

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

LA OSTEOGÉNESIS DESDE UN MARCO FILOSÓFICO

Revisión de teorías y filosofías

Rosa Alicia Aráoz

Facultad de Medicina UBA. VIII Departamento de Histología, Embriología, Biología Celular y Genética. Buenos Aires, Argentina

Resumen

La osteología como práctica científica muestra, a través de su historia, los esfuerzos de los hombres de ciencia que pretendían explicar la entidad característica del hueso y sus procesos de formación. La extensión de esas investigaciones hace que se pierda el núcleo de lo que tiene la osteología de ciencia: las teorías osteológicas.

Esta revisión historiográfica pretende –con ayuda de la epistemología semántica– presentar un esquema de red teórica que represente a algunos de esos modelos teóricos.

Palabras clave: epistemología, teorías, modelo, hueso, osteología, red teórica.

Abstract

OSTEOGENESIS FROM A PHILOSOPHICAL FRAMEWORK REVIEW OF THEORIES AND PHILOSOPHIES

Osteology as a scientific practice shows through its history the efforts of scientists who tried to explain the characteristic entity of bone and its formation processes. The extension of these investigations causes that the nucleus of what the osteology of science has is lost: osteological theories.

This historiographic review aims with the help of semantic epistemology to present a theoretical network scheme that represents some of these theoretical models.

Key words: epistemology, theories, model, bone, osteology, theoretical network.



Introducción

Actualmente se reconoce que el hueso es una estructura dinámica, en constante formación y reabsorción, cuyos mecanismos continúan en estudio, y que uno de los grandes problemas para la Odontología, la Ortopedia y la Traumatología en general es entonces la reconstrucción de grandes defectos óseos de distintos orígenes.

Fue solo en la segunda mitad del siglo XX cuando comenzaron a aceptarse las teorías osteocitogénéticas; de allí la importancia de estudiarlas y centrar el interés en definir los componentes celulares necesarios para la generación de hueso.

Un exponente de esas nuevas visiones fue el médico M. Urist con el descubrimiento de un grupo de proteínas, las BMP (proteínas morfogénicas óseas), y la *teoría de la morfogénesis* publicada en 1965 y que marcaron el comienzo de una profunda investigación sobre el crecimiento del *hueso intermembranoso* cuya conexión con la histología fue fundamental. El mismo Urist mencionó la dificultad de encontrar la historia de los primeros hallazgos sobre el tema y se remitió a estudios publicados en 1889 sobre las experiencias del médico N. Senn en 1860, que inició investigaciones para entender un mecanismo de reparación ósea distinto del osteocondral.^{1,2}

La historia nos remite a hechos que pudieron o no haber ocurrido y a veces se deja de lado la voluntad o las elecciones reflexivas; de allí que una teoría puede parecer sencilla de comprender pero en ocasiones es elusiva a los intentos de reconstrucción y tampoco hay acuerdo con respecto a su estructura ni cuáles son sus conceptos fundamentales. Así la teoría de osteogénesis intramembranosa llevó tiempo para desarrollarse, aunque su observación fue manifiesta tempranamente. Esos estudios sobre los mecanismos del desarrollo y la diferenciación celular ósea pueden incluirse dentro de las investigaciones que surgieron desde la anatomía, los órganos y su funcionalidad y

los tejidos hasta llegar a la teoría celular; por lo tanto, el primer paso propuesto es elucidar el carácter celular de los elementos fundamentales del proceso de *osteogénesis intermembranosa* a través de los continuos descubrimientos que la iniciaron, para presentar finalmente una teoría desde la perspectiva histológica.

En 1843, el médico J. Henle (1855-1871) planteaba la necesidad de un sistema racional de histología que permitiera conocer todos los cambios en las células desde su origen hasta su desaparición; su proyecto provenía del empirismo o positivismo que solo admitía como único conocimiento el derivado de la experiencia y rechazaba toda especulación metafísica.³

Ese programa sistémico y empirista representado por Henle fue ampliamente superado con la filosofía de las ciencias en el siglo siguiente con el neopositivismo del Círculo de Viena primero y el giro historicista después, cuando Kuhn sostenía “introducir nuevamente la historia en la ciencia”, algo que también había pretendido Henle.

La utilidad de un análisis filosófico refiere a un modo de presentación adecuado, y una estrategia reconstructiva consiste en analizar las teorías desde sus orígenes, cómo apareció en textos y artículos, qué impacto causó, y también incluye sus derivaciones actuales para la investigación científica y tecnológica.

El estructuralismo semántico actual surgió como superación de la lógica axiomática del neopositivismo porque da cuenta y reconstruye de un modo adecuado cómo la teoría funciona en la práctica científica y también su importancia filosófica.

Actualmente, todos los elementos celulares del hueso cumplen un rol o funciones diversas dentro del proceso de histogénesis que culmina en la morfogenética del hueso reconstruido o nuevo,¹ incluidos los novedosos estudios sobre el osteocito, que originalmente era considerado una célula residual que se encontraba en un espacio del hueso. Hace pocas décadas el osteocito dejó de ser un

elemento pasivo y se comenzaron a encontrar y entender sus múltiples funciones celulares como activo organizador de la remodelación ósea, regulador de los osteoclastos y osteoblastos, y que puede funcionar como una célula endocrina.⁴

El mecanismo osteogénico osteocondral fue el más reconocido hasta la década del 70 cuando subsistía la discusión sobre el origen de hueso a partir de células mesenquimales y se prefería indicarlas como células osteoprogenitoras.

Urist aportó en 1967 el “principio de inducción ósea”, que define el proceso por el cual células mesenquimales competentes se diferencian en condroblastos, osteoblastos y osteocitos mediante la intervención de una sucesión de interacciones inductivas extracelulares hasta determinar la organización de nuevo tejido óseo.⁵

Las entidades y procesos de la osteogénesis pueden ser presentados como el último tejido que completó la teoría celular y su principio “omnis cellula e cellula”.

Marco filosófico

La Filosofía de la Ciencia surge como disciplina independiente en las primeras décadas del siglo XX, y durante la posguerra se enriqueció la actividad con los filósofos neopositivistas centroeuropeos. La Modernidad y la tecnología parecían haber fracasado en la misión de aportar mejoras a la humanidad, situación que exigía un análisis de la ciencia, y los filósofos comenzaron a buscar esquemas que sirvieran para entenderla.

Podemos observar un desarrollo histórico de tres etapas principales:

1) Período clásico, fundacional, que se mantuvo por aproximadamente dos décadas y que se conoce como la *Concepción Heredada* (Carnap, Reichenbach, Popper, Hempel, Nagel, etc.).

2) Segunda etapa o período historicista que se inicia en los sesenta y se establece fuertemente en el pensamiento filosófico

hasta los 80 (Hanson, Kuhn, Lakatos, Feyerabend, etc.).

3) Período semanticista, que se solapa con el historicismo en los 70 y se extiende hasta nuestros días.

Los elementos que caracterizan a esta disciplina son su objeto: la ciencia y cómo adhieren las distintas corrientes a una determinada concepción de la naturaleza y estructura de las teorías científicas; por lo tanto, podemos decir que:

- el primer período privilegiará la concepción axiomática, es decir, las teorías como *sistemas axiomáticos empíricamente interpretados*,

- en el período historicista, las teorías serán *proyectos de investigación* y

- la concepción semántica examinará las teorías como *entidades modeloteóricas*.

En cualquier estudio de iniciación de investigación científica, las dos primeras escuelas son familiares por sus representantes filosóficos y porque presentaron las bases para pensar la ciencia y discutir sus principios. Además aportaron un vocabulario significativo, por lo que podemos definir la Concepción Heredada como *clásica*, con su planteamiento metateórico general acerca de que las teorías debían representar “conjuntos de enunciados organizados deductiva o axiomáticamente”. Las leyes eran los axiomas, elementos esenciales y necesarios para la formulación metateórica, mientras que los modelos teóricos no tenían mayor importancia dentro de esta escuela.^{6,7} El esfuerzo fundacional de este grupo heterogéneo de pensadores era delimitar qué es ciencia y separar el conocimiento científico del conocimiento especulativo a través de lo que puede resumirse en los siguientes postulados: *verificación* (respaldada por el experimento, pero dependiente de este; si los datos experimentales son confusos, se eliminan); *observación rigurosa* a través de los sentidos; *los hechos* no son los principios de la Naturaleza; *la explicación* es una descripción de los



hechos pero no aporta respuestas; *la realidad* es lo que se observa; para toda otra *entidad no observable*, las explicaciones son dudosas o irracionales; a partir de estos postulados todo lo demás no es científico y se trata de metafísica.^{6,7}

Sus representantes estaban convencidos de la unidad de la ciencia y de que su evolución era acumulativa y lineal. Entre ellos se encontraban Carnap, Reichenbach, Popper, Hempel, Nagel, etc., quienes defendían que las entidades existen por fuera del observador.

Cuando en la década de 1960 aparecen los filósofos *historicistas* de la ciencia, introdujeron otras nociones contra ese concepto clásico de teoría, entre ellos *patrón de descubrimiento* (Hanson), *paradigma* o *ideal de orden natural* (Toulmin), *paradigma* o *matriz-disciplinaria* (Kuhn), *programa de investigación* (Lakatos) o *tradición de investigación* (Laudan) con un cambio en la definición de las *leyes científicas*.⁷

La ruptura de la convicción de unidad y acumulación lineal del conocimiento científico que impulsó Kuhn recibió drásticas críticas por provocar “un proceso de deslegitimación del conocimiento científico objetivo” y abrir las puertas “a una larga serie de excesos relativistas en el tratamiento filosófico de la ciencia”.⁸

La tercera línea es contemporánea, comenzó en los años setenta del siglo pasado y sus promotores fueron Kitcher, Hacking, Ackermann, Hull, Thagard, Churchland, Boyd, Suppes, Van Fraassen, Giere, Suppe, Sneed, Stegmüller, Moulines, Balzer, y en el ámbito argentino C. Lorenzano. Estos filósofos de la ciencia inauguraron la escuela semanticista, una familia de posturas que difieren de la concepción heredada o clásica, que pasa a ser denominada sintáctica (por considerar la teoría como conjunto de enunciados entre otras cosas) porque para esta corriente “presentar una teoría es presentar una clase de modelos”. Este modelo es definido informal y

mínimamente como un sistema o estructura que pretende representar sin mucha pretensión, aproximadamente, un “trozo de la realidad”. Esa configuración o estructura o modelo está formada por entidades de diverso tipo que permiten hacer afirmaciones con sentido dentro de dicho sistema, que a su vez pasan a ser consideradas verdaderas, siempre dentro de dicho modelo.⁷

Las tres corrientes filosóficas para analizar la ciencia pueden rechazarse, pero merece atención el objetivo al que orientan sus esfuerzos: su interés por organizar las teorías y ver su evolución, cambios y rupturas, y que pueden ser útiles en la práctica del científico para entender con qué teoría discute o qué teoría defiende. Visto así, el objetivo práctico de la epistemología es el de organizar la red teórica y, por lo tanto, en este trabajo se considera la opción semántica la adecuada para la visualización del entramado teórico donde una teoría pretende decir algo sobre una parte del mundo y puede contener elementos compartidos con otras y, por lo tanto, lo importante de una teoría es lo que dice, y no cómo lo dice; *es el modelo que utiliza* y no el lenguaje; *son los conjuntos o familias de modelos* y no los axiomas, *por eso la concepción semántica sostiene que representar una teoría es presentar una familia de modelos y que cada uno contiene una serie de afirmaciones que también son verdaderas dentro de dicha red teórica*.

La otra función de las teorías es que, si dicen algo de la realidad, puedan ser comprobadas con fenómenos empíricos, y la semántica estructuralista lo expresa cuando dice con prudencia, que el modelo teórico “aplica bien” o “da cuenta de” la porción de la realidad a la que se superpone. Otra ventaja que ofrece es que los datos surgidos de una aplicación práctica son considerados *aprobables* porque no alteran la teoría en caso de una contrastación negativa en la realidad, y que si esto ocurre, serán los datos los que deberán ser revisados.

El semanticismo tiene distintos aspectos y desarrollos, entre ellos el *estructuralismo semántico* que, además de decir algo del producto de las ciencias, ejemplificado en las teorías, pretende incluir el proceso de producción científico, los métodos y aplicaciones pragmáticas de la comunidad científica, evoluciones históricas y otros asuntos relacionados, para un mejor entendimiento interno y externo de la labor científica.⁷

De esta intención del semanticismo se desprende la identificación con el historicismo de Kuhn y que el mismo autor reconoció oportunamente. Por otro lado, a los fines de este trabajo, de la discusión kuhniana con la versión clásica se considera la utilidad de la postura de este autor contra el error de interpretar que la actualidad de una ciencia es el producto acumulativo y lineal y que debemos rescatar en cambio las variaciones y rupturas, las ideas que quedaron marginadas en algún momento y que después fueron retomadas y esto se hace posible con un análisis histórico. Y también la importancia del conjunto de científicos como el actor-productor y no solamente las figuras descollantes, que tienen su valor, pero que eclipsan muchas veces la labor silenciosa de otros estudiosos.

Más allá de las posiciones a veces antagónicas de las tres escuelas de análisis, y de las diferencias remarcadas con la precedente de cada una, tiene que reconocerse que la concepción heredada marcó indudablemente una agenda de temas sobre la filosofía de la ciencia y lo correcto sería decir que la siguiente generación de filósofos profundizó ese temario⁷ y quizá lo correcto es decir “recuperaron” porque es un ejemplo para entender mejor que las ideas no se pierden sino se mantienen hasta que alguien con nuevas herramientas las reconfigura.

En la ciencias de la Salud entendidas actualmente como el conjunto desagregado de disciplinas que refieren a la atención de la salud de los sujetos y de las comunidades en general, tanto orgánica como socialmente,

podemos destacar aquellas que como la medicina, la odontología, la kinesiología, tienen un desarrollo particular en relación con la vinculación entre la teoría (formalización de ideas) y la práctica propiamente dicha. De allí que a la primera se la define como técnica⁶ carente de teorías y, por lo tanto, recibe la crítica de quienes consideran que una ciencia tiene como función producirlas.⁷

C. Lorenzano⁶ analizó cómo la lectura de libros de texto de medicina es incomprendible para los estudios epistémicos y requiere pericia en esos textos para encontrar las teorías como producto del trabajo científico, aunque este existió y se desarrolló históricamente. En la realidad, de acuerdo con el autor, la literatura de artículos de investigación básica de la medicina (ejemplo del autor) como lo hacen otras ciencias, queda a distancia de la práctica habitual de la actividad clínica. Y en los libros de texto se resumen las conclusiones sobre las preguntas-guías de estas disciplinas: ¿Qué es la enfermedad? ¿Cómo se enferma? ¿Cómo se cura la enfermedad? En estos libros, al decir del autor, se presentan los *ejemplares* (Kuhn) que permiten la transmisión de conocimientos al estudiante de la disciplina orientándolo para la formación práctica y de investigación a través de nociones comunes asociadas a la realidad (objetivo siempre presente en estas disciplinas). Esta discusión a nivel epistemológico se manifiesta en la dicotomía *realismo/antirrealismo* y en la relación con el *experimento*, con la salvedad de que el experimento no se tiene que confundir con experiencia o diseño experimental.

Este elemento también fue abordado por los filósofos de la ciencia y epistemólogos, y en forma reciente se pueden mencionar las investigaciones de I. Hacking (1936- presente) que, si bien difiere de Kuhn, permite aceptar en la vertiente historicista kuhniana su perfil realista (aunque sus críticos lo tilden de nominalista). El realismo al que refiere Hacking es el compromiso con la realidad que se tenga al realizar un experimento, es decir, la realidad



independientemente de la teoría con la que se estudia; para este autor, la ciencia realmente busca con la formulación adecuada de las teorías acercarse a la verdad y el conocimiento de las entidades del universo,⁸ aunque en esto Kuhn sostenía que la ciencia no es teleológica pero se aleja de la ignorancia.

Desde estas posturas epistemológicas se considera conveniente entonces para el análisis que se va a desarrollar, la hipótesis de aceptar que los osteocitos, los osteoblastos y osteoclastos, siempre existieron y que las formulaciones teóricas utilizadas fueron acercándose a estas entidades. Esto hace del osteólogo un sujeto epistémico que puede comprobar la validez de su conocimiento a través de su ejercicio práctico y, por lo tanto, un realista epistémico que puede acceder al mundo cognoscible, de hechos, que aprendió a conocer lo suficientemente como para interactuar con él e incrementa ese conocimiento por las modificaciones que puede imprimirle, en nuestro caso desde la investigación experimental.⁶ Los medios e instrumentos utilizados también deben ser considerados en relación con el experimento, que –como observamos– es otra entidad que es constante en las escuelas epistemológicas nombradas, sea rechazándolo o aceptándolo con un papel principal y que, en este trabajo comunicativo, tendrá por momentos carácter central, pero que por tratarse de producciones históricas no podemos analizar con conceptos actuales aquello que en su momento fue riguroso o novedoso.⁹

El conocimiento del hueso. Forma y estructura interna

Sobre el origen de los huesos partiremos de la cultura griega donde ya figuraban en los poemas homéricos y Platón los describía como duros y sólidos separados por juntas y que los nervios eran los responsables del movimiento en los seres humanos y que estudiarlos era necesario para la armonía y la labor de la ciencia.

Luego, en la escuela de Alejandría existió una excelente colección anatómica debido al aporte de los médicos en los primeros siglos cristianos, a donde Galeno acudió para aprender anatomía y particularmente la osteología, por la gran existencia de muchos esqueletos y huesos.¹⁰ Pero, a diferencia de Platón, Galeno coincidía con Aristóteles y les otorgaba a los huesos un valor residual en la creación del ser humano¹¹ y creía que la curación de una fractura se debía a la acción de los vasos sanguíneos.¹²

Anteriormente, Hipócrates describía que los huesos eran producto de someter la médula al fuego¹¹ y que el callo producido después del rompimiento óseo se debía a esa acción de la médula. Dos explicaciones diferentes que subsistirían durante siglos,¹² porque el estudio de los huesos como en general de toda la anatomía humana estuvo restringido y sujeto a la relación del ser humano con la muerte, individual y comunitariamente por la necesidad de canalizar la emoción irracional sobre ese hecho enigmático, y la respuesta mística que ofrecen las religiones fue muchas veces lo que impidió la profundización del afán de conocimiento más mundano de la ciencia en cada época.¹³

Para J. Dastugue (1910-1996), paleopatólogo, el hallazgo de huesos humanos del Neolítico con roturas cicatrizadas no debe atribuirse a una intervención voluntaria porque existe la posibilidad de que una fractura se resuelva sin intervención externa.¹⁴ La inmovilización de un hueso roto estuvo entre los procedimientos antiguos por observación y repetición azarosa; específicamente en el *Corpus Hippocraticum* se hace mención de estas lesiones.¹⁰

Transcurrirá un milenio hasta que A. Vesalius (1514-1564) inicie el estudio sistemático de los huesos y la anatomía pero sin intentar una respuesta acerca de su formación o creación, y dos siglos después el médico B. Albinus (1617-1770) publicó su obra, que fue cita obligada en su época y fundó un Museo

Anatómico en Leyden adonde acudían los estudiosos y se formaron sus discípulos. Entre quienes lo frecuentaron deben citarse el inglés J. Hunter (1728-1793) y A. Von Haller (1708-1777), este último porque consideraba la necesidad de integración entre anatomía y fisiología y con sus estudios sobre irritabilidad dio lugar al movimiento vitalista del siglo siguiente.¹⁵

En 1689, D. Gagliardi (1660-1735) sostenía que el hueso estaba formado por laminillas, orientación que también continuaron otros experimentadores como C. Havers (1657-1702),¹⁶ que aportó un par de años después la descripción de que los huesos están formados por estructuras laminales fibrosas que rodean un conducto medular central y que no conducían sangre, sino médula. Mientras tanto A. von Leeuwenhoek (1632-1723), reconocido microscopista, observaba en la composición del hueso *corpúsculos óseos*, que describió como “pequeños y apretados” parecidos a glóbulos y *conductillos*, y Albinus pensaba que las trabéculas observadas se deprimían y formaban las láminas del hueso compacto.³

Existían varias hipótesis y estudios que aportaban distintas explicaciones para el hueso compacto y el esponjoso. Pero los dos avances importantes fueron *la experimentación* sobre la formación de hueso posfractura que inició A. de Heyde,¹⁷ médico alemán, en 1684, y, con la utilización de sapos, pronosticaba que la recuperación ósea empezaba con la formación de un hematoma. El otro descubrimiento fue la dinámica del crecimiento óseo con el empleo de un tinte vegetal, la rubia tintorial, *madder* o granza¹¹ de la que se obtenía un colorante rojo característico, llamado *alizarina*.^a

Para algunos autores, J. Hunter fue el creador de la Cirugía Científica y experimental y promotor de que esta disciplina, empírica hasta entonces, fuera universitaria. Durante su época desapareció la figura del cirujano-barbero y comenzaron a crearse instituciones públicas y privadas para la enseñanza de esta especialidad vinculada al conocimiento anatómico. Con la anatomía que aprendió de su hermano, W. Hunter (1718- 1783), John perfeccionó la experiencia adquirida como cirujano militar y que lo llevó a decir que la cirugía restauradora “debía seguir las pautas marcadas por la naturaleza: la cicatrización dependía de una capacidad innata del organismo y la tarea del cirujano sería ayudar a la Naturaleza”. Para eso, los cirujanos debían profundizar en fisiología además de la anatomía, ya que esta era la expresión estática de la actividad funcional. Hunter impulsó la sistematización de la cirugía, reglada y basada en la anatomía humana, la anatomía patológica y la experimentación y, por lo tanto, inspiró múltiples especialidades como la Traumatología y la Ortopedia, entre otras.¹⁸ Realizó injertos y trasplantes de tejidos y publicó una obra sobre *La Historia Natural de los Dientes Humanos* en 1771.

Sobre el crecimiento óseo descubrió que el hueso crecía a lo ancho y a lo largo. Ambos experimentalmente, el primero lo observó en los huesos del lado externo de un cerdo alimentado con rubia tintorial con un color particular. Experimentalmente alimentó a un cerdo con este vegetal (que contiene alizarina) y a otro con alimento común; cuando fueron sacrificados, se repitió la particularidad del crecimiento externo.^b

a. Alizarina: colorante rojo extraído originalmente de las raíces de la planta rubia y, artificialmente, desde 1869. Actualmente designa al colorante sintético obtenido a partir del alquitrán. (<http://tesauros.mecc.es/tesauros/materias/1181679>).

b. El descubrimiento fue atribuido a H. L. Duhamel du Monceau (1700-1782).¹²



La hipótesis de Hunter era que las arterias llevaban nutrientes a la corteza exterior de los huesos y que al mismo tiempo había elementos o *sustancias absorbentes* (osteoclastos) que estrechaban compensatoriamente el interior del hueso para mantener su forma y tamaño regulares; admirablemente, Hunter estaba muy aproximado a las teorías actuales sobre desarrollo óseo.

El segundo proceso de crecimiento, la formación longitudinal por aposición de hueso nuevo en las diáfisis, lo comprobó realizándoles a los huesos de los cerdos dos orificios a determinada distancia con una chapa metálica. Al sacrificarlos, las marcas permanecían a la misma distancia, pero los huesos habían crecido en longitud.

Con estos ensayos y sus conocimientos sobre sangre (descubrió la velocidad de la sedimentación globular) hipotetizó la intervención necesaria de los vasos sanguíneos en la recuperación y el crecimiento óseos, que comenzaría cuando un “coágulo de sangre” atravesaba el hueso remanente, iniciándose el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que facilitarían la aparición de tejido cartilaginoso primero y que se osificaría después.¹⁹

La situación en la primera mitad del siglo XIX con respecto al estudio óseo era aceptar que existía un proceso dinámico de crecimiento del hueso que debía detenerse por algún mecanismo para que los huesos no aumentaran continuamente y también activarse cuando después de una fractura se formaba un callo o cicatrización.

Con la introducción del microscopio, a partir de las observaciones de Leeuwenhoek, se pasó de la hipótesis de conductillos de distinto espesor y láminas a las fibras. Malpighi consideró la idea de una red de fibras donde se depositaba un “jugo óseo” destinado a endurecerse.

Las observaciones dependían de los métodos aplicados a los diversos huesos de animales y seres humanos. El libro de Henle sirve de guía para conocer el nivel de los conoci-

mientos y explica cómo el procedimiento habitual para la microscopía era el desgastado de hueso hasta lograr láminas finas y también la inmersión en agua caliente para desprender las sustancias calcáreas. Algunas veces se optaba por calcinar los huesos y hervirlos; la utilización de potasa y ácido clorhídrico era también una opción para el estudio óseo.³ Aporta para la sistematización, tablas comparativas sobre los minerales que componían el hueso y las proporciones de materia orgánica e inorgánica.

Esta diversidad de formas puede explicarse como la aplicación del método inductivo (concepción clásica) o modelos heurísticos que expresan distintos niveles de compromiso con la realidad (giro kuhniano), para aportar conocimiento a través de la experiencia en ausencia total de certezas.⁹

Es llamativa su descripción de los *corpúsculos óseos* (osteocitos) como “redondos o polígonos; en cuyo caso tienen casi iguales todos sus lados; pero se presentan con más frecuencia (con) la figura ovalada” y nos facilita las tres líneas de pensamiento (o teorías) existentes sobre ellos:

1- Los corpúsculos óseos eran células y la masa fundamental comprendida entre ellos actuaba como sustancia intercelular y los conductillos calcáreos como prolongaciones celulares. El núcleo de la célula desaparecía (¿debido a la acción de los ablandantes de hueso?), aunque a veces se observaban vestigios en el hueso adulto después de extraer la cal con ácido clorhídrico.

2- Los corpúsculos óseos eran núcleos de las *células elementales primitivas* y los conductillos serían prolongaciones nucleares.

3- Los corpúsculos óseos eran las cavidades de células cuyas paredes engrosadas y confusas actuarían de sustancia intercelular y formarían la sustancia fundamental: y los conductillos óseos eran entonces tubos que penetraban las cavidades de las células, conectándolas de modo similar al tejido vegetal.

Sobre esta descripción teórica de Henle merece atención el agregado que, de considerarse la existencia de núcleo celular en los *corpúsculos óseos*, había que pensar si desaparecían por depósito calcáreo de otras capas o se convertían en *cistoblastos en las células engrosadas*, es decir que este autor exponía las dudas sobre que los corpúsculos óseos fueran células o por el contrario que se transformaban en algo así como osteoblastos (que tiempo después fueron reconocidos).

J. E. Purkinje (1787-1869) había comprobado años antes la existencia de los *corpúsculos óseos* y las laminillas de huesos ablandados con ácidos y J. Müller (1801-1858) el mismo año demostró que esas entidades atravesaban los conductos y, por lo tanto, debían incluirse dentro de un mismo sistema; pero de acuerdo con Henle años después continuaban sin poder dar respuesta sobre el papel de estos corpúsculos y su relación con las sales calcáreas.

Hacia 1864, K. Gegenbaur (1826-1903) propone la existencia de células que recibieron su nombre pero que él denominó *osteoblastos*, aunque Müller se oponía a su existencia mientras que L. Stieda (1837-1918), una década después, defendía que los osteoblastos tenían un papel importante en la osteogénesis osteocondral y que a partir de ellos se producía la osteogénesis perióstica.²⁰

Para las décadas finales de ese siglo, las investigaciones de los histólogos, entre otros Virchow y Kölliker, en huesos, músculos y nervios que estudiaban la naturaleza de varios tejidos al mismo tiempo, habían logrado el afianzamiento de la Teoría Celular y se había avanzado en la aceptación de la célula como último elemento anatómico. De esta forma, Kölliker acuñó el término *osteoplasto* o cavidad ósea donde se encuentra la *célula ósea* y que Purkinje también había reconocido,²⁰ pero fue Virchow quien la describió tal cual se ve en su publicación de 1858 y recibió su nombre hasta finales del siglo XIX. Quedó para Kölliker el descubrimiento del *osteoclasto* en 1873.

De la misma forma que Henle sirve de guía y síntesis de la primera mitad de siglo, Cajal²¹ y su obra permiten dar un salto temporal y una visión del nivel de investigaciones de finales de siglo. Sus descripciones merecen ser citadas por la exactitud que aportan sobre los conductos de Havers, su calibre y la presencia de una pequeña arteria y vénula, además de algunos *osteoblastos* periféricos que consideraba restos todavía de la época osteogénica, y hasta diferencia cuatro tipos de laminillas.

Sobre la osteogénesis detalló dos formas: *osificación endocondral*, en la que la formación del hueso va precedida de la absorción del cartílago, y *periostal* a expensas del tejido fibroso y donde no existe trabajo previo demolidor de los osteoclastos y la materia fundamental se deposita en la trama conectiva preexistente.

Es la segunda la que nos interesa y Cajal describe cómo el periostio tiene un área *superficial o fibrosa*, pobre en células y capilares aunque rica en tejido conjuntivo, y otra *profunda u osteogénica*, escasa en fibras pero con muchos “corpúsculos embrionarios” y capilares. En el límite profundo entre ambos se encuentra una línea de osteoblastos, células que emiten prolongaciones “afines” al depósito de sales que –como ocurre con el hueso osteocondral– tenderá a alinearse en forma de paredes que construyen una estructura con espacios que sirven de comunicación al periostio, donde existen capilares y una capa de osteoblastos activos.

Este hueso periostal se une con el endocondral y, de acuerdo con Cajal, mantiene esta estructura “embrionaria” durante cierto tiempo antes de comenzar su *proceso de absorción*.

De los huesos largos describía, en forma similar a Hunter, cómo el conducto medular de la diáfisis se ensanchaba por la acción de los osteoclastos que destruyen la formación endocondral y parte del periostio, *demolición* compensada por la construcción de nuevas capas en la zona osteogénica del periostio y también por las expansiones que “esta membrana”



dirige al espesor del hueso recién formado, y solo las epífisis mantendrán la primitiva osteogénesis endocondral, convertida posteriormente en hueso esponjoso en el adulto.²¹

Cajal consideraba como las pruebas de este proceso de *demolición y reconstrucciones*, los sistemas de Havers incompletos que se observan en los cortes de hueso adulto, donde las laminillas óseas aparecen interrumpidas por el trabajo demoledor o de absorción y la línea de aposición es el contorno del sistema haversiano reciente que reemplaza al parcialmente destruido. Su visión del modelo óseo definitivo es que este proceso ocurre por la colaboración armónica entre dos tipos celulares: los osteoblastos *responsables del material orgánico-calcáreo* y los osteoclastos, que lo retocan o destruyen hasta hacerlo desaparecer definitivamente.

En la etapa madura, el osteoblasto empujado en la materia fundamental, pierde la cualidad secretora y sus cualidades proliferantes, atrofiándose y destruyéndose; serán las células periósticas y medulares las que mantendrán la vitalidad de los huesos y que podrán, en caso de fractura o lesión, reparar el tejido de acuerdo con el mecanismo de la osteogénesis periostal.²¹ Como para otros autores, para Cajal la *célula ósea* (o corpúsculo de Virchow) adulta era un elemento degenerado incapaz de proliferación y tenía mayor importancia la cavidad donde se localizaba. El osteocito será ignorado hasta finales del siglo XX, cuando comiencen las mayores investigaciones sobre su papel activo y representativo en el hueso.

Métodos de estudio histológico óseo según Cajal

A los métodos macroscópicos ya descritos (uso de rubia tintorial/alizarina o por desgaste y posterior coloración) a fines del siglo pueden agregarse los métodos histológicos para microscopia.

Los ablandantes o alterantes continuaron utilizándose en huesos o cartílagos en

distintas etapas de calcificación, y los ácidos preferentemente eran crómico, nítrico, hidróclorhídrico, todos en soluciones acuosas con distintas diluciones, excepto el pícrico que se usaba en solución saturada. La fijación podía ser previa con alcohol o líquido de Müller o con posterioridad para los casos de hueso embrionario o para inclusión en celoidina.

Lo importante era la adecuación de las técnicas a la parte del hueso que se quería estudiar; así existían procedimientos físicos como la calcinación, que consistía en un corte por desgaste posteriormente sometido a una flama que provocaba primero el oscurecimiento del material calcificado y, después, al enfriarse, se blanqueaba. La inclusión en celoidina era preferida a la parafina porque esta le otorgaba al material demasiada consistencia. Para las células óseas de cortes longitudinales en fresco se recomendaba la coloración con verde de metilo; en cambio, los sistemas de Havers y los conductos necesitaban un corte transversal; otros colorantes utilizados eran zafranina, carmines, hematoxilina, etcétera.

El procedimiento por desgaste para microscopia consistía en partir de cortes con sierra de relojero de mediana manipulación, luego se sometían a una piedra arenisca o rueda de vaciador (amoladora de banco) para cortes prolijos de ambos lados y continuaba con distintas piedras finas de afilar mojadas con alcohol, que se pulían y afinaban hasta lograr que fueran transparentes.

Una vez logrado el espesor de 1 mm, se colocaba en alcohol limpio y se dejaba secar. El procedimiento terminaba al colocar el corte en un portaobjetos y, con bálsamo de Canadá y una laminilla fina encima, quedaba listo para su observación microscópica.

En el caso de los dientes, el procedimiento era similar y se acostumbraba que el material se pegara con bálsamo de Canadá a una base de madera para evitar lastimaduras en los dedos del operador.

El procedimiento de desgaste y las soluciones descalcificantes siguen utilizándose

en la actualidad, aunque cayó en desuso la inclusión en celoidina y fue reemplazada por la parafina.

La osteología en el siglo XX

Iniciado el nuevo siglo, el médico J. S. Foote (1851-1925) realizó un extenso trabajo comparativo sobre distintos huesos y especies donde consideraba dos tipos de unidades óseas: las básicas y las diferenciadas. Las primeras incluían la *sustancia ósea propiamente dicha, pasiva, la células óseas u osteocitos, aunque sin esclarecer su función*, y las “otras células” de las que acepta sus actividades “constructivas y destructivas” pero que lo hacen en formas desconocidas. Su trabajo considera indudablemente unidad diferenciada al sistema de Havers como la estructura de referencia característica del hueso, y es la más mencionada –a diferencia de los osteoblastos y osteoclastos, que no son nombrados, y del osteocito que solo se menciona una vez–.²² Durante esa primera mitad de siglo, varios trabajos se plantean la capacidad del osteoblasto para reconstruir hueso, porque –si bien se aceptaba una capacidad migratoria con la aplicación de técnicas vitales como el *azul de tripan*–²³ pudo demostrarse esa característica y las de otros elementos en la reconstrucción ósea.

Así se afianzó la hipótesis de que la sola presencia de osteoblastos no aseguraba la generación de hueso, como observaban los cirujanos desde el siglo anterior aunque coincidían en la importancia de la limpieza total del periostio de las extremidades para asegurar que no hubiera crecimiento óseo posterior y apoyaban lo escrito por Hunter: era imprescindible la presencia de vasos para la producción de *hueso heterotópico*.

Sobre el origen de los osteoblastos se sostenían dos hipótesis: que podían derivarse de los fibroblastos o del sistema retículo-endotelial.²⁴

Ya con el uso de *radiografías* se mantenía el uso de la técnica con rubia tintorial

que permitía observar a simple vista el hueso nuevo de color blanco contrario al hueso viejo teñido de rojo y que proporcionaba una gama entre esos colores para entender las distintas etapas de “modelado óseo” como había descrito Hunter.²⁵

Otra publicación menciona un clásico trabajo del cirujano L. Ollier (1830-1900),²⁶ quien refiere a los estudios de otro cirujano maxilofacial G. Axhausen (1877-1960), donde valora el periostio como tejido esencial productor de hueso, tema que interesaba para los injertos y que dividía a los investigadores, entre los que pensaban que las células óseas trasplantadas vivían y se regeneraban y los que, contrariamente, creían que las células del hueso receptor eran las que activaban el proceso regenerativo y entonces el injerto solo era un andamiaje. Esta diferencia de criterios se hacía notar desde los procesos histológicos que explicaban una u otra teoría y en consecuencia los métodos utilizados: si era la primera opción, el injerto vivo autógeno era lo adecuado; pero, si solo actuaba de andamiaje, entonces se usaba hueso hervido.²⁷

Los estudios prosiguieron activamente hasta que en los 60 se produce un despegue en el conocimiento del hueso, aunque se mantenía el desacuerdo en la comunidad de osteólogos sobre el proceso de modelado óseo y se conservaban como unidad de referencia los sistemas de Havers u osteonas. Este último término apareció como sinónimo del primero pero no se puede precisar cuándo o por qué; en la bibliografía comienza a encontrarse desde los años 30 aproximadamente y puede derivarse de la fisiología, porque se lo considera como la *unidad funcional similar a las nefronas del riñón*. Surge la necesidad de un consenso sobre el tema de los criterios para utilizar, pero debemos recordar que los tipos celulares no concitaban el interés de los investigadores.²⁸ Con la utilización del método de alizarina se sostenía que el hueso era producto de la compactación de láminas endocondrales o del hueso esponjoso.¹⁰



En 1965, H. M. Frost proponía la sistematización de las unidades de trabajo celular para facilitar la comprensión del hueso, que era un sistema más complejo. Creó las UMB o *unidades multicelulares básicas* de remodelación ósea como unidad de determinación del hueso basándose en el comportamiento de sistemas dinámicos que se activaban o detenían, diferentes de los sistemas de Havers u osteonas. Estas microunidades sistémicas celulares estaban conformadas por osteoblastos y otras por osteoclastos, donde la sumatoria es más que la actividad de las partes y que sostuvo durante años por creer que utilizándolas podía explicar la eliminación y mantenimiento de hueso laminar aunque no su generación.²⁹ Contra críticos y escépticos de la aplicación de la matemática en lo que consideraban una *cronología histológica*, Frost prosiguió su trabajo especialmente sobre la modelación ósea como consecuencia de cargas de fuerzas normales o patológicas y en sus publicaciones mantuvo la vigencia de la ley de Wolff de 1892, que relaciona las cargas mecánicas sobre la arquitectura ósea.²⁹

Además, sus reflexiones se orientaban sobre la medicina excesivamente dependiente de las enfermedades como hechos, y su emprendimiento puede compararse al de sus antecesores porque intentó aplicar bases teóricas y filosóficas. Sus aportes a la clínica también merecen atención porque por primera vez utilizó *tetraciclinas* en 1960, al suministrar a los pacientes dosis de este fármaco que se podía aplicar en forma segura a los seres humanos para luego de 2 semanas realizar biopsias y observar los efectos de enfermedades metabólicas óseas desde su dinámica, otorgándole otra utilidad a la histomorfometría.³⁰

Ese período cambió la definición de qué es hueso, y se tomó conciencia de que no alcanzaba con la mensuración macroscópica; se comenzó a trabajar con su estructura interna en la investigación básica³¹ pero también aplicada, centrándose en el interés sobre qué

agentes activaban o impedían la cascada de acontecimientos que todos intuían y que tenía por producto final la formación ósea.³²

Teoría histológica del hueso versión semántica estructuralista

Podemos decir que se necesita una forma de organizar todas las teorías e hipótesis presentadas hasta aquí, desde las primeras que se mantuvieron durante largo tiempo hasta las de reciente exposición.

Con la semántica estructuralista se pretende esquematizar algunas de estas teorías y dar un ejemplo de cómo funcionaría una red teórica.

Para iniciar el análisis, tenemos que establecer un principio general desde la versión histórica o un *explicatum* desde la versión neopositivista de hueso.

El *explicatum* es la elucidación o conceptualización más exacta de un *explicandum*, que son las premisas observables que nos permiten llegar a una conclusión.

En nuestro caso expresaremos que –como hueso– entenderemos los siguientes componentes:

Explicandum

- 1- Orgánico que aportan las células: osteoblasto, osteoclasto y osteocito.
- 2- Inorgánico que aportan las sales a la matriz intercelular.

Explicatum

Todos los huesos tienen componentes orgánicos/celulares e inorgánicos.

Esta forma de expresar qué es hueso puede tener variantes que cambien los componentes o los procesos de intervención entre dichos componentes, pero la idea desde la semántica es que se pueda expresar en una familia de modelos y, a su vez, las teorías que no comparten esta conceptualización puedan también ser reconocidas de tal forma de armar una red teórica.³³

Así, diremos que el término *hueso* es descriptivo y determina el Dominio de todos los vertebrados (V) y la función interpretación que utilizaremos será H que determina un subconjunto de V con la propiedad constante H que es “ser hueso”.

Se debe aclarar que al determinar el conjunto de vertebrados V puede objetarse que hay vertebrados no celulares, por ejemplo desde la paleontología subsisten las discusiones sobre el rol de la aspidina³⁴ y los vertebrados no celulares; en ese caso puede haber otro subconjunto derivado de V , que podríamos llamar A con otra propiedad constante.

Esto es así porque el semanticismo se aleja de la idea de que los enunciados son la teoría y, en cambio, permite que el conjunto de vertebrados V incluya otra teoría sobre los vertebrados que no son celulares.

El término hueso es no teórico para varias teorías actuales porque existe previamente a su formulación, y en el caso que mostraremos es la teoría de proteínas morfogenéticas óseas (BMP) de Urist, porque en este trabajo puntualmente se considera que esta familia de proteínas realiza la modulación y diferenciación de las células mesenquimales del músculo en células óseas y en la médula ósea.⁵

Para este caso, el término propio de la actual Teoría Ósea (TO) es: *estructura*, o lo que es lo mismo considerar a la estructura como aquello que define a todos los vertebrados. Y “hueso” pasa a ser un concepto de “segundo grado” con su definición implícita, esto es, la conjunción de axiomas que se convierte en una forma proposicional de lo que puede decirse que define explícitamente el concepto de hueso para esta Teoría Ósea (TO), es decir:

1- Orgánico que aportan las células: osteoblasto, osteoclasto y osteocito.

2- Inorgánico que aportan las sales a la matriz intercelular.

Este concepto de segundo orden “ser hueso” o definición implícita (Frege)³⁵ sirve de introducción a un predicado conjuntista que,

en esencia, es un “predicado tal”, es una manera específica de definir una clase de modelos de acuerdo con P. Suppes.³⁵

Ahora bien, el término “teoría científica” es polisémico, implica distintos significados: a veces puede ser una ley o una hipótesis y lo que propone en realidad quiere decir es “elementos teóricos”, por lo tanto, ese será el término equivalente a utilizar desde el semanticismo.⁷

Entonces diremos que:

$$T (\text{elemento teórico o teoría}) = (K, I)$$

donde K es el núcleo teórico:

$$K = (Mp, M, Mpp, C, L)$$

Y las aplicaciones propuestas o intencionales Mpp están incluidas en I :

-Los Modelos Potenciales Parciales (Mpp) son los Modelos Potenciales (Mp) *sin los términos teóricos propios*, en nuestro caso TO o, lo que es lo mismo, *sin “estructura”*: puede incluirse aquí *calcificaciones aleatorias*.

-Y los Modelos Potenciales (Mp) *son todos aquellos que cumplen con la tipificación del predicado conjuntista* de TO , es decir “hueso”, donde pueden incluirse todas las osificaciones, no necesariamente las normales, incluidas las heterotópicas.

-Finalmente, las Aplicaciones Intencionales (I) son los modelos actuales, en nuestro caso de TO : la Teoría Morfogenética – BMP

-La condición de ligadura (C) de una teoría determina algún subconjunto específico de los modelos potenciales parciales o Mpp .

En este caso se considera la condición de ligadura global “estructura” (que define las condiciones para *hueso para esta teoría*) que es propia de la TO que se presenta.

Aquí deberíamos considerar otras teorías como la que se sostuvo durante siglos para el



mecanismo de la osteogénesis, la Teoría Metaplásica, que consistía en suponer el cambio de osteoblastos a fibroblastos,³⁶ o la hipótesis del FTF (factor de transformación fibroblástico), que consiste en sugerir que las células mesenquimales a través del FTF cambian a fibroblasto y después a osteoblasto, algo que Urist⁵ no observó porque aparecen nuevas células metaplásicas con capacidad osteogénica; entonces en nuestro caso no serían Mpp (modelo potencial parcial) para TO.

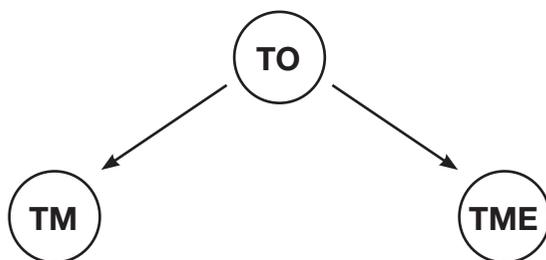
En todo caso, pertenecería a la teoría sugerida por H. Frost²⁹ basada en BMU y la de los mecanoestatos, aunque su postulación se inscriba dentro de una teoría de sistemas.

Y por último, los vínculos interteóricos (L) que vinculan la TO con otras teorías: en este caso *proteína* es término no teórico de la TO que lo toma prestado de la Bioquímica.

La Teoría Morfogenética-BMP propuesta quedaría expresada del siguiente modo:

TM (teoría morfogenética) = (TO, BMP)

Y la red teórica podría ser:



Las redes teóricas en el estructuralismo semiótico no son definitivas, son una representación del momento y pueden adquirir formas variadas y también cambiar de acuerdo con los avances científicos.

A modo de cierre

La epistemología tiene por objetivo analítico exponer la actividad científica; luego están sus propias discusiones acerca de cómo hacerlo y de donde se derivan las escuelas modernas mencionadas, pero, a los fines del científico de laboratorio, la utilidad que aporta es tener herramientas teóricas para expresar y sintetizar su trabajo para una mejor presentación.

Este análisis epistemológico pretendió acercar explicaciones de las teorías en forma organizada para entender mejor a qué nivel o con qué presunciones anteriores se discutió; qué importancia o huella dejaron esas ideas o teorías, muchas de las cuales tuvieron vigencia durante siglos e incluso algunas continúan como referencia para las teorías actuales.

Indudablemente, tomar como pregunta orientativa la osteogénesis y el descubrimiento de las proteínas BMP dejan al científico actual con el cuadro incompleto de cómo estas proteínas hoy no solo están insertas dentro de una superfamilia de proteínas, la TGF (*transforming growth factor*) de las cuales la TGF- β son las más conocidas en los laboratorios actuales, sino que hasta pueden formar parte de su subdivisión.³⁷

El desarrollo de los experimentos y la búsqueda de este factor de crecimiento surgió en los años 70, con posterioridad a la aparición de las BMP, y se debió a la hipótesis original de *oncogén* que habían postulado G. Todaro (1937-presente) y R. Huebner (1914-1998) y que finalmente condujeron a las primeras publicaciones de este factor distinto del producido por los oncogenes y que desde entonces generó multiplicidad de investigaciones, porque puede actuar en crecimientos positivos o negativos para la supervivencia tisular.³⁸ Por otro lado, la diferenciación entre TGF- α y TGF- β de acuerdo con Moses³⁸ se debió a que el Dr. Todaro insistió en que el primer grupo pertenecía a factores tumorales, mientras que los segundos se encontrarían en los tejidos normales.

Por esto es que queda comprobada, en principio, la postulación que hace C. Lorenzano alineado con Kuhn, en relación con los libros de texto para la enseñanza actuales y su relación con la formación científica.⁶

Pero el cuadro continuaría aún inacabado si no se mencionan las proteínas SMAD, donde en principio la “S” correspondería a *small* y “MAD” a *Mothers Against Decantaplegic homolog*, porque los primeros estudios se realizaron en moscas con una proteína homóloga a la BMP humana y también para diferenciarlas de las SMAD-box, que son factores de transcripción³⁹ cuando el papel de las SMAD es de relación necesaria como mediador intracelular entre las TGF- β y BMP como lo demuestran los estudios actuales.³⁷

Desde una orientación pedagógica y de la práctica didáctica, este vínculo se muestra al igual que en un artículo o un libro de texto académico: gráficamente y las notas complementarias darían la idea que la TGF- β contiene a las BMP y que entre ambas es necesaria la intervención de las SMAD; por otro lado, un trabajo historiográfico profundo exhibiría que la relación cronológica de sus respectivos descubrimientos no ocurrió de esa forma. La epistemología de la ciencia entonces puede intervenir para organizar y presentar de una forma lo más adecuada posible este desarrollo singular, de allí que nuestro ejemplo analizado de proteínas BMP con su valor para la osteogénesis, modelizado dentro del semanticismo estructural, permite interactuar con otros modelos⁴⁰ por construir además de este caso utilizado de TGF- β y SMAD y sus

múltiples variantes y así formar una red teórica sin perjuicio de la cronología con la que se constituyeron ni de las relaciones conocidas actualmente y que, en la medida en que continúen las investigaciones, pueden modificarse. A la manera kuhniana sería el *puzzle* al que el análisis epistemológico invita a sumar.

La osteología comenzó hace siglos a estudiarse y muchas de esas intervenciones siguen vigentes; sin duda el despegue en el siglo XX fue extraordinario, pero debemos considerar la conveniencia que ofrece la epistemología actual como un ejercicio para pensar –en un siglo XXI dinámico– las teorías osteológicas pasadas, presentes y futuras desde un aspecto humano: la razón. Porque el trabajo de laboratorio experimental actual, aunque a veces alejado de la clínica, se humaniza también desde la capacidad humana de quienes lo practican más allá de las tecnologías en la búsqueda de la episteme.

Agradecimiento: Al cumplirse 200 años de la creación de la Universidad de Buenos Aires, un recuerdo para quienes trabajaron incansablemente por la la histología y patología ósea desde sus aulas, los Dres. Eduardo Santini Araujo y Rómulo Cabrini, y un afectuoso reconocimiento al personal No Docente de la Facultad de Odontología.

Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: octubre 2020

Aceptado: mayo 2021



Referencias

1. García de Lucas F. Regeneración ósea en un defecto diafisario bajo la influencia de biomateriales y BMP. *Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid*, 1994.
2. Forriol F. Los sustitutos óseos y sus posibilidades. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2005;1:82-3.
3. Henle J. Tratado Completo de Anatomía General o Historia de los tejidos y de la composición química del cuerpo humano. *La Biblioteca Escogida de Medicina y Cirugía*. Tomo IV. 1843:403-20.
4. Bonewald LF. El osteocito asombroso. *J Bone Miner Res* 2011;26(2):229-38.
5. Urist MR, Strates BS. El clásico: proteína morfogenética ósea. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(12):3051-62.
6. Lorenzano C. Filosofía de la medicina: epistemología del conocimiento médico; e-book. *Editor César Lorenzano*. 2014
7. Lorenzano P. Semántica. *Universidad de Tres de Febrero (Argentina)*, 2018.
8. Suárez M. Hacking Kuhn. *Revista de Filosofía* 2003;28(2):261-84.
9. Kuhn T. La estructura de las revoluciones científicas. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica; 1971.
10. Laín Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1978.
11. Enlow DH. A study of the post-natal growth and remodeling of bone. *Am J Anat* 1962; 110:79-101.
12. Peltier LF. Fractures: a history and iconography of their treatment. *Norman Orthopaedic Series 1, Norman Surgery Series 3*. San Francisco, 1990.
13. Bruesch SR. Reviewed Work: Human Dissection, Its Drama and Struggle by Lassek A.M. *Bulletin of the History of Medicine* 1959; 33(3):279-81.
14. Martínez Martín AF. Huellas óseas de prácticas médicas neolíticas. *El diario de Salud* 2019.
15. Florián Díaz, ME. Panorama histórico de la anatomía. *Universidad FASTA. Facultad de Ciencias Médicas*, 2017.
16. Roche B. Who's who in orthopedics. *BMJ* 2005.
17. leensonleeuwenhoek.net/content/antoinius-de-heyde
18. Peral Martínez IM, Ramírez M. John Hunter, el Shakespeare de la Medicina (1728-1793). *Revista Reduca* 2014;6(4).
19. Aziz Jacobo J, Camacho Galindo J, Fernández Vázquez JM. John Hunter. El primer investigador en ortopedia. *Acta Ortopédica Mexicana* 2006;20(2):85-7.
20. García Solá E. Examen crítico de las teorías histogénicas dominantes. *Real Academia Nac. de Medicina*, 1883.
21. Ramón y Cajal S. Elementos histología normal y de técnica micrográfica para uso de estudiantes. 2.ª edición. Madrid: Editorial y Librería Moya; 1897.
22. Foote JD. A contribution to the comparative histology of the femur. *Smithsonian Contributions to Knowledge* 1916;35(3).
23. Shipley G, Macklin C. The demonstration of centers of osteoblastic activity through the use of vital dyes of the benzidene series. *Anat Rec Phila* 1916.
24. Keith A. Concerniente al origen y naturaleza de los osteoblastos. *Actas de la Royal Society of Medicine* 1927;21(2):301-8.
25. Payton CG. The growth in length of the long bones in the madder-fed pig. *J Anat* 1932;66 (Pt 3):414-25.
26. Ollier L. Traité Experimental et Clinique de la régénération des os. *L'école de Médecine* 1867.
27. Mayer L. Further studies in osteogenesis. *Annals of Surgery* 1919;69.
28. Smith JW. Collagen fibre patterns in mammalian bone. *J Anat* 1960;94(Part 3).
29. Frost HM. Bone's Mechanostat: A 2003 Update. *The Anatomical Record Part A* 2003; 275A:1081-101.
30. Turner C, Burr D, Jee WS, Smith S, et al. Tribute to Harold M. Frost M.D. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2004;4(4):347-56.
31. Hoyte DA. Alizarin as an indicator of bone growth. *J Anat* 1960;94(Pt 3):432-42.

32. Dudley HR, Spiro D. La fina estructura de las células óseas. *J Biophys Biochem Cytol* 1961;11(3):627-49.
33. Balzer W, Moulines CW, Sneed JD. Una arquitectura para la ciencia. El programa estructuralista. Quilmes (Pcia. de Buenos Aires): Editorial Universidad Nacional de Quilmes; 2014.
34. Keating J. The nature of aspidin and the evolutionary origin of bone. *Ecology of Nature and Evolution* 2018;2(9):1501-6.
35. Moulines CU. Ontosemántica de las teorías. *Teorema: Revista internacional de filosofía* 1980;10(1).
36. Murray SS, Brochmann Murray EJ, Wang JC, Duarte ME. The history and histology of bone morphogenetic protein. *Histol Histopathol* 2016.
37. Rahman MS, Akhtar N, Jamil HM, Banik RS, Asaduzzaman SM. TGF- β /BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation. *Bone Res* 2015.
38. Moses HL, Roberts AB, Derynck R. The discovery and early days of TGF- β : A historical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016.
39. Savage C, Das P, Finelli AL, Townsend SR, Sun C, Baird SE, Padgett RW. Caenorhabditis elegans genes sma-2, sma-3, and sma-4 define a conserved family of transforming growth factor 3 pathway component. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:790-4.
40. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3 (Suppl 3):S131-9.