



ACTUALIZACIONES / Reviews

COOPERACIÓN BIOFÍSICO-BIOQUÍMICA EN EL CONTROL DIRECCIONAL DE LA “CALIDAD ESTRUCTURAL” ÓSEA (RESISTENCIA A LA FRACTURA)

Ricardo Francisco Capozza, Laura Marcela Nocciolino, Gustavo Roberto Cointry, José Luis Ferretti *

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

Resumen

Parece natural que el desarrollo de la estructura resistiva de los huesos resulte de simples procesos aditivos/sustractivos de material duro, con balances positivos o negativos dependientes de una adecuada nutrición/insolación, sin necesidad de aludir a mecanismos que orienten esos procesos en el espacio. La misma explicación se aplicó a los efectos de todos los agentes osteoactivos. Esta concepción errónea ha afectado la interpretación, el diagnóstico y el tratamiento de las osteopatías fragilizantes durante más de 4 décadas. Los procesos referidos resultan todos de reacciones *bioquímicas* (sistémicas, no direccionales), pero también están orientados en el espacio por otros factores, *biofísicos* (vectoriales, direccionales), que determinan la eficacia mecánica de los huesos, cuya comprensión es fundamental para el clínico. Cuatro factores han contribuido, entre otros, a esta confusión: el sentido común, la sucesión de algunas novedades osteológicas trascendentes, la dificultad para analizar la organización biológica de los esqueletos respetando los “niveles de complejidad estructural” clásicos en Biología, y determinantes de orden económico. Este artículo pretende contribuir a vencer esas dificultades interpretativas, apoyado por algunos avances recientes que evidencian la participación de los osteocitos como elementos “primarios” de la transducción biofísico-bioquímica en el control biomecánico *direccional* de las propiedades mecánicas óseas.

Palabras clave: biomecánica ósea, osteocitos, mecanostato óseo, osteoporosis, osteopatías fragilizantes.

Summary

BIOPHYSICAL-BIOCHEMICAL COOPERATION IN THE DIRECTIONAL CONTROL OF BONE “STRUCTURAL QUALITY”

The development of bones’ structural properties has been conceived traditionally as resulting from mere additions or losses of mineralized tissue, with negative/positive balances determined by biochemical (systemic) factors, regardless of any biophysical (directional) factor that could orient spatially those processes as required for achieving a stiff/strong structure. That misleading conception has disturbed the interpretation of bone-weakening diseases by clinicians during more than 4 decades, as determined by diverse confounders, chiefly, 1. common sense, 2. a particular historical order in knowledge acquisition in Osteology, 3. the difficult interpretation of abstract concepts like the biological “levels of complexity”, and 4. economical factors. This article aims to cope with those difficulties, in a didactical way. The exposed arguments are supported by some recent developments in Osteology that are affording growing evidence of the crucial role of osteocytes as “primary” elements in the process of biophysical-biochemical transduc-

* Correo electrónico: jlferretti@arnet.com.ar

tion involved in the directional (biomechanical) control of the mechanical properties of bones.

Key words: bone biomechanics, osteocytes, bone mechanostat, osteoporosis, bone-weakening diseases.

Recuerdo haberle preguntado una vez a mi maestra cómo se las compone el esqueleto de un nene para crecer dentro del cuerpo, hasta la adultez. Me contestó: "Igual que una plantita crece regándola diariamente, un niño también crece, si come lo que necesita, junto con su esqueleto, que lo sostiene como una percha". Todavía recuerdo esa respuesta como una "gran verdad", de esas que permiten comprenderlo todo. Luego, tras estudiar algo de Biología Sistemática,¹⁻⁷ advertí que habría sido imaginada por la maestra para disimular una inocente ignorancia.

J. L. F.

Esa clase de ignorancia, compartida por muchos profesionales, puede considerarse "inocente", porque está inducida por cuatro cómplices poderosos: 1) el sentido común; 2) la novedad; 3) el concepto de "niveles de complejidad" y 4) la Economía. Este artículo analizará cómo esos factores han obstaculizado el conocimiento osteológico moderno, y cómo el control de la "calidad ósea" integra estímulos biofísicos y respuestas bioquímicas.

A. LOS "CUATRO CÓMPLICES" DE LA IGNORANCIA

1. El sentido común

En un almácigo de cebada, bien regado e iluminado artificialmente desde arriba, las plantitas crecerán verticalmente, simulando un felpudo. Pero, moviendo la iluminación a un costado, se desviarán todas, como "peinadas" hacia allí. Iluminándolas luego desde otro lado, las plantitas ya anguladas se doblarán nuevamente, pero hacia el nuevo costado, como dibujando un símbolo de "camino sinuoso". ¿Tenía razón la maestra?

En nuestra Patagonia, donde sopla viento

fuerte predominantemente del Sudoeste, muchos árboles crecen desviados en ese sentido, y su tallo tiene una sección elíptica, con el diámetro mayor igualmente orientado, "oponiéndose" a esa deformación. Además, las nervaduras de cualquier hoja están dispuestas según lo requiere el sostén de su estructura fotosensible para exponerse óptimamente al sol. Aquí no intervienen la lluvia ni los nutrientes del terreno, sino la aptitud competitiva del árbol por la luz. El trazado de una trama trabecular, o el diseño diafisario de un hueso, ejemplifican el mismo caso con referencia a las cargas que deben soportar, *independientemente* de la nutrición o del metabolismo. Esta aparente contradicción al sentido común es fácil de aclarar.

"Direccionalidad": esa es la cuestión. Sin direccionalidad no hay orden,⁷ ni crecimiento "efectivo" de ninguna estructura biológica que soporte esfuerzos, como los meniscos, ligamentos, fascias y huesos. "Esfuerzo" significa *estrés* (= carga soportada por una estructura por unidad de área *transversal a su dirección*). Y el estrés soportado por cualquier estructura biológica portante, que cuantifica su eficacia mecánica, está biológicamente controlado en forma direccional, según fenómenos *biofísicos* y *bioquímicos*. Todas las manifestaciones vitales resultan exclusivamente de reacciones *bioquímicas*. Pero la determinación de la *direccionalidad* que otorga "utilidad" a esas estructuras depende críticamente de estímulos *físicos* (cargas, gradientes, campos, etc.) vehiculizados por vectores con puntos de aplicación, intensidad, *dirección* y *sentido*.

Ciertos procesos bioquímicos, como la formación de apatita a partir de P y Ca, o la cadena de reacciones que inicia el *Wnt*,⁸ igual que la glucogenólisis o la lipogénesis, *no* proceden hacia la izquierda o la derecha, ni hacia arriba o abajo, del sitio en el que ocurren. En cambio, la formación y la destrucción de hueso en una trama trabecular o en una corteza diafisaria, que constantemente adaptan su diseño al uso mecánico, *sí* ocurren predominantemente hacia la derecha o la izquierda, o hacia ade-



lante o atrás, orientadas naturalmente según las direcciones y los sentidos de los gradientes locales *biofísicos* de estrés. Técnicamente: los fenómenos *bioquímicos*, *no direccionales* (representables por magnitudes *escalares*, que no conllevan direccionalidad), *respetan la simetría del espacio*, en tanto los fenómenos *biofísicos*, *direccionales* (representables por magnitudes *vectoriales*, que implican necesariamente una direccionalidad), *rompen* esa simetría.⁷ Normalmente, los estímulos *biofísicos* son los únicos que pueden otorgarle direccionalidad a una estructura viviente resistiva a *niveles supramoleculares* de complejidad. En Osteología, esto constituye el determinante principal de la “calidad” ósea (propiedad eminentemente *directional*), tanto para el *individuo* portador del esqueleto frágil, como para el osteólogo que debe reforzarlo. Concretamente: *solo la Biofísica es capaz de orientar espacialmente a la Bioquímica, según lo requiera la Biología, a altos niveles de complejidad estructural*. Esta dualidad biofísica-bioquímica es importante, aunque un tanto ambigua, porque la (bio)química podría reducirse a la (bio)física de los intercambios electrónicos moleculares. Por todo esto, la adquisición aparentemente “automática” de la direccionalidad estructural de los huesos *no siempre resulta intuitiva*, y a veces corresponde dispensar la “ignorancia inocente” de los mecanismos subyacentes. De hecho, las siguientes situaciones evidencian que la *determinación biológica de esa direccionalidad* está siempre *mecánicamente orientada*:

a) La diferenciación de una célula mesenquimática embrionaria hacia una generadora de un tejido “duro” en particular, y no otro, depende de la forma de estimulación mecánica predominante en su entorno: si esta consiste en compresión, la célula diferenciada originará cartílago hialino, precursor de osificación endocondral; si el esfuerzo es de deslizamiento (*shear stress*), se originará tejido conectivo fibroso, precursor de osificación membranosa, mientras que la falta de estímulos mecánicos, o de una orientación preferencial de ellos, *in-*

hibirá la diferenciación celular hacia la producción de cualquier clase de cartílago/hueso.⁹

b) Durante la formación ósea, la direccionalidad de las fibras colágenas segregadas por los osteoblastos siempre respeta la orientación del estrés local predominante.^{10,11} Gracias a esta “orientación funcional interna”, el tejido “sólido” resiste mejor las cargas a lo largo que al través de sus fibras (“an-iso-tropía” - comportamiento desigual en distintas direcciones *a nivel de tejido*).⁷

c) En los centros de osificación de los huesos embrionarios, la velocidad de la sustitución de esponjosa primaria tramada por esponjosa secundaria lamelar, y la eficacia mecánica de su revestimiento concéntrico por tejido compacto lamelar durante el crecimiento en largo (modelación embrionaria del cortical), dependen de las direcciones y las intensidades de las deformaciones locales inducidas por el entorno mecánico.

d) En el esqueleto en crecimiento y adulto, el rediseño de las tramas trabeculares (remodelación en lagunas de Howship) y de las secciones diafisarias (“drifts” modelatorios) está orientado por vectores locales de deformación dependientes del uso mecánico.¹² Esto otorga un *segundo grado de direccionalidad mecánica (más compleja que la del tejido)*, propio de la estructura macroscópica de tramas y cortezas, que también resisten mejor a lo largo que al través de su trazado -“anisotropía del diseño” del hueso.³

e) En cualquier tipo de hueso móvil, la falta de estimulación mecánica por el uso determina la remoción del tejido mineralizado local por remodelación con balance negativo¹² (hueso que no trabaja, se orina).

f) Huesos de distintas partes del cuerpo (peroné, cráneo, mandíbula) tienen osteocitos morfológicamente adaptados a las clases de deformaciones usuales que sensan,¹³ con sus membranas dispuestas tendiendo a homogeneizar la magnitud de esos estímulos, minimizando su dependencia del sitio y del modo de deformación involucrado.

g) Los beneficios de la actividad física sobre la estructura ósea (casi siempre mejoras arquitectónicas, no de calidad material)^{14,15} difieren según el sitio y la variable afectada,^{16,17} y los efectos de la inactividad *no son* simétricamente opuestos a ellos.¹⁸

h) La evaluación no invasiva de la resistencia ósea basada en indicadores de distribución del tejido mineralizado (sensibles a la estimulación mecánica) es más exacta que la basada en su grado de mineralización (in-

sensible a ella).^{19,20} Todos estos fenómenos reflejan una doble “direccionalidad funcional”, microestructural/macroestructural de los huesos, producto de la *localización diferencial biomecánicamente determinada* de las reacciones bioquímicas que forman/destruyen el tejido duro.

En el nivel *macroestructural* (tramas, cortezas; el más importante en este caso), esa direccionalidad resulta del trabajo regulatorio orientado del “*mecanostato* óseo”¹² (Figura 1).

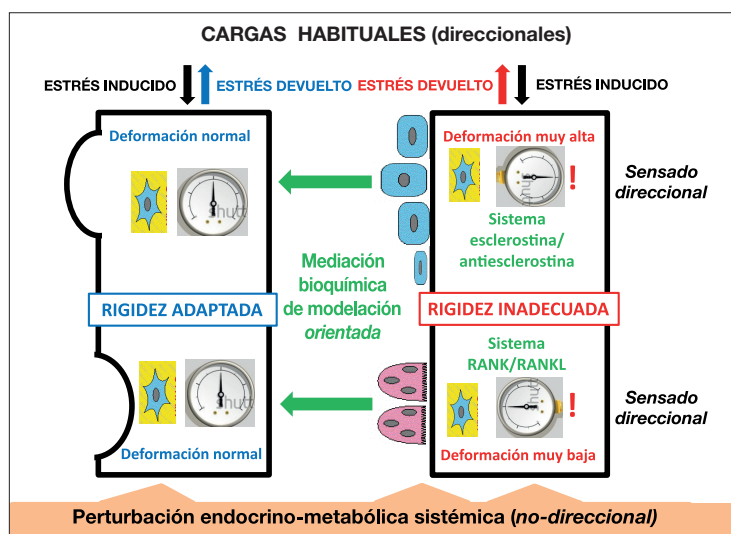


Figura 1. Esquema didáctico propuesto para representar la nueva concepción referida en el artículo, en forma integrada a nivel de tejido, que describe la cooperación biofísico-bioquímica naturalmente dispuesta para coordinar tanto las respuestas mecánicamente positivas (arriba) como las negativas (abajo) del *mecanostato*, en congruencia con nuestro reporte previo⁶⁰ de la proyección del trabajo osteocítico a niveles de complejidad más altos. La gráfica comprende: 1) la fuente natural del estrés cotidianamente *inducido* a la estructura ósea por la carga del peso, las contracciones musculares, etc., que produce las deformaciones sensadas por los osteocitos (células estrelladas; estímulo *biofísico*, en negro); 2) la estructura ósea misma, circunstancialmente inadecuada para resistir esa clase de estimulación (derecha), tanto por manifestar una rigidez demasiado baja (arriba) como demasiado alta (abajo); 3) los osteocitos contenidos en ella, con los valores anormales de deformación sensados (señales de error alta y baja, respectivamente), y la consiguiente anomalía del estrés *devuelto* por el hueso como reacción newtoniana

a la carga, que expresa su *resistencia a la deformación* (las inadecuaciones están marcadas todas en rojo); 4) los osteoblastos (células azules) y osteoclastos (células rojas) indican las formas como se propone que reaccionarían a la anomalía referida, respondiendo (entre otros no indicados) a los sistemas esclerostina/antiesclerostina y RANK/RANKL/OPG (mediación *bioquímica*, en verde); 5) las modificaciones producidas en el diseño de la estructura por el trabajo modelatorio formativo o destructivo inducido (izquierda), sin variar la calidad del tejido, que adecuarían su rigidez a las situaciones planteadas, normalizando la magnitud de las deformaciones sensadas por los osteocitos; 6) la consiguiente normalización del estrés *devuelto* por la estructura (resistencia del hueso), gracias a la *direccionalidad* que el sistema respeta a partir de la orientación del estímulo *biofísico* inicial, supuesto un comportamiento no perturbado del mismo (todas las readecuaciones están indicadas en azul) y 7) la posible intervención perturbadora sistémica, *no direccional*, del entorno endocrino-metabólico del esqueleto (en color pardo, abajo).



Este sistema tiende a controlar la *rigidez estructural* de los huesos integrados como órganos (una propiedad direccional), adaptando su diseño por orientación local de la modelación/remodelación en función de la dirección predominante de las minideformaciones provocadas por el trabajo esquelético, y en relación inversa con la rigidez intrínseca local del tejido mineralizado.^{12,21} Esa *rigidez estructural* (resistencia a la deformación) junto con la *tenacidad estructural* (resistencia a la formación de resquebrajaduras) del hueso-órgano determinan su *resistencia estructural* a la fractura (“calidad” *estructural* ósea), que es la que nos ocupa aquí.^{19,22} Gracias al *mecanostato*, las deformaciones óseas usuales tienden a respetar un máximo de 0,2% de la longitud de reposo, 10 veces menor que la que determinaría su fractura (que es del 2% de esa longitud), asegurando un “factor de seguridad” (FS) de 10, bastante constante para todos los vertebrados. Este concepto es fundamental, porque no conocemos otro “objetivo” biomecánico filogenéticamente determinado para interpretar el comportamiento esquelético, que la adquisición y el mantenimiento de ese FS en todas sus regiones.²³ Muy importante, entonces: el “objetivo” de cualquier tratamiento que pretenda mejorar la resistencia de cualquier hueso chocará siempre con el poder regulatorio del *mecanostato* que el mismo hueso le opondrá, orientado a mantener su rigidez respetando ese FS. La mayoría de las osteoporosis, en cuanto “fragilidades osteopénicas” (NIH²⁴), están determinadas, precisamente, por “corrimientos” de los puntos de referencia (*setpoints*) del *mecanostato* óseo, que le dificultan alcanzar ese objetivo. Dichos puntos corresponden a los valores mínimos/máximos de deformación sensada (estímulo *biofísico*), que limitan un rango, por fuera del cual el sistema reconoce “señales de error” que disparan localmente la producción/destrucción *orientada* de hueso, según el caso (Figura 1). En las osteopenias metabólicas (no por desuso), el corrimiento de los *setpoints* del

mecanostato obedece a efectos *no direccionales* (no mecánicos: endocrinometabólicos, “sistémicos”) sobre sus sensores (osteocitos) o efectores (blastos, clastos), que determinan la producción de huesos inadecuadamente rígidos, porque el sistema recibe o maneja información falsa.^{12,25}

2. La novedad

La *sorpresa* es el principal condicionante de la calidad periodística de cualquier noticia, y también del atractivo de cualquier novedad científica, y del consiguiente entusiasmo por su posible aplicación clínico-terapéutica. Esta propiedad de la “novedad” puede tanto favorecer como entorpecer el avance del conocimiento, dependiendo de su verosimilitud. Lamentablemente, muchos pretendidos avances del conocimiento osteológico sonaron promisorios cuando fueron comunicados, pero luego resultaron frustrantes. Ejemplos: la fluoroterapia, que hiperrigidiza el tejido mineralizado, reduciendo su tenacidad e induciendo un comportamiento “quebradizo” del hueso; los suplementos cálcicos o calciferólicos, que no inducen efectos estructurales óseos directos, salvo en individuos deficitarios; la calcitonina, por su baja relación costo/beneficio y su escaso efecto estructural sobre la resistencia ósea, y los primeros bifosfonatos, por sus efectos colaterales indeseables sobre la mineralización y el metabolismo calciferólico.

Esta relación engañosa entre “novedad llamativa” y “aplicabilidad inmediata” ha afectado también los descubrimientos de muchos mecanismos bioquímicos novedosos, que fueron erróneamente interpretados por desconocerse sus derivaciones a niveles superiores de complejidad biológica, como los de **a)** la remodelación ósea; **b)** los sistemas bioquímicos “SOST/esclerostina/antiesclerostina” y “RANK/RANKL/OPG”, **c)** la apoptosis y **d)** algunos conjuntos de relaciones funcionales asociadas, a los que se atribuyeron características de sistemas regulatorios de propiedades óseas direccionales. Veámoslos por separado:

a. La remodelación. Descubierta por Frost hace décadas,²⁶ la remodelación fue considerada por otros como una simple "adición/sustracción" de tejido mineralizado, expresión del trabajo acoplado de osteoclastos/osteoblastos destructores/reponedores, "endocrinamente regulado" (curiosa concepción, experimentalmente infundada). Hasta hace poco se supuso que no existiría otra forma de arreglo funcional de las células óseas fuera de la remodelación, y que todas las osteopenias y osteoporosis resultarían de un simple desequilibrio (metabólico) entre formación y destrucción *remodelatorias* de hueso, con sus respectivas *consecuencias sobre la eficacia mecánica* de la estructura ósea (imaginables, pero nunca demostradas *causalmente*). Esta falsa idea, que evoca reminiscencias de cebada, vientos sureños y consultas de un futuro investigador a su maestra, determinó una errónea asimilación de "masa" y "resistencia" óseas, de corte esencialmente metabólico (no mecánico), que tuvo tres derivaciones poco afortunadas: **1)** la evaluación densitométrica de la resistencia ósea,²⁷ **2)** la estimación del riesgo de fractura empleando indicadores del *turnover* óseo,²⁸ y **3)** la indicación de productos "anti-remodelatorios" como "reforzadores biomecánicos" óseos, ignorando la modelación, el anabolismo, el *mecanostato* y la "natividad biomecánica" de los huesos.

b. Los sistemas "SOST/esclerostina/antiesclerostina" y "RANK/RANKL/OPG". El reciente descubrimiento de estos sistemas, asociados con la formación y la destrucción ósea, respectivamente, fue automáticamente adscripto al concepto "metabólico" de remodelación -> balance de masa -> *repercusión mecánica*, con intervención exclusiva osteoblástica/osteoclastica. Esto fue especialmente notable respecto del sistema RANK/RANKL/OPG.^{29,30}

Al comienzo, los efectos terapéuticos sobre ese sistema se adscribieron "intuitivamente" a estimulaciones/inhibiciones de solamente blastos y clastos, sin otros elementos operan-

tes de corte "direccional". Es decir: se volvió a considerar erróneamente a la remodelación como un proceso exclusivamente dependiente de factores sistémicos, y con efectos sistémicos, que podía inhibirse/estimularse en cualquiera de sus dos sentidos por recursos farmacológicos *también sistémicos*. Concurrantemente, se ignoraron todas las interrelaciones biomecánicas que vinculan a blastos y clastos con las respuestas *bioquímicas* de los *osteocitos* a la direccionalidad de los estímulos *biofísicos* (deformaciones = relaciones adimensionales entre un cambio de longitud y la longitud inicial, con magnitud, dirección, sentido y signo) que ellos detectan y cuantifican en forma de *shear stress* de sus membranas (esfuerzo de deslizamiento producido a nivel molecular en los canales iónicos mecánicamente afectados)³⁰⁻³⁴ (Figura 1).

c. La apoptosis. Antes de descubrirse la apoptosis, la muerte celular no explicaba la determinación de ninguna propiedad ósea. Luego de su advenimiento, todo pareció explicarse por ella, incluso los efectos beneficiosos de agentes protectores de osteocitos y osteoblastos contra esa eventualidad, como estrógenos, bifosfonatos modernos y PTH.³⁵ Hoy es posible, sin desechar la importancia de esos efectos *no direccionales* sobre células *direccionadoras*, contemplar también *el grado de participación* (no la apoptosis) osteocítica en la producción de mediadores bioquímicos de sus respuestas a *estímulos mecánicos direccionales*, como un determinante fundamental de los efectos mecánicos de esas drogas.

d. Relaciones funcionales incorrectamente asociadas. En un nivel de complejidad sistémico, se han descubierto distintos *conjuntos de relaciones funcionales asociadas*, que modulan o regulan diferentes variables extraesqueléticas. A varios de ellos se les ha atribuido erróneamente un papel "regulador" ("regular" = "someter a reglas") de la masa ósea mineralizada, a través de factores humorales no direccionales,³⁶⁻⁴⁸ vías y mediadores nerviosos,⁴⁹ e interacciones músculo-hueso que



pueden involucrar desde *cross-talks* moleculares⁵⁰⁻⁵³ hasta factores genéticos pleiotrópicos.⁵⁴ Esas asociaciones funcionales pueden contribuir a la regulación homeostática de muchas variables endocrinometabólicas, constituyendo sistemas que hasta podrían integrarse con el “esqueleto endocrino”, al nivel de individuo.⁵⁵ Sin embargo, y pese a la propuesta participación de algunas de esas relaciones como eslabones de un “control humoral, o central” de la masa ósea mineralizada, esos mecanismos (*bioquímicos*, sistémicos, *no direccionales*) *no tienen nada que ver* con ningún control retroalimentado de la masa ni de la eficacia mecánica de la estructura ósea o muscular. De hecho, aparte de su falta de direccionalidad, ninguno de ellos comprende ningún vector de información a punto de partida óseo o muscular (*realmente, no los hay*) que reporte al sistema el estado de la masa o la resistencia de huesos y músculos (variables que no se pueden medir biológicamente), ni el posible resultado de sus efectos propuestamente “regulatorios”. Aun si esos vectores existieran, deberían corresponder necesariamente a estímulos y/o indicadores *biofísicos*, condición excluyente para determinar su *direccionalidad*.

3. Los niveles de complejidad biológica

Todas las respuestas de las estructuras vivientes a estímulos biológicos (*bioquímicos* o *biofísicos*) resultan de reacciones *bioquímicas* desarrolladas a nivel *molecular*. Sin embargo, sus *manifestaciones visibles* pueden expresarse en cualquier *nivel de complejidad* supracelular (tisular, orgánico, sistémico, individual, poblacional, comunitario, ecosistémico). Dos clases particulares de estas manifestaciones que trascienden niveles de complejidad son importantes aquí:

- *La generación de propiedades “emergentes”*, que tienen lugar en un determinado nivel de complejidad, sin manifestarse en su nivel inmediato inferior. Por ejemplo: la adquisición de rigidez por el *tejido* óseo, resultante

de la mineralización y la disposición espacial de las *moléculas* de colágeno calcificadas; o el desarrollo de resistencia por el hueso-órgano por combinación de la rigidez y la tenacidad del *tejido* con su distribución espacial.

- *Asociaciones funcionales específicas entre variables*, producto del manejo de la información circulante entre diversas partes del sistema. Por ejemplo: cambios del diseño diafisario resultantes de una respuesta modeladora cortical a las cargas, cuya magnitud resulta inversa a la rigidez local del tejido mineralizado (relaciones de “distribución/calidad”).^{21,56-59}

Estos dos tipos de respuestas “integradas” expresan meras *interpretaciones de observadores*, antes que propiedades específicas de estructuras definidas.⁶⁰ Pero ambos son importantes, porque determinan o explican la mayoría de los fenómenos manifestados a nivel individual (el paciente) que interesan a los clínicos. Por ejemplo: la determinación biológica de la resistencia ósea, que integra fenómenos bioquímicos y biofísicos dentro del esquema de vida de relación del individuo.

Veámoslo ordenadamente (Figura 1): partiendo de un estímulo *biofísico* a nivel molecular (deformación *direccional*, sensada como estrés de deslizamiento por las membranas osteocíticas), se inducen múltiples respuestas *bioquímicas* (*no direccionales*, pero sí *posicionadas* preferentemente en determinados sitios del hueso, conforme ese sensado), que originan cambios modelatorios (constructivos) o remodelatorios (destructivos) en el tejido cercano. Ese *posicionamiento diferencial* de la formación/destrucción local de tejido, manifestado con especificidad de sitio, configura una modulación *biomecánicamente orientada* de la modelación/remodelación local. De esto surge un cambio en la *geometría* ósea trabecular o cortical (diseño), que modifica *direccionalmente* la rigidez y la resistencia del hueso-órgano.^{21,22,61} La resistencia ósea *direccionalmente* determinada condiciona, a su vez, la aptitud del individuo como competidor específico para aportar su genoma a la población.

Prácticamente, y por la negativa: nunca podríamos generar un fémur de conejo dentro de una placa de Petri, aun colocando en ella fragmentos de tejido óseo vivo de fémur de conejo. Sin embargo, bien podríamos obtener ese fémur sin matar al conejo, simplemente permitiendo que los esbozos embrionarios de su fémur se desarrollen naturalmente *in situ*, respondiendo en forma integrada a los estímulos del entorno metabólico ("formador/destructor") y mecánico ("orientador") de su organismo en el sitio esquelético correspondiente. La diferencia entre la miserable capacidad integradora de la placa y la maravillosa aptitud biogeneradora del conejo entero, radica en que, en la placa, nunca se podrían desarrollar las necesarias *propiedades emergentes* de la estructura, que determinarían el acceso a los crecientes niveles de complejidad que ella debería alcanzar para manifestarse como un hueso-órgano.⁶² Esta restricción fatal afecta tanto a las *reacciones bioquímicas* como a la *direccionalidad* de los estímulos *biofísicos* que deberían orientar sus resultados.

La jerarquización de la direccionalidad como determinante de la "calidad" ósea es una cuestión *no menor*, teniendo en cuenta **1)** que la resistencia ósea depende únicamente de la calidad mecánica (rigidez, tenacidad) y del *arreglo espacial* (diseño) del tejido mineralizado,^{22,61} **2)** que, de esas dos propiedades, *el diseño es naturalmente muchísimo más variable* (y más sensible a los tratamientos, físicos o farmacológicos) que la calidad del material ²⁰ y **3)** que las osteoporosis no son otra cosa que deterioros osteopénicos mecánicamente significativos del *diseño óseo*.²⁴ Entonces, en todo estudio de fragilidad ósea *debe analizarse la direccionalidad del diseño*.

Lamentablemente, existen tantas formas metodológicas de modelizar experimentalmente los diferentes comportamientos descriptos, como niveles de complejidad reconocen los referidos fenómenos. Y las modelizaciones que debe seleccionar el investigador para cada estudio limitan la interpretación de sus resultados

y su extrapolación a niveles de complejidad más altos o más bajos que los analizados. Técnicamente: *las conclusiones de un estudio jamás pueden trascender los límites impuestos por su modelo y su diseño*.

Existen dos extremos metodológicos al respecto: modelos *reduccionistas*, que estudian los niveles de complejidad más bajos posibles, y modelos *holísticos*, focalizados en los más altos. Es fácil reconocer las ventajas y desventajas de estos dos estilos en Osteología:

- *Los modelos reduccionistas* permiten identificar las moléculas, organelas o células responsables de la producción de un efecto formativo/destructivo, o de un cambio del sensado esteocítico de deformaciones. Pero no pueden establecer cómo impactarán finalmente esos efectos sobre la eficiencia de la estructura del hueso, a menos que también comprendan un estudio *direccional* de la fenomenología investigada. Esto ocurre no solo porque los cambios son difíciles de estudiar al mismo tiempo en niveles de complejidad molecular/celular y también tisular o más alto, sino también porque, a nivel tisular/orgánico, el *mecanostato* siempre tenderá a "recomponer" la estructura ósea afectada en función del control *direccional* de su deformabilidad,¹² para lo cual puede tanto neutralizar como exagerar los efectos producidos a niveles bajos. Además, a nivel de complejidad individual, los mecanismos de homeostasis mineral del medio interno, no asociados a la estructura ósea, podrían perturbar en forma sistémica (*no direccional*) el control *direccional* de la resistencia ósea por el mismo *mecanostato*^{23,25,58} (Figura 1).

- *Los modelos holísticos* (tipo "caja negra"), al contrario, evalúan la repercusión del mecanismo analizado, en términos de calidad mecánica (rigidez, tenacidad) del tejido; de eficacia estructural del diseño del hueso; de resistencia a la fractura, etc., con posible aplicación práctica. Pero esta ventaja exige resignar el análisis mecanístico de los procesos



moleculares/celulares determinantes de los fenómenos observados.

Una de las falsas interpretaciones más difundidas es el aludido abuso del término “regulación”. Muchas publicaciones refieren supuestas “regulaciones” de osteoblastos u osteoclastos, de la formación o la destrucción de hueso, de la modelación o la remodelación, de la masa ósea, y de otras variables, propiedades o procesos óseos que *no se pueden medir o cuantificar biológicamente* y, por lo tanto, *no pueden ser regulados*. Lo que clásicamente se mide y evalúa son simples “modulaciones” de la capacidad sensora (osteocítica) o de la aptitud efectora (blastos, clastos) del *mecanostato* (Figura 1) involucradas en la regulación de “lo único controlable” (que se puede medir biológicamente) en cualquier hueso, que es su rigidez estructural, sobre la base de las deformaciones sensadas.

4. La economía

Las investigaciones “utilitarias” en Osteología deberían utilizar modelos holísticos, que comprendan los niveles de mayor interés clínico: orgánico, sistémico, individual, poblacional. Sin embargo, muchos de los trabajos publicados hasta hace poco han sido reduccionistas, como si hubiera resultado más interesante establecer la cadena de reacciones bioquímicas determinantes de fenómenos a nivel celular, que describir su repercusión a niveles más altos. La explicación de esta aparente paradoja no fue biológica, ni metodológica; es económico-financiera. Últimamente, sin embargo, luego de 4 décadas de divagaciones, está ocurriendo un “vuelco a la holística”: aparte de estudiarse cada vez más profundamente los determinantes biofísicos de la resistencia ósea a la fractura, están también investigándose las interrelaciones músculo-hueso, sus correlaciones clínico-terapéuticas, así como los métodos para evaluarlas no invasivamente. Esto ha motivado la creciente proporción de las respectivas presentaciones en las reuniones de la ASBMR, documentada en

un relato del último encuentro. ¿Por qué esto no ocurrió antes? Igualmente, por simples cuestiones de mercado. De todos modos, aun respetando esa tendencia, el atractivo de los modelos reduccionistas sigue firme en ciertos ámbitos específicos, porque estos permiten el *desarrollo de medicamentos* estimulantes/inhibitorios de los procesos moleculares o celulares estudiados. Y esos medicamentos, cuando se prueban exitosos, se venden en cantidades muy abundantes. Razonablemente, nadie vende *mecanostatos*, mientras millones compran, o compraron, flúor, calcio, vitaminas D, calcitonina, bifosfonatos de primera generación, y datos densitométricos o de indicadores del *turnover* óseo, para diagnosticar o tratar fragilidades óseas osteopénicas.

Al menos, podemos esperar que pronto comiencen a venderse nuevos agentes estimulantes/inhibidores de procesos molecularmente más “ceranos” al *mecanostato*, preferentemente focalizados en los osteocitos. Esto constituiría un espectacular primer paso para lograr el gran objetivo biomecánico: atender las cuestiones derivadas de la asociación terapéutico-fisiátrica coordinada y regionalizada, que permita “orientar” los efectos de los tratamientos para optimizar la *direccionalidad* de las estructuras cuya resistencia se pretende mejorar. Esta alternativa seguramente ofrecería mejores expectativas para lo que finalmente importa: ¡que no se fracturen los huesos de forma evitable!

B. LA EVIDENCIA RECIENTE

Lo antedicho permite comprender mejor algunos aspectos de la determinación biológica de la resistencia ósea, que han integrado factores biofísicos y bioquímicos a nivel de tejido.

En nuestra revisión de la proyección del trabajo osteocítico a niveles supracelulares de complejidad, publicada en esta revista,⁶⁰ jerarquizamos la transducción de los estímulos biofísicos direccionales que afectan a los osteocitos (deformaciones que inducen *shear*-

stress a los canales iónicos) a respuestas bioquímicas (producción de mediadores celulares) estimulantes/inhedoras de la producción/destrucción de hueso, según los casos, por osteoblastos u osteoclastos vecinos.

La Figura 1 esquematiza la participación del sistema SOST/esclerostina/antiesclerostina en la inhibición/activación de la rama osteoblástica del sistema (que también involucra al sistema Wnt/ β -catenina)³⁰ y la del sistema RANK/RANKL/OPG en la rama osteoclástica (también inhibido por otros factores, como PG-E₂, IGF, NO, etc.).³¹

De esos dos sistemas, el "SOST/esclerostina/antiesclerostina" fue descubierto originalmente asociado a la producción osteocítica del mediador, analizando esqueletos genéticamente hipermineralizados,^{29,63} de modo que el punto de arranque biomecánico del mecanismo quedó demostrado de entrada.⁶⁴

En cambio, el sistema "RANK/RANKL/OPG" fue originalmente adscripto a interrelaciones paracrinas entre osteoblastos y osteoclastos localizados "fuera" de la matriz mineralizada, sin la intervención osteocítica. En consecuencia, el sistema "bicelular" blasto/clasto descubierto fue interpretado, por algún tiempo, como un ejemplo de "control" de la masa esquelética ejercido por una modulación *no direccional* de la remodelación, mediada por factores medulares,⁶⁵ que fundamentó y explicó la acción de las drogas que lo afectan en forma directa.⁶⁶ Y solo más adelante se evidenció la *participación central de los osteocitos* en el proceso, quedando los blastos y clastos como meros "efectores" de los mensajes mecánicamente dependientes provenientes del interior del material duro.

Un trabajo fundamental de Xiong⁶⁷ desafió al referido paradigma del funcionamiento del sistema RANKL/RANKL/OPG, cambiando radicalmente su escenario, de "metabólico" (no direccional) a "biomecánico" (direccional). Se demostró que, en ratones seleccionados, los condrocitos hipertróficos o los osteocitos, embebidos en sus correspondientes matrices,

son fuentes esenciales del RANKL que modula (no controla), respectivamente, la reabsorción del cartílago mineralizado y la remodelación ósea, y que el RANKL osteocítico es causal de la pérdida ósea asociada al desuso. Y también, que el RANKL producido directamente por los osteoblastos o por sus progenitores *no* contribuye a la remodelación. Esto implica, necesariamente, que la *modulación* osteocítica de la producción de RANKL es un verdadero transductor-inductor *bioquímico* de los estímulos *biofísicos* sentidos por esas células hacia los osteoclastos vecinos que participan *bioquímicamente* de la modelación (orientada) del hueso. Eso constituiría la verdadera "rama destructora" del sistema *regulatorio* que optimiza la rigidez estructural del hueso-órgano como una "propiedad emergente" de su diseño, espacialmente orientado en función del uso mecánico (Figura 1).

Esos resultados son llamativamente *contrarios* al paradigma en curso hasta hace poco, que sostenía que la remodelación ósea *era* un juego de interacciones "metabólicas" (*no direccionales*) entre blastos y clastos; es decir, células que juegan "fuera" del material mineralizado. ¿Cuántas veces hemos visto -¡hasta hoy mismo!- el colorido esquema de interacciones RANK/RANKL/OPG, en relatos de investigaciones bioquímicas reduccionistas, de excelente factura, pero describiendo solo la parte "extra-matrical" del proceso, hasta lo permitido por el modelo aplicado?^{29,65,68-70} ¿Quién había visto, antes de trabajos como el de Xiong, y de las excelentes revisiones de otros autores,^{32-34,71-74} un osteocito "intercalado" en el sistema de intercambios blasto-clasto, actuando como *factor primario* en la producción de RANKL, ubicado funcionalmente *por encima* de las relaciones entre las otras células?. En síntesis: las nuevas investigaciones reduccionistas, extendiendo su dominio al *nivel tisular*, han evidenciado que el paso limitante de la reabsorción de la matriz está *controlado* por células embebidas en ella, que son las "verdaderas protagonistas" del "pro-



ceso RANKL”, a punto de partida de estímulos... *biofísicos* (Figura 1). El notable “cambio de paradigma” implicado consiste en sustituir el esquema “metabólico” de interacción *bioquímica* “RANK/RANKL/OPG” entre blastos y clastos “ajenos” a la matriz mineralizada (Figura 2, izquierda) por el esquema *biomecánico* que comprende la intervención *primaria* osteocítica en la producción de RANKL, orientada *biofísicamente* a blastos y/o clastos específicos del sitio... obviamente, en función de las deformaciones estructurales provocadas por el uso habitual del hueso (Figura 2, derecha). Un esquema análogo quedaría también propuesto para el sistema “SOST/esclerostina/antiesclerostina” del lado “constructivo” osteoblástico del *mecanostato*³⁰ (Figura 1). Obviamente, en ambas ramas del sistema participan otros factores, algunos ya descubiertos, y otros aun por descubrir; es decir, expuestos al “efecto novedad”, según algún día se verá. Estos avances en la interpretación de qué es lo que realmente “se puede controlar”, y cómo, en los esqueletos, dan al traste con la “vieja” propuesta de control puramente bioquímico, *no direccional*, local (de blasto a clasto o viceversa) o “sistémico” (sistemas endocrinometabólicos que controlan otras variables) de la remodelación, entendida en el sentido metabólico tradicional, como simple generadora de “balances de masa”. Ese mecanismo ha sido reemplazado ahora por un propuesto control local *direccional* de ambas, modelación y remodelación, mediado, desde osteocitos “orientados”, a blastos y clastos vecinos, e independiente de todo sistema de control del equilibrio del medio interno, salvo que actúe como un eventual perturbador. El progreso logrado en la interpretación de estos fenómenos estimula la investigación de fármacos capaces de *modular bioquímicamente* la actividad de una, otra, o ambas ramas (formativa y destructiva) del proceso *regulatorio* de la rigidez estructural (y, colateralmente, de la resistencia) de los huesos a cargo del *mecanostato*, a punto de partida de estímulos *biofísicos* naturales.

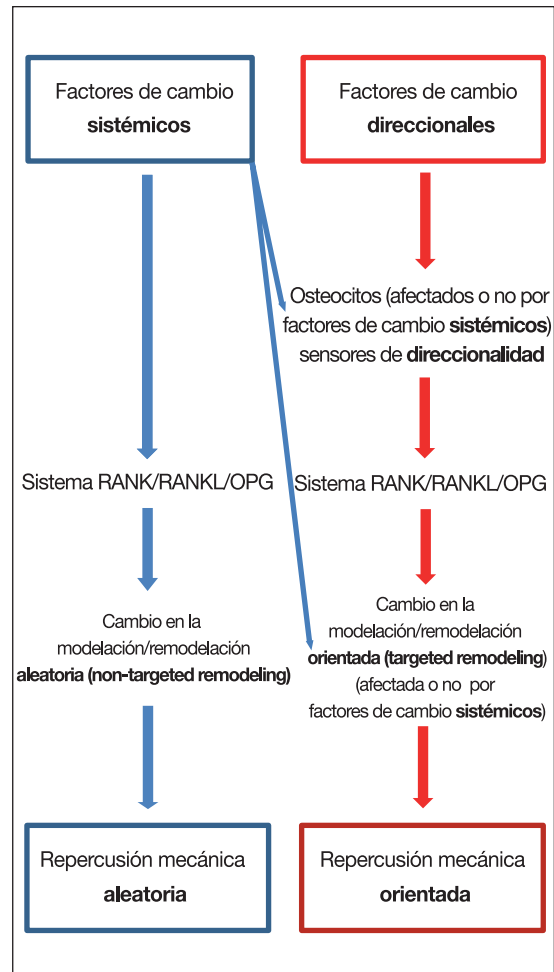


Figura 2. Representación esquemática del proceso de estimulación/inhibición de la destrucción local de hueso representado en la Figura 1 (abajo) en respuesta a estímulos endocrinometabólicos (sistémicos, no direccionales) y mecánicos (direccionales), dependiente del sistema de mediadores RANK/RANKL/OPG, con participación del mecanostato óseo como sistema optimizador de la redistribución del material óseo (diseño del hueso) en función del uso mecánico. Un esquema similar podría también esbozarse para el proceso de formación ósea representado en la Figura 1 (arriba), dependiente de sistema de mediadores esclerostina/antiesclerostina. Se destaca, a la izquierda, la participación de estímulos no direccionales (metabólicos) en la determinación de respuestas modulatorias/remodelatorias no orientadas, y, a la derecha, la de estímulos direccionales (mecánicos), en la determinación de respuestas orientadas (arquitectónicamente significativas), que puede ser modulada (perturbada) por los estímulos metabólicos no direccionales.

Volvamos ahora al planteo implícito en el título: los huesos, ¿son estructuras "bioquímicas" o "biofísicas"?

Lo expuesto sugiere que los huesos funcionan *bioquímicamente*, pero muy influidos en forma direccional por estímulos *biofísicos*, y con resultados relevantes expresables en forma significativa para la vida de relación de

cualquier individuo *en todos los niveles de complejidad juntos*.

Esta interpretación neutraliza la estéril confrontación "bioquímica" vs. "biofísica" para el médico práctico.

Para él, los huesos deben considerarse estructuras simplemente "biológicas", aunque nativa y clínicamente "biomecánicas".

Los médicos se preocupan mucho por las respuestas que la Naturaleza pudiera brindarles a sus preguntas.

A la Naturaleza no le preocupa para nada que los médicos le formulen preguntas incomprendibles.

Conflicto de intereses: Los autores no presentan conflicto de intereses.

(Recibido: noviembre 2014.
Aceptado: enero 2015).

Referencias

1. Thompson DA. On Growth and Form. Cambridge: Cambridge Univ Press, 1948.
2. Varela FG, Maturana HR, Uribe R. Autopoiesis: the organization of living systems. *Curr Mod Biol* 1974; 5:187-96.
3. Wainwright SA, Biggs WD, Currey JD, Gosline JM. Mechanical Design in Organisms. Londres: Arnold, 1976.
4. Riedl R. Order in Living Organisms. Chichester: Wiley, 1978.
5. Ideker T, Galitski T, Hood L. A new approach to decoding life: Systems Biology. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001; 2:343-72.
6. Trüssel A, Müller R, Webster D. Toward Mechanical Systems Biology in bone. *Ann Biomed Eng* 2012; 40:2475-87.
7. Mainzer K. Symmetry and Complexity. Nueva Jersey: World Scientific, 2005.
8. Bonewald L, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008; 42:606-15
9. Carter DR, Orr TE, Fyhrie DP, Schurman DJ. Influences of mechanical stress on prenatal and postnatal skeletal development. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 219:237-50.
10. Ascenzi A, Bonucci E. An investigation of the mechanical anisotropy of the alternately-structured osteons. *Calcif Tissue Int* 1977; 22(Suppl):553-5.
11. Ascenzi A, Improta S, Portigliatti Barbos M, et al. Distribution of lamellae in human femoral shafts deformed by bending with inferences on mechanical properties. *Bone* 1987; 8:319-25.
12. Frost HM. Bone's mechanostat: a 2003 update. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003; 275:1081-101.
13. Vatsa A, Breuls RG, Semeins CM, et al. Osteocyte morphology in fibula and calvaria. *Bone* 2008; 43:452-8.



14. 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.
15. Khan K, McKay H, Kannus P, Bailey D, et al. Physical Activity and Bone Health. Champaign (IL): Human Kinetics, 2001.
16. Wilks DC, Winwood K, Gilliver SF, et al. Bone mass and geometry of the tibia and the radius of runners and sedentary control participants: a pQCT study. *Bone* 2009; 45:91-7.
17. Feldman S, Capozza RF, Mortarino P, et al. Site and sex effects on tibia structure in distance runners and untrained people. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44:1580-8.
18. Rittweger J, Goosey-Tolfrey VL, Cointry GR, Ferretti JL. Structural analysis of the human tibia in men with spinal cord injury by tomographic (pQCT) serial scans. *Bone* 2010; 47:511-8.
19. Ferretti JL, Capozza RF, Zanchetta JR. Mechanical validation of a tomographic (pQCT) index for noninvasive estimation of rat femur bending strength. *Bone* 1996; 18:97-102.
20. Cointry GR, Ferretti JL, Reina PS, Nocciolino LM, Rittweger J, Capozza RF. The pQCT "Bone Strength Indices". *J Musculoskel Neuron Interact* 2014; 14:29-40.
21. Capozza RF, Rittweger J, Reina P, et al. pQCT-assessed relationships between diaphyseal design and cortical bone mass and density in the tibiae of healthy sedentary and trained men and women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2013; 13:195-205.
22. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. Skeletal Tissue Mechanics. New York: Springer, 1998.
23. Ferretti JL, Frost HM. Osteopenias and osteoporoses. In: An YH (ed). Orthopaedic Issues in Osteoporosis. Boca Raton: CRC Press, 2002.
24. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-91.
25. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF, Frost HM. Bone mass, bone strength, muscle-bone interactions, osteopenias and osteoporoses. *Mech Ageing Devel* 2003; 124:269-79.
26. Frost HM. Dynamics of bone remodeling. In: Frost HM (ed). Bone Biodynamics. Boston: Little-Brown, 1964.
27. Kanis JA, Johnell O, Olden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the WHO criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000; 27:585-90.
28. Garnero P, Delmas PD. Contribution of BMD and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskel Neuron Interact* 2004; 4:50-63.
29. Janssens K, Van Hul W. Molecular genetics of too much bone. *Hum Mol Genet* 2002; 11:2385-93.
30. Paszty C, Turner C, Robinson MK. Sclerostin: a gem from the genome leads to bone-building antibodies. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1897-904.
31. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26:229-38.
32. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell... and more. *Endocr Rev* 2013; 34:658-90.
33. Klein-Nulend J, Bakker AD, Bacabac RG, et al. Mechanosensation and transduction in osteocytes. *Bone* 2013; 54:182-90.
34. Bellido T. Osteocyte-driven bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 2014; 94:25-34.
35. Bonewald L. Osteocytes. In: Marcus DF, Nelson R, Rosen C (eds). Osteoporosis. New York: Elsevier, 2007; pp.169-90.
36. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111:305-17.
37. Takeda S, Elefteriou F, Karsenty G. Common endocrine control of body weight, reproduction, and bone mass. *Annu Rev Nutr* 2003; 23:403-11.
38. Kondo H, Nifuji A, Takeda S, et al. Unloading induces osteoblastic cell suppression and osteoclastic cell activation to lead to bone loss via sympathetic nervous system. *J Biol Chem* 2005; 30192-200.
39. Wet J, Ducy P. Co-dependence of bone and energy metabolisms. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503:35-40.
40. Ducy P, Karsenty G. The two faces of serotonin

- in bone biology. *J Cell Biol* 2010; 191:7-13.
41. Bliziotos M. Update in serotonin and bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4124-32.
 42. Nagao M, Feinstein TN, Ezura Y et al. Sympathetic control of bone mass regulated by osteopontin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:17767-72.
 43. Karsenty G, Oury F. The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4795-801.
 44. Karsenty G, Gershon MD. The importance of the gastrointestinal tract in the control of bone mass accrual. *Gastroenterology* 2011;141:439-42.
 45. Karsenty G. The mutual dependence between bone and gonads. *J Endocrinol* 2012; 213:107-14.
 46. Hanyu R, Wehbi VL, Hayata T, et al. Anabolic action of parathyroid hormone regulated by the β_2 -adrenergic receptor. *Proc Nat Acad Sci USA* 2012; 109:7433-8.
 47. Di Girolamo DJ, Clemens TL, Kousteni S. The skeleton as an endocrine organ. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:674-83.
 48. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Melatonin and the skeleton. *Osteopor Int* 2013; 24:2919-27.
 49. Wong IP, Zengin A, Herzog H, Baldock PA. Central regulation of bone mass. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19:452-8.
 50. Hamrick MW. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk. *BoneKey Rep* 2012:Art.Nr.60.
 51. Brotto M, Johnson ML. Endocrine crosstalk between muscle and bone. *Curr Osteopor Rep* 2014; 12:135-41.
 52. Cianferotti L, Brandi ML. Muscle-bone interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine* 2014; 45:165-77.
 53. Lai X, Price C, Lu XL, Wang L. Imaging and quantifying solute transport across periosteum. *Bone* 2014; 66:82-9.
 54. Karasik D, Kiel DP. Evidence for pleiotropic factors in genetics of the musculoskeletal system. *Bone* 2010; 46:1226-37.
 55. Karsenty G, Ferron M. The contribution of bone to whole-organism physiology. *Nature* 2012; 481:314-20.
 56. Ferretti JL, Spiaggi EP, Capozza RF, Cointry GR, Zanchetta JR. Interrelationships between geometric and mechanical properties of long bones from three rodent species with very different biomass. *J Bone Miner Res* 2001; 16:423-5.
 57. Ferretti JL, Capozza RF, Mondelo N, Zanchetta JR. Interrelationships between densitometric, geometric, and mechanical properties of rat femora. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1389-96.
 58. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Non-invasive analysis of bone mass, structure, and strength. In: An YH (ed). *Orthopaedic Issues in Osteoporosis*. Boca Raton: CRC Press, 2002.
 59. Cointry GR, Capozza RF, Negri AL, Roldán EJA, Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskel Neon Interact* 2004; 4:1-11.
 60. Ferretti JL, Cointry GR, Capozza RF. Osteocitos mirando hacia arriba (o "La estructura ósea vista desde abajo"). *Actual Osteol* 2014; 10:45-82 (y Comentario al Editor+Respuesta, *Actual Osteol* 2014; 10:211-15).
 61. Ferretti JL. Biomechanical properties of bone. In: Genant HK, Guglielmi G, Jergas M (eds). *Bone Densitometry and Osteoporosis*. Berlin: Springer, 1998.
 62. Hall BK. *Bones and Cartilage. Development and Evolutionary Skeletal Biology*. New York: Elsevier, 2005.
 63. Semenov MV, He X. LRP5 mutations linked to high bone mass diseases cause reduced LRP5 binding and inhibition by SOST. *J Biol Chem* 2006; 281:38276-84.
 64. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003; 23:6267-76.
 65. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111:1221-30.
 66. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis.



- Osteopor Int* 2010; 1657-80.
67. Xiong J, Onal M, Jilka RL, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation. *Nat Med* 2012; 17:1235-41.
 68. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23:279-302.
 69. Boyle WJ, Simonet WES, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
 70. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANK/RANKL system for bone and vascular disease. *JAMA* 2003; 292:490-5.
 71. Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011; 10:1231-4.
 72. Xiong J, O'Brien CA. Osteocyte RANKL: new insight into the control of bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2012; 27:499-505.
 73. O'Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone* 2013; 54:258-63.
 74. Schaffler MB, Cheung WY, Majeska R, Kennedy O. Osteocytes: master orchestrators of bone. *Calcif Tissue Int* 2014; 94:5-24.