

## EFFECTOS DE LOS BISFOSFONATOS SOBRE LA EFICIENCIA MECANICA DE ESQUELETOS NORMALES U OSTEOPENICOS

JOSE L. FERRETTI<sup>1, 2</sup>, GUSTAVO R. COINTRY<sup>1</sup>, RICARDO F. CAPOZZA<sup>1, 4</sup>, NELIDA MONDELO<sup>3</sup>, VIRGINIA PELUFFO<sup>3</sup>, ANGELINA CHIAPPE<sup>5</sup>, MARGARITA META<sup>4</sup>, ROSA M. ALIPPI<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro de estudios de Metabolismo Fosfocálcico (CEMFOC), Hospital del Centenario, Universidad Nacional de Rosario; <sup>2</sup>Instituto/Fundación de Investigaciones Metabólicas (IDIM/FIM); <sup>3</sup>Departamento de Farmacología Experimental, Gador SA, Buenos Aires; <sup>4</sup>Cátedras de <sup>4</sup>Fisiología, Facultades de Odontología y de <sup>5</sup>Veterinaria, Universidad de Buenos Aires

**Resumen** La calidad mecánica de cualquier hueso está determinada por la rigidez (microarquitectura, grado de calcificación, microfracturas) y distribución espacial (macroarquitectura) de su material cortical (en cualquier hueso) y trabecular (sólo en cuerpos vertebrales), resultantes de una combinación de modelación y remodelación óseas. Estos procesos están regulados direccionalmente por el "mecanostato" óseo, sistema retroalimentado cuyo estímulo proviene del uso mecánico regional del esqueleto, y cuyo punto de referencia está permanentemente modulado (no regulado) en forma sistémica por el entorno endocrino-metabólico. Todos los tratamientos medicamentosos en uso para las osteopatías fragilizantes, incluyendo los bisfosfonatos, actúan únicamente modificando no-direccionalmente este último factor. Por eso, sus resultados dependen del grado de estimulación del mecanostato por el uso, y sólo pueden estimarse determinando parámetros de calidad material y de eficiencia arquitectónica ósea. Los bisfosfonatos mejoran la eficiencia mecánica ósea por inhibir la remodelación (que usualmente arroja balances negativos de masa) afectando, en algún grado (menor para los productos de más cercana generación), la mineralización del material rígido. En nuestro medio contamos con tres productos con efectos biomecánicos óseos positivos demostrados: pamidronato, olpadronato y alendronato. En animales intactos, los tres mejoran la macroarquitectura ósea a cualquier dosis, aunque el pamidronato deteriora la mineralización del material a dosis muy altas. En animales ooforectomizados o inmovilizados, los tres protegen contra la repercusión biomecánica negativa de la osteopenia impidiendo el deterioro de la calidad del material y sin alterar el diseño arquitectónico óseo. También potencian o prolongan los efectos anabólicos óseos de la hPTH. Sus ventajas terapéuticas se fundan en que ninguno de los tres perturba el accionar del mecanostato, dejando intactos los mecanismos regulatorios de la eficiencia mecánica de la estructura ósea por el uso mecánico, o incluso potenciándolos sistémicamente (efecto anti-catabólico). Esta característica explica que sus efectos dependan mucho del uso mecánico del esqueleto en las regiones que se desea mejorar. Está aun por definirse si una inhibición demasiado intensa o prolongada de la remodelación por los bisfosfonatos pudiera deteriorar o no la reparación de microfracturas que la misma provee, con consecuencias biomecánicas potencialmente negativas.

**Palabras clave:** bisfosfonatos, biomecánica ósea, osteopenia

No todos los osteólogos conocen exactamente qué se entiende por «calidad (mecánica) ósea». Corresponde aclararlo antes de considerar este delicado tema.

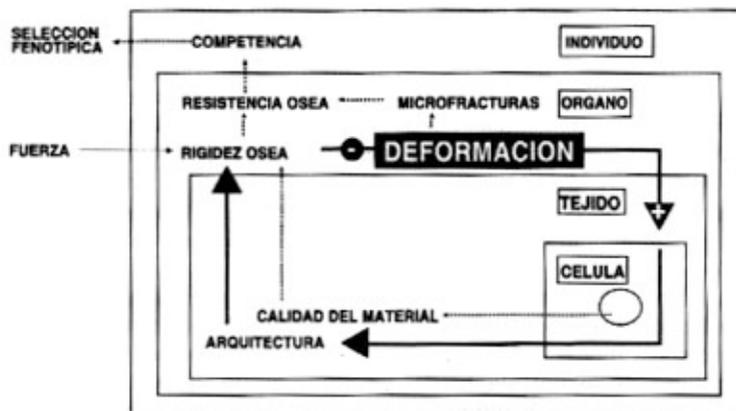
**Elementos de biomecánica ósea**

Ningún cuerpo sólido se fractura si antes no se *deforma* lo suficiente. La fractura de un hueso ocurre porque alguna región del mismo es deformada, primero en forma reversible o elástica, y luego irreversible o plástica (inducción de microfrazuras). Esto genera un *sufriamiento mecánico* de su estructura (stress) suficiente para vencer la resistencia final de su material «duro» (en realidad: «rígido») al separarse en fragmen-

tos. Esa resistencia depende, en general, de la *calidad mecánica (rigidez específica)* y de la *distribución espacial (macro-arquitectura) del material calcificado*<sup>1-3</sup>.

La *calidad del material* es función de 1) su *micro-* (no *macro-*) arquitectura: entramado de las fibras colágenas, empaquetamiento y ordenamiento de los cristales de hidroxapatita sobre las fibras, densidad de microfrazuras, etc., y 2) de su grado de mineralización, estimable por la *densidad mineral ósea «verdadera»* o *volumétrica* (no de proyección en superficie) del «hueso sólido» puro<sup>1-3</sup>.

La *macro-*arquitectura ósea (no la *micro-*arquitectura del material) está dada por la forma, el tamaño y la trama visible de la estructura, resultantes del *ordenamiento direccional* de la



DIAGNOSTICO ESTADISTICO DE LA CONDICION OSEA		COMPETENCIA MECANICA		
		NORMAL	DISMINUIDA	
MASA OSEA	NORMAL	NORMAL	FRAGILIDAD AUMENTADA NO OSTEOPENICA	← TRATAMIENTO ESPECIFICO
	BAJA (OSTEOPENIA)	OSTEOPENIA SIMPLE	FRAGILIDAD AUMENTADA OSTEOPENICA OSTEOPOROSIS	← CORRECCIONES DE MASA OSEA
		↑ ACTIVIDAD, SOL Y DIETA HIGIENICOS	↑ EJERCICIO, SOL Y DIETA TERAPEUTICOS	TRATAMIENTO (MAS LO QUE ACONSEJE EL DIAGNOSTICO DINAMICO)

Figura 1.a.— Esquema del mecanismo retroalimentado (organizado a distintos niveles de complejidad biológica) que optimiza la rigidez ósea controlando la arquitectura en función de la deformabilidad del tejido para las cargas habituales.

b.— Complementación diagnóstica de la densitometría corriente (izquierda) con la evaluación de la competencia mecánica de la región ósea estudiada. Las cuatro posibilidades diagnósticas resultantes están indicadas. (Reproducidas con permiso de los autores)

*modelación* y la *remodelación*. La *modelación* es un proceso conjunto de formación/reabsorción no acopladas, en napa, con balance de masa positivo, de intensidad decreciente con la edad. Es el único recurso asequible para ganar masa ósea, generar hueso compacto, y determinar cambios significativos de forma y tamaño del hueso, tanto antes como después de la detención del crecimiento. La *remodelación* es una sucesión de procesos de reabsorción/formación acoplados en pequeñas unidades estructurales, las «Bone Structural Units» ó «BSU's» (lagunas de Howship, conductos de Havers), con balance de masa negativo, de intensidad creciente con la edad. Es el único mecanismo por el cual se puede perder masa ósea, reducir la calidad del tejido compacto por aumento de la porosidad intracortical, y reemplazar tejido óseo viejo por nuevo, microfracturado por sano, o de un tipo histológico por otro<sup>4</sup>.

La *direccionalidad* de esos procesos depende exclusivamente del *uso mecánico* del hueso, a través de las deformaciones instantáneas y reversibles ocasionadas por las contracciones musculares, especialmente si son clónicas y suficientemente intensas<sup>5</sup>. Las deformaciones, sensadas por los osteocitos, determinan en ellos la orientación espacial de la liberación de factores paracrinos estimulantes o inhibidores de la formación o la reabsorción por osteoblastos y osteoclastos<sup>4</sup>, células normalmente *ausentes* en la estructura ósea en reposo con normalidad endocrino-metabólica.

La calidad material y la macro-arquitectura ósea regionales están a su vez *inversamente interrelacionadas* por un mecanismo que tiende a adecuar una a la otra en virtud de esa orientación direccional del trabajo modelatorio y remodelatorio de blastos y clastos. El uso mecánico provoca de esta manera gradientes de calidad material y/o arquitectónica en cada hueso, que definen su función de sostén y su competencia mecánica. El mecanismo responsable de este control de la *estructura* de un hueso (no de su *masa*) para optimizar su *rigidez* (y sólo *indirectamente* su resistencia a la fractura)<sup>4, 6</sup> se llama mecanostato<sup>4</sup> (Fig. 1, a).

La calidad mecánica de un hueso integrado sólo puede variar, en consecuencia, por alteración de una u otra de estas dos propiedades (calidad y distribución del material), o del mecanostato que

las interrelaciona. Esto puede ocurrir 1) por un cambio en la *estimulación direccional* del sistema, sólo posible por medios mecánicos: actividad, ejercicio, desuso, o 2) por una *perturbación no-direccional* («ciega») de su punto de referencia, producto habitual de un desarreglo endocrino-metabólico, o de un tratamiento con agentes osteoactivos. Los cambios inducidos por tratamientos protectores o mejoradores de la masa ósea son siempre transitorios, porque, al suspender la administración, el mecanostato reasume tarde o temprano el control normal de la eficiencia estructural ósea en función del uso mecánico habitual de la región<sup>4</sup>.

Por consiguiente, sólo es posible evaluar la «*calidad* (mecánica) *ósea*» (es decir, la «eficiencia de un hueso o de parte de él como estructura de sostén») si se pueden estimar *ambas*, la calidad y la distribución del material óseo, en la región correspondiente. Esto debe hacerse, además, en función de la dirección de la fuerza deformante que eventualmente determinará la fractura cuyo riesgo de ocurrencia es motivo de estudio, y considerando la citada interrelación recíproca calidad/distribución (*análisis mecanostático*).

Si se conocen parámetros válidos de calidad y de distribución del material, el análisis mecanostático puede hacerse mediante las llamadas «*curvas de distribución/calidad*», como las que se ejemplifican más adelante (Fig. 3). Estas curvas pueden construirse experimentalmente, colocando un indicador arquitectónico en las ordenadas, y uno de calidad material en las abscisas<sup>7</sup>. Las modificaciones ana o catabólicas del control mecanostático serán detectables por desviaciones respectivamente arriba y a la derecha o abajo y a la izquierda de la curva normal. La *evaluación no-invasiva de la resistencia ósea* a una determinada forma de fractura, por otra parte, puede efectuarse multiplicando entre sí distintas variables de distribución y de calidad, según lo indique el mecanismo de producción de la fractura en cuestión<sup>7, 8</sup>.

La densitometría standard (SPA, DPA, DXA) es la mejor metodología asequible para medir *masa ósea* (cantidad de hueso dentro de los huesos, o en todo el cuerpo) y diagnosticar *osteopenia* (carencia de hueso en determinada región esquelética, o en todo el cuerpo). Pero no determina ningún indicador de calidad del material

(composición volumétrica y disposición microestructural de la matriz calcificada) ni de eficiencia macro-arquitectónica (distribución espacial macroscópica del material rígido). Por lo tanto, no puede estimar adecuadamente la «calidad (mecánica ósea)»<sup>2, 3, 6-8</sup>. Nuevos recursos tomográficos (especialmente la *tomografía computada cuantitativa periférica*, pQCT) permiten lograrlo en ciertos casos, posibilitando el análisis seccional de huesos largos. Esto incluye la determinación del «momento de inercia» (indicador de la eficiencia del diseño macro-arquitectónico diafisario con relación a ejes imaginarios de deformación en flexión o en torsión) y la *BMD volumétrica* de la región cortical (un componente significativo, si bien no el único, de la rigidez del tejido calcificado<sup>2, 7, 8</sup>). Pueden calcularse así *Índices de Resistencia Ósea* (BSI's), multiplicando momentos de inercia por densidades volumétricas de las regiones corticales de las secciones tomográficas de huesos largos<sup>5, 7-9</sup>.

Estos conceptos determinan que la *definición densitométrica* corriente de «osteoporosis» (reducción de la *masa ósea* por debajo de un cierto «umbral densitométrico de fractura», con deterioro *microarquitectónico* —sic— de la estructura)<sup>10</sup> tienda a reemplazarse por un *diagnóstico biomecánico* de una «*inadecuación* entre la rigidez y la distribución *macro-arquitectónica* del material, suficiente para aumentar la *deformabilidad* de la estructura en el sentido de producción de la eventual fractura». Este diagnóstico requiere complementar la correcta determinación densitométrica de una *osteopenia* con una evaluación adicional de la *competencia mecánica* ósea regional, en relación con el mecanismo de producción de la fractura considerada (Fig. 1, b).

Existen abundantes datos experimentales de este tipo, que definen biomecánicamente la calidad de huesos largos, y a veces de cuerpos vertebrales, de animales y humanos en diferentes condiciones<sup>6-8, 11-32</sup>. Sólo en base a esta clase de información podremos analizar y fundamentar los efectos de los bisfosfonatos sobre la salud del esqueleto.

#### *Osteopenia, biomecánica ósea y bisfosfonatos*

La carencia estrogénica o el desuso pueden producir un patrón semejante de pérdida de competencia mecánica ósea (alta deformabilidad, baja

resistencia a la fractura)<sup>4</sup>. En ese caso, ambas determinan fundamentalmente un deterioro de la calidad del material mecánicamente significativo (cortical), y, en menor grado, una reducción de la eficiencia del diseño macro-arquitectónico óseo, fundamentalmente cortical. Se produce también una disminución de la masa ósea esponjosa, fácil de medir en todo el cuerpo, pero mecánicamente trascendente sólo en los cuerpos vertebrales, y siempre y cuando comprometa la resistencia de los travesaños horizontales de la trama trabecular.

En especies remodelantes como el hombre, la reducción de la rigidez del material compacto es usualmente atribuible a un aumento de la porosidad intracortical por haversianización exagerada. Sin embargo, en otras sólo modelantes, como la rata, el fenómeno puede ocurrir independientemente de cambios en la mineralización, de modo que no se descarta la participación de otros componentes de la calidad del material, por ahora difíciles de medir. En afecciones con remodelación desordenada e intensa, como la enfermedad de Paget, la calidad del material se deteriora por el caos micro-arquitectónico propio de la estructura en mosaico, y la macro-arquitectura ósea se altera en función de las deformaciones producidas con el tiempo por esa causa.

Los *bisfosfonatos más modernos* son conocidos por su propiedad de a) interferir la actividad de los osteoclastos, sin afectar su vitalidad ni su capacidad de generar señales bioquímicas, y b) disminuir la frecuencia de activación y la profundidad de los nuevos pozos remodelatorios, y con ellas el «espacio de remodelación» (masa ósea faltante por el relleno en marcha de los pozos remodelatorios), c) sin reducir su potencia terapéutica aun luego de inhibir el turnover óseo, y d) sin aumentar pero tampoco inhibir la mineralización ósea aun a altas dosis<sup>33</sup>. Biomecánicamente, lo importante es que estas acciones se ejercen sin que tenga lugar un bloqueo completo de la remodelación que afecte sus funciones fisiológicas (remoción de hueso inadecuado o microfracturado), ni deterioro alguno de las respuestas mecanostáticas formativas de hueso nuevo en función del uso mecánico regional<sup>17, 20, 23, 29, 34</sup>. Por estas razones, estos compuestos han sido propuestos para el tratamiento funcional de osteopatías demineralizantes con alto turnover y, más recientemente, para la prevención de la osteoporosis postmenopáusica y por desuso. Su

éxito terapéutico ha sido valorado de diversas formas, pero los estudios de sus efectos sobre la biomecánica del esqueleto normal o patológico, que son *los que realmente incumben* a esos objetivos, son relativamente escasos y aparentemente contradictorios.

Uno de nosotros ha revisado recientemente la información publicada sobre los efectos biomecánicos óseos de todos los bisfosfonatos<sup>20</sup>, por primera y hasta ahora única vez en la literatura. Analizada con criterio ecléctico, la misma sugiere que esas aparentes contradicciones fueron determinadas por diferencias entre compuestos, formas de administración (dosis, vía, esquema), características de los individuos estudiados (especie, raza, sexo, edad, actividad física, estado nutricional o endocrino-metabólico) o de sus esqueletos (modelantes puros, modelantes/remodelantes, crecimiento activo, región anatómica, tipo histológico de hueso, forma habitual de deformación con el uso), y/o interacciones con enfermedades concomitantes o con tratamientos simultáneos o secuenciales.

Salvo investigaciones epidemiológicas de incidencia de fracturas, prácticamente todos los estudios fueron efectuados en modelos animales,

normales u osteopénicos<sup>20</sup>. Algunos compuestos como el etidronato o el clodronato han producido pocos efectos positivos, y aun negativos sobre la biomecánica ósea. Otros, moderadamente efectivos, como el risedronato, el tiludronato, el ibandronato y el incadronato, no están aun en el mercado local. Los derivados producidos en nuestro medio cuyos efectos pueden considerarse significativos son el pamidronato, el olpadronato y el alendronato.

El *pamidronato* administrado a ratas *normales* produjo efectos bifásicos: a dosis bajas mejoró la resistencia femoral a la fractura, aunque no la deformabilidad elástica, porque mejoró la macroarquitectura diafisaria al inhibir la reabsorción ósea; y a dosis altas deterioró ambas propiedades, por reducir la calidad del material y la mineralización más allá del efecto antirresorbitivo<sup>16</sup> (Fig. 3). En perros normales (remodelantes) no afectó a los huesos largos, pero mejoró la calidad material, el grosor de la trama trabecular, y la competencia mecánica de los cuerpos vertebrales<sup>26</sup>.

También protegió a las diáfisis femorales de rata contra la repercusión biomecánica negativa de la *osteopenia* inducida 1) por corticoterapia

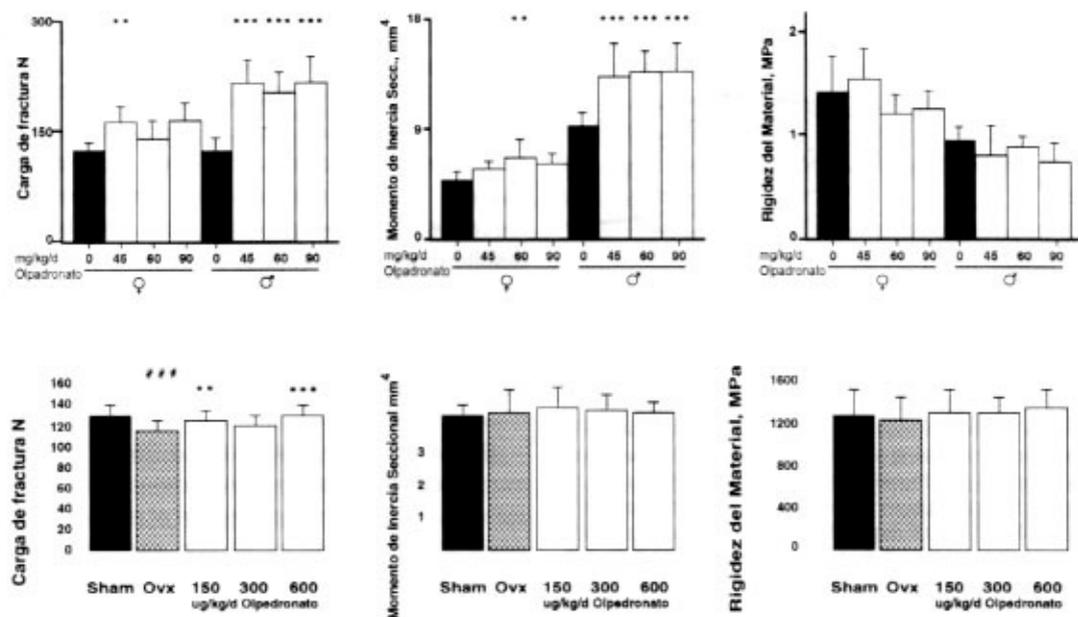


Figura 2.— Efectos del olpadronato a dosis altas p.o. (a)<sup>19</sup> o intermedias e.v. (b)<sup>13</sup> sobre la resistencia a la fractura (columna izquierda), la arquitectura seccional diafisaria (columna central) y la calidad mecánica del material cortical (columna derecha) del fémur de rata. (Reproducidas con permiso de los autores)

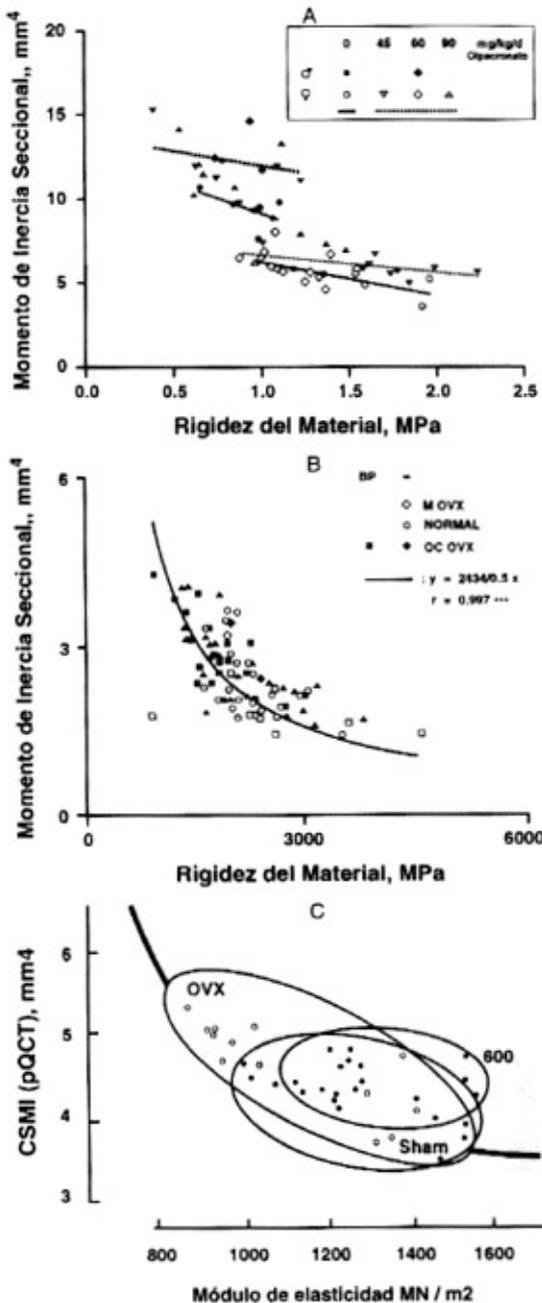


Figura 3.— Análisis mecanostático de la interdependencia entre la calidad mecánica del material (abscisas) y la eficiencia del diseño arquitectónico seccional (ordenadas; curvas de «distribución/calidad») en diáfisis femorales de ratas tratadas subcrónicamente con olpadronato p.o. a) <sup>19</sup>, s.c. (0,2, 0,4 ó 0,8 mg/kg/d) b) <sup>17</sup> ó e.v. (600 ug/kg/2/sem) c) en condiciones normales a), ovariectomizadas intactas c) u ovariectomizadas con inmovilización de una pata (IM) y sobrecarga mecánica de la otra (OC) b) Se aprecia el mantenimiento de la interrelación mecanostática normal (b,c) ó la producción de una interacción positiva (anabólica) del bisfosfonato a). (Reproducidas con permiso de los autores).

(que reduce las propiedades materiales y macroarquitectónicas), mejorando la rigidez del tejido cortical, pero no la arquitectura, a dosis altas<sup>18</sup> y 2) por inmovilización y ovariectomía (que reducen las propiedades materiales conservando la macroarquitectura cortical), normalizando en este caso la mineralización y la resistencia a la fractura, pero no la excesiva deformabilidad, sin modificar la macroarquitectura intacta<sup>17</sup>. Estos efectos, ejercidos *respetando* las interrelaciones mecanostáticas normales entre calidad y distribución del material óseo, fueron potenciados por la actividad física (Fig. 3, b) y por la administración de IGF-I <sup>11</sup>.

El *olpadronato* administrado a ratas *normales* ejerció efectos monofásicamente positivos sobre la resistencia a la deformación y a la fractura diafisaria femoral, por mejorar la macroarquitectura seccional, sin afectar la mineralización aun a dosis muy altas (Fig. 2,a)<sup>19, 21</sup>. Esto implica una *interacción anti-catabólica* con la asociación mecanostática entre calidad (inalterada) y distribución (mejorada) del material calcificado (Fig. 3,a). Por eso, estos efectos dependieron mucho de la deformabilidad ósea, del porte del peso corporal y de la actividad física; lo que explica su mayor expresión en animales machos, normalmente más pesados y fornidos que sus hermanas<sup>6, 21</sup> (Fig. 4). En ratones hembras, el *olpadronato* a dosis altas mejoró la arquitectura diafisaria con claro estímulo modelatorio (aumento del diámetro perióstico y disminución del endóstico), pero redujo la calidad del material, pese a no afectar la mineralización cortical (efecto sobre otros componentes, no determinados, de calidad tisular), con la misma clase de interacción mecanostática que para las ratas. Del balance resultó una mejora de la resistencia a la fractura, pero no de la deformabilidad elástica ósea<sup>25</sup>. En ratas muy pequeñas se observó una indeseable permanencia de tejidos embrionarios no adecuadamente remodelados en las metáfisis femorales distales<sup>19</sup>.

Sobre el fémur *osteopénico* (rata ovariectomizada con una pata inmovilizada), el *olpadronato* ejerció la misma protección que el *pamidronato* a dosis 10 veces más bajas, con *preservación* de las *interacciones mecanostáticas* normales entre calidad y distribución del material (Fig. 3,b)<sup>17</sup>. Su administración luego de 3 meses de ovariectomía (modelo curativo) a ratas por lo demás normales<sup>13</sup> recuperó, o permitió que se compensara, el de-

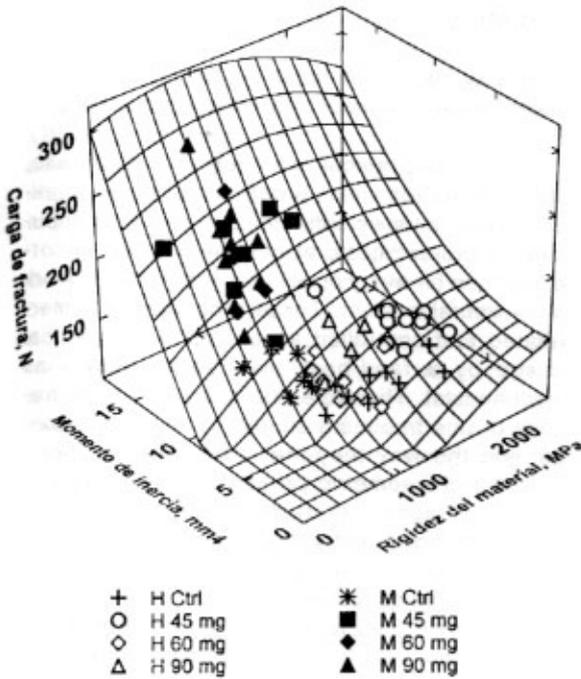


Figura 4.— Representación triaxial de la repercusión de los cambios inducidos por el tratamiento subcrónico oral con dosis altas de olpadronato<sup>19</sup> en la calidad mecánica del material cortical (eje derecho) y la macroarquitectura (eje izquierdo) sobre la resistencia a la fractura (eje vertical) de diáfisis femorales de ratas jóvenes intactas. Se aprecia que la repercusión biomecánica del tratamiento depende de sus efectos sobre la arquitectura ósea, y que éstos están a su vez condicionados por la deformabilidad del material cortical. Esto explica las diferencias de efectos sobre animales macho (M), mayores y más robustos que las hembras (H) de la misma edad, y fundamenta la interacción del uso mecánico con los efectos del tratamiento.

terio producido por la falta de estrógenos sobre la resistencia diafisaria a la fractura, por normalizar la mineralización y la rigidez del material (Fig. 2,b). Ninguno de los tratamientos afectó la macroarquitectura seccional (tejido cortical), y sus efectos prácticamente no afectaron la relación mecanostática normal entre calidad y distribución del material cortical (Fig. 3,c).

El *alendronato* a dosis bajas o intermedias fue ineficaz en ratas y perros normales<sup>15</sup>; pero mejoró la resistencia a la fractura (y, aunque menos notablemente, a la deformación elástica) del hueso cortical y trabecular en tratamientos largos<sup>27</sup>, especialmente en machos y proporcionalmente al

peso del animal (evidencia de *interacción mecanostática de tipo anabólico*). Estos efectos fueron potenciados por la administración de prostaglandina-E<sub>2</sub><sup>28</sup>.

Sus efectos protectores sobre modelos osteopénicos fueron evidentes sobre el deterioro de la rigidez del material y de la resistencia a la fractura y a la deformación elástica en hueso cortical y trabecular de ratas suspendidas de la cola<sup>12, 31</sup> u ovariectomizadas<sup>22, 32</sup>. La macroarquitectura diafisaria no se afectó en estas condiciones. Como la mineralización volumétrica tampoco cambió, los efectos sobre la calidad mecánica del material óseo deberían atribuirse a variaciones en componentes no vinculados con la mineralización de la matriz. De cualquier modo, las *interacciones mecanostáticas* entre calidad y distribución del material, catabólicamente afectadas por la ovariectomía, son claramente desviadas hacia el lado *anti-catabólico* por el bisfosfonato<sup>22</sup>. Similares efectos protectores en monas (remodelantes)<sup>32</sup> sólo fueron evidentes en hueso trabecular vertebral.

Esto permite deducir que la *repercusión biomecánica* del tratamiento óseo con bisfosfonatos de uso potencial o real en nuestro medio es generalmente *positiva*, con las siguientes características:

1. En especies remodelantes asimilables al hombre el efecto es más evidente en hueso trabecular que cortical (inhibición remodelatoria); pero en modelantes puras, de menor desarrollo, tamaño y longevidad, es positivo también sobre hueso cortical (fenómeno sólo explicable por estímulo modelatorio).

2. Afecta a las propiedades materiales y macroarquitectónicas generalmente en forma opuesta en animales normales (mejora arquitectónica con normalidad material) y osteopénicos (mejora del deterioro material, sin afectar la arquitectura intacta).

3. Permite que se exprese la respuesta osteoformadora al uso mecánico regional, por lo cual los efectos no dependen tanto del tipo de compuesto o de la dosis, como de la capacidad tisular de recepcionar y de responder a estímulos biomecánicos. Por eso los resultados difieren entre modelos normales (potenciación de las respuestas por olpadronato y alendronato) y osteopénicos (potenciación por alendronato, pero sólo conservación por pamidronato y olpadronato),

aunque nunca reflejan deterioro del accionar del mecanostato.

4. En general, mantiene (no deteriora) la calcificación volumétrica del tejido óseo a cualquier dosis, con excepción del pamidronato a dosis tóxicas.

5. Muestra una curiosa disociación de efectos sobre la resistencia a la deformación y a la fractura en los mismos huesos, que generalmente implica un aumento de la proporción de resistencia mecánica aumentando la deformabilidad plástica (irreversible, por acumulación de microfracturas) a expensas de la capacidad de deformarse en forma elástica (reversible); evidencia de cualquier modo *contraria* al potencial peligro de inducción de microfracturas por excesiva inhibición remo-delatoria, aparentemente a cualquier dosis.

La poderosa *inhibición remodelatoria* inducida por el olpadronato y el risedronato ha sido aprovechada para potenciar o prolongar los *efectos anabólicos directos de la hPTH sobre las interrelaciones mecanostáticas óseas*<sup>23, 24, 29</sup>. La demostración experimental de estimulación modelatoria en especies modelantes puras en crecimiento tratadas con bisfosfonatos, no presenta el correlato de evidencias de estimulación osteoblástica *in vitro*. En cambio, es congruente con el estímulo paratiroideo inducido en humanos, independiente del aporte cálcico y del status calciférico, recientemente reportado<sup>35</sup>. Esta interacción positiva entre bisfosfonatos y PTH u otros agentes anabólicos promotores de modelación cortical como la prostaglandina-E2 o el IGF-1<sup>11, 28</sup> sugiere su indicabilidad conjunta, simultánea o secuencial, en el tratamiento de osteopatías fragilizantes.

Las evidencias expuestas, unidas a su actividad ósea prolongada en tratamientos largos aun después de su supresión, avalan la indicabilidad de los bisfosfonatos de última generación para reducir la repercusión biomecánica negativa de diversos estados osteopénicos humanos, así como la prescripción de planes adecuados de actividad física durante el tratamiento para optimizar sus efectos. Debería evitarse, sin embargo, una inhibición excesivamente intensa y/o prolongada de la remodelación, que pudiere afectar la remoción tisular fisiológica del esqueleto (aunque quizá no la reparación de microfracturas), principalmente en sujetos jóvenes.

## Summary

### *Effects of bisphosphonates on the mechanical competence of normal and osteopenic skeletons*

Bone mechanical competence (stiffness, strength) at organ level is determined by mechanical quality (intrinsic stiffness) and spatial distribution (macro-architecture) of bone material in cortical tissue (in every bone) and trabecular network (in vertebral bodies). These properties are inter-related and controlled according to mechanical usage by a feed-back mechanism known as mechanostat. Therefore, the effects on bone fragility of any treatment should be evaluated concerning the way they may have affected bone material or geometric properties as well as the mechanostatical interactions between them. Standard densitometry does not provide the necessary data, but some alternative methodologies (as peripheral quantitative computed tomography, pQCT) are being developed to complement or even substitute SPA, DPA or DXA determinations.

Bisphosphonate (BP) effects on bone biomechanics have been studied only in animal models. Many sources of variation of results (type of compound, dose, mode of administration, species, race, sex, age, age since menopause, type of bone, remodeling ability of the skeleton, endocrine-metabolic status, interactions with other treatments, etc.) have been reported. In general terms, BPs are beneficial concerning cortical bone strength in purely modeling species (rodents) and trabecular strength in remodeling mammals (dogs, baboons). This positive action at organ level depends on independent improvements in bone macro-architecture (mainly affected by bone modeling) and material stiffness (chiefly affected by bone composition and remodeling). On one hand, bone macro-architecture has been positively affected by BPs in normal (not in ovariectomy (OX), steroid- or disuse-induced osteopenic) animals. On the other, bone material quality has been improved in the latter but not in the former. Mechanostatic interrelationships have been differently affected according to the compound employed.

Results reported by ours and other laboratories concerning the three derivatives available nowadays in Argentina were reviewed and summarized. *Pamidronate* improved small rodents' cortical bone strength and geometric properties at low doses but impaired mineralization, material properties and strength at toxic doses. In normal, remodeling animals it improved mechanical properties in vertebral bodies but not in long

bones. It also prevented the negative impact of OX-, steroid- or disuse-induced osteopenia in rats by improving bone material properties without affecting normal mechanostatic interrelationships. *Olpadronate* exerted positive effects on long-bone strength at any dose in normal rats and mice by improving cross-sectional properties and preserving both mineralization and material properties. These effects were highly dependent upon bone deformability, body weight, and mechanical usage of the limb as an evidence of an anabolic interaction induced on bone modeling and mechanostatic interrelationships. This compound also prevented the OX- or disuse-induced impairment in rat cortical long-bone strength and recovered rat cortical bone when given since 3 months after OX by improving only bone material quality. No interaction with bone mechanostat was detected in these studies. *Alendronate* effects on bone biomechanics in normal rats and dogs were positive only in long treatments. They were highly dependent on body weight of the animals, hence a positive interaction with bone mechanostat should be hypothesized. It also prevented the negative impact of OX in rat femurs by improving cortical material quality with no effect on cross-sectional properties, i.e., exerting an anti-catabolic interaction with bone mechanostat.

The effects of all the three compounds were found positive for bone health, yet their mechanisms of action varied with type of bone and subject condition. A striking dissociation between (positive) effects on bone strength and (variable) effects on bone stiffness was repeatedly observed in these studies. Also an enlargement of the plastic-strain (i.e., irreversible, microfracture-dependent deformation) component of long-bone strength in bending was produced in many instances. This may be interpreted as an evidence against the potentiality of the analyzed BPs to enhance microfracture accumulation into bone matrix because of an excessive inhibition of bone remodeling. Nevertheless, large amounts of non-reabsorbed, calcified cartilage were found in femur metaphyses from very young rats treated with high doses of *olpadronate*.

These BP effects, together with their demonstrated potentiation when administered in combination with anabolic agents like hPTH, prostaglandin-E2 or IGF-I (that improve bone modeling and whose durability depends largely on bone remodeling rate), support pure or combined BP treatment of bone-weakening diseases. Although there is no convincing evidence on microfracture accumulation during BP treatment, it should be advisable to avoid an excessive inhibition of bone remodeling, especially in young individuals.

## Bibliografía

1. Currey JD. The mechanical properties of materials and the structure of bone. *En: Currey JD (ed) The mechanical adaptation of bones*. New Jersey: Princeton University Press, 1984; 3-37.
2. Recker RR. Low bone mass may not be the only cause of skeletal fragility in osteoporosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 101: 272-4.
3. Turner CH. Toward a cure for osteoporosis: reversal of excessive bone fragility. *Osteoporosis Int* 1991; 2: 12-9.
4. Frost HM (ed). Introduction to a new skeletal physiology, Vol. I. Bone and bones. Pueblo (USA): Pajaro Group 1995.
5. Schiessl H, Ferretti JL, Tysarczyk-Niemeyer G, et al. Noninvasive Bone Strength Index as analyzed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *En: Schönau G (ed) Paediatric Osteology. New development in diagnostics and therapy*. Amsterdam: Elsevier 1996; 141-5.
6. Ferretti JL, Capozza RF, Mondelo N, et al. Interrelationships between densitometric, geometric and mechanical properties of rat femurs. Inferences concerning mechanical regulation of bone modeling. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1389-96.
7. Ferretti JL. Perspectives of pQCT technology associated to biomechanical studies in skeletal research employing rat models. *Bone* 1995; 17 4 Suppl: S353-64.
8. 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.
9. Schneider P, Ferretti JL, Capozza RF, et al. Bone densitometric and biomechanical properties of the distal radius by noninvasive assessment. *Osteoporosis Int* 1996; 6 Suppl 1: 176.
10. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO study group. Ginebra: World Health Organization (Tech Rep Ser 843) 1994.
11. Amman P, Rizzoli R, Meyer JM et al. Pamidronate improves trabecular bone mass/strength and, in association with IGF-I, cortical bone quality in ovariectomized rats. *Bone Miner* 1994; 25 Suppl 1: S59.
12. Apseloff G, Girten B, Weisbrode SE, et al. Effects of aminohydroxybutane bisphosphonate on bone growth when administered after hind-limb bone loss in tail-suspended rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 515-21.
13. Cointry GR, Mondelo N, Zanchetta JR, et al. Intravenous *olpadronate* restores ovariectomy-affected bone strength. A mechanical, densitometric and tomographic (pQCT) study. *Bone* 1995; 17 Suppl 4: S373-8.
14. Cointry GR, Mondelo N, Peluffo V, et al. Effects of high oral doses of *olpadronate* on mouse femur mass, architecture and mineralization. A tomographic (pQCT) study. *Bone* 1996; 19 Suppl 3: 135S.
15. Einhorn T, Peter CP, Clair J, et al. Effects of *alendronate* on mechanical properties of bone in rats

- and dogs. *J Bone Miner Res* 1990; 5 Suppl 1: S97.
16. Ferretti JL, Cointry G, Capozza R, et al. Biomechanical effects of the full range of useful doses of (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD) on femur diaphyses and cortical bone tissue in rats. *Bone Miner* 1990; 11: 101-9.
  17. Ferretti JL, Mondelo N, Capozza R, et al. Pamidronate and dimethyl-pamidronate effects on femur biomechanics in ovariectomized-hemistatectomized rats. *Bone Miner* 1992; 17 Suppl 1: S12.
  18. Ferretti JL, Delgado CJ, Capozza R, et al. Protective effects of disodium etidronate and pamidronate against the biomechanical repercussion of betamethasone-induced osteopenia in growing rat femurs. *Bone Miner* 1993; 20: 265-76.
  19. Ferretti JL, Mondelo N, Peluffo V, et al. Sub-chronic effects of high doses of mildronate on femur densitometric (DEXA), tomographic (pQCT) and mechanical properties in young rats. *Bone Miner* 1994; 25 Suppl 2: S12.
  20. Ferretti JL. Effects of bisphosphonates on bone biomechanics. En: Bijvoet OLM et al (eds) bisphosphonate on bones. Amsterdam: Elsevier 1995; 211-29.
  21. Ferretti JL, Mondelo N, Capozza RF, et al. Effects of large doses of olpadronate (dimethyl-pamidronate) on mineral density, cross-sectional architecture, and mechanical properties of rat femurs. *Bone* 1995; 16 Suppl 4: S285-93.
  22. Ferretti JL, Chiappe A, Meta M, et al. Protective effects of alendronate against the negative impact of ovariectomy as assessed by peripheral computed tomography (pQCT) and bending tests in rat femurs. *J Bone Miner Res* 1995; 10 Suppl 1: S357.
  23. Ferretti JL, Ma YP, Capozza RF, et al. Effects of pure and combined treatments with risedronate and hPTH (1-38) on rat femora and tibiae after immobilization or overloading. *J Bone Miner Res* 1996; 11 Suppl 1: S338.
  24. Ferretti JL, Mondelo N, Cointry GR, et al. Efectos puros o combinados de la hPTH (1-32) y los bisfosfonatos pamidronato y olpadronato sobre la estructura y la biomecánica femoral en ratas (resumen). *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 606.
  25. Glatt M, Pataki A, Blaetter A, et al. APD long-term treatment increases bone mass and mechanical strength of femora of adult mice. *Calcif Tissue Int* 1986; 39: A72.
  26. Grynblas MD, Acito A, Dimitru M, et al. Changes in bone mineralization, architecture and mechanical properties due to long-term (1 year) administration of pamidronate (APD) to adult dogs. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 74-81.
  27. Guy JA, Shea N, Peter CP, et al. Continuous alendronate treatment through growth, maturation, and aging in the rat results in increases in bone mass and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1993; 283-8.
  28. Lauritzen DB, Balena R, Shea M, et al. Effects of combined prostaglandin and alendronate treatment on the histomorphometry and biomechanical properties of bone in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 871-9.
  29. Ma YF, Ferretti JL, Capozza RF, et al. Effects of on/off anabolic hPTH and remodeling inhibitors on metaphyseal bone of immobilized rat femora. Tomographical (pQCT) description and correlation with histomorphometric changes in tibial cancellous bone. *Bone* 1995; 17 Suppl 4: S321-8.
  30. Rodan GA, Seedor JG, Balena R. Preclinical pharmacology of alendronate. *Osteoporosis Int* 1993; 3 Suppl 3: S7-12.
  31. Thompson DD, Seedor JG, Weinreb N, et al. Aminohydroxybutane bisphosphonate inhibits bone loss due to immobilization in rats. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 279-86.
  32. Toolan BC, Shea M, Myers ER, et al. The effect of long term alendronate treatment on vertebral strength in ovariectomized baboons and rats. *J Bone Miner Res* 1991; 6 Suppl 1: S248.
  33. Bijvoet OLM, Canfield R, Fleisch H, et al (eds). Bisphosphonate on Bones. Amsterdam: Elsevier 1995.
  34. Jagger CJ, Chambers TJ, Chow JWM. Stimulation of bone formation by dynamic mechanical loading of rat caudal vertebrae is not suppressed by 3-amino-1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate (AHPBP). *Bone* 1995; 16: 309-13.
  35. Massari F, Varela Otero P, Zanchetta JR. Efectos del tratamiento con alendronato sobre los niveles de PTH sérica en mujeres con osteoporosis postmenopáusica. *Rev Arg Endocrinol Metab* 1996; 33 Suppl. I: 48.