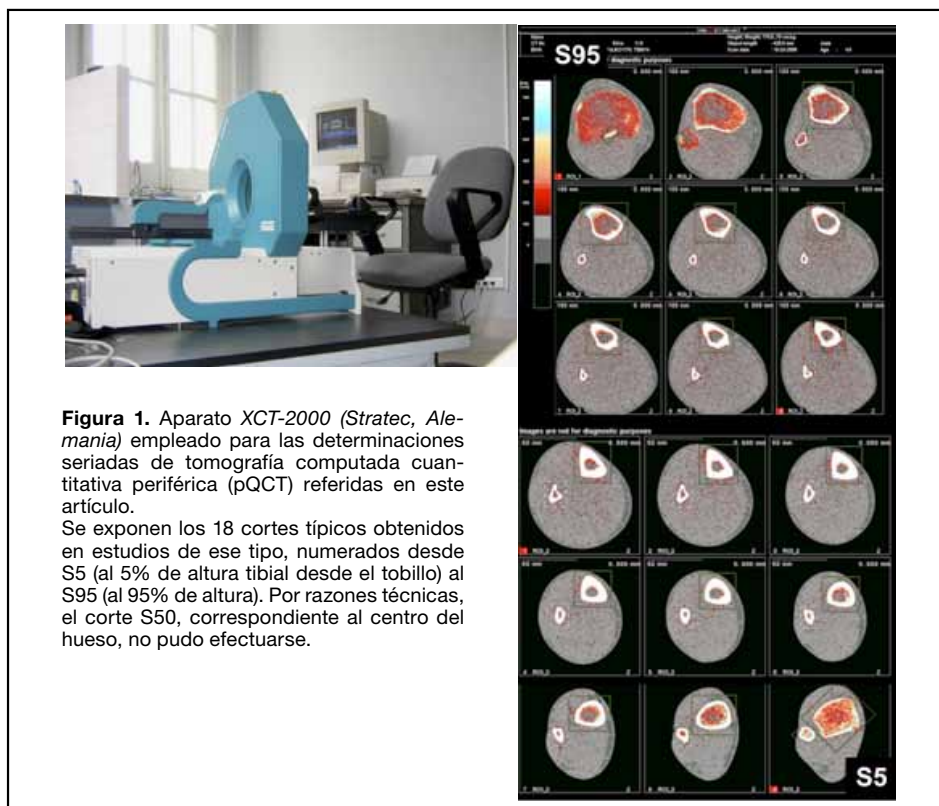


Figura 1. Aparato XCT-2000 (Stratec, Alemania) empleado para las determinaciones seriadas de tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT) referidas en este artículo.

Se exponen los 18 cortes típicos obtenidos en estudios de ese tipo, numerados desde S5 (al 5% de altura tibial desde el tobillo) al S95 (al 95% de altura). Por razones técnicas, el corte S50, correspondiente al centro del hueso, no pudo efectuarse.

d. La calidad estructural del hueso integrado se estima calculando los BSIs para flexión o para torsión, que resultan del producto de la vDMO (indicador de la calidad material) por el correspondiente MI (indicador de la calidad del diseño para flexión o torsión).

2. El estado funcional del mecanostato óseo: Esta propiedad se puede estimar analizando curvas de correlación entre indicadores tomográficos de la calidad del diseño (MI's, y) y de la masa (CMO, x_1) o la calidad (vDMO cortical, x_2) del tejido mineralizado. Estas curvas, que llamamos, respectivamente, de "distribución / masa" (un ejemplo de aplicación de la cual se muestra más adelante, en la Figura 4) y de "distribución/calidad" (cuya aplicación ejemplifica la Figura 5)¹⁵, describen la forma como

los huesos auto-regulan la eficiencia de su diseño cortical (MI's). Esta adecuación se consigue gracias a la permanente re-distribución del material compacto, en función de su disponibilidad (CMO) o de su calidad mecánica (vDMO), respectivamente. Las curvas de "distribución/masa" son exponenciales crecientes (como debiera esperarse matemáticamente, ya que los MI's (y) se expresan en unidades de longitud elevadas a la 4ª potencia, en tanto el CMO (x) corresponde a una característica intensiva del volumen de material óseo estudiado, que se expresa en unidades de longitud al cubo). Esta relación indica que la capacidad del mecanostato para distribuir el material cortical por unidad de masa de tejido disponible crece exponencialmente con esa misma disponibilidad. En otras palabras: los huesos de individuos más robus-



Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

tos (en general, los de los hombres) tienden a desarrollar diseños diafisarios con MI's mucho mayores que los de individuos más pequeños (en general, los de las mujeres). Las curvas de "distribución/calidad" son hiperbólicas negativas. Eso indica que la capacidad del *mecanostato* para distribuir el material cortical se manifiesta en forma mucho más evidente (se alcanzan valores mucho más altos de MI's) cuando el tejido cortical que participa de la re-distribución es más deformable por el entorno mecánico regional del hueso, y *vice-versa*. Esta notable relación refleja la relación inversa que razonablemente debería existir entre la calidad de un material utilizado en una construcción cualquiera, y la calidad del arquitecto contratado para conseguir que la estructura no se derrumbe. La forma hiperbólica de las curvas de distribución / calidad corresponde a la de las relaciones que usualmente se observan entre variables que se encuentran inter-reguladas por mecanismos biológicos de control retro-alimentados. Biológicamente hablando, el "arquitecto" representado por los MI's en ambas clases las curvas no es otra cosa que el *mecanostato* óseo.

3. El estado muscular: Las áreas de corte musculares máximas de la pantorrilla y del antebrazo, medidas por pQCT a un 65 ó 66% de la longitud total tibial o radial a partir del extremo distal del hueso, pueden considerarse proporcionales a la fuerza del grupo muscular correspondiente, en tanto que reflejan el volumen fibrilar seccional total. Sin embargo, es bien conocido que otros factores, no capturados por las áreas musculares de corte (tipo y disposición espacial de las fibras, relaciones enzimáticas variables implicadas en el metabolismo energético, etc.), también intervienen en la producción de fuerza contráctil para valores comparables de energía disipada en la contracción. De todos modos, la determinación de áreas de corte musculares es un indicador no invasivo de la fuerza del músculo analizado, más idóneo que la determinación de su proyección "areal" empleando densitometría clásica (DXA).

4. Las interacciones músculo-hueso:

La correspondencia antropométrico-bio-mecánica entre huesos y músculos puede evaluarse analizando gráficas de correlación entre indicadores tomográficos óseos de masa, de diseño, o de resistencia del sitio óseo analizado (y), por un lado, y el área de corte muscular máxima del miembro estudiado (x), por otro. Estas curvas, que llamamos de relaciones "hueso-músculo"¹⁵, describen la forma como la masa, el diseño o la resistencia de los huesos responden a la masa de la musculatura vecina. La forma de estas curvas difiere según el indicador óseo que se considere: cuando se analizan para indicadores de masa, o de resistencia, las curvas de correlación son rectas; y cuando se toman indicadores del diseño (como los MI's) las curvas son exponenciales crecientes, como la que se muestra en la Figura 4.

Otras metodologías complementarias permiten evaluar indicadores biomecánicos más dinámicos, que pueden sustituir con ventajas a las determinaciones tomográficas de áreas musculares. Ejercicios de salto de diverso tipo, efectuados sobre plataformas de piso computadas, proveen registros simultáneos de fuerza, potencia, altura alcanzada y tiempo de contacto, para estimar el estado muscular de las piernas. Métodos como el *grip strength* y similares pueden estimar el estado muscular del antebrazo. Combinando los datos musculares obtenidos mediante estos recursos, con los datos estructurales óseos obtenidos mediante pQCT, se puede calcular la proporción entre la carga máxima teórica que le correspondería soportar al hueso estudiado en condiciones de esfuerzos físicos fisiológicos extremos del individuo (determinada por los tests dinámicos), y la que el mismo hueso es realmente capaz de soportar (calculable a partir de los indicadores estructurales óseos tomográficos). Este simple cálculo permite estimar en qué porcentaje está satisfecho el llamado "fac-

Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

tor de seguridad" esquelético en el individuo estudiado¹⁶, que para el caso debería aproximar un valor de 6, y que representa la mejor estimación no-invasiva posible del estado estructural-biomecánico óseo.

Sección II - Aplicación práctica al análisis no-invasivo de la estructura ósea y de las interrelaciones hueso-músculo

Estudio no-invasivo de las interrelaciones biomecánicas osteo-musculares en la pierna humana

Introducción

La Teoría del *meconostato* óseo propone, en concordancia con lo antedicho, que la estructura anatómica de cualquier hueso se adapta perfectamente a los complejos patrones de *stress* determinados por el uso mecánico habitual de la región esquelética en la que se encuentra, que se generan principalmente por el uso de la musculatura que lo afecta. Mediante estudios seriados de pQCT que hemos efectuado previamente¹⁷, habíamos descrito el siguiente esquema adaptativo anatómico-biomecánico de la tibia, en hombres y mujeres adultos normales de hábitos sedentarios (Figura 2):

1. Hacia el tobillo, donde la carga corporal está soportada por una superficie articular única, la estructura es predominantemente trabecular, haciéndose progresivamente cortical y adquiriendo una forma aproximadamente cilíndrica hacia el 15% de altura. Esta disposición, con mínima masa cortical y muy bajos MIs, es muy adecuada para resistir cargas en compresión uni-axial pura (de ahí que las fracturas determinadas por cargas en flexión y en torsión sean relativamente fáciles de producir en esa región).

2. Hacia la medio-diáfisis, donde a la simple compresión se agregan esfuerzos importantes de la estructura en flexión y torsión, las

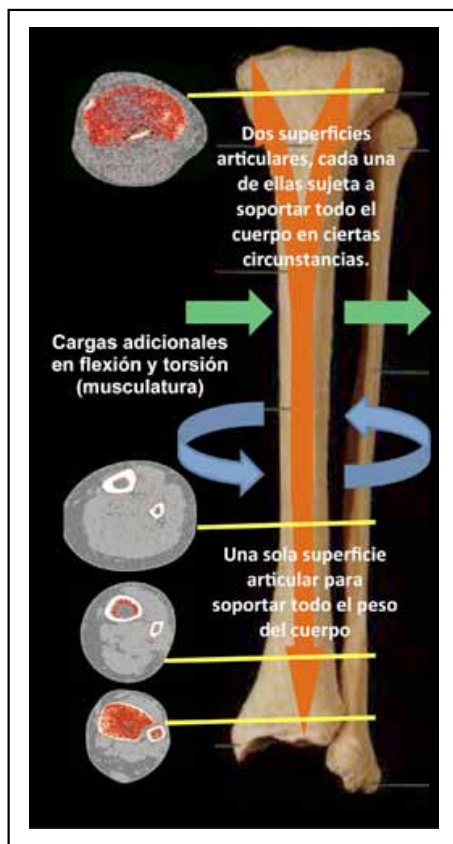


Figura 2. Esquema sobre-simplificado de la incidencia de los vectores habituales de carga por el uso mecánico cotidiano sobre la tibia humana normal.

Se indican, a título ilustrativo, los cortes tomográficos clásicos para la pierna, al 4%, 14%, 38% y 66% de altura tibial desde la articulación del tobillo.

secciones óseas, casi exclusivamente corticales, se tornan irregularmente triangulares, con paredes gruesas y altos valores de MIs, en respuesta a las tracciones laterales derivadas de los músculos, tendones y fascias circundantes.

3. Hacia la rodilla, donde las cargas usuales están soportadas por dos platillos separados, cada uno de ellos capaz de soportar per-se el peso del cuerpo entero en ciertas circunstan-



Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

cias extremas, y con una menor participación relativa de esfuerzos laterales flexores y de torsión, la estructura tibial está adaptada a recibir cargas en compresión biaxial, tendiendo a adquirir una forma oval, con diámetros muy aumentados y un considerable aumento de masa mineralizada, a predominio trabecular. Además, el referido estudio¹⁷ mostró que, en general, los indicadores óseos tomográficos de masa (CMO, área cortical), de calidad del diseño (diámetros, espesor cortical, MI's) y de resistencia (BSI's) arrojaron valores más altos en los varones que en las mujeres. Estas diferencias sexuales pueden atribuirse a una combinación de factores antropométrico-biomecánicos y del efecto inhibitorio que los estrógenos ejercen sobre el crecimiento perióstico. Contrariamente, el indicador de calidad material (vDMO cortical) se mostró más alto en las mujeres fértiles que en los varones, porque en ellas los estrógenos protegen al tejido compacto cortical contra la remodelación exagerada que tiende a reducir el balance local de masa mineralizada.

Material y métodos

En este nuevo estudio, el grado de dependencia biomecánica de la masa, la calidad material, el diseño y la resistencia óseos se pudo investigar extendiendo el referido análisis¹⁷ a individuos entrenados en disciplinas de largo aliento, como los corredores de larga distancia. De esta manera se observó el efecto generalmente positivo producido por el mantenimiento, por largo tiempo, de un régimen de impactos repetidos sobre la estructura ósea, cuya magnitud, frecuencia y duración pueden considerarse claramente aptas para producir efectos apreciables.

Con ese propósito, se determinaron los indicadores osteo-musculares referidos arriba en estudios seriados por pQCT de las piernas de 9 varones y 9 mujeres adultos jóvenes sanos, entrenados durante más de 10 años en carreras de larga distancia (3 veces semanales, a razón de 10-15 km por sesión), y se compara-

ron con los de 7 varones y 12 mujeres normales de hábitos sedentarios, homologados por sexo, edad y peso corporal.

Resultados

Los resultados de esas determinaciones permitieron **1.** Definir efectos específicos sobre la masa, la calidad material, el diseño y la resistencia de las diáfisis tibiales, y **2.** Analizar el comportamiento del *mecanostato* óseo y el papel de la musculatura respecto de la producción de esos efectos, según se describe a continuación.

1. Efectos específicos óseos. El ejercicio produjo mejoras generalizadas en todos los indicadores óseos estudiados, más evidentes en los varones que en las mujeres. Algunos de esos efectos mostraron una especificidad regional, con valores distintos de los indicadores para la diáfisis tibial proximal (sitios entre 15 y 50% de la altura del hueso) y distal (entre 50 y 85% de altura). La Figura 3, por ejemplo, muestra que las mejoras observadas en los MI's a lo largo de las tibias fueron más manifiestas hacia la región proximal del hueso, más visiblemente en los varones que en las mujeres. La Tabla 1 muestra los valores promedio por grupo de las diferencias porcentuales entre los valores de los corredores y de los sedentarios para los principales indicadores de masa, calidad material, diseño y resistencia óseos, obtenidos en las regiones distal y proximal en varones y mujeres.

En general, se observó que, en los entrenados varones (en quienes, como es natural, los indicadores alométricamente relacionados con el tamaño corporal mostraron valores más altos que en las mujeres, tanto en sedentarios como en deportistas), el ejercicio incrementó significativamente la masa ósea. Pero esto no ocurrió en forma homogénea a lo largo de todo el hueso, sino con una cierta especificidad regional importante. El CMO total aumentó hacia el centro del hueso, con predominio del componente cortical. El perímetro perióstico creció más en sentido proxi-

Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

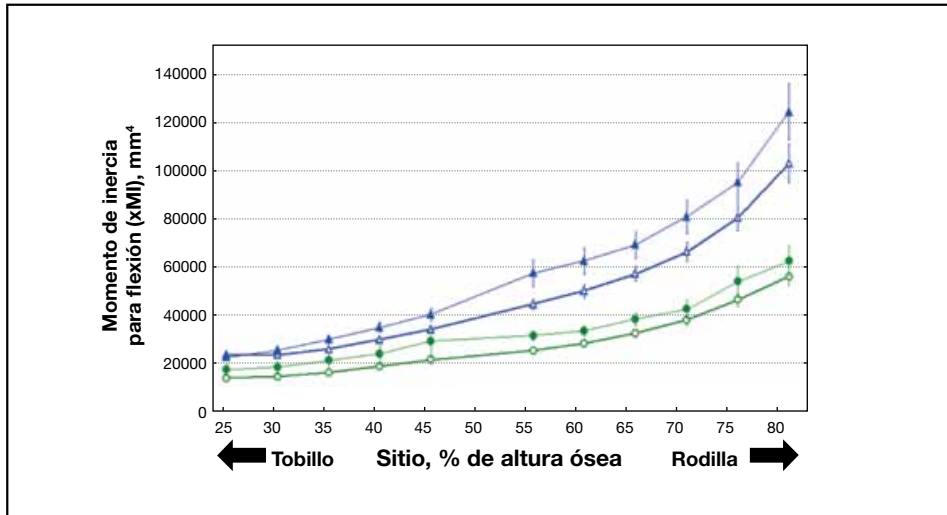


Figura 3. Medias y DS de valores del momento de inercia seccional diafisario tibial para flexión (xMI) entre los sitios ubicados a 25 y a 80% de altura del hueso contando a partir de la articulación del tobillo, en hombres (triángulos) y mujeres (círculos) sedentarios (símbolos huecos) o corredores entrenados de larga distancia (símbolos llenos). El significado estadístico de las diferencias intergrupales se indica en el texto.

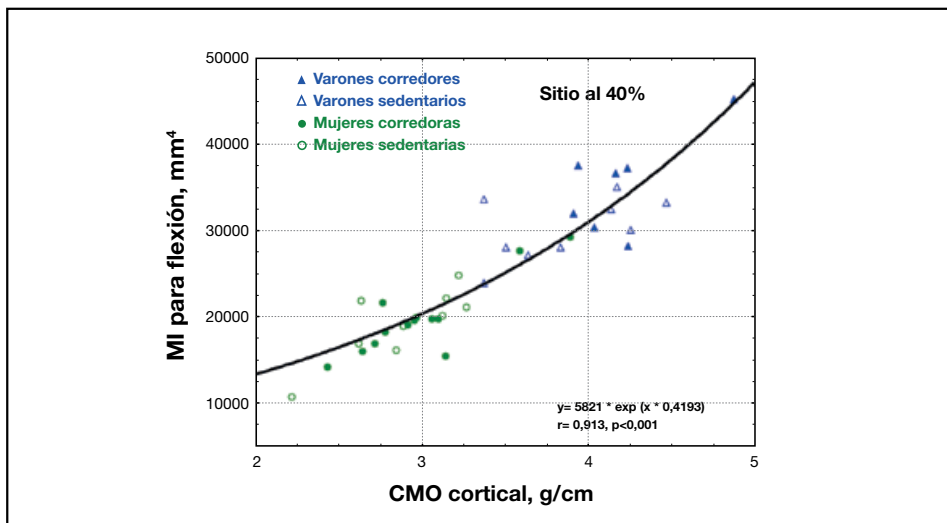


Figura 4. Curva típica de la relación «distribución/masa» entre el momento de inercia (MI) seccional diafisario tibial para flexión y el contenido mineral óseo (CMO) cortical, determinados ambos en el sitio ubicado a 40% de altura del hueso a partir de la articulación del tobillo, en hombres y mujeres normales, sedentarios o entrenados en carrera de larga distancia.



Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

mal que en sentido distal, y, contrariamente, el perímetro endóstico creció hacia la rodilla y decreció hacia el tobillo. Estos cambios (que ilustran en forma bastante elegante la alta dependencia direccional de los efectos de la estimulación mecánica sobre el desarrollo de la estructura anatómica ósea) determinaron un aumento distal y una reducción proximal del espesor cortical, con diámetros óseos siempre aumentados. Una consecuencia importante de estos efectos positivos sobre la calidad mecánica del diseño óseo fue el in-

cremento general de los MI's para flexión y torsión, que son fuertes determinantes de la resistencia del hueso integrado a la fractura. Las mujeres mostraron, en general, efectos positivos del mismo signo que los varones sobre esos indicadores; pero más atenuados en magnitud, de modo que sólo resultaron significativos para los MI's para flexión y torsión. Aun con esta restricción, el impacto del ejercicio sobre la estructura ósea en las mujeres puede considerarse importante, porque los MI's son los mejores indicadores de

Tabla 1. Diferencias porcentuales entre los valores de los corredores y de los sedentarios para los principales indicadores de masa, calidad material, diseño y resistencia óseos, obtenidos en las regiones tibiales distal (sitios entre 15 y 50% de altura) y proximal (entre 50 y 85% de altura) en varones y mujeres.

TIPO DE INDICADOR	VARONES		MUJERES	
	Distal	Proximal	Distal	Proximal
DE MASA MINERALIZADA				
Contenido mineral óseo total	+11.1% ***	+7.0% ** a	+0.5%	+4.2%
Contenido mineral óseo cortical	+12.8% ***	+3.3% a	+3.1%	+2.2%
DE CALIDAD DEL DISEÑO				
Perímetro perióstico	+4.6%	+7.5% ** a	0.0%	+1.2%
Perímetro endóstico	-18.8% ***	+12.3% *** a	-2.5%	+5.1%
Espesor cortical	+15.3% ***	-7.9% ** a	+5.4%	-0.2%
Momento de inercia (flexión)	+19.6% ***	+12.2% *** a	+16.6% **	+14.1% **
DE CALIDAD DEL MATERIAL				
DMO volumétrica cortical	-1.0% *	-1.6% *** a	-1.4% **	-1.6%***
DE RESISTENCIA				
Stress-Strain Index (SSI, torsión)	+3.1% ***	+4.0 ***	+1.6%	+1.6%

Se indican en **negrita** los porcentajes estadísticamente significativos para la región estudiada, aplicando el método de ANOVA factorial (Statistica, Statsoft, USA), considerando siempre como factor dependiente al indicador óseo estudiado a lo largo de regiones continuas selectas del hueso, y como factores independientes al sitio escaneado y la condición de sedentario o deportista, para cada sexo por separado (* indica $p < 0.05$; ** indica $p < 0.01$; *** indica $p < 0.001$, siempre entre corredores y sedentarios; el exponente ^a indica, además, que las diferencias de efectos sobre los indicadores señalados entre las regiones distal y proximal fueron significativas).

Se aprecia que, especialmente para los indicadores de masa y de diseño, las diferencias observadas entre corredores y sedentarios fueron de distinta magnitud y/o significado, y a veces hasta opuestas en signo, para las regiones distales y proximales del hueso. También llama la atención la mayor respuesta al ejercicio mostrada, en general, por los varones respecto de las mujeres.

Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

la eficiencia arquitectónica de las diáfisis para resistir a la deformación en flexión y en torsión. La Figura 3 muestra la distribución de los valores del MI para flexión a todo lo largo del hueso, en los 4 grupos estudiados.

La Tabla 1 también muestra que la calidad mecánica del tejido mineralizado (evaluada por la vDMO cortical), naturalmente mejor en las mujeres que en los varones sedentarios, se redujo en ambos sexos, ligera pero significativamente, por la práctica del ejercicio, con cierto predominio proximal. Este suave efecto negativo puede deberse a que el alto volumen de ejercicio determinaría un aumento de la tasa de producción de mini-resquebrajaduras en el seno de las cortezas, que también incrementaría la tasa de remodelación cortical necesaria para su reparación, lo que determina remociones y reposiciones a veces incompletas de material mineralizado. De todos modos, este efecto, potencialmente indeseable, no afectó a los indicadores de resistencia a la flexión y a la torsión (como el SSI, Tabla 1), que aumentaron en ambos grupos (aunque significativamente sólo en los varones) a lo largo de todo el hueso, reflejando el comportamiento análogo de los MI's.

2. Comportamiento del mecanostato e importancia de la musculatura. Las gráficas de "distribución/masa", de "distribución/calidad" y de relaciones "hueso-músculo", determinadas a todo lo largo de la tibia, y analizadas para sedentarios y corredores en conjunto para cada sitio óseo estudiado, mostraron curvas globales únicas para los datos de todos los grupos en cada caso. Las Figuras 4, 5 y 6 muestran ejemplos de esas curvas, determinadas para sitios óseos seleccionados. La posición relativa de los datos correspondientes a sedentarios y corredores de ambos sexos en estas curvas difirió para varones y mujeres. Pero la descripción del comportamiento de todos los grupos por curvas únicas también indicó que las relaciones "mecanostáticas", que las mismas muestran, respetan iguales patrones globales de com-

portamiento para todos los individuos, independientemente de su condición sedentaria o entrenada, y aun de su sexo.

En particular, las curvas de "distribución/calidad" (una de las cuales muestra la Figura 5) pusieron de manifiesto que las mejoras en cualquiera de los MI's (y) inducidas por el ejercicio contribuyeron en forma muy importante a neutralizar los efectos negativos del uso mecánico exhaustivo sobre la calidad del material óseo (x), con similares tendencias en ambos sexos. Esto es muy importante, porque indica que, en las mujeres, en las cuales las mejoras en los MI's fueron significativas, ese efecto habría sido el responsable de mantener, e incluso tender a mejorar, respecto de sus controles sedentarias, la resistencia del hueso a la fractura (evaluada por los SSI - Tabla 1).

Complementariamente, y en general, las relaciones "hueso-músculo" (Figura 6) mostraron que todas las asociaciones referidas dependieron en forma importante de la estimulación producida por el uso de la musculatura sural.

Interpretación

Estas observaciones, interpretadas según las perspectivas ofrecidas por las concepciones modernas respecto de las interacciones mecánico-sistémicas en la determinación biomecánica de las características óseas, ofrecen evidencias concretas que permiten sostener que:

a. En general, los efectos crónicos de este tipo de ejercicio sobre la estructura ósea son **positivos** en ambos sexos (aunque con predominancia en los hombres, presumiblemente por razones hormonales y selectivas -optimización de la aptitud de los mamíferos machos para la lucha por el alimento y por la hembra-). Esto evidencia y reafirma la importancia de la interferencia direccional anabólica del entorno mecánico (especialmente, del derivado del uso de la musculatura) sobre la determinación morfogénica de la estructura ósea.



Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

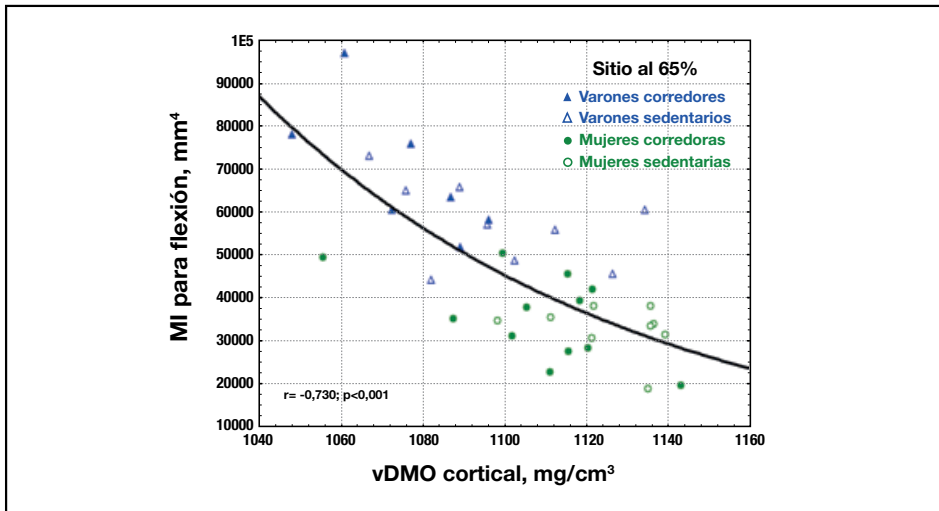


Figura 5. Curva típica de la relación «distribución/calidad» entre el momento de inercia (MI) seccional diafisario tibial para flexión y la densidad mineral volumétrica (vDMO) cortical, determinados ambos en el sitio ubicado a 65% de altura del hueso a partir de la articulación del tobillo, en hombres (triángulos) y mujeres (círculos) normales, sedentarios (símbolos huecos) o corredores entrenados de larga distancia (símbolos llenos).

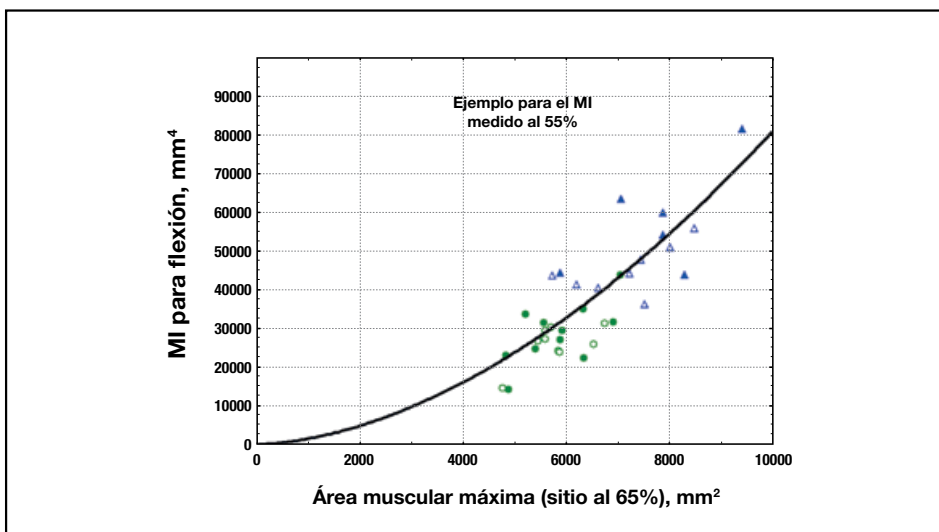


Figura 6. Curva típica de la relación «hueso/músculo» para diseño, entre el momento de inercia (MI) seccional diafisario tibial para flexión (determinado en el sitio a 55% de altura del hueso), y el área muscular máxima de la pantorrilla (determinada en el sitio a 65% de altura del hueso), en hombres (triángulos) y mujeres (círculos) normales, sedentarios (símbolos huecos) o corredores entrenados de larga distancia (símbolos llenos).

Yelin y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

b. Los efectos negativos (suaves) de este tipo de ejercicio sobre la calidad del material óseo afectan por igual a ambos sexos; pero serían más riesgosos en los varones, porque su punto de partida respecto de la variable afectada es más bajo. De todos modos, los efectos positivos del ejercicio sobre el desarrollo arquitectónico óseo parecen compensar ampliamente ese potencial efecto deletéreo, según lo demuestran los indicadores de resistencia.

c. En relación con el **entorno mecánico**, el *mecanostato* óseo respeta las mismas leyes generales de comportamiento en ambos sexos, con una manifiesta especificidad de sitio, que delata la naturaleza direccional de su accionar.

d. En relación con el **entorno endocrinometabólico**, queda reflejada la influencia de los estrógenos respecto de su poder inhibitorio sobre la remodelación intracortical y sobre el crecimiento perióstico, en forma sistémi-

ca, independiente del sitio. En las mujeres, naturalmente predispuestas al desarrollo de huesos geoméricamente menos robustos, por las mismas razones hormonales y evolutivas aludidas antes, pero también dotados de un material mineralizado de mejor calidad, los efectos del ejercicio parecen ser menos evidentes sobre la mayor parte de las propiedades óseas estudiadas. Pero, de todos modos, esos efectos han mostrado ejercer un impacto significativo sobre la variable mecánicamente más importante entre las que se analizaron (los momentos de inercia de las secciones diafisarias), que reflejan la aptitud del *mecanostato* óseo para distribuir el material cortical de forma de optimizar el diseño seccional óseo para resistir a la flexión y a la torsión.

(Recibido: diciembre de 2011.

Aceptado: febrero de 2012)

Referencias

- Hall BK (ed). *Bones and Cartilage: Developmental and Evolutionary Skeletal Biology*. Amsterdam; Elsevier, 2005.
- Martin RB, Burr DB, Sharkey NA (eds). *Skeletal Tissue Dynamics*. New York; Springer, 1998.
- Wainwright SA, Biggs WD, Currey JD, Gosline JM (eds). *Diseño Mecánico en Organismos*. Madrid; Blume, 1980.
- Ferretti JL. Biomechanical properties of bones. En: *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds). New York; Springer, 1998; pp 143-161.
- Rubin CT, McLeod K, Bain S. Functional strains and cortical bone adaptation. Epigenetic assurance of skeletal integrity. *J Biomech* 1990; 23:43-9.
- Frost HM (ed). *The Utah Paradigm in Skeletal Physiology*. Athens; ISMNI, 2002.
- Schönau E. From mechanostat theory to development of the "Functional Muscle-Bone-Unit". *J Musculoskel Neuron Interact* 2005; 5:232-8.
- Frost HM, Ferretti JL, Jee WSS. Perspectives: Some roles of mechanical usage, muscle strength, and the mechanostat in skeletal physiology, disease, and research. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:1-7.
- Ferretti JL, Cointy GR, Capozza RF. Regulación biomecánica y modulación endocrinometabólica de la eficiencia estructural ósea. En: *Osteoporosis. Fisiopatología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento*. Zanchetta JR



Yelín y col.: Determinación mecánica de la estructura ósea

- (ed). Panamericana; Buenos Aires, 2001; pp 73-98.
10. Kanis JA, Melton J, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-42.
 11. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrences of osteoporotic fractures. *Br J Med* 1996; 312:1254-60.
 12. Ferretti JL. Peripheral quantitative computed tomography for evaluating structural and mechanical properties of small bone. En: *Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface*. An YH, Draughn RA (eds). Boca Raton (FL); CRC Press, 2000; pp 385-405.
 13. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for noninvasive estimation of rat femur bending strength. *Bone* 1996; 18: 97-102.
 14. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength. En: *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. An YH (ed). Boca Raton (FL); CRC Press, 2003; pp 145-67.
 15. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporosis. *Mech Ageing Devel* 2003; 124:269-79.
 16. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporosis. Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. En: *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. An YH (ed). Boca Raton (FL); CRC Press, 2003; pp 203-217.
 17. Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, Reina PS, Schiessl H, Rittweger J, Ferretti JL, Cointry GR. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. *J Anat* 2010; 216:470-81.

REPRODUCCIÓN DE ARTÍCULOS ORIGINALES / *Reproduction of originals*

Actual. Osteol 2016; 12(1): 35-46.
Internet: <http://www.osteologia.org.ar>

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

BIOMECÁNICA DE LAS FRACTURAS POR *STRESS*

José L. Ferretti,^{1*} Laura M. Nocciolino,¹ Gustavo R. Cointry,¹ Sergio H. Lüscher,² Ricardo F. Capozza.¹

1) Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC), Universidad Nacional de Rosario - CONICET. 2) Instituto Dr. Jaime Slullitel, Rosario.

Resumen

Se define como *estrés (stress)* tanto la fuerza que una carga externa ejerce sobre un cuerpo sólido como la fuerza reactiva que acompaña a la primera (Ley de Newton), por unidad de área imaginaria transversal a su dirección. Las cargas internas reactivas inducen *deformaciones* proporcionales del cuerpo. La resistencia del cuerpo a deformarse se llama *rigidez*. La deformación puede resquebrajar el cuerpo y, eventualmente, producir una fractura por confluencia de trazos. La resistencia del cuerpo a separarse en fragmentos por esa causa se llama *tenacidad*. La *resistencia* del cuerpo a la fractura es proporcional al *stress* que puede soportar sin separarse en fragmentos por deformación (no hay fractura sin deformación y sin *stress* previo). El *stress* máximo que un cuerpo puede soportar sin fracturarse resulta de una combinación de *ambas* propiedades: rigidez y tenacidad, cada una con distintos determinantes biológicos. Una o varias deformaciones del cuerpo pueden provocarle resquebrajaduras sin fracturarlo. La acumulación de resquebrajaduras determina la "fatiga" del material constitutivo del cuerpo, que reduce su rigidez, tenacidad y resistencia a la fractura para la próxima ocasión ("fragilidad por fatiga"). En el caso de los huesos,

en general, los términos *stress* y *fatiga* tienen las connotaciones amplias referidas, respecto de todas las fracturas posibles. La fatiga predispone a fracturas a cargas bajas, que se denominan (correctamente) "fracturas por fatiga" y también (incorrectamente) "fracturas por *stress*", para distinguirlas de las que ocurren corrientemente, sin resquebrajaduras previas al trauma, que se denominan (incorrectamente) "fracturas por fragilidad, o por insuficiencia". En realidad, *todas* las fracturas se producen por *stress* y por fragilidad o insuficiencia (en conjunto); pero la distinción grosera entre fracturas "por fatiga, o por *stress*", por un lado, y "por fragilidad" o "por insuficiencia", por otro, aceptando las amplias connotaciones referidas antes, tiene valor en la práctica clínica. Este artículo intenta explicar esas particularidades biomecánicas y describir las distintas condiciones que predisponen a las fracturas "por fatiga o por *stress*" en la clínica, distinguiéndolas de las fracturas "por fragilidad o por insuficiencia" (manteniendo estas denominaciones) y detallando las características de interés directo para su diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: biomecánica ósea, resistencia ósea, fragilidad ósea, *stress*, rigidez ósea, tenacidad ósea, fatiga, fracturas por *stress*, fracturas por fatiga.

* Correo electrónico: jlferretti@arnet.com.ar



Abstract
BIOMECHANICAL FEATURES OF STRESS FRACTURES

The term "stress" expresses the force exerted by an external load on a solid body and the accompanying, opposed force (Newton's Law), expressed per unit of an imaginary area perpendicular to the loading direction. The internal loads generated this way deform (strain) proportionally the body's structure. The resistance of the body to strain expresses its stiffness. Critical strain magnitudes may induce micro-fractures (microdamage), the confluence of which may fracture the body. The body's resistance to separation into fragments determines its toughness. Hence, the body's resistance to fracture is proportional to the stress the body can support (or give back) while it is not fractured by the load-induced strain (no stress, no strain -> no fracture). Therefore, the maximal stress the body can stand prior to fracture is determined by a combination of both, its stiffness and its toughness; and each of those properties is differently determined biologically. One or more deformations of the body may induce some microdamage but not a fracture. Microdamage accumulation determines the fatigue of the material constitutive of the body and reduces body's toughness, leading to a "fatigue-induced fragility". In case of bones, in general, both stress and fatigue have the referred, wide connotations, regarding any kind of fractures. In particular, bone fatigue predisposes to low-stress fractures, which are named (correctly) "fatigue fractures" and also misnamed "stress fractures", to distinguish them from the current fractures that occur without any excess of microdamage, that are named (wrongly) "fragility" or "insufficiency" fractures. In fact, all fractures result from all stress and fragility or insufficiency as a whole; however, the gross distinction between "fatigue or stress fractures", on one side, and "fragility or insufficiency fractures", on the

other, accepting the wide connotations of the corresponding terminology, is relevant to clinical practice. This article aims to explain the above biomechanical features and describe the different instances that predispose to "fatigue or stress fractures" in clinical practice, as a different entity from "insufficiency or fragility fractures" (maintaining this nomenclature), and describe their relevant features to their diagnosis and therapy.

Key words: bone biomechanics, bone strength, bone fragility, stress, bone stiffness, bone toughness, fatigue, stress fractures, fatigue fractures.

Aspectos biológicos y correlatos biomecánicos

Los huesos solo se rompen cuando son deformados lo suficiente como para que, luego de 'empezar a romperse' por aparición de las primeras resquebrajaduras, 'terminen de romperse'. Si un hueso *no* se deforma, *no* se rompe. La resistencia de un hueso a la fractura (*strength*) está determinada, entonces, por dos propiedades diferentes, que entran a jugar sucesivamente en el mecanismo de fractura:¹ 1) su "resistencia a deformarse", a secas, que constituye su *rigidez* (*stiffness*) y 2) su "resistencia a la formación o al progreso de las resquebrajaduras" o a ambos, que constituye su *tenacidad* (*toughness*).² En pocas palabras: *resistencia = rigidez x tenacidad*. La Figura 1 esquematiza la determinación biológica y la interacción de estas propiedades, en forma general, pero especialmente aplicable al caso particular de los huesos largos. Las características especiales de la rigidez y de la tenacidad ósea pueden sintetizarse como sigue.

- La rigidez (direccional) de la estructura de un hueso está dada 1) por la rigidez (direccional) del tejido óseo, determinada por la calidad y la direccionalidad del colágeno, su grado de mineralización y la madurez cristalina ('empaquetamiento', 'cristalinidad') y 2) por la eficacia (direccional) del diseño del hueso, en

Ferretti y col: Biomecánica de las fracturas por stress

relación con la acción (direccional) de la carga deformante.³ La pQCT puede estimar algunas de estas propiedades:⁴ **a)** la rigidez del tejido óseo, que puede asimilarse (en forma no direccional) a su grado de mineralización y estimarse como la DMO volumétrica cortical y **b)** la calidad arquitectónica del diseño óseo cortical en huesos tubulares, que puede estimarse determinando sus diámetros, su espesor, su área seccional, su *buckling ratio* (relación entre el diámetro diafisario y el espesor cortical) y sus momentos de inercia seccionales. La microestructura del colágeno y la cristalinidad *no* son analizables en forma no invasiva.

- La tenacidad (direccional) de la estructura de un hueso está dada 1) por la tenacidad (direccional) del tejido óseo, determinada también por la calidad (direccional) del colágeno y la presencia de enlaces intermoleculares de proteínas no colágenas (*sacrificial bonds*)⁵ que actúan como aglutinantes de las fibras oponiéndose a su deslizamiento (*anti-creep factors*), y está *inversamente relacionada con la rigidez* del mismo tejido, especialmente si esta es excesiva,⁶ como ocurre en la osteosclerosis y en la enfermedad de Paget condensante, situación asimilable al caso del mármol, o del vidrio; 2) por los “concentradores de stress” (*stress raisers*), constituidos por soluciones de continuidad de la matriz mineralizada que facilitan el progreso de los trazos, como microporos, lagunas, canaliculos, sistemas haversianos, y resquebrajaduras producidas por el uso a nivel molecular y/o tisular de complejidad,⁷ y 3) también por la eficacia (direccional) del diseño del hueso, en relación con la acción de la carga deformante. En cualquier caso, la tenacidad de cualquier hueso depende de la capacidad de su tejido mineralizado para *absorber energía* al deformarse, antes de separarse en fragmentos (“trabajo de fractura”).

Las soluciones de continuidad producidas por el uso a nivel molecular consisten en interrupciones microfibrilares o de los *sacrificial bonds*, de extensión inferior a 3 μm , que en

adelante referiremos como “microdaño difuso”.⁸⁻¹³ Las resquebrajaduras producidas a nivel tisular consisten en *microcracks* lineales, de extensión superior a 10 μm (usualmente, de 30 a 100 μm), cuyos extremos son concentradores de stress, que resultan visibles al microscopio común mediante tinciones específicas y que, en adelante, referiremos como “microdaño lineal” (Figura 1).^{14,15}

El microdaño difuso predomina en regiones corticales sometidas a tracción y en personas jóvenes, y es particularmente eficaz para absorber energía mientras el hueso se deforma. Esta injuria microestructural fue originalmente observada en experimentos de fatiga *in vivo* y *ex vivo* a bajas cargas, aplicando tinción con fucsina básica, a la cual el material normalmente mineralizado es insensible.¹⁶ Por microscopia confocal se pudo relacionar las regiones teñidas positivamente con la presencia de múltiples soluciones de continuidad del material óseo, menores de 1 μm de extensión, a nivel sublamelar.^{13,16} Desde el punto de vista biomecánico, la producción de este tipo de microdaño podría ofrecer aspectos beneficiosos:⁷ por un lado, su generación en el seno del material óseo disiparía la energía necesaria para producir fallas mayores de este, y mejoraría la resistencia tisular a la fatiga;^{17,18} por otro, su reparación daría lugar a un material de mayor tenacidad (mayor trabajo necesario para completar la fractura).¹⁹ En la reparación de esas lesiones no interviene la “remodelación orientada”, porque las soluciones de continuidad producidas en el material no disrumen el sistema canalicular de los osteocitos y, por tanto, no inducen su apoptosis.¹⁹ Más bien se trataría de un mecanismo de autorreparación por deposición de mineral dentro de los *ultra-cracks*, regulada por proteínas no colágenas de la matriz ósea (DMP1, osteopontina, osteocalcina) segregadas por los osteocitos, y/o por restitución de los “*sacrificial bonds*”.^{5,7,20-23} Independientemente del mecanismo implicado, el proceso reparatorio opera en pocas semanas.



El microdaño lineal, proceso mejor conocido, predomina en regiones corticales sometidas a compresión y en personas de edad, es relativamente menos eficaz que el microdaño difuso para absorber energía y demora unos 3 meses para autorrepararse.²⁴⁻²⁶

En cualquiera de los dos casos, la tenacidad ósea depende de la eficacia de los correspondientes mecanismos reparadores. Para el

microdaño lineal, ese mecanismo es la clásica remodelación mediada por BMU, orientada por la reacción de los osteocitos vivos vecinos a la apoptosis de los osteocitos cuyas prolongaciones fueron seccionadas por la resquebrajadura^{7, 27} (“targeted remodeling” de Parfitt), con participación del sistema RANKL/OPG.²⁸ El microdaño difuso, que no llega a afectar ese nivel de complejidad, solo puede repararse



Figura 1. Representación esquemática de la adquisición de la “calidad ósea” (resistencia a la fractura) como resultado de la combinación de distintas propiedades (materiales y geométricas) en diferentes niveles de complejidad biológica, de la interacción del entorno mecánico (reducido por simplicidad a las contracciones musculares que afectan el hueso, que constituyen su componente principal). La resistencia a la fractura del hueso (abajo) está determinada en forma excluyente por una combinación de la *rigidez* y la *tenacidad* de su estructura (a nivel de órgano), y estas dos propiedades están a su vez determinadas por la calidad mecánica del tejido mineralizado (izquierda) y por la distribución espacial de su masa (derecha), orientada por el *mecanostato* óseo (circuito de flechas gruesas destacado a la derecha). A los efectos de esta revisión, se señala la participación del microdaño (difuso o lineal, según se refiere en el texto) y su reparación biológica en la determinación de la tenacidad del tejido (representada a la izquierda). A su vez, la tenacidad del tejido (a la izquierda extrema), asociada a la calidad del diseño óseo resultante de la distribución de ese material (a la derecha), contribuirá a determinar la tenacidad del hueso-órgano (abajo, al centro) que es un componente esencial de la resistencia final del hueso que va a fracturarse.

Ferretti y col: Biomecánica de las fracturas por stress

fisicoquímicamente, por procesos inversos a los que determinaron su producción, que pueden involucrar la reconstitución de los *sacrificial bonds* y otros tipos de enlaces, con participación de componentes de la matriz orgánica y/o por el relleno del espacio dañado con mineral nuevo, con participación de proteínas como la DMP1 producida por los osteocitos.^{19, 29 -32}

Cierta evidencia reciente sugiere un desarrollo independiente de ambos tipos de microdaño, si bien no se descarta que ambos procesos pudieran confluir y complementarse respecto de la generación de trazos de extensión creciente.^{7,16,33-35}

La interpretación clínica de todo este conocimiento requiere su extrapolación al nivel orgánico (hueso) de complejidad estructural, según sigue.

En las circunstancias normales de trabajo cotidiano del esqueleto, la estructura de cualquier hueso es sometida a la acción de fuerzas externas (fuerzas *aplicadas*, o *de carga*, F_c). Imaginariamente, se conciben también fuerzas internas, que llevan las cargas desde sus puntos de aplicación hasta los puntos de apoyo del hueso, que ofrecen, a su vez, las conocidas fuerzas de reacción (F_r), iguales y contrarias a las F_c (Ley de Newton). Las fuerzas interiores determinan, en la estructura resistiva del hueso, estados llamados de "solicitud", que consisten en la manifestación de tracciones, compresiones, esfuerzos de corte, flexiones y torsiones, de presentación única o combinada. El análisis de estos estados es complejo, pero puede simplificarse de diversas maneras. Una de ellas es tomar los distintos tipos de solicitaciones por separado. Otra es la expresión de la fuerza actuante en cada caso en términos de unidades de una determinada área sobre la cual se supone que esa fuerza actúa. Esto genera el concepto de *stress* = fuerza / área ($\sigma = F/A$), una magnitud imaginaria que se aplica para estandarizar la descripción de la acción de cualquier fuerza sobre cualquier cuerpo, y que se expresa

en newtons/m², también llamados pascales; o bien, con ciertas licencias, en kg/m². En el problema que nos ocupa, recurriremos a otra forma de simplificación, que es la de suponer que, en cada caso que consideremos, las dos fuerzas referidas, $F_c = F_c$, son de dirección coincidente, de forma que se cancelan mutuamente.

En las condiciones normales de trabajo, los huesos soportan cargas apoyados sobre otros huesos, o sobre determinadas superficies de soporte. Entonces, cuando se ejerce una fuerza externa sobre un hueso de longitud L , es normal que se produzcan alargamientos o estiramientos específicos, es decir, diferencias de longitud ΔL que implican cambios de posición relativa de dos puntos determinados de la estructura del hueso, que, si se las refiere a la longitud inicial L considerada, configuran *deformaciones* (*strains*, $\epsilon = \Delta L/L$). Las deformaciones son magnitudes adimensionales, porque resultan de dividir longitudes entre sí. El problema de asignarles unidades que permitan efectuar descripciones y comparaciones se resuelve expresándolas en forma proporcional, en "tanto por uno" (p. ej., 0,3), en porcentajes (%), o en partes por millón (p.p.m). En la práctica biomecánica se ha ideado la expresión cuantitativa "microstrain" ($\mu\epsilon$), que equivale a 1 p.p.m de deformación, y que utilizaremos aquí.

La resistencia de un hueso a ser deformado por las cargas se denomina *rigidez* y está dada por la proporción entre la carga que un hueso soporta y la deformación que por esa razón manifiesta. Cuando se analizan huesos enteros, esta relación suele expresarse biomecánicamente como "rigidez estructural ósea" (a nivel de complejidad de órgano) = $F / \Delta L$, en unidades de newtons/m. Cuando lo que se analiza son muestras óseas especialmente maquinadas (probetas) de hueso "sólido", la rigidez determinada estima la relación "stress/strain" propia del material óseo mineralizado (a nivel de complejidad de tejido), que se denomina "rigidez específica", o "módulo de elasticidad,



o de Young” ($E = \sigma / \epsilon$), en unidades de *stress* (N/m^2) debido a la adimensionalidad del *strain*.

En ausencia de resquebrajaduras del hueso estudiado, tanto la relación “carga/deformación” del hueso como la “rigidez específica” del tejido mineralizado son lineales para un amplio rango de cargas crecientes (Figura 2), y el hue-

so o el material deformado puede devolver la misma energía que absorbió al deformarse si se lo descarga, recuperando totalmente su forma previa. Este comportamiento se denomina “elástico”,¹ como el de una pelota de goma rebotando en el piso.

El comportamiento elástico de un hueso

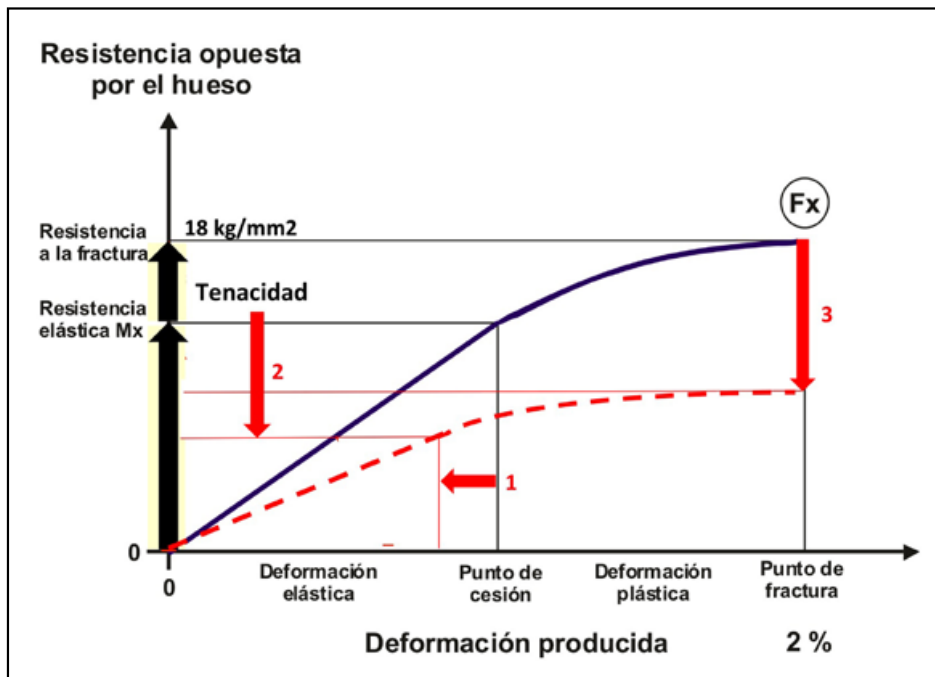


Figura 2. Representación gráfica didáctica de la relación natural (línea llena negra) entre la deformación (*strain*, $\epsilon = \Delta L/L$) producida por una compresión longitudinal imaginaria inducida a una tasa de deformación constante (fuerza externa F_c , no representada), de un segmento de hueso tubular de geometría supuestamente regular, cargado en forma paralela a su eje, en *microstrains* (x) y la F_r “devuelta” por el hueso en forma de *stress* (kg/mm^2 , y), con sus períodos elástico (rectilíneo) y plástico pre-fractura (no lineal), separados por el *yield point*. Se indican los valores máximos correlativos posibles de deformación (2%, ó 20.000 *microstrains*, x) y de *stress* (18 kg/mm^2 , y) que el hueso puede soportar sin romperse (umbrales de fractura en términos de *stress* y de deformación, respectivamente). En línea de puntos se representa el mismo comportamiento, supuestamente correspondiente al mismo hueso, sometido previamente a deformaciones excesivas y reiteradas que le provocaron un alto grado de *stress* y resquebrajamiento (fatiga). Nótese el acortamiento del período elástico por anticipo del *yield point* (1), la caída importante de la tenacidad (2) y la consiguiente reducción del *stress* de fractura (3), que representa la resistencia final del hueso a la carga, en un nivel de deformación máxima normal.

Ferretti y col: Biomecánica de las fracturas por stress

está limitado por la aparición de la primera resquebrajadura. A partir de ese momento, llamado “punto de cesión” (*yield point*), la estructura del hueso ya no es capaz de reaccionar linealmente a la deformación inducida por una carga creciente: la deformación crecerá proporcionalmente más que la fuerza devuelta (Figura 2). En otras palabras: la fuerza necesaria para producir la misma deformación que antes será menor, aunque *siempre* se seguirá cumpliendo: $F_c = F_r$ (Newton). Al empezar a resquebrajarse, el hueso se habrá vuelto *menos rígido*, con una menor relación $F_c / (\Delta L/L)$, o $F_r / (\Delta L/L)$. Estas condiciones se acentuarán con el aumento y el progreso de las resquebrajaduras, porque tanto el microdaño difuso como el lineal, aunque generalmente proceden de forma independiente, tienden a confluir y a complementarse a deformaciones crecientes,⁷ hasta producir soluciones de continuidad importantes del material mineralizado “sólido” que facilitan, e incluso pueden llegar a determinar, la constitución del trazo completo de fractura. Además, los extremos de las resquebrajaduras constituyen puntos “concentradores de *stress*” que favorecen la extensión de los trazos. Estos procesos determinan que un hueso sometido a una carga creciente presentará, luego del *yield point*, una proporción también creciente de deformación irreversible, y la invariable relación $F_c = F_r$ se expresará cada vez a menores valores de ambas fuerzas, igual que como ocurriría con un arco para flechas resquebrajado. Este nuevo comportamiento se denomina “inelástico” o “plástico”, como el de un trozo de silla arrojado al piso.

El límite de este comportamiento plástico, a deformación creciente, es inevitablemente la fractura, que se produce siempre que $\Delta L/L$ resulte mayor que 0,02 (límite también expresable como “20.000 millonésimos”, o 20.000 *microstrains*); o sea, siempre que se sobrepase el *límite de deformación del 2% de la longitud inicial* del hueso (Figura 2).³⁶

En situaciones normales (uso mecánico

habitual del esqueleto), la estructura ósea solo llega a comportarse *elásticamente*, sobrellevando deformaciones usuales máximas de $\Delta L/L = 0,002$; es decir, del 0,2% (o 2.000 *microstrains*), sin manifestar resquebrajaduras por el uso (Figura 3). En estas condiciones, la producción de microdaño de cualquier tipo resulta un fenómeno más bien ocasional, aleatorio. Sin embargo, si el nivel de deformación alcanza valores de 3.000 a 3.500 *microstrains* (valor “umbral de deformación para el microdaño”), la producción de microdaño es obligada. Según el *Paradigma de Utah*,³⁷ la resistencia del hueso a la producción de microdaño y de fracturas resulta del control retroalimentado de la rigidez estructural por el *mecanostato*. Este servomecanismo adecua direccionalmente el diseño seccional de los huesos (Figura 1) para que soporte esas cargas sin sobrepasar el 10% (2.000) del límite crítico de 20.000 *microstrains* que determinaría la fractura (Figuras 2 y 3). Biomecánicamente hablando, esto determina un “Factor de seguridad” (*Safety Factor, SF*) de $2.000/20.000 = 10$ (en términos de deformación), que es una condición propia de los huesos móviles de los esqueletos de *todos* los vertebrados, aparentemente seleccionada gracias a la heredabilidad del *mecanostato*.^{36,37} Esta concepción particular de un “Factor de seguridad (SF) óseo” es un concepto biológico estrictamente aplicado a la Biomecánica Ósea a partir de los postulados del *Paradigma de Utah* y no tiene relación con otras acepciones del mismo término utilizadas con fines técnicos.

Estas mismas condiciones de trabajo pueden expresarse en términos de *stress*. En Biomecánica Ósea, recurriendo a un exceso de simplificación, puede decirse que una fuerza de carga inducida sobre un hueso le genera un determinado *stress* a su estructura en cada punto, y que el hueso “devuelve” un *stress* equivalente también en cada punto de ella. En términos prácticos: un hueso “soporta” determinado *stress* en tales o cuales condiciones, como una expresión de su re-



Ferretti y col: Biomecánica de las fracturas por stress

sistencia. Y también cabe decir que el *stress* máximo soportado por un hueso corresponde a su “*stress* de fractura”, o a su “carga de fractura”, aunque no se trate de unidades de carga. La regulación de esa resistencia por el *mecanostato*, resultante del control de su ri-

gidez, puede también expresarse en términos de *stress*: recurriendo por simplificación a los valores usuales para test de compresión de segmentos de huesos largos de geometría supe-

stamentamente regular, cargados en compresión longitudinal a una tasa de deformación cons-

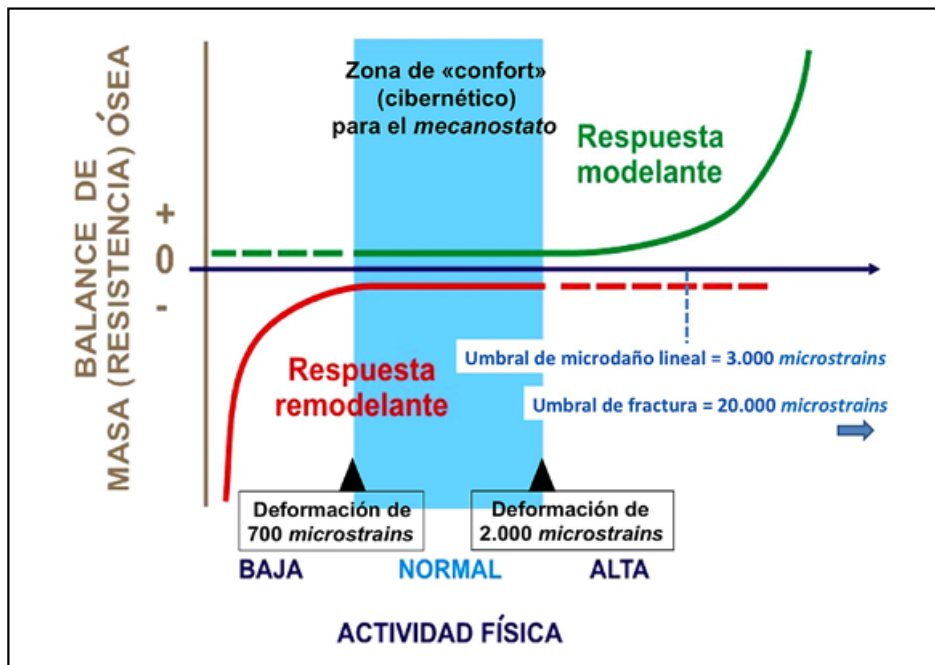


Figura 3. Esquema grosero de las respuestas remodelante y modelante que un hueso manifiesta normalmente (eje y), según la magnitud de los picos de deformación a los que lo somete históricamente el uso mecánico habitual del esqueleto gracias al control ejercido por el *mecanostato* (Figura 2), expresada en *microstrains* (eje x, véase el texto). Se destaca una zona de “actividad normal” (en el centro), que no supone una estimulación del *mecanostato* (zona de “confort” del sistema), ubicada entre los niveles de deformación usual de 700 y 2.000 *microstrains*, y un valor de deformación de aproximadamente 3.000 *microstrains* (inusual) que determina obligadamente la inducción de microdaño lineal. Este valor (umbral de microdaño lineal) se encuentra bastante alejado de la deformación crítica de 20.000 *microstrains* que determinaría obligadamente la fractura de cualquier hueso (umbral de fractura en términos de deformación). La constitución de un “factor de seguridad biológico” de alrededor de 10, entre el umbral de fractura (20.000 *microstrains*) y el de las deformaciones usuales máximas del hueso (2.000 *microstrains*), típico de los huesos móviles de todos los vertebrados, se atribuye al control biomecánico de la rigidez estructural del hueso a cargo del *mecanostato* (“Paradigma de Utah”). El mantenimiento del umbral de microdaño lineal depende críticamente de la relación entre la tasa de producción de microdaños de cualquier tipo y de la capacidad del hueso para autorrepararlos.

Ferretti y col: Biomecánica de las fracturas por stress

tantemente creciente (Figura 2), podemos decir que el sistema controla la capacidad del hueso para soportar, típicamente, unos 3 kg/mm² en calidad de *stress máximo fisiológico* (es decir, el que tiene lugar al efectuar esfuerzos habituales de máxima intensidad), bastante antes del *yield point*, y unos 18 kg/mm² como *stress máximo prefractura* para ensayos de compresión uniaxial. Ningún hueso soporta más que ese valor de *stress*, en esas ni en otras condiciones. En consecuencia, en términos de *stress*, los huesos disfrutaban de un SF de 18 kg/mm² / 3 kg/mm² = 6, más bajo que el de 10 que ostentan en términos de deformación. Esta situación puede extrapolarse, con sus debidas adaptaciones metodológicas, a determinaciones mecánicas efectuadas en diferentes condiciones de ensayo.

En condiciones normales, los valores de deformación o de *stress* “de fractura” son imposibles de alcanzar efectuando esfuerzos musculares fisiológicos máximos. Sin embargo, la situación cambia radicalmente si esos esfuerzos se reiteran demasiado sobre la estructura. Toda deformación implica algún grado de *tracción* sobre la estructura, en un sitio dado. Las tracciones reiteradas, iterativas, de la estructura resistiva por encima de ciertas magnitudes, no son gratuitas para el hueso: de cuando en cuando, alguna de ellas induce una solución de continuidad (preferentemente, microdaño difuso) por elongación excesiva del material mineralizado: al principio, en forma más bien aleatoria, accidental; pero luego, ya como un fenómeno cotidiano. La reiteración de este fenómeno no solo puede incrementar el microdaño difuso, sino también inducir una proporción creciente de microdaño lineal. Si la tasa de producción de resquebrajaduras por microdaño lineal excede la tasa de reparación por remodelación orientada (*targeted remodeling*)³⁸ (Figura 1), la concentración de estas soluciones de continuidad tenderá a crecer, y la rigidez y la tenacidad estructurales se reducirán progresivamente (Figuras 1 y 2).

³⁸ Si se reiteran las cargas relativamente altas,

la estructura del hueso puede resquebrajarse tanto como para permitir la confluencia de los microtrazos (*fatiga* del material mineralizado por *stress* excesivo), facilitando la fractura al permitir que la deformación crítica del 2% se alcance a niveles de Fc, Fr y/o *stress menores* que los referidos antes (Figura 2). Es decir, que el hueso se *deforme fácilmente hasta la fractura a cargas bajas, oponiendo una resistencia (stress) mucho menor que la normal*, aunque cumpliéndose siempre Fc = Fr (Newton). Es difícil fijarle límites a la resistencia ósea en general ante este tipo de desafío mecánico que varía mucho según las diferentes condiciones de determinación mecánica; pero está establecida su dependencia de la intensidad y de la frecuencia de los ciclos de deformación inducidos. Análogamente: cuando debemos cortar un trozo de alambre sin alicate, lo doblamos sucesivamente hasta resquebrajarlo tanto como para poder deformarlo hasta la fractura efectuando un esfuerzo mínimo. ¡Gracias a Newton (y a la fatiga de los materiales) podemos cortar un trozo de alambre sin utilizar herramientas!

En síntesis: la deformación reiteradamente intensa de un hueso puede resquebrajarlo a una velocidad mayor que la de la tasa de reparación tisular, reduciéndole la capacidad de soportar *stress* por inducirle *fatiga* al tejido mineralizado, facilitando su deformación y fractura por cargas más bajas que las que la producirían normalmente. A esta clase de “fracturas facilitadas” se las denomina “fracturas por *stress*”. Esta terminología parece ambigua, porque, en realidad, *todas* las fracturas ocurren por *stress* óseo excesivo, pero cobra sentido si se tiene en cuenta que, en estos casos, la predisposición se adquiere por una *historia reiterada de stress excesivo*, y que la fractura no ocurre a valores bajos de *deformación*, como en otros casos, sino de *stress* (Figura 2). Una denominación más clara y completa sería la de “fracturas de *stress por fatiga*”, distintiva de las fracturas clásicas, “por insuficiencia”, o “por fragili-



Ferretti y col: Biomecánica de las fracturas por stress

dad”, que deberían denominarse “fracturas de stress por fragilidad, o por insuficiencia, ajena a la fatiga”.

Para salvar estas complicaciones semánticas utilizaremos las denominaciones corrientes. Ejemplos de las usualmente llamadas “fracturas de stress” (por fatiga) son las que se presentan en individuos en los que las deformaciones reiteradas se manifiestan a menudo, como los reclutas y los deportistas, especialmente en los dedicados a disciplinas cíclicas (son típicas las “fracturas de marcha”), como se detallará luego.

Obviamente, ambos tipos de microdaño pueden afectar tanto el tejido óseo cortical (objeto de tratamiento primordial en este artículo) como el trabecular.^{8,40,41} Los correspondientes impactos mecánicos sobre las estructuras óseas con predominio cortical o trabecular, que son los que interesan al clínico, son correlativos de sus respectivas funciones mecánicas, hasta ahora reconocidas a nivel de órgano. Para las *cortezas*, el microdaño reduce la resistencia a la fractura de la diáfisis del hueso en cuestión, reduciendo la resistencia a la deformación plástica prefractura (comportamiento “quebradizo” del hueso). Para las *tramas trabeculares*, el microdaño afecta la transmisión de las cargas desde las superficies articulares hacia las paredes corticales, poniendo en riesgo la integridad del cartílago metafisario y reduciendo la resistencia a la compresión en el caso especial de los cuerpos vertebrales, en proporción inversa a la fortaleza de sus cortezas.

La Figura 2 muestra, en términos relativos, la mayor importancia que tiene la reducción de la resistencia *plástica* que la de la resistencia *elástica* en las fracturas por *stress*, y cómo

la propiedad ósea que sufre en esos casos, más que la rigidez, es la *tenacidad*.

Lamentablemente, la tenacidad ósea solo está “controlada”, a nivel tisular, por la tasa de *targeted remodeling*³⁹ inducida por el microdaño lineal (Figura 1), y a nivel molecular, por procesos fisicoquímicos de naturaleza todavía incierta, tal vez promovidos por mediadores proteicos osteocíticos, pero independientes de la remodelación. No está definido si estos mecanismos constituyen o no un verdadero “*mecanostato* de la tenacidad”, pero las apariencias inducen a aceptarlo.

De todos modos, no se conocen recursos para evaluar la tenacidad ósea tisular ni estructural en forma no invasiva, como lo requeriría un diagnóstico de “reducción de la resistencia ósea a la fatiga”. La pQCT puede analizar el diseño óseo, pero no la tenacidad del tejido mineralizado.⁴⁴ La *microindentación*⁴² puede estimar mini-invasivamente la capacidad del tejido óseo para resistir la penetración, que es correlativa de su rigidez intrínseca dentro del marco del comportamiento elástico, y también puede evaluar su aptitud para recuperar la forma inicial, condición que puede estimar su tenacidad en forma indirecta,⁴² pero su empleo clínico requiere aún una amplia validación.

Esta incapacidad para evaluar la tenacidad ósea (o la resistencia a la fatiga) dificulta la investigación de los efectos de tratamientos destinados a mejorarla.

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

Recibido: octubre 2015.

Aceptado: febrero 2016.

Ferretti y col: Biomecánica de las fracturas por stress

Referencias

1. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds). *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Springer: Berlín, 1998, p. 143-61.
2. Fratzl P. When the cracks begin to show. *Nature Mater* 2008; 7:810-2.
3. Currey JD. How well are bones designed to resist fracture? *J Bone Miner Res* 2003; 18:591-8.
4. Cointy RG, 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.
5. Fantner G, Hassenkam T, Kindt JH, et al. Sacrificial bonds and hidden length dissipate energy as mineralized fibrils separate during bone fracture. *Nature Mater* 2005; 4:612-5.
6. Currey JD. The many adaptations of bone. *J Biomech* 2003; 36:1487-95.
7. Burr DB. Repair mechanisms for microdamage in bone. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2537-44.
8. Fazzalari NL, Forwood MR, Mathey BA, Smith K, Kolesik P. Three-dimensional confocal images of microdamage in cancellous bone. *Bone* 1998; 23:373-8.
9. Reilly GC, Currey JD. The development of microcracking and failure in bone depends of the loading mode to which it is adapted. *J Exper Biol* 1999; 202:543-52.
10. Boyce TM, Fyhrie DP, Glotkowski MC, Radin EL, Schaffler MB. Damage type and strain mode associations in human compact bone bending fatigue. *J Orthop Res* 1998; 16:322-9.
11. Vashishth D, Koontz J, Qiu SJ, et al. In vivo diffuse damage in human vertebral trabecular bone. *Bone* 2000; 26:147-52.
12. Diab T, Condon KW, Burr DB, Vashishth D. Age-related change in the damage morphology of human cortical bone and its role in bone fragility. *Bone* 2006; 38:427-31.
13. Braidotti P, Branca SP, Stagni L. Scanning electron microscopy of human cortical bone failure surfaces. *J Biomech* 1997; 30:155-62.
14. Zioupos P, Currey JD, Sedman AJ. An examination of the micromechanics of failure of bone and antler by acoustic emission tests and Laser Scanning Confocal Microscopy. *Med Eng Phys* 1994; 16:203-12.
15. Burr DB, Turner CH, Naick P, et al. Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? *J Biomech* 1998; 31:337-45.
16. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. *Skeletal Tissue Mechanics*. Springer: New York 1998.
17. Diab T, Sit S, Kim D, Rho J, Vashishth D. Age dependent fatigue behaviour of human cortical bone. *Eur J Morphol* 2005; 42:53-9.
18. Green JO, Wang J, Diab T, Vidakovic B, Guldborg RE. Age related differences in the morphology of microdamage propagation in trabecular bone. *J Biomech* 2011; 44:2659-66.
19. Seref-Ferlengez Z, Basta-Pijakic J, Kennedy OD, Philemon CJ, Schaffler MB. Structural and mechanical repair of diffuse damage in cortical bone in vivo. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2537-44.
20. Boyde A. The real response of bone to exercise. *J Anat* 2003; 203:173-89.
21. Thompson JB, Kindt JH, Drake B, Hansma HG, Morse DE, Hansma PK. Bone indentation recovery time correlates with bond reforming time. *Nature* 2001; 414:773-6.
22. Currey J. Sacrificial bonds heal bone. *Nature* 2001; 414:699.
23. Yeni YN, Fyhrie DP. Collagen bridged microcrack model for cortical bone tensile strength. *ASME Boeing Conf* 2001; 50:293-4.
24. Diab T, Vashishth D. Morphology, localization and accumulation of in vivo microdamage in human cortical bone. *Bone* 2007; 40:612-8.
25. Diab T, Sit S, Kim D, Rho J, Vashishth D. Age-dependent fatigue behavior of human cortical bone. *Eur J Morphol* 2005; 42:53-9.
26. Green JO, Wang J, Diab T, Vidakovic B, Guldborg RE. Age-related differences in the morphology of microdamage propagation in trabecular bone. *J Biomech* 2011; 44:2659-66.
27. Burr DB, Forwood MR, Fyhrie DP, Martin RB, et al. Bone microdamage and skeletal fragility



Ferretti y col: Biomecánica de las fracturas por stress

- in osteoporotic and stress fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12:6-15.
28. Verborgt O, Gibson GJ, Schaffler MB. Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo. *J Bone Miner Res* 2000; 15:60-7
 29. Nicoletta DP, Moravits DE, Siller-Jackson AJ. Ultrastructural characterization of damaged cortical bone using atomic force microscopy. *ASME-BED* 1999; 42:1.
 30. Currey JD. Sacrificial bonds heal bone. *Nature* 2001; 414:699.
 31. Boyde A. The real response of bone to exercise. *J Anat* 2003; 203:173-89.
 32. Fantner GE, Oroudjev E, Shitter G, et al. Sacrificial bonds and hidden length: Unraveling molecular mesostructures in tough materials. *Biophys J* 2006; 90:1411-8.
 33. Seref-Ferlengez Z, Basta-Plajakic J, Kennedy OD, Philemon CJ, Schaffler MB. Structural and mechanical repair of diffuse damage in cortical bone in vivo. *J Bone Miner Res* 2014; 29:2537-44.
 34. Herman BC, Cardoso L, Majeska RJ, Jepsen KJ, Schaffler MB. Activation of bone remodeling after fatigue: differential response to linear microcracks and diffuse damage. *Bone* 2010; 47:766-72.
 35. Vashishth D, Koontz J, Qiu SJ, et al. In vivo diffuse damage in human vertebral trabecular bone. *Bone* 2000; 26:147-52.
 36. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporoses. Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. In: An YH (ed). Orthopedics issues in osteoporosis. Boca Raton (FL): CRC Press, 2003, p. 203-17.
 37. Frost HM (ed). The Utah Paradigm of Skeletal Physiology, Vols I & II. Athens: ISMNI, 2002.
 38. Burr DB. Targeted and nontargeted remodeling. *Bone* 2002; 30:2-4.
 39. Cardoso L, Herman BC, Verborgt O, Laudier D, Majeska RJ, Schaffler MB. Osteocyte apoptosis controls activation of intracortical resorption in response to bone fatigue. *J Bone Miner Res* 2009; 24:597-605.
 40. Nagaraja S, Couse TL, Guldberg RE. Trabecular bone microdamage and microstructural stresses under uniaxial compression. *J Biomech* 2005; 38:707-16.
 41. Arlot ME, Burt-Pichat B, Roux JP, Vashishth D, Bouxsein ML, Delmas PD. Microarchitecture influences microdamage accumulation in human vertebral trabecular bone. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1613-8.
 42. Diez-Pérez A, Güerri R, Nogués X, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1877-85.

REPRODUCCIÓN DE ARTÍCULOS ORIGINALES / *Reproduction of originals*

Actual. Osteol 2018; 14(2): 125-147.
Internet: <http://www.osteologia.org.ar>

ACTUALIZACIONES / *Review*

DE LA OSTEOLOGÍA A LA OSTEOMIOLOGÍA: TRES DÉCADAS DE APORTES ORIGINALES CONTINUOS AL ANÁLISIS BIOMECÁNICO OSTEOMUSCULAR

José Luis Ferretti*, Gustavo Roberto Cointry, Ricardo Francisco Capozza

Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC) - Hospital Provincial del Centenario y Facultad de Ciencias Médicas, UNR, Rosario, Argentina.

“Si, al efectuar un experimento, usted verifica una hipótesis propuesta, lo que ha hecho es efectuar una medición. Si el experimento no verifica la hipótesis, usted habrá protagonizado un descubrimiento.”

Albert Einstein

Resumen

En consonancia con la orientación tradicional de nuestras investigaciones, la Osteología está incorporando progresivamente el análisis estructural-biomecánico óseo y las interacciones músculo-esqueléticas. En este artículo se sintetizan los aportes originales del CEMFoC a la Osteología moderna en el terreno biomecánico en forma didáctica, para que el lector aprecie sus posibles aplicaciones clínicas. Los hallazgos aportaron evidencias sucesivas en apoyo de dos proposiciones fundamentales: a) los huesos deben interpretarse como estructuras resistentes, biológicamente servocontroladas (*“Los huesos tienden siempre a mantener un factor de seguridad que permite al cuerpo trabajar normalmente sin fracturarse”* – Paradigma

de Utah) y b) los huesos interactúan con su entorno mecánico, determinado principalmente por las contracciones musculares, en forma subordinada al entorno metabólico (*“Los huesos son lo que los músculos quieren que sean, siempre que las hormonas lo permitan”*). Los avances producidos se refieren, tanto cronológica como didácticamente, al conocimiento osteológico en general y al desarrollo de recursos novedosos para el diagnóstico no invasivo de fragilidad ósea, para distinguir entre osteopenias y osteoporosis, y para discriminar entre sus etiologías ‘mecánica’ y ‘sistémica’. Finalmente, el nuevo conocimiento se integra en la proposición de un algoritmo diagnóstico para osteopenias y osteoporosis. El espíritu general de la presentación destaca que la evaluación osteomuscular dinámicamente integrada genera un nuevo espacio de análisis personalizado de los pacientes para la atención de cualquier osteopatía fragilizante con criterio biomecánico.

Palabras clave: biomecánica ósea, osteopenia, osteoporosis, densitometría ósea, tomografía ósea, relaciones hueso/músculo, sarcopenia, dinamometría.

*E-mail: joseferretti@gmail.com



Abstract
**FROM OSTEOLOGY TO OSTEO-MYOLOGY:
THREE DECADES OF CONTINUOUS,
ORIGINAL CONTRIBUTIONS TO
MUSCULOSKELETAL BIOMECHANICAL
ANALYSIS**

In consonance with the traditional spirit of our studies, skeletal research is being progressively focused on the structural-biomechanical analysis of bone and the muscle-bone interactions. In this article, the CEMFoC's members summarize their original findings in bone biomechanics and their potential clinical applications. These findings provided evidence supporting two fundamental hypotheses, namely, A. bones constitute resistive structures, which are biologically servo-controlled ('Bones tend to maintain a safety factor which allows the body to function normally avoiding fractures' – the 'Utah paradigm'), and B. the interactions of bones with their mechanical environment mainly are determined by the contraction of local muscles - 'bone-muscle units'), and are subordinated to the control

of the metabolic environment ('Bones are what muscles wish them to be, provided that hormones allow for it'). The achievements in the field are presented in a chronological and didactical sequence concerning the general knowledge in Osteology and the development of novel resources for non-invasive diagnosis of bone fragility, aiming to distinguish between osteopenias and osteoporosis and the 'mechanical' and 'metabolic' etiology of these conditions. Finally, the integrated new knowledge is presented as supporting for a proposed diagnostic algorithm for osteopenias and osteoporosis. In general terms, the article highlights the dynamic evaluation of the musculoskeletal system as a whole, opening a new diagnostic field for a personalized evaluation of the patients affected by a bone-weakening disease, based on functional and biomechanical criteria.

Key words: bone biomechanics, osteopenia, osteoporosis, bone densitometry, bone tomography, bone/muscle interactions, sarcopenia, dynamometry.

Introducción

El Centro de Estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFoC) acaba de cumplir 30 años de vida oficial (1987-2017). Sus estudios, iniciados en la práctica en 1984, estuvieron siempre orientados al análisis de la estructura de los huesos, de sus relaciones con su entorno mecánico, y de su regulación biológica, para mejorar el diagnóstico de la fragilidad esquelética según criterios biofísicos. Con esa finalidad, se analizaron: a) las relaciones entre las propiedades materiales y geométricas óseas para la determinación biológica de la resistencia a la fractura y b) las interacciones músculo-esqueléticas (unidades músculo-hueso), contribuyendo en ambas instancias al desarrollo del concepto de 'mecanostato óseo' introducido por Harold M. Frost, según se sintetiza a continuación.

**A. ANÁLISIS DE LAS PROPIEDADES
MECÁNICAS 'MATERIALES',
'GEOMÉTRICAS' Y 'ESTRUCTURALES'
ÓSEAS (¿Qué son los huesos?)**

En los años 80, la composición y la estructura de los huesos se analizaban en forma estática, en términos de moléculas, densidades minerales y parámetros histomorfométricos, estudiando aisladamente osteoblastos y osteoclastos, y desconociendo la integración de la modelación y la remodelación en esquemas dinámicos, con sentido regulatorio. Contrastando con esa visión, nuestros trabajos intentaron asociar la estructura ósea con el entorno mecánico del esqueleto en forma dinámica, con sentido direccional. Contribuimos así a incorporar conceptos como fuerza, defor-

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

mación, estrés, calidad material, geometría y resistencia, destacando el papel central del osteocito y la participación accesoria de blastos y clastos como operarios de un sistema cibernético encargado de regular la eficiencia mecánica de la estructura ósea en función del uso cotidiano del esqueleto.

En los primeros trabajos determinábamos las propiedades mecánicas de huesos largos de pequeños animales empleando aparatos para pruebas destructivas de diseño y construcción propios. Luego utilizamos equipos estándar computarizados. El diseño geométrico de las secciones transversales diafisarias se analizó inicialmente mediante microscopía estándar grillada y, desde 1993, empleando tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT), de pequeño campo y alta resolución, que permitió medir también la DMO volumétrica del tejido cortical (vCtD) como correlato de su rigidez. Podían así estudiarse, por un lado, las propiedades mecánicas ‘estructurales’ de los huesos enteros: rigidez (resistencia a la deformación) y tenacidad (resistencia a la formación de resquebrajaduras), que configuran en conjunto su resistencia a la fractura; y, por otro, algunos aspectos de sus dos determinantes excluyentes: la *calidad mecánica* ‘intrínseca’ y la *distribución espacial* del tejido mineralizado ‘sólido’, según criterios originales para la época. Se distinguieron así tres ‘calidades’ óseas: la del material, la del diseño y la del hueso entero. Los primeros estudios publicados (1984-93) fueron pioneros en la materia, y el CEMFoC fue el primer laboratorio del mundo en combinar técnicas mecánicas y tomográficas, y luego también dinamométricas, para analizar biomecánicamente los mismos huesos. El conjunto de estos estudios (1984-2017) produjo los siguientes hallazgos originales en Osteología Básica, Experimental y Clínica.

1. Osteología Básica. Análisis de las propiedades materiales y geométricas como determinantes excluyentes de la resistencia ósea (*¿Por qué los huesos son como son?*)

Está bien establecido que la regulación de las propiedades mecánicas óseas “estructurales” (rigidez, tenacidad y resistencia del hueso entero) depende de la correcta adecuación de la calidad mecánica del tejido mineralizado (propiedades “materiales”: rigidez y tenacidad intrínsecas) y de su distribución espacial (propiedades “geométricas”: diseño de tramas trabeculares y cortezas) (Figura1). El sistema retroalimentado encargado del correspondiente control biomecánico se denomina ‘*mecanostato* óseo’ y funciona a partir del sensado osteocítico de las minideformaciones locales del tejido mineralizado provocadas por el uso. En función de ellas, detectando las correspondientes señales de error (valores umbrales críticos de deformación del tejido), los osteocitos liberan mediadores hacia los osteoblastos y osteoclastos vecinos, direccionalmente orientados para disparar o modular localmente la formación o la destrucción de tejido mineralizado. De esa forma, el sistema añade o quita tejido duro en distintos sitios según corresponda, adecuando el diseño del hueso a su deformabilidad ideal. Esta regulación direccional, mecánicamente inducida, sería suficiente para controlar la resistencia ósea *per se*; pero el entorno endocrino-metabólico del esqueleto puede perturbarla en forma no direccional (sistémica) en función del equilibrio mineral, que es una condición más vital que el riesgo de fractura.

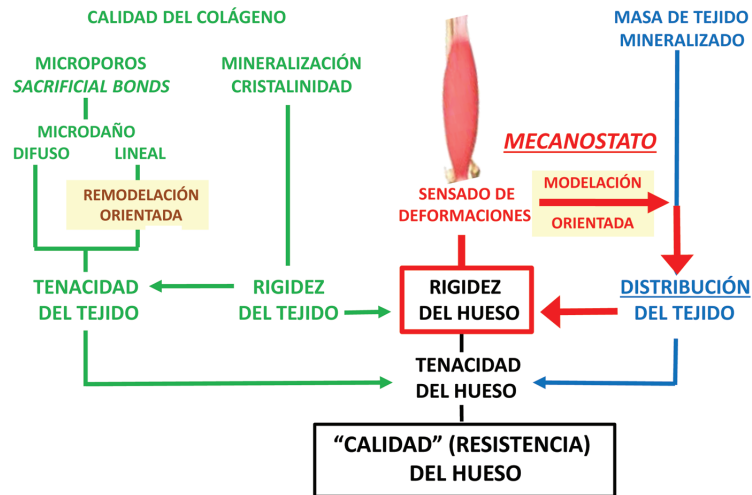


Figura 1. Factores materiales (a la izquierda, en verde) y geométricos (a la derecha, en azul) que determinan biológicamente la resistencia ósea (abajo) en forma excluyente. Las flechas gruesas esquematizan el circuito de funcionamiento del *mecanostato*.

Nuestros trabajos en este campo fueron de los primeros en evidenciar experimentalmente esta regulación. Uno de los desarrollos más fructíferos fue la definición de lo que llamamos ‘relaciones de distribución/calidad’ (d/c) y sus variables asociadas. Las relaciones d/c (Figura 2) se analizaron en huesos largos, correlacionando indicadores de la eficiencia de la distribución espacial del tejido cortical respecto de la resistencia a la flexión o a la torsión (‘momentos de inercia’ de las secciones transversales diafisarias, MI, y) con un indicador de su calidad mecánica (rigidez, aproximada por su densidad mineral volumétrica, vCtD, x). Las curvas d/c, que expresan siempre relaciones negativas de forma hiperbólica, describen cuán eficazmente está distribuido el tejido cortical en determinadas direcciones (en

términos de MI, en las ordenadas) en relación con la mayor o menor resistencia del tejido a ser deformado por una misma carga (en términos de vCtD, en las abscisas). En otras palabras: “cuánto momento de inercia ‘construye’ el hueso con la misma masa cortical en función del uso, para un mismo grado de ‘docilidad’ tisular a la deformación”. La posición gráfica de las curvas d/c experimentales, en relación con las determinadas en animales sanos, permitió distinguir desviaciones del control del diseño óseo por el *mecanostato* en sentido anabólico (arriba y/o a la derecha) o catabólico (abajo y/o a la izquierda), según el caso. A esta interpretación parcial del análisis de las relaciones entre variables involucradas en la regulación universal de la estructura de los huesos la denominamos ‘concepto d/c’.

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

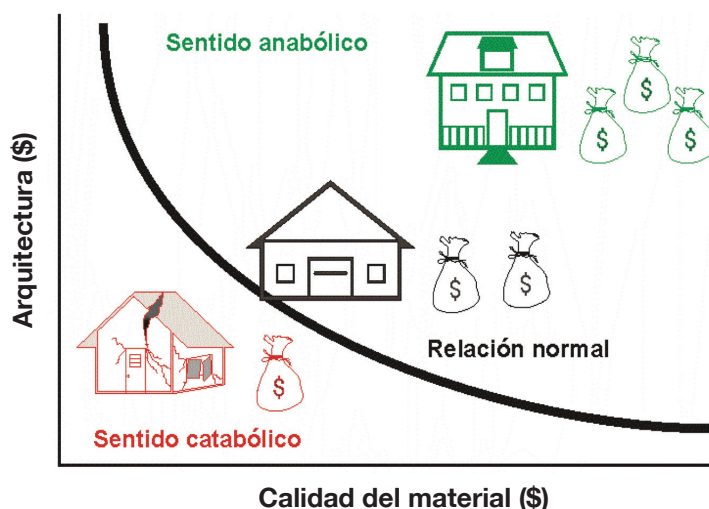


Figura 2. Concepto de “distribución/calidad” (d/c). La determinación biológica de la resistencia ósea surge del control de una relación negativa (hiperbólica) entre la calidad (rigidez) del tejido óseo mineralizado (x) y su distribución espacial (y), similar a la que existe entre el costo de la calidad de los materiales (x) y del arquitecto contratado (y) para construir una casa.¹²

La primera evidencia de una relación d/c se obtuvo analizando huesos de especies diferentes, lo que nos permitió anticipar algunas de sus implicaciones filogenéticas.¹ Así, demostramos que las propiedades óseas estructurales están determinadas por las propiedades materiales y geométricas en función del peso corporal,² que las relaciones d/c describen cómo el entorno mecánico del esqueleto orienta espacialmente la modelación³⁻⁵ y que al menos parte de su control por el *mecanotato* está genéticamente determinado.^{6*} Luego, analizando radios ultradistales de niños, niñas, hombres, y mujeres premenopáusicas (pre-MP) y postmenopáusicas (post-MP) sanos mediante pQCT, describimos el efecto modulador (positivo) de las hormonas sexua-

les sobre la evolución del diseño metafisario de los huesos largos durante el desarrollo y la adultez,* después confirmado por otros. Complementariamente, analizando por pQCT utensilios fabricados con huesos de especies de la Patagonia por sus habitantes primitivos, verificamos una correspondencia recíproca entre la rigidez del material óseo empleado y la eficiencia del diseño de las herramientas producidas, sugiriendo que ya el hombre prehistórico había intuido la relación d/c para su elaboración.⁷ Estos desarrollos se revisaron en coautoría con H.M. Frost.^{5,8-13**}

Una consecuencia práctica de esa elaboración fue que la determinación de la ‘masa ósea’ empleando DXA, sea como ‘contenido mineral óseo’ (CMO), o como

* Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2003.

* Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2000

** Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2004



‘densidad mineral ósea’ (DMO de proyección ‘areal’, no volumétrica, como la determinada tomográficamente), pese a expresar aceptablemente la masa ósea mineralizada a los fines metabólicos, no era aplicable a la evaluación de la resistencia ósea o del riesgo de fractura. De hecho, al no reflejar directamente la calidad mecánica ni la distribución del tejido mineralizado, esos datos carecían del necesario correlato biomecánico.^{14,15} Estas derivaciones entraron en conflicto con las recomendaciones del uso de *T-scores* densitométricos de DMO para diagnosticar ‘osteoporosis’ (‘fragilidad ósea osteopélica’ según el NIH) difundidas por la OMS, entonces en boga, pero que luego fueron perdiendo vigencia. Esta dificultad se obvió con el desarrollo de índices *tomográficos* de resistencia ósea, que se describen más abajo.

2. Osteología Experimental. Efectos farmacológicos sobre las propiedades mecánicas óseas (¿Los efectos nutricionales, hormonales, tóxicos y farmacológicos ‘pasan todos’ por el *mecanostato*?)

Ya desde 1984 comenzamos a demostrar que los efectos de muchos tratamientos sobre las propiedades mecánicas óseas derivan de cambios inducidos en la eficiencia del *mecanostato* para controlar el diseño óseo, en función de la rigidez del tejido mineralizado (como lo expresan las curvas d/c) y del uso cotidiano del esqueleto, antes que de modificaciones directas de la masa ósea.

La demostración de diferentes períodos de recuperación para los efectos producidos por la restricción proteico/calórica sobre las propiedades materiales que para los que afectan las propiedades geométricas femorales de ratas jóvenes señaló el distinto significado biológico de esos dos atributos óseos.^{16,17} La descripción original

de los efectos biomecánicos de los calciferoles sobre esas propiedades en fémures de pollo mostró la mayor eficiencia del 1,25-(OH)₂D₃ respecto del 25OH₂D₃ y del colecalciferol, y permitió proponer el uso del modelo estudiado como el primer bioensayo biomecánico de la actividad de un tratamiento osteoactivo.^{18,19} La primera evidencia de que los efectos de la hipofisectomía y del tratamiento con hormona de crecimiento recombinante humana (hrGH) sobre las propiedades materiales del hueso cortical de rata joven se producen sobre su tenacidad, por maduración excesiva del colágeno, con una respuesta deficiente del *mecanostato*, surgió de la primera aplicación de curvas d/c.^{20*} La mejora del diseño diafisario como respuesta mecanostática a los efectos de la acumulación de aluminio sobre la rigidez del tejido mineralizado en fémur de rata, demostrada analizando relaciones d/c,²¹ fue una de las primeras evidencias de un efecto sobre la calidad del material óseo independiente de la mineralización. El análisis de la interacción entre la diabetes experimental y el tratamiento con ranelato de estroncio en ratas demostró que sus efectos podían describirse en función del deterioro de la capacidad ósea de distribuir arquitectónicamente el tejido cortical de huesos largos a valores comparables de vCtD.²²

Efectos de la PTH. Ya en 1985 describimos los efectos de cambios en la secreción endógena de PTH inducidos por variación de Ca y Mg dietarios sobre la biomecánica femoral en ratas, como primera demostración de una interacción no mecánica (metabólica) con el funcionamiento del *mecanostato*.²³ Para analizar esa importante relación empleando PTH administrada en dosis anabólicas, utilizamos ratas con

* Premio SIBOMM a la Investigación Básica, Quito, 2003

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

una pata inmovilizada y la otra sobrecargada (modelo de WSS Jee, Universidad de Utah), combinando por primera vez recursos histomorfométricos, tomográficos y mecánicos. Así, describimos en forma temprana los efectos positivos de la hPTH y de inhibidores remodelatorios (calcitonina, risedronato) sobre la modelación cortical, y demostramos su dependencia crítica de la estimulación mecánica^{24,25} (Figura 3). Esto describió la primera interacción conocida (anabólica) de un tratamiento (PTH) con los efectos del entorno mecánico sobre el es-

queleto, con la participación del *mecanostato* verificada analizando relaciones d/c, luego apoyada por otros en modelos *in vitro*. Hoy sigue sosteniéndose que la PTH constituye el mejor tratamiento para mejorar una osteopenia generando masa ósea *de novo*, porque, además de sus efectos anabólicos, potencia el trabajo de los osteocitos dentro del *mecanostato*. Así, el nuevo material tiende a depositarse en sitios mecánicamente relevantes, siendo en consecuencia protegido por el sistema.

Efectos de los glucocorticoides (GC).

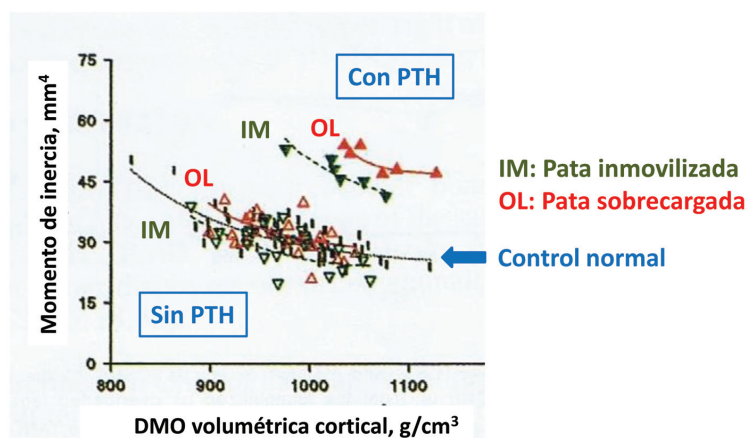


Figura 3. Relaciones de “distribución/calidad” (d/c) entre el momento de inercia para flexión (y) y la vDMO cortical (vCtD, x) de fémures de ratas con una pata trasera inmovilizada (IM) y la otra sobrecargada (OL), tratadas o no con PTH anabólica, respecto de controles sanos sin tratar.^{24,25} El tratamiento interactúa positivamente con la actividad física.

Hacia 1995, el CEMFoC fue el laboratorio que más glucocorticoides diferentes (4) había estudiado en el mundo respecto de sus efectos biomecánicos óseos: cortisol (CTS), betametasona (BMS), dexametasona (DMS) y deflazacort (DFZ). En fémures de rata describimos, en forma original, deterioros combinados de las propiedades materiales y geométricas, resultantes de la superación de la capacidad compensadora del *mecanostato*. Para el CTS, esos efectos eran bifásicos: positivos en bajas

dosis y negativos en altas, correlativos con sus efectos sobre la absorción intestinal de Ca, y refirieron por primera vez la afectación del período de deformación plástica pre-fractura de un hueso por un tratamiento farmacológico.²⁶ En cambio, esos efectos fueron monofásicos-negativos para los rangos completos de dosis útiles de BMS²⁷ y DMS.^{28*} El estudio con DMS constituyó la primera referencia a una in-

* Premio Dr. R. Erasquin, UBA, 1994



teracción farmacológica (negativa) con el *mecanostato*, que fue verificada analizando relaciones d/c (Figura 4), y el primer reporte del uso combinado de pruebas mecánicas y pQCT en los mismos huesos. La primera comparación reportada de efectos biomecánicos óseos de distintos cor-

ticoides mostró una escala ascendente de agresividad: CTS<DFZ<BMS<DMS.* Esto constituyó la primera descripción biomecánica integral de la osteoporosis corticoidea, con efectos deletéreos severos sobre el *mecanostato*.

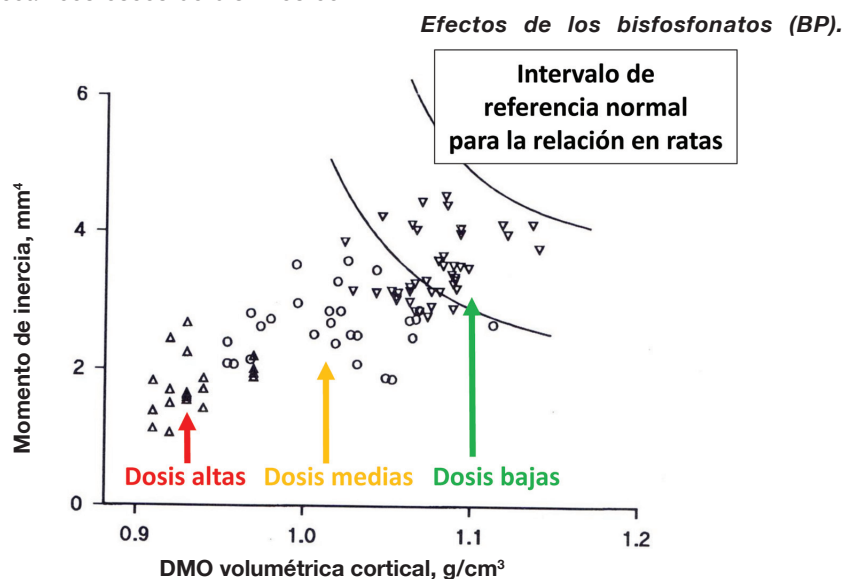


Figura 4. Las mismas relaciones de “distribución/calidad”, en fémures de ratas tratadas con distintas dosis de dexametasona, con referencia a ratas sin tratar, describen el efecto catabólico dosis-dependiente del tratamiento.²⁸

Hacia 1995, el CEMFoC había estudiado los efectos biomecánicos óseos de más BP diferentes (5) que ningún otro laboratorio en el mundo: etidronato (EHDP), pamidronato (APD), olpadronato (OPD), alendronato (ALN) y risedronato (RIS). Esto incluyó la primera descripción de los efectos de un BP (APD) sobre las propiedades materiales, geométricas y estructurales óseas en conjunto, en 1990.^{29*} Este estudio, en particular, reveló una llamativa disociación entre efectos de un mismo fármaco sobre la rigidez de un hueso, por

un lado, y sobre su diseño y su resistencia, por otro (anticipo de los efectos específicos de los BP sobre el tejido duro), y también alertó sobre el carácter ‘anabólico’ de los efectos en dosis bajas, relegando el clásico efecto ‘anticatabólico’ solo a dosis altas. Además, describió la primera interacción (positiva) de un tratamiento con el *mecanostato* por corrimiento de su *setpoint*, que podía evaluarse analizando la relación d/c. Estos resultados, contrastantes con el tradicional efecto puramen-

* Premios AMAIFA, Bs.As., 1990-91 y 1991-92

* Premio International Conference on ‘Steroids & Bone’, Florencia, 1995

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

te 'antiosteoclástico' de los BP, motivaron estudios de otros investigadores (Plotkin, Parfitt, Boland, Bellido) que demostraron efectos positivos originales de los BP sobre osteoblastos y osteocitos. En congruencia con esa interpretación, demostramos que el APD atenúa los efectos deletéreos de la betametasona;³⁰ que el RIS impide el deterioro trabecular inducido por inmovilización,²⁵ y que el OPD y el ALN previenen la fragilidad ósea inducida por ovariectomía.^{31,32*} Estos últimos estudios reportaron las primeras evidencias de efectos positivos simultáneos de un BP sobre las dos propiedades materiales óseas relevantes para la determinación de la resistencia 'estructural': la rigidez y la tenacidad del tejido, y motivaron la primera revisión publicada de los efectos biomecánicos de los BP en 1995.³³ También dieron lugar a una Familia Internacional de Patentes de los efectos del OPD sobre propiedades materiales óseas³⁴ y a la primera descripción integral de las propiedades farmacológicas del OPD.³⁵ Recientemente se confirmó que los efectos positivos del OPD sobre la resistencia de hueso no-remodelante (cortical de rata) pueden también producirse *mejorando* la tenacidad del tejido mineralizado por una optimización de su arreglo microestructural, en paralelo con la referida interacción positiva sobre el *mecanostato* respecto de la modelación cortical.³⁶ Hasta entonces, los mecanismos de acción de los BP se consideraban mayormente anti-remodelatorios, aun cuando su impacto mecánico no correlacionara con los cambios densitométricos inducidos. Estos estudios añadieron a esa posibilidad 1) los efectos positivos sobre las propiedades materiales óseas, con impacto sobre el período de deformación plástica pre-fractura del hueso y 2) la interacción positiva del BP con el *me-*

canostato, soportada por evidencias de efectos sobre los osteocitos. Esta y otras observaciones sugirieron, a contracorriente con las concepciones del momento, que la resistencia ósea puede mejorarse sin afectar la mineralización tisular³⁷ como está ampliamente confirmado ahora.

3. Osteología Clínica (¿Cómo traducir ese conocimiento a la práctica médica?)

Durante los últimos 20 años, el conocimiento adquirido nos permitió fundamentar el desarrollo de nuevos recursos no invasivos para evaluar la resistencia de algunos huesos humanos, como derivaciones del 'concepto-distribución/calidad' (d/c).

Curvas "Z-scorizadas" de relaciones de distribución/calidad. La "Z-scorización" de curvas de referencia de relaciones d/c [MI (y) vs. vCtD (x)] determinadas empleando pQCT en diáfisis de huesos largos de hombres y de mujeres pre-MP y post-MP sanos³⁸ permitió evaluar la aptitud del *mecanostato* para optimizar el diseño diafisario. De hecho, una desviación del dato de un paciente respecto de la gráfica d/c de referencia, cuantificada por su Z-score (negativo o positivo), es hasta hoy el único recurso conocido para evaluar la eficiencia regulatoria de su *mecanostato*, con especificidad de sitio óseo.

Z-scores de distribución/calidad en pacientes con metabopatías crónicas. Estudiando con pQCT las tibias de pacientes cirróticos o hemodializados crónicos demostramos que los indicadores de las propiedades mecánicas corticales y trabeculares se afectan en función de la severidad de la enfermedad (CHILD score, TRAP-5b sérica).** Pero también vimos que los Z-scores de la relación d/c arrojaron valores dispersos, identificando casos con distintos grados de afectación de la eficiencia del *mecanostato* estimada de esa forma (Figura 5), *con independencia de*

* Premio AMAIFA, Bs.As., 1995-96

* Premio SAO, Bs. As., 2012

** Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2013



Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

otros indicadores. Es decir, las relaciones d/c permitirían distinguir pacientes con mayor o menor riesgo de fracturas corticales, independientemente de su masa ósea. Este recurso debería validarse ahora, verificando que los Z-scores d/c correlacionen con la incidencia de fracturas (corticales) más ajustadamente que los T-scores de DMO (DXA) en estudios prospectivos. Además, en lo que fue la primera descripción biomecánica ósea en

pacientes de enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial (ECRM), detectamos un déficit del crecimiento óseo y un incremento de la mineralización del tejido (alta vCtD), con una respuesta insuficiente del *mecanostato* (bajos MI), que redujeron la resistencia diafisaria a la flexión y torsión por alteración del diseño, demostrada analizando curvas d/c.*

Desarrollo de indicadores no invasivos de resistencia ósea. Tal vez nuestro desarro-

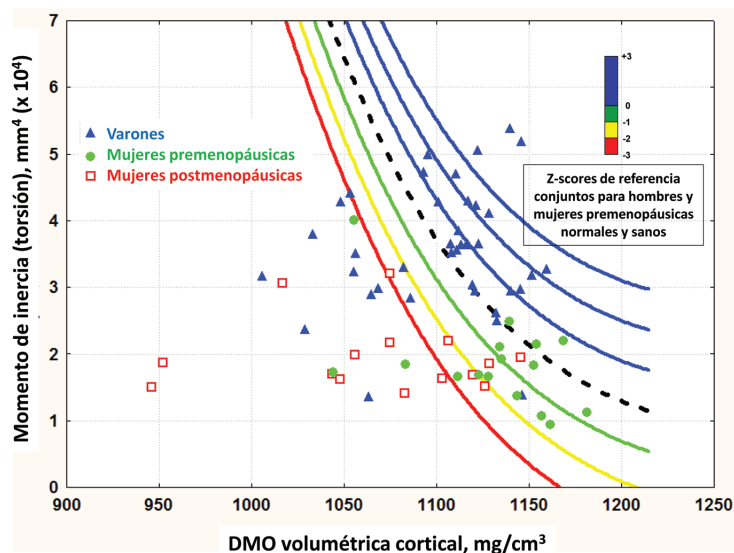


Figura 5. Relaciones d/c determinadas en hombres y en mujeres pre-MP y post-MP hemodializados, con referencia a la gráfica “Z-scorizada” para hombres y para mujeres pre-MP normales en conjunto. La distribución irregular de valores normales o reducidos de la relación indicaría distintos grados de fragilidad ósea cortical determinados por la enfermedad, derivados de un deficiente control del diseño óseo cortical por el *mecanostato*.

llo diagnóstico original más significativo fue el cálculo de los llamados ‘índices de resistencia ósea’ (*Bone Strength Indices*), cuya sigla (BSI) fue adoptada internacionalmente para designar cualquier tipo similar de indicador. La forma hiperbólica de las curvas d/c nos sugirió que el *producto* de la ordenada (MI) por la abscisa (vCtD) de cualquiera de sus puntos debería, además de resultar relativamente constante, correlacionar significativamente con la resistencia del hueso estudiado, mu-

cho mejor que como lo haría un simple dato de DMO (DXA) en el mismo sitio; y así lo demostramos, en fémures de rata desafiados en flexión.^{39**} De esa observación surgió el primer indicador no invasivo de resistencia ósea, $BSI = MI \times vCtD$, del cual se pueden calcular variantes para la resistencia diafisaria a la flexión anteroposterior o lateral o a la torsión,

* Premio Dr Günther Fromm, AAOMM, 2015)

** Premio International Conference on Calcium Regulating Hormones -ICCRH-, Melbourne, 1995

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

según el MI seleccionado para el cálculo, con amplias posibilidades de aplicación.^{11,13,40-47} La validez de los BSI estaría obviamente restringida a la mediodiáfisis femoral de rata que les dio origen; pero su empleo se ha extendido a la evaluación de otros sitios óseos en múltiples especies, incluido el hombre. Una derivación más ubicua del BSI, el Stress Strength Index (SSI), evalúa la resistencia a la torsión de huesos largos en distintos puntos de sus diáfisis.⁴⁰ El cálculo automático de los BSI, del SSI, y de los necesarios MI, fue incorporado por los fabricantes (Stratec, Alemania) al software incluido en los equipos de pQCT a partir de 1993, sobre la base de nuestros desarrollos.

Análisis del comportamiento independiente de los componentes de los BSI. El análisis de las contribuciones relativas de la vCtD y los MI al valor de los BSI en distintos individuos puede evaluar el estado relativo de la calidad y de la distribución de su tejido mineralizado en forma independiente de otros factores etiopatogénicos de la fragilidad estudiada, contribuyendo de esa forma a mejorar su interpretación.⁴⁸ Para corroborarlo, demostramos, en radio distal humano, que sus MI pueden discriminar entre individuos sanos y con fractura de Colles con aceptables valores de ROC-analysis,⁴⁹ y que la PTH intermitente los mejora, compensando mecánicamente el posible deterioro trabecular por exceso remodelatorio.⁵⁰ La vCtD es naturalmente menos variable que los MI, pero el análisis de la distribución intracortical de sus valores (que puede detectar discontinuidades de las subáreas más densas) puede constituir un indicador de resistencia ósea en mujeres post-MP.⁵¹ El diagnóstico de la afectación particular de uno u otro de los componentes del BSI puede orientar también la terapéutica del caso, mejorando su especificidad.

Interpretación general de las relaciones biomecánicas entre propiedades óseas. Los referidos desarrollos nos permitieron proponer, con argumentos originales, que la determinación biológica de la estructura re-

sistiva de los huesos depende *mucho más de de la distribución que de la calidad mecánica* de su tejido duro, y responde generalmente a mecanismos que reconocen una alta *direccionalidad*, establecida específicamente por *vectores de carga*.

B. ANÁLISIS DE LAS INTERACCIONES ENTRE MÚSCULOS Y HUESOS

¿Qué es la 'unidad músculo-hueso'?

Al mismo tiempo que jerarquizamos la importancia de los factores biofísicos *direccionales* en la determinación de la eficiencia arquitectónica de la estructura ósea, evidenciamos que esa direccionalidad está mucho más fuertemente orientada por las contracciones de los músculos que afectan a los huesos que por la carga pasiva del cuerpo. La investigación de esta interacción entre músculos y huesos fue encarada, al principio, analizando las relaciones *antropométricas* entre las masas muscular y ósea determinadas por DXA. Luego se complementó ese análisis mediante el estudio de las *relaciones biomecánicas estáticas* entre descriptores tomográficos de la *calidad mecánica* ósea y de las *áreas de las secciones* musculares adyacentes, determinados empleando pQCT. Últimamente, esos estudios se ampliaron con el análisis de las *relaciones biomecánicas dinámicas* entre músculos y huesos, complementándolos con determinaciones directas, *dinamométricas*, de la *fuerza* muscular, en individuos que manifestaban distintos *grados de uso* de la musculatura estudiada.

Estos crecientes niveles de interpretación de las interacciones músculo-hueso (masa > estructura > fuerzas > uso) se asocian, respectivamente, a la interpretación de los conceptos clínicos de *sarcopenia* (déficit de *masa* muscular), *dinopenia* (falta de *fuerza* muscular) e *hipoactividad física* (falta de *uso* de la musculatura), cuya importancia en la determinación biológica de la eficiencia *estructural* (direccional) de los huesos afectados (osteoporosis) se incrementa progresivamente en ese orden.



El Grupo del CEMFoC, en colaboración con la *International Society of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* (ISMNI, Berlín) y con H.M. Frost, fue pionero en jerarquizar la relevancia de las contracciones musculares regionales como componentes del entorno mecánico que determina las propiedades estructurales de cada hueso móvil.^{9-12,52} Esta idea está convalidada por la creciente tendencia actual a investigar las interacciones músculo-hueso en relación con la definición y la descripción clínica del concepto *antropométrico* de sarcopenia. De hecho, sería preferible que las investigaciones se orientaran progresivamente al *análisis biomecánico* (estático y dinámico) de las interacciones músculo-esqueléticas, que constituyen los determinantes estructurales óseos más eficaces. Nuestros estudios originales de Osteología Básica y Clínica han tratado de respetar sucesivamente esa orientación, según sigue.

1. Osteología Básica. Análisis fundamental de la proporcionalidad hueso/músculo (¿Los huesos son lo que los músculos 'quieren que sean'?)

Proporcionalidad hueso/músculo (h/m) antropométrica analizada empleando DXA.

La proporcionalidad entre las masas 'ósea' (CMO, y) y 'muscular' (magra, MM, x) del cuerpo entero, ajustada o no a la masa grasa, determinada en 1450 niños, hombres y mujeres pre-MP y post-MP sanos, fue lineal y paralela en todos los grupos, apoyando la existencia de un mismo *mecanostato* en todo *Homo sapiens*. Y sus ordenadas, crecientes en el orden: [niños y niñas < hombres y mujeres post-MP < mujeres pre-MP], expresaron la interferencia positiva de las hormonas sexuales sobre la correspondiente regulación biomecánica⁵³ (Figura 6). Esa observación se extendió luego a más de 3000 hombres y mujeres colombianos, incluyendo determinaciones en miembros superiores e inferiores.^{54*} Con esos datos como referencia, confeccionamos cartas *Z-scorizadas* de las relaciones CMO/MM, con especificidad de sexo y estado reproductivo^{55**} y desarrollamos un utilitario de *software* para el cálculo de *Z-scores* individuales. Luego propusimos que los *Z-scores* de las relaciones h/m podían diferenciar entre osteopenias de etiología *mecánica*, con valores normales ('fisiológicas' o 'por desuso', según Frost), con tratamiento predominantemente fisiátrico, o *metabólica*, con valores bajos ('verdaderas' para Frost, sean primarias o

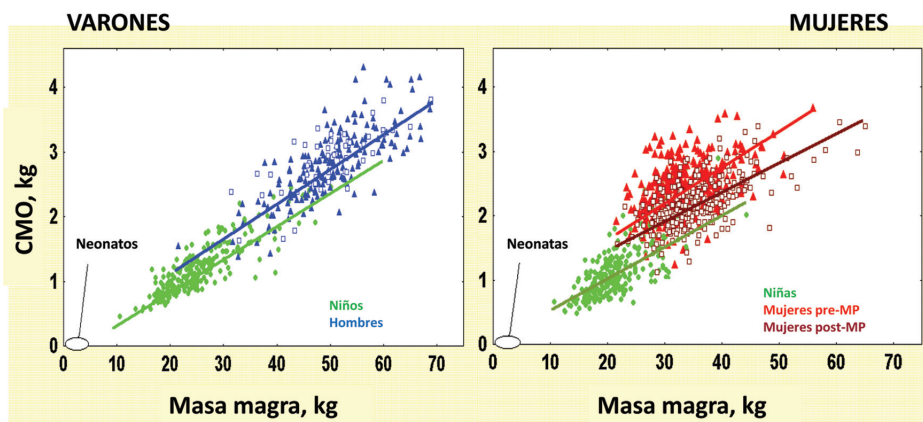


Figura 6. Relaciones densitométricas "hueso/músculo" (CMO/masa magra) en cuerpo entero de 1450 niños, niñas, hombres, y mujeres pre-MP y post-MP normales.⁵³

* Premio Dr. Günther Fromm, AAOMM, 2002; Premio Int Soc of Musculoskeletal & Neuronal Interactions -ISMNI-, Grecia, 2004; Premio IBMS, Osaka, Japón, 2003

* Premio Dr. Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2005; Premio IOF, Isla Margarita, Venezuela, 2004

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

secundarias a disendocrinias), con tratamiento predominantemente farmacológico (Figura 7, izq.). Estos desarrollos, presentados en INNOVAR 2012, se difundieron y aplicaron ampliamente.^{9,11,12,42,44-47,56,57} El reciente análisis de más de 4000 niños/niñas, hombres y mujeres pre-MP y post-MP mexicanos sanos confirmó lo anterior, demostrando que la MM es un determinante independiente del CMO más significativo que la masa grasa, el peso, la talla y/o la edad. También describimos en forma original la influencia predominante del

estadio Tanner-III (coincidente con el brote de crecimiento corporal) en la determinación de las diferencias sexuales en la proporción h/m y desarrollamos nuevas cartas Z-scoreadas de referencia, discriminadas ahora para niños y niñas contemplando su estado de desarrollo puberal.*

Demostración del carácter biomecánico de la relación h/m empleando DXA y pQCT.

El análisis de la relación CMO(y)/MM(x) (DXA) en los miembros superiores de 600 hombres y mujeres pre-MP y pos-MP colombianos de

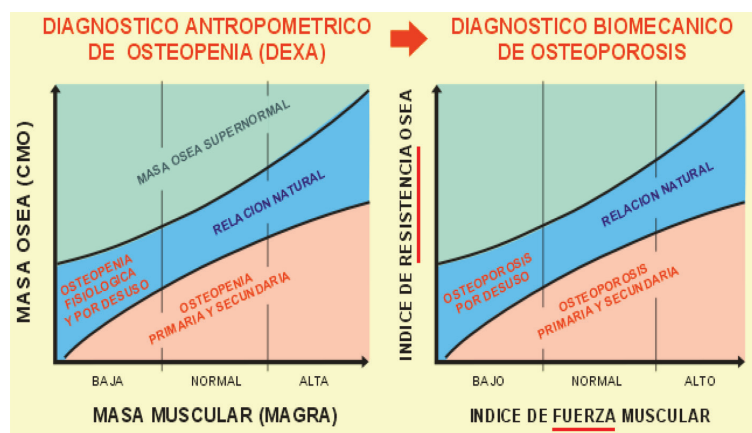


Figura 7. Izquierda: aplicación de las relaciones densitométricas determinadas según la figura 6 al diagnóstico diferencial entre osteopenias 'fisiológicas' o 'por desuso' (mecánicas) y 'primarias' o 'secundarias' (metabólicas). Derecha: contraste de lo anterior con una determinación tomográfica de la relación h/m según indicadores tomográficos de resistencia ósea y de fuerza muscular (no de masa densitométrica), que extendería esa diferenciación a las osteoporosis del mismo tipo.^{12,44}

hábitos rurales (R) o urbanos (U) demostró: 1) la correspondencia biomecánica entre la fuerza del puño (y) y la MM(x), independiente del sexo y de la condición R/U, y 2) la asociación también biomecánica entre el CMO (y) y la fuerza del puño (x), con ordenadas más altas para hombres que para mujeres, y también mayores para R que para U en hombres y mujeres pre-MP, pero no post-MP. Esto verificó que la masa ósea no solo depende de la masa, sino también de la fuerza de la

musculatura regional y del uso que se hace de ella (input del mecanostato), y que esta relación es hormono-dependiente (setpoint del sistema).**

El uso de pQCT, más adecuado que el de DXA para analizar las relaciones biomecánicas h/m (Figura 7, der.), fue aplicado en for-

* Premio Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2016

** Premio Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2017



Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

ma pionera por el CEMFoC, que fue considerado un centro de referencia por ofrecer un conjunto original de bases racionales para su interpretación.^{4,5,11,40-47,57} Entre otros estudios, demostramos que los indicadores óseos de calidad del diseño y de resistencia están más fuertemente determinados por factores mecánicos, como la fuerza muscular regional (estimada por el área muscular de corte del scan) y la longitud de la palanca ósea, que por el peso, la talla o la edad. Además, verificamos que la vCtD, solo sensible a la edad de menopausia, sería un factor *determinante* de la resistencia ósea, antes que una variable *determinada* por los confundidores analizados.^{58*} También efectuamos una descripción tomográfica integral (cortes cada 5% de longitud) de la tibia humana en hombres y mujeres sanos de hábitos sedentarios.^{59**} Demostramos así la progresión de la adaptación del hueso a la compresión, de uniaxial a biaxial del tobillo a la rodilla, y la adaptación a la flexión y a la torsión hacia la mediodiáfisis, y que esta última propiedad crece con el grado de ajuste de las relaciones d/c determinadas en cada sitio. Otros estudios similares en corredores entrenados mostraron mejoras en la geometría diafisaria (MI), con impacto positivo sobre la resistencia ósea (BSI).^{38,60-62***} En contraste, la inmovilización prolongada deterioró la masa ósea tibial, con variación temprana de los indicadores metabólicos,⁶³ alterando progresivamente la estructura trabecular y el diseño diafisario (MI) en forma recuperable⁶⁴ y con alta especificidad de sitio. De modo que sus efectos no fueron exactamente simétricos respecto de aquellos ejercidos por la sobreestimulación mecánica del mismo hueso.^{65,66}

La dinamometría (fuerza del puño para miembros superiores, plataforma de piso para inferiores) complementó esta informa-

ción con datos genuinos de fuerza muscular, porque puede calcular la fuerza efectivamente ejercida sobre un hueso dado en esfuerzos fisiológicos máximos. Sabiendo que el estrés específico del tejido mineralizado óseo es de 180 MPa (18 kg/mm²), se puede estimar cuánta masa mineralizada (CMO) *debería contener* una rodaja ósea típica (p. ej., la diáfisis tibial a un 14% de su altura, que soporta casi únicamente compresión uniaxial) en un individuo determinado, para resistir una carga X veces superior sin fracturarse (CMO mínimo *necesario* para alcanzar un *factor de seguridad* de X). Entonces, determinando por pQCT el CMO *real* del individuo en ese sitio, se puede calcular, sobre la base de la proporción entre este y el CMO teóricamente necesario calculado antes, qué porcentaje de ese factor de seguridad está cubierto, empleando solamente datos del mismo sujeto (Figura 8). Este procedimiento provee un indicador no invasivo ideal para *evaluar la fragilidad ósea* en forma *direccional*, dato esencial para diagnosticar osteoporosis.

2. Osteología Clínica (¿Qué significan las relaciones hueso/músculo? ¿Pueden evaluarse?)

Aplicaciones del análisis original de las relaciones antropométricas hueso-músculo (DXA). En 208 niños afectados por el desastre de Chernobyl que fueron tiroparatiroidectomizados por carcinoma tiroideo, demostramos una interacción negativa de la fosfatemia sobre la proporcionalidad h/m, como primera referencia de un diagnóstico de osteopenia 'metabólica' aplicando los Z-scores desarrollados.⁶⁷ En bailarinas de ballet del Teatro Colón de Buenos Aires con extrema delgadez e hipertrofia muscular, los Z-scores de la relación h/m se redujeron en proporción con la calciuria, sugiriendo una dependencia estrogénica del fenómeno (datos de la Dra. Drnovsek, Hospital Ramos Mejía, Bs. As.). En mujeres obesas hiperinsulinémicas euglicémicas demostramos la asociación de valores altos de MM con bajos Z-scores

* Premio Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2014

** Premios Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2008 y 2010

*** Premio Dr Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2012

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

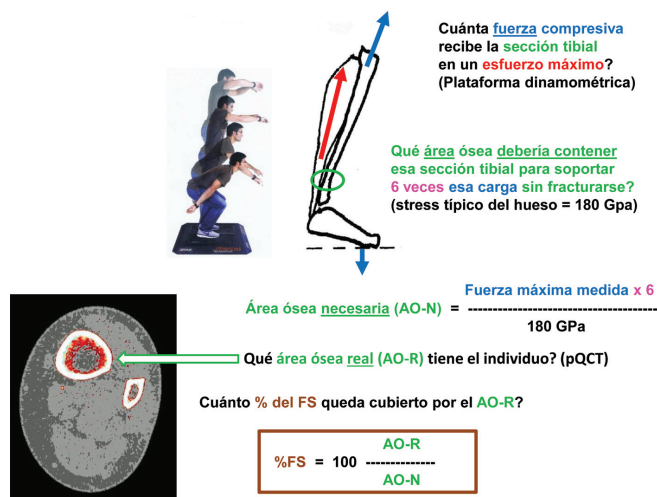


Figura 8. Cálculo de la cobertura porcentual del 'factor de seguridad' a partir de la masa mineralizada (contenido mineral óseo, CMO) determinada por pQCT al 14% de altura tibial (sitio cortical que soporta compresión uniaxial casi pura), respecto de la necesaria para soportar 6 veces el valor de la carga compresiva producida por un esfuerzo fisiológico máximo (salto a máxima altura) determinada dinamométricamente.

h/m, en función del BMI, la hiperinsulinemia y el índice HOMA.* En hombres y mujeres panhipopituitarios encontramos valores normales de Z-scores h/m tanto antes como después del tratamiento con rhGH, evidenciando efectos paralelos de la GH sobre ambos efectores, óseo y muscular (datos del Grupo KIM, Bs. As.). En mujeres post-MP demostramos que valores bajos de ambas variables, CMO y MM, se asocian con una mayor incidencia de fracturas 'osteoporóticas', especialmente de cadera, respecto de las que tienen reducido solo uno de ellos.⁶⁸

Aplicaciones del análisis original de las relaciones biomecánicas hueso/músculo (QCT, pQCT). Estas relaciones se verificaron en varias circunstancias diferentes. Demostramos que el CMO y la vDMO de los cuerpos vertebrales (QCT) y el ángulo radiográfico de Cobb correlacionan significativamente tanto entre sí como con el área seccional de

los músculos periespinales, con pendientes decrecientes con el tiempo de menopausia.* Y en pacientes celíacos demostramos la interacción de factores metabólicos (no-mecánicos) con la determinación biomecánica de la estructura ósea y un dimorfismo sexual de los efectos óseos de la enfermedad.^{69**} En los pacientes dializados referidos antes, el deterioro óseo cortical fue prevenido significativamente por su grado de actividad física. En niños con osteogénesis imperfecta encontramos conservadas las asociaciones naturales de diferentes propiedades óseas, entre sí y con el grado estimado de estimulación mecánica (score de actividad), sugiriendo que el *mecanostato* permanecería activo en estos pacientes. Eso justificaría la indicación de tratamientos fisiátricos controlados, dirigidos a mejorar la resistencia ósea.^{***}

* Premio Dr. Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2001

* Premio International Congress of Radiology, Roma, 2000

** Premios SAO, Bs. As., 2000, y Alge-Solway, Lima, 2001

*** Premio SIBOMM a la Investigación Clínica, Quito, 2003



Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

DERIVACIONES PRÁCTICAS (¿Qué son realmente las osteopenias y las osteoporosis?)

La tabla 1 muestra las posibilidades diagnósticas no invasivas de las dos técnicas absorciométricas más difundidas (DXA y pQCT)

en relación con lo antedicho. La importancia de los desarrollos originales descriptos para interpretar cualquier osteopatía fragilizante puede apreciarse integralmente, si se tiene en cuenta la secuencia de criterios que ellos contribuyeron a establecer, esquematizada en la figura 9:

Tabla 1. Posibilidades técnicas de las dos metodologías absorciométricas más difundidas: DXA y pQCT, para determinar las variables y propiedades óseas y musculares referidas.

QUÉ SE PUEDE ESTIMAR, CON QUÉ RECURSO, Y QUÉ NO SE PUEDE							
	Cantidad de mineral contenida en el hueso	Cantidad de 'masa ósea mineralizada'	'Calidad' del tejido	Diseño del hueso	Resistencia a la fractura	Estado del mecanostato	Relación h/m (osteopenia 'metabólica' o 'mecánica')
					Compresión	Otras	
DXA	Proyección (areal)	-	-	-	?	-	'Masa/masa' (cuerpo entero)
pQCT	Rodaja (volumétrica)	-	Rigidez (vCtD) solamente	Perímetros CtTh MIs	Área ó CMO cortical, vDMO trabecular	BSIs SSIs BR, SF	Relación d/c(rodaja)

Abreviaturas: h/m: Hueso/músculo, vCtD: Densidad mineral volumétrica cortical, CtTh: Espesor cortical, MIs: Momentos de inercia seccionales (para flexión y torsión), BSIs *Bone Strength Indices* (índices de resistencia ósea – para flexión y torsión), SSIs: *Stress Strength Index* (índice de stress y resistencia – para torsión), BR: *Buckling ratio* (inverso a la resistencia a la flexión por compresión axial), SF: *Safety factor*: Factor de seguridad (relación entre hueso presente y hueso necesario), d/c: Distribución (MI, y) / calidad (vCtD, x).

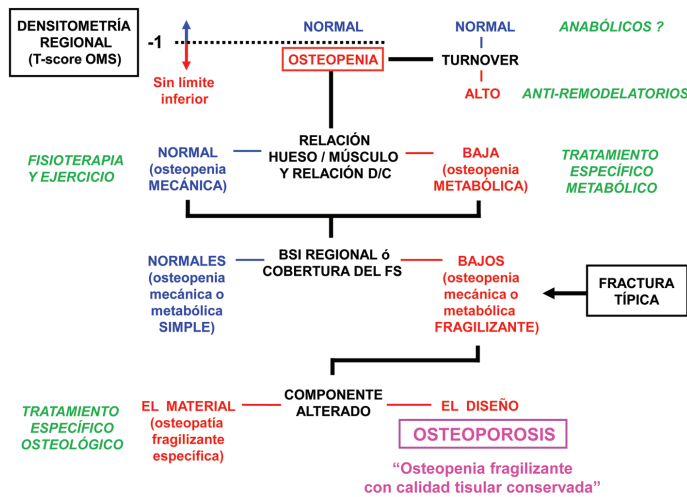


Figura 9. Algoritmo diagnóstico propuesto como ideal para osteopenias y osteoporosis, según los criterios expuestos. 'Osteopenia' es un diagnóstico densitométrico que puede expresarse en *T-scores* de DMO, *sin límite inferior* referido al diagnóstico de osteoporosis. Los indicadores bioquímicos evaluarán la 'alta' o 'baja' actividad del *turnover*. La relación h/m sugerirá la etiología 'mecánica' o 'metabólica' del proceso. El *Z-score* de la relación tomográfica d/c (MI vs. vDMO cortical) evaluará el estado funcional del *meconostato* y detectará independientemente alteraciones de sus propiedades materiales (vDMO cortical) o geométricas (MI). El producto MI x vDMO cortical = *Bone Strength Index* (BSI) evaluará su resistencia a la fractura, y el nivel de cobertura del factor de seguridad (FS) calificará su riesgo de fracturarse (dato innecesario si el paciente presenta ya una fractura osteoporótica). Solo verificando el carácter 'fragilizante' de la osteopenia corresponderá establecer si su causa es una alteración definida del material mineralizado (*osteopatía específica*) o de su diseño (en cuyo caso, y *solo en ese caso*, se podrá establecer el diagnóstico de *osteoporosis*). El espacio entre los recuadros 'Osteopenia' y 'Osteoporosis' expresa la enorme diferencia conceptual y física que separa ambos diagnósticos. En *italica*: (en verde) se indican los tratamientos genéricos clásicos de los trastornos establecidos.

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

1. Las *osteopenias* son deterioros *antropométricos* de la masa ósea mineralizada, cuya calidad remanente es normal, que deben diagnosticarse por DXA según los *Z-scores* de CMO recomendados por la OMS, *sin contemplar su límite inferior para el diagnóstico de osteoporosis*.

2. Las *osteoporosis* son trastornos *biomecánicos* (*fragilidades* óseas derivadas de osteopenias), para cuyo diagnóstico (que no puede efectuarse por DXA) debe evaluarse necesariamente la resistencia ósea en forma direccional respecto de la forma de producción de la fractura que se desea prevenir.

3. La resistencia de un hueso solo puede evaluarse determinando sus propiedades materiales y geométricas en forma direccional y calculando el correspondiente BSI.

4. La naturaleza de la fragilidad de un hueso solo puede determinarse comparando sus propiedades materiales y geométricas y analizando sus asociaciones mutuas (relaciones d/c) para conocer el estado funcional del *mecanostato*.

5. No tiene sentido determinar la resistencia de un hueso sin asociarla a la fuerza efectiva de la musculatura que lo afecta (relaciones h/m determinadas por DXA o pQCT), para determinar la naturaleza 'mecánica' o 'metabólica' de su problema y definir su tratamiento, y de ninguna manera puede hacerse comparándolo con huesos de otros individuos, similares o más jóvenes.

6. El tratamiento adecuado de una osteopenia u osteoporosis debe incluir *siempre* ejercicios direccionalmente indicados, y solo *eventualmente* agentes *anti-remodelatorios* (no 'antirresortivos') preventivos, únicamente en presencia de remodelación aumentada con balance de masa negativo; o bien, *promodelatorios* (no 'anabólicos') curativos, cuando la conectividad del tejido no está demasiado deteriorada, prefiriendo en ambos casos los fármacos que ejercen efectos positivos sobre los osteocitos.

7. Para monitorear la evolución del tratamiento de cualquier osteoporosis es necesari-

rio determinar el estado y el balance de masa del remodelado (evaluado empleando DXA de cuerpo entero) y las propiedades materiales y geométricas óseas, en función de todas las relaciones anteriores (ninguna de las cuales es evaluable empleando DXA).

La figura 9 expresa las grandes diferencias que existen entre los conceptos y los diagnósticos de osteopenias y osteoporosis, según las ideas expuestas en esta recopilación.

PERSPECTIVAS DE DESARROLLO DE NUEVAS IDEAS (¿El mecanostato es tan elemental como lo cuentan, o puede ser aún más versátil?)

Los hallazgos referidos constituyeron una fuente inagotable de nuevas hipótesis y ampliaron considerablemente el campo para su investigación.

Entre otros desarrollos recientes, hemos demostrado que el peroné humano, muy poco estudiado por otros, es un hueso biomecánicamente complicado, cuyas características pueden poner a prueba la concepción actual del control *mecanostático* de la estructura ósea. En contraste con la de la tibia,^{38,59,62,65} la estructura cortical peronea es insensible a la inmovilización crónica.⁶⁶ De hecho, el peroné presenta cinco regiones aparentemente adaptadas a diferentes modos de deformación⁷⁰ y responde al entrenamiento crónico en carrera *flexibilizándose*, en vez de rigidizarse, hacia el centro de sus mitades proximal y distal, aunque rigidizándose hacia el extremo distal.* Estas curiosas respuestas parecen congruentes 1) en la mitad proximal, con la necesidad de almacenar energía elástica de las contracciones musculares involucradas en el salto, 2) en la mitad distal, con la conveniencia de facilitar la expansión de la mortaja articular tibioperonea para optimizar la movilidad del pie y 3) hacia el extremo distal, con la exigencia de mejorar la resistencia a la flexión/torsión, que es la más crítica en el hombre. En contraste con lo

* (Premio Dr. Günther Fromm a la Investigación Clínica, AAOMM, 2017)



observado en los corredores y en entrenados en fútbol, el peroné se *rigidiza* proximalmente, en proporción con la fuerza de la musculatura peronea que rota externamente el pie, aunque igualmente se refuerza en su extremo distal. Este particular comportamiento sugiere, por un lado, una *adaptabilidad variable* del hueso a distintas necesidades a lo largo de su diáfisis, que, para ciertos cuadrúpedos corredores (gacelas en el primer caso; leopardos, en el segundo), posee amplias connotaciones selectivas respecto de funciones totalmente diferentes, *independientemente de la protección regional del hueso contra la fractura*. Si así fuera, en ciertas regiones óseas poco propensas naturalmente a fracturarse, los osteocitos humanos podrían someter su funcionamiento a la actividad de genes ancestrales, que podrían reprimirse/desreprimirse en función de una estimulación mecánica específicamente orientada y suficientemente intensa y duradera, tal vez de distinta forma en diferentes huesos. Este juego funcional priorizaría funciones de alta connotación selectiva para especies filogenéticamente no muy lejanas, aun en desmedro de la resistencia local a la fractura. Varias evidencias citomorfológicas refuerzan esta idea.

Esta nueva concepción de la funcionalidad del *mecanostato* apoyaría en forma original el desarrollo de planes de ejercicios direccionalmente orientados a adaptar la estructura de algunos huesos osteopénicos al logro de un factor de seguridad adecuado. Esto permitiría no solo prevenir fracturas en la dirección seleccionada, sino también desafiar el concepto mismo de *osteoporosis* desde el punto de vista biomecánico.

COLOFÓN

Por sobre cualquier otra característica, estas investigaciones intentaron siempre fundamentar una idea general: “Antes que tratar de interpretar una enfermedad basándose solamente en nociones académicas clásicas, para posicionar estadística o epidemiológicamente

al paciente, y luego tratarlo esquemáticamente para incluirlo en los porcentajes de ‘respondedores’ o ‘no respondedores’ a la terapia, conviene contemplar tanto al sujeto estudiado como a su enfermedad en un contexto biológico integrado a nivel individual, con derivaciones diversas y complejas, encarando su tratamiento en forma funcional y dinámica”. Esta diferencia, a nuestro criterio, distinguiría un fármaco-terapeuta de un médico.

RECONOCIMIENTOS

Todos los trabajos referidos fueron continuamente apoyados por subsidios (PIP’s, PICT’s) de la Universidad Nacional de Rosario (UNR), de la ANPCyT (FonCyT, SeCyT-MinCyT) y del CONICET. Los tres miembros del CEMFoC son investigadores del CONICET y JLF lo es también del Consejo de Investigaciones de la UNR (CIUNR).

Muchos de nuestros trabajos fueron ejecutados en colaboración con investigadores de instituciones académicas e industriales nacionales (Facultad de Medicina, UNR; Facultades de Odontología y de Veterinaria, UBA; Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata; CUADI, Instituto Universitario del Gran Rosario -IUGR-, Rosario); Fundación de Investigaciones Metabólicas -FIM- de Bs.As.; Laboratorios Gador SA, Bs.As.; Hospitales Provincial del Centenario de Rosario, y Udaondo y Garrahan de Bs.As., y otras); latinoamericanas (UNAM y Hospital Infantil Federico Gómez, México; Universidad Metropolitana de Barranquilla, Colombia; Eli Lilly-LA); norteamericanas (MSD, Univ de Utah, Eli Lilly Co), europeas (Universität Würzburg, Würzburg, German Aerospace Agency (DLR), Colonia, y Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Alemania; Manchester Metropolitan University, UK; Sandoz, Basilea, Suiza; Center of Thyroid Cancer, Minsk, Bielorrusia; Univ Primorska, Koper, Eslovenia) y australianas (Childrens’ Hospital, Westmead). Además, su contenido fue discutido con especialistas y expertos en seminarios y presentaciones invitadas en

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

Phoenix, Filadelfia, Clearwater (USA), Varne-münde, Bad-Liebenzell (Alemania), Ipswich (UK), Oporto (Portugal), Cerdeña (Italia), Santorini, Delfos, Porto-Heli (Grecia), Eilat (Israel) y Takamatsu (Japón); en las universidades de California (UCSF), Utah, Creighton (USA), Ulm, Giessen (Alemania), Leiden (Holanda) y Niigata (Japón); en los Hospitales Lariboisière (París) y Pomnik (Varsovia), y en más de 350 presentaciones fuera de Iberoamérica, principalmente en reuniones de ASBMR, ISMNI, IBMS (antes IC-CRH), IOF, ECTS, International Society of Bone Morphometry, 'Bone Densitometry Workshops',

'Workshops on Bisphosphonates', y especialmente en los 'Sun Valley Workshops on Hard Tissue Biology' (Idaho, USA).

Los trabajos de otros autores que discuten la interpretación de nuestros hallazgos (no contemplados por simplicidad) están referidos en nuestras publicaciones citadas.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: agosto 2017.

Aceptado: octubre 2017.

Referencias

1. Ferretti JL, Spiaggi E, Capozza R, Cointry G, Zanchetta J. Interrelationships between geometric and mechanical properties of long bones from three rodent species with very different biomass. Phylogenetic implications. *J Bone Miner Res* 1992;7(S2):423-25.
2. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Montuori E, Zanchetta J. Determination of femur structural properties by geometric and material variables as a function of body weight in rats. *Bone* 1993;14:265-70.
3. Ferretti JL, Capozza R, Mondelo N, Zanchetta J. Interrelationships between densitometrical, geometric and mechanical properties of rat femurs. Inferences concerning the mechanical regulation of bone modeling. *J Bone Miner Res* 1993;8:1389-96.
4. Ferretti JL. Perspectives of pQCT technology associated to biomechanical studies in skeletal research employing rat models. *Bone* 1995;17(4S):353-64.
5. Ferretti JL, Frost HM, Gasser J, High W, Jee WSS, Mosekilde L. On osteoporosis research: Its focus and some insights from a new paradigm. *Calcif Tissue Int* 1995;57:399-404.
6. Di Masso R, Font M, Capozza R, Detarsio G, Sosa F, Ferretti JL. Long-bone biomechanics in mice selected for body conformation. *Bone* 1997;20:539-45.
7. Scheinsohn V, Ferretti JL. The mechanical properties of bone materials in relation to the design and function of prehistoric tools from Tierra del Fuego (Argentina). *J Archaeol Sci* 1995;22:711-7.
8. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. En: Genant H, Guglielmi G, Jergas M (eds). *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Berlín:Springer, 1997, p.143-61.
9. Ferretti JL, Schiessl H, Frost HM. On new opportunities for absorptiometry. *J Clin Densitom* 1998;1:41-53.
10. 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.
11. Ferretti JL, Frost, HM. Osteopenias and osteoporoses. Muscle-bone intractions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk. En: An YH (ed). *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. Boca Raton (FL):CRC Press, 2002, p. 203-17.
12. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone inte-



Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

- ractions, osteopenias and osteoporosis. *Mech Ageing Devel* 2003;124:269-79.
13. Ferretti JL. Noninvasive assessment of bone architecture and biomechanical properties in animals and humans employing pQCT technology. *J Jap Soc Bone Morphom* 1997;7:15-25.
 14. Roldán E, Ferretti JL. How do anti-osteoporotic agents prevent fractures? *Bone* 2000;26:393-6.
 15. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR. Why does a bone break. *Arch Osteopor* 2012;7(S1):128-9.
 16. Ferretti JL, Tessaro R, Delgado C, Bozzini CE, Alippi R, Barceló A. Biomechanical performance of diaphyseal shafts and bone tissue of femurs from protein-restricted rats. *Bone Miner* 1988;4:329-41.
 17. Alippi RM, Meta MD, Bozzini C, Olivera MI, Ferretti JL, Bozzini CE. Dynamics and recovery of morphometrical variables and pQCT-derived cortical bone properties after a short-term protein restriction in maturing rats. *Growth Devel Aging* 2001;65:67-72.
 18. Ferretti JL, Audisio E, Tessaro R, Galassi C, Masoni A, Puche RC. Effects of cholecalciferol, 25(HO)-cholecalciferol and 1,25-(HO)₂-cholecalciferol on the mechanical properties of femurs of rachitic chicks fed a P-deficient diet. *Nutr Rep Int* 1984;29:213-16.
 19. Audisio E, Ostera D, García Véscovi E, Ferretti JL. Dose-response curves of cholecalciferol effects on biomechanical properties of rachitic chick femurs. *Nutr Rep Int* 1985;32:1139-44.
 20. Feldman S, Cointry G, 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.
 21. Cointry G, Capozza R, Negri A, Ferretti JL. Biomechanical impact of aluminum accumulation in rat cortical bone. *J Bone Miner Metab* 2005;23:15-23.
 22. Álvarez-Lloret P, Fernández J, Molinuevo M, et al. Multi-scale approach for the evaluation of bone mineralization in strontium ranelate-treated diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 2018, doi: org/10.1007/s12011-018-1322-1.
 23. Ferretti JL, Tessaro R, Audisio E, Galassi C. Long-term effects of high or low Ca intakes and of lack of parathyroid function on rat femur biomechanics. *Calcif Tissue Int* 1985;37:608-12.
 24. Capozza R, Ferretti JL, Ma Y, Meta M, Alippi R, Zanchetta J. Tomographic (pQCT) and biomechanical effects of hPTH(1-38) on chronically immobilized or overloaded rat femurs. *Bone* 1995;17(4S):233-9.
 25. Ma Y, Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Alippi R, Jee WSS. Effects of on/off anabolic hPTH and remodeling inhibitors on metaphyseal bone of immobilized rat femurs. Tomographical (pQCT) description and correlation with histomorphometric changes in tibial cancellous bone. *Bone* 1995;17(4S):321-8.
 26. Ferretti JL, Vázquez S, Delgado C, Capozza R, Cointry G. Biphasic dose-response curves of cortisol effects on rat diaphyseal bone biomechanics. *Calcif Tissue Int* 1992;50:49-54.
 27. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, Delgado C, Zanchetta J. Monophasic dose-response curves of betamethasone on geometric and mechanical properties of femur diaphyses in growing rats. *Bone* 1995;16:103-8.
 28. Ferretti JL, Gaffuri O, Capozza R, 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.
 29. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, Montuori E, Roldán E, Pérez Lloret A. Biomechanical effects of the full range of useful doses of APD on femur diaphyses and cortical bone tissue in rats. *Bone Miner* 1990;11:111-22.
 30. Ferretti JL, Delgado C, Capozza R, Cointry G, Roldán E, Pérez-Lloret A. Protective effects of disodium etidronate and pamidronate against the biomechanical repercussion of beta-methasone-induced osteopenia in growing rat femurs. *Bone Miner* 1993;20:265-76.
 31. Ferretti JL, Mondelo N, Capozza R, 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(4S):285-93.

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

32. Cointry G, Mondelo N, Zanchetta J, Montuori E, Ferretti JL. Intravenous olpadronate restores ovariectomy-affected bone strength. A mechanical, densitometric and tomographic (pQCT) study. *Bone* 1995;17(4S):373-8.
33. Ferretti JL. Effects of bisphosphonates on bone biomechanics. En: Bijvoet OLM, Canfield R, Fleisch H, Russell RGG (eds). *Bisphosphonate on Bones*. Amsterdam: Elsevier, 1995, p. 211-29.
34. Papapoulos S, Ferretti JL, Labriola R, Mondelo N, Roldán E. Bone mass anabolic composition (Patent family). WO 96/19998, *Int Patent Office*, La Haya (Holanda), 1996.
35. Roldán EJ, Pérez Lloret A, Ferretti JL. Olpadronate: a new amino-bisphosphonate for the treatment of medical osteopathies. *Expert Opin Invest Drugs* 1998;7:1521-8.
36. Capozza R, Mondelo N, Reina P, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Cointry G. 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.
37. Cointry G, Capozza R, Chiappe MA, Feldman S, Reina P, Ferretti JL. Novel experimental effects on bone material's properties and the pre- and post-yield behavior of bones may be independent of bone mineralization. *J Bone Miner Metab* 2005;23(S):30-5.
38. Capozza R, Rittweger J, Reina P, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Cointry G. 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.
39. 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.
40. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J. Noninvasive bone strength indices as analyzed by peripheral quantitative computed tomography. En: Schönau E (ed). *Paediatric Osteology*. Berlin: Elsevier, 1996, p. 141-6.
41. Ferretti JL. Peripheral quantitative computed tomography (pQCT) for evaluating structural and mechanical properties of small bone. In: An YH, Draughn R (eds). *Mechanical Testing of Bone and the Bone-Implant Interface*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1999, p. 386-406.
42. Ferretti JL, Capozza RF, Cointry G, Capiglioli R, Roldán E, Zanchetta J. Densitometric and tomographic analyses of musculoskeletal interactions in humans. *J Musculoskel Neuron Interact* 2000;1:31-34.
43. Ferretti JL, Cointry G, Capozza RF, Capiglioli 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.
44. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength. En: An YH (ed). *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. Boca Raton (FL):CRC Press, 2002, p. 145-67.
45. Cointry G, Capozza R, Negri A, Roldán E, Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004;4:1-11.
46. Rittweger J, Ferretti JL. Imaging mechanical muscle-bone relationships. How to see the invisible. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2014;14:29-40.
47. Ireland A, Ferretti JL, Rittweger J. Imaging of the muscle-bone relationship. *J Curr Osteopor Rep* 2014;12:486-95.
48. 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* 2014;14:29-40.
49. Schneider P, Reiners C, Cointry G, Capozza R, Ferretti JL. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteopor Int* 2001;12:639-46.
50. Zanchetta J, Bogado C, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human



Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

- parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:539-43.
51. Roldán E, Capiglióni R, Capozza RF, Cointry G, Ferretti JL. Postmenopausal changes in the distribution of the volumetric BMD of cortical bone. A pQCT study of the human leg. *J Musculoskel Neuron Interact* 2001;2:157-62.
 52. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, Willnecker J, Wilhelm G. The role of muscles in the mechanical adaptation of bone. En: *Advances in Osteoporosis*, Ser 1: 53-62, 1998.
 53. Ferretti JL, Capozza R, Cointry G, García S, Plotkin H, Zanchetta J. 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.
 54. Capozza R, Cointry G, 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 postmenopausal women. *Bone* 2004;35:283-95.
 55. Cure-Cure C, Capozza R, Cointry G, Meta M, Cure-Ramírez P, Ferretti JL. 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.
 56. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Zanchetta JR. Dual-energy X-ray absorptiometry. En: Pready VR, Peters TJ (eds). *Skeletal Muscle: Pathology, Diagnosis and Management of Disease*. London: Greenwich Medical, 2001, p. 451-8.
 57. Cointry G, Capozza R, Feldman S, Reina PO, Cure-Cure C, Ferretti JL. Absorptiometric assessment of muscle-bone relationships in humans. Reference, validation, and application studies. *J Bone Miner Metab* 2005;23(S):109-14.
 58. Reina P, Cointry GR, Nocciolino L, Feldman S, Ferretti JL, Capozza R. Analysis of the independent power of age-related, anthropometric and mechanical factors as determinants of the structure of radius and tibia in normal adults. *J Musculoskel Neuron Interact* 2015;15:10-22.
 59. Capozza RF, Feldman S, Mortarino P, Reina PS, Ferretti JL, Cointry GR. Structural analysis of the human tibia by tomographic (pQCT) serial scans. *J Anat* 2010;216:470-81.
 60. Wilks DC, Winwood K, Gilliver S, Sun L, Gutwasser C, Ferretti JL. Bone mass and geometry of the tibia and the radius of Master sprinters, middle and long-distance runners, race-walkers, and sedentary control participants. *Bone* 2009;45:91-7.
 61. Wilks DC, Winwood K, Ferretti JL, Sargeant A, Felsenberg D, Rittweger J. Age-dependency of bone mass and geometry. A pQCT study on male and female master sprinters, middle and long-distance runners, race-walkers and sedentary people. *J Musculoskel Neuron Interact* 2009;9:236-46.
 62. Feldman S, Capozza R, Reina P, Ferretti JL, Rittweger J, Cointry G. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. *Med Sci Sports Exerc* 2012;44:1580-8.
 63. Buehlmeier J, Frings-Meuthen P, Ferretti JL, et al. Markers of bone metabolism during 14 days of bed rest in young and older men. *J Musculoskel Neuron Interact* 2017;17:399-408.
 64. Rittweger J, Felsenberg D, Ferretti JL, et al. 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.
 65. Rittweger J, Goosey-Tolfrey V, Cointry G, Ferretti JL. Structural analysis of the human tibia in men with spinal cord injury by tomographic (pQCT) serial scans. *Bone* 2010;47:511-8.
 66. Ireland A, Capozza R, Cointry G, Nocciolino L, Ferretti JL, Rittweger J. Meagre effects of disuse on the human fibula are not explained by bone size or geometry. *Osteopor Int* 2017;28:633-41.
 67. Schneider P, Biko J, Reiners C, Capozza R, Cointry G, Ferretti JL. Impact of parathyroid status and Ca and vitamin-D supplementation on bone mass and muscle-bone relationships in 208 Belarussian children after thyro-parathyroidectomy because of thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2004;112:444-50.

Ferretti J.L., et al.: De la osteología a la osteomiología

68. Capozza RF, Cure-Cure C, Cointry GR, Cure P, Rittweger J, Ferretti JL. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause. *Menopause* 2008;15: 1-9.
69. Ferretti JL, Mazure R, Tanoue P, et al. Analysis of the structure and strength of bones in celiac disease patients. *Amer J Gastroenterol* 2003;98:382-90.
70. Cointry GR, Nocciolino L, Ireland A, Ferretti JL, Rittweger J, Capozza RF. Structural differences in cortical properties between upper and lower human fibula as described by pQCT serial scans. *Bone* 2016;90:185-94.