

Evolución de una teoría: el tejido conectivo y el silicio. Pasado, presente y futuro de una asociación posible

Rosa Alicia Aráoz
araozalicia53@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4085-2307>

Histotecnóloga, colaboradora en investigaciones científicas, publicaciones y presentaciones en congresos nacionales e internacionales. Autora de “Epistemología y teorías de la medicina: selección de temas y perspectivas en el siglo XX”. Editorial Hygea. Actualmente trabajando en el Dpto. de Biología Molecular e Histología UA III - FMED - UBA.

Resumen: La historia de la ciencia sirve para comprender la evolución de una teoría, sólida actualmente, presentó dificultades, debiéndose dejar incógnitas para estudios posteriores y como estos permiten extender el vínculo entre esa teoría inicial en relación a aspectos generales y actuales. Al analizar el tejido conectivo, su importancia para la teoría celular original y como oportunamente la composición química de la matriz extracelular quedó pendiente de investigación, sumándole el redescubrimiento del silicio en su trayectoria de tóxico a ser un elemento potencialmente beneficioso para la salud humana, son ejemplos de cómo una ciencia progresó desde saberes ambiguos hasta el trabajo multidisciplinario.

Palabras clave: teoría celular, tejido conectivo, matriz extracelular, silicio, salud.

Abstract: *The history of science serves to understand the evolution of a theory, currently solid, presented difficulties, leaving unknowns for later studies and how these allow to extend the link between that initial theory in relation to general and current aspects. Analyzing the connective tissue, its importance for the original cell theory and how opportunely the chemical composition of the extracellular matrix remained pending investigation, adding the rediscovery of silicon in its trajectory from being toxic to being a potentially beneficial element for human health, are examples of how a science progresses from ambiguous knowledge to multidisciplinary work.*

Keywords: *cell theory, connective tissue, extracellular matrix, silicon, health.*

Recibido:
04/07/23

Aceptado:
30/04/24

Introducción

Desde la filosofía de la ciencia, T. Kuhn llamó la atención sobre las diferencias entre antiguas prácticas y teorías en relación a las formas en que una ciencia es representada en la actualidad en la enseñanza, situación a la que llamó de *incommensurabilidad* y también pensó el papel que tiene la comunidad de científicos en su creación y continuidad, entendiéndose cuáles son las aplicaciones posibles de esas teorías. En consideración a la incorporación de nuevas premisas a la teoría celular en este trabajo se muestra su solidez que sirve como ejemplo de *evolución teórica* que se corresponde con el concepto de *ciencia normal* kuhniano.

Cuando inició una transición hacia conocimientos racionalmente fundamentados la medicina decimonónica era empírica, a veces considerada especulativa y la teoría celular que aparecía desde los laboratorios de T. Schwann (1810-1882), R. Virchow (1821-1902), R. Kölliker (1817-1905) entre otros, aunque obligaba a toda la comunidad médica a revisar los conceptos previos, presentaba algunas áreas que se mostraban excesivamente conjeturales.

Esa teoría surgió cuando el estudio de la vida era una constante búsqueda en la comprensión de los fenómenos cambiantes y dinámicos desde el origen hasta el pleno desarrollo humano, si se considera la adulteza como el punto máximo de madurez orgánica. A esa creencia se sumaba el anhelo de aprehender los mecanismos que reemplazaran el ambiguo concepto de *fuerza vital* cuando ya los investigadores aceptaban la existencia de *fuerzas moleculares* que operaban en el organismo.

El concepto antiguo de *fibra* estaba asociado a los elementos más o menos rígidos que componían el cuerpo humano, como los ligamentos y los huesos, cuando a comienzos del siglo a través de pruebas empíricas, X. Bichat (1771-1802) lo caracterizó como *tejido fibroso* definiéndolo como una estructura para sus posteriores estudios y recién en 1830 J. Müller (1801-1858) lo llamó *tejido conectivo* (Gabbiani, 2022, p. 4) cuando todavía no habían aparecido los fundamentos de la teoría celular.

Kölliker (1854, p. 189 y 205-206) observaba como ese tejido fibroso con células de aspecto fusiformes o estrelladas se presentaba incluso como soporte no tan rígido de vasos, nervios y glándulas. Virchow también centró sus exploraciones microscópicas en este tejido que provocaba oposiciones e interrogantes a la emer-

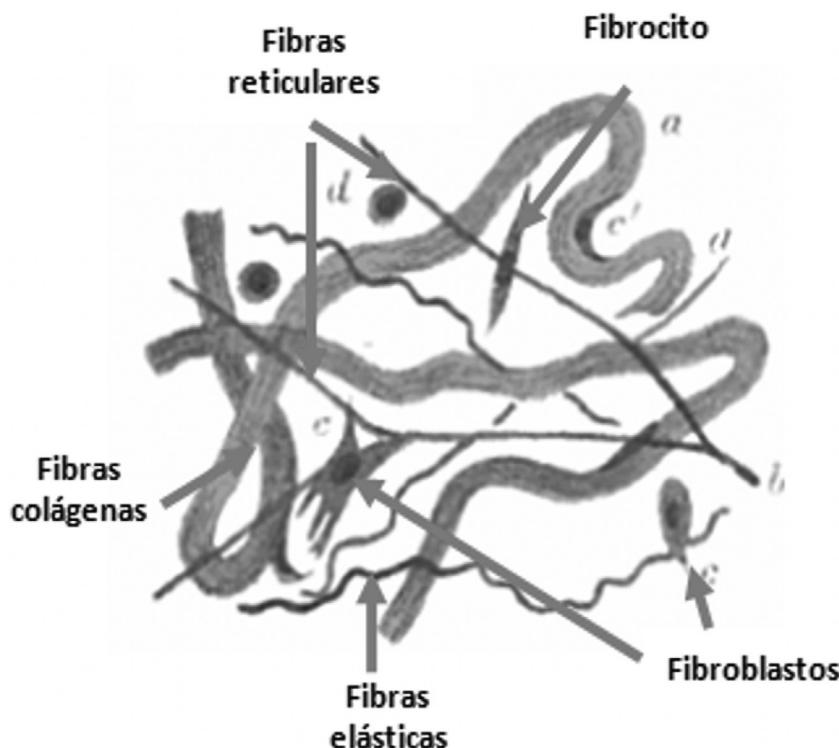
gente teoría que él apoyaba y propuso el principio de “*omnis cellula e cellula*” incorporado definitivamente a la teoría celular para cerrar las críticas y sumó también la importancia de la matriz extracelular (MEC) donde el tejido conectivo presentaba células contiguas y también otras células dispersas, además del conjunto de nervios, vasos y sangre como tercer elemento específico a cada especie (Virchow, 1858, p. 27 a 29).

S. Ramón y Cajal (1852-1934) escribió sobre el proceso de formación del tejido conectivo que era motivo de arduas discusiones. Entre las hipótesis estaban las que sostenían el origen sanguíneo, también a partir de las células fijas (fibroblastos), el posible origen endotelial o también originarse en células germinales residuales, que Cajal llamaba *células cianófilas* y que complementariamente a la acción de ciertos *excitantes* se produciría su división y transición a fibroblastos para finalizar en células conectivas maduras (fibroblastos) (Cajal, 1896, p. 93-100).

Las observación microscópicas se hacían por disección del tejido con ácidos, hasta que I. Van Gieson (1866-1913) publicó en 1889 un procedimiento que continúa vigente: el *tricrómico para fibras de tejido conectivo*, que generalmente se correspondía a diluciones de fucsina, ácido pícrico y hematoxilina para los núcleos.

Anteriormente E. Ziegler (1849-1905) en 1876 había investigado sobre “células sanguíneas incoloras que migraban de los vasos en caso de inflamación” con la peculiaridad que al utilizar el sufijo *-blastem* indicaba la capacidad morfológica que tenían esas células indiferenciadas para desarrollar gradualmente un alargamiento en forma de huso (Ziegler, 1887, p. 153). Y si bien la histología normal interesaba era necesario estudiar los tejidos patológicos y la nueva teoría ofrecía indudablemente una valiosa guía para el conocimiento de las enfermedades al expresar que todo lo anormal se generaba en las células y tejidos.

La enfermedades con exceso de material fibroso, como el *queloid* reconocido desde 1790 y que M. Kaposi (1837-1902) pudo describir microscópicamente la forma en que las fibras comprimían los vasos sanguíneos recién a finales del siglo XIX y también otras patologías donde la piel parecía seca y no permitía los movimientos y que se determinó que eran provocadas por disminución del tejido conectivo, fueron designadas como *esclerodermas* desde 1837, nombre que se extendió a todas las enfermedades del tejido conectivo o corion que hacía de soporte a la células epiteliales de la piel (Gabbiani, 2022, p. 27 y 48).



Esquema del tejido conectivo
1897
Continúa usándose

A la clasificación se sumaron otras enfermedades de las que se sospechaba tenían origen en la contracción de los vasos que incluían en su composición tejido conectivo y como esas alteraciones repercutían también en los nervios del paciente. Así, todas las enfermedades que presentaban cuadros similares fueron denominadas *colagenopatías* aunque actualmente esa designación corresponde solo a enfermedades que presentan cambios en la molécula de colágeno (Gabbiani, 2022, p. 49-51).

Pero el tejido conectivo presentaba diferentes células, especialmente las llamadas ocasionalmente *células fibrosas fusiformes*, difícilmente visibles, que persistían en la MEC (Virchow; 1858, p. 45) y que con descripciones coincidentes pueden considerarse *fibrocitos*, denominación que en la actualidad no es utilizada por algunos investigadores que prefieren llamar fibroblastos a la amplitud de morfologías celulares activas del tejido conectivo, incluido el fibrocito que sería la versión de fibroblasto maduro o *inactivo* (quiescent) y que actualmente reavivó su estudio al redescubrirse con otros métodos, su capacidad de activarse como fibroblasto en respuesta a estímulos externos normales o patológicos que requieran del incremento de tejido conectivo. El proceso podría resumirse a dos explicaciones posibles: desde el fibrocito residual en la MEC o también mediante la migración de células sanguíneas, linfocitos o polyblastos de Maximov y reconocida contemporáneamente en 1994 como *fibrocitos circulantes* dependientes del sistema hematopoyético (Gabbiani, 2022, p. 13).

Mientras Ziegler sostenía que los fibroblastos en sentido general producían sustancias, para formar tejido conectivo, Virchow (1858, p.137) había precisado el nombre de una de esas sustancias: el colágeno.

Como escribió Kuhn los cambios de conceptos en una ciencia no son individuales sino de un grupo de científicos y la forma en que termina aceptándose una teoría no es igual para toda comunidad como fue el caso del tejido conectivo, que representa para la histología y la anatomía patológica del siglo XXI nuevos desafíos en relación a la necesidad de calidad de vida, el medio ambiente y por lo tanto, el trabajo multidisciplinario.

El colágeno y su importancia

En la bibliografía mencionada se observa el interés para estudiar las distintas células que integran la MEC y su papel durante la reparación de tejidos, además de las sustancias que podían entrar en juego por la diversidad de patologías conocidas donde el tejido fibroso estaba presente.

En el colágeno o *gelatina* ya referido y generado por los fibroblastos y localizado con técnicas histológicas, en 1940 la bioquímica logró identificar las bandas de sus fibras y en 1974 su proceso de producción que iniciaba con una molécula de colágeno denominada *procollágeno* sintetizada dentro de la célula y un 25% más grande que el colágeno extracelular, que al ser secre-

tada por la célula a la MEC era modificada por interacciones con otros elementos hasta convertirse en el colágeno propiamente dicho. Para mediados de siglo se diferenciaban tres tipos de fibras de acuerdo a sus propiedades tintoriales: fibras colágenas (tricrómicos), fibras elásticas (diversas coloraciones) y fibras reticulares (afinidad por las sales de plata) creyéndose que estaban compuestas por diferentes proteínas: colágeno, elastina y reticulina, aunque en 1950 se propuso que estas últimas, las fibras reticulares eran fibras de colágeno muy pequeñas y que la diferencia de tamaño explicaba sus diferentes propiedades de tinción. Durante el mismo período L. Pauling (1901-1994) y R. Corey (1897-1971) manifestaban apropiado estudiar el colágeno como *macromolécula*, lográndose diferenciar las tipo I (piel, hueso y tendón), tipo II (cartílago), tipo III (tejidos fetales, vasos sanguíneos) y tipo IV (membrana basal), con sus respectivas subunidades (Bentley, 1976, p. 119-120 y 122).

Actualmente se conocen 21 tipos de colágenos de los cuales el XVII está en las uniones celulares y el XXI se encuentra en las encías y el tejido muscular cardíaco y esquelético (Osorio Bastidas, 2008, p. 108- 109).

También se descubrió que las fibras del músculo liso tenían la misma capacidad de los fibroblastos para generar colágeno, producción que necesitaba de enzimas específicas, iniciándose así el estudio de los *cofactores* (Bentley, 1976, p. 121) es decir esas otras sustancias que se encontraban en la MEC, llamadas coenzimas cuando eran orgánicas y también las inorgánicas, como iones, que generalmente son metálicos.

De esa forma se comprobó que el zinc es un elemento fundamental en la MEC y las enzimas que son zinc dependientes fueron llamadas *metaloproteasas* o MMPs, de las que actualmente se conocen 28 enzimas involucradas centralmente en la remodelación de tejidos normales y en procesos patológicos por su capacidad de activar factores de crecimiento, receptores de superficie y moléculas de adhesión. Se las subclasifica en cinco grupos: colagenasas, gelatinasas, estromelisininas, MMP mínimas y tipo membrana, con formas distintas, pero generalmente productoras de colágeno desnaturalizado o gelatina cuando degradan el colágeno intersticial I, II y III y que son reguladas por los *inhibidores tisulares de las MMP* o TIMPs (Pereira Prado, 2016, p. 21-22).

El estudio de las MMPs y otras enzimas intensificó el uso de tecnologías para reconocer y comprender las respuestas celulares a la presencia o ausencia de esos

estímulos y sus múltiples transformaciones en el proceso de generación de tejidos conectivos normales o patológicos, sumándose a las investigaciones, el análisis de los cofactores inorgánicos que permiten a las células la producción de colágeno como parte principal del tejido conectivo ampliamente distribuido en el organismo y porque además la aplicación directa de colágeno, una molécula fraccionada en su proceso natural, resulta en una asimilación que compensa el faltante pero que obliga a reiteradas aplicaciones y no se reportaron resultados sobre alguna incorporación residual o activación de nuevo colágeno en el tejido receptor (Nitecka-Buchta, 2014, p. 8).

Epidemiología y nanotecnología

Si bien recientemente la presencia de micropartículas en los océanos provocó el estudio del Si en agua, corresponde a R. Zsigmondy (1865-1929) en 1916 el inicio de investigaciones de partículas inferiores al micrón en sustancias coloidales (Scott, 2006, p. 141) y recién a mediados del siglo se generó la necesidad optimizar los métodos de medición para las partículas de los materiales de combustión considerados responsables de la contaminación ambiental (Buzea, 2007, p. 44-45).

Mientras el prefijo *micro-* indica algo pequeño, el prefijo *nano-* enfatiza los fenómenos que oscilan entre el nivel atómico y el rango de 1 nm a 1000 nm (o 1 μ m) por lo que las partículas de ese tamaño se llaman *nanopartículas* (NPs) y cuando son $> 1 \mu$ m se las denomina *micropartículas* (MPs). Pero sin consenso entre autores, algunos limitan el término de NPs desde lo atómico o molecular hasta los 50 nm o 100 nm. Ejemplo de esas magnitudes son los diámetros de la doble hélice del ADN de aproximadamente 2 nm, el de una bacteria 1000 nm, mientras que el virus HIV tiene 100 nm de diámetro (Buzea, 2007, p. 21 y 24) y el de la molécula de colágeno 1,4 nm y una longitud de 300 nm (Osorio Bastidas, 2008, p.103).

El campo de las NPs se diversificó, incluye actualmente la epidemiología, ciencia que estudia los diversos factores de incidencia, distribución y posible intervención en las enfermedades de la población de donde surgieron la nanotoxicología que estudia todas las NPs <100 nm llamadas partículas materiales ultrafinas y las ciencias ambientales, que analizan la conducta colectiva de las partículas o particulado es decir, del conjunto de NPs que miden desde 0,1 nm a $> 0,1$. Para tener una idea las NPs producidas por la combustión miden 20 nm y el polen de 10 μ m. Y para poder abarcar estos nuevos

conocimientos surgió la *nanotecnología* como ciencia del diseño, síntesis y aplicación de materiales a nivel nanométrico, que abarca la *nanoingeniería* aplicada a la reproducción o reparación de tejidos dañados mediante el uso de andamios construidos con nanomateriales que permiten la proliferación celular estimulada artificialmente para trasplantes de órganos o terapias de implantes artificiales, especulándose que puede ser la ciencia que prolongue la vida (Buzea, 2007, p. 23).

Como las industrias farmacéutica y alimentaria usan frecuentemente NPs y exponen a los seres humanos a un consumo directo o indirecto, impulsaron el estudio de NPs para medir su posible toxicidad, incluida también la discusión sobre la confiabilidad de los modelos *in vitro* utilizados para la evaluación de efectos tóxicos (Lebre, 2022, p. 7).

En relación al silicio (Si) fue A. Uhlir (1926-2016) quien comenzó a estudiarlo en 1956 y descubrió su porosidad, pero cobró interés cuatro décadas después cuando se detectó su capacidad fotoluminiscente. Desde entonces las NPs de silicio son utilizadas para numerosas aplicaciones, incluidas la química óptica, la bioimagen, como detector biomolecular, en ingeniería de tejidos y para administración de fármacos (Maniya, 2016, p. 257).

Como en algunos estudios se encontraron diferencias en la toxicidad potencial entre NPs y MPs producidas artificialmente porque tienen menor capacidad de absorción o disolución en el medio orgánico al no incrementarse los niveles de las sustancias carriers en sangre u orina (Lee, 2016, p. 14) se sugiere incluir en las investigaciones ambas escalas, por ejemplo NPs entre 15-30 nm provocaron toxicidad mientras que NPs de 70, 300 y 1000 nm del mismo material no mostraron alteraciones hematológicas, histológicas o bioquímicas en los distintos órganos (Petrache Voicu, 2015, p. 2).

En el caso de NPs de Si demostraron que son biocompatibles porque tienden a degradarse y al multiplicarse las investigaciones en asociación con otros elementos como el Mg y el Zn se concluyó que localmente mejoraron el aumento de colágeno (Tong, 2020, p. 416) por lo que su utilización como carriers o vehículos incorporándoles otros elementos aseguraría su absorción lenta que puede resultar provechosa también por las variantes que pueden adoptar las NPs de Si, desde los vellones para cicatrización (Grotheer, 201, p. 22-23), apósitos o vendajes con compuestos de sílice antimicrobianos (Pielesz, 2021, p. 61-62) y recientemente se informaron novedosas experiencias en óptica con resultados alentadores.

Metodologías de medición

Actualmente existen pruebas bioquímicas directas que usan isótopos radioactivos y que determinaron que los humanos excretan totalmente el Si degradado como ácido ortosilícico a las 24 hs. (Pruksa, 2014, p. 7). Otro método reciente, aunque limitado por su alto costo es la espectrometría de *emisión óptica de plasma acoplado inductivamente* (ICP-OES) por excitación lumínica (Boqué, 2021, p. 3).

Otros marcadores indirectos analizados por la relación entre Si, el colágeno y la osificación, son:

en sangre para formación ósea, las fosfatases alcalinas Total (FA) y Ósea (FAO); osteocalcina (OC); propéptido C-terminal del protocolágeno tipo I (PICP) y propéptido N-terminal del protocolágeno tipo I (PINP). Y para resorción: fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP); telopeptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP); β -CrossLaps (β -CTX) y telopeptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)

en orina marcadores de resorción: excreción urinaria de calcio; hidroxiprolina; piridinolina (Pir); deoxipiridinolina (Dpir); telopeptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP); α -CrossLaps (α -CTX) y telopeptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX) (Romero Barco, 2012, p. 150).

Con animales de laboratorio se utilizó muestras de saliva donde se determinó mediante método ELISA (enzyme-linked immuno assay) la Fosfatasa alcalina ósea (FAO) presente en el colágeno, indicador de formación ósea y el Telopeptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP) para la resorción (Pellegrini, 2006, p. 247) indicador también utilizado en humanos con el mismo procedimiento (Mishra, 2015, pág. 50). Y el muestreo no invasivo de saliva también se usó en humanos para medir MMP-8 que en exceso degradada el colágeno tipo I y III (Memon, 2022, pág. 5).

Microscopía

Con los procedimientos histológicos se habían logrado imágenes consideradas planas o 2D, necesarias para la microscopía óptica (MO) aunque los primeros microscopistas entendían que la células pertenecen a un sistema tridimensional y que comprender lo que se observaba presentaba dificultades cognitivas que debían construirse además del consenso externo de qué era válido observar, como lo demuestran las discusiones sobre los elementos celulares del tejido conectivo.

Mientras el MO posibilitó la observación de estructuras de hasta 0,2 μm debido a su índice de resolución dependiente de su fuente energía, la luz u ondas luminosas visibles del espectro electromagnético, el microscopio electrónico de trasmisión (MET) en el siglo XX, logró un índice de resolución de 2 nm con la utilización de haces electrónicos y un método totalmente diferente limitado a muestras pequeñas y rigurosamente procesadas, muy finamente cortadas pero que permitieron observar y descubrir diversas ultraestructuras celulares, bacterias y virus.

Hacia 1960 la ingeniería computacional comenzaba a trabajar en relaciones geométricas y lenguaje informático (Birmingham, 2018, p. 146) mientras que en el campo de las ciencias naturales en 1975 aparecía la técnica de transcripción génica o Southern Blot que permitía un mayor conocimiento de la composición celular al disociar la células con métodos que se conocen actualmente como de secuenciación y que luego al traspasarlos a una membrana pueden observarse como bandas de concentraciones diversas de acuerdo a su peso atómico.

Ese método luego derivaría a otras técnicas como el Nothern Blot para análisis de RNA y el Western Blot para proteínas (Peña-Castro, 2013, p. 242).

Cuando las técnicas disociativas parecían desacreditar los cortes micrométricos coloreados con tricrómicos y obtenidos desde el método histológico para la MO, surgió la técnica de *hibridación fluorescente in situ* (FISH) donde se marca ARN con anticuerpos específicos sobre los cortes histológicos en lugar de disociar la células como lo hacen los métodos de secuenciación (Marx, 2021, p. 9) y se pueden observar mediante microscopio de fluorescencia dentro del mismo tejido. Long Cai mejoró el sistema FISH con la microscopía de *superresolución* (SRM) porque sostiene que en esencia toda imagen 2D involucra una estructura en 3D en coincidencia con los ingenieros computacionales que sostenían que la consideración de

una imagen en 2D o en 3D implica competencias cognitivas distintas, porque mientras la primera requiere relaciones topológicas de menor esfuerzo, las segundas necesitan hacer relaciones espaciales relativas o proyectivas (Birmingham, 2018, p. 147).

La SRM en tejidos patológicos fijados en formalina incrementó drásticamente la resolución óptica de la MO hasta ~10 nm, cercana a los límites resolución de la microscopía electrónica de trasmisión (MET) pero aún así los protocolos de preparación de muestras optimizados para una técnica pueden no ser totalmente compatibles entre sí y los resultados de las dos modalidades requieren un esfuerzo interpretativo (Hauser, 2017, p. 15). En ese grupo está la *microscopía correlación de luz y electrónica* (CLEM) que utiliza colorantes fluorescentes sobre partículas luminiscentes específicas que puedan sopor tar la MET (Van Hest, 2019, p. 13) continúa superándose.

Estos avances tecnológicos provocaron secundariamente que los investigadores dirigieran su mirada a las técnicas de MO en las que la histología y la histopatología son disciplinas con amplio desarrollo desde la primitiva disociación de tejidos hasta la determinación mediante técnicas tintoriales específicas, porque además de los diversos Tricrómicos: Van Gieson, Cajal, Gomori y Masson, todos con variantes, también se avanzó en la diferenciación de las fibras elásticas: Unna y Verhoeff las más conocidas, también orceína y resorcina-fucsina. Para la reticulina (retículo) la técnica de Gomori por ser fibras de colágeno tipo III y ser afines a las sales de plata que las tiñen de negro, mientras que el colágeno queda generalmente amarillo.

Con la MET los fibroblastos se presentan alargados, con ramificaciones, citoplasma basófilo, cromatina fina (eucromatina) y nucléolo visible, mientras que el fibrocito se observa también fusiforme, pero con uniones estrechas contiguas, citoplasma acidófilo (o eosinófilo) y cromatina densa (heterocromatina) (Osorio Bastidas, 2008, p. 113).

También la inmunohistoquímica (IHQ) aportó la utilización de anticuerpos específicos y muestra un panel de aplicaciones para diferenciar el tejido conectivo y algunas proteínas con distintas funciones según se encuentren en estados normales o neoplásicos malignos. Existen numerosos anticuerpos y estudios sobre sus posibles capacidades, solo se mencionan algunos que sirven para caracterizar algunos tipos celulares:

Vimentina y Desmina ambas proteínas del citoesqueleto intracelular, pertenecen al grupo de filamentos intermedios (FI). La

vimentina se encuentra en células mesenquimáticas, en algunas células epiteliales, células de Schwann o células de la glía y la desmina se localiza en el músculo liso pero no tiene relación con la contracción, sino con la estructura e interconexión (Martínez Pérez, 2010, p. 5)

Fibronectina, caracteriza a los fibroblastos (Bucala, 1994, p. 75) mientras que la *S100A4* (o FSP1) es específica para fibroblastos y expone las transiciones desde otras líneas celulares (Lendahl, 2022, p. 2) y el α -SMA es un diferenciador de miofibroblastos (Gabbiani, 2022, p. 60-61)

MMPs y TIMPs todas tienen anticuerpos. *MMP-1* por ejemplo es sintetizada por macrófagos, fibroblastos y células dendríticas, promueve la sobrevida celular, *MMP-8* es sintetizada por neutrófilos, tiene propiedades antiinvasivas y la *MMP-13* solo es sintetizada por fibroblastos (Pereira Prado, 2016, p. 22).

Apuntes generales sobre el silicio y su importancia para la salud.

Desde que comenzó el estudio de los cofactores se desprendió la importancia de las vitaminas D y K relacionadas a la osteocalcina, proteína involucrada en la calcificación ósea y en 1970 E. M. Carlisle (1922-1987) publicó sus resultados obtenidos *in vivo* sobre el valor del silicio en la osificación. Aunque fueron validadas sus investigaciones, recién en el 2002 se potenció el interés por este mineral y su utilización por el organismo, su toxicidad y las formas en que puede administrarse (Price, 2013, p. 1).

Y aunque ya existen suplementaciones de silicio orgánico y se sabe que el monometil silanetriol (MMST) tiene mejor absorción que el ácido ortosilícico estabilizado con colina (Price, 2013, p. 4), es necesario conocer que el silicio como metaloide a veces se comporta como metal, es después del oxígeno el elemento más común en la naturaleza, especialmente en los océanos y también el tercer oligoelemento más abundante en el cuerpo humano (Jurkić, 2013, p. 1-2).

Ya mencionado por Cajal (1889, p. 139) entre las sustancias inorgánicas que se encuentran presentes en el organismo humano a través del ácido silícico que ingresa por alimentos o bebidas, la sílice se concentraba

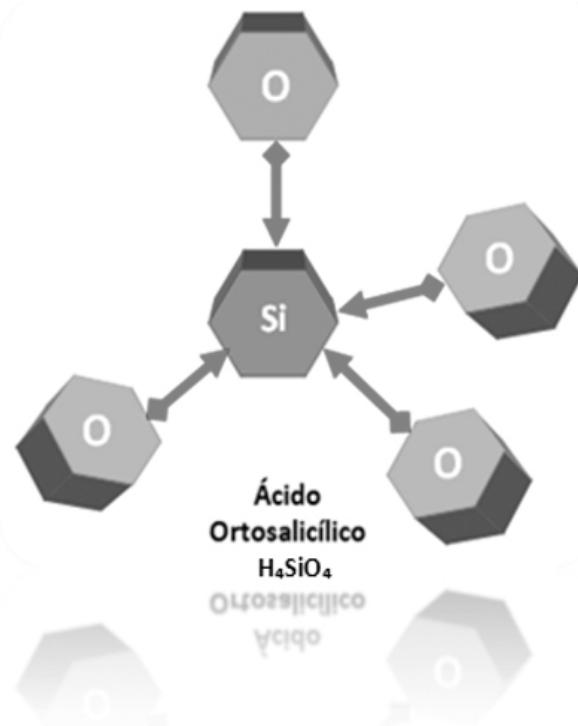
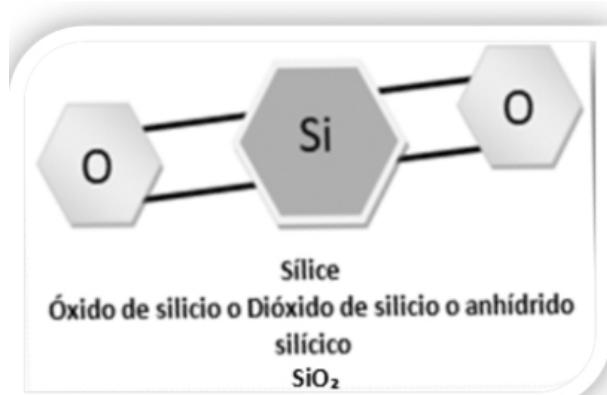
en el cabello y algunos humores, actualmente se sabe también está en la piel y las arterias (Price, 2013, p. 2).

Perteneciente a la familia química de ácidos silícicos, la variante de ácido ortosilícico monomérico (H_4SiO_4) es soluble en agua y estable en soluciones acuosas muy diluidas, que a mayores diluciones, por acción del almacenamiento o el calor se concentra y forma *ácido silícico coloidal* o gel de sílice hidratado (Jurkić, 2013, p. 1-2) de lo que se desprende la diversidad de sus aplicaciones como aditivo en alimentos elaborados, aclarador de bebidas, agente antiaglomerante y en vendajes, medicamentos y vitaminas (Natarajan, 2017, p. 1575).

Además de su participación favorable en la osificación, especialmente con los glucosaminoglicanos presentes en las articulaciones, se la encontró en otros tejidos como la pared aórtica y la piel. También se sugirió que aunque interactúa positivamente con la vitamina D, el Si pudo favorecer la osificación independientemente de esa vitamina que requiere de luz solar para desarrollarse. Otras interacciones de interés epidemiológico que actualmente siguen en estudio son con la enfermedad neurodegenerativa de Alzheimer y las enfermedades cardíacas por su relación con el tejido conectivo (Jurkić, 2013, p. 4 y 6).

Como la dieta cobra importancia, especialmente la ingesta de manzanas, naranjas, verduras variadas, pescado, cereales sin refinar y algunas frutas secas (Natarajan, 2017, p. 1575) por ser el tracto digestivo su vía de absorción y su biodisponibilidad ocurre cuando se transforma en ácido ortosilícico con el Ph ácido del estómago, también se especula que una posible causa de su disminución en el organismo es la alcalinización del estómago como consecuencia del envejecimiento (González, 2003, párr. 14).

De la extrapolación de datos obtenidos en mamíferos, se sugiere como ingestión óptima entre 10 a 31 g/dL diarios de Si que se compara con la excreción, por lo que niveles bajos en orina, indicarían bajo nivel de ingesta que se encontró asociado a disminución ósea (Nielsen, 2014, p. 3). En el hombre el Si presente en la sangre tiene niveles similares a otros elementos como el hierro, cobre y zinc y en la orina en magnitudes similares al calcio (Jurkić, 2013, p. 4). Y por esa correlación entre Si alimentario y Si urinario excretado surgieron controversias al relacionarse los elevados niveles de Si en enfermos renales como indicador negativo y aunque se demostró que esos niveles elevados pueden deberse al agua y consumo alimentarios, las altas concen-



traciones de Si provocan escepticismo y desconfianza restándole las propiedades positivas que ofrece este elemento (Natarajan, 2017, p. 1577) cuando en relación al aluminio tóxico en enfermos renales, algunos estudios comprobaron con la administración de Si se forma el complejo hydroxyaluminosilicatos que puede ser secretado y disminuye así el depósito Al en tejidos de los enfermos (Reffitt, 1999, p. 141).

En todos los casos las investigaciones son recientes y no hay consenso en la forma de administrar Si porque faltan estudios en relación dosis y tiempos para obtener sus beneficios, qué posibles interacciones tiene con otros elementos y la tolerancia del organismo, pero aunque su estudio comenzó por la presencia de micropartículas en el agua oceánica, el suministro de este nutriente esencial para la vida no está regularmente asegurado

debido a la potabilización del agua de red. Es el caso de países como la Argentina donde el 25% de la población consume agua de pozo (Sánchez, 2019, p. 7) y los estudios químicos del agua de red no indican presencia de Al en cantidades tóxicas, pero tampoco se reporta presencia de Si (AySA, 2016, p. 129). Contradicatoriamente se sostiene que las aguas duras son indicativas de mejor absorción del Si (Schoppen, 2006, p. 534) por lo que es una oportunidad poder realizar algún estudio epidemiológico sobre estas cuestiones.

Comentarios finales

El ejercicio de flexibilizar el pensamiento científico no está incluido en los libros universitarios de acuerdo a Kuhn, porque la respuesta a la incommensurabilidad kuhniana es que no hay una medida adecuada que pueda servir para evaluar el efecto que todavía generan teorías antiguas como la teoría celular a más de un siglo de ser propuestas y las controversias e incógnitas que generaban y subsisten, pero sin su reconocimiento tampoco sería posible explicar el sentido de las aplicaciones y vinculaciones presentes, como con el caso del silicio.

Este elemento también hizo una transición teórica de tóxico a promover investigaciones en un sentido beneficioso por su porosidad que lo hace útil como vehículo interno de fármacos, pero especialmente cuando deriva a ácido ortosilicico que lo vincula con el tejido óseo, el tejido conectivo en general y el colágeno. Además de estar en el medio ambiente, el ser humano está en continua exposición con este elemento a través de alimentos y bebidas y sobre todo el agua. Aunque faltan investigaciones epidemiológicas y métodos cuantitativos y cualitativos económicamente accesibles, las técnicas clásicas de la histotecnología junto a recientes tecnologías renuevan el interés dentro de lo que se puede considerar ciencia normal.

Y porque la ciencia (normal) debe especificar de acuerdo a Kuhn, qué entidades son ciertas en el universo y cuáles no en un momento específico, es trabajo de la historia de la ciencia y la epistemología mostrar cómo la *identidad* de la teoría celular fue priorizada y afianzada mientras se dejaba espacio para las siguientes contribuciones teóricas y tecnológicas con lo que se amplió y expandió la red teórica inicial inconclusa, pero que permite entender nuevas y actuales aplicaciones en un mundo más abierto que el de los laboratorios pioneros que le dieron origen.

Agradecimientos

A los Doctores Alejandro Gorustovich y J. J. López por sus comentarios atentos y de experiencia científica en la lectura de este artículo.

Referencias bibliográficas

- Aguas y Saneamientos Argentinos. AySA (2016). "Informe al usuario". Recuperado de: https://www.aysa.com.ar/media-library/usuarios/informacion_util/informes_al_usuario/Informe_al_Usuario_2016.pdf
- Bentley, J. P. (1976). Excelsior: a retrospective view of collagen. *The Journal of Investigative Dermatology*, 67(1), 119-123.
- Birmingham, B., Muscat, A., & Belz, A. (2018). Adding the Third Dimension to Spatial Relation Detection in 2D Images. *Proceedings of The 11th International Natural Language Generation Conference* (pp. 146-151). Netherlands: Association for Computational Linguistics.
- Boqué, N., Valls, R., Pedret, A., Puiggrós, F., Arola, L., & Solà, R. (2021). Relative absorption of silicon from different formulations of dietary supplements: a pilot randomized, double-blind, crossover post-prandial study. *Scientific Reports*, 11.
- Bucala, R., Spiegel, L. A., Chesney, J., Hogan, M., & Cerami, A. (1994). Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Molecular Medicine*, 71-81.
- Buzea, C., Pacheco, I., & Robbie, K. (2007). Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases*, 2(4).
- Gabbiani, G., Coen, M., & Zampieri, F. (2022). Wound healing, fibrosis, and the myofibroblast: a historical and biological perspective. Elsevier Academic Press.
- Gonzalez, G. (2003). Overlooked Trace Mineral. *Life Extension Magazine*. Recuperado de https://www.lifeextension.com/magazine/2003/4/report_silicon
- Grotheer, V., Goergens, M., Fuchs, P., Dunda, S., Pallua, N., Windolf, J., & Suschek, C. (2013). The performance of an orthosilicic acid-releasing silica gel fiber fleece in wound healing. *Biomaterials*, 23, 7314-7327.
- Hauser, M. (2017). *The Science and Art of Super-Resolution Microscopy* (Tesis de doctorado). University of California, Berkeley.
- Jurkić, L. M., Cepanec, I., Pavelić, S. K., & Pavelić, K. (2013). Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy. *Nutrition & Metabolism*.
- Kölliker, A. (1854). *Manual of human histology* (Vol. II). G. Busk & T. Huxley (Trad. y Eds.). The Sydenham Society.
- Lebre, F., Chatterjee, N., Costa, S., Fernández-de-Gortari, E., Lopes, C., Meneses, J., Ortiz, L., Ribeiro, A. R., Vilas-Boas, V., & Alfaro-Moreno, E. (2022). Nanosafety: an evolving concept to bring the safest possible nanomaterials to society and environment. *Nanomaterials*, 12, 1810.
- Lee, I. C., Ko, J. W., Park, S. H., Shin, N., Shin, I. S., Moon, C., Kim, J. H., Kim, H. C., & Kim, J. C. (2016). Comparative toxicity and biodistribution assessments in rats following subchronic oral exposure to copper nanoparticles and microparticles. *Part. Fibre Toxicol.*
- Lendahl, U., Muhl, L., & Betsholtz, C. (2022). Identification, discrimination and heterogeneity of fibroblasts. *Nature Communications*.
- Maniya, N., Patel, S., & Murthy, Z. (2016). Drug delivery with porous silicon films, microparticles and nanoparticles. *Rev. Adv. Mater. Sci.*, 267-272.
- Martínez Pérez, J. M., & Martínez Rodríguez, J. M. (2010). Revisión sobre filamentos intermedios, con especial referencia a las citoqueratinas. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 4.
- Marx, V. (2021). Method of the Year: spatially resolved transcriptomics. *Nature Methods*, 18, 9-14.
- Memon, M., Aleem, B., Memon, H., & Lee, K. (2022). Assessing salivary matrix metalloproteinase-8 in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy. *Clinical and Experimental Dental Research*, John Wiley & Sons Ltd.
- Mishra, D., Gopalakrishnan, S., Arun, K., Kumar, T., Devanathan, S., & Misra, T. (2015). Evaluation of salivary levels of pyridinoline cross linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) in periodontal health and disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9.

- Mitchell, J., & Parr, J. (2014). The names of the stains. Recuperado de <https://hgvt.org.au/wp-content/uploads/2017/11/Sun-0930-Parr.pdf>
- Natarajan, M., Selvam, V., & Swaminathan, S. (2017). Role of silicon in kidney, cardiovascular, bone health and implants in humans. A mini review. *World Journal of Pharmaceutical Research*.
- Nielsen, F. H. (2014). Update on the possible nutritional importance of silicon. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 28(4), 379-382.
- Nitecka-Buchta, A., Walczynska-Dragon, K., Batko-Kapustecka, J., & Wieckiewicz, M. (2018). Comparison between collagen and lidocaine intramuscular injections in terms of their efficiency in decreasing myofascial pain within masseter muscles: A randomized, single-blind controlled trial. *Pain Research & Management*.
- Pellegrini, G., Gonzales Chaves, M., Somoza, J., Friedman, S., & Zeni, S. (2006). Marcadores del remodelamiento óseo en saliva y su correlación con los niveles sanguíneos en ratas. *Medicina*, 245-248.
- Peña-Castro, J., Gregorio-Ramírez, O., & Barrera-Figueroa, B. (2013). Los métodos experimentales que permiten el estudio de las macromoléculas de la vida: historia, fundamentos y perspectivas. *Educación Química*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Pereira Prado, V., Asquino, N., Apellaniz, D., Bueno Rossy, L., Tapia, G., & Bologna Molina, R. (2016). Metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMPs) en odontología. *Odontoestomatología*, 23(28), 20-29.
- Petrache Voicu, S. N., Dinu, D., Sima, C., Hermenean, A., Ardelean, A., Codrici, E., Stan, M. S., Zărnescu, O., & Dinischiotu, A. (2015). Silica nanoparticles induce oxidative stress and autophagy but not apoptosis in the MRC-5 cell line. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12).
- Pielesz, A., Fabia, J., Biniaś, W., Fryczkowski, R., Fryczkowska, B., Gawłowski, A., Machnicka, A., Bobiński, R., Laane, H. M., & Waksmańska, W. (2021). Graphene oxide and stabilized ortho-silicic acid as modifiers of amnion and burn affected skin: a comparative study. *Nanotechnology, Science and Applications*, 14, 49-67.
- Price, C. T., Koval, K. J., & Langford, J. R. (2013). Silicon: a review of its potential role in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *International Journal of Endocrinology*.
- Pruksa, S., Siripinyanond, A., Powell, J. J., & Jugdaohsingh, R. (2014). Silicon balance in human volunteers; a pilot study to establish the variance in silicon excretion versus intake. *Nutrition & Metabolism*.
- Ramón y Cajal, S. (1889). *Manual de histología normal y técnica micrográfica*. Librería de Pascual Aguilar.
- Ramón y Cajal, S. (1896). *Revista trimestral micrográfica* (Tomo I). Imprenta y librería Nicolás Moya.
- Reffitt, D. M., Jugdaohsingh, R., Thompson, R. P., & Powell, J. J. (1999). Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 76, 141-147.
- Romero Barco, C. M., Manrique Arija, S., & Rodríguez Pérez, M. (2012). Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatoidea Clínica*, 8(3), 149-152.
- Schoppen, S., Pérez-Granados, A. M., & Vaquero, M. P. (2006). Agua mineral natural y riesgo cardiovascular. *Endocrinol. Nutr.*, 533-535.
- Scott, A. (2006). *Encyclopedia of Nonlinear Science*. Routledge.
- Tong, X., Cai, W., Lin, J., Wang, K., Jin, L., Shi, Z., Zhang, D., Lin, J., Li, Y., Dargusch, M., & Wen, C. (2021). Biodegradable Zn-3Mg-0.7Mg2Si composite fabricated by high-pressure solidification for bone implant applications. *Acta Biomaterialia*, 123, 407-417.
- Sánchez, M. E., & Tuñón, I. (2019). Informe técnico: agua segura y alimentación, derechos pendientes de ser garantizados. Pontificia Universidad Católica Argentina. Observatorio de la Deuda Social Argentina. Recuperado de <https://repositorio.uca.edu.ar/handle/123456789/9079>
- Van Hest, J. J. H. A., Agronskaia, A. V., Fokkema, J., Montanarella, F., Gregorio Puig, A., De Mello Donega, C., Meijerink, A., Blab, G. A., & Gerritsen, H. C. (2019). Towards robust and versatile single nanoparticle fiducial markers for correlative light and electron microscopy. *Journal of Microscopy*, 13-22.

Virchow, R. (1858). *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology. Twenty lectures delivered in the Pathological Institute of Berlin during the months of February, March, and April 1858.* Classics of Medicine Library.

Ziegler, E. (1887). *A Text-book of pathological anatomy and pathogenesis, Partes 1-3.* D. Mac Alister (Trad. y Ed.). William Wood & Company. Recuperado de <https://books.google.com.ar/books?id=l3E76eGuJPkC&vq=fibroblasts&pg=PA155#v=snippet&q=fibroblasts&f=false>



Tanto la revista Perspectivas Metodológicas como todos sus contenidos se encuentran publicados bajo la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0). Esta licencia permite copiar, redistribuir, remezclar, transformar y construir a partir del material en cualquier medio o formato, incluso con fines comerciales. El ejercicio de estos derechos está condicionado al cumplimiento de ciertos requisitos: se debe otorgar el debido reconocimiento a la autoría original, incluir un enlace a la licencia correspondiente e indicar si se han realizado modificaciones al contenido. Asimismo, no pueden imponerse restricciones legales ni aplicarse medidas tecnológicas que limiten los usos autorizados por la licencia.