

ACTUALIZACIONES / Review

DE LA OSTEOLÓGÍA 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-

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.

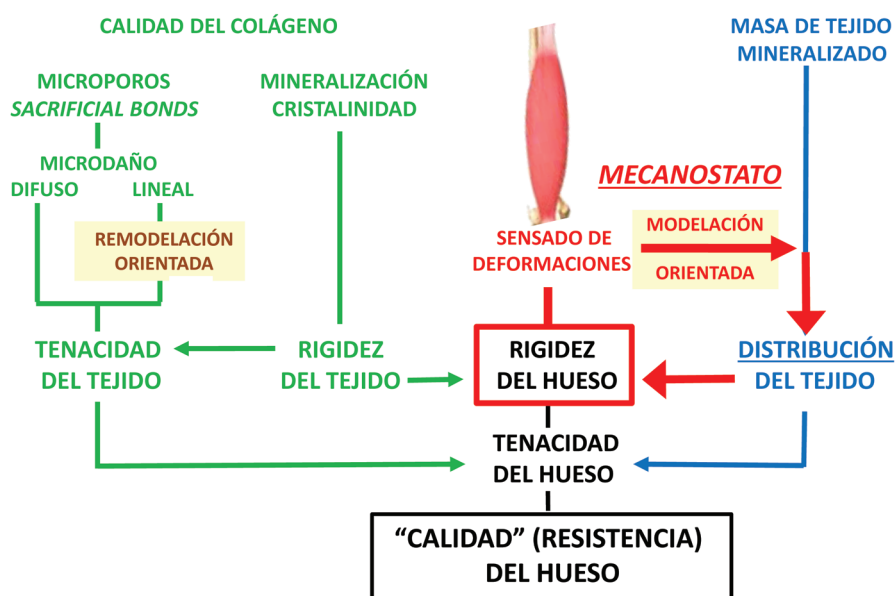


Figura 1. Factores materiales (a la izquierda, en verde) y geométricos (a la derecha, en azul) que determinan biológicamente la resistencia ósea (abajo) en forma excluyente. Las flechas gruesas esquematizan el circuito de funcionamiento del *mecanostato*.

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), de la hipérbole, 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’.

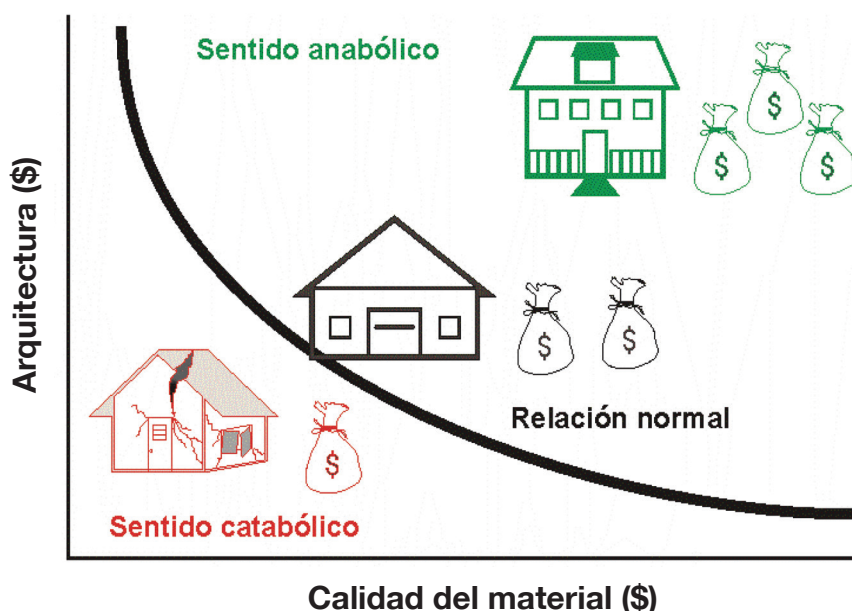


Figura 2. Concepto de “distribución/calidad” (d/c). La determinación biológica de la resistencia ósea surge del control de una relación negativa (hiperbólica) entre la calidad (rigidez) del tejido óseo mineralizado (x) y su distribución espacial (y), similar a la que existe entre el costo de la calidad 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 *mecanostato* 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 osteopénica’ 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 colecalciferoles sobre esas propiedades en fémures de pollo mostró la mayor eficiencia del 1,25-(OH)₂D₃ respecto del 25OHD₃ 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

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).

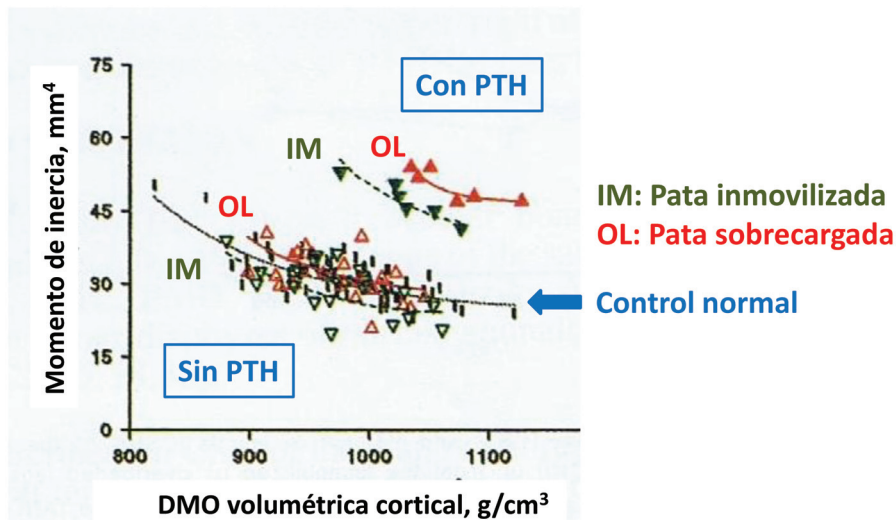


Figura 3. Relaciones de “distribución/calidad” (d/c) entre el momento de inercia para flexión (y) y la vDMO cortical (vCtD, x) de fémures de ratas con una pata trasera inmovilizada (IM) y la otra sobrecargada (OL), tratadas o no con PTH anabólica, respecto de controles sanos sin tratar.^{24,25} El tratamiento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

Efectos de los bisfosfonatos (BP).

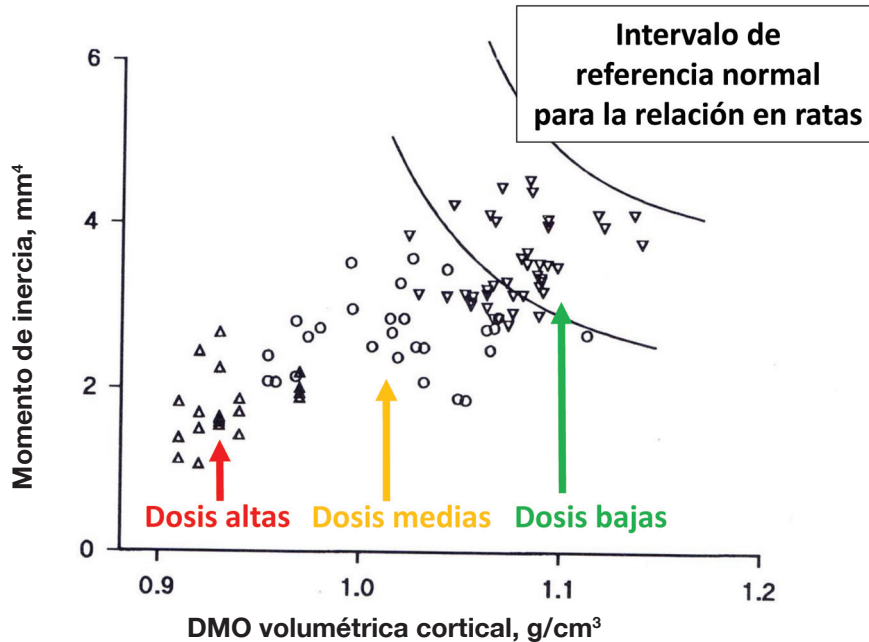


Figura 4. Las mismas relaciones de “distribución/calidad”, en fémures de ratas tratadas con distintas dosis de dexametasona, con referencia a ratas sin tratar, describen el efecto catabólico dosis-dependiente del tratamiento.²⁸

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

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



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-

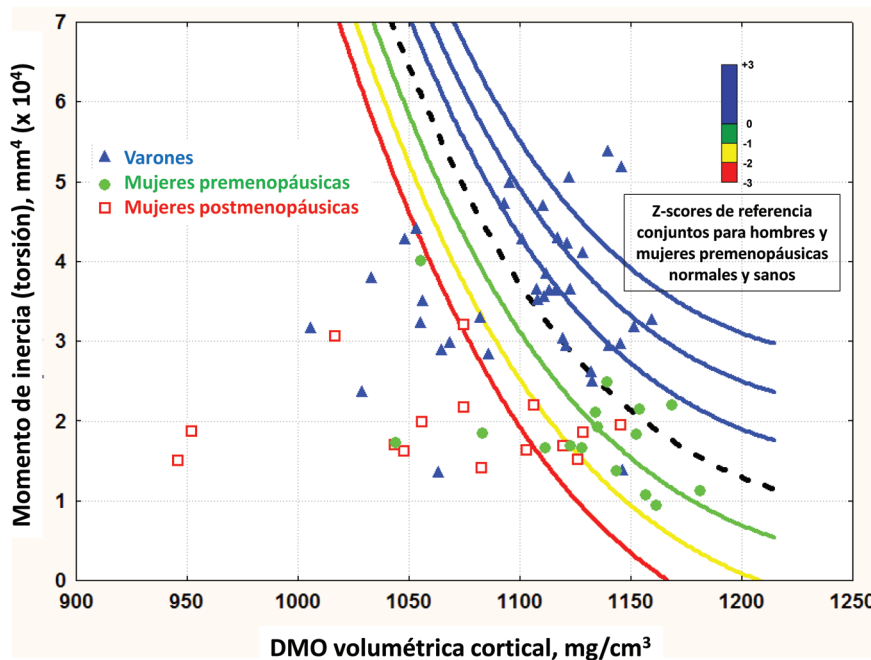


Figura 5. Relaciones d/c determinadas en hombres y en mujeres pre-MP y post-MP hemodializados, con referencia a la gráfica “Z-scorizada” para hombres y para mujeres pre-MP normales en conjunto. La distribución irregular de valores normales o reducidos de la relación indicaría distintos grados de fragilidad 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

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 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

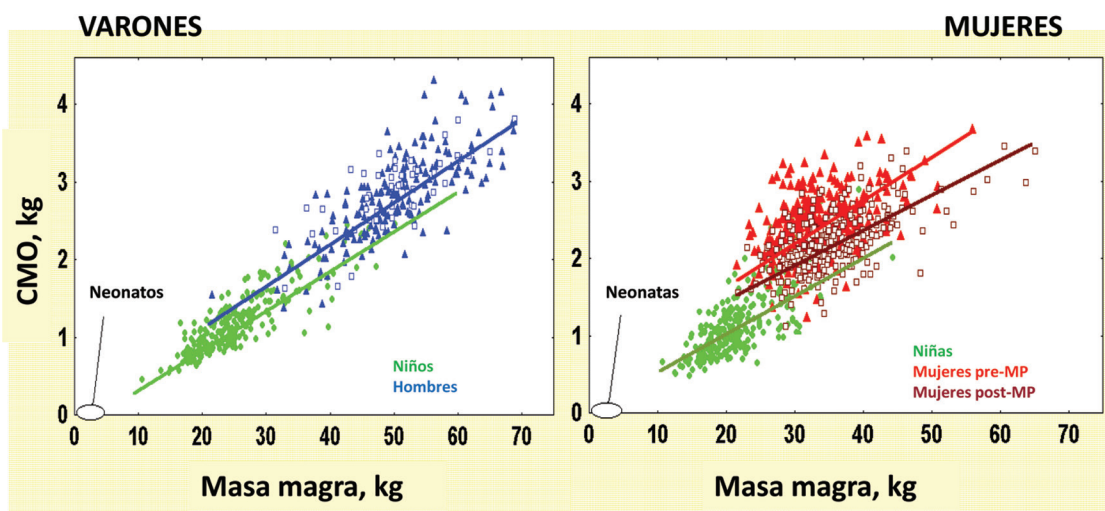


Figura 6. Relaciones densitométricas “hueso/músculo” (CMO/masa magra) en cuerpo entero de 1450 niños, niñas, hombres, y mujeres pre-MP y post-MP normales.⁵³

* 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

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-scorizadas 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

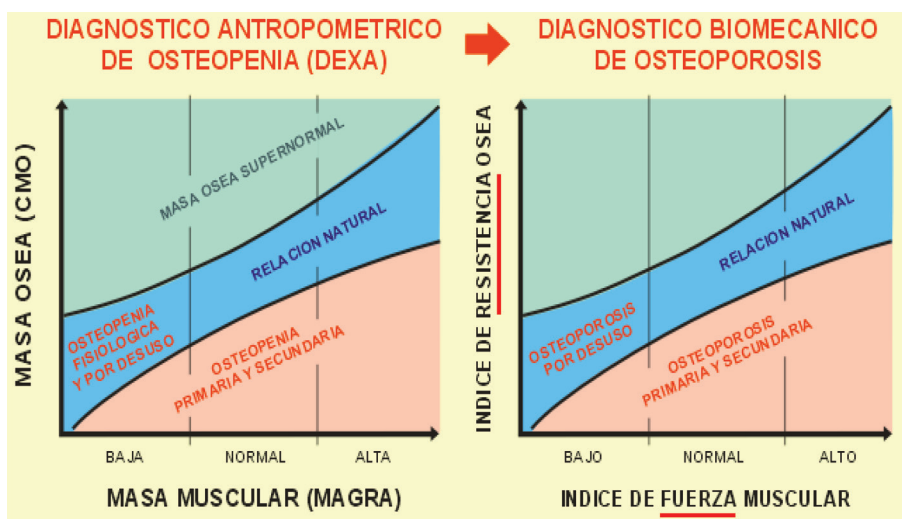


Figura 7. Izquierda: aplicación de las relaciones densitométricas determinadas según la figura 6 al diagnóstico diferencial entre osteopenias ‘fisiológicas’ o ‘por desuso’ (mecánicas) y ‘primarias’ o ‘secundarias’ (metabólicas). Derecha: contraste de lo anterior con una determinación tomográfica de la 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



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 sobrestimulación 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

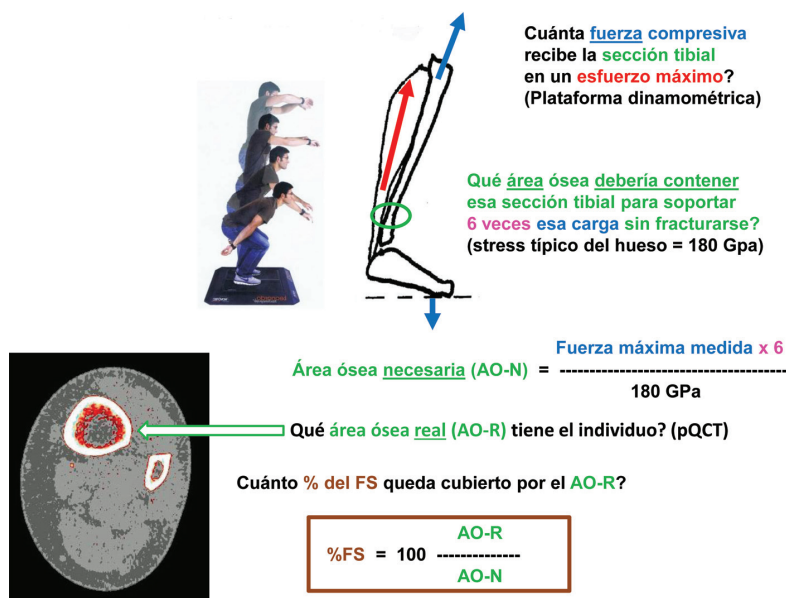


Figura 8. Cálculo de la cobertura porcentual del ‘factor de seguridad’ a partir de la masa mineralizada (contenido mineral óseo, CMO) determinada por pQCT al 14% de altura tibial (sitio cortical que soporta compresión uniaxial casi pura), respecto de la necesaria para soportar 6 veces el valor de la 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



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 descritos 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)	'Área/área'

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), SSI: *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).

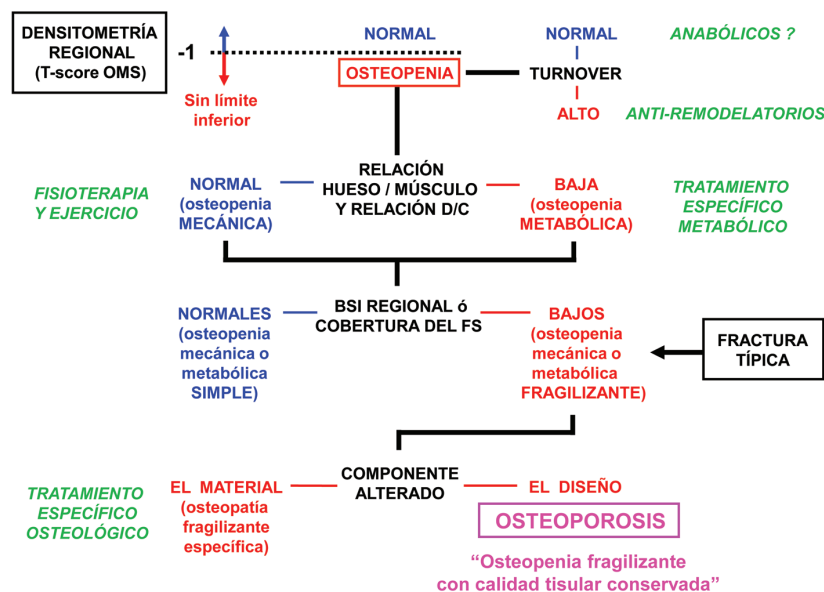


Figura 9. Algoritmo diagnóstico propuesto como ideal para osteopenias y osteoporosis, según los criterios expuestos. 'Osteopenia' es un diagnóstico densitométrico que puede expresarse en *T-scores* de DMO, *sin límite inferior* referido al diagnóstico de osteoporosis. Los indicadores bioquímicos evaluarán 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 $MI \times vDMO \text{ cortical} = \text{Bone Strength Index (BSI)}$ 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.

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 necesaria-

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

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-



- rations, 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(OH)-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.

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, Capigliani 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, 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;1:263-74.
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



- parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18:539-43.
51. Roldán E, Capiglioli 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: Pree-edy 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 of 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.

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.