

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO XLII

15 DE JULIO DE 1951

NUM. I

REVISIONES DE CONJUNTO

LA FISIOPATOLOGIA DEL TEJIDO OSEO

C. PERA BLANCO-MORALES

Clinica Quirúrgica Universitaria de Sevilla. Director: Profesor A. CORTÉS LLADÓ.

SUMARIO

I. Introducción.—II. Sustancia ósea y tejido óseo: A) La sustancia ósea: 1. El proceso de la osificación. 2. El papel de la fosfatasa. 3. La fosfatasa en la clínica. 4. Otros factores de la osificación. 5. Sus variedades topográficas. 6. El proceso de la reabsorción. 7. Variaciones patológicas de la reabsorción. B) el tejido óseo.—III. Sistema vegetativo y tejido óseo: 1. Paratiroides. 2. Tiroides y timo. 3. Corteza suprarrenal. 4. Gonadas. 5. Sistema diencefalo-hipofisario. 6. Simpático y parasimpático.—IV. Estructura funcional del tejido óseo.—V. Visión fisiopatológica de las osteopatías.

I. INTRODUCCIÓN.

El conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, hace ya tiempo que es considerado como base fundamental de los diferentes capítulos de la Patología Quirúrgica. Cuando LERICHE, el gran maestro de esta fisiopatología, desde su sillón en el Colegio de Francia hablaba de una *nueva Cirugía*, se refería sin duda a una que, junto a su magnífico bagaje técnico, tuviese como punto de partida el más exacto conocimiento de la vida normal y patológica de los tejidos orgánicos.

Uno de estos tejidos, tan vivo como cualquiera otro, es el tejido óseo, y sin embargo, cuando nos referimos a él, con gran frecuencia acude a nuestra mente la imagen fría del *hueso de anfiteatro*; la misma permanencia formal del hueso ante la muerte, asistiendo a través del tiempo al desmoronamiento de los demás tejidos orgánicos, contribuye sin duda a esta frecuente indiferenciación mental entre lo que es un hueso vivo y un hueso muerto.

Al tejido óseo, en la integración teleológica del organismo, le corresponde entre otras, y principalmente, una misión de sostén, pasiva; para ello se

constituye en piezas, unidades óseas, las cuales conjuntándose dan lugar al sistema óseo o esqueleto sobre el que los demás sistemas orgánicos, disponiéndose adecuadamente, modelan al individuo.

Sin embargo, esta pasividad funcional del tejido óseo es muy relativa; el hueso, repetimos, es un tejido altamente inestable, en un estado de adaptación funcional expresado por su dureza, y dotado de un activo metabolismo propio, en íntima conexión con el metabolismo general del organismo; su participación, como depósito de fácil disponibilidad, en el metabolismo de las sales minerales, es fundamental.

Los problemas de fisiopatología ósea, muchos aún sin resolver, tienen no sólo un gran interés teórico, sino también práctico; recordemos, con admiración, los trabajos de OLLIER, uno de los iniciadores de esta fisiopatología; los numerosísimos estudios experimentales sobre regeneración ósea y su fructífera aplicación a la cirugía de los injertos; los de MANDL en el tratamiento de la enfermedad de RECKLINGHAUSEN, etc., etc. Y si lo dicho fuera poco, todavía nos queda un gran argumento, y es que siempre "es mejor saber y comprender" (LERICHE) para obrar más eficazmente, lejos de todo tipo de actuación más o menos empírica.

II. SUSTANCIA ÓSEA Y TEJIDO ÓSEO.

Hace aproximadamente un siglo que REICHERT llamó la atención sobre un hecho fundamental en la fisiopatología del tejido óseo, y es éste el de la procedencia conjuntiva del mismo; este conocimiento ha de ser la base de una correcta interpretación de su biología.

El tejido óseo es un tejido conjuntivo, que necesita adaptarse a una nueva función, principalmente de sostén, para la que precisa *dureza*, cualidad que consigue mediante la fijación de una sustancia mineral; la combinación de este *elemento mineral* con un *elemento proteico* perteneciente al propio tejido, constituye lo que se denomina *sustancia ósea*.

Desde un punto de vista histológico, el tejido óseo representa un conjunto constituido por las trabéculas de la sustancia ósea y zonas de tejido

conjuntivo que conservan sus primitivas características (espacios conjuntivos o medulares). El tejido óseo es, por lo tanto, una formación histológica de una complejidad superior a la sustancia ósea, como afirma POLICARD. Por esto, en una sistematización que tienda a marchar de lo simple a lo complejo, nos corresponde ocuparnos en primer lugar de la sustancia ósea.

A) *La sustancia ósea.*—Siguiendo a POLICARD, podemos distinguir en esta sustancia tres partes: a) Trama colágena, b) Sustancia proteica interfibrilar que impregna dicha trama y c) Complejo fosfato-carbonato cálcico fijado sobre dicha sustancia proteica.

La trama colágena fibrilar es idéntica a la de cualquier otro tejido de estirpe conjuntiva; su disposición es distinta en los diversos tipos de tejido óseo, y así, puede ser de mallas amplias y laxas o, por el contrario, de una disposición reticular muy tupida, que suele ser lo más frecuente. Esta trama desempeña un papel fundamental en la solidez y elasticidad de la sustancia ósea, siendo como el *cañamazo* sobre el que se dispone el elemento mineral en su conjunción con el elemento proteico.

En las zonas conjuntivas en vías de osificación, la trama colágena se halla impregnada de una sustancia proteica (oseoalbuminoide y oseomucoide de HAWK y GIES), de aspecto homogéneo y refringente, que se conoce con el nombre de sustancia preósea, en cuanto que es un estado fisicoquímico de dicha sustancia interfibrilar, previo a la osificación (LERICHE).

Esta sustancia preósea es de una constitución análoga a la de la sustancia fundamental del cartilago (condroalbuminoide y condromucoide); la valoración porcentual de sus componentes (C, H, N, S, O) es muy concordante en ambos tipos de albuminoides y mucoides (RUIZ GIJÓN).

El elemento mineral de la sustancia ósea es esencialmente fosfato y carbonato cálcico, con predominio franco de la primera sal; podemos hablar, pues, del elemento mineral como un complejo fosfato-carbonato cálcico (POLICARD). Estos hechos químicos se deducen del análisis porcentual del hueso, según la técnica de incineración de GABRIEL, por ejemplo, que aunque criticada últimamente (BURNS y HENDERSON), sigue siendo una de las más frecuentemente empleadas (RUIZ GIJÓN). Este último autor, empleando dicha técnica en huesos humanos, demuestra, por ejemplo, cómo en la tibia el porcentaje relativo de Ca, P y CO₂ es el siguiente:

	Ca %	P %	CO ₂ %
Tibia	37,76	16,32	7,50

La relación Ca/P se estima que es igual a 1,94 ó muy próxima a esta cifra (en la determinación expuesta es ligeramente superior).

Existen, además, en el hueso pequeñas cantidades de magnesio (en forma de fosfato magnésico), potasio y sodio (en forma de sales alcalinas) y flúor (formando fluoruro cálcico). En consecuencia, se piensa que el compuesto fundamental es el fosfato cálcico (alrededor del 80 por 100), siguiéndole el carbonato cálcico (10 por 100); los demás compuestos se encuentran en porcentajes mínimos.

"Sin entrar en consideraciones de orden químico, para lo que remitimos al excelente trabajo de RUIZ GIJÓN, haremos constar que es concepto extendido el que considera que la sal mineral se encuentra en forma de *apatita*, como ya pensaba HOPPE SEYLER, o *hidroxapatita*, como cree BASSETT, es decir compuestos análogos

a los fosfatos minerales más importantes que encontramos en la Naturaleza.

Esta tesis, que pudiéramos llamar *mineralógica*, de la estructuración bioquímica en la sustancia ósea, ha sido apoyada por el estudio de los roentgendiagramas óseos, que han resultado enormemente concordantes en manos de KLEMENT y TRÖMEL, por ejemplo, con los de la *hidroxapatita* (RUIZ GIJÓN). Sin embargo, existen bastantes datos que contradicen este modo de ser rígido de la unión fosfato-carbonato cálcico en el hueso; trabajos de BURNS y HENDERSON, de LOLL en las osteopatías por hambre (confirmados, entre nosotros, por el ya citado RUIZ GIJÓN), muestran cómo en determinadas circunstancias puede variar, y de hecho varía, la relación Ca/P. LERICHE es también de la opinión de que el conjunto salino óseo es una mezcla que puede variar en su proporción y no una combinación estable y definida. Cuando se estudia el metabolismo del hueso, sobre todo en función de su papel de reserva cálcica, y nos damos cuenta de su inestabilidad en difícil equilibrio, de que la vida del tejido óseo es continua *reabsorción* y continua *aposisión*, nos parece aún más evidente este último criterio, que viene al menos a aportar un poco de flexibilidad y vida a la teoría de las *apatitas*."

El elemento mineral, sobre todo en condiciones fisiológicas y durante la época del crecimiento, ha de ser aportado por la alimentación; mas todo el sistema óseo constituye un enorme depósito mineral, que puede ser utilizado en determinadas circunstancias, fisiológicas unas y patológicas otras.

Dicho elemento mineral, absorbiéndose en el intestino, pasa a la sangre, donde ha de mantenerse en una constancia cuantitativa, necesaria (entre otras muchas importantísimas cosas) para la biología del tejido óseo. Circulando por los capilares de este tejido, el elemento mineral llega a ponerse en contacto con el elemento proteico o sustancia preósea.

Este aporte mineral se hace durante toda la vida de una manera continua, puesto que también, de un modo ininterrumpido, se va produciendo la destrucción del hueso. Destrucción-reconstrucción es un proceso cíclico necesario, "como la vida y la muerte" (LERICHE), que mantiene en estado de equilibrio el tejido óseo.

1. *El proceso de la osificación.*—El problema de saber en qué consiste íntimamente, y cómo se realiza la unión entre el elemento proteico y el mineral está aún sin resolver de modo definitivo, a pesar de los grandes progresos hechos en este sentido en los últimos treinta años.

En lo que casi todo el mundo está de acuerdo es en que el proceso de la osificación no puede ser considerado como un fenómeno de precipitación banal (POLICARD). Existen una serie de fenómenos o circunstancias que de modo más o menos activo provocan o facilitan la unión proteica-mineral; estos fenómenos son, unos dependientes del propio elemento proteico ("afinidad"), otros del mineral (condiciones de solubilidad); los hay dependientes del medio o "ambiente tisular", en el que tiene lugar el proceso de la osificación (variaciones del pH), de acciones enzimáticas específicas (fosfatasa, vitamina D, etc.), etc., etc.

Hay que partir, pues, de la base de que es imposible una explicación unilateral del fenómeno, vista la complejidad de los factores a considerar; de esta unilateralidad han adolecido y adolecen la mayor parte de las teorías.

Así, por ejemplo, la teoría de la precipitación de las sales, por variaciones en la concentración de CO₂ en la linfa (PAULI y HOFMEISTER), excesivamente esquemática, con desprecio de otros muchos factores, imprescindibles en el fenómeno; para Ro-

CHE, es éste un mecanismo posible, pero nos muestra que sea real.

En un intento forzado de aplicar las teorías de las soluciones concentradas al fenómeno de la osificación, HOLT y LA MER (1925), lo consideran como un simple proceso de precipitación de sales insolubles. Esta teoría ha sido refutada, en parte, por HASTING, MURRAY y KLINKE; que el estado de solubilidad de las sales cálcicas en la linfa influya en el depósito de las mismas, parece justo; pero es exagerado querer reducir a un problema de fisicoquímica todo el fenómeno de la osificación.

Es un hecho absolutamente evidente que hay en el hueso cualidades que permiten el depósito cálcico (JIMÉNEZ DÍAZ); ciertas condiciones de la matriz proteica preósea son indispensables para una buena osificación; este hecho señalado en estos últimos tiempos por LERICHE y recientemente recogido por ALBRIGHT en la explicación de la osteoporosis que acontece en la enfermedad de CUSHING, sirve de base a una de las más importantes teorías sobre la osificación. Desde finales del pasado siglo diversos autores han querido ver todo el problema de la osificación desde este único ángulo; existiría, según este sentir, una *afinidad electiva* de la sustancia preósea para con el calcio, que sería debida, ya a la ruptura de los ácidos nucleicos del cartilago, con la subiguiente liberación de fósforo apto para combinarse con el calcio (GRANDIS y MAININI, 1900), ya a la acción de ácidos grasos que formarían jabones cálcicos (KLOTZ, 1905), ya a la existencia, en la sustancia preósea, de cuerpos químicos especiales (PFAUNDLER, 1904).

Pero la definitiva exposición de esta teoría, que pudiéramos llamar de la *afinidad electiva* para el calcio, la encontramos en los interesantes trabajos de FREUDENBERG y GYORGY (1920). La clave de esta construcción teórica se encuentra en el siguiente hecho experimental: Si se agita un fragmento de cartilago en una solución de cloruro cálcico a un pH de 4 a 6, y previo lavado, se introduce en otra solución de fosfato sódico, se observa la calcificación del cartilago, lo que no sucede si se invierte el orden de inmersión del cartilago en las dos soluciones. Este experimento apoya enérgicamente la tesis de una fijación electiva del calcio por el tejido preóseo (RUÍZ GIJÓN). Para FREUDENBERG y GYÖRGY, en definitiva, la osificación podría reducirse a las siguientes fases:

1.ª) Combinación del calcio con la proteína tisular (*afinidad electiva* de ésta); para KLINKE y ULRICH se trataría de una absorción del calcio por la proteína.

2.ª) Combinación del compuesto calcio-proteína con fosfatos o carbonatos, dando lugar a calcio-proteína-fosfato y a calcio-proteína carbonato.

3.ª) Liberación de la proteína de estos últimos compuestos, quedando depositados, *in situ*, fosfato cálcico y carbonato cálcico; la proteína quedaría en condiciones de actuar en otra primera fase.

Junto a las anteriores teorías expuestas, teorías de la precipitación y teorías de la acepción electiva del calcio, encontramos la clásica teoría celular, muy discutida y poco apreciada en estos últimos tiempos. Antiguamente se admitía, por MAXIMOW, STUMP, WEIDENREICH, etc., que la sustancia ósea se formaba por secreción celular; resulta, claro es, muy sugestivo el esquema que encontramos en cualquier libro de Anatomía de hace cincuenta años, en el que se nos muestra que así como la célula destructora del tejido óseo es el osteoclasto, la célula constructora es el osteoblasto.

La especificidad absoluta de estas células fué de-

fendida por MACEWEN, quien sostenía que incluso las osificaciones heterotópicas serían debidas a osteoblastos emigrados. PARKER, cultivando fragmentos de tejido perióstico, creyó haber obtenido una raza especial de células conjuntivas con caracteres metabólicos, culturales y tintoriales específicos. Estos trabajos fueron, sin embargo, desautorizados por las experiencias de V. MOELLENDORF, quien pudo obtener sustancia ósea en cultivos de fibrocitos provenientes de tejido conjuntivo ordinario. Esto conduce a admitir, con reservas, que el osteoblasto sería una célula conjuntiva banal, en una actitud biológica especial (POLICARD).

"Como hace POLICARD, el problema de una posible acción secretora del osteoblasto hay que descomponerlo en dos posibilidades:

1.ª) Posible papel del osteoblasto en la elaboración de la trama colágena.

2.ª) Posible secreción por el osteoblasto de la sustancia preósea u oseína.

Con respecto a la primera posibilidad, hace ya tiempo que ha sido demostrada la no intervención celular, al menos de modo directo, en la elaboración de las fibrillas (NAGEOTTE). DUBREUIL, CHARBONELL y MASSÉ son los defensores de la segunda posibilidad; se fundan para ello en la existencia de vacuolas y mitocondrias en los osteoblastos, es decir, signos de actividad celular; mas, como hace notar LERICHE, esto es expresión, sin duda, de vida celular; pero no nos puede indicar, en modo alguno, qué orientación funcional tiene esa vida.

Los estudios de histología tampoco vienen a favor de una eventual participación activa de los osteoblastos, puesto que su manera de disponerse en el tejido en vías de osificación es muy discontinua, pudiéndose apreciar grandes espacios de trabéculas osificándose en ausencia de osteoblastos (POLICARD). Se ha pensado incluso por algunos, exagerando sin duda los hechos, que el osteoblasto no fuese más que una forma reaccionaria banal de los fibroblastos, del mismo modo que sucede en la inflamación.

En la actualidad se le asigna por ROBINSON al osteoblasto, como después veremos, el papel de formador de la *fosfatasa*."

2. *El papel de la fosfatasa*.—En el año 1923, ROBINSON, KAY y FELL pudieron demostrar que en toda zona de hueso en vías de crecimiento se puede poner en evidencia un enzima, al que llamaron *fosfatasa*, que sería apto para desdoblar los ésteres del ácido fosfórico existente en el suero, poniendo a disposición del tejido óseo los fosfatos inorgánicos necesarios para el proceso de su osificación. Las metáfisis y el cartilago de conjunción contienen a este enzima abundantemente, mientras que está ausente en el cartilago hialino (POLICARD); en el desarrollo de los esbozos óseos embrionarios del pollo, la *fosfatasa* aparece, exclusivamente, en el territorio donde posteriormente aparecerá tejido osteoide y cartilago hipertrófico (ROBINSON y FELL).

La localización de la enzima permite, pues, prever que juega un papel fundamental en la formación de la sustancia ósea (ROCHE). Para ejercer su acción necesita del ión magnesio como activador (ROCHE), y según piensa JUNG, del glucógeno como fuente de energía. En el sentir de ROBINSON, la *fosfatasa* sería producida por los osteoblastos, y también por las células cartilaginosas hipertróficas en vías de osificación.

"La *fosfatasa* de ROBINSON pertenece al grupo de las fosfatases que sólo desdoblan los monoésteres del ácido fosfórico, y de ahí el nombre de fosfomonoesterasa con que también se le conoce.

Se admite actualmente la existencia de cuatro fosfomonoesterasas, que se denominan I, II, III y IV; la

distinción entre todas ellas se establece de acuerdo con su pH óptimo y otras características reaccionales (FABRE).

El suero contiene fundamentalmente dos *fosfatasa*: una del tipo I, que actúa en medio alcalino (*fosfatasa alcalina* u ósea), y otra del tipo II, que actúa en medio ácido (*fosfatasa ácida*, producto de las glándulas prostáticas).

La actividad fosfatásica de un suero se expresa en unidades, que corresponden a la cantidad de ácido fosfórico puesto en libertad por aquél en condiciones experimentales determinadas (FABRE). En lo que respecta a la *fosfatasa alcalina*, la más activa de las dos séricas, y la que en este caso nos interesa especialmente, su actividad se valora haciendo actuar el plasma que la contiene sobre una cantidad determinada de beta-glicerofosfato sódico durante una hora, a un pH de 8,6 y a la temperatura de 37°; al cabo de este tiempo se inactiva la fosfatasa por el ácido tricloroacético y se dosifica el fósforo mineral liberado. Se practica igualmente una dosificación del fósforo mineral sobre el plasma, previamente tratado con ácido tricloroacético. La diferencia numérica de estas dos dosificaciones del fósforo mineral nos da la cifra de *fosfatasa*, expresada en "unidades BODANSKY", que se definen de la siguiente forma: "Se dice que 100 cm³ de plasma contienen una unidad BODANSKY (U. B.), cuando son capaces de hacer aparecer, en las condiciones experimentales antedichas, un miligramo de ácido fosfórico, expresado en fósforo."

La introducción del factor *fosfatasa* en la ecuación sin resolver que es el problema de la osificación, ha dado lugar a varias soluciones en manos de diversos autores.

Por el hecho de haber observado ROBINSON que la acción de las fosfatasas de la levadura sobre el hexosamonofosfato de bario provocaba la precipitación del fosfato de bario, pensó que posiblemente el fosfato tricálcico del hueso se formaría por un mecanismo parecido. Experimentalmente puede comprobarse cómo la sumersión de las epífisis superiores de tibias de ratas en crecimiento, en una solución isotónica, a un pH de 7,2 y a una temperatura de 37°, conteniendo iones cálcicos y un hexosamonofosfato de sodio, va seguida de la formación de un depósito de fosfato tricálcico a nivel de la línea de osificación del cartilago de conjunción. Esta calcificación "in vitro" puede ser realizada, tanto si la solución contiene iones cálcicos e iones fosfóricos, como si se trata de iones cálcicos y un éster fosfórico; en este último caso, la calcificación sólo tiene lugar si existe actividad de la *fosfatasa*.

"Si la calcificación "in vitro" se hace empleando una solución con iones cálcicos y fosfóricos, aquella no se presenta si el producto $Ca \times P$ (mg. por 100 cm³) es inferior a 40 (10 mg. de Ca y 4 mg. de P); por el contrario, la calcificación tiene lugar en soluciones que contienen 10 mg. de Ca y 0,5 de P, al estado de éster fosfórico, siendo el producto $Ca \times P$ igual a 5. Según ROCHE, de quien tomamos estos datos, estos hechos son prueba directa de que la formación local de iones fosfóricos por la acción de la *fosfatasa* sobre los monómeros permite la calcificación con una intensidad tal, que el aporte humoral de mínimas cantidades de fósforo esterificado es suficiente para asegurar el abastecimiento del tejido óseo en radicales fosfóricos."

El esquema que en definitiva el descubridor de la *fosfatasa* ha dado sobre el proceso de la osificación es el siguiente: los humores bañan la sustancia ósea, sobresaturados en fosfato tricálcico, y encierran los iones cálcicos y fosfóricos a una concentración correspondiente al producto de solubilidad de ambos; basta en estas condiciones que por

la *fosfatasa* se liberen iones fosfóricos para que precipite el fosfato tricálcico.

Mas, como acertadamente critica ROCHE, esta tesis de ROBINSON, comparando la calcificación a un fenómeno fisicoquímico, es demasiado simple, no teniendo en cuenta, entre otras cosas, la actividad fosfatásica intensa de la sustancia preósea antes de la precipitación de las sales óseas; precisamente, el estudio simultáneo de las variaciones de la actividad fosfatásica y de la calcificación han mostrado que la *fosfatasa* aparece antes de que se verifique el depósito de las sales de cal; la *fosfatasa* no debe, pues, jugar un papel solamente circunscrito a la última etapa de la calcificación, sino también desempeñar en ciertos estadios de la formación de la sustancia preósea anteriores a la precipitación de las sales calcáreas (ROCHE).

ROCHE y DELTOUR (1943) han podido observar en experimentos de calcificación "in vitro", dentro de una solución que contiene iones cálcicos y ésteres fosfóricos, cómo en el curso de las primeras horas de la experiencia, la fijación de fosfato en el cartilago es notablemente superior a la del calcio; esto hace pensar a estos investigadores franceses que la *fosfatasa* desempeña en la calcificación dos papeles importantes: por un lado, enriquece directamente al hueso en radicales fosfóricos, y por otro lado, provoca secundariamente un aflujo de iones cálcicos hacia el hueso, lo que tiene como consecuencia la formación de un fosfato de calcio insoluble.

En resumidas cuentas, para ROCHE el mecanismo químico de la calcificación del tejido óseo puede dividirse en cuatro etapas sucesivas:

- 1.ª Fijación de iones fosfóricos y cálcicos en la sustancia preósea.
- 2.ª Transformación de las proteínas de esta sustancia en matriz proteica de la sustancia preósea y liberación "in situ" de los iones fijados.
- 3.ª Precipitación de un fosfato cálcico insoluble.
- 4.ª Fijación a las proteínas de la sustancia preósea.

En la primera etapa, la fijación de los iones cálcicos y fosfóricos se hace simultánea e independientemente; los iones cálcicos provienen exclusivamente de la sangre, mientras que los fosfóricos son al mismo tiempo aportados por humores derivados del plasma y producidos localmente, a expensas de los ésteres fosfóricos, por la *fosfatasa*.

En la segunda etapa, las proteínas sufren transformaciones profundas, que se hacen aparentes por modificaciones en su colocación, haciéndose aptas para fijar las sales calcáreas. Recientemente LI VOTI, en estudios experimentales de osificación heterotópica, ha podido comprobar cómo el epitelio implantado sufre cambios degenerativos que determinan una metacromasia, atribuible a la presencia de mucoides del ácido sulfúrico, formados como resultado de la degeneración mucosa. LI VOTI piensa que sus trabajos confirman la hipótesis de que la formación del hueso, aun cuando no vaya precedida de una fase cartilaginosa, necesita de la previa imbibición del tejido por ésteres sulfúricos de alto peso molecular, que en el caso del cartilago, es concretamente el ácido condroitinsulfúrico; estos ésteres constituirían uno de los factores determinantes del poder osificador de los tejidos, y su presencia sería esencial para hacer posible la función de la *fosfatasa alcalina* y para que sea un hecho la deposición cálcica en la sustancia preósea.

Si, con intención conciliadora, intentamos sintetizar las teorías expuestas, encontraremos en casi todas ellas, a través de la exagerada amplitud que

les presta su pretendido carácter teórico, hechos y circunstancias dignos de ser tenidos en cuenta en el fenómeno de la osificación; todas ellas, en suma, no son más que el resultado de la desigual hipertrofia de un factor o de varios factores, que de hecho intervienen en el proceso osificador.

Como decíamos más arriba, hay que tener en cuenta en este fenómeno de la conjunción del *elemento proteico* con el *mineral*:

1.º Factores dependientes del propio *elemento proteico* (sustancia preósea) (FREUDENBERG y GYORGY, GRANDIS y MAININI, KLOTZ, PFAUNDLER, ROCHE, etcétera).

2.º Factores dependientes del propio *elemento mineral* (fosfato-carbonato-cálcico); concentración, solubilidad, etc.; HOLT y LA MER, ROBINSON, ROCHE).

3.º Factores dependientes del *ambiente tisular* en el que se desarrolla el fenómeno (variaciones del pH, de la concentración de CO₂; PAULI y HOFMEISTER).

4.º Otros factores *activadores* del fenómeno:

- a) Enzimáticos (*fosfatasa* de ROBINSON).
- b) Vitamínicos.
- c) Hormonales.
- d) Neurovasculares.
- e) Funcionales.

"3. *La fosfatasa en la clínica.*—En sujetos normales, el número de U. B. de *fosfatasa alcalina* en el plasma oscila entre 1,5 a 5; en los lactantes, la cifra normal se estima de 10 a 20 U. B.; en los niños (de dos a dieciocho años), los valores varían entre 5 a 14 U. B. Durante el embarazo se encuentra un aumento de la fosfatasemia, más marcado en el último trimestre (FABRE).

Desde un punto de vista semiológico, las más importantes variaciones de la cifra normal de *fosfatasa alcalina*, en diferentes osteopatías y en afecciones diversas, son las siguientes:

Existe aumento:

A) Osteopatías: Enfermedad de PAGET, enfermedad de RECKLINGHAUSEN, sífilis ósea, carcinomatosis ósea, raquitismo, osteomalacia, osteopetrosis, displasia fibrosa polioestótica. En un enfermo con exóstosis múltiples, de veinte años de edad, hemos encontrado una fosfatasemia de 20 U. B. (Dr. SERRERA).

B) Afecciones diversas: Ictericia por retención (la *fosfatasa* normalmente se elimina por la bilis), hipertiroidismo y leucemias agudas.

Existe disminución:

A) Osteopatías: Osteomielitis, tuberculosis ósea, acondroplasia y componente óseo de las artritis.

B) Afecciones diversas: Hipotiroidismo del niño.

(Esta clasificación sigue, salvo detalles, la de FABRE.)"

4. *Otros factores de la osificación.*—A más de los factores antedichos, algunos de los cuales son el punto de partida de las teorías ya mencionadas, otros más intervienen sin duda, algunos en forma particularmente importante, en el fenómeno osificador. De ellos trataremos, en primer lugar, de la vitamina D.

A) *Vitamina D.*—En condiciones normales el metabolismo del hueso se lleva a cabo gracias a un perfecto ajuste entre los mecanismos de aposición y reabsorción cálcica; de este modo el hueso, pese a su inestabilidad, se mantiene como importantísimo depósito de sales minerales. PECHER, trabajando con calcio radioactivo en ratones y ratas normales, encuentra que a las veinticuatro horas de administrarles calcio, los huesos han fijado cerca de un 60 por 100. Si la administración de vitamina D es deficitaria, el nivel del calcio óseo disminuye visiblemente.

El hueso raquítico retiene muy poco calcio, a pesar de que es rico en *fosfatasa* (esto nos prueba que la *fosfatasa* es un factor *más* en la osificación), y en cambio, a su nivel se reabsorbe el calcio en grandes cantidades (ROCHE y SIMONOT); si se aporta al sujeto raquítico vitamina D, aumenta considerablemente la fijación del calcio y del fósforo (COHN y GREENBERG). En suma, la vitamina D es imprescindible para la fijación del calcio a nivel del hueso.

"Con respecto al mecanismo de acción de esta vitamina, se estima por la mayor parte de los autores que es triple: por una parte, favorece la absorción intestinal del calcio (NICOLAYSEN); por otra, favorece la fosfoexcreción urinaria, y en tercer lugar, una acción directa sobre el tejido óseo es de sospechar, aunque sea de difícil demostración (ALBRIGHT, MACH, FABRE, etc.). Recientemente GREENBERG, trabajando con isótopos radioactivos del calcio y del estroncio, ha obtenido una demostración evidente del modo de acción de la vitamina D; la administración a una rata raquítica de una dosis de calcio radioactivo va seguida de una eliminación por las heces del 60 por 100 al 70 por 100 de la cantidad administrada al animal; un 20 por 100 se elimina por el riñón, y sólo un 10 por 100 a un 20 por 100 es retenido por el organismo. Los animales tratados con vitamina D sólo pierden por las heces un 15 por 100 del calcio administrado. Al mismo tiempo, GREENBERG encuentra en los animales raquíticos en vías de curación, por la administración de la vitamina D, un aumento de la mineralización de los huesos.

En lo que se refiere a la acción renal de la vitamina D, favorecedora de la fosfoexcreción, es posible que se efectúe por un mecanismo renal directo; así BURLL y CLEMENS, perfundiendo con sangre de perro normal riñones de perros tratados con dosis masivas de vitamina D, observan que estas vísceras continúan excretando una gran cantidad de fósforo."

B) *Vitamina C.*—Hechos clínicos y experimentales nos muestran con evidencia que el ácido ascórbico es necesario para una normal calcificación del esqueleto. En el escorbuto experimental del cobaya se encuentran alteraciones óseas, localizadas a nivel de la zona yuxtaepifisaria, y que se caracterizan por una disminución de las trabéculas óseas y de los puentes cartilaginosos, que se conjugan a nivel del cartílago de conjunción, llegándose en casos intensos a la disyunción de epífisis y diáfisis (TOZER).

En la enfermedad de MÖLLER-BARLOW, las alteraciones óseas son las manifestaciones morbosas más importantes, tratándose de lesiones en el cartílago de conjunción, con detención del crecimiento, y una osteoporosis generalizada, que favorece la producción de fracturas.

"Recientemente BOURNE ha aportado interesantes experiencias al problema del modo de acción de esta vitamina, que está planteado, bien en una actuación favorecedora de la constitución de la matriz preósea, bien en una intervención posterior en la calcificación de dicha matriz. En el año 1943 BOURNE pudo demostrar que el depósito de sales cálcicas en el hueso del cobaya en crecimiento o durante la consolidación de fracturas experimentales se verifica con mayor lentitud en animales sometidos a dietas escorbúticas, restableciéndose la velocidad normal mediante administración de ácido ascórbico. En trabajos sucesivos (1944) este mismo autor ha intentado diferenciar, mediante un ingenioso procedimiento de visualización (ventana ósea por trepanación), si la vitamina C intervendría en la formación de la sustancia fundamental o en la calcificación; basándose en los resultados de sus experiencias, llega a sugerir que el ácido ascórbico interviene también en la calcificación, si bien no pudo

llegar a separar esta función calcificante de la formadora de la matriz ósea, puesto que en ambas se desarrollan de modo casi simultáneo.

Por el mismo tiempo, SCHWACHMAN y GOULD han demostrado un cierto papel estabilizador de la *fosfatasa alcalina* a cargo de la vitamina C, puesto que en el cobaya escorbútico las fosfatasas son reducidas. BOURNE ha llegado a la misma conclusión después de haber observado que la cantidad de *fosfatasa* encontrada en la articulación costocostal de los animales escorbúticos es menor que la que se encuentra en animales normales."

C) *Vitamina A*.—MELLANBY pudo provocar alteraciones de la calcificación dentaria en animales con dietas carentes de vitamina A. Actualmente se sabe que la vitamina A participa en cierto grado, junto a las vitaminas D y C, en la actividad del cartilago de conjunción; experimentalmente se ha podido comprobar cómo el déficit de vitamina A ocasiona una detención del crecimiento endocostal (WOLBACH), continuando, por el contrario, la formación ósea por aposición. MELLANBY ha llamado también la atención sobre el hecho de que las lesiones nerviosas degenerativas experimentales (nervios vestibular, coclear, trigémino, etc.) en el curso de una avitaminosis A son debidas a compresiones ejercidas por el crecimiento anormal de las paredes de los canales óseos.

Todo esto nos sugiere, aunque con indudables lagunas en el conocimiento de la intimidad de su acción, que la vitamina A desempeña también una función en el normal mantenimiento de la vida ósea, principalmente en el crecimiento del hueso en longitud, actuando a nivel del cartilago de conjunción.

D) *El papel de la luz solar*.—Desde la descripción del raquitismo por GLISSON en el siglo XVII, casi siempre se sostuvo como factor determinante del mismo al clima; era en Inglaterra, país de escasa luminosidad solar, donde abundaba esta enfermedad ("enfermedad inglesa"). Sin embargo, se debe a un pediatra berlinés, HULDSCHINSKY (1919), la idea de tratar a los niños raquíuticos con sol artificial, observando, sorprendido, un magnífico efecto terapéutico. A base de esta observación pudo demostrar STEENBOCK la producción experimental del raquitismo en animales colocados en lugares exentos de rayos solares, lográndose la curación no sólo por la irradiación de los mismos, sino incluso por la exposición al sol (natural o artificial) de sus alimentos; la hipótesis de que posiblemente habría en los alimentos una sustancia que por la acción de los rayos ultravioleta se transformaba en vitamina D (HESS y STEENBOCK, entre otros), dió lugar a una memorable serie de trabajos de WINDAUS y colaboradores en Alemania, y ROSENHEIM y los suyos en Inglaterra, que culminaron en el feliz hallazgo de la provitamina, caracterizada como "ergosterina". La acción de la luz solar consiste, pues, en transformar las ergosterinas existentes en la piel en vitamina D₂, "calciferol" de ASKEW, a través de las conocidas fases de "lumisterina", "protoquisterina" y "taquisterina", sucediendo lo mismo en la irradiación de los alimentos.

La luz solar es, pues, indispensable para la fijación del calcio en la matriz proteica, es decir, para formar sustancia ósea (LERICHE).

E) *Aporte fosfocálcico adecuado*.—El calcio necesario para las funciones orgánicas tiene su origen en la alimentación; se comprende, por lo tanto, que este elemento mineral deba encontrarse en la dieta en la cuantía adecuada para que una de sus funciones más importantes, la osificación, se verifique

normalmente. Las necesidades de calcio, calculadas por SHERMANN en 0,700 grs. diarios, fueron elevadas por el National Research Council a 0,800; mas estas necesidades son mayores y más imperiosas en la edad del crecimiento y en la época del embarazo, cifrándose las necesidades del niño, hasta los doce años, en un gramo; de doce a veinte años, en 1,2 a 1,4 gramos, y las de un adulto, en los antedichos 0,8 gramos (VIVANCO y cols.).

El problema del aporte cálcico suficiente es real y no puramente teórico; así, el 15 por 100 de las dietas norteamericanas examinadas por SHERMAN eran deficitarias; ya entre nosotros VIVANCO, PALACIOS y cols., en observaciones sobre el estado nutritivo y situación alimenticia de un sector de la población madrileña (población obrera), encuentran que el mayor problema a resolver era el del déficit cálcico, que calculan del 53,9 por 100 al 66,5 por 100 de la cantidad adecuada (cifra media de aporte de 0,36 g.). Este déficit, como es justo, se hace sentir sobremanera en la época del crecimiento y en el embarazo (osteomalacia).

Las necesidades de fósforo han sido evaluadas en 0,88 gramos diarios, recomendándose por SHERMAN la ingestión de 1,3 g.; pero no hay mucho peligro de que escasee, aun en dietas relativamente insuficientes (WRIGHT); VIVANCO y cols. encuentran en su estudio un aporte de fósforo satisfactorio.

Conviene hacer notar que la proporción de calcio y fósforo en la dieta debe girar alrededor de 2 : 1, ya que si predomina el fósforo hay un aumento de la excreción del calcio por las heces (formación de fosfato cálcico insoluble), y si predomina el calcio (hecho no frecuente), se perdería fósforo (VIVANCO).

F) *El papel de la función*.—Como hace notar LERICHE, la función, verdadero estímulo biológico, es necesaria para el normal metabolismo del tejido óseo; la función está representada en las presiones que el hueso soporta y en las tracciones que la actividad muscular, a nivel de sus puntos de inserción, efectúa también sobre el mismo; en este sentido la actividad muscular es un factor de gran importancia (LERICHE); el vendaje enyesado de un miembro y su consiguiente inhabilitación funcional da lugar a una decalcificación ósea difusa, verdadera osteoporosis por inactividad.

La función de sostén del hueso y la actividad muscular (conformando en común el aparato osteomuscular) son, pues, necesarias para la marcha adecuada del ciclo vital del tejido óseo.

5. *Sus variedades topográficas*.—Sin entrar en el problema del crecimiento del hueso como tal unidad anatómica, dada la orientación de nuestro trabajo, haremos constar, para cerrar el estudio del problema de la osificación, que ésta puede tener lugar en el periostio, lo que es causa del crecimiento del hueso en espesor y quizá en longitud (POLICARD), a nivel del endostio, y en el cartilago conyugal, por la cara que mira a la diáfisis; estos tipos de osificaciones normales o normotópicas dan lugar al crecimiento del hueso como tipo morfológico; aparte de ello, la aposición cálcica se verifica de modo continuo a nivel del hueso ya formado, como también de modo ininterrumpido tiene lugar su demolición.

No nos ocupamos aquí del importante problema de las osificaciones heterotópicas (LUCINESCO, JUNG, RUTISHAUSER, LERICHE, etc.).

6. *El proceso de la reabsorción*.—Ya hemos hecho notar reiteradamente que el tejido óseo es un depósito de sales minerales extremadamente lábil;

"el fenómeno fundamental de la vida de este tejido es la incesante usura a que está sometido" (LERICHE), acompañada de la fijación cálcica correspondiente.

Habiéndonos ya ocupado de la primera fase del ciclo vital del hueso, es lógico que ahora tratemos acerca de la segunda fase del mismo, al cual continúa y cierra.

Clásicamente se entiende que la reabsorción ósea puede producirse por dos mecanismos distintos, que suelen actuar en íntima colaboración: la *osteoclasia* y la *osteolisis*.

a) *Osteoclasia*.—En los primeros años del pasado siglo, HOWSHIP pudo demostrar pérdidas lacunares de sustancia en las trabéculas óseas, como producidas por un sacabocados, que KÖLLIKER, a mediados del mismo siglo, demostró eran debidas a la acción de unas células grandes, polinucleadas, que se llamaron osteoclastos. Estas células son de muy variado origen, y según RUTISHAUSER, unas derivan del endotelio vascular, otras de las células del endostio o de los elementos conjuntivos de los espacios medulares; en algunos casos procederían de la fusión de osteoblastos (POLICARD).

El osteoclasto, probablemente actuante por acción diastásica, se encuentra casi siempre en los focos óseos en vías de reabsorción, en íntima comunidad de acción con el mecanismo osteolítico; RUTISHAUSER, juntamente con BROCARD y BIANCHI, ha estudiado experimentalmente la relación parathormona-osteoclastos en un cobaya inyectado con hormona paratiroidea, al cabo de una hora aparece, como es de esperar, hipercalcemia; no se encuentran histológicamente signos de actividad celular, tratándose, pues, en un principio de un mecanismo osteolítico, puesto que la reabsorción ya existe; al cabo de cuatro o cinco horas comienzan a encontrarse osteoclastos, aumentando su número considerablemente a las siete horas; posteriormente, su número disminuye insensiblemente, y el ataque al hueso cesa a las diez horas de comenzar la experiencia.

Clínicamente contamos con un cuadro, como es la enfermedad de RECKLINGHAUSEN, en el que el hiperparatiroidismo se nos aparece como la causa primitiva, y en el que evidentemente encontramos una destrucción ósea, que se hace a favor de un aumento en el número y en la actividad de osteoclastos, como es bien conocido.

El osteoclasto parece, pues, ser el agente de la destrucción normal del hueso mientras éste se construye (LERICHE), encontrándose también en todo lugar donde haya que reabsorber hueso muerto, toda vez que el segundo mecanismo de reabsorción ósea, la osteolisis, sólo se desarrolla sobre hueso vivo.

b) *Osteolisis*.—Así como la osteoclasia es un mecanismo de reabsorción, ósea por acción celular la osteolisis es un modo de reabsorción que pudiéramos llamar humoral; KILLIAN la denominó *halistéresis* (hals, igual sal; steresis, igual robo), puesto que se trata sólo de una movilización de las sales óseas, respetando la matriz colágena, mientras que en la osteoclasia la reabsorción del hueso es total. Entre la zona de sustancia ósea no atacada por el proceso osteolítico y el tejido conjuntivo medular, se ve una delgada banda hialina, que no es más que sustancia preósea; así pues, el conjunto del proceso osteolítico consta histológicamente de las mismas fases que el proceso osificante, pero invertidas en su desarrollo; es decir, "le film marche a l'envers", como gráficamente resume LERICHE. En la osteoclasia podemos observar

microscópicamente el mecanismo responsable del fenómeno (acción diastásica de los osteoclastos), mientras que en la osteolisis sólo comprobamos los resultados, es decir, la decalcificación.

Fisiológicamente, la reabsorción ósea se ejerce de modo continuado con un ritmo ajustado y equilibrado al proceso constructivo y bajo la acción fundamental de las paratiroides; el hecho de que exista el citado equilibrio entre la reabsorción-aposición es lo que nos explica que en condiciones normales no percibamos, con los medios exploratorios adecuados (radiografías), variaciones en la densidad de la estructura ósea; mas si experimentalmente se inyecta parathormona en gran cantidad, el hueso se decalcifica aumentando la calciuria, puesto que el equilibrio se ha roto a favor de la reabsorción.

Se ha pensado que la osteolisis sea debida a un proceso en el que la acidosis del medio juegue un papel fundamental (POLICARD); sin negar que la acidosis produce decalcificación (ha sido atribuida a la acidosis concomitante con Basedow la osteoporosis de esta afección), parece ser que la hipermia es la más habitual condición de reabsorción ósea, incluso fisiológica (LERICHE). INTROZZI ha podido demostrar cómo la rarefacción que sigue a la inyección de parathormona es mayor sobre los huesos de un miembro previamente simpatectomizado; este experimento parece excluir la posibilidad de un mecanismo vascular, ya que la simpatectomía *per se* ha producido una dilatación vascular y es en el miembro vasodilatado donde el efecto de la hormona es más intenso (CORTÉS LLADÓ); cabría pensar que el mayor aporte sanguíneo supone una mayor eficacia de la hormona, bien actúe localmente, o mediante algún producto transmitido por la sangre; sin embargo, RUTISHAUSER parece haber demostrado hace tiempo que la hormona paratiroidea no actúa localmente.

7. *Variaciones patológicas de la reabsorción*.—El proceso reabsortivo normal a nivel del hueso puede alterarse haciéndose demasiado intenso, rompiéndose de esta forma el equilibrio vital del hueso. Este aumento de la expoliación cálcica puede hacerse principalmente a expensas de los osteoclastos, lo que sucede, por ejemplo, en la osteítis fibroquística de RECKLINGHAUSEN, donde los antiguos "osteosarcomas" de células gigantes de que hablara este autor en la descripción prínceps, son simplemente acúmulos de osteoclastos, y si ellos destruyen el tejido óseo, es porque su función normal es atacar a las trabéculas óseas (SNAPPER).

Cuando la actividad circulatoria del hueso aumenta, éste se enrarifica; los fragmentos óseos de un foco de fractura, donde como sabemos se produce una intensa hipermia, presentan signos de rarefacción (LERICHE); clínicamente sabemos, cómo una fractura de escafoides carpiano, poco visible radiográficamente en un principio, se hace mucho más evidente al cabo de algún tiempo, cuando la reabsorción ha separado los fragmentos. Se ha observado rarefacción después de vasodilataciones arteriales provocadas por una gangliectomía. La rarefacción post-traumática (atrofia de SÜDECK), es debida a la parálisis vasomotora consiguiente al traumatismo, que determina vasodilatación e hipermia; en los procesos infecciosos óseos y para-óseos la congestión sanguínea juega un papel fundamental en el determinismo de la osteoporosis; los injertos óseos, cuando son invadidos por tejido conjuntivo rico en vasos, se decalcifican; así como la decalcificación de la enfermedad de RECKLINGHAUSEN es debida de modo preponderante a una

acción osteoclástica, en la enfermedad de PAGET predomina la osteolisis por hiperemia.

La osteoporosis, definible con criterio radiológico como la disminución de la densidad de la sustancia ósea con conservación de la forma del hueso (SCHINZ), es en unos casos el resultado de un aumento de la reabsorción ósea, como más arriba hemos visto, y en otros, de una aposición cálcica insuficiente.

Esta disminución de la reconstrucción fisiológica del hueso puede inculparse a una falta de aporte cálcico o a una deficiente absorción del mismo, como sucede en los carenciales (osteopatía famis) y en cierto grado en los viejos (osteoporosis senil), así como en las enteritis espruiformes; a un defecto en la fijación cálcica (junto con otros mecanismos), como sucede en el raquitismo (por falta de vitamina D) y en cierto grado en la osteoporosis senil (falta de sol y falta del estímulo funcional); a una pérdida excesiva de calcio, por aumento de las necesidades de este elemento (embarazo), por drenaje biliar crónico o por diarreas incoercibles.

En resumen, el desequilibrio del balance construcción-destrucción en el tejido óseo, en uno u otro sentido, da lugar a un signo radiológico fundamental en la patología general de las osteopatías, que es la osteoporosis.

"B) *El tejido óseo.*—El tejido óseo, formación histológica de complejidad superior a la sustancia ósea, como ya dijimos al comienzo, está constituido, además de la sustancia ósea, por una reducida trama de tejido conjuntivo que conserva sus primitivas características, en la que se encuentran fibrillas y células; éstas radican en unas pequeñísimas cavidades denominadas lagunas óseas u osteoplasmas, que emiten numerosas y finas prolongaciones que se anastomosan entre sí (conductos calcóforos).

La sustancia ósea se dispone en laminillas, unas veces concéntricas, formando en este caso los conductos de HAVERS; otras veces paralelas, como sucede en las trabéculas del hueso esponjoso; es entre estas laminillas donde se encuentran los conductos calcóforos, en cuyo interior se alojan los osteoblastos.

Sin entrar en más detalles histológicos, para lo que remitimos a cualquier tratado de la materia, haremos constar que este tejido puede disponerse según tipos estructurales distintos, que son: el hueso embrionario, sin ordenación trabecular, como es, por ejemplo, el de los osteomas musculares en sus primeros estadios (puesto que después aparece una estructura en relación con las tracciones a que está sometido); hueso esponjoso, con ordenación trabecular, que encontramos principalmente en las epífisis y en los huesos cortos, y hueso compacto, cuyo constituyente esencial es el conducto de HAVERS u osteona de BIEDERMANN, que encontramos a nivel de las diáfisis.

El tejido óseo, ya dispuesto según un tipo morfológico determinado, está recubierto externamente por una formación conjuntiva denominada periostio, e interiormente por otra formación, denominada endostio, ambas con capacidad osteogénica.

Los vasos que irrigan este tejido se encuentran en la fracción conjuntiva del mismo; el sistema concéntrico de laminillas de las osteonas se desarrolla precisamente en torno a un eje conjuntivo-vascular.

Otras formaciones anatómicas anexas al tejido óseo corresponden a elementos del sistema retículo-endotelial y sistema hematopoyético; las relaciones entre el último sistema y el tejido óseo son muy estrechas y han sido revisadas extensamente en estos últimos años, tanto en su aspecto fisiológico como patológico, surgiendo el concepto de la "patología osteomedular conjugada" (GUICHARD); este problema, enormemente sugestivo, ha sido considerado admirablemente entre nosotros por FARRERAS VALENTÍ.

Nos resta por citar, en esta enumeración sucinta,

que como formaciones anexas hay que considerar a las células adiposas, muy abundantes en la diáfisis de los huesos largos, y que poco a poco van sustituyendo a las células del tejido hematopoyético."

III. SISTEMA VEGETATIVO Y TEJIDO ÓSEO.

Hace ya tiempo que se conocen, por hechos clínicos y realizaciones experimentales, las íntimas relaciones del tejido óseo con el sistema vegetativo, según la amplia denominación de KRAUS, es decir, sistema simpático-parasimpático y sistema endocrino, conjuntamente.

Sin embargo, de este interesantísimo problema sólo poseemos retazos más o menos extensos, los cuales no nos permiten todavía una ligada exposición de conjunto.

De las dos funciones elementales del tejido óseo, es precisamente la función depositaria de sales minerales la que lo pone en relación estrecha con muy complicados mecanismos mantenedores de las constantes orgánicas; de todos ellos, el más importante es, sin duda, el regulador de la constante cálcica en sangre, sobre cuya importancia fisiológica no es este el lugar de insistir. Estos fenómenos de regulación se presentan, en íntima conexión con influencias hormonales, que responden a su vez a influencias neurovegetativas; de estas influencias hormonales, la de mayor jerarquía es, sin duda, la que está a cargo de las paratiroides.

1. *Paratiroides.*—No hace más de sesenta años que IVAR SANDSTRÖM (1880) individualizó estructuralmente a las formaciones paratiroides. Después de los atisbos de GLEY (1891) fueron VASSALE y GENERALI (1895) los que abrieron el capítulo de la fisiopatología de estas glándulas. Las relaciones entre paratiroides y metabolismo cálcico fueron puestas de manifiesto cuando MAC CALLUM y VOETGLIN (1908) demostraron que la paratiroidectomía iba seguida constantemente de una caída de la cifra de calcemia; a esta consecuencia humoral de la exéresis paratiroidea, añade GREENWALD (1913) la demostración de un aumento del fósforo sérico inorgánico, hipocalciuria e hipofosfatemia, datos que fueron posteriormente confirmados por GROSS (1925).

Cuando COLLIP (1925) logra aislar la hormona paratiroidea, abre el camino ancho a la investigación en este capítulo de la fisiología. Desde entonces se han producido una enorme cantidad de hechos experimentales, los cuales, por una u otra causa, sólo están de acuerdo en algunas cuestiones.

Sabemos, por ejemplo, que la administración parenteral a un animal paratiroidectomizado de la hormona de COLLIP determina un aumento del calcio sérico, lo que constituye la contraprueba de la experiencia de MAC CALLUM, demostrativa de la intervención paratiroidea en la regulación de la calcemia; por otro lado, la administración a un animal normal de hormona paratiroidea determina también un aumento del calcio y del fósforo del suero (COLLIP). Si la dosis de la hormona se inyecta en pequeñas cantidades, las variaciones del calcio y de fósforo se observan con el siguiente orden: 1.º, hiperfosfatemia; 2.º, hipofosfatemia; 3.º, hipercalcemia; 4.º, hipercalciauria, y 5.º, hiperfosfatemia (hecho de difícil explicación, WRIGHT).

El mecanismo de estas modificaciones cálcicas inducidas por la parathormona es aún oscuro; dentro del ciclo cálcico no varían ni la absorción ni la excreción intestinal; incluso el aumento de la calcemia se acompaña de hipercalciauria, lo que invalida que pueda tratarse de una retención cálcica; por todo ello, no queda más que pueda tratarse

de una movilización del calcio tisular, y puesto que no varía el contenido cálcico, ni en los músculos, ni el cerebro, ni en las glándulas, hay que pensar en el sistema óseo, como en el lugar donde se verifique la liberación (REIN).

Para COLLIP, la acción de la parathormona a nivel del hueso sería directa y de carácter lítico; este autor pensó en una activación de los osteoclastos, mientras que pequeñas dosis de la hormona activarían, por el contrario, a los osteoblastos, hechos que últimamente (1941) han sido, al parecer, denegados por los trabajos de MAC LEAN y BLOW (PAOLUCCI).

ALBRIGHT sostiene que la acción de la parathormona se ejerce a través del riñón; consistiría ésta en un descenso del dintel renal para los fosfatos, produciéndose de este modo una disminución del fosfato cálcico en sangre, lo que provocaría, por contrapartida, una mayor movilización cálcica.

Para JAFFÉ y SHELLING, el proceso primario, en la acción de la parathormona, sería un aumento de la solubilidad del fosfato cálcico en sangre, lo que daría lugar a un empobrecimiento en calcio de los tejidos blandos, que intentaría ser compensado por una mayor movilización.

LICHTWITZ piensa que el proceso fundamental consiste en una disolución de la sustancia fundamental del tejido óseo; para este autor existiría un franco antagonismo entre la hormona paratiroidea y la vitamina D; la tesis de LICHTWITZ, generalizada a otras osteopatías, además de a la osteítis fibroquística, es excesivamente teórica y poco fundamentada (MARX).

"En este mismo sentido de las relaciones entre vitamina D y paratiroides, y dada la similitud de la acción antitética e hipercalcemiente de ambas, se ha pensado en una posible acción estimulante del calciferol sobre las paratiroides; mas, SHELLING y ASHER (1938) pudieron demostrar cómo después de la extirpación de las paratiroides se sigue produciendo la acción hipercalcemiente de la vitamina D; al mismo tiempo no hay que olvidar que la hipervitaminosis D se acompaña de hiperfosforemia, a diferencia del hiperparatiroidismo, en el que se encuentra hipofosforemia."

En resumen, "la sola verdad que nosotros podemos afirmar sobre la fisiología de las paratiroides es ésta: la función paratiroidea es indispensable para el equilibrio humoral; su función principal es mantener la tasa cálcica a expensas del depósito esquelético, con o sin intervención renal. Otros elementos minerales están bajo la influencia paratiroidea, variando éstos en sentido opuesto al calcio" (PAOLUCCI). Las dosis elevadas de parathormona determinan la expoliación cálcica del hueso (BAUER, AUB y ALBRIGHT), observándose una disminución de las trabéculas óseas (ALBRIGHT, JAFFÉ y BODANSKY).

"Desde el ángulo clínico, fué ASKANAZY (1903) el primero que puso en relación una osteopatía generalizada con una alteración de las paratiroides. Ya en el año 1905 ERDHEIM comenzó sus pacientes y sistemáticos trabajos sobre las posibles relaciones entre las alteraciones del sistema óseo y las paratiroides. Como afirma LERICHE, sus trabajos experimentales son exactos casi siempre; más sus deducciones no fueron felices, al menos en toda la amplitud que él quiso darles. Como es sabido, ERDHEIM sostuvo la tesis de que la hiperplasia paratiroidea era secundaria a los trastornos de la calcificación del esqueleto, del mismo modo que la hiperplasia hipofisaria es secundaria al embarazo. La famosa extirpación de las paratiroides, realizada por MANDEL en el año 1926 (contra la tesis

dominante de ERDHEIM), en un enfermo de osteítis fibroquística de ENGEL-RECKLINGHAUSEN, y seguida de curación teatral, hizo aparecer claramente como causa de la enfermedad a la hiperproducción de secreción paratiroidea, aportando JAFFÉ, BODANSKY y BLAIR (1930) la prueba experimental al provocar en cobayas jóvenes, por administración de grandes dosis de parathormona, lesiones de osteítis fibrosa; sin embargo, estas experiencias, así como las posteriores de RUTISHAUSER y VAN DER BERG, han perdido parte de su valor al comprobarse cómo, por muy distintos procedimientos (intoxicación clorofórmica, plúmbica, etc.), es fácil producir idénticas lesiones en animales jóvenes (SNAPPER).

Con todos los datos experimentales antedichos, más los hechos clínicos, parecía totalmente claro que la hiperfunción paratiroidea sería siempre primaria (hiperparatiroidismo, igual lesiones óseas) y no secundaria, como quería ERDHEIM. Sin embargo, experimentalmente también es cierto que la insuficiencia de aporte cálcico al esqueleto (MARINE, NOWIDZ, OBERLING) y la expoliación cálcica del hueso repercuten sobre las paratiroides, produciendo en el tejido glandular los signos histológicos de una hiperactividad funcional (LERICHE). CARNES, OSEBOLD y STERCK han demostrado una relación casi matemática entre calcemia y volumen de las paratiroides (PAOLUCCI). El hecho de que la hipocalcemia pueda provocar un hiperparatiroidismo puede aparecer paradójico; pero es así, y hay que aceptarlo como tal, aunque no sepamos su explicación (LERICHE). Se ha comprobado hiperfunción paratiroidea en la osteomalacia (ERDHEIM, MARESCH), en el raquitismo (ERDHEIM, PAPPENHEIMER), osteopetrosis (POLICARD), e incluso en las osteoporosis post-traumática (LERICHE y JUNG); como casos excepcionales, en una carcinomatosis ósea (KLEMPERER) y en mielomas múltiples (BULGER).

En resumen, ERDHEIM, tan olvidado, no tenía toda la razón, pero sí bastante razón; su tesis es exacta para la mayor parte de las osteopatías, siendo sólo en la enfermedad de RECKLINGHAUSEN donde es preciso invertir los términos de su conclusión (SNAPPER)."

2. *Tiroides y timo.*—Los datos que poseemos sobre la influencia de la glándula tiroides en el tejido óseo no son muy abundantes. En principio, el tiroides, acelerador de los procesos oxidativos orgánicos, actuaría al menos inespecíficamente sobre el tejido óseo, como sobre cualquier otro tejido; así, en el cretinismo se observa un marcado retraso de la osificación endocondral, con aparición irregular y retardada de los puntos de osificación. BIRCHER (1883), alimentando animales con sustancia glandular tiroidea, pudo provocar, al parecer, una aceleración del crecimiento longitudinal de los huesos.

En el hipertiroidismo se encuentra con alguna frecuencia (20 por 100) manifestaciones osteoporóticas (MARañÓN), que ASKANAZY atribuye a la acidosis concomitante con el BASEDOW. En algunas ocasiones, la atrofia de la osteoporosis tireógena es tan intensa, que llega a ser posible la confusión con un hiperparatiroidismo (SNAPPER).

En lo que se refiere al timo, según los trabajos de ASHER, su extirpación produciría osteoporosis con hipercalcemia e hipercalcúria; este autor, junto con ROWTREE, describió la existencia de una hormona, a la que llamaron *timocresina*, de gran efecto sobre el crecimiento, en los animales de experimentación (renacuajos). En el año 1939, BOMSKOW describe su hormona tímica, y entre sus acciones considera como muy importante la favorecedora del crecimiento; las líneas epífisarias del animal primitivo persisten sin calcificar, y el hueso se torna porótico (FARRERAS). En todo caso, la función del timo, dentro de la acción conjunta del sistema endocrino sobre el tejido óseo, parece no ser demasiado trascendente, dado lo transitorio

de la función tímica en condiciones fisiológicas, y por tanto, su poca importancia en fisiopatología (SANTOS RUIZ).

3. *Corteza suprarrenal.*—La osteoporosis constituye uno de los síntomas clásicos de la enfermedad de CUSHING; ya ASKANAZY, encontrándose en clínica con este síndrome, lo denominó "obesidad osteoporótica". La osteoporosis del síndrome de CUSHING (que se presenta en un 73 por 100 de los casos, según JONAS), ha querido ser considerada

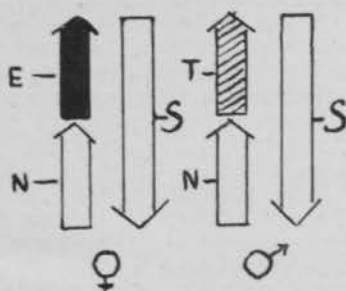


Fig. 1.—Estado de equilibrio, en condiciones fisiológicas, de la hormona S (antianabólica) y la hormona N (anábolica), complementada en su acción por los estrógenos en el sexo femenino, y por la testosterona en el masculino (tomado de "Mach. Schweiz. Med. Wschr.", 80, 173-177, 1950).

E = Estrógenos.
T = Testosterona.
N = Hormona andrógena del córtex.
S = Hormona glucoproteica.

por algunos como de tipo hiperparatiroideo (ANSELMINO y HOFFMANN, 1934), estando en contra de esta hipótesis el hecho de que, por regla general, se comprueba en la autopsia una atrofia y degeneración adiposa de las glándulas paratiroides (MARX). KESSEL (1938) advierte que, repetidas veces, descubre esta misma forma de osteoporosis en sujetos con neoplasias de las suprarrenales. ALBRIGHT, recientemente, apoya esta génesis cortical

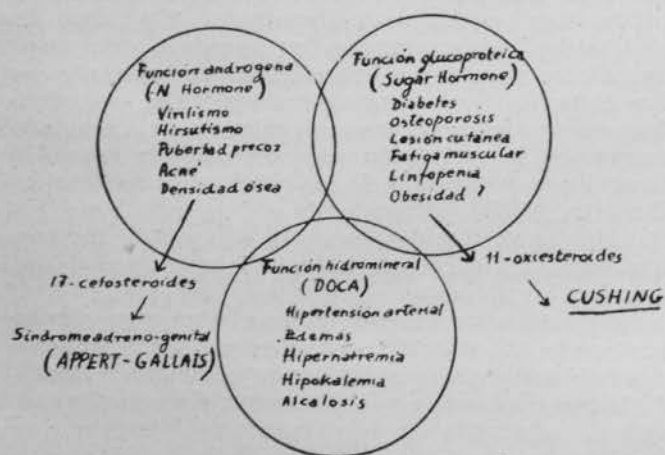


Fig. 2.—Representación gráfica de los tres grupos de esteroides, según ALBRIGHT, y de los síntomas de su hiperproducción ("Mach.", ídem).

de la osteoporosis del CUSHING, al mismo tiempo que construye una ingeniosa teoría sobre las relaciones de ciertas de estas hormonas corticales, entre sí y con el tejido óseo.

"ALBRIGHT divide en tres grupos a las hormonas corticales en relación con su función y con los síntomas que provocan en los estados de hiperproducción. Para ALBRIGHT, los esteroides corticales androgénicos tendrían una acción constructiva y conservadora de los huesos, músculos y piel, provocando una positividad del balance nitrogenado; este investigador los caracteriza como hormona N, anabólica, que se eliminarían

por la orina en forma de 17-cetoesteroides; de la misma forma actuaría la hormona testicular. En oposición a esta hormona N coloca ALBRIGHT la *sugar hormone* u hormona S, antianabólica, que desvía los aminoácidos hacia el metabolismo de los azúcares y que se eliminaría por la orina, al estado de 11-oxiesterooides; en estado normal, existiría un equilibrio entre ambas acciones contrapuestas (fig. 1)."

La hiperfunción de la hormona S daría lugar al síndrome de CUSHING, y la de la hormona N al síndrome adrenogenital de APPERT-GALLAIS; una hiperfunción del grupo de los mineralcorticoides acompaña a los dos síndromes indistintamente (figura 2). Siguiendo esta tesis, la enfermedad de CUSHING no sería más que una forma monstruosa de un desequilibrio que encontramos en la menopausia y en la vejez cuando cesa la función sexual y las hormonas S, antianabólicas, conservan su actividad, predominando por consiguiente (MACH, figura 3).

Según lo anteriormente expuesto, la osteoporosis del CUSHING sería debida al predominio de esta

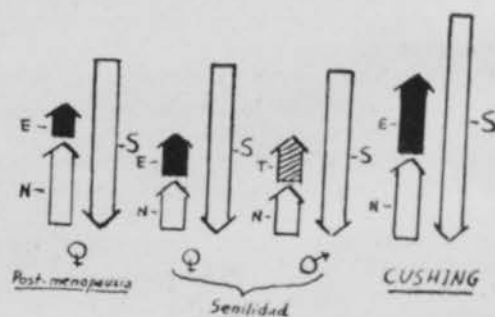


Fig. 3.—Ruptura del estado de equilibrio expuesto en la figura 1, en la post-menopausia, senilidad y síndrome de CUSHING ("Mach.", ídem).

hormona S, que paralizaría la síntesis albuminoidea de la matriz ósea, y sobre una trama proteica de mala calidad, las sales cálcicas, aun en cantidad suficiente, son incapaces de depositarse, al menos en la proporción debida. ALBRIGHT ha sacado de su teoría consecuencias terapéuticas, y así, trata la enfermedad de CUSHING con testosterona, al parecer con buenos resultados en lo que respecta a la osteoporosis (SCHUPBACH); sin embargo, entre estas concepciones teóricas, muy seductoras, y la realidad clínica, resta todavía una gran distancia (MACH).

4. *Gonadas.*—Existe una osteopatía, la osteomalacia, en la que dentro de la oscuridad de su génesis, se adivina una participación ovárica, concretamente, en la llamada osteomalacia puerperal; hablan en favor de ello la predilección por el sexo femenino, la rareza de la incidencia post-menopáusica, la exacerbación de las molestias a cada período menstrual, coincidiendo con la cifra máxima de producción de estrógenos; parece ser que de las dos hormonas sería la foliculina la que tendría acción patológica (SCHUPBACH). Ya en el año 1888 pudo FEHLING observar cómo una ovariectomía en una osteomalacia daba lugar a una regresión del cuadro clínico; a pesar de todo, la acción ovárica no sería más que un factor, al que se sumarían otros (avitaminosis D, gasto excesivo de calcio, etcétera), para constituir el síndrome osteomaláctico. Como es lógico, dentro de la oscuridad de estos hechos clínicos y experimentales, que no hemos hecho más que señalar, no podemos deducir conclusiones sobre las posibles relaciones fisiológicas entre ovario y sistema óseo, aunque sí intuir las.

"Siguiendo la concepción de ALBRIGHT acerca de la acción constructiva de los estrógenos y de la testosterona, la osteoporosis post-menopáusica y la osteoporosis senil cabría considerarlas como debidas al desequilibrio en favor de la hormona S (antianabólica), condicionado por la disminución de los estrógenos y andrógenos, tanto corticales como gonadales, que se produce en la involución senil."

5. *Sistema diencefalo-hipofisario.*—Aparte de la acción directriz sobre las glándulas endocrinas, anteriormente reseñadas, sabemos que la hipófisis, por ejemplo, ejerce una acción estimulante del crecimiento a nivel del cartilago de conjunción, determinando un aumento del espesor de dicho cartilago y, en definitiva, un aumento de la longitud del hueso.

Existe un síndrome, descrito en estos últimos años, que se denomina generalmente de ALBRIGHT o displasia fibrosa poliostrófica, en el que las interrelaciones entre el sistema diencefalo-hipofisario y el tejido óseo parecen vislumbrarse sugestivamente. Este cuadro sindrómico, descrito primeramente por LICHSTENTEN, junto a JAFFÉ, aunque, como siempre, se encuentran olvidadas descripciones anteriores (la de WEIL en 1922, por ejemplo), fué por último sistematizado merced a los trabajos de ALBRIGHT; el síndrome está caracterizado por tres grupos de síntomas: *osteítis fibrosa diseminada*, *disfunción gonadal* (pubertad precoz) y *trastorno de la pigmentación*, y tiene el interés de que nos empareja, junto a dos trastornos de sospechosa génesis hipofiso-diencefálica, alteraciones sistematizadas del tejido óseo. Sin entrar en la discusión de su patogenia (tratada por LARA y cols. en esta misma REVISTA), haremos constar que ALBRIGHT se inclina, por lo dicho más arriba, a suponer un origen embrionario a su síndrome y a que la lesión resida en el hipotálamo, y, como afirma MARAÑÓN, "a sus argumentos podría añadirse la interpretación de los trastornos de la pigmentación, que él elude, y es exactamente la misma descrita por nosotros en las afecciones hipofisarias; es decir, un argumento más para localizar en la región hipofisohipotalámica el origen de la enfermedad".

Este síndrome sugiere, pues, la hipótesis de que la hipófisis, aparte de su acción indirecta sobre el tejido óseo, a través de las glándulas endocrinas mantenga una posible acción directa sobre el mismo.

6. *Simpático y parasimpático.*—La intervención de la porción neural del sistema vegetativo sobre el tejido óseo se hace fundamentalmente a través de la vasomotilidad. Ha sido LERICHE el que más ha llamado la atención sobre este aspecto, poco considerado hasta entonces, de la fisiopatología ósea. En la fisiopatología del tejido óseo, ha dicho LERICHE, todo depende de acciones vasculares, las cuales a su vez están bajo el control del sistema neurovegetativo; así, por ejemplo, un traumatismo condiciona osteoporosis (atrofia ósea de SÜDECK) a través de un reflejo vasodilatador neurovegetativo, que produce hiperemia, siendo ésta la causa de la decalcificación ósea (osteopatía metatraumática de LERICHE); el mismo mecanismo vasomotor jugaría un papel importantísimo en la hiperemia de las infecciones óseas y para-óseas (panadizo, por ejemplo), con su consiguiente osteoporosis.

IV. ESTRUCTURA FUNCIONAL DEL TEJIDO ÓSEO.

La adaptación funcional del tejido óseo, en orden a cumplir su misión de sostén, tiene lugar no sólo en su morfología externa o contorno, sino en su

disposición interna, dintorno o estructura, que es sobre lo que nosotros queremos únicamente insistir.

Las trabéculas óseas se disponen en líneas de resistencia (sorprendidas, en primer lugar, por MEYER y CULMANN, conjuntamente, en la extremidad superior del fémur) que resuelven correctamente, desde un punto de vista mecánico, los problemas de fuerzas corporales; así, la disposición de las líneas de fuerza en la extremidad superior del fémur, es la misma que correspondería a una pieza de idéntica sección que soportara las mismas presiones.

"Es interesante de anotar cómo CULMANN, sorprendido por la disposición de las trabéculas en los cortes que MEYER hacía de la extremidad superior del fémur, planteó a sus alumnos un problema de mecánica (CULMANN era profesor de Estatigrafía en Zurich), que consistía en determinar las líneas de fuerza en una pieza de idéntico contorno que la extremidad superior del fémur, y que soportase 30 kilogramos de peso; la solución al problema propuesto dieron la misma disposición que la de las trabéculas óseas (LERICHE)."

Existen tres tipos fundamentales de estructuras óseas: a) *Hueso embrionario*, que pudiéramos llamar "virgen de función", y por lo tanto, sin ordenación trabecular; b) *Hueso esponjoso*, sometido a no muy intensas presiones, y por consiguiente, con escasa ordenación de sus trabéculas, y c) *Hueso compacto*, diafisario, con una ordenación orientada a funciones de máxima resistencia. Pues bien, si injertamos hueso esponjoso en una diáfisis (por ejemplo, injerto esponjoso de cresta iliaca en una pseudoartrosis de tibia), al cabo de algún tiempo comprobaremos cómo aquel hueso ha experimentado una transformación, una adaptación a su nueva función, derivada de su distinto emplazamiento en el sistema óseo, convirtiéndose en hueso compacto. Y viceversa, injertos de hueso compacto colocados en epífisis, acaban transformándose en hueso esponjoso; en este caso el hueso parece que "cae en la cuenta" de que toda su magnífica ordenación trabecular está de más. Clínicamente podemos ver cómo las líneas trabeculares modifican su trazado cuando la nueva función lo exige; en las anquilosis de rodilla, por ejemplo, se comprueba radiográficamente la formación de nuevos trayectos trabeculares (SCHINZ).

Lo anteriormente expuesto nos puede dar una idea de la gran importancia que la función desempeña en la estructuración ósea; se puede hablar, pues, con todo derecho, de una estructura funcional, mas no rígida, acabada desde un principio, sino capaz de múltiples adaptaciones a nuevas circunstancias funcionales, es decir, de una estructura funcional sumamente dinámica.

V. VISIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LAS OSTEOPATÍAS.

Siempre es tentadora la clasificación de las enfermedades de un sistema orgánico sobre la base de los mecanismos fisiopatológicos, es decir, buscar en cada afección cuál es el procedimiento biológico normal alterado. Mas las entidades nosológicas, en su mayor parte, no se pliegan a estas clasificaciones, y la razón es que esas mismas constelaciones de factores etiológicos de que hablara TENDELOO determinan la puesta en marcha de un conjunto de mecanismos fisiopatológicos difíciles de individualizar; y además, en bastantes casos, junto a los mecanismos puestos en marcha por el agente nocivo (hiperemia-osteólisis, en las osteítis), actúa éste es-

pecíficamente (toxina estafilocócica-osteoesclerosis).

Sin embargo, intentos clasificatorios se han hecho en este sentido; pero entiéndase que son simples bocetos de lo que pudiera ser una clasificación de este tipo. Su planteamiento hay que hacerlo, como subraya LERICHE, sobre la base del ciclo vital del tejido óseo, *destrucción-reconstrucción*, al que tantas veces nos hemos referido. Como dijimos más arriba, en las diversas osteopatías sus agentes etiológicos determinan, a la postre, la puesta en marcha

de muy parecidos mecanismos fisiopatológicos, que condicionan clínicamente síntomas óseos fundamentales, como es natural, desde un punto de vista radiológico. De aquí que sea preferible prescindir de todo sentido etiológico en cualquier intento de clasificación y limitarse a ordenar, en lo posible, los mecanismos fisiopatológicos, poniéndolos en relación, de una parte con síntomas óseos fundamentales, y de otra con cuadros nosológicos. De este modo podríamos distinguir:

T A B L A I

A) Afecciones del ciclo destrucción-reconstrucción de la sustancia ósea:

SÍNTOMA RADIOLÓGICO FUNDAMENTAL	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	CUADROS NOSOLÓGICOS
	1.º Trastornos cuantitativos:	
	a) Déficit en la reconstrucción por:	
	α) Aporte cálcico insuficiente	Osteopatía famis, osteoporosis senil, esprue, osteomalacia, etc.
	β) Insuficiente fijación de las sales óseas	Raquitismo, escorbuto, osteoporosis senil, atrofia ósea por inactividad, etc.
Osteoporosis	b) Aumento de la destrucción por:	
	α) Hiperparatiroidismo	Enfermedad de RECKLINGHAUSEN.
	β) Probable mecanismo endocrino (tiroides, ovario, córtex suprarrenal)	Osteomalacia, CUSHING, osteoporosis post-menopáusica, senil e hipertiroidea.
	γ) Mecanismo vasomotor (hiperemia)	Atrofia SÜDECK, infecciones óseas, para-óseas y PAGET.
Osteoesclerosis	c) Aumento de la reconstrucción por:	
	Irritación funcional peri y endostal	Fenómeno terminal en infecciones, PAGET, enfermedad marmórea, etc.
	2.º Trastornos cualitativos:	
Osteoporosis con imagen espumosa y lanuginosa (SCHINZ)	a) Aceleración del ritmo del ciclo de la sustancia ósea con neoformación ósea atípica (estructura en mosaico de SCHMORL)	Enfermedad de PAGET.
	b) Tunelización de las trabéculas de dentro a fuera, con persistencia de capas óseas marginales (SCHINZ)	Enfermedad de RECKLINGHAUSEN.
Ensanchamiento del cartilago conyugal	c) Ribetes osteoides en las trabéculas óseas	Raquitismo, osteomalacia.

B) Muerte del tejido óseo (con conservación de la sustancia ósea):

Osteonccrosis (imagen de secuestro)	Acción tóxica	Infecciones e intoxicaciones.
-------------------------------------	---------------	-------------------------------

C) Afecciones del periostio.

D) Afecciones del S. R. E. del hueso.

E) Afecciones del tejido hematopoyético intraóseo.

En este intento ordenador puede verse cómo una osteopatía infecciosa (la osteomielitis, por ejemplo) determina tres síntomas óseos fundamentales, a través de tres mecanismos fisiopatológicos: *osteoporosis* por un mecanismo vasomotor (congestión sanguínea), *osteosclerosis* por irritación funcional peri y endostal y *osteonecrosis* (imagen de secuestro) por acción de la toxina estafilocócica.

Mas es claro que todo esto es sólo una parte de las afecciones que estudiamos, puesto que todas ellas tienen una proyección orgánica general, lo que llamamos la *clínica* de las mismas, que es en definitiva la que les presta los matices más personales y susceptibles de diferenciación.

En resumen, la fisiopatología del tejido óseo, cuyos principales rasgos hemos intentado exponer aquí, no es todavía una construcción en la cual, todas y cada una de sus partes, se deduzcan lógicamente; hay aún puntos oscuros, si se quiere misteriosos, en los que, por ahora, no se logra penetrar. Mas esta misma impenetrabilidad de ciertas cuestiones es la que nos puede dar algo de apasionamiento, necesario para toda labor que quiera ser eficaz.

BIBLIOGRAFIA

- ALBRIGHT, AUB y BAUER.—Journ. Am. Med. Ass., 102, 1276 1934.
ALBRIGHT.—Cit. MACH.
BOURNE, G. H.—Jour. Physiol., 102, 3, 1943.
BOURNE, G. H.—Jour. Exp. Physiol., 31, 319, 1944.
BURNS y HENDERSON.—Biochem. J., 30, 1207, 1936.
BRILL y CLEMENS.—Arch. Int. Pharm. Ther., 71, 343, 1945.
COHN y GREENBERG.—Jour. Biol. Chem., 130, 625, 1939.
CORTÉS LLACÓ.—Comunicación personal.
DUPREUIL, CHARBONELL y MASSÉ.—Ann. d'Anat. Pathol., 225, 337, 1933.
FABRE, A.—Presse Méd., 58, 41, 1950.
FARRERAS.—Rev. Clin. Esp., 33, 231, 1949.
FARRERAS.—Rev. Clin. Esp., 5, 161, 1942.
FREUDENBERG y GYÖRGY.—Cit. LÉRICHE y RUIZ GIJÓN.
GREENBERG.—Jour. Biol. Chem., 167, 99, 1945.
HOLT y LA MER.—Cit. RUIZ GIJÓN.
HASTING y MURRAY.—Jour. Biol. Chem., 71, 723, 783, 1927.
INTROZZI.—Cit. LÉRICHE.
JUNG.—Arztl. Monasshefte, l'agosto, 1941.
JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de Patología Médica. Tomo IV, 1940.
KESSEL.—Cit. de MARX.
LARA y cols.—Rev. Clin. Esp., 34, 1, 1949.
LÉRICHE.—Physiologie et Pathologie du Tissu Osseux. Masson et Cie., 1939.
LÉRICHE y FONTAINE.—Presse Méd., 37, 617, 1930.
LI VOTI.—An. ital. Chir., 26, 494, 1949.
MAC CANCE y WIDDOWSON.—Jour. Physiol., 101, 350, 1942.
MACWEN.—Cit. POLICARD.
MACH, FABRE y DELLA SANTA.—Schweiz. Med. Wschr., 78, 19, 1948.
MACH.—Schweiz. Med. Wschr., 80, 173-177, 1950.
MARANÓN y RICHET.—Estudios de fisiopatología hipofisaria. Buenos Aires, 1940.
MARX.—Tratado de Medicina Interna BERGMANN-STAEHELIN, Editorial Labor, 1945.
MELLANBY.—Lancet, 1, 403, 1949.
MOLLENDORF.—Cit. POLICARD.
NICOLAYSEN.—Biochem. J., 31, 107, 122, 1806, 1937.
PARKER.—Cit. LÉRICHE.
PAULI y HOFMEISTER.—Cit. RUIZ GIJÓN.
PI SUÑER, A.—Sistema neurovegetativo. Uteha, 1947.
PECHER.—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 46, 91, 1941.
POLICARD.—Six conférences d'histophysiologie normale et pathologique, Masson y Cie., 1935.
REIN.—Fisiología humana, Marín, editor, 1942.
ROCHE.—Cit. LÉRICHE.
ROCHE y SIMONOT.—Presse Méd., 50, 370, 1942.
ROBINSON.—Biochem. J., 17, 286, 1923.
ROBINSON.—The significance of Phosphoric Esters in Metabolism. Londres-New York, 1932.
RUIZ GIJÓN.—Rev. Clin. Esp., 3, 89, 1941.
RUTISHAUSER, BRÉCARD y BIANCHI.—Presse Méd., 39, 789, 1935.
SANTOS RUIZ y cols.—Las hormonas en medicina. Public. cient. "Alter", Madrid, 1947.
SHERMANN.—Chemistry of Food and Nutrition. McMillan, New York, 1941.
SCHINZ, BAENSCH y FRIENDL.—Roentgendiagnóstico. Salvat, 1947.
SCHWACHMANN.—Jour. Nutrit., 23, 271, 1944.
SCHUPBACH.—Helvet. Med. Acta, 15, 537-566, 1948.
SNAPPER.—Maladies osseuses. Masson et Cie., 1938.
STAPP, KÜHNAU, SCHROEDER.—Las vitaminas. Edic. Bayer, 1942.
VIVANCO, PALACIOS y cols.—Rev. Clin. Esp., 33, 245, 1949.
WOLBACH.—Jour. Bone and Joint Surg., 29, 171-192, 1947.
WRIGHT.—Fisiología aplicada. Marín, Editor, 1945.

ORIGINALES

ACCION DEL NEOSALVARSAN SOBRE EL ESTADO FISICO-QUIMICO DE LOS SUEROS LUETICOS Y NORMALES

D. PÉREZ-SANDOVAL y M. LARROTTA TORRES

Médico interno.

Médico interno.

Casa de Salud Valdecilla. Santander.

Servicio de Bioquímica
Jefe: Dr. E. CAVAYE.Servicio de Dermatología
Jefe: Dr. A. NAVARRO MARTÍN.

Para completar el estudio que venimos desarrollando sobre el estado físico-químico de los sueros en pacientes luéticos hemos hecho un estudio experimental sobre conejos sanos, a los cuales les inyectábamos neosalvarsán, siguiendo las alteraciones del suero durante el período que le ponemos dicho medicamento. También hemos estudiado unos cuantos enfermos luéticos antes y durante su tratamiento, para ver sus modificaciones físico-químicas en el suero. Asimismo estudiamos el suero "in vitro" de

luéticos y sanos, para ver sus alteraciones por la adición de una solución de neosalvarsán.

Se han hecho muchos estudios para observar las modificaciones que existen en la sangre por la inyección de neosalvarsán, y así se ha dicho que la acción endovenosa del arsenobenzol hace disminuir el número de leucocitos (ROSEN, MULLER y MYERS¹); disminuye la glucemia (CROSTI²), o la aumenta, según otros; o bien solamente le baja en sujetos hiperglucémicos (ACHARD, BINET y COURMAND³). Se ha demostrado también que el neosalvarsán en vivo e "in vitro" produce en la sangre un poder anticoagulante (FLANDI, TZANCK⁴, LAUNAY⁵, PANISSET⁶, etcétera). Otros autores (POMARET⁷, RUBINSTEIN⁸ y BUSACCA⁹) vieron que el suero de la sangre "in vitro" produce al ponerse en contacto con el neosalvarsán un proceso de precipitado. TROST¹⁰, TOKUDA¹¹ y MENIERE¹² han estudiado el estado físico-químico de los sueros normales y luéticos, a los cuales se les inyecta neosalvarsán, así como también los sueros "in vitro" de estos mismos pacientes al ponerlos en