

L. García
386

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Odontología



ENFERMEDADES METABOLICAS DE LOS
MAXILARES

T E S I S

Que para obtener el título de:

CIRUJANO DENTISTA

p r e s e n t a :

María de Lourdes Alejandra Garrido Alva

México, D. F.

1979

14769



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N T R O D U C C I O N 1

CAPITULO 1. ESTRUCTURA Y DESARROLLO DEL TEJIDO OSEO 1

a) **MATRIZ OSEA** 2

b) **CELULAS OSEAS** 3

Osteoblastos 4

Osteoclastos 5

Osteocitos 6

Células osteoprogenitoras 7

c) **VASOS SANGUINEOS DEL HUESO**..... 8

d) **PERIOSTIO** 8

e) **MEDULA OSEA** 10

f) **OSIFICACION** 11

Intramembranosa 11

Endocondral 11

g) **FORMACION DE SISTEMAS LAMELARES** 16

h) **FORMACION DE LA MATRIZ** 17

i) **DESARROLLO Y CRECIMIENTO**..... 19

Hueso parietal 19

Huesos largos 19

j) **ARMONIA DEL DESARROLLO ESQUELETICO** 20

CAPITULO 2. LA COMPOSICION Y LA DINAMICA QUIMICA DEL HUESO 32

a) **COMPOSICION QUIMICA** 34

Componentes inorgánicos..... 39

Componentes orgánicos 45

b) **DINAMICA QUIMICA** 59

	Hidroxiapatita y concentraciones de iones en plasma	62
	Aposición y resorción de hueso..	66
	Nucleación de la fase inorgánica	72
CAPITULO 3.-	TRAUMA E INFECCION	84
	a) REACCION AL TRAUMA	84
	Demolición y formación de tejido de granulación	85
	Formación del callo provisional..	85
	Formación del callo definitivo...	86
	Cicatrización del alveolo post---extracción	88
	Factores que influyen sobre la cicatrización de las fracturas.....	89
	Injertos óseos	90
	Otras lesiones traumáticas	91
	b) REACCION A LA INFECCION	94
	Infecciones piogénicas agudas....	94
	Tuberculosis	97
	Sifilis	99
	c) OTRAS INFECCIONES	100
CAPITULO 4.	ENFERMEDADES METABOLICAS DE LOS MAXI	
	LARES	102
	a) OSTEOPOROSIS	103
	b) RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA	108
	c) HIPERPARATIROIDISMO	109
	d) ENFERMEDADES DE LA PITUITARIA ...	123
	e) DISPLASIA FIBROSA	125

f) ENFERMEDAD DE PAGET	127
g) OSTEOGENESIS IMPERFECTA	129
h) OSTEOPETROSIS	131

B I B L I O G R A F I A	133
-------------------------------	-----

I N T R O D U C C I O N

Pierre Termier, gran geólogo francés inicia un ensayo en el que describe el gozo del científico al descubrir algo nuevo, el gozo de preceder a todos los hombres en el conocimiento, de ser el primero en saber algo que los demás no han soñado siquiera y cuya revelación les asombrará, el gozo de añadir una realidad por más pequeña que sea al gran tesoro de conocimiento amasado por las generaciones anteriores.

"El gozo de conocer, sólo es comparable a otro gozo de -- esencia intelectual que es el del artista al terminar su obra. El gozo del sabio y del artista son indescriptibles, el primero de ellos nace de la verdad, el segundo de la belleza.

Nosotros el común de los mortales, no podremos tener jamás un gozo semejante, pero nos quedará siempre la posibilidad de disfrutar de un gozo distinto; un gozo más humilde, menos -- brillante, pero que puede repetirse indefinidamente en el transcurso de nuestras vidas: es el gozo de entender, entender lo -- que los espíritus creadores han descubierto para nosotros, entender las ideas que nos descubren un rincón de la verdad, las

bases sobre las cuales podemos desarrollar nuestra acción: éste es el gozo inextinguible que puede iluminar nuestro camino".

El tema a tratar en esta tesis, es la importancia del hueso en odontología, nadie espere encontrar en ella novedades, -- pues nunca se ha pretendido tal cosa. Sólo es mi intención exponer una pequeñísima parte de lo que los sabios científicos -- han descubierto para nosotros.

Es posible y casi es seguro que en ella se encuentren muchos defectos, pero espero que sean juzgados con la benevolencia que un esfuerzo merece.

C A P I T U L O I

H U E S O

1.- LA ESTRUCTURA Y EL DESARROLLO DEL TEJIDO OSEO.-

El hueso se clasifica como un tejido conectivo mineralizado o calcificado porque su matriz intercelular de colágena mu copolisacáridos contiene material inorgánico rico en calcio. - Las matrices del hueso, dentina y cemento son similares, pero - en el cartilago la matriz se distingue por su alta relación de mucopolisacáridos-colágena.

Los tejidos duros tienen en común una estructura de material duro (matriz mineralizada), una población celular especializada y un tipo especial de vascularización. El hueso en el adulto se divide en dos tipos: compacto y esponjoso. El hueso compacto aparece a simple vista compuesto de una matriz mineralizada sólida, porque los canales vasculares son muy finos para poderse ver, mientras que el hueso esponjoso su carácter esponjoso es obvio.

Durante su desarrollo el hueso no se clasifica tan fácil-

mente. Cuando se forma en la vida fetal, o en la reparación de una fractura, es esponjoso pero con una estructura tan fina que su aspecto esponjoso no puede distinguirse macroscópicamente; según madura el hueso su estructura esponjosa se modela gradualmente hacia compacto o esponjoso, o es retirada para formar una cavidad medular.

a) MATRIZ ÓSEA

La matriz ósea tiene un componente orgánico que constituye cerca de un tercio de su peso seco, y consiste en fibras colágenas y una substancia base o cemento que contiene mucopolisacáridos; y un componente inorgánico que forma casi dos tercios de su peso seco y que consiste principalmente de fosfato de calcio $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ en forma microcristalina.

La matriz ósea se clasifica como lamelar o no lamelar dependiendo si exhibe o no una apariencia laminada en los cortes, especialmente al verlos con luz polarizada. En el hueso lamelar los haces de fibras son delgadas y de tamaño uniforme y se alinean en láminas (lamelas). La laminación es particularmente clara cuando la dirección o la densidad de los haces de las fibras difieren significativamente de las láminas alternas. En el hueso no lamelar los haces fibrilares de fibras finas y gruesas se mezclan y la forma laminar no se aprecia. Las fibras gruesas son particularmente numerosas en lugares donde se insertan fibras de inserción de tejidos blandos (fi-

bras de Sharpey).

En el hueso adulto, ya sea compacto o esponjoso grueso, la matriz es casi toda de variedad lamelar. En la matriz -- del hueso compacto las lamelas se arreglan ya sea en cilin--- dros concéntricos alrededor de los vasos sanguíneos (sistemas lamelares concéntricos, sistemas haversianos) o en haces ex-- tensos donde el grano es paralelo a la superficie del perios-- tio o de la médula (sistema lamelar circunferencial, hueso su-- pericial) o bien como fragmentos de osteones insertados entre otros completos (sistemas intersticiales). En la matriz del hueso esponjoso adulto, los sistemas lamelares intersticiales predominan. En el hueso esponjoso fetal la matriz ósea es - inicialmente no lamelar pero según es remodelado se consolida y es reemplazado con hueso lamelar.

b) CELULAS ÓSEAS

Las células óseas son un grupo relacionado que incluye - osteocitos, osteoblastos, osteoclastos y células osteoprogeni-- toras. El tipo básico es la célula osteoprogenitora, la cual puede estar en un estado latente, puede presentar división mi-- tótica o puede transformarse en un osteoblasto o un osteoclas-- to (o aún en un condroblasto bajo ciertas circunstancias).

Los osteoblastos, los cuales están relacionados con la - formación de la matriz ósea, no se dividen, Muchos de ellos

quedan atrapados en la matriz y se transforman a osteocitos - mientras que otros se invierten a células progenitoras. Los osteoclastos están relacionados con la resorción de matriz ósea, se cree que aparecen por fusión de células progenitoras pero otras posibilidades en su formación existen cuando terminan su trabajo pueden convertirse a células progenitoras, pero la evidencia no es definitiva. Los osteocitos se cree que - mantienen en alguna forma la matriz a su alrededor, y posiblemente regulan el flujo de minerales y nutrientes entre el hueso y la sangre. No se sabe si son capaces de convertirse en células progenitoras cuando quedan libres de su prisión como resultado de resorción de la matriz que los rodea. En regiones de crecimiento muy activo, especialmente si los tejidos están bajo alguna compresión, las células progenitoras pueden transformarse en células de cartílago en lugar de osteoblastos, y cartílago, en lugar de hueso, se deposita.

Osteoblastos

Son células grandes, con una forma ovoide, casi tres veces de largo como de ancho (8 por 25) y con muchos procesos ramificados, la mayoría tan delgados que no se pueden ver con microscopio de luz. El núcleo ocupa un extremo (casi un tercio de la célula). Un enorme aparato de Golgi ocupa casi la mayoría del tercio medio de la célula, mientras que el otro tercio se ocupa por un extenso retículo endoplasmático granu-

lar un número de mitocondrias, algunos gránulos de lípidos y áreas con microfilamentos y microtúbulos. En preparaciones histológicas ordinarias un osteoblasto se reconoce por su situación en la matriz ósea, por su gran tamaño, por su núcleo excéntrico, por el área de Golgi eosinofílica y por su citoplasma intensamente basofílico fuera del área de Golgi.

Histoquímicamente los osteoblastos se caracterizan por una intensa actividad de fosfatasa alcalina. En total, la citología de los osteoblastos indica que la célula se ocupa de la formación de una secreción, y tanto evidencia circunstancial así como evidencia de estudios autorradiográficos --- usando prolina y sulfatos marcados indican que se forman colágena y mucopolisacáridos. Se cree que la intensa actividad de la fosfatasa alcalina en los osteoblastos se asocia de alguna manera con la aposición del material mineral inorgánico componente de la matriz ósea, pero los detalles permanecen no aclarados.

Osteoclastos

Estos son células grandes con muchos núcleos, y es posible que células con función similar, pero con uno o dos núcleos, no se hayan observado. Citológicamente además de su núcleo numeroso, un osteoclasto se nota por su gran componente de mitocondrias, sus lisosomas numerosas, por su periferie ru-

gosa y por su citoplasma cargado con vacuolas cuando está en contacto con matriz ósea en desintegración. Histoquímicamente muestran marcada actividad de fosfatasa ácida. Estas son características de células energéticas de resorción; y hay poca duda de que los osteoclastos son los responsables por disolver la parte inorgánica y por digerir la parte orgánica de la matriz ósea, aunque los mecanismos precisos no se conocen.

Osteocitos

Cuando recientemente se han encerrado en la matriz ósea los osteocitos son similares a los osteoblastos en su histología, pero según maduran pierden mucho de su complemento de organelos y se encogen. El cuerpo de un osteocito maduro en hueso lamelar tiene forma de semilla de melón, y las células vecinas están bien espaciadas y orientadas según el grano del hueso.

El cuerpo ocupa una cavidad llamada laguna y sus procesos mayores (cerca de 50) ocupan túneles o canaliculos. En hueso no lamelar los osteocitos son más voluminosos, más cerca uno del otro y en arreglo más irregular que en el hueso lamelar. Los osteocitos pueden depositar matriz ósea a su alrededor, pero no pueden disolverla porque no tienen características de células resorptivas.

Células Osteoprogenitoras

En su estado latente no pueden diferenciarse con seguridad, pero las células planas cercanas a superficies de matriz ósea no activa se supone que son células osteoprogenitoras. - Cerca de superficies óseas activas las células que muestran figuras mitóticas, o aquéllas que se pueden marcar con timidina se consideran progenitoras, así como sus vecinas (en no divi--sión) en la misma zona y a la misma distancia de la superficie ósea.

En el periostio activo las células entre los fibroblas--tos del periostio fibroso y los osteoblastos de la superficie ósea se consideran como progenitoras. Sin embargo, osteopro--genitoras en la zona media del periostio no son homogéneas en su citología: aquéllas cercanas periostio fibroso son más pa--recidas al fibroblasto, mientras que aquéllas cercanas a los -osteoblastos se parecen a éstos. Células osteoprogenitoras, de hecho, forman una serie graduada en la cual las condiciones del osteoblasto se van tomando a partir de la condición de un fibroblasto como resultado de hipertrofia de organelos cito--plásmicos, particularmente el aparato de Golgi, de retículo en--doplásmico granular y complemento mitocondrial.

Como resultado, la célula aumenta su volumen y el núcleo se rechaza a un extremo para que el enorme complejo de Golgi - ocupe el centro de la célula. Metabólica y químicamente hay evidencia de actividad creciente y también, como lo muestran -

reacciones histoquímicas de enzimas, de especialmente fosfatasa alcalina.

La conversión de células osteoprogenitoras en osteoblastos está bien documentada, pero otras vías hacia osteoclastos y condroblastos no son bien conocidas.

Finalmente, se debe aclarar que aunque normalmente las células osteoprogenitoras están localizadas en las cercanías de la superficie ósea, bajo condiciones anormales pueden aparecer en cualquier tejido conectivo e iniciar formación ósea heterotópica.

c) LOS VASOS SANGUINEOS DE LOS TEJIDOS ÓSEOS

Los tejidos óseos son altamente vasculares. Entre las arterias que entran y las venas que salen del hueso existe una compleja red de finos vasos. Donde el hueso es compacto, los pequeños vasos corren en finos canales y son como capilares, pero más largos y anchos que lo usual. Donde el hueso es esponjoso los vasos toman la forma de canales venosos de paredes delgadas o sinusoides. Es probable que la dirección del flujo en los vasos pequeños sea centrífuga, es decir, hacia el periostio.

d) PERIOSTIO

El periostio es una membrana fibrosa que recubre el hue-

so en todas las superficies excepto donde lo cubre el cartilago o donde se insertan tendones o ligamentos. Sirve para la inserción de los músculos, como lecho para los vasos sanguíneos y como agente principal para el crecimiento y reparación del hueso.

Una función importante del periostio en el periodo de crecimiento es la de formar una firme unión entre el tallo y las epífisis de los huesos largos. Su estructura varía considerablemente. Alrededor de los huesos fetales el periostio forma claramente dos capas, una externa, densamente fibrosa que contiene fibroblastos delgados, y una interna, mucho menos fibrosa que contiene gruesas células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteoclastos. La capa externa aumenta su grosor hacia los extremos del hueso, donde se inserta. La capa interna continúa hacia los intersticios del fino hueso esponjoso subyacente. La capa interna está evidentemente relacionada con la formación de hueso en este estadio. Alrededor del hueso adulto el periostio está generalmente en forma de capas de denso tejido fibroso, finalmente adherido a los extremos del hueso y a los ligamentos y tendones que lo traspasan y ligeramente unido a vasos sanguíneos que entran y salen del hueso.

Osteoblastos y osteoclastos se ven muy raramente en la superficie ósea en la vida adulta así como células osteoprogenitoras. Sin embargo, si el hueso se fractura o se daña de

alguna manera el periostio local recobra su condición fetal y en pocos días aparecen células progenitoras en multiplicación así como osteoblastos y osteoclastos aparecen activos en las capas más profundas de la membrana.

Se presume que el periostio adulto contiene células progenitoras en estado latente que responden rápidamente a variedad de estímulos con aumento de volumen, multiplicación y conversión a células formativas o resorptivas y en algunos casos a células formadoras de cartilago. La formación de cartilago por el periostio no sólo no es raro después de una lesión sino que es normal en el desarrollo de muchos huesos como el cartilago del cóndilo de la mandíbula.

e) MEDULA ÓSEA

El término "médula ósea" es generalmente referido al suave tejido rojo o amarillo que ocupa las cavidades macroscópicas visibles en un hueso fresco. Pero no hay un término claro para el contenido de los canales pequeños y espacios en las zonas sólidas de los huesos. Endostio sería útil, pero éste sólo se refiere a la zona más en contacto con la superficie interna del hueso.

La médula ósea es esencialmente una estructura de tejido reticular (células reticulares y fibras) que dan apoyo a vasos sanguíneos, sinusoides venosos, colonias de células sanguíneas en desarrollo o grandes células adiposas.

Las células reticulares pueden fácilmente clasificarse - como progenitoras por la facilidad en que se transforman de -- unas a otras. El endostio y el contenido de los canales y es pacios finos del hueso son esencialmente médula pero sin colo- nias de células hematopoyéticas. La capa más profunda del pe- ríostio, el tejido entre las trabéculas del hueso esponjoso, y la médula ósea son, de hecho, anatómicamente continuos y fun- cionalmente equipotenciales, por lo menos en lo que respecta a formación y resorción de hueso; todos ellos generan osteoblas- tos y osteoclastos a partir de sus células osteoprogenitoras - de reserva cuando se estimulan adecuadamente.

f) OSIFICACION

(FORMACION DE HUESO, OSTEOGENESIS)

Esta sección tratará con los eventos que acompañan la -- producción de hueso esponjoso fino, a partir de tejidos precur- sores fibrosos y cartilaginosos, es decir, con los eventos de osificación primaria endocondral e intramembranosa.

Osificación primaria intramembranosa. Es característi- ca de osificación primaria en la cara y cráneo y en osifica-- ción primaria perióstica, tendinosa y ligamentosa. En todos - los casos, una red fibrosa con intersticios vasculares se gene- ra primero; después esta red se convierte en matriz ósea a tra- vés de la acción de los osteoblastos desarrollados a partir de la población celular de los tejidos conectivos locales. La con

versión de tejido fibroso hacia matriz ósea requiere la adhesión de más fibras colágenas, de cemento y de hidroxapatita. La matriz antes de ser calcificada se le llama osteoide. El hueso primario membranoso resultante toma forma de una matriz ósea no lamelar en una red esponjosa fina, con intersticios ocupados por osteoblastos, células osteoprogenitoras, sinusoides y amplios capilares. Algunos osteocitos se atrapan en la matriz. Muchos de los haces fibrosos de la matriz estaban presentes antes de la osificación y fueron pasivamente incorporados en el osteoide y en la matriz ósea después. Si se han incorporado gruesos paquetes de fibras provenientes de ligamentos y tendones el resultado es hueso en haces (fundle bove); en él, los osteocitos tienden a colocarse en columnas entre los haces. Cuando los haces de fibras se tomaron de la capa más profunda del periostio, tienden a ser variables en tamaño y arreglo y los osteocitos se colocan más dispersos (hueso tejido ordinario).

El pericistio en el cual la osificación intramembranosa es activa muestra, por lo tanto, de afuera hacia el interior primero una capa de tejido fibroso denso que contiene fibroblastos alarqados; después una zona de células ostioprogenitoras en multiplicación activa y tejido fibroso nuevo; después, una zona en la cual el tejido fibroso nuevo ha sido convertido en una red osteoide, incrustada con osteoblastos y que ocupan sus intersticios vasos sanguíneos amplios, de paredes delgadas, con -

varias células osteoprogenitoras; y finalmente, osteoide calcificado, es decir, matriz ósea, con osteocitos prisioneros.

El osteoide algunas veces tiene su grano más o menos perpendicular al eje longitudinal del hueso, pero con más frecuencia el grano es oblicuo y puede ser casi paralelo al eje longitudinal en algunos lugares, así que la apariencia es distinta en diferentes planos de sección, con la matriz que algunas veces asemeja alambre de gallinero y algunas otras tiras paralelas. Un tendón o un ligamento hacia el cual se extiende el hueso muestra las mismas características generales excepto por una mayor concentración de fibras en el tejido precursor y una mayor regularidad en los vasos sanguíneos y células en el frente de calcificación. Pasando a lo largo del tendón o ligamento hacia el hueso, el tendón o ligamento normal es seguido por una zona en la cual las células aumentan su volumen tomando apariencia de osteoblastos y después una zona en la cual grupos de haces de fibras incrustados con osteoblastos alternan con tejido celular y vascular laxo. Este grupo de tejidos después se transforma en osteoide y después se calcifica.

Es posible, en cortes adecuados, observar largas columnas de células que pasan del tendón hacia el hueso en las cuales células del tendón, células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteocitos siguen una a otra en la misma columna y permanecen alineadas con columnas adyacentes.

Sin embargo, no todos los tendones se calcifican de esta manera. En muchas situaciones en lugar de formarse osteoblastos se forman condroblastos y el tendón se convierte en fibrocartilago antes de someterse a osificación endocondral.

Osificación Endocondral Primaria.- Toma lugar en centros de osificación en modelos de cartilago y en los extremos cartilaginosos de huesos en crecimiento. Al empezar las células del cartilago se multiplican y producen nueva matriz cartilaginosa; después las células crecen enormemente, calcifican la matriz a su alrededor y mueren, dejando un panel de matriz cartilaginosa calcificada. Esta es invadida por vasos sanguíneos y células osteoprogenitoras que reabsorben algunos de los tabiques de la red cartilaginosa calcificada, para convertirla en matriz ósea. Parte de la resorción es llevada a cabo por células multinucleares semejantes a osteoclastos, llamados aquí condroclastos; pero otras células, incluyendo el endotelio vascular, están relacionados.

La aposición de la matriz ósea se lleva a cabo por osteoblastos originados en las células osteoprogenitoras. La primera matriz contiene finos haces de fibras, pero no es obviamente laminada (lamelar).

En secciones a través de áreas donde se está llevando a cabo osificación endocondral se observa primero una zona de cartilago en el cual las células son planas y en multiplica---

so en todas las superficies excepto donde lo cubre el cartilago o donde se insertan tendones o ligamentos. Sirve para la inserción de los músculos, como lecho para los vasos sanguíneos y como agente principal para el crecimiento y reparación del hueso.

Una función importante del periostio en el periodo de crecimiento es la de formar una firme unión entre el tallo y las epífisis de los huesos largos. Su estructura varía considerablemente. Alrededor de los huesos fetales el periostio forma claramente dos capas, una externa, densamente fibrosa que contiene fibroblastos delgados, y una interna, mucho menos fibrosa que contiene gruesas células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteoclastos. La capa externa aumenta su grosor hacia los extremos del hueso, donde se inserta. La capa interna continúa hacia los intersticios del fino hueso esponjoso subyacente. La capa interna está evidentemente relacionada con la formación de hueso en este estadio. Alrededor del hueso adulto el periostio está generalmente en forma de capas de denso tejido fibroso, finalmente adherido a los extremos del hueso y a los ligamentos y tendones que lo traspasan y ligeramente unido a vasos sanguíneos que entran y salen del hueso.

Osteoblastos y osteoclastos se ven muy raramente en la superficie ósea en la vida adulta así como células osteoprogenitoras. Sin embargo, si el hueso se fractura o se daña de

alguna manera el periostio local recobra su condición fetal y en pocos días aparecen células progenitoras en multiplicación así como osteoblastos y osteoclastos aparecen activos en las capas más profundas de la membrana.

Se presume que el periostio adulto contiene células progenitoras en estado latente que responden rápidamente a variedad de estímulos con aumento de volumen, multiplicación y conversión a células formativas o resorptivas y en algunos casos a células formadoras de cartilago. La formación de cartilago por el periostio no sólo no es raro después de una lesión sino que es normal en el desarrollo de muchos huesos como el cartilago del cóndilo de la mandíbula.

e) MEDULA ÓSEA

El término "médula ósea" es generalmente referido al suave tejido rojo o amarillo que ocupa las cavidades macroscópicas visibles en un hueso fresco. Pero no hay un término claro para el contenido de los canales pequeños y espacios en las zonas sólidas de los huesos. Endostio sería útil, pero éste sólo se refiere a la zona más en contacto con la superficie interna del hueso.

La médula ósea es esencialmente una estructura de tejido reticular (células reticulares y fibras) que dan apoyo a vasos sanguíneos, sinusoides venosos, colonias de células sanguíneas en desarrollo o grandes células adiposas.

Las células reticulares pueden fácilmente clasificarse como progenitoras por la facilidad en que se transforman de unas a otras. El endostio y el contenido de los canales y espacios finos del hueso son esencialmente médula pero sin colonias de células hematopoyéticas. La capa más profunda del periostio, el tejido entre las trabéculas del hueso esponjoso, y la médula ósea son, de hecho, anatómicamente continuos y funcionalmente equipotenciales, por lo menos en lo que respecta a formación y resorción de hueso; todos ellos generan osteoblastos y osteoclastos a partir de sus células osteoprogenitoras de reserva cuando se estimulan adecuadamente.

f) OSIFICACION

(FORMACION DE HUESO, OSTEOGENESIS)

Esta sección tratará con los eventos que acompañan la producción de hueso esponjoso fino, a partir de tejidos precursores fibrosos y cartilaginosos, es decir, con los eventos de osificación primaria endocondral e intramembranosa.

Osificación primaria intramembranosa. Es característica de osificación primaria en la cara y cráneo y en osificación primaria perióstica, tendinosa y ligamentosa. En todos los casos, una red fibrosa con intersticios vasculares se genera primero; después esta red se convierte en matriz ósea a través de la acción de los osteoblastos desarrollados a partir de la población celular de los tejidos conectivos locales. La con

versión de tejido fibroso hacia matriz ósea requiere la adhesión de más fibras colágenas, de cemento y de hidroxapatita. La matriz antes de ser calcificada se le llama osteoide. El hueso primario membranoso resultante toma forma de una matriz ósea no lamelar en una red esponjosa fina, con intersticios ocupados por osteoblastos, células osteoprogenitoras, sinusoides y amplios capilares. Algunos osteocitos se atrapan en la matriz. Muchos de los haces fibrosos de la matriz estaban presentes antes de la osificación y fueron pasivamente incorporados en el osteoide y en la matriz ósea después. Si se han incorporado gruesos paquetes de fibras provenientes de ligamentos y tendones el resultado es hueso en haces (fundle bove); en él, los osteocitos tienden a colocarse en columnas entre los haces. Cuando los haces de fibras se tomaron de la capa más profunda del periostio, tienden a ser variables en tamaño y arreglo y los osteocitos se colocan más dispersos (hueso tejido ordinario).

El periostio en el cual la osificación intramembranosa es activa muestra, por lo tanto, de afuera hacia el interior primero una capa de tejido fibroso denso que contiene fibroblastos alargados; después una zona de células osteoprogenitoras en multiplicación activa y tejido fibroso nuevo; después, una zona en la cual el tejido fibroso nuevo ha sido convertido en una red osteoide, incrustada con osteoblastos y que ocupan sus intersticios vasos sanguíneos amplios, de paredes delgadas, con

varias células osteoprogenitoras; y finalmente, osteoide calcificado, es decir, matriz ósea, con osteocitos prisioneros.

El osteoide algunas veces tiene su grano más o menos perpendicular al eje longitudinal del hueso, pero con más frecuencia el grano es oblicuo y puede ser casi paralelo al eje longitudinal en algunos lugares, así que la apariencia es distinta en diferentes planos de sección, con la matriz que algunas veces asemeja alambre de gallinero y algunas otras tiras paralelas. Un tendón o un ligamento hacia el cual se extiende el hueso muestra las mismas características generales excepto por una mayor concentración de fibras en el tejido precursor y una mayor regularidad en los vasos sanguíneos y células en el frente de calcificación. Pasando a lo largo del tendón o ligamento hacia el hueso, el tendón o ligamento normal es seguido por una zona en la cual las células aumentan su volumen tomando apariencia de osteoblastos y después una zona en la cual grupos de haces de fibras incrustados con osteoblastos alternan con tejido celular y vascular laxo. Este grupo de tejidos después se transforma en osteoide y después se calcifica.

Es posible, en cortes adecuados, observar largas columnas de células que pasan del tendón hacia el hueso en las cuales células del tendón, células osteoprogenitoras, osteoblastos y osteocitos siguen una a otra en la misma columna y permanecen alineadas con columnas adyacentes.

ción y se colocan en columnas paralelas semejando pilas de monedas.

Después viene una zona en la cual las células de las columnas son menos delgadas y después una zona en la que se convierten en esféricas. La matriz alrededor de las últimas células "inflamadas" se calcifica y la última célula yace muerta. Más allá se observa una zona en la que el "panel" cartilaginoso calcificado, habiendo perdido sus células, es invadido por vasos sanguíneos y células medulares. Aún más allá se observa una red más bierta de matriz cartilaginosa calcificada combinada ya con matriz ósea y osteoblastos. A estas zonas sucesivas se les refiere generalmente como zonas proliferativas, pre-hipertrófica, hipertrófica, cartilago calcificado, zona esponjosa primaria (cartilago calcificado vascularizado) y zona esponjosa secundaria (de hueso cancelar fino).

El hueso formado de esta manera "cartilaginosa" difiere del hueso "membranoso", en que el primero contiene restos de cartilago calcificado en su matriz y en que sus haces de fibras son finos, uniformes y colocados de manera regular.

Ningún tipo de hueso cancelar fino dura mucho. La red de la matriz se abre por resorción osteoclástica en algunos lugares; y se consolida por aposición osteoblástica en otros lugares, así que la textura general y la estructura fina de la matriz cambian rápidamente. Macroscópicamente se convierte en hueso compacto, o en cancelar tosco, o bien desaparece para

dejar una cavidad medular; mientras que su estructura fina muestra un contenido creciente de hueso lamelar.

6) LA FORMACION DE LOS SISTEMAS LAMELARES

El hueso cancelar fino puede imaginarse como un haz de cilindros huecos, de paredes delgadas, atravesados por finos vasos sanguíneos y con células osteoprogenitoras y osteoblastos - colocados entre los vasos sanguíneos y las paredes de los cilindros a posición concéntrica centrípeta de nueva matriz ósea lamelar dentro de las delgadas paredes de los cilindros los convierte a cilindros de paredes gruesas con sólo un canal medular angosto. Tal cilindro se le denomina osteón primario o sistema lamelar concéntrico primario.

El hueso superficial (sistema lamelar circunferencial) se forma por adición lenta de lamelas paralelamente a las superficies del periostio y médula del hueso existente.

El osteón secundario o clásico (sistema haversiano) generalmente tiene mayor diámetro que el osteón primario y se forma de manera diferente primero, el angosto canal vascular-medular del osteón primario o hueso superficial se ensancha considerablemente, como resultado de actividad osteoclástica y entonces los osteoblastos aparecen y llenan el canal dilatado con lamelas concéntricas. Los osteones primario y secundario se diferencian fácilmente porque este último empieza su "llenado" con una capa delgada de cemento libre de fibras, y que permanece como una línea de cemento alrededor del osteón terminado; mientras

que los osteones primarios no están limitados por esta línea de cemento. Tales líneas son comunes en hueso e indican donde la aposición continua de lamelas se ha parado temporalmente o dónde ha comenzado nuevamente después de un período de resorción.

El hueso no permanece en el estado de osteón secundario sino que éstos se reabsorben total o parcialmente y osteones terciarios toman su lugar y así sucesivamente; aumentando los fragmentos de osteones constantemente (sistemas lamelares intersticiales). El hueso es, pues, un conglomerado de sistemas lamelares intersticiales como corresponde a un tejido que ha sido modelado varias veces en su vida.

Sin embargo, no se debe suponer que todo el hueso compacto del esqueleto adulto esté lleno de osteoides secundarios remodelados; mucho permanece en estado de osteón primario, y en los huesos de algunos mamíferos pequeños los osteones secundarios no se llegan a formar.

h) FORMACION DE LA MATRIZ OSEA

Hasta ahora poco se ha dicho sobre la manera de cómo se forma la matriz ósea, acerca de la química del proceso y de cómo se controla dicho proceso. De forma general, se cree que los osteoblastos secretan moléculas colágenas (tropocolagena), mucopolisacáridos y glicoproteínas. Y después, fuera de las células, las moléculas de colágena se congregan en fibrillas que pueden observarse con el microscopio electrónico, y éstas forman fibras (visibles con microscopio de luz) y luego haces de fibras

La posición y la orientación de las fibras en amplias áreas es difícil de explicar, pero se cree que el osteoblasto ejerce una influencia decisiva sobre la alineación de las fibras en su cercanía.

Algunos datos sobre la mineralización están bien establecidos. Una vez que se comienza la aposición mineral en el osteoide lamelar progresa rápidamente hasta que se alcanza un 70% de la mineralización total en un día o dos, pero después el resto de la mineralización puede tomar semanas o meses. El hueso no lamelar puede completar su mineralización más rápidamente, por lo tanto, en un hueso en desarrollo las partes lamelares se encuentran menos mineralizadas que las no lamelares. También es bien conocido que las líneas de cemento se calcifican altamente, aunque están desprovistas de fibras. Cuando las lamelas tienen una relación alta de cemento-colágena las fibras de colágena se calcifican antes que el cemento.

1) EL DESARROLLO Y CRECIMIENTO DE LOS HUESOS

El patrón general del desarrollo y crecimiento de un hueso puede resumirse como:

- a) La formación y crecimiento de un modelo fibroso o cartilaginoso (o un modelo cartilaginoso envuelto en tejido fibroso).
- b) La formación y crecimiento de un modelo óseo primario,

dentro y a expensas del modelo fibroso o fibroso-car^utilaginoso.

- c) La aparición del hueso adulto definitivo a través de la remodelación del hueso primario; y
- d) Mantenimiento, adaptación y reparación del hueso adu^lto a través de remodelación posterior.

La osificación principia en la mayoría de los huesos en la vida fetal en puntos llamados centros primarios de osifica^ución, y la mayor parte del esqueleto adulto se forma como resul^utado del crecimiento de estos centros. Sin embargo, fuera del cráneo, y generalmente después del nacimiento, aparecen centros secundarios de osificación en las extremidades y proyecciones de los modelos cartilaginosos y se convierten en epífisis óseas; por algún tiempo permanecen separados de las partes del hueso formados por centros primarios por bandas de cartilago que después desaparecerán y las epífisis se unirán al resto (tallo) del hueso.

En el cráneo algunos huesos son compuestos, es decir, se forman a partir de varios centros primarios de osificación que después se unirán al desaparecer el tejido fibroso que los sepa^ura.

Así es que existen muchos más centros de osificación que huesos en el esqueleto adulto: el húmero, por ejemplo, se desa-

rolla de un centro primario y siete secundarios, mientras que el esfenoides se forma a partir de catorce centros primarios.

El hueso que se deposita en los centros de osificación y en la periferie de una masa creciente de hueso es de variedad cancelar fina, pero más profundamente en la masa ósea toma lugar el remodelado para eliminar algunas trabéculas o engrosar otras, así que la masa se convierte en más compacta o esponjosa.

El hueso cancelar fino y específicamente el hueso cancelar membranoso fino es típicamente no-lamelar, pero el hueso que engrosa sus trabéculas en el curso del remodelamiento es típicamente lamelar. Por lo tanto, gradualmente en el curso de su desarrollo el hueso no lamelar se reemplaza por hueso lamelar.

j) DESARROLLO Y CRECIMIENTO DE UN HUESO MEMBRANOSO TÍPICO (PARIETAL)

Antes de que se inicie la osificación se forma un modelo fibroso del cráneo llamado la cápsula cerebral. Los centros de osificación de los parietales, mitades derecha e izquierda del frontal, temporales escamoso y supraoccipital aparecen como islotes de vasos sanguíneos dilatados dentro de la cápsula cerebral, asociados con células de la cápsula que formarán células osteoprogenitoras y osteoblastos que después depositarán

una red de trabéculas óseas alrededor de los vasos sanguíneos. Estos eventos toman lugar en el estrado intermedio de la cápsula (modelo fibroso); los estratos exterior e interior de la cápsula permanecen fibrosos, el primero formará la capa periódica llamada pericráneo, la segunda la capa periódica endocráneo y la capa meníngea duramadre.

Entre los centros de osificación, donde la cápsula cerebral contiene 3 capas (fibrosa, ósea, fibrosa) la cápsula permanece de una sola capa (fibrosa). A través de la proliferación de las células osteoprogenitoras y de la diferenciación de los osteoblastos alrededor de la ya formada red ósea en el centro de calcificación, la red se expande tanto en grosor como en área, pero particularmente en área, y más y más de la cápsula se convierte a tres capas. Parece ser como si el creciente hueso fuera dividiendo la cápsula metiéndose entre las capas fibrosas. La cápsula al mismo tiempo crece, pero el hueso por un tiempo crece más rápidamente hasta que los bordes óseos, que avanzan desde los centros de osificación separados, se acercan unos a otros y empiezan a establecer relaciones de sutura en algunos lugares. En otros lugares los bordes se mantienen relativamente lejanos dejando áreas no osificadas conocidos como fontanelas. En las suturas los frentes de osificación de células osteoprogenitoras proliferantes que pertenecen a huesos adyacentes se mantienen separados por una zona de tejido fibroso la cual se convertirá en la membrana sutural. El -

crecimiento del hueso en los bordes de las suturas no se inhibe, porque el tejido fibroso pericraneal y endocraneal continúa estirándose bajo el estímulo del cerebro creciente y se forma espacio para nuevo hueso. Además, en la mayoría de las suturas los bordes de hueso pasan uno sobre el otro ya que la membrana sutural ofrece poca resistencia. Después la membrana sutural se hace más y más fibrosa y el crecimiento sutural se hace más lento y se detiene. Mayor crecimiento del cráneo ya sólo puede lograrse por remodelamiento eliminando hueso de la cara interna y depositando en la cara externa. Mientras tanto el cuerpo principal del hueso se está remodelando de un estado canular fino inicial a una condición en la cual el hueso consiste de una tabla externa y una interna, ambas de hueso compacto, con una capa intermedia de hueso esponjoso (diploe) en cuyos intersticios médula hematopoyética encuentra hogar, y la producción de células hemáticas continúa toda la vida, excepto en donde se desarrollan los senos paranasales.

En la vida adulta las membranas suturales gradualmente desaparecen y los huesos craneales se unen aunque en algunos lugares estas sinostosis no se completan hasta edad avanzada.

DESARROLLO Y CRECIMIENTO DE UN HUESO LARGO (TIBIA)

El desarrollo empieza con una rápida multiplicación de células mesenquimatosas y la formación de un modelo de células

estrechamente unidas. La mayoría de estas células se transforman a células cartilaginosas y secretan matriz cartilaginosa a su alrededor, formando el modelo cartilaginoso primario; pero - las células más superficiales forman una membrana fibrosa alrededor del modelo (pericondrio). El modelo cartilaginoso crece parcialmente por multiplicación celular y producción de nueva - matriz dentro del modelo (crecimiento intersticial) y parte por adhesión de nuevo cartilago en la superficie como resultado de la conversión de las células de la capa más profunda del pericondrio a células cartilaginosas (crecimiento aposicional). -- Cuando modelos de cartilago se unen una zona de tejido fibroso queda entre ellos. Este tejido contribuye con cartilago aposicional al crecimiento de modelos adyacentes pero después o se destruye o da lugar a una cavidad sinovial, o forma una placa - de fibro-cartilago ya sea que se forme una articulación sino- - vial o cartilaginosa.

El modelo cartilaginoso inicial es una réplica aproximada en miniatura del hueso adulto. El inicio de formación de hueso que da lugar a un centro de osificación primario se anuncia por cambios profundos en el segmento medio del modelo cartilaginoso.

Las células se hipertrofian a expensas de la matriz, la - cual se reduce a delgados tabiques entre las células. Estos tabiques se mineralizan mientras que las células mueren dejando - espacios llamados areolas primarias. Estos espacios no perma-

necen vacíos sino que pronto se invaden por vasos sanguíneos y células osteoprogenitoras derivados del pericondrio local.

Antes de que las células del cartilago mueran, el pericondrio alrededor de los segmentos hipertróficos del modelo cartilaginoso se convierte en más vascular y las células más profundas del pericondrio se transforman en osteoprogenitoras, algunas de las cuales se convierten en osteoblastos y depositan una capa de matriz ósea en la superficie del cartilago hipertrofiado para formar un centro primario de osificación. Algunas de las células entonces se convierten en condroblastos e invaden el cartilago calcificado subyacente antes que vasos sanguíneos y células progenitoras no diferenciadas.

Los condroclastos eliminan algunas partes de cartilago calcificado entre las areaolas primarias convirtiéndolas en areaolas secundarias (mayores). Las células progenitoras que siguen a los condroclastos y que yacen en el cartilago calcificado se transforman en osteoblastos y depositan matriz ósea en la superficie del cartilago.

La osificación, entonces, empieza pericondrialmente y se forma endocondral poco después.

El modelo cartilaginoso tiende a tener forma de reloj de arena, con un tallo cilíndrico (diáfisis cartilaginosa) y terminales globulares (epífisis cartilaginosa). En cada extremo, cerca de las epífisis. Las células cartilaginosas del tallo -

se multiplican rápidamente y se agregan en columnas formando una zona proliferativa; en seguida, en dirección del segmento medio del tallo las células se agrandan para formar una zona hipertrófica la cual pasa hacia una zona de matriz cartilaginosa calcificada con células muertas, después una zona de areolas primarias y secundarias con formación ósea endocondral. Esta secuencia general es característica de una diáfisis en crecimiento, hasta el final de la adolescencia. El tallo se alarga hacia los extremos a través de la actividad celular en la zona proliferativa, mientras que la porción ósea ya formada se alarga hacia los extremos por formación endocondral a expensas de la zona cartilaginosa calcificada. Además, el hueso pericondreal el cual se forma alrededor del centro del tallo crece en longitud al mismo paso que el hueso endocondreal, siempre manteniendo la relación con la zona hipertrófica en los extremos. Según se forma el hueso pericondreal el pericondrio sobre él se transforma en periostio. El hueso pericondreal es un tipo de hueso membranoso, así que la diáfisis ósea consiste de hueso cartilaginoso en el interior y de hueso membranoso en el exterior. El hueso membranoso se engrosa por crecimiento centrífugo bajo el periostio fibroso. Por lo tanto, la diáfisis crece en longitud por osificación endocondral a expensas del modelo cartilaginoso en crecimiento, y en espesor principalmente por osificación intramembranosa bajo el periostio fibroso.

El hueso en el frente de osificación bajo el periostio y en el nuevo cartilago calcificado es de variedad cancelar fina, pero pronto es remodelado. El hueso endocondral, pericondral y perióstico formado más tempranamente es casi totalmente inabsorbido por los osteoclastos para producir una cavidad medular la cual se coloniza por células hematopoyéticas. Por otro lado, la porción exterior del tallo gradualmente se consolida en hueso compacto con osteones primarios. En los extremos de la cavidad medular el hueso endocondral recientemente formado constituye la metafisis. Las zonas de cartilago en los extremos de la diáfisis se denominan cartilagos de crecimiento o placas epifisarias.

Al nacimiento los huesos largos en general exhiben un tallo osificado (un cilindro hueco de hueso compacto, membranoso tapado en los extremos por hueso cartilaginoso de variedad cancelar fina) con epfisis cartilaginosas. Entre las epfisis y el tallo óseo existen placas de cartilago de crecimiento.

Después del nacimiento, en un tiempo específico para cada epfisis, aparecen centros de osificación secundarios, independientes del tallo, en la epfisis cartilaginosa.

En muchos casos existe más de un centro secundario en una misma epfisis. La osificación se extiende radialmente a expensas del cartilago para formar una epfisis ósea. Donde hay más de un centro secundario de calcificación las epfisis deri-

vadas generalmente se unen para formar una sola epífisis ósea. Ahora, todo lo que queda del modelo cartilaginoso son los cartílagos articulares y los de crecimiento. Algunas veces al final de la adolescencia los cartílagos de crecimiento desaparecen y el tallo se une a las epífisis. Sin embargo, el hueso no es estático ya que el remodelado continúa toda la vida - como resultado de los cambios gravitacionales, los esfuerzos musculares, parte por "desgaste" y parte para mantener cierta cantidad de hueso recién formado cuyos minerales puedan fácilmente intercambiarse con los de la sangre, en interés de la homeostasis. Además, cambios dramáticos en la arquitectura ósea aparecen después de fracturas o enfermedades. Los cartílagos de crecimiento son el blanco de muchas influencias, hormonales, mecánicas, nutricionales, infecciosas y sus actividades formativas pueden alterarse aunque, afortunadamente, tienen poder considerable de regeneración.

J) ARMONIA EN EL CRECIMIENTO ESQUELETICO

Aunque los huesos individuales poseen un grado considerable de autonomía en su desarrollo y crecimiento, huesos cartilaginosos en particular se desarrollan sorprendentemente bien in vitro o cuando se trasplantan a tejidos blandos; el esqueleto no es sólo un conjunto de huesos sino una estructura integrada y una unidad funcional que sirve a las necesidades del organismo. Lo mismo es cierto, por supuesto, a las sub-unidades del

esqueleto como el cráneo, el tórax o la pelvis. En otras palabras, los huesos armonizan, y los huesos en crecimiento también deben armonizar, porque el esqueleto mantiene su eficiencia funcional a través del período de crecimiento. Tal armonía es, en mayor parte, resultado de programación genética, pero es perfeccionada por las influencias mutuas que ejercen los huesos entre sí y por la subordinación del crecimiento óseo a otras autoridades. Así, en el cráneo, si un centro de osificación no aparece, o si el hueso en desarrollo se daña de manera que no crece a su tamaño normal, los huesos vecinos crecen más para compensar la deficiencia y el cráneo en general se desarrolla a su tamaño y forma normal, aún cuando las suturas -- tengan un patrón extraño.

Por otro lado, si se quita una parte del cerebro en un animal joven, el cráneo no se forma correctamente para acomodarse a su menor contenido. En un contexto similar; en la hidrocefalia el cráneo es mucho más grande que normal. Por lo tanto, aún cuando los centros de osificación están rígidamente programados genéticamente el crecimiento óseo varía en ciertos límites, según el desarrollo del cerebro que actúa como marcapaso en el desarrollo del cráneo. Sin embargo, sinostosis prematura de las suturas en la infancia interfiere con la expansión -- del cerebro y ocasiona ceguera y retraso mental.

El mantenimiento de la armonía esquelética en la pelvis -- en desarrollo requiere migración corporal del feto en relación

al sacro, porque la cresta ilíaca crece muchas veces más rápido que la parte acetabular del hueso. Se ha demostrado que esta migración es producida por la acción del ligamento sacro-ilíaco, el cual se alarga sólo a la mitad del ritmo al cual crece la cresta. El fino ajuste entre los cartílagos articulares en las articulaciones sinoviales es aparentemente regulado por influencias mutuas de crecimiento en los extremos. Así, si la cabeza del fémur es dislocada del acetábulo en un animal joven, ésta no alcanzará su tamaño normal y el cartílago acetabular se atrofia, perdiendo su matriz mucho de su componente mucopolisacárido. Experimentos han demostrado que si se amputa la pierna dejando en su lugar la cabeza del fémur, el acetábulo se desarrolla normalmente en comparación.

Un ejemplo interesante de la armonía en el desarrollo del esqueleto se encuentra en los extremos de los huesos (como el extremo superior de la tibia) donde un tendón fuerte se inserta en la tuberosidad de la epífisis. En tales casos, mientras que el resto de la epífisis se une al tallo por medio de una placa cartilaginosa de crecimiento, la tuberosidad se une al tallo por medio de una gruesa banda fibrosa semejante a un ligamento. Este "ligamento" crece en su extremo epifisario y es reemplazado por hueso en el extremo diafisario en armonía con el crecimiento cartilaginoso y su cambio a hueso, y los dos procesos tienen mucho en común excepto que el ligamento se reemplaza por osificación intramembranosa y el cartílago

por osificación endocondral. La situación es básicamente similar en los extremos de casi todos los huesos largos, tengan inserciones tendinosas o no, ya que el periostio fibroso es casi ligamentoso cuando cruza el plano del cartilago de crecimiento que se unirá a la epífisis y la osificación intramembranosa mantiene el ritmo con la endocondral de la metafisis y el cartilago de crecimiento. Crilly (1972) recientemente ha realizado experimentos en radios de pollo joven y con los resultados postula que los cartilagos de crecimiento en cada extremo del hueso, según se separan durante el desarrollo, producen tensión en el periostio y lo estimulan para estirarlo y, al mismo tiempo, la extensión de la osificación intramembranosa en las capas más profundas del periostio es inducida en la dirección de las extremidades del hueso. La tensión en el periostio, por otra parte, detiene el crecimiento del cartilago, porque si el periostio se corta circunferencialmente el crecimiento del cartilago es más rápido que normal y el hueso en total, como consecuencia, crece más que normal hasta que se restaura la continuidad del periostio. Después, el crecimiento del cartilago más lejano al plano de corte continúa más rápido mientras que el más cercano se detiene. Esta influencia recíproca entre periostio y crecimiento del cartilago es probablemente el medio por el cual buena parte de la armonía esquelética se mantiene durante el crecimiento, no sólo dentro de un hueso dado, sino también entre huesos vecinos, así que la interacción

entre el sacro y el fleo demostrado experimentalmente durante el desarrollo es probablemente sólo un ejemplo dramático de un mecanismo coordinador importante en el desarrollo esquelético.

CAPITULO I I

LA COMPOSICION Y LA DINAMICA QUIMICA DEL HUESO

"Hueso" es un tejido duro, mineralizado, la presencia del cual caracteriza órganos tales como "los huesos", y tales componentes forman el esqueleto. Otros tejidos tales como médula, cartilago, periostio y sangre también forman parte del hueso y, en peso, casi forman la mitad del esqueleto por lo que la composición del cual es diferente de la del hueso (tejido óseo). En este capítulo se intentará dar una explicación en términos químicos de tanto la constitución del hueso como de los cambios -- normales que experimenta dicho tejido.

Al hablar de la química del hueso es conveniente considerar algunos conceptos ultra-estructurales histológicos. Las -- células óseas (osteocitos) están generalmente dispersos en el -- hueso, separándose una de otra por un material extracelular mineralizado. Las células óseas vecinas están más separadas entre sí que en cualquier tejido blando así que el material intracelular ocupa gran parte del volumen total. Así, en la compo-

sición química global del hueso, la contribución del material extracelular predomina mientras que las células sólo contribuyen en una pequeña proporción.

La ultra-estructura del material extracelular muestra dos fases distintas, una fase orgánica y una inorgánica. La fase inorgánica es discontinua y consiste de cristales muy pequeños y de material amorfo. Estos están envueltos por la fase orgánica continua consistente de fibras colágenas y de material interfibrilar. Al material de la fase orgánica se le conoce como "matriz orgánica", un término derivado del latín (matrix) -- que significa vientre o útero. Tal derivación implica dos ideas principales:

- a) Una substancia o un medio que envuelve otro cuerpo y
- b) Un lugar o un medio en el cual algo crece o se desarrolla.

El uso generalizado en histología del término matriz orgánica se refiere a cualquier medio continuo extracelular que rodea las células.

Esto satisface la primera idea, pero no la segunda porque las células originan el material extracelular y no viceversa. - Ambas ideas son, sin embargo, satisfactorias al definir la matriz con respecto a los cristales inorgánicos. La matriz orgánica del hueso es así más específicamente compleja red fibrilar

la cual envuelve los diminutos cristales en sus intersticios. - La mineralización del hueso comprende la aposición o desarrollo de cristales minerales dentro de una matriz ya existente. Las características de una verdadera matriz son que ésta debe:

- a) Estar presente antes de que algo se desarrolle o crezca.
- b) Participar en el desarrollo y
- c) Envolverlo especialmente, y las matrices orgánicas de los tejidos mineralizados hueso, dentina, cemento y esmalte muestran todas estas características con respecto a los cristales inorgánicos.

La ultraestructura del material extracelular del hueso muestra así los constituyentes químicos mayores, material inorgánico y colágena. Pequeñas cantidades de sustancias de alto peso molecular existen en el material orgánico inter-fibrilar.

a) LA COMPOSICION QUIMICA GENERAL DEL HUESO

El hueso presenta dificultades al tratar de hacer un análisis cuantitativo preciso de su composición química. Esta dificultad se origina primero en que el hueso está en estrecha relación con otros tejidos de los que debe desprenderse antes de ser analizado y segundo por las variaciones continuas dentro del hueso mismo. En particular, el grado de mineralización varía con la especie, el sitio dentro del esqueleto y la edad del individuo. Valores medios de 26.5, 21.1 y 15.8 por ciento se han re-

portado de la materia orgánica nitrogenada total en fémur (diáfisis) seco, sin grasa, de hombre, buey y conejo respectivamente. Estas cifras reflejan variaciones considerables en las distintas especies en su grado de mineralización.

El contenido de materia orgánica en la diáfisis del fémur humano baja desde 27.4% a los 7 años hasta 25.8% a los 65 años, correspondiendo al pequeño pero constante aumento en la mineralización. La base principal para estas variaciones es que cada pedazo de hueso se convierte en más mineralizado según pasa el tiempo. Sin embargo, si es reabsorbido y reemplazado por nuevo hueso, éste es comparativamente menos mineralizado, resultando en variaciones locales según el remodelamiento del hueso. Así, en microrradiografía de una sección transversa de hueso cortical se muestra que los sistemas haversianos (osteones) recién depositados son comparativamente radiolúcidos, los más viejos son más opacos por su mayor contenido inorgánico. Es, por lo tanto, difícil dar un valor promedio de la composición ósea.

La extensión de la variación total en la mineralización del tejido osteoide y osteones en sus niveles más bajos y altos de calcificación se presentan en la Tabla 1.

El hueso adecuado para estudios químicos es más fácilmente preparado si el material se selecciona cuidadosamente mientras que el hueso cancelar y el esponjoso requieren un tedioso trabajo para remover el tejido blando asociado, el hueso com-

pacto se prepara más fácilmente. Las diáfisis femorales son particularmente convenientes como fuente de hueso compacto. -- Hueso bovino cortical pulverizado se usa como preparación estándar para obtener un análisis "promedio" para hueso (Tabla 2).

MATERIAL	DENSIDAD (g/ml)	HIDROXIAPA- TITA	COLAGENA	PROTEINA NO COLAGENA	MUCOPOLISA CARIDOS
TEJIDO OSTEOIDE	1.460	162	468	188	23
OSTEONES EN SU GRADO -- MAS BAJO DE CALCIFICA-- CION	2.005	787	518	227	17
OSTEONES EN SU GRADO -- MAS ALTO DE CALCIFICA-- CION	2.211	1.207	523	34	17

T A B L A 1 . - COMPOSICION DEL TEJIDO OSTEOIDE Y DE LOS -
SISTEMAS HAVERSIANOS EN DIFERENTES GRADOS
DE CALCIFICACION.

(VALORES OTROS QUE DENSIDAD ESTAN DADOS EN $\mu\text{g}/\mu$).

	POR CIENTO DEL PESO SECO DE HUESO TOTAL		
MATERIA INORGANICA	77.23 *		76.04 °
MATERIA ORGANICA	22.77		23.96
	POR CIENTO DEL PESO DE LA MATRIZ ORGANICA		
COLAGENA	89.15 *	+	88.48 °
PROTEINA RESISTENTE	4.87		0.98
OSEOMUCOIDE	1.14		
CONDROITIN-SULFATO			0.81
SIALOPROTEINA			0.80
CP.S GLICOPROTEINA			0.31
LIPIDOS		0.42	
PEPTIDOS		0.54	
OTROS	3.88		7.18

T A B L A 2 . - COMPOSICION DE HUESO CORTICAL BOVINO .

* Datos en esta columna de Eastoe (1954)

° Datos en esta columna de Herring (1972)

+ Datos en esta columna de Leach (1958)

Dos diferentes enfoques experimentales han dado resultado en razonablemente buena concordancia. Los valores dados - en la primera columna fueron obtenidos por extracción exhaustiva de polvo de hueso en agua caliente para convertir la colágena en gelatina (soluble). El peso del residuo insoluble (después de la corrección por la "proteína resistente" residual) y 1.36% de sales inorgánicas solubles en agua ha sido utilizado para calcular el porcentaje de materia orgánica. El procedimiento utilizado para obtener los datos de la última columna - fue el de desmineralizar el polvo de hueso por diálisis usando etilendiamintetra-acetato (Edta) y, después de dializar el exceso de esta sal, el evaporar el contenido del tubo de la diálisis para obtener el peso seco de materia orgánica.

LOS COMPONENTES INORGANICOS

La posesión de una fase extracelular separada, la cual - es predominantemente inorgánica, distingue al hueso, dentina, cemento y esmalte de los tejidos blandos. El hueso completamente formado contiene un número enorme de cristales inorgánicos, observables con el microscopio electrónico. Algunos fosfatos de calcio amorfos también están presentes. No se ha alcanzado un acuerdo sobre la forma y el tamaño de tales cristales. Algunos investigadores consideran que consisten de tabletas aplanadas de 35 a 40 μ en dos direcciones y de 2.5 a 5 y más μ en la tercera.

Los cristales también se han interpretado como "bastones" o "agujas" variando de 15 a 150 μ en longitud y de 1.5 a 7.5 μ en las otras dos dimensiones. El eje largo de los cristales es casi seguro que se orienta paralelo a las fibras colágenas. Se ha sugerido que los cristales inorgánicos se colocan a intervalos regulares en relación a las fibras colágenas, pero su localización espacial exacta no se conoce.

El hueso fue por primera vez analizado en 1771 por Schule quien demostró que contenía calcio y fósforo. La "sal ósea" pertenece a una gran familia de fosfatos de calcio, muchas de las cuales son minerales.

Intentos de precisar la fórmula química precisa de la sal ósea basados en análisis fueron sólo parcialmente exitosos debido a la complejidad de la fase inorgánica del hueso. Los análisis sugerían que la porción inorgánica del hueso era un fosfato de calcio básico. Otros ejemplos de fosfato de calcio básicos fueron encontrados en el grupo de las apatitas minerales; del cual fluorapatita ($3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaF}_2$) es el más abundante. En base a su composición química, se sugirió, ya en 1862, que el componente inorgánico del esmalte dental tenía una estructura del tipo de la apatita y la substancia hidroxiapatita ($3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$) desde entonces se ha aceptado como la mejor aproximación de los cristales del hueso. Las apatitas no sólo son las más básicas, sino las más estables y menos solubles de los fosfatos de calcio. La palabra apatita se deriva

del griego "yo engaño" ya que el mineral algunas veces era equivocadamente considerado aguamarina. Esta derivación probó ser profética con respecto a la parte que desempeña la hidroxiapatita en el hueso viviente.

Hace ya medio siglo que por primera vez la técnica de difracción de Rayos X fue utilizada en el análisis de cristales para determinar su estructura. El enrejado espacial que forma la hidroxiapatita por difracción de Rayos X forma un patrón complejo con una unidad celular un sistema hexagonal que contiene 18 iones y 44 átomos. La unidad celular tiene dos bordes iguales, A, inclinados 120 grados a cada uno y un tercer borde, C, perpendicular a éstos. La difracción de Rayos X de la porción inorgánica de hueso forma un patrón similar, pero más difuso, que el de la hidroxiapatita; probablemente por lo pequeño de los cristales y por la presencia de fosfato de calcio amorfo.

Si el hueso se calienta a 900 grados F., esta difracción toma un patrón más agudo porque los cristales aumentan su tamaño aunque las dimensiones de la unidad celular no cambian.

La composición de la porción inorgánica de una preparación estándar de hueso cortical bovino se muestra en la Tabla 3. Además de los iones de calcio y fósforo, ya considerados como componentes principales de la fase inorgánica, una substancial proporción de carbonatos se encuentra presente. Sodio, magnesio, potasio, estroncio, cloro y fluor se encuentran en niveles inferiores al 1%.

Aunque la hidroxiapatita representa el componente más -- bien definido del material inorgánico en hueso, no está presente en estado puro, ni es tampoco la única fase presente. La hidroxiapatita del hueso corresponde menor a los cristales minerales y su desviación de pureza es en parte el resultado de su pequeño tamaño, lo cual necesariamente resulta en una área superficial mayor, calculada en 100 m² por gramo de apatita. - Esto resulta en que una proporción significativa de los iones - en los cristales están en O cerca de la superficie. Ya que la superficie reactiva del cristal está en contacto con flúido tisular dentro de la región extracelular de hueso, varias interacciones iónicas pueden tomar lugar, incluyendo absorción, intercambio de iones y reemplazamiento isomorfo. Estos cambios resultan en una capa superficial cuya composición difiere de - la del cristal y altera la relación teórica de calcio/fósforo de 1 a 67 de la apatita.

La adsorción probablemente explique la presencia de sodio, potasio y cloro.

T A B L A 3 . - C O M P O N E N T E S I N O R G A N I C O S D E H U E S O C O R T I C A L , S E C O , D E B O V I N O .

	%	M. EQUIV/G.M.
C A T I O N E S C A L C I O	26.70	13.32
M A G N E S I O	0.436	0.358
S O D I O	0.731	0.318
P O T A S I O	0.055	0.014
E S T R O N C I O	0.035	
A N I O N E S F O S F O R O	12.47	12.06
D I O X I D O D E C A R B O N O	3.48	1.58
C I T R A T O	0.863	0.138
C L O R O	0.077	0.022
F L U O R	0.072	0.038

La presencia del ión carbonato en hueso está en gran parte sin explicación satisfactoria. La cantidad presente es significativa y aunque en estudios de minerales y apatitas sintéticas que contengan iones carbonato indican que el carbonato sí puede entrar en la apatita, los datos actuales sobre hueso sugieren - que el carbonato debe estar presente en una segunda fase y no - en la estructura de la apatita.

Otra fase inorgánica, observada constantemente, es el -- fosfato de calcio amorfo. Este es especialmente característico en sitios de calcificación activa y en donde la mineralización de hueso nuevo se inicia. Sin embargo, la mayor parte de los huesos muestran un medio continuo que interfiere con la difracción de Rayos X y que se atribuye a fosfato de calcio -- amorfo. El contenido en ceniza de tibia total de rata se ha encontrado que progresa de 22.9% a los 3 días de nacida hasta 54% a los 80 días de edad. En el mismo período el contenido de fosfato de calcio amorfo baja de 67 a 37% del mineral total, mientras que el contenido de apatita cristalina sube recíprocamente. El fosfato de calcio amorfo tiene una relación de calcio/fosfato de 1 a 50, que probablemente corresponde a fosfato tri-cálcico hidratado ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{XH}_2\text{O}$).

Se transforma tanto in vitro como en hueso en diminutos cristales de hidroxapatita que subsecuentemente crecen en tamaño y perfección del cristal.

El hueso contiene cerca de 1% de citrato, el cual probablemente está asociado con la fase inorgánica y no la orgánica porque éste se disuelve totalmente cuando el hueso se desmineraliza. La función específica de los citratos en los tejidos mineralizados no se ha establecido generalmente es producido por actividad metabólica celular, incluyendo células óseas, y es probablemente co-precipitado con la fase inorgánica. Co-precipitación similar ocurre in vitro. El esqueleto contiene

casí la mayor parte del citrato total del organismo y contribuye con citratos a los líquidos tisulares durante resorción ósea. Lactatos también están presentes en hueso pero a niveles de 0.1 a 0.3 por ciento.

LOS COMPONENTES ORGANICOS

COLAGENA

La colágena en el tejido óseo comprende casi el 90% de los componentes orgánicos. Cuando el hueso se desmineraliza, los cristales inorgánicos se disuelven y queda la colágena formando un modelo elástico, blando, del tejido original. Algunos ácidos fuertes pueden desintegrar la colágena por lo que desmineralización con Edta es preferible cuando se prepara colágena para investigación química.

La colágena es el componente estructural principal del tejido conectivo de origen mesodérmico. Este incluye no sólo los tejidos mineralizados, hueso, cartilago, dentina y cemento, sino también tejidos blandos. La colágena comparte una jerarquía común de organización estructural sobre muchos órdenes de tamaño desde el constituyente aminoácido de sus cadenas polipéptidas hasta su forma macroscópica en las estructuras anatómicas. Este patrón, que demuestra variaciones menores entre las especies y los tejidos es particularmente uniforme en todo

el sub-phylum de los vertebrados.

Está basado en la macromolécula de la colágena, la cual consiste de tres cadenas de proteínas que se enredan una sobre otra para formar una estructura helicoidal triple. Mientras que las proteínas individuales en sus cadenas son altamente -- flexibles, las macromoléculas son comparativamente estructuras rígidas semejantes a largos y delgados bastones con un largo - de 280 μ y un diámetro de 1.4 μ y un peso molecular de ---- 300,000 aprox. Las macromoléculas son excretadas por los fibroblastos (incluyendo osteoblastos) hacia el espacio extracelular donde funcionan como unidades de construcción prefabricadas para una unidad estructural mucho mayor, la fibrilla colágena.

Las fibrillas se revelan al microscopio electrónico como estructuras curvas, largas, angostas, con un patrón regular de estriás transversas que tienen una periodicidad de 64 μ . Haces de fibrillas paralelas forman las fibras colágenas, las -- cuales se ven en cortes histológicos con microscopio óptico. - Las fibrillas colágenas se forman por agregación de macromoléculas. Un proceso que implica que las moléculas se orienten - paralelas y en proximidad una de otra y después se van acercando más y más por fuerzas de atracción mutuas. Estas fuerzas consisten de grandes números de valencias. Individualmente - débiles (no-covalentes), tales como las valencias (bonds) del hidrógeno y electrostáticas. En este estado el proceso de -

agregación o sumación puede invertirse al tratar el tejido joven con una solución de sales neutras o ácidos débiles, los cuales rompen las valencias débiles y liberan las moléculas como colágena soluble.

Pronto, después que se forma, la fibrilla colágena se somete a un proceso conocido como maduración donde se convierte gradualmente en menos soluble a agentes débiles que extraen colágena de tejidos inmaduros.

La maduración consiste en la formación gradual de algunas uniones covalentes fuertes entre las cadenas polipéptidas adyacentes en la fibrilla. Se forman en puntos específicos - determinados por la estructura química y pueden ser uniones intramoleculares, a través de cadenas vecinas en la misma macromolécula o intermoleculares aquéllas que conectan diferentes macromoléculas en la misma fibrilla. La fibrilla entera es - por lo tanto soldada por uniones covalentes en lo que podía -- ser llamada una molécula gigante. Latirismo es una enfermedad caracterizada por la formación de colágena quebradiza y es causada por ingestión de nitritos orgánicos. Estas sustancias interfieren con la formación de uniones covalentes en la colágena e impiden su maduración.

La colágena tiene una composición particular, caracterizada por la posesión de dos aminoácidos poco comunes, hidroxiprolina e hidroxilisina, los cuales no aparecen en otras proteínas. Un tercio de todos los aminoácidos residuales en la

colágena consiste de glicina. El cual no tiene cadena lateral y ocupa, consecuentemente, cada tercera posición a lo largo de la cadena. Un noveno de los residuales es alanina, con cadenas laterales del tipo metilo, mientras que los dos aminoácidos prolina e hidroxiprolina juntos, forman dos novenos de los restantes. (Tabla 4). Dos hechos en la composición de la colágena son esenciales para la estructura helicoidal triple. Primero, por ocupar cada tercer posición a lo largo de la cadena. El residuo de glicina puede acomodarse en el centro de la macromolécula colágena, cerca de su eje, donde no hay suficiente espacio para otro aminoácido.

Segundo, los aminoácidos prolina e hidroxiprolina imponen un doblez obligado en la dirección de la cadena donde que ra que se sitúen.

Este doblez rígido se acomoda con la forma helicoidal -- que toma la cadena y sirve para estabilizarla. La característica principal que distingue la colágena del hueso de la de -- los tejidos blandos, es su insolubilidad en las soluciones de sales neutras y ácidos débiles utilizadas para extraer colágena soluble. Así, menos del 0.5% de la colágena de hueso des mineralizado es soluble en soluciones neutras y menos del 1% en ácidos débiles, comparados con cantidades aproximadamente diez veces mayores de colágena de piel y tendón. Dos explicaciones opuestas se han propuesto para explicar la alta estabilidad de la colágena de hueso.

Glimcher, Katz y Traves (1965) consideran que en la colágena del hueso la estabilidad resulta de fuerzas intermoleculares no-covalentes, resultantes del particular modo de agresión de las macromoléculas colágenas dentro de las fibrillas.

Esta idea se basa en sus hallazgos que cuando lograron disolver una proporción apreciable de polvo óseo descalcificado en ácido acético al 3%, después de congelar a -70 grados y elevar a 2 grados C. En secuencia, o después de desnaturar por agentes que rompen valencias de hidrógeno, una proporción substancial de la colágena soluble así obtenida fue encontrada de contener alfa componentes (cadenas individuales de --proteínas, tres de las cuales se enlazan para formar una macromolécula).

Miller, Marten, Piez y Powers (1967), por otro lado, consideran que la colágena de hueso es altamente cruzada de uniones lo que explica su baja solubilidad.

Ellos encontraron de que mientras que el 17% de la colágena de hueso es extraída por clorhidrato de guanidina 5 M., - el cual rompe uniones de hidrógeno y valencias electrostáticas, sólo 30% de ésta (5% de la colágena total) consiste de alfa o beta (un par de alfa cadenas unidas por uniones cruzadas) componentes. El resto del material soluble consiste de agregados de muy alto peso molecular (consistente de muchas cadenas enlazadas por uniones cruzadas) junto con fragmentos degradados de otras cadenas.

La mayoría de la evidencia actual parece soportar este - segundo punto de vista de que la colágena de hueso tiene más - uniones cruzadas que la colágena de tejidos blandos. Una proporción mucho mayor de componentes de cadena simple (alfa) puede separarse de colágena de hueso animal cuando se ha administrado B-Amino-Propionitrilo, ya que el animal se convierte en latífico, que de colágena normal. Ya que el latirismo inhibe la formación de uniones cruzadas, éstas parecen ser responsables por el sostener juntas las cadenas alfa normales. La composición de los componentes alfa de colágena se dan en la Tabla 4.

T A B L A 4 . - C O M P O S I C I O N D E A M I N O A C I D O S E N L A C O L A G E N A
D E P I E L Y H U E S O H U M A N O S .

V A L O R E S S E D A N C O M O R E S I D U O S / 1 0 0 R E S I D U O S

	P I E L	H U E S O
H I D R O X I P R O L I N A	94	100
A C I D O A S P A R T I C O	45	47
T R E O N I N A	17	18
S E R I N A	36	36
A C I D O G L U T A M I C O	73	72
P R O L I N A	120	123
G L I C I N A	330	319
A L A N I N A	110	113
V A L I N A	24	24
M E T I O N I N A	6.2	5.3
I S O L E N C I N A	10	13
L E N C I N A	24	25
T I R O S I N A	2.8	4.5
F E N I L - A L A N I N A	12	14
H I D R O X I L I S I N A	5.8	3.5
T I S I N A	27	28
H I S T I D I N A	4.8	5.8
A R G I N I N A	51	47
A M I D A	37	37

SIALOPROTEINAS ÓSEAS

La sialoproteína ósea es una sustancia aparentemente específica para el tejido óseo y fue por primera vez aislada de hueso cortical bovino en 1961. Es una típica muco-sustancia porque sus moléculas contienen tanto proteínas como carbohidratos y probablemente se halla en asociación con material interfibrilar. La sialoproteína ósea se acerca más a la definición de glicoproteínas que de un proteoglicano, términos utilizados para las subdivisiones de las mucosustancias. Así, los proteoglicanos tienen muy largas cadenas de polisacáridos con sólo dos tipos alternantes de azúcares excepto en la unión con la parte proteínica de la molécula. Las cadenas polisacáridas de las glicoproteínas son más cortas, no tienen el tipo alternante de azúcares y tienen mayor variedad de residuos de azúcares, incluyendo (además de las hexosaminas) galactosa, manosa, glucosa, fucosa y especialmente ácidos siálicos.

La composición química de la sialoproteína ósea se muestra en la Tabla 5.

La sialoproteína ósea se caracteriza por la posesión de agrupaciones de ácido siálico. Tanto el ácido N-Acetil como el N-Glicolil Neuramínico están presentes como grupos terminales en las cadenas polisacáridas. Estos ácidos siálicos están relacionados con las manosaminas y sólo difieren en el tipo de sustituyente adherido al átomo de nitrógeno.

Los valores que varían de 14.3 a 20.5% de ácido siálico en la glicoproteína ósea han sido obtenidos y ya que la porción orgánica del hueso contiene 0.166 % de ácido siálico probablemente presente como sialoproteína, el contenido de sialoproteína en hueso bovino está en la región del 0.81 a 1.15% de la matriz, lo cual corresponde a 0.34 a 0.48% del hueso total.

Comparada con otras glicoproteínas, la sialoproteína ósea difiere en su alto contenido de ácido siálico, lo cual, junto con el alto contenido de ácidos glutámico y aspártico - con cadenas laterales libres de grupos carboxilos, en la cadena de la proteína, convierte a la sialoproteína muy ácida. Esta fuerte naturaleza ácida le da una marcada capacidad para captar cationes. El ión itrium trivalente está unido muchos cientos de veces más fuerte que el calcio divalente. Los sitios de unión probablemente consisten de tres grupos carboxilos situados en la parte proteínica de la molécula. Una solución de sialoproteína ósea en una concentración de 0.2 mg/ml causa una inhibición del 50% en la precipitación de fosfato de calcio.

PROTEOGLICANOS DE HUESO

Los proteoglicanos forman un segundo grupo de mucosubstancias, asociadas con el material interfibrilar en los tejidos conectivos. Sus moléculas consisten de un núcleo de proteína

al cual se adhieren numerosas cadenas de carbohidratos, del tipo del glicosaminoglicano. Glicosaminoglicanos, también conocidos como mucopolisacáridos ácidos tienen muy largas cadenas de unidades de hexosamina y ácido urónico, alternantes. La hexosamina se deriva de la glucosa, galactosa y manosa por la substitución de un grupo amino (generalmente acetilado) por un grupo hidroxí en el carbono 2. El ácido urónico se deriva ya sea de la glucosa o de la galactosa al cambiar el carbono 6 de un alcohol primario a un grupo carboxilo, lo cual hace al glicosaminoglicano un ácido débil. Algunas veces, grupos de ésteres sulfatados se añaden a los residuos de hexosaminas y convierten a los mucopolisacáridos en fuertemente ácidos, así que se tiñe con azul de alcian en presencia de concentraciones altas de iones de magnesio.

Condroitín-4-sulfato, el cual tiene alternando N-Acetil-Galactosamina (Sulfatado en C4) y unidades de ácido glucorónico, ha sido aislado de hueso cortical bovino en cantidades que representan el 0.25% fracción orgánica, por lo que es el glicosaminoglicano principal del hueso.

T A B L A 5 . - COMPOSICION DE LA SIALOPROTEINA DE HUESO CORTICAL BOVINO

	% POR PESO	MOLES MOLE DE BSP
ACIDO SIALICO	20.5	15.3
GLACTOSA	8.2	10.5
MANOSA	2.5	3.1
FUCOSA	0.7	1
GALACTOSAMINA	4.6	5.9
GLUCOSAMINA	4.6	5.9
FOSFATO	1.4	3.4
TOTAL DE RESIDUOS DE AMINOACIDOS	47.9	87.6
LISINA	1.59	2.52
HISTIDINA	0.74	1.07
ARGININA	0.76	1.04
ACIDO ASPARTICO	8.80	15.2
TREONINA	5.02	9.7
SERINA	3.2	7
ACIDO GLUTANICO	12.80	20.09
PROLINA	2.15	4.27
GLICERINA	3.49	10.71
ALANINA	1.36	3.51
VALINA	1.38	2.71
METIONINA	-	-
ISOLEUSINA	1.25	2.19
LEUCINA	1.43	2.53
TIROSINA	1.54	1.95
FENIL - ALANINA	0.72	1.0
TRIPTFANO	0.87	0.98
ACIDO CISTEICO	1.81	1.10

T A B L A 6 . - C O M P O S I C I O N D E T R E S P R O T E O G L I C A N O S D E H U E -
S O C O R T I C A L B O V I N O

	D 1	D 2	D 3
	% DEL PESO SECO		
	NITROGENO	6.2	5.5
AMINOACIDOS	27.46	21.76	1.27
ACIDO URONICO	17.1	22.1	30.1
GALACTOSAMINA	13.9	17.9	25.1
HEXOSA	5.2	4.2	0.1
ACIDO SIALICO	12.1	6.9	0.05
SULFATO	8.5	10.9	16.9
RESIDUOS POR 1000 RESIDUOS TOTALES			
LISINA	33	34	30
HISTIDINA	24	20	49
ARGININA	48	42	19
ACIDO ASPARTICO	162	162	138
TRIONINA	75	87	81
SERINA	111	97	111
ACIDO GLUTAMICO	200	194	131
PROLINA	61	63	83
GLICINA	127	140	127
ALANINA	40	38	73
VALINA	29	31	26
METIONINA	3	2	3
ISOLEUCINA	15	19	33
LEUCINA	40	34	68
TIROSINA	15	19	12
FENIL - ALANINA	15	16	20

El Condroitin - 4' Sulfato del hueso tiene un peso molecular de 56,000, indicando que sus cadenas son por lo menos -- dos veces más largas que las que se encuentran en otros tejidos. En el callo de una fractura el condroitin sulfato aumenta inicialmente hasta 2% y luego baja hasta 0.5% después de -- tres semanas de acuerdo con la observación general que las mucosubstancias son abundantes en las primeras substancias intercelulares que se forman en tejidos jóvenes y después decrecen según se forman las fibras colágenas dentro de la substancia - base extracelular.

Tres componentes proteoglicanos nativos D1, D2 y D3 es--tan presentes en el hueso, cada uno de los cuales puede sepa--rarse en una forma la cual es homogénea en electroforesis y centrifugación. La composición de tales fracciones se mues--tra en la Tabla 6. Los componentes D1 y D2 son muy similares en lo que respecta la composición de aminoácidos de la mitad - proteínica, la cual es muy diferente de la de la "proteína del núcleo" del proteoglicano que contiene condroitin-sulfato del cartilago, pero que asemeja sialoproteína ósea. Los azúcares, galactosa, manosa, fucosa y xilosa están presentes en D1; los primeros tres de éstos están presentes en la sialoproteína --- ósea mientras que la xilosa se conoce que forma la unión entre las cadenas de condroitin sulfato de proteoglicanos del cartilago y residuos de sorina en la proteína del núcleo.

D1 se ha mostrado que tiene una cadena de condroitín-4-sulfato de peso molecular de 22,000 a 27,000, adherida a una cadena de sialoproteína ósea, D2 que tiene dos cadenas de condroitín-sulfato y una cadena de sialoproteína y D3 que consiste de condroitín-sulfato libre. De acuerdo con su definición estricta los complejos D1 y D2 tienen características estructurales de proteoglicanos y glicoproteínas. La naturaleza no tiene la vana intención del hombre de clasificar estas complejas estructuras intracelulares por medio de definiciones rígidas.

LIPIDOS

El hueso bovino cortical adulto contiene una pequeña cantidad de lípidos que representan un 0.067% del peso seco. De estos lípidos el 79.2% son triglicéridos, el 13.3% es colesterol libre y el 2.2% fosfolípidos. Estos fosfolípidos representan el 0.08% de la matriz orgánica del hueso cortical bovino.

Antes de desmineralización pueden extraerse: esfingomielina (28.3%) y fosfatidiletanolamina (13.2%). Un poco más de estas sustancias (9.4, 5.5 y 5.8 por ciento, respectivamente) puede extraerse después de desmineralización.

Un supuesto fosfolípido específico del hueso, llamado calciolipina, se ha demostrado ser un artefacto.

PEPTIDOS DEL HUESO

Gran variedad de péptidos pueden extraerse de hueso por ácido clorhídrico. Juntos, los "nitrógenos solubles en ácido" de estos péptidos representan el 0.134% del peso y 3.7% del total del nitrógeno de hueso cortical bovino. Los péptidos se han podido separar en tres fracciones con pesos moleculares mayores que 5,000, entre 5.000 y 750 y menores que 750.

Cuando se extraen citratos de dentina con ácidos diluidos, éstos se asocian con un péptido rico en arginina, el citrato no está firmemente unido al péptido y sólo se asocia durante la extracción. El significado total de los péptidos en hueso no es claro, algunos pueden estar unidos a material de alto peso molecular y pueden extraerse por hidrólisis.

LA DINAMICA QUIMICA DEL HUESO

Los cambios químicos que acontecen en el hueso pueden, arbitrariamente pero convenientemente, considerarse en tres categorías, las cuales difieren en los sitios donde ocurren y en los mayores niveles estructurales involucrados.

Algunas consideraciones de histología y ultraestructura son importantes en los tres tipos de dinámica, los cuales, ya que ocurren simultáneamente necesariamente se superponen.

Se distinguen aquí para simplificar los muchos y complejos procesos que ocurren en el metabolismo del hueso para in-

tentar enfatizar los principios básicos que operan.

1.- La primera clase de cambio dinámico afecta la relación entre el calcio disuelto y los iones de fosfato, en el plasma sanguíneo y en los flúidos tisulares y los cristales de hidroxiapatita existentes en el hueso. Esto se considera con la tendencia hacia la aposición de iones en la superficie del cristal bajo condiciones fisiológicas, resultando en el crecimiento del cristal. Tal proceso toma lugar en las regiones extracelulares del hueso.

2.- La segunda clase de cambio que opera en el hueso es mucho más compleja y concierne tanto el depósito de hueso nuevo como la resorción del viejo, como resultado directo de la actividad celular de osteoblastos y osteoclastos, respectivamente.

La combinación y coordinación de estos procesos de construcción y destrucción resultan no sólo en el crecimiento del hueso sino en el remodelado continuo a través de toda la vida. Son también responsables no sólo del cambio total de la sustancia ósea, en una escala de tiempo amplia, sino también por la regulación a corto y largo plazo de las concentraciones de iones calcio, fósforo y tal vez citrato en la sangre. Las células óseas son capaces de controlar la homeostasis sanguínea al remover iones de la sangre para unirlos a hueso "nuevo" o al regresarlos a partir de hueso "viejo" al plasma, según lo demande la ocasión. Estos cambios son controlados por los --

efectos de varias hormonas y vitaminas en las células óseas. La investigación de los efectos de estas sustancias ha sido responsable de nuestro conocimiento de este segundo nivel de dinámica química, la cual es esencialmente celular, pero resulta en la síntesis o destrucción de material extracelular.

3.- El tipo final de proceso a considerar presenta --- grandes dificultades experimentales y una variedad de teorías. Este es el mecanismo por el cual se inicia la mineralización en el hueso. La posesión de este mecanismo marca la diferencia entre el hueso y los tejidos mesodérmicos no mineralizantes. El problema consiste en definir cómo el fosfato de calcio sólido aparece en el hueso en ausencia de una fase orgánica pre-existente. A este proceso se le denomina nucleación. No está completamente establecido dónde ocurre este proceso - de nucleación y se discute si ocurre simultáneamente con la secreción de la fase orgánica o si se deposita después sobre la fase orgánica secretada. Mientras el proceso puede ocurrir en o cerca de la superficie celular, los cristales de -- apatita, los cuales son el producto final de la nucleación, - son claramente extracelulares. La aparente simplicidad del proceso de nucleación es engañosa y aún falta mucho para poderlo comprender completamente.

LA HIDROXIAPATITA Y LA CONCENTRACION DE IONES EN EL --- PLASMA

La concentración total de calcio en el plasma es normalmente de 10mg/100 ml. y la concentración de fosfato inorgánico de 3.5 mg/100 ml. El producto normal de calcio y fosfato es, entonces, 35 (mg/100 ml)^2 , pero bajo circunstancias especiales este producto varía ampliamente, por ejemplo, de un valor de 20 donde la vitamina D es deficiente, y a un valor 50 donde -- hay un exceso de tal vitamina, es, sin embargo, la concentración del calcio ionizado la cual es significativa en relación a la solubilidad del ligeramente soluble fosfato de calcio.

El valor normal de la concentración de iones de calcio libres en el plasma es difícil de establecer porque menos de la mitad del calcio se encuentra en forma de iones, unidos en forma reversible a proteínas, mientras que el 5% del calcio se une con citratos. Por lo tanto, las cantidades y el grado de ionización de las proteínas y el citrato afectan la proporción y la concentración de iones libres de calcio.

Los valores que se muestran en la Tabla 7 son generalmente aceptados como representativos del estado iónico del suero humano normal. El producto iónico de calcio y fósforo libres en el plasma es aproximadamente de 19 (mg/ml)^2 .

El producto de la solubilidad de la hidroxapatita es un poco indefinido por la gran cantidad de iones en el enrejado -

de la estructura inorgánica del hueso y por la presencia de -- carbonatos y otros iones adsorventes.

El producto de solubilidad también se afecta por la temperatura, el PH y la presencia de iones extraños en solución. A pesar de estas variables se han podido determinar experimentalmente el producto en Ph arriba de 7. A PH fisiológico y -- con concentraciones de sodio, magnesio y cloro iguales a las -- del plasma, el producto de solubilidad "biológico" de la hidroxiapatita es de $9 \cdot 1 \cdot 1 \text{ (mg/100 ml)}^2$.

Los cristales de apatita en el hueso están en contacto -- con el líquido extracelular del tejido y alcanzan equilibrio -- con respecto a él con las concentraciones de iones de calcio y fósforo ya que los cristales son tan pequeños y tienen un --- área superficial relativamente enorme, el equilibrio se alcanza rápidamente y se sostiene al depositar o retirar de la superficie del cristal los iones necesarios. Las concentraciones de calcio y fósforo iónicos en el líquido extracelular del hueso no se pueden medir fácilmente. Los cristales de hidroxiapatita tienden a mantener el producto iónico de este líquido a su producto de solubilidad de 9 (mg/100ml)^2 . El producto iónico del plasma 19 (mg/100ml)^2 considerablemente sobrepasa este valor. Por lo tanto, los iones de calcio y fósforo -- difunden del plasma al líquido extracelular en un gradiente -- descendente de concentración. La, entonces, aumentada concentración de calcio y fósforo alteran al equilibrio en la super

ficie del cristal, la cual se restablece al crecer el cristal a expensas de los iones de la solución. El resultado es una transferencia neta de iones del plasma a los cristales inorgánicos del hueso.

Este proceso tiende a tomar lugar donde quiera que se ha depositado hueso con cristales de hidroxiapatita.

Es más rápida en hueso joven donde los cristales son más pequeños y hay mayor espacio para la difusión de iones y el crecimiento de la superficie del cristal. En principio, el proceso continúa aún en hueso viejo pero a un ritmo muy reducido ya que los cristales de apatita llegarán a ocupar todo el espacio entre ellos, reduciendo enormemente el ritmo de la difusión iónica. Ya que el hueso continuamente se reabsorbe y se vuelve a depositar siempre existe una proporción de hueso relativamente joven. El grado de mineralización del hueso total es un poco menor que la encontrada en sus partes más viejas, donde se aproxima a un valor máximo similar al de la dentina, donde no hay resorción.

Considerando un trozo de hueso, dado en un momento dado, independientemente de la aposición y resorción como resultado de actividad celular, siempre existirá un crecimiento continuo de los cristales de apatita a expensas del calcio y fósforo plasmáticos. Este paso de iones del plasma al hueso es un proceso físico-químico al cual no requiere de participación celular y es simplemente una consecuencia al exceder los valores del plasma el producto de solubilidad de la apatita.

T A B L A 7 . - C A L C I O Y F O S F O R O E N P L A S M A H U M A N O N O R M A L

	CONCENTRACION
C A L C I O T O T A L P L A S M A T I C O	10
C A L C I O U N I D O A P R O T E I N A S	4
C A L C I O U N I D O A C I T R A T O S	0.5
I O N E S L I B R E S D E C A L C I O	5.5
I O N E S D E F O S F A T O S I N O R G A N I C O S	3.5
P R O D U C T O S C O N I C O S D E L P L A S M A - 5.5 por 3.5-	19.25 (mg/100ml) ²

APOSICION Y RESORCION DE HUESO

Los cambios a largo plazo que implican el crecimiento y el remodelado del hueso y las respuestas a corto plazo que contrarrestan cambios desfavorables en los niveles sanguíneos de calcio y fósforo requieren, ambos, de intervención de las células óseas.

Dos tipos de células se ven involucradas, los osteoblastos cuya función primaria es la de producir compuestos orgánicos extracelulares y los osteoclastos, los cuales destruyen el hueso. Los osteoblastos sintetizan y secretan colágena y varios otros constituyentes orgánicos del material extracelular para formar la capa osteoide. En contraste, la destrucción del hueso por los osteoclastos es virtualmente un proceso único, los constituyentes orgánicos e inorgánicos se retiran completamente, casi al mismo lugar y tiempo. Mucha de la información requerida concerniente a los patrones de crecimiento óseo se guarda genéticamente en los osteoblastos, como lo demuestra su conducta en cultivos de tejidos, los osteoblastos y osteoclastos también tienen una marcada respuesta hacia ciertas substancias, especialmente hormonas y vitaminas, los cuales les llegan a través de la circulación.

HORMONA PARATIROIDEA

Las glándulas paratiroideas tienen un efecto importante en el control del metabolismo del calcio.

Secretan una hormona, paratohormona, un polipéptido de peso molecular de 10,000, el cual es el principal regulador de la homeostasis del calcio. La hormona paratiroidea mantiene la concentración total de calcio en plasma en su nivel normal de 10mg/100ml. En ausencia de la hormona, los niveles bajan a 6 o 7 mg/100ml, donde entonces se controlan tal vez por el efecto del producto de solubilidad de la hidroxapatita. A este nivel bajo, la excitabilidad muscular aumenta, con tetania como principal síntoma.

La hormona paratiroidea provee de un mecanismo de retroalimentación para elevar la concentración del calcio plasmático por arriba de este nivel inferior y el mantenerlo constante a este nuevo nivel. Su principal modo de acción es el de estimular los osteoclastos para destruir hueso, para liberar iones de calcio y fósforo hacia la sangre y, por lo tanto, elevar la concentración de calcio. El estímulo para que las hormonas paratiroideas sean liberadas es el nivel del ión cálcico en sangre. Así, si el nivel de calcio sérico empieza a bajar la secreción de paratohormona aumenta, lo que resulta en resorción ósea y aumento del nivel de calcio en sangre.

Las glándulas paratiroideas no sólo controlan el nivel del calcio sino que proveen de un mecanismo por el cual se recuperan iones del hueso, así balanceando la pérdida constante de iones de la sangre hacia los cristales de apatita en crecimiento.

La hormona paratiroidea puede tener otro tipo de acción, la cual afecta las células renales obligándolas a transferir fósforo de la sangre hacia la orina. Aunque estimula el transporte de fósforo, la paratohormona es considerada primariamente como reguladora del calcio sérico.

CALCITONINA

La existencia de una segunda hormona la cual afecta el hueso en sentido contrario a la hormona paratiroidea ha sido recientemente comprobada, aislada e investigada. Es un péptido hormonal, producido en la glándula tiroides y tiene una cadena recta que contiene 32 residuos de aminoácidos.

La calcitonina es un potente inhibidor de la resorción ósea. No sólo le impide a los osteoclastos existentes que reabsorban hueso, sino también parece que inhibe la diferenciación de nuevos osteoclastos. Puede aumentar la formación de hueso como resultado de la tendencia gradual de las células osteoprogenitoras a formar osteoblastos al inhibir la diferenciación de osteoclastos. La calcitonina tiene un efecto directo sobre los osteoclastos al inhibir su acción destructora y resulta en un 20 a 50% de caída de los niveles plasmáticos de la concentración de calcio y fósforo de media a dos horas. Aunque el efecto de la calcitonina es en dirección contraria a la paratohormona no actúa inhibiendo la acción de esta última ya que la calcitonina es efectiva en animales sin paratiroides.

El mecanismo de acción de la calcitonina es el prevenir la síntesis o la secreción de una colágena específica producida por los osteoclastos, o la maduración de la colágena. --- Mientras que a la paratohormona se le considera como el agente primario en la homeostasis sanguíneas en relación al calcio, la calcitonina tiene importancia en el balance entre la aposición y resorción ósea. Recientemente se ha sintetizado la calcitonina y se utiliza con buenos resultados en el tratamiento del hipertiroidismo y la enfermedad de Paget.

VITAMINA D

Varias vitaminas tienen importantes efectos en la química del hueso pero quizá el más importante sea el de la Vitamina D. Una deficiencia severa de Vitamina D en la dieta de niños resulta en la enfermedad ósea llamada raquitismo, caracterizada por huesos suaves, torcidos, deformes, particularmente huesos largos arqueados. Este es el resultado de que las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo son muy bajas para lograr una mineralización completa del material osteoide al ritmo sintetizado por los osteoblastos. La paratohormona y la calcitonina no son capaces de controlar la situación porque el cuerpo en total tiene insuficiente calcio y fósforo para mineralizar el esqueleto. La causa no es la falta de estos iones en la dieta sino la deficiencia de Vitamina D. La vitamina es necesaria para la absorción activa del calcio. El meca-

nismo por el cual la vitamina estimula la absorción es complejo y no completamente claro. Probablemente se trate de un mecanismo de transporte activo con adenosine-trifosfato como --- fuente de energía. Si la vitamina D es deficiente en la dieta, la absorción de calcio y fósforo es reducida, bajan los niveles sanguíneos y la mineralización es incompleta. El raquitismo puede tratarse administrando la vitamina o por exposición de la piel a la radiación ultravioleta de la luz solar lo que convierte el precursor inactivo 7-dehidrocolesterol en vitamina D, la cual se convierte en la forma activa, probablemente 1,25 dihidroxicolecalciferol. Osteomalacia es la enfermedad correspondiente a los adultos en donde la mineralización es incompleta y hay poco crecimiento de hueso nuevo.

La Vitamina D también tiene un efecto directo sobre hueso, similar al de la hormona paratiroidea, en él, estimular la actividad osteoclástica resultando en la transferencia de minerales del hueso al plasma sanguíneo.

Este efecto tiene lugar con niveles fisiológicos de Vitamina D y recientemente se ha encontrado que la acción de la paratohormona requiere de la presencia de la Vitamina D, así estableciendo que la vitamina tiene una parte esencial en la resorción ósea en el individuo normal.

VITAMINA A

En cultivos de tejidos, la vitamina A causa que la sustancia intercelular de huesos largos pierda su capacidad para teñirse metacromáticamente con azul de tolucidina. De esto se sigue una rápida resorción ósea, con efectos parecidos a los de la hormona paratiroidea (aumento de osteoclastos y rápida desintegración del hueso). Se conoce que, en cartilago, la vitamina A libera catepsina D de los lisosomas. La enzima liberada degrada el núcleo protéico del cartilago (proteoglicano), resultando en la solubilización de las cadenas de condroitin-sulfato.

Posiblemente un cambio análogo puede ocurrir en el proteoglicano del hueso, resultando en la pérdida de la metacromasia.

La deficiencia de vitamina A se ha estudiado en perros, donde el resultado era un remodelado anormal de los huesos del cráneo. La vitamina parece que actúa como un controlador químico específico de las funciones del osteoblasto y del osteoclasto. El exceso de vitamina A causa lesiones óseas en el animal vivo probablemente por el imbalance entre los cambios osteogénicos y la resorción.

VITAMINA C

El ácido ascórbico es esencial para el desarrollo del hueso, y para todo el tejido conectivo. La síntesis de la co-

lógica depende de la presencia de la Vitamina C (junto con oxígeno molecular, iones ferrosos, piruvato y la enzima colágena-prolina oxidasa) para la hidroxilación de los residuos de prolina hacia hidroxiprolina.

En ausencia de ácido ascórbico este paso no toma lugar y la "procolágena" sin hidroxilar se retiene dentro del osteoblasto y la secreción del material extracelular se detiene. El ácido ascórbico también es necesario para la síntesis de galactosamina la cual es necesaria para la síntesis de condroitínulfato. Cuando se administra ácido ascórbico al animal con escorbuto la aposición de material extracelular pronto empieza otra vez.

NUCLEACION DE LA FASE INORGANICA

Los tejidos mineralizados de los mamíferos, incluyendo el hueso, se caracterizan por poseer una fase inorgánica extracelular de fosfato de calcio. Esta substancia no aparece en los tejidos blandos normales y, por lo tanto, el conocimiento de los mecanismos de la formación de los cristales de apatita en el hueso sirven para establecer las diferencias esenciales entre los tejidos mesodérmicos que normalmente se mineralizan y los que no. Aunque el conocimiento de los mecanismos de nucleación es aún incompleto, una breve consideración de los principales puntos concluye este capítulo.

LA IMPORTANCIA DE LA NUCLEACION HOMOGENEA

Ya que el producto de los iones calcio y fósforo en sangre ($19(\text{mg}/100\text{ml})^2$) considerablemente excede el producto de solubilidad de la hidroxiapatita ($9(\text{mg}/100\text{ml})^2$), parecería, a simple vista, explicar no tanto por qué el hueso se mineraliza sino porque otros tejidos, incluyendo la sangre, no se mineralizan.

Existen muchos factores que impiden tal mineralización global, pero el más básico puede demostrarse por un simple experimento. Si se prepara una solución artificial que contenga las mismas concentraciones de calcio y fósforo que el plasma y se coloca en un envase sellado, se puede conservar indefinidamente sin separación de cristales sólidos. Sin embargo, si se introducen cristales de hidroxiapatita en la solución, éstos crecen a expensas de la solución hasta que se alcanza -- el equilibrio con una concentración en la solución de $9(\text{mg}/100\text{ml})^2$.

Supóngase ahora que se prepara una serie de soluciones -- similares con concentraciones crecientes de calcio y fósforo -- de 19 en adelante. No se separará ningún sólido de estas soluciones hasta que el producto iónico alcance $35(\text{mg}/100\text{ml})^2$ --- aproximadamente, por arriba del cual aparece precipitación. Sin embargo, el sólido precipitado no es hidroxiapatita sino -- el más soluble y menos estable fosfato hidrogenado de calcio,

Ca H P O₄.2H₂O, el cual tiene un producto de solubilidad de 35(mg/100ml)².

Del primer experimento se ve claro que la nucleación - homogénea de una sustancia (la producción inicial de cristales en la ausencia de una fase sólida) debe distinguirse del crecimiento de cristales existentes, así, la nucleación parece ser más difícil que el crecimiento de cristales. El segundo experimento muestra que la nucleación homogénea es particularmente difícil de alcanzar para sustancias tales como la hidroxiapatita que tienen un complejo enrejado iónico. Esto se demuestra por el hecho de que la nucleación homogénea de otros fosfatos de calcio más solubles toman lugar perfectamente. - Ahora es claro, en principio, porque la nucleación de la hidroxiapatita no ocurre generalmente en los tejidos y el plasma.

¿Cómo es entonces que se producen los cristales de hidroxiapatita en el hueso y en otros tejidos mineralizados? Dos - respuestas serían por "epitaxia" y por "Transición de fase sólida".

EPISTAXIA

La razón básica de la nucleación homogénea de la apatita es probablemente la inestabilidad de los grupos de iones en el enrejado de la hidroxapatita por debajo de cierto tamaño.

Por debajo de este tamaño crítico, los iones que se agru

pan se separan casi inmediatamente por su energía térmica. - La mineralización en el hueso no toma lugar a base de soluciones simples sino en presencia de sólidos pre-existentes (matriz orgánica). Así, la nucleación de la apatita puede ser heterogénea, alguna estructura de la matriz orgánica ayuda a estabilizar los grupos de iones por debajo de su tamaño crítico para nucleación homogénea. Tal estructura puede ser un patrón de grupos cargados que mantienen una relación especial con el enrejado de la apatita.

En este concepto de epitaxia (del griego "en arreglo"), los iones inorgánicos se considera que se agregan sobre un grupo cargado que sostiene los iones inorgánicos por fuerzas electrostáticas, en relación adecuada para formar el enrejado de apatita. El grupo de iones es estabilizado así hasta que alcanza su tamaño crítico, donde ya el cristal crece espontáneamente siempre que el producto iónico de la solución que lo rodea sea mayor que el producto de solubilidad de la apatita.

Mientras que la epitaxia es una explicación posible del mecanismo de mineralización en hueso, la dificultad permanece en que de sus componentes orgánicos ninguno ha sido probado -- que tenga propiedades epitactivas.

Considerable evidencia de que la colágena actúa como epictático fue mostrada por Glimcher. Claramente es el componente orgánico más abundante y los numerosos cristales aparecen entre sus fibrillas y en su superficie. Aunque se duda tanto

de la aposición del primer mineral formado en sub-bandas de la fibrilla y de la localización de los cristales minerales dentro de las fibrillas, determinaciones recientes del volumen intramolecular de las fibrillas colágenas: de hueso desmineralizado por Katz y Li (1973) prueban que por lo menos el 56% de la materia inorgánica del hueso compacto está presente dentro de las fibrillas colágenas.

Algunos investigadores consideran que el condroitin-sulfato, con su gran número de grupos sulfato ácidos, los que pueden unir o captar iones de calcio, actúan en unión con la colágena como un "factor local" para iniciar la mineralización. - Otros consideran que el condroitin-sulfato reduce la concentración de iones libres de calcio en solución y se comporta como inhibidor de la calcificación.

La sialoproteína ósea es también altamente ácida y capta iones de calcio, sin embargo, inhibe la precipitación de hidroxapatita in vitro, en el hueso vivo se puede comportar distinto ya que el tejido con P.A.S., característico de la sialoproteína es una característica de mineralización rápida. Zonas de mineralización en hueso también se tiñen con negro sudán -- después de tratarlos con piridina. Esto sugiere que una sustancia lipídica puede actuar como agente epitéctico, pero a pesar de extensas búsquedas de lípidos específicos de hueso sólo se han encontrado los mismos que aparecen en tejidos blandos.

TRANSICION DE FASE SOLIDA

Recientemente el concepto que la hidroxiapatita no es el primer sólido inorgánico que se forma en hueso, ha tomado fundamentación. Una base fuerte de la aparición de un fosfato de calcio amorfo ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) en cantidades significantes en hueso se han determinado (Termine, 1972). Ya que el fosfato de calcio amorfo es abundante en el hueso recién formado y la proporción de hidroxiapatita subsecuentemente va aumentando parece razonable el suponer que el relativamente lábil fosfato de calcio amorfo puede ser el primer sólido inorgánico que se forma en hueso.

Entonces se somete a una transición de fase mediada por una solución para dar pequeños e imperfectos cristales de apatita, los cuales finalmente crecen en tamaño y perfección.

Si esto es cierto, el fosfato de calcio amorfo juega un papel central en la mineralización y la formación directa epitáctica de la apatita a partir de una solución tiene menor importancia. Sin embargo, cada uno de los pasos en la formación de la apatita vía el fosfato de calcio amorfo es muy sensible a su medio molecular y nada definitivo se conoce acerca de los efectos específicos de las sustancias macromoleculares. Parece justo el reservar el juicio sobre el posible papel de la matriz ósea.

FUNCION CELULAR EN LA NUCLEACION

Durante los últimos años la atención se ha volteado de las fibrillas colágenas extracelulares a la cercanía más inmediata de las células como el lugar donde el primer material inorgánico es depositado. Así, cantidades considerables de calcio y fósforo se han demostrado químicamente dentro de las células óseas.

Al microscopio electrónico, gránulos opacos, depositados por las mitocondrias de los osteoblastos y osteocitos utilizando energía de la fosforilación oxidativa. Estos gránulos mitocondriales pueden ser transportados a la matriz extracelular durante la calcificación pero parece más probable que sean una reserva metabólica para mantener las concentraciones intracelulares de calcio y fósforo constantes.

Las primeras calcificaciones detectables en cartilago y hueso pueden ocurrir ya sea en relación a las superficies celulares posiblemente en asociación con membranas lipoprotéicas, o en focos extracelulares, denominados vesículas. Tales vesículas tienen una marcada actividad de fosfatasa y contienen -- fosfato de calcio amorfo pero pocas proteínas y polisacáridos. Pueden ser formados por el aparato de Golgi o tal vez por la membrana. Tales vesículas son expulsadas de la célula, ya sea completas con gránulos de fosfato de calcio o con suficientes reservas de iones de calcio y fósforo para la aposición del

mineral dentro de la vesícula pero fuera de la célula. Falta confirmación sobre estas estructuras y sólo se consideran tales datos como probables.

EL PAPEL DE LAS FOSFATASAS EN LA MINERALIZACION

Los tejidos bajo mineralización tienen marcadas cantidades de enzimas del grupo de las fosfatasas, particularmente -- las fosfatasas alcalinas. Estas enzimas liberan iones inorgánicos de fósforo por hidrólisis de los ésteres fosfatados orgánicos. Una vez se les consideró como directamente responsables de la mineralización de los tejidos duros por un proceso de precipitación de fosfato de calcio como resultado de la aumentada concentración del ión fosfato.

Esta "teoría de la fosfatasa alcalina" fue gradualmente abandonada en parte por la realización de que las concentraciones de substratos orgánicos de fosfatos eran muy bajos para explicar la precipitación de grandes cantidades de minerales en el hueso y en parte porque otros órganos, especialmente los riñones, tienen grandes cantidades de fosfatasa alcalina pero no se calcifican normalmente. Después se dieron cuenta que la aposición de cristales de apatita en el hueso es un fenómeno más "organizado" que una simple precipitación; y que como ya fue explicado, las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo exceden el producto de solubilidad de la hidroxiapatita.

Sin embargo, es aún necesario el explicar la presencia e de las fosfatasas en los tejidos en mineralización. En años recientes se han presentado un número de sugerencias concer---nientes a su papel en la calcificación de las cuales tres son particularmente interesantes. La primera concierne a los posibles agentes epitácticos en tanto que pueden requerir ser -- fosforilados por adenosin-trifosfato (ATP) o posiblemente por fosfatasa alcalina como un prerequisite necesario.

Segundo, recientemente se ha demostrado que las fosfatasas alcalinas son capaces de dividir iones de pirofosfatos en fosfatos inorgánicos. El plasma, la orina y probablemente - los flúidos tisulares en general, contienen un inhibidor de la calcificación identificado como pirofosfato inorgánico. Este probablemente opera por un mecanismo donde éste ocupa lugares en donde el ión fósforo normalmente se coloca y, por lo tanto, rompe el enrejado de la apatita. La presencia del pirofosfato en los flúidos tisulares es otra línea de defensa en contra de la aposición de hidroxapatita en tejidos no mineralizantes. La aposición de fosfatos de calcio en los tejidos calcificantes sería posible por la actividad de pirofosfatasa de la fosfatasa alcalina, la cual rompe el pirofosfato inhibidor.

Tercero, las fosfatasas pueden ser responsables del aumento local de la concentración de iones de fósforo en las membranas celulares o dentro de las vesículas.

DINAMICA DE LA FASE INORGANICA

Muchos conceptos se han presentado con respecto a la for- mación y el significado del mineral del hueso pero pocos son ca- paces de prueba experimental inequívoca. Algunos se han consi- derado en detalle para dar la impresión global de los aspectos generales de la mineralización. Sigue un intento de seleccio- nar conceptos que están razonablemente bien establecidos y que parecen converger a un total coherente.

El núcleo estructural estable del metabolismo mineral en hueso es sin duda los cristales de hidroxapatita. A su masa se añaden continuamente iones, derivados de la sangre, la cual en salud, está sobresaturada con respecto a la hidroxapatita. Este constante flujo de iones de solución hacia fase sólida aparece potencialmente dañino al organismo, pero la imposibilidad de la nucleación homogénea de la hidroxapatita previene su formación en otros sitios que los tejidos duros. Además, la presencia del pirofosfato como un inhibidor de la mineralización en los tejidos blandos provee otro control.

La epitaxia de la hidroxapatita de los iones en solución por la matriz orgánica ha sido ampliamente explorada pero permanece sin probar. Parece más probable que la creación de cris- tales nuevos de hidroxapatita requiere de intervención celular directa así como la destrucción de cristales existentes. El primer mineral formado es probablemente un fosfato de calcio -

amorfo producido como resultado de fosforilación oxidativa dentro de las células, elevando el producto iónico sobre el nivel de los flúidos tisulares. El fosfato de calcio amorfo puede entonces producirse intracelularmente, pero más probablemente extracelularmente en las membranas celulares, o dentro de las vesículas expulsadas al espacio extracelular; las fosfatasa - se ven relacionadas en el elevar la concentración de iones de fósforo. La transformación del fosfato de calcio amorfo en hidroxiapatita y la recristalización ocurren vía solución del tejido tisular extracelular. Es a este nivel en la reorganización del fosfato de calcio amorfo, producido por influencia celular, hacia los cristales regulares, bien orientados de la hidroxiapatita donde la matriz extracelular probablemente participa en el desarrollo de una fase mineral estable.

El aumento o el descenso del total de hidroxiapatita sólo ocurre como resultado de actividad osteoblástica u osteoclastística, respectivamente.

Esto permite no sólo el remodelamiento del hueso sino también la homeostasis del organismo entero. Aunque existe un constante flujo de iones de la sangre hacia el hueso, el volumen del hueso reabsorbido en un período dado sólo necesita ser igual al depositado para compensar este flujo, ya que el hueso reabsorbido es mucho más calcificado que el recién formado. Así, en el esqueleto adulto sano, la liberación de iones de calcio y fósforo de la apatita por resorción osteoclastística

es suficiente para mantener el producto iónico de la sangre por arriba del producto de solubilidad de la apatita por una cantidad controlada por el sistema de retroalimentación de la hormona paratiroidea. Además, otro control inverso de los osteoclastos por la tiroides, actuando a través de la calcitonina, regula el delicado balance de aposición y resorción.

C A P I T U L O I I I

LA REACCION DEL HUESO AL TRAUMA Y A LA INFECCION

LA REACCION AL TRAUMA

El hueso frecuentemente está sujeto a grandes fuerzas y una fractura puede ocurrir. La reacción hacia una fractura demuestra sus cualidades para la cicatrización, la cual se -- describe, arbitrariamente en tres fases:

1.- LA DEMOLICION Y LA FORMACION DEL TEJIDO DE GRANULACION

Inmediatamente después de una fractura los bordes del -- hueso están rodeados por un hematoma considerable en el cual, por la ruptura del periostio, se extiende hacia los músculos y fascia contiguos. El periostio en sí se encuentra distendido por el coágulo sanguíneo.

Existe una inmediata respuesta inflamatoria aguda y los leucocitos polimorfonucleares, y más especialmente los macrófagos recogen los coágulos y los detritos necróticos.

Prominente en esta temprana fase de demolición es la aparición de osteoclastos los cuales reabsorben los fragmentos pequeños de hueso que han quedado en los extremos fracturados. - En unos cuantos días los bordes de hueso habrán quedado limpios de detritos. Sigue entonces la invasión de células fibroblásticas no diferenciadas y elementos endoteliales vasculares. Estos forman tejido de granulación, un tejido temprano de reparación consistente de fibroblastos, delgados canales vasculares y un número variable de células inflamatorias (la mayor parte son macrófagos, en fracturas no infectadas). Pronto las células fibroblásticas depositan fibras colágenas; así los fragmentos óseos quedan unidos por un tejido nuevo fibroso vascular. Este proceso debe estar bien formado en un plazo de una semana.

2.- FORMACIÓN DEL CALLO PROVISIONAL

Es en esta fase donde las células fibroblásticas muestran su potencial de diferenciación. La mayoría de ellas secretan una substancia base característica llamada osteomucina, la cual es depositada entre las fibras colágenas. Este complejo de substancia base y fibras colágenas forman la matriz llamada tejido osteoide, en el cual habrá una precipitación progresiva de sales minerales para formar hueso entrelazado. El término "entrelazado" se deriva del patrón reticular y no regular de los haces de fibras; no tiene asociación íntima con los vasos san-

gúneos y no está alineado hacia los sitios de mayor esfuerzo, Algunas de las células fibroblásticas en lugar de diferenciarse en osteoblastos muestran una diferenciación condral y forman islotes de cartilago hialino el cual rápidamente se calcifica. Entonces, el callo provisional que une los fragmentos óseos consiste de una mezcla de hueso y cartilago calcificado. Si la inmovilización no es perfecta, es mayor la proporción del cartilago. Una considerable cantidad de cartilago, por lo tanto, se encontrará en el callo provisional de una costilla fracturada. El papel del periostio en la cicatrización es esencialmente similar al tratado anteriormente en relación a la formación del hueso.

El mecanismo de calcificación en esta fase no está completamente comprendido, pero el alto contenido de fosfatasa alcalina presente en los osteoblastos puede ser un factor. En la fase inflamatoria de la cicatrización, el pH aumenta, y la fosfatasa alcalina producida localmente puede más fácilmente reaccionar con el monofosfato de hexosa plasmático para producir una sobresaturación local de fosfatos. El callo provisional debe ser abundante en dos semanas y debe ser visible en la radiografía.

3.- FORMACION DEL CALLO DEFINITIVO

Esta es la fase en la cicatrización de una fractura. Existe una resorción osteoclástica activa de hueso entrelazado

y cartilago calcificado; y crecimiento de vasos sanguíneos y osteoblastos hacia las áreas de resorción. De esta manera -- las lagunas producidas en la resorción se ocupan por vasos sanguíneos bien formados, rodeados por osteoblastos los cuales depositarán hueso en láminas concéntricas alrededor del ahora -- central vaso sanguíneo. Este es el sistema haversiano básico y el hueso así conformado se describe como hueso lamelar (hueso adulto). Forma gruesas trabéculas y sigue las líneas de esfuerzo. Es, por lo tanto, más útil para soportar tensiones que el primitivo hueso entrelazado al cual reemplaza. Este -- proceso de remodelamiento hacia hueso lamelar es similar al -- descrito en el desarrollo del hueso intramembranoso y endocondral.

Puede tomar varios meses en completarse, pero la remodelación es continua, como ya se explicó anteriormente.

De esta manera la regeneración del hueso cortical compacto resulta en un reemplazamiento del hueso entrelazado irregular por lamelas masivas concéntricas.

Cerca de la superficie éstos toman un contorno similar a placas. Las porciones interiores del hueso entrelazado se -- eliminan completamente y el "callo interno" se cambia por fino hueso lamelar alrededor del cual queda la cavidad medular, ocupada por tejido hematopoyético o grasoso, dependiendo del hueso en particular. El "callo intermedio" se transforma en denso hueso lamelar y el "callo externo", el cual es un remanente

del abultamiento inicial del hematoma se elimina completamente para dejar una superficie exterior continua con la forma del hueso.

Es entonces, el hueso lamelar el callo definitivo y aunque toma un tiempo largo el perfeccionar la regeneración en la práctica se le considera terminado para fines de utilización del miembro, en un periodo de uno a tres meses, dependiendo del sitio fracturado, en algunos lugares se ayuda la cicatrización por fijación interna, especialmente en lugares donde la cicatrización es particularmente difícil como el cuello del fémur.

CICATRIZACION DEL ALVEOLO DENTAL POST-EXTRACCION

Sigue el curso general de la cicatrización de una fractura excepto que el periostio toma poca o ninguna participación. El alveolo se llena con sangre coagulada y en unos días ésta se organiza en tejido de granulación y tejido fibroso. Se deposita hueso entrelazado el cual es gradualmente reemplazado por hueso lamelar. Existe una capa exterior de hueso compacto, pero como ya no se necesita el hueso alveolar para soportar el diente, existe una extensa remodelación con un reborde alveolar reducido. Al mismo tiempo que suceden estos cambios óseos se epiteliza la superficie cruda de la herida.

Si el coágulo se desintegra rápidamente la infección afecta el hueso subyacente y se produce una osteomielitis localizada.

Este es el "alveolo seco" y es extremadamente doloroso.

El hueso expuesto puede necrosarse y aparecer secuestros.

La cicatrización es muy lenta pero sigue los mismos pasos ya descritos.

FACTORES QUE AFECTAN LA CICATRIZACION DE LAS FRACTURAS

Bajo ciertas circunstancias la cicatrización de las ---- fracturas puede retardarse considerablemente. Algunas veces - la cicatrización nunca se alcanza y una unión fibrosa es todo lo que se logra.

En el peor caso, no hay ninguna unión y una pseudo-artrosis, debida a diferenciación sinovial del tejido fibroblástico entre los fragmentos, se desarrolla. Las causas principales de unión retardada o imposibilitada son:

- a) Inmovilización inadecuada del sitio de fractura, la cual resulta en daño repetitivo al tejido de granulación y al callo provisional.
- b) Infección del sitio de fractura como en una fractura compuesta no sólo se destruye el tejido de reparación sino que la tensión originada por el exudado purulento conduce a necrosis del hueso y osteomielitis crónica.
- c) Isquemia que conduce a un tejido de granulación inadecuado, esto es típico de fracturas del callo del fémur.

mur, el tallo de la tibia y el escafoides.

- d) Deficiencias protéicas en la dieta y la vitamina C, ambas esenciales para la formación de colágena.
- e) Posición inadecuada de los fragmentos óseos o la interposición de tejido no óseo como músculo o grasa o cuerpos extraños.
- f) Condiciones patológicas del hueso que pueden predisponer a fractura por ejemplo quistes aneurísmicos de -- hueso, hiperparatiroidismo, osteítis fibrosa quística y, especialmente, metástasis de carcinomas. Esta es la causa más común de fractura patológica y los sitios de tumor primario más frecuentes son la mama, el pulmón, próstata, riñón y tiroides.

INJERTO OSEO

Injertar hueso es un método establecido para ayudar a la cicatrización de fracturas de lenta regeneración.

El injerto puede ser autógeno, pero injertos homólogos - (de otro individuo) o aún injertos heterólogos (de otra especie animal) se han utilizado con éxito. En todos los casos -- los elementos osteocíticos se destruyen. Esto se debe a isquemia en el caso del injerto autógeno y también a reacción de rechazo en los otros casos. Aún así, el hueso inerte actúa como una eficiente red a través de la cual puede crecer el tejido de granulación y también da soporte a los fragmentos óseos (algu--

nas veces puede considerarse como fijación interna). La operación en sí estimula una reacción inflamatoria que pone en movimiento la formación de tejido de granulación. La fuente local de sales óseas, provistas por el injerto, ayuda en el proceso de reparación.

El hueso es reabsorbido por resorción osteoclástica y es gradualmente reemplazado por tejidos de granulación y formativos de hueso hasta convertirse en nuevo hueso lamelar.

Injertos de hueso compacto dan fuerza mecánica tan pronto como se unen firmemente a los fragmentos fracturados pero la revascularización y el remodelado de tal injerto son relativamente lentos.

Los injertos compuestos por fragmentos de hueso cancelar (esponjoso) por pedacitos de hueso toman más tiempo en unirse, pero la mayor superficie interna de tales injertos da lugar a más rápido crecimiento de nuevos tejidos blandos y más rápida substitución por hueso nuevo.

OTRAS LESIONES TRAUMATICAS DE HUESO

Cuando el hueso es sometido a trauma severo, hay hipertrofia de las células endostáticas de los espacios vasculares y de la médula ósea, así como en células del periostio. Estas se agrandan y asumen actividad osteoblástica. Hay también proliferación, y en stress de larga duración, y se deposita hueso nuevo especialmente bajo el periostio.

Este nuevo hueso subperióstico toma características advertidas vistas comúnmente en los tallos y procesos de huesos de atletas o personas con trabajos con grandes esfuerzos. Lesiones intraóseas expansoras tales como quistes o tumores originan de la misma manera marcada reacción perióstica. Las delgadas capas de nuevo hueso semejante a cebolla que se forman sobre un tumor de Ewing (expansor) es un ejemplo clásico, y -- una apariencia similar puede ser observada sobre un tumor de células gigantes o sobre un osteosarcoma (sin considerar su potencialidad osteogénica intrínseca).

Trauma severo puede ocasionar necrosis isquémica. Su relación con ciertos tipos anatómicos de fracturas ya se ha considerado, pero una necrosis isquémica menos obvia puede seguir a episodios traumáticos en huesos en desarrollo. La necrosis que es la base de las lesiones epifisarias en la enfermedad de Hegg-Perthes de la cabeza del fémur se cree que sigue a la isquemia. Necrosis isquémica del hueso es una complicación importante de síndrome de descompresión, el cual se atribuye a burbujas de gas nitrógeno que bloquean la luz de pequeños vasos sanguíneos especialmente en el sistema nervioso central y en hueso.

Radiación ionizante también puede ocasionar destrucción ósea. El hueso adulto es bastante resistente a los efectos de la radiación, pero el hueso endocondral de la infancia es vulnerable aún a exposiciones moderadas. El daño afecta las

células cartilaginosas en proliferación más que a los osteoblastos, y la osificación puede retardarse.

En el hueso adulto sólo exposiciones masivas conducen a necrosis focal de hueso, erróneamente llamada "osteítis por radiación", ya que existe reacción inflamatoria mínima. El hueso necrótico forma un secuestro, y puede haber un grado de reacción perióstica para producir una pequeña reacción inflamatoria sobre el hueso muerto. Algunas áreas de necrosis se pueden infectar secundariamente, especialmente cuando se trata de la mandíbula, y entonces aparece una osteomielitis intratable.

Una complicación ocasional a una exposición masiva de radiación ionizante es el desarrollo de osteosarcoma. Este es un mucho mayor peligro que la aposición de elementos radioactivos en el hueso mismo. El ejemplo clásico ocurrió en las mujeres encargadas de pintar las carátulas de los relojes con una pintura luminosa que contenía mesotorium. Al chupar la pintura del pincel que utilizaban ingerían cantidades del elemento radioactivo el cual les produjo no sólo necrosis ósea por radiación, sino también osteosarcoma múltiple.

La administración de estroncio 90 a conejos ha sido probada que provoca osteosarcoma relacionado a los ápices de los dientes, donde el elemento radiactivo se incorporaba al diente en desarrollo. Sin embargo, se utilizaban dosis masivas y no

existe evidencia de desarrollo de osteosarcoma en la mandíbula del hombre por esta causa.

LA REACCION A LA INFECCION

La reacción del hueso a la infección es una combinación de destrucción inflamatoria aguda y de intentos de reparación por la aposición de hueso bajo el periostio.

INFECCIONES PIOGENICAS AGUDAS

Por mucho, el tipo más común de ostiomielitis piogénica es causada por el estafilococo piógenos (dorado). Esta es una enfermedad típicamente de la infancia, y el microorganismo invade una diáfisis de un hueso largo. El estafilococo alcanza el hueso como parte de una bacteremia tal vez originada por una infección en piel. Menos comúnmente el microorganismo responsable es el neumococo o una salmonella.

La osteomielitis piogénica aguda también puede seguir a una contaminación local como en el caso de una fractura expuesta o durante cirugía.

En la fase temprana de la osteomielitis existe una destrucción supurativa local y la presión que engendra el exudado inflamatorio en un espacio rígido pronto ocluye los vasos sanguíneos regionales.

Esto conduce a una necrosis isquémica extensa del hueso. El pus también tiende a atraparse bajo el periostio así cortando la irrigación sanguínea del hueso proveniente del periostio y así aumenta la necrosis. En los peores casos la diáfisis completa puede necrosarse, pero generalmente sólo una parte se afecta. El remanente necrótico no puede eliminarse espontáneamente y actúa como un nido para el crecimiento de las bacterias además de prevenir el drenaje propio de el pus.

Es por esta razón que una osteomielitis mal tratada siempre se convierte en crónica, si el paciente sobrevive la fase aguda y a la septicemia y piemia.

En la osteomielitis crónica la ruptura regenerativa del hueso se hace aparente mientras que el pus rompe a través del periostio y los tejidos de la piel por múltiples fistulas, el periostio deposita una nueva capa de hueso que envuelve el hueso necrótico que es ahora un sequestro.

Esta vaina de hueso nuevo se le conoce como "involucrum" y el pus que baña el sequestro escapa a través de orificios o "cloacas" en el involucrum. Existe un intento para separar el sequestro por los osteoclastos, los cuales lo desprenden del hueso sano remanente, pero aún si la separación es completa el sequestro no puede desprenderse del área. Sólo una intervención quirúrgica radical puede efectuar una cura de esta forma de osteomielitis, y en muchos casos esto implicaría la pérdida del miembro (amputación). El tratamiento correcto es pues evi

tar el estado crónico con la administración correcta de antibióticos y el drenaje quirúrgico en la fase aguda.

Otro tipo más localizado de osteomielitis crónica es el clásico absceso de Brodie, encontrado en la diáfisis de un hueso largo frecuentemente el borde inferior de la tibia o peroné en gente joven. En este caso el microorganismo es de virulencia baja en relación a la respuesta inmune del huésped (generalmente se trata otra vez de estafilococo), y la supuración local es contenida en una cavidad (absceso) rodeada por grueso nuevo hueso depositado por osteoblastos.

En su curso debido el pus puede convertirse en estéril. Radiológicamente existe un área central radiolúcida rodeada por hueso denso.

El drenaje es curativo

Cuando un microorganismo de bajo grado de virulencia infecta el periostio aparece aposición subperióstica extensa así que el área aparece engrosada y esclerosada. Esta periostitis piogénica crónica es rara.

La osteomielitis piogénica aguda es poco común en la mandíbula. Una variedad rara pero bien definida afecta el maxilar en niños recién nacidos. Este tipo de infección puede seguir a trauma en el nacimiento a la mucosa oral contaminada después o puede ser hematogena secundaria a una infección en piel o tejidos umbilicales.

El causante es estafilococo dorado y la infección empieza por la cripta del primer molar y el área adyacente de la parte anterior del maxilar. De ahí rápidamente se extiende hacia la órbita, el paladar y los senos paranasales. Si no se establece terapia adecuada habrá necrosis y secuestros de casi todo el maxilar y pérdida de la dentición primaria y definitiva.

La osteomielitis en la mandíbula generalmente sigue a -- trauma local con contaminación de los tejidos profundos. Infecciones hematógenas pueden ocurrir, pero son raras.

TUBERCULOSIS

La tuberculosis ósea es una infección hematógena. La lesión tuberculosa primaria es casi invariablemente pulmonar, y la condición ósea aparece como parte de una bacteria en el curso de la infección. El microorganismo puede estar en estado latente en el hueso (y en otros órganos) por años y entonces reactivarse, sin ninguna razón aparente.

Frecuentemente el foco pulmonar se encuentra cicatrizado cuando la lesión ósea hace aparición.

Como la osteomielitis piogénica, la enfermedad tuberculosa frecuentemente aparece en las diáfisis. Se desarrolló el clásico tubérculo: una zona central de necrosis gaseosa rodeada de una capa de células epiteloides (que son macrófagos alte

rados) y células gigantes de Lanehans (macrófagos fusionados con los núcleos dispuestos periféricamente), los que a su vez se rodean de un tejido denso con linfocitos y fibroblastos. Según se extiende la enfermedad, los tubérculos cercanos se expanden y se unen y la trabécula ósea es reemplazada por caseificación y tejido de granulación tuberculoso.

Pronto el material caseificado se licúa para formar un "absceso frío", tan típico de la tuberculosis ósea. Este se extiende bajo el periostio, lo penetra y drena a través de los tejidos blandos y piel por una o más fistulas. El absceso -- puede extenderse sobre una considerable área de tejido y drenar en un sitio remoto de la lesión ósea. Un ejemplo es tuberculosis de los cuerpos vertebrales lumbares que drenan via la fascia del psoas hacia la ingle.

La tuberculosis produce extensa destrucción ósea sin la osificación regenerativa vista en otras lesiones. Tal condición se denominaba "caries tuberculosa" y se encontraba más -- frecuentemente en la columna espinal donde, al destruir los -- cuerpos vertebrales, causaba una deformidad angular llamada -- "gibbus".

Otra característica de la tuberculosis esquelética es su efecto destructor del cartilago. Mientras que una placa epifisaria detiene el progreso de una osteomielitis piogénica y la artritis supurativa es una complicación rara, en la enferme

dad tuberculosa esquelética la complicación articular temprana es la regla. En algunos casos esto es debido a una infección sinovial inicial (hematogena), pero más frecuentemente es debido a extensión de la enfermedad ósea cercana.

El gibbus angular de la tuberculosis espinal es aumentado por la destrucción de los discos intravertebrales.

Las articulaciones de la cadera y rodilla son las más -- afectadas.

SIFILIS

Una periostitis leve no es rara en el estadio secundario de la sfilis, pero como otras manifestaciones de esta fase es reversible y no deja lesión.

Es en la sfilis terciaria donde se desarrollan las lesiones óseas gomatosas que causan gran destrucción. Una goma consiste de un área irregular de necrosis rodeada por tejido fibroso de reparación conteniendo linfocitos y células plasmáticas -- con pocos macrófagos y sólo ocasionalmente células gigantes. -- Endoarteritis obliterativa es un cambio característico de las -- arterias cercanas, y esto aumenta la necrosis por la isquemia que provoca. El resultado es destrucción focal del hueso con cavitación. En la mayoría de los casos de sfilis terciaria ósea existe también una periostitis marcada que conduce a producción de nuevo hueso subperióstico.

La enfermedad global se conoce como osteo-periostitis sifilítica.

Los huesos más comúnmente afectados en la sífilis son la tibia, el cúbito y la clavícula, donde la periostitis proliferativa generalmente predomina a la destrucción gomatosa; y el cráneo donde la destrucción es predominante.

Bien conocidos efectos de la sífilis son el paladar perforado y la depresión nasal en silla de montar debida a la destrucción de los huesos nasales. Las lesiones de la sífilis congénita semejan a las del estadio terciario: paladar perforado y tibia deforme.

Una manifestación más característica en niños es la epifitisis sifilítica, particularmente en el codo, aquí, como en cualquier otro sitio, existe infiltración linfocítica y de células plasmáticas con destrucción focal del hueso. La condición es dolorosa y el niño no mueve el miembro afectado. El resultado es una pseudo-parálisis.

OTRAS INFECCIONES

La actinomicosis algunas veces afecta la mandíbula y la base del cráneo en el curso de la enfermedad cérvico-facial, y el resultado es una destrucción de hueso sin osificación nueva. El hueso es reemplazado por abscesos lobulados, separados por tabiques fibrosos, en los cuales las colonias del hongo son fá

ilmente visibles al microscopio. Sus gránulos coloreados -- pueden aislarse del pus.

La criptococosis es una enfermedad causada por hongos que causa destrucción ósea cuando se convierte en generalizada. - Ejemplo: blastomicosis y coccidiomicosis.

La enfermedad hiatídica del hueso se reconoce por la producción de quistes confluentes con gran destrucción de hueso y sin intento de regeneración. La pelvis es el hueso más afectado. La enfermedad no tiene tratamiento. El agente que la -- causa es un parásito céstodo echinococcus granuloso.

CAPITULO IV

ENFERMEDADES METABOLICAS DE LOS MAXILARES

Anormalidades de los maxilares pueden ser resultado de enfermedades endócrinas y metabólicas. Este capítulo trata las manifestaciones óseas de tales enfermedades, considerando sólo las principales.

Las tres formas más comunes de enfermedad metabólica ósea son osteoporosis, osteomalacia y osteitis fibrosa (la enfermedad ósea específica del hiperparatiroidismo). La osteoporosis puede ser debida a anomalías endócrinas tales como el síndrome de Cushing, hipogonadismo y tirotoxicosis. Los maxilares son afectados por osteoporosis idiopática en común con otros huesos del cuerpo mientras que anomalías de los maxilares son sorprendentemente raras en la osteomalacia. La osteitis fibrosa es menos común pero es importante porque puede exhibir manifestaciones dentales. Anomalías en la producción de la hormona del crecimiento también produce cambios en los maxilares.

Otras enfermedades más raras se describen por tener manifestaciones dentales importantes en el diagnóstico diferencial. Estos incluyen osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, displasia fibrosa y la enfermedad de Paget.

OSTEOPOROSIS

Albright y Reifstein, en 1948, caracterizaron a la osteoporosis como una enfermedad de muy poco hueso de composición normal, una definición que no se ha podido objetar. No es una entidad patológica simple sino constituye una reacción no específica del esqueleto hacia un número de estímulos diferentes. La osteoporosis es por mucho la enfermedad ósea metabólica más común y entre las enfermedades más comunes en general.

PATOGENESIS

Las especulaciones clásicas de Albright enfocaron la atención a la naturaleza endócrina de la enfermedad y por un tiempo hubo riqueza de pensamiento sobre la patogenesis.

Desde entonces se ha vuelto claro que la osteoporosis es un proceso normal del envejecimiento del esqueleto de todos los adultos y que aumenta lentamente en grado a partir de los 20 años de edad.

Sin embargo, este punto de vista de la osteoporosis no -

puede explicar todas las características de la enfermedad porque puede ser clínicamente aparente a cualquier edad y otros factores etiológicos deben estar implicados. Estos pueden ser causas bien definidas de pérdida ósea acelerada, tal como inmovilización. La osteoporosis por falta de uso es un problema importante en cirugía ortopédica y potencialmente en exploración espacial.

Anormalidades endócrinas tales como el Síndrome de Cushing, hipogonadismo y tirotoxicosis son otros ejemplos de procesos patológicos bien definidos que resultan en pérdida de hueso. Generalmente, sin embargo, la naturaleza del factor acelerante de la pérdida ósea no puede ser definido (osteoporosis idiopática).

DINAMICA DEL CALCIO Y CAMBIOS BIOQUIMICOS

Existen importantes diferencias bioquímicas entre las tres formas mayores de enfermedad metabólica ósea como se muestra en la Tabla 1.

En la mayor parte de los casos de osteoporosis los niveles plasmáticos de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina son normales. La hipercalcemia es poco común aunque puede ocurrir en osteoporosis aguda después de inmovilización, especialmente en niños. La excreción de calcio por la orina puede ser normal, aumentada o disminuida dependiendo del estado de la enfermedad.

El nivel del calcio fecal está generalmente aumentado y en inmovilización puede ser muy alto. Ya que el calcio urinario también puede estar considerablemente elevado en estas circunstancias, tales individuos pueden tener un gran balance negativo de calcio, algunas veces tan grande como 500 o 600 mg por día. Sin embargo, en la mayoría de las osteoporosis idiopáticas y en algunas de origen conocido el balance total del calcio no es particularmente negativo. Así, el cuadro del balance del calcio varía en grado, dependiendo del estado y actividad de la enfermedad, la naturaleza e intensidad de los factores etiológicos y tal vez, la respuesta al tratamiento.

Algunos investigadores creen que la absorción intestinal de calcio disminuida es un factor en la producción de la osteoporosis, la cual también podría resultar de una deficiencia dietética de calcio. Sin embargo, el calcio fecal alto es más bien el resultado de la disolución ósea que su causa. Estudios cuantitativos microradiográficos demuestran que la formación ósea ocurre a un ritmo normal en la mayor parte de los casos de osteoporosis, mientras que la resorción tiene un ritmo aumentado.

HISTOLOGIA

Existen también importantes diferencias histológicas entre las tres formas mayores de enfermedad metabólica ósea. En la osteoporosis el hueso aparece cualitativamente normal pero

existen menos trabéculas que las que debería haber normalmente. Puede ser distinguido fácilmente de la osteomalacia donde el fracaso en la mineralización de la matriz ósea resulta en una apariencia histológica característica debido a las cantidades anormalmente grandes de osteoide. Osteoporosis también se -- distingue de osteitis fibrosa en la cual la resorción osteo---clástica de las trabéculas se asocia con reemplazamiento fibroso en las lagunas.

CARACTERISTICAS CLINICAS

La osteoporosis es generalmente asintomática, el diagnóstico se hace por radiografías. Generalmente no es dolorosa, sin embargo, la osteoporosis es la causa más común de dolor en la espalda en los viejos.

También pueden sentir dolor en los huesos largos, pelvis, esternón, manos y pies. La fractura patológica del cuello del fémur es una característica bien conocida de la osteoporosis - del anciano.

La osteoporosis localizada puede ocurrir en sitios de inmovilidad tales como fracturas en cicatrización o enfermedades articulares.

La mandíbula participa en el proceso general de envejecimiento junto con los otros huesos, fracturas patológicas no se ven y la osteoporosis se acelera en algunos casos por la pérdida de los dientes.

T A B L A 1 . - CAMBIOS BIOQUIMICOS EN LA ENFERMEDAD METABOLICA OSEA .

	PLASMA			ORINA	
	CALCIO	FOSFORO	FOSFATASA ALCALINA	UREA	CALCIO 24 H.
OSTEOPOROSIS	N	N	N	N	No
OSTEOMALACIA 1	No			N	
OSTEITIS FIBROSA 2		oNo		No	oNo
OSTEITIS FIBROSA 3	No	No			
OSTEITIS FIBROSA 4	No			N	

= Arriba de normal

= Abajo de normal

N = Normal

1 = Debida a deficiencia de vitamina D o mala absorción

2 = Debida a hiperparatiroidismo primario

3 = Debida a hiperparatiroidismo secundario debido a deficiencia renal-glomerular.

4 = Debida a hiperparatiroidismo secundario debido a deficiencia de vitamina D o mala absorción.

TRATAMIENTO

Por la misma naturaleza del problema, no es sorprendente que el tratamiento sea difícil y poco favorable. Algunos puntos generales son de importancia:

- a) Cualquier factor etiológico obvio debe eliminarse tales como síndrome de Cushing, administración de esteroides, tirotoxicosis o inmovilización;
- b) En adultos, el objeto del tratamiento será el detener el curso de la enfermedad y aliviar los síntomas;
- c) En niños, donde existe crecimiento potencial del esqueleto, notable mejoría debe esperarse si se eliminan los factores etiológicos;
- d) A los pacientes se les advierte que sean tan activos como sea posible, evitando así la inmovilización.

Aparte de los analgésicos, las hormonas sexuales son la base del tratamiento médico en adultos. Se debe aconsejar que la ingestión de calcio y vitamina C sea generosa.

RAQUITISMO Y OSTEOMALACIA

Estas condiciones resultan de la deficiencia de vitamina D o resistencia a sus acciones. En la infancia, los efectos son más notables en las epífisis de los huesos largos produciendo -

cambios característicos. En los adultos, en los cuales las epífisis están fusionadas, los huesos largos se ablandan, produciendo dolor, deformidades y fracturas patológicas. Radiológicamente las lesiones características en los adultos son las pseudo-fracturas o zonas de Looser. Como ya se explicó, el cuadro histológico es diagnóstico. Los cambios bioquímicos comprenden calcio plasmático bajo (o hormonal), fósforo plasmático bajo y niveles de fosfatasa alcalina elevados.

La mayor parte de los trabajos publicados sobre los efectos de la vitamina D se derivan sobre experimentación con animales a los cuales dietas productoras de raquitismo, las cuales han interferido con la formación de la matriz ósea. Descripciones de cambios en el hueso alveolar de perros raquíticos -- muestran que los efectos son similares a los descritos en el hueso esponjoso y cortical en el resto del esqueleto: fracaso de la matriz para calcificarse produciendo grandes cantidades de poco o no calcificado osteoide.

HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo primario fue establecido como una entidad clínica hace cerca de 45 años cuando los primeros tumores paratiroides fueron extirpados por una operación. Los primeros diagnósticos se hacían en pacientes hipercalcémicos -- con severa y extensa osteítis fibrosa y los tumores se pensa--

ban muy raros.

Albright y su grupo pronto se dieron cuenta que los tumores paratiroides eran más comunes y que producían más variedades clínicas. Su experiencia se ha confirmado en muchos lugares y hay evidencia que la aparición de los tumores es mayor que uno en mil de la población adulta.

Albright y Reifstein (1948) definieron el hiperparatiroidismo secundario como una condición en la cual se produce mayor cantidad de hormona paratiroidea que la normal, pero -- cuando la hormona se necesita para algún propósito compensatorio, esto se encuentra más comúnmente en insuficiencia renal-glomerular prolongada y en osteomalacia en donde existe una hipertrofia reactiva de las glándulas paratiroides.

El término hiperparatiroidismo terciario fue introducido para describir los casos en los cuales los tumores paratiroides se han desarrollado aparentemente después de un hiperparatiroidismo debido a insuficiencia renal glomerular o -- síndrome de malabsorción con osteomalacia. La importancia del término terciario implica la importancia de los factores etiológicos en la formación del tumor.

Síndromes pluriendocrinos. Los factores genéticos pueden ser importantes en la producción de los tumores paratiroides. Cuando se encuentran en familias el hiperparatiroidis-

mo generalmente se asocia con tumores de otras glándulas endócrinas. Existen dos síndromes genéticos pluriglandulares: -- los tumores paratiroides se asocian con el de adenomas pituitarios (que producen acromegalia) y el páncreas (que produce el síndrome de Zollinger-Ellison o hiperinsulinismo) y en el -- otro con feocromocitomas, con carcinoma tiroideo-medular o menos frecuentemente con el síndrome de Cushing. Este último grupo puede raramente asociarse con neuronas de la mucosa --- oral, múltiples, y puede ser un importante signo diagnóstico.

DINAMICA DEL CALCIO Y LA ACCION DE LA HORMONA PARATIROIDEA

El nivel plasmático del calcio es una importante constante corporal, la cual normalmente se mantiene en un estrecho -- margen a pesar del gran intercambio de calcio entre el intestino, la sangre, los riñones y los huesos. Aún cuando la variación del nivel normal del calcio es pequeña se presentan síntomas severos y enfermedades extensas.

La principal función de la hormona paratiroidea (HPT) es la de mantener el plasma con el nivel de calcio normal; la hipocalcemia es el mejor estímulo para la secreción de la HPT; y las relaciones recíprocas entre el calcio plasmático y los niveles de HPT es un buen ejemplo de un mecanismo de retroalimentación.

Existe un debate acerca de la importancia relativa de los sitios periféricos de acción de la HPT para regular el calcio plasmático. El punto de vista más acertado es el que sostiene que la acción principal de la HPT es el controlar el cambio de calcio de entre el hueso y la sangre. Otros consideran -- que la excreción renal y tal vez la absorción gastro-intestinal de calcio son sitios más importantes en la regulación fisiológica de los niveles plasmáticos.

Existe evidencia clara que la HPT tiene por lo menos tres acciones directas sobre hueso:

- a) Promueve la resorción osteoclástica;
- b) Promueve la osteólisis osteocítica; y
- c) Puede inhibir o estimular la actividad osteoblástica.

Estas acciones explican la variedad de apariencias histológicas que se pueden observar en el hipertiroidismo como osteítis fibrosa, ya sea primaria, secundaria o terciaria.

El mecanismo por el cual la HPT produce sus acciones a nivel celular es incierto y parece ser complejo. Hay evidencia de que causa la liberación de adenil-ciclase en el interior de las membranas celulares con el resultante aumentado de 3-5-A-M-P cíclico.

Este, en turno, resulta en la síntesis aumentada de RNA, - seguido por la producción aumentada de enzimas y ácidos orgáni-

cos. También hay cambios en la permeabilidad de las membranas, tanto en los orgánulos como en la membrana celular misma. El resultado incluye resorción ósea osteoclástica aumentada y otras acciones tales como fosfaturia y mayor reabsorción renal de calcio.

Una pregunta interesante sin solución es por qué muchos pacientes con tumor paratiroideo y excesiva secreción de HPT tienen poca o ninguna evidencia de osteítis fibrosa. Se ha demostrado que los niveles circulantes de HPT son significativamente mayores en pacientes con osteítis fibrosa que en aquéllos sin evidencia clínica y radiológica de afección ósea.

Los primeros también tienen tumores mayores y hay buena correlación entre los niveles séricos de HPT y el tamaño del tumor. Aparece por lo tanto, que el desarrollo de la osteítis fibrosa bien marcada puede ser una expresión cuantitativa de los niveles aumentados. ¿Por qué los tumores paratiroides se comportan en distintas maneras? No se puede responder; algunas teorías incluyen diferencias en la absorción de calcio, toma de vitamina D y liberación de la HPT; pero ninguna es completamente satisfactoria.

HISTOLOGIA.

Las características histológicas de la osteítis fibrosa son la resorción osteoclástica de las trabéculas óseas con reemplazamiento fibroso de las lagunas de Howship resultantes y

la médula ósea, adyacente.

Existe un incremento en la formación de nuevas trabéculas óseas y el número de superficies óseas cubiertas con osteoide. En secciones descalcificadas cambios similares pueden observarse en la displasia fibrosa. En la enfermedad de Paget y en la periferie de quistes óseos aneurismicos o en el sitio de una fractura dentro de un quiste óseo solitario.

Los casos más avanzados pueden conducir a la producción de áreas localizadas de resorción y apariencia fibrosa lo bastante grandes para dar la impresión de un quiste al examen radiológico. En otros casos, masas sólidas de tejidos blandos conocidos como "tumores cafés" pueden ocurrir. Histológicamente estos están compuestos de grandes números de osteoclastos en un estroma laxo fibroso-vascular; otra característica prominente es la predilección por el periostio el cual se afecta -- prominentemente.

Todas estas características están bien vistas en la mandíbula donde la formación de quistes, lesiones de células gigantes, pérdida generalizada de substancia ósea con fracturas y erosión subperióstica que afecta la lámina dura conducen al diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. La lesión de células gigantes del hiperparatiroidismo no se puede distinguir histológicamente del granuloma de células gigantes central o periférico. Es por lo tanto imperativo que en todos los casos de lesiones orales de células gigantes en adultos se incluya -

hiperparatiroidismo del diagnóstico diferencial.

RADIOLOGIA.

Erosiones subperiólicas de las falanges son los signos radiológicos más característicos. En casos más avanzados el mismo proceso es visto en el extremo exterior de la clavícula, en la superficie interna del cuello del fémur, el extremo inferior del fémur y en la cara interna y extremo inferior de la tibia.

Las áreas de gran pérdida ósea con fibrosis o formación de tumores café producen una apariencia quística al examen radiológico. Estas áreas semejantes a quistes aparecen más comúnmente en la mandíbula y en los extremos de los huesos largos y están generalmente asociados con signos de osteítis fibrosa generalizada.

A algunas veces aparecen aislados y la lesión radiolúcida en la mandíbula puede ser el primer y único signo de un tumor paratiroideo.

Investigadores anteriores daban gran importancia a la pérdida de la lámina dura como un signo diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. Más recientemente sus limitaciones diagnósticas se han hecho más aparentes. Muchos pacientes con hiperparatiroidismo son edéntulos ya que la enfermedad es común en ancianos. Aún cuando los dientes están presentes la pérdi

da de la lámina dura es un signo no específico ya que ésta puede desaparecer en la enfermedad periodontal, en osteomalacia y en hiperparatiroidismo secundario.

CARACTERISTICAS CLINICAS.

En todos los estudios de series grandes de tumores paratiroides, cálculos renales son la manifestación más común y la osteitis fibrosa bien declarada es la menos común, entre los primeros 300 pacientes con tumores paratiroides diagnosticados y tratados en el University College Hospital, en Londres, 162 (54%) primero solicitaron tratamiento por síntomas de cálculos renales, mientras que sólo 67 (42.3%) tenían osteitis fibrosa declarada. Otros pacientes presentaban síntomas mentales, gastrointestinales, hipertensión, síndromes pluriglandulares, miopatías o dolores articulares (ver Tabla 2). Es por lo tanto un error pensar que la enfermedad ósea obvia como una parte esencial del hiperparatiroidismo.

Por otro lado, la primera manifestación de muchos tumores paratiroides es aún la osteitis fibrosa la cual permanece como una característica mayor del hiperparatiroidismo, ya sea primario, secundario o terciario. Tiene predilección por varios sitios, notablemente los dedos, extremos de los huesos largos y la mandíbula.

Se ven todos grados de osteitis fibrosa, en los estadios iniciales causa dolores vagos y mal localizados que pueden ---

erróneamente diagnosticarse como reumatismo, miositis, artritis, neuritis o lumbago. Después, dolor severo en huesos y sensibilidad a la presión aparecen con grandes pérdidas de -- substancia ósea y conducen a fracturas y deformidades que pueden acarrear insuficiencia respiratoria mecánica. El "adolorimiento" de los huesos es un dato común que frecuentemente desaparece enseguida al extirpar el tumor, aunque se requieren varios meses para completar la cicatrización ósea.

En una serie de 67 pacientes con osteitis fibrosa, 70 tenían lesiones obvias en mandíbula, la cual fue el primer dato en reconocerse en muchos casos. Detalles de esta serie se muestran en la Tabla 3. Es de notar que las lesiones císticas y de épulis fueron igual de comunes y que la evidencia de osteitis fibrosa en el esqueleto se encontró sólo en la mitad de los casos. La osteitis fibrosa puede localizarse completamente en la mandíbula.

T A B L A 2 . - MANIFESTACIONES PRIMARIAS DE LA ENFERMEDAD EN 300 PACIENTES CON TUMORES PARATIROIDES. (UNIVERSITY COLLEGE HOSPITAL, LONDRES).

	No. de pa cientes	%
CALCULOS RENALES Y NEFROCALCINOSIS	162	54
OSTEITIS FIBROSA	67	22.3
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES	16	5.3
TRASTORNOS PSIQUIATRICOS	10	3.3
SINTOMAS DE HIPERCALCEMIA PER SE	9	3
HIPERTENSION	4	1.3
ASOCIADOS A OTRAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS	4	1.3
HIPOCALCEMIA NEONATAL EN EL BEBE DEL PACIENTE PARIENTE DE UN PACIENTE --- AFECTADO	1	0.3
MIOPATIA	1	0.3
ACCIDENTAL	25	8.3
T O T A L	300	

T A B L A 3 . - AFECCION DE LA MANDIBULA EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO, 10 CASOS.
(UNIVERSITY COLLEGE HOSPITAL LONDRES).

CASOS	SEXO	EDAD	LESION MANDIBULAR APA--- RIENCIA	RESTO DEL ESQUELETO	NIVELES PLASMATICOS PREOPERATORIOS		
					Ca mg/100 ml	P mg/100 ml.	Fosfatasa alcalina K.A.Unida des
1	m	43	quistica	-	17.1	2.0	21
2	m	28	quistica		15.8	2.4	86
3	F	59	quistica		13.0	2.5	30
4	m	67	épuils	-	10.9	2.4	13
5	m	22	épuils		14.8	2.3	13
6	f	51	épuils	-	11.3	1.9	6
7	m	60	épuils	-	11.6	2.2	13
8	f	19	quistica		14.8	1.9	19
9	f	52	épuils		12.3	1.5	19
10	f	56	épuils		12.4	2.0	12

DIAGNOSTICO.

Las características clínicas radiológicas e histológicas generalmente aseguran un diagnóstico preciso de la osteítis fibrosa. Los cambios son esenciales para distinguir el hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. En el diagnóstico de hiperparatiroidismo sin osteítis fibrosa los cambios bioquímicos son de máxima importancia. Pacientes -- con tumores paratiroides (hiperparatiroidismo primario y -- terciario) casi siempre presentan hipercalcemia y los cambios bioquímicos típicos (ver Tabla 1) están en contraste con aquéllos del hiperparatiroidismo secundario osteomalacia y osteoporosis. Los cambios radiológicos confirman el diagnóstico.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIPERCALCEMIA.

El diagnóstico de hiperparatiroidismo es más difícil -- cuando la osteítis fibrosa está ausente. En tales casos la -- demostración de hipercalcemia es un dato cardinal. Las otras posibles causas de hipercalcemia (ver Tabla 4) se deben considerar.

TRATAMIENTO.

En el hiperparatiroidismo primario y terciario cualquier tratamiento médico es un sustituto pobre para la extirpación quirúrgica del tejido paratiroideo anormal, lo cual curará la hipercalcemia y casi todos los efectos de la enfermedad. En

cuanto se eliminen los tumores el pronóstico es generalmente bueno. La osteítis fibrosa se elimina completamente.

En el hiperparatiroidismo secundario la administración oral de dosis correctas de Vitamina D elevarán el calcio plasmático al aumentar la absorción de calcio y así eliminando el estímulo para la hiperplasia paratiroidea. Los niveles de fosfatasa alcalina bajan al mismo tiempo que se cicatriza la osteítis fibrosa.

T A B L A 4 . - CAUSAS DE HIPERCALCEMIA .

- 1.- EXCESIVA SECRECION PARATIROIDEA
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y TERCARIO.
- 2.- EXCESIVA ADMINISTRACION DE VITAMINA D O CALCIO O AMBOS;
 - a) AUTOMEDICACION
 - b) SOBREDOSIS ACCIDENTAL EN EL TRATAMIENTO DE HIPOCALCEMIA
 - c) SINDROME LECHE-ALCALI
- 3.- SENSIBILIDAD AUMENTADA A DOSIS PEQUERAS EN VITAMINA D
 - a) SARCOIDOSIS
 - b) HIPERCALCEMIA IDIOPATICA DE LA INFANCIA
- 4.- ENFERMEADES OSEAS
 - a) CARCINOMA SECUNDARIO QUE AFECTA HUESO
 - b) MIELOMA MULTIPLE, LEUCEMIA, ENFERMEDAD DE HODGKIN
 - c) ENFERMEDAD DE PAGET
 - d) RARAMENTE EN LA OSTEOPOROSIS DEBIDA A:
 - 1) INMOVILIZACION ESPECIALMENTE EN NIROS
 - 2) TIROTOXICOSOS
- 5.- OTRAS CAUSAS
 - a) CARCINOMA, SARCOMA O RETICULOSIS QUE AFECTAN HUESO
 - b) INSUFICIENCIA ADRENAL
 - 1) AGUDA DESPUES DE ADRENALECTOMIA
 - 2) ENFERMEDAD DE ADDISON
 - c) PERIOSTITIS HIPERCALCEMICA

TRASTORNOS DE LA HIPOFISIS

La hormona hipofisaria del crecimiento afecta el hueso directamente al actuar sobre la formación de hueso endocondral y perióstico e indirectamente por sus efectos en el transporte de calcio y fósforo en los riñones e intestino. Estudios en enanos hipofisarios y en acromegálicos han demostrado que la hormona del crecimiento aumenta la absorción del calcio por el intestino y su excreción por el riñón; mientras que la excreción de fósforo se reduce, el efecto total depende de la madurez del esqueleto.

HIPOPITUITARISMO

En niños, la deficiencia pituitaria conduce al enanismo. Es muy raro y en muchos casos la causa es desconocida.

La condición generalmente no se reconoce hasta el segundo o tercer año de vida, por tener proporciones corporales normales. El crecimiento de hueso se retrasa junto con el desarrollo del cuerpo y, a pesar del hecho que las epífisis permanecen abiertas, la formación del hueso permanece defectuosa en los cartilagos de crecimiento. Los efectos sobre los dientes son menos severos que aquéllos sobre el esqueleto y resulta en mala posición por tener dientes normales en maxilares pequeños. Maloclusiones severas se deben al fracaso del crecimiento condilar cartilaginoso.

El hipopituitarismo es más común en adultos pero no hay efectos específicos de la deficiencia pituitaria después de la maduración del esqueleto.

HIPERPITUITARISMO

Se debe a la secreción excesiva de la hormona del crecimiento por adenomas acidofílicos pituitarios. Los efectos -- son determinados por la edad en la cual aparezca el adenoma; en individuos jóvenes, el resultado es gigantismo; si las epífisis están cerradas se desarrolla acromegalia.

GIGANTISMO.- La condición generalmente se diagnostica -- al acercarse la pubertad. Inicialmente el crecimiento es sí métrico pero subsecuentemente se vuelve exagerado en el esqueleto periférico; las facciones acromegálicas, incluyendo el prognatismo mandibular, empiezan a aparecer en la pubertad. Los dientes son de tamaño y mineralización normales y consecuentemente están espaciados.

ACROMEGALIA.- Después del cierre de las epífisis la hormona del crecimiento ya no puede influenciar crecimiento longitudinal, continúa estimulando la división celular de los -- condrocitos en el cartilago articular y esto puede resultar en artrosis. La inducción del crecimiento de los tejidos blandos y de la formación de nuevo hueso perióstico continúan y esto -- tiene efecto sobre el acro-esqueleto, de ahí acromegalia.

Los tejidos blandos de la cara se engrosan y las manos y pies se agrandan. El cráneo se engrosa y los huesos de la cara se expanden. Los senos maxilares y etmoidales se dilatan y la silla turca se ensancha.

Estos son importantes datos radiológicos en el diagnóstico de la acromegalia. El diagnóstico final se establece por los niveles plasmáticos de la hormona del crecimiento.

Los efectos sobre los maxilares son profundos y el crecimiento excesivo en largo y ancho de la mandíbula resulta en el prognatismo característico. Los labios y la lengua también se hipertrofian y la presión de ésta última sobre los bordes alveolares aumenta el espaciamiento de los dientes.

DISPLASIA FIBROSA

La displasia fibrosa es una enfermedad que afecta uno o varios huesos. Puede asociarse con trastornos metabólicos y en el pasado se le confundía con hiperparatiroidismo, pero no hay evidencia para conectar las dos condiciones etiológicamente, aunque las características histológicas sean similares. Aparece en formas monostótica y poliestótica, la última se asocia con pigmentación cutánea, disfunción endócrina y pubertad precoz, siendo conocida como Síndrome de Albright.

CARACTERISTICAS CLINICAS

En la mayoría de los casos de displasia con afección de los maxilares, la enfermedad es monostótica, el maxilar siendo más afectado que la mandíbula.

Displasia fibrosa poliostótica dispersa casi siempre aparece en la infancia. En tales circunstancias puede conducir a deformidades, las cuales son el primer signo reconocido. La afección de los maxilares puede prevenir la erupción de los dientes.

La apariencia radiológica varía de una radiolucidez que se tiene que diferenciar de un quiste a una zona más densa típica que asemeja cristal esmerilado. Esto depende de la cantidad de tejido óseo presente. El margen de la lesión está mal definido y, en el maxilar, las líneas de sutura se pueden expandir. Los cambios bioquímicos están generalmente en límites normales.

PATOLOGIA.

La lesión esencial consiste de tejido fibroso que contiene islotes y trabéculas de hueso entrelazado y ocasionalmente material calcificado amorfo. La celularidad del estroma fibroso es variable.

En un corte para biopsia, particularmente si el tejido es escaso, la lesión puede difícilmente distinguirse de la enfermedad de Paget (en estado inicial). La osteitis fibrosa pue

de confundirse histológicamente con la displasia fibrosa pero los cambios bioquímicos son distintivos.

También existe confusión sobre el uso del término fibroma osificante para describir a una lesión circunscrita, la cual puede no distinguirse histológicamente de la displasia fibrosa monostótica. Ya sea o no que el fibroma osificante se considere un foco de displasia fibrosa, tales lesiones son generalmente de crecimiento rápido y requieren de diferente tratamiento.

TRATAMIENTO.

Se necesita cirugía para corregir la deformidad causada por la displasia fibrosa, ya sea por razones estéticas o para restaurar la función.

Porque la displasia fibrosa en los niños tiende a detenerse al terminar el desarrollo esquelético, se recomienda generalmente que se retrase la cirugía en cuanto sea posible. En caso de una lesión localizada, de crecimiento rápido en gente joven, la operación es indicada de inmediato ya que ésta es curativa.

ENFERMEDAD DE PAGET

Es un trastorno óseo común en personas de edad mayor de 40 años. Las manifestaciones en los maxilares son raras y generalmente están asociadas con lesiones en el cráneo.

CARACTERISTICAS CLINICAS.

La enfermedad afecta generalmente la columna vertebral, particularmente la región sacro-lumbar y el cráneo. La lesión progresiva del cráneo conduce a sordera y a cambios en la forma y tamaño de la cabeza, lesiones en los maxilares -- ocasionalmente son las primeras en reconocerse, especialmente cuando la lesión del maxilar interfiere con el uso de una prótesis. El dato bioquímico más importante es el aumento de nivel plasmático de fosfatasa alcalina.

El calcio plasmático puede elevarse en períodos de gran actividad o después de inmovilización.

RADIOLOGIA.

Los dientes característicamente exhiben hipercementosis; inicialmente existe una rarefacción alrededor de las raíces algunas veces asociadas con resorción radicular. Se sigue -- por la más característica apariencia de radiopacidades manchadas. Eventualmente el hueso y el cemento se pueden convertir en muy densos.

PATOLOGIA.

Inicialmente existe destrucción ósea con aumento en el número de osteoclastos. El tejido fibroso reemplaza la médula y la apariencia puede ser similar a la de hiperparatiroidismo. Después, las líneas de cemento se hacen más prominen-

tes y aumenta la cantidad de hueso en un patrón especial de mosaico de la enfermedad de Paget.

TRATAMIENTO

Hasta hace poco tiempo no existía tratamiento alguno; pero en los últimos años buenos logros se han alcanzado con calcitonina, mitramicina, glucagón y fosfonatos. Se va acumulando evidencia que el tratamiento a largo plazo con calcitonina alivia el dolor, baja el nivel de fosfatasa alcalina y produce mejoría radiológica. Al presente, éste es el tratamiento de elección.

OSTEOGENESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta constituye un espectro de enfermedades que varían desde la forma letal de la enfermedad (asociada con muerte intrauterina) marcada por extrema fragilidad de los huesos. A una condición en la cual el hueso cortical es simplemente más delgado. Puede acompañar la enfermedad otosclerosis.

La enfermedad en los dientes es igualmente variable.

La enfermedad, la cual es heredada a través de un gene dominante autosómico de penetración variable, es básicamente debida a una colágena anormal lo que resulta en una matriz ósea inadecuada.

No tiene tratamiento efectivo.

CARACTERISTICAS CLINICAS.

En la forma que se manifiesta desde el nacimiento, los pacientes que sobreviven tienen deformaciones esqueléticas que los convierten en inválidos. En la forma de presentación tardía, el individuo puede dar una historia de varias fracturas.

Las fracturas cicatrizan a ritmo normal pero se asocia con una exuberante formación de callo, especialmente en las formas más severas.

Las manifestaciones orales consisten en delgado hueso cortical de los maxilares y formación defectuosa del esmalte y la dentina. En los dientes afectados la corona es pequeña y tiende a fracturarse el esmalte; las raíces son cortas y delgadas mientras que las cavidades pulpares frecuentemente se obliteran.

No existe una relación clara entre la osteogénesis imperfecta y la dentinogénesis imperfecta.

PATOLOGIA.

Los trastornos estructurales en dentina no se pueden distinguir de la dentina opalescente vista en la dentinogénesis imperfecta sin enfermedad ósea. Un factor que confunde es que un desorden mesenquimatoso tan severo, suficientemente generalizado para causar movilidad articular excesiva que afecta la piel y da defectos esqueléticos, puede algunas veces asociarse con

dentina normal.

En la forma severa, letal, de la enfermedad existe un fracaso en la formación de hueso cortical. Estudios bioquímicos y de microscopio electrónico muestran una anomalía en las estrías de la colágena. En los tipos más benignos de la enfermedad las características histológicas son casi normales.

OSTEOPETROSIS

Esta condición contrasta con la osteogenesis imperfecta, el defecto básico es un fracaso en la resorción de la esponjosa primaria la cual, en la variante letal, eventualmente ocluye la cavidad medular, causando insuficiencia hematopoyética medular. La base genética es complicada pero un tipo autosómico recesivo severo y un tipo autosómico dominante benigno se han podido distinguir.

CARACTERISTICAS CLINICAS

TIPO SEVERO. Debido al inexorable crecimiento del hueso esponjoso la médula es gradualmente obliterada; los síntomas son, por lo tanto, más relacionados a la insuficiencia medular y a la hematopoyesis extramedular compensadora. Si el niño -- sobrevive los efectos del fracaso medular - posible con transfusiones repetidas - sufrirá efectos en los nervios craneales y vasos sanguíneos por compresión ósea con ceguera y parálisis

facial. Radiológicamente se revela hueso denso, sin remodelar, con un diámetro que gradualmente aumenta en las diáfisis de los huesos largos. La cabeza es generalmente mal formada y el cráneo y los maxilares son densos. Hay profundos efectos en la dentición: los dientes erupcionan lentamente y después se pierden prematuramente. Después de una extracción, la posibilidad de una osteomielitis está bien reconocida.

TIPO BENIGNO. Esta forma de osteopetrosis es menos común que el tipo recesivo severo. Puede descubrirse accidentalmente por radiografías de rutina por una densidad aumentada en -- las diáfisis de los huesos largos, los cuales también muestran una falta de remodelamiento. No hay anemia y los efectos dentales consisten simplemente en erupción tardía.

PATOLOGÍA.

En la forma severa el defecto está en el fracaso del proceso normal de resorción para mantener el tallo óseo hueco y - el modelar la diáfisis delgada. La cavidad medular se llena con una masa de hueso sin reabsorber.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- CURRENT THERAPY IN DENTISTRY.
GOLDMAN-GILMORE-IRBY-OLSEN
VOLUMEN 5. C.V. MOSBY CO.
SAINT LOUIS, 1974.
- 2.- ADVANCED PERIODONTAL DISEASE
JOHN F. PRICHARD
W.B. SAUNDERS CO.
PHILADELPHIA, 1972.
- 3.- SCIENTIFIC FOUNDATION OF DENTISTRY
BERTRAM COHEN.- IVOR KRAMER.
YEAR BOOK MEDICAL PUBLISHERS INC.
CHICAGO. 1976.
- 4.- YEAR BOOK OF DENTISTRY
FINN-HALE-HAZEN
YEAR BOOK MEDICAL PUBLISHERS INC.
CHICAGO, 1975.
- 5.- CURRENT DIAGNOSIS AND TREATMENT
BRainerd-MARGEN-CHALTON
LANGE MEDICAL PUBLICATIONS
CALIFORNIA, 1966.