

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

SILICIO (Si)

por

J.M. de Gandarias, F.J. Goirieta de Gandarias, C.E. Sánchez, M. Barranquero y E.N. Sabino

2006



MMVI

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS: MONOGRAFÍAS

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



SILICIO (Si)

JM DE GANDARIAS, FJ Goiriena de Gandarias, CE Sánchez, M Barranquero y E SABINO

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS DE INTERÉS

A. *El silicio en tejidos, articulaciones, huesos y faneras*

B. *Silicateína alfa en esponjas*

III. INTERRELACIÓN SÍLICE-CARBOHIDRATOS

A. *Materiales híbridos Silicio-carbohidratos*

A1. *Polímeros y oligómeros*

A2. *Pequeñas moléculas: complejos hipervalentes*

A3. *Hidroxilación enzimática: carbohidratos nacientes*

A4. *El silicio inorgánico en el sistema Schüssler*

A5. *El silicio orgánico*

IV. CONTENIDO DE SILICIO Y REQUERIMIENTOS

V. HOMEOSTASIS DEL SILICIO

A. *Absorción digestiva*

A1. *Silicio: Captación gastrointestinal de ácido silícico y su excreción renal en humanos*

A2. *Formación inducida de fosfato cálcico in vivo por preparados de sílica sol-gel*

A3. *Importancia de la cerveza sobre bebedores sanos*

A4. *Los oligómeros de silicio, pero no sus monómeros, impiden la absorción de aluminio en humanos*

B. *Circulación, distribución y depósito*

C. *Excreción del silicio*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA DEL SILICIO. SINERGISMO F-Si Y ACCIÓN CONFLUYENTE CON Ca-P

- A. *Silicio (Si) y germanio (Ge), parcialmente reemplazables en la mineralización ósea*
 - A1. *La ingestión de silicio incrementa la densidad ósea en humanos*
 - A2. *Los suplementos de silicio incrementan sus concentraciones en plasma y leche de yegua; y de sus crías*
- B. *Transmutación del silicio en calcio*
- C. *Silicio en huesos y articulaciones*
- D. *Silicio y salud cardiovascular*
- E. *El silicio y el tejido conjuntivo*

VII. COLÁGENO(S)

- A. *Procolágeno: el silicio propicia las operaciones intracelulares de hidroxilación y glicosilación*
 - A1. *Hidroxilación. Interrelación Si-Cu-Ca-Fe-ascorbato*
- B. *Glicosilación. Interacción procolágeno-proteoglicanos*
- C. *Paso de procolágeno a tropocolágeno*
- D. *Tropocolágeno*
- E. *Constitución definitiva del colágeno*

VIII. ELASTINA

IX. SILICIO Y OSTEOGÉNESIS

X. DEFICIENCIA EN SILICIO

- A. *Aporte combinado de silicio*

XI. TOXICIDAD

- A. *Enfermedades pulmonares intersticiales crónicas difusas: neumoconiosis y silicosis*
 - A1. *Neumoconiosis*
 - A2. *Silicosis*
 - A2a. *Etiología y patogenia*
 - A2b. *Anatomía patológica. El nódulo silicótico*
 - A2c. *Forma cristalina de sílice*
 - A2d. *Tipos de silicosis más frecuentes*

XII. BIBLIOGRAFÍA

I.— INTRODUCCIÓN

El silicio es, tras el oxígeno, el segundo elemento componente más abundante-distribuido en la naturaleza (v. ap. **II**); donde opera como un oligoelemento esencial tanto para los microorganismos como para plantas y animales superiores.

Y asimismo constituye, el tercer componente mineral como oligoelemento del organismo humano, asociado principalmente al tejido conjuntivo, considerándolo fundamental para la formación y mantenimiento normal de huesos, vasos sanguíneos, estructuras nerviosas y piel, donde desempeña un activo *rol* metabólico activando la **biosíntesis de colágeno, elastina y glicosaminoglucanos**.

Pero, sobre todo el **Si** representa además, un extraordinario componente estructural de espongiarios, diatomeas y esponjas... Abunda también en las aguas duras y salobres (Farmer, **1986**), así como en el reino vegetal, particularmente en forrajes, hierbas, hojas, tallos raíces. El silicio en forma de dióxido silícico (SiO_2), desempeña misiones relevantes en la naturaleza (Tanaka y Kawamoto, **1994**; Exley, **1998**; Morse, **1999**). No obstante, Carlisle (**1984**) defendió su esencialidad en nuestra especie, al detectar que su contenido en la piel y paredes vasculares disminuye significativamente con el avance de la edad, por lo que en la actualidad viene afianzándose la idea de que el **Si** junto con *el ácido ascórbico* (vit. **C**), *calcio, cobre y hierro, contribuyen decisivamente a la salvaguarda de la arquitectura y elasticidad del tejido conjuntivo*.

Su cualidad de **oligoelemento** esencial (*essential trace element*) resulta significativa para el desarrollo y crecimiento de la rata (Schwartz y Milne, **1972**); y del pollo (Carlisle, **1972**). Experimentalmente, la restricción de silicio en la dieta de ratas (Sprague-Dawley) causa un notable descenso en las concentraciones de calcio y magnesio en los huesos de estos animales (Seaborn, Nielsen, **2002**).

Por otra parte, se atribuye al silicio un efecto preventivo-protector contra la **aterosclerosis, ateromatosis, osteoporosis** y procesos de envejecimiento, lo que en gran parte se atribuye al efecto selectivo que este oligoelemento (Anke, **1984**), despliega en la biosíntesis de mucopolisacáridos y colágeno componentes del tejido conjuntivo.

Anke (**1984**) también apreció el rol protector del silicio frente a la aterosclerosis y procesos de envejecimiento en conejos, atribuyéndose tal beneficio al efecto positivo que este oligoelemento despliega en la síntesis y organización estructural de las **fibras de elastina** componentes de las paredes vasculares. Sin embargo, los intentos de extrapolar tales efectos beneficiosos del **Si** en humanos y mamíferos superiores continúan siendo discutibles, pues no ha podido comprobarse plenamente hasta el presente que sea un oligoelemento nutritivo biológico esencial. No obstante, Carlisle (**1984**) defendió su esencialidad en nuestra especie, al detectar que su contenido en la piel y paredes vasculares disminuye significativamente con el avance de la edad, por lo que en la actualidad viene afianzándose la idea de que el **Si** junto con *el ácido ascórbico* (vit. **C**), *calcio, cobre y hierro, contribuyen decisivamente a la salvaguarda de la arquitectura y elasticidad del tejido conjuntivo*.

Por su parte, la restricción de **Si** en la dieta de ratas Sprague-Dawley genera crecimiento óseo defectuoso y errónea formación del cartílago articular, debido tanto a un notable descenso en las concentraciones de calcio y magnesio de sus huesos (fémur), vértebras y heridas, como a la escasez del colágeno e hidroxiprolina, en ciertas etapas del desarrollo de dichos animales (Le Magazine, **2003**).

Los datos precitados junto con otros muchos sobre moléculas responsables de la *biomineralización* del silicio (Tanaka y Kawamoto, **1999**; Potera, **2001**) han contribuido a gestar un área de investigación interdisciplinaria entre **biotecnología**, química del silicio y ciencias de la salud (Bond y McAuliffe, **2000**), abocando al estudio de cómo cursa el procesamiento del silicio en la biosfera; y hasta la importancia que alcanza la formación enzimática entre enlaces silicio-carbono. (v. ap. **III**)

Mas, pese a los importantes datos relevantes recién descubiertos, lo más conocido, destacado y difundido del silicio en humanos continúa siendo su **toxicidad**, sobre todo por su condición de agente responsable de la **silicosis**, enfermedad de carácter fibrosante que afecta a mineros y otros grupos expuestos por largo tiempo a la inhalación de polvo rico en **silíce** (v. aps. **II** y **XI**). En cuanto a su nocividad en animales destacan los **cálculos renales**, frecuentes en rumiantes (bovinos, ovinos, caprinos, ...), ya que son los seres que contraen más riesgo a este respecto al pastar y/o consumir hierbas y forrajes, nacidos en terrenos ricos en silicio.

II.— DATOS DE INTERÉS

El silicio, **Si**, fue aislado por primera vez, por el químico sueco **Jöns Jakob BERZELIUS** (**1779-1848**).

El silicio, está clasificado como **metaloides**, con: **número atómico 14**; **peso atómico, 14**; **punto de fusión, 1410 °C**; punto de ebullición **2355 °C**; número de **protones/electrones 14**; **número de neutrones, 14**; **estructura cristalina, cúbica**.

Isótopos estables: ^{28}Si ; ^{29}Si ; ^{30}Si .

El contenido total de silicio (**CTSi**) del cuerpo humano asciende hasta máximos de **6-8** mg por **100** g, formando parte de glicoproteínas (*mucopolisacáridos*), componentes de sus principales compuestos estructurales, predominando mayoritariamente en el tejido conjuntivo de tráquea, aorta, piel, tendones, ... a los que presta su característica resistencia mecánica.

El silicio existe en la naturaleza como: **silíce** inorgánica o cristalina (**SiO₂**), de la que una forma pura, cristalina y característica es el **cuarzo**, el mineral más abundante de la **corteza terrestre**, cuyos ejemplos más corrientes son: granito, feldespato, mica y arena;

Entre las variedades de silíce cristalina, el cuarzo es la más abundante: la piedra arenisca contiene más del **95** por **100** de cuarzo.

Los derivados del sílice por combinación con óxidos de sodio, calcio, magnesio, aluminio, potasio, etc., forman **silicatos diversos** (*trisilicato de magnesio*, $\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y *trisilicato de aluminio* (SiO_3Al_2), utilizados como fármacos (v. ap. **V-A**); más otros tipos de silicatos: amorfos, cristalizados e hidratados, configurantes de distintos modelos de **fibras** (de amianto, antrofilita, tremolita...).

El *agua del suelo* contiene sílice, mayoritariamente como *ácido silícico* u *ortosilícico* $\text{Si}(\text{OH})_4$, muy difusible a concentraciones **0,1- 0,6 mM** en uniones con potasio, calcio y otros nutrientes vegetales (Epstein, **1994**).

Asimismo, el silicio presente en la sangre y otros medios líquidos del organismo; es también un componente natural, abundante sobre todo en las aguas duras y salobres.

El *agua del suelo* resulta ávidamente absorbido por las plantas terrestres, donde alcanza concentraciones de ácido silícico oscilantes entre **1% - 10 %**; y pese a su notable efectividad sobre el crecimiento, fortalecimiento mecánico y protección de las plantas frente a las plagas parasitarias, especialmente de hongos, no cuenta como un producto considerado *esencial*.

El silicio establece uniones preferentes con el aluminio y el hierro de carácter muy reactivo; no así, sus uniones con el calcio y el magnesio. Por otra parte se sabe que el ácido fluorosilícico (SiH_2F_6) es un compuesto utilizado en la fluoruración-potabilización de las aguas de consumo.

A. El silicio en tejidos, articulaciones, huesos y faneras

El tejido conjuntivo cuenta con células productoras de fibras proteicas de colágeno y elastina así como de unas redes hidratadas de *glucosaminoglicanos (GAG)* y *mucopolisacáridos (MPS)*, componentes sobre los que el silicio colabora en su estabilización.

Y por su parte se ha comprobado que la glucosamina, producto necesario para la biosíntesis de los *glucosaminoglicanos (GAGs)* resulta eficaz en el tratamiento de la artritis y de otras dolencias que afectan al tejido conjuntivo.

B. Silicateína alfa en esponjas

Se trata de una proteína tipo **similcatepsina L**, íntimamente asociada a la biosílica de las espículas de la esponja *Tehya aurantia* que representan el **75 %** de su peso en seco (Shimizu y cols **1998**).

Radioscópicamente se aprecia que cada espícula consta de un filamento proteico (catepsina) que configura una unidad estructural repetida con regularidad. La escisión de esta unidad origina tres subunidades: **silicateínas alfa, beta y gamma**. La secuencia del **DNAc** de la silicateína alfa revela que esta proteína se asemeja a la catepsina L y la papaína, familia de las proteasas, aunque, el grupo activo de las proteasas citadas es la **cisteína**, mientras que en la silicateína alfa es la **serina**.

La silicateína alfa también cuenta con un conjunto de múltiples hidroxilos clave propiciadores de mecanismos de biosilificación y promoción-condensación de sílica y de polímeros siloxánios (siliconas) con los correspondientes silicohalcóxidos. Estos datos, sugieren la posibilidad de un atributo operativo de las silicateínas espículas en los procesos de silificación y apertura de nuevas rutas sintetizadoras de polímeros silosánicos a las bajas temperaturas y presión al **pH** neutro, del medio ambiente marino reinante.

III.— INTERRELACIÓN SÍLICE-CARBOHIDRATOS

Teniendo en cuenta la organización morfofuncional del tejido conjuntivo, trataremos en otros apartados de sus principales componentes moleculares: **colágeno**, **glicosaminoglucanos** y **elastina**.

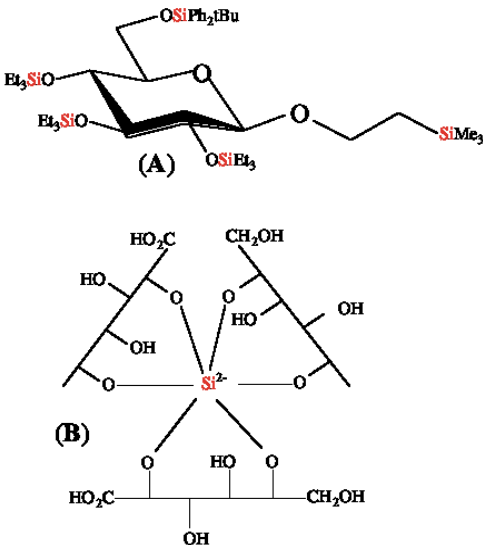


Fig. 1.-DIFERENTES PERSPECTIVAS SOBRE LA INTERCONEXIÓN SÍLICE-CARBOHIDRATO.

Aunque el silicio predomina en el mundo mineral; y en la biosfera predominan, los carbohidratos; éstos, especialmente la celulosa y hemicelulosas, pueden actuar en la naturaleza como agentes protectores del silicio (Kinrade y Knight, 2002), contribuyendo así a la bioacumulación de este oligoelemento (v. la interconexión silicio-carbohidratos en la doble figura 1: A y B).

Kröger y cols (1997) demuestran que la celulosa influye en la agregación de coloides de sílice in vitro, lo que refuerza el argumento de que los carbohidratos podrían desempeñar un rol activo en el depósito de biosilicatos (Perry y Lu, 1992; Harrison, 1996). Asimismo, se ha demostrado una fácil formación de complejos pentavalentes y hexavalentes de carbohidratos ácidos con silicatos (Bendz y Lindqvist, 1977).

Por su parte, las plantas ricas en celulosa y hemicelulosas acumulan-atesoran silicio en los **fitolitos**, depósitos que además de cumplir un *rol* estructural, ejercen protección contra predadores y agentes micóticos (Epstein, 1994). Y lo más importante actualmente es la creciente acreditación del silicio en Agricultura, especialmente en lo concerniente al cultivo y crecimiento de arroz y caña de azúcar (Datnoff, Snyder y Korndörfer, 2001). Y también, que el silicio es un componente estructural de los *proteoglucanos* en la superficie celular, influyendo en el metabolismo intermediario de estos compuestos (Evenson DP y cols, 1993).

A. Materiales híbridos Silicio-Carbohidratos

La combinación de materiales básicos de carbohidratos y silicio configura compuestos híbridos representando para el futuro un esfuerzo estimulante-esperanzador en los planos económico y científico. Estos materiales han sido clasificados en tres grupos: **Polímeros y oligómeros**;

compuestos nanoestructurales y de pequeñas moléculas, de los que describimos sólo el primer grupo:

A1. Polímeros y oligómeros

Polímeros de silicona (fig. 2) como el *polidimetilsilosano* (PMDS) son agentes surfactivos dotados de excelentes cualidades *humectantes, antiespumosos y dispersantes*.

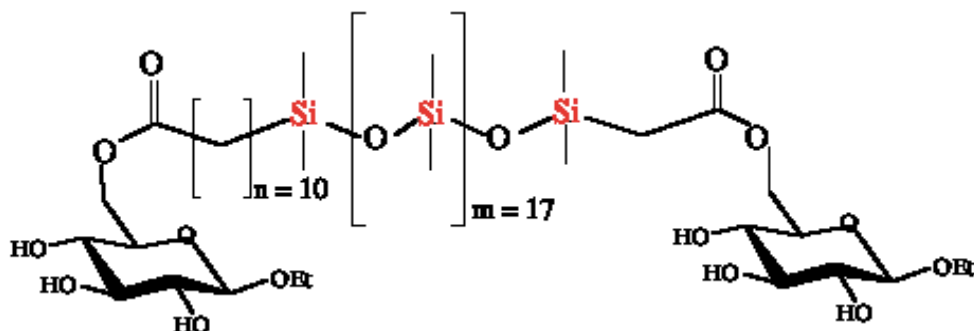


Fig. 2.- Copolímero (gemelar) polihidroximetilsilosano-etil glicósido.

Así, los silosanos anfifílicos-carbohidrato-funcionales poseen, además de las típicas cualidades surfactantes y emulsionantes, su potencial privilegio de autoengarzarse (sintetizarse) en complejos supramoleculares (Jonas y Stadler R, 1992).

Otro ejemplo es la *silación* de celulosa y almidón con terhexildimetilclorosilano que produce material anfifílico de excelentes propiedades filmformadoras; y mejor aún: *que la desilación de este film (película) lo convierte en membranas polisacáridas ultrafinas*.

Y también, que los polisacáridos silícicos muestran cualidades de aplicación médica: un derivado heparín-silicado adherente a superficies hidrófobas logró reparar un tejido (Zamora y cols, 2002) merced a la liberación paulatina del *factor fibroblástico básico de crecimiento (bFGF)*.

La interrelación científica entre silicio y carbohidratos representa nada menos que una gran promesa para el futuro desarrollo de la biotecnología, vislumbrándose, incluso, una posibilidad excelente para investigar la interacción silicio-sistemas biológicos.

A2. Pequeñas moléculas: complejos hipervalentes

El silicio se diferencia del carbono por su extraordinaria facultad-versatilidad para formar complejos hipervalentes con cinco o seis sustituyentes: los silatranes pentavalentes que contienen un enlace más de sílice-nitrógeno son muy reactivos. El *fenilsilatrán* (v. fig. 3), de doble toxicidad que la estricnina, opera imitando a las reacciones de transición-transferencia fosforilizantes (Sculimbrene y cols, 2001).

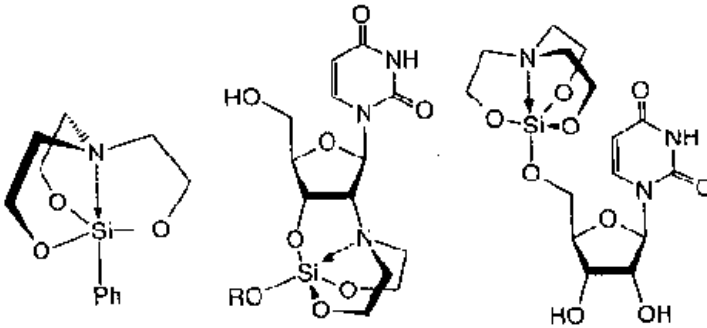


Fig. 3.- Modelo de complejo hipervalente con cinco o seis asustituyentes.

A₃. Hidroxilación enzimática: carbohidratos nacientes

La dihidroxilación enzimática de compuestos aromáticos a formas *cis*-diol suministra precursores para la síntesis de carbohidratos inexistentes hasta la fecha (Hudlicky T y cols, **1999**) consiguiéndose con esta pionera metodología la conversión de *arilsilanos* en los correspondientes *silanos-cis-diols*, cuyas fórmulas se transcriben en fig. 4. Así, se han logrado excelentes rendimientos en la síntesis de nacientes carbohidratos: *C-glicósidos*, *carboazúcares* y *C-azúcares* ramificados, abriéndose la posibilidad (Shimizu K y Morse D.E., **2000**) de muchas transformaciones subsiguientes, entre las que se incluyen: hidroxilaciones, reacciones de cicloadición todo ello gracias a esta química tan auténticamente prodigiosa del silicio.

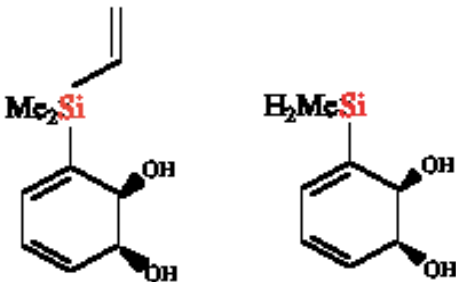


Fig. 4.- Modelos *cis* -diol a partir de arilsilanos.

El organismo humano es incapaz de transformar el **Si** mineral (**inorgánico**) en el **Si orgánico** que, mayoritariamente aportan los vegetales.

La **cola de caballo** (*Equisetum Arvensis*), familia de las Equisetáceas, es una planta herbácea, constituida por un tejido filamentoso rico en *flavonoides* y **silicio** como **ácido ortosilícico**, (**SiOH**)₄, parcialmente soluble, al que se le han atribuido (Kieffer, **2000**) múltiples aplicaciones preventivo-terapéuticas: hipotensora, antiinflamatoria, antiséptica, antiulcerosa, astringente, diurética, entre otras...

A₄. El silicio inorgánico en el sistema Schüssler

El biólogo Schüssler administró en terapéutica humana dosis infinitesimales de silicio inorgánico, como remedio para fortalecer-generar el **tejido conjuntivo**, siguiendo un método próximo al sistema *homeopático* de Hahnemann (siglos **XVIII-XIX**). Y así se empleó para mejorar casos de constituciones humanas mal nutridas por insuficiencia asimiladora de lo que actualmen-

te conocemos-denominamos *nutrientes*; lo que equivale a un nutriente plástico (biosintetizador-generador, como las proteínas).

Y conviene señalar que si bien las dosis mínimas de silicio pueden ser biológicamente favorables, el impacto masivo-persistente de inhalación de silicio contenido, por ejemplo, en chorros de arenisca es altamente nociva al generar fibrosis pulmonar (véase **silicosis**, ap. **XI-A₂**) que afecta a distintos grupos de trabajadores (mineros, personal de la construcción...).

*En otras palabras, los efectos del silicio inorgánico son, pues, subdividibles: las dosis mínimas (infinitesimales) son **beneficiosas** (terapéuticas); las dosis altas son **tóxicas**.*

A5. Silicio orgánico

Otros compuestos son los silanos o hidruros de silicio; finalmente, polímeros de un radical monovalente como las siliconas. Isótopo usual: ³¹Si.

El silicio guarda una **correlación sinérgica funcional** con el calcio, cobre, hierro y ácido ascórbico, pero **antagónica** con el aluminio. Las propiedades químicas del silicio se asemejan a las del germanio (Seaborn y Nielsen, **1994**).

Pero además, el **silicio** al revelar una extraordinaria analogía con el carbono, en cuanto a su estructura y enlaces similares, puede desempeñar un *rol* decisivo en los procesos metabólicos celulares (v. **Polímeros y Oligómeros**; v. ap. **III- A₁**) no sólo en diatomeas, esponjas y otras especies inferiores sino también a nivel celular, incluso, en mamíferos superiores y humanos. La ingesta de silicio en la dieta - como *ácido ortosilícico* **Si(OH)₄** presente en el agua de bebida - promueve la *densidad ósea básica* (**BMD**) en humanos, incluidas mujeres menopáusicas, lo que evidencia la correlación de este oligoelemento con las hormonas sexuales; y por su parte, los silicatos solubles favorecen la formación de colágeno.

El silicio está capacitado para formar compuestos tan complejos que pueden resultar insolubles; y por tanto, poco aplicables. Mas, este inconveniente puede vencerse mediante la actividad desplegada por microorganismos propios de la *flora del (humus)* del suelo, así como la de algunos sistemas enzimáticos de diversas plantas que propician la despolimerización y solubilización del **silicio** en compuestos orgánicos vegetales, generándose productos plásticos resistentes a los ataques de insectos, hongos, bacterias y virus. Y análogamente, la flora bacteriana intestinal podría ejercitar una misión semejante (v. ap. **III**).

IV.— CONTENIDO DE SILICIO Y REQUERIMIENTOS

La mayor proporción de silicio en la naturaleza se halla, principalmente, en las partes fibrosas de cereales integrales: cascarilla de arroz (> **20 mg/Kg**), cubierta de avena (> **15 mg/Kg**), salvado de trigo (> **1,5 mg/Kg**), cebada, mijo; así como en otros vegetales: pulpa de remolacha (> **20 mg/Kg**), alfalfa (> **12 mg/Kg**), soja, patatas...

Otro alto contenido de silicio se halla, principalmente, en bebidas y diversos productos de origen vegetal: aguas embotelladas de consumo (**2-10 mg/L**); y más aún, en las aguas duras y salobres (**10-25 mg/L**), cervezas (**1-2 mg/L**).

A nivel molecular, los glicosaminoglucanos contienen significativas proporciones de silicio orgánico: heparán sulfato (>1,10 mg/Kg), condroitín sulfato, dermatán sulfato...

Y por contra, otras fuentes como las aguas corrientes de consumo han perdido su natural concentración de silicio al ser *potabilizadas* por la adición de sales de aluminio. Y a todo esto debemos añadir que la proporción de silicio y otros minerales en la dieta alimentaria de la sociedad industrializada actual es muy inferior a la de los pueblos primitivos, Todas estas circunstancias confluyen en una muy acusada merma del contenido de silicio en nuestros tejidos (v. ap. X), repercutiendo lamentablemente en la aparición de: estreñimiento, hernias, divertículos, cáncer de colon...

Sobre los requerimientos de silicio no hay un acuerdo concluyente, recomendándose en Norteamérica (Pennington JA, **1991**) una ingesta de **19 - 40 mg** diarios para mujeres y hombres, respectivamente. El silicio disponible de los alimentos es notablemente superior en las plantas que en los alimentos de procedencia animal.

En opinión de Forrest N Nielsen, extraordinaria personalidad científica norteamericana en materia de Nutrición (**1989**), *la dieta moderna de la sociedad actual resulta insuficiente en silicio, generando una carencia generalizada de este micronutriente.*

V.— HOMEOSTASIS DEL SILICIO

En la regulación del silicio, habitualmente influyen: su **ingreso por vía digestiva** y su **pronta excreción por heces fecales y por vía renal**, caracterizada por una eficaz filtración con un grado de reabsorción tubular escaso, casi mínimo. Contingentemente, hay también absorción de silicio por vía placentaria; y, circunstancialmente, por vía pulmonar, extraordinariamente.

En la homeostasis del silicio participa una regulación endocrina importante, apreciándose notables descensos del silicio plasmático tras la extirpación tanto de los ovarios, como de las suprarrenales, o del tiroides; y muy importante: a la ovariectomía le sucede una *extraordinaria caída del silicio en el plasma sanguíneo.*

El silicio es un antídoto contra la toxicidad del aluminio, contribuyendo, además, a su excreción por vía urinaria (Reffitt y cols (**1999**)). Estos autores postulan que el ácido ortosilícico ingerido en humanos se absorbe a nivel gastrointestinal resultando expulsado por el riñón.

A. Absorción digestiva

En humanos y la mayoría de monogástricos la absorción de silicio se efectúa, principalmente, en el segmento duodenoyeyunal (fig. 5); y en los poligástricos, mayoritariamente, en el colon.

El silicio se absorbe principalmente en forma de **silíce** o *anhídrido silícico* (SiO_2); también como ácido **silícico** u *ortosilícico*, $\text{Si}(\text{OH})_4$, así como a partir del agua, de otras bebidas y de productos vegetales que lo contienen (v. ap. **III**). Tales compuestos cruzan por *difusión simple* la membrana con ribete en cepillo de los enterocitos.

El grado de absorción varía según la estructura molecular de los compuestos que se ingieren: así, el metilsilano, CH_3SiH_3 y derivados como el salicilato de metilsilanotriol se absorben en proporciones superiores al **50 %**; y el dihidróxido de silicio, $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, abundante en hierbas y forrajes de algunas comarcas donde pacen ruminantes (bovinos, ovinos, caprinos), también se absorbe fácilmente. Asimismo, es significativa la notable absorción de *silicio orgánico* por la piel. Tanto en la mujer ovariectomizada como en la mujer menopáusica es muy baja la concentración de silicio en sus tejidos.

Afortunadamente, en cambio, algunos fármacos (v.ap. **II**): trisilicato de magnesio, ($\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) y trisilicato de **aluminio** ($(\text{SiO}_3)\text{Al}_2$, dispensados como antiácidos, se absorben escasamente.

El silicio es un oligoelemento asociado al tejido conjuntivo, especialmente en huesos, piel y vasos sanguíneos. La mayor parte del silicio de la dieta, mayoritariamente de origen vegetal, (cereales y/o derivados como la cerveza), son convenientemente desintegrados y absorbidos a nivel gastrointestinal en forma de **ácido ortosilícico** (Sripanyakom y cols, **2005**).

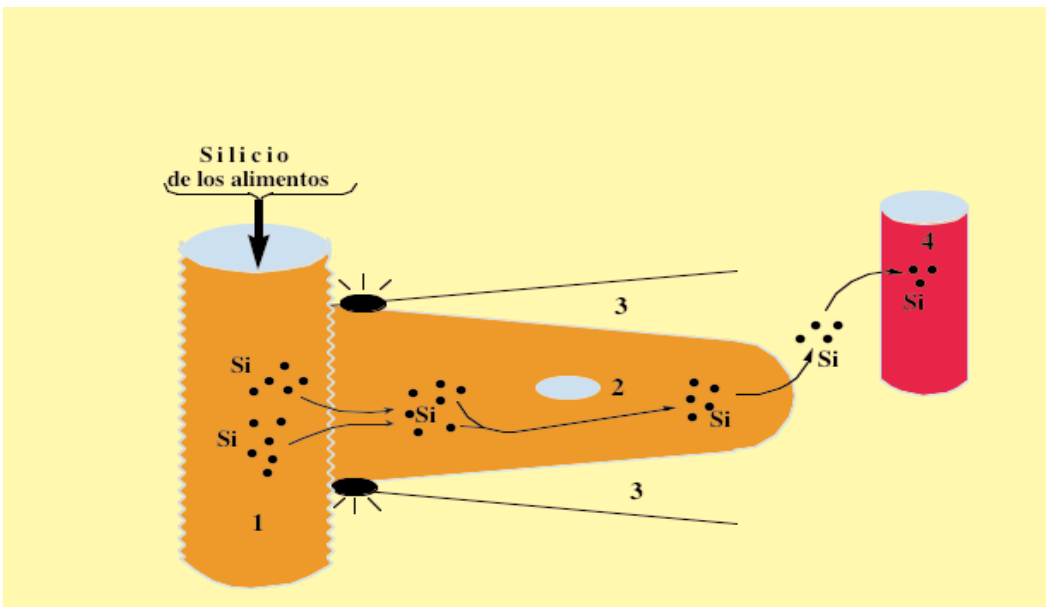


Fig. 5.-HOMEOSTASIS DEL SILICIO . (Consúltese texto, ap. **V**): 1, tramo intestinal; 2, enterocito (célula intestinal); 3, plasma intersticial (medio interno), donde, ya, se ha iniciado la absorción; 4, plasma sanguíneo (continuación del medio interno), donde se completa la absorción digestiva o asimilación del silicio.(Sabino y Gandarias).

A₁. *Silicio: Captación gastrointestinal de ácido silícico y su excreción renal en humanos*

El grupo londinense del “Gastrointestinal Laboratory” (Jugdaohsingh y cols, **2002**) en el St. Thomas Hospital ha investigado, separadamente, en hombres y mujeres, la ingesta de silicio procedente de diversos alimentos, que en hombres fue de **30-35 mg/d**; y en mujeres, de **24-25 mg/d**, interpretándose la subsiguiente captación gastrointestinal de silicio, valorando éste en su excreción por la orina, lo que se constató como una equivalencia de absorción media gastrointestinal silicio de un **41 %**, al apreciar la correlación entre aclaramiento (clearance) de creatinina y niveles de **Si** en suero y/o en orina. Las principales fuentes alimentarias de silicio fueron: cerveza y plátanos en los hombres; y alubias corrientes, en mujeres.

A_{1a}. **Efectos a corto plazo del silicio orgánico sobre la trama ósea trabecular del hueso en ratas maduras ovariectomizadas.**

En esta experimentación, los autores (Hott M. de Polak y cols, **1993**) realizaron un tratamiento preventivo con silicio orgánico (silanol) en ratas maduras ovariectomizadas para detectar sus efectos sobre la trama trabecular del sistema óseo.

Y por otra parte, actuaron sobre los siguientes dos grupos de ratas de **3** meses de edad: *ovariectomizadas*, inyectándoles **0,1 mg de Si**; y/o *pseudoovariectomizadas*; y tratadas todas ellas con: β -estradiol; **10 mcg/Kg/d** ; o con **1 mg de Si/Kg/d** o **0,1 mg de Si/Kg/d**.

A₂. *Formación inducida de fosfato cálcico in vivo por preparados de sílica sol-gel*

La implantación de tapones porosos de **silica sol-gel** en el fémur de cabras ha demostrado, tras **12** semanas, la formación de **fosfato cálcico** (Panjian Li, y cols, **2004**) tanto en los tapones de sílica como en el interior de los poros de estos tapones: Los autores interpretan este hallazgo como un *posible efecto catalítico de nucleación del fosfato cálcico ejercido por una superficie silícica altamente hidratada*.

A₃. *Importancia de la cerveza sobre bebedores sanos*

El consumo dietético de silicio de la cerveza por su contenido de ácido ortosilícico **Si(OH)₄** resulta favorable para el crecimiento y desarrollo del sistema óseo; y en general, del tejido conjuntivo de consumidores sanos.

La cerveza representa un importante modelo de bebida-ingesta de Silicio. Estos autores investigaron la cuantía de silicio de **75** marcas de cerveza, con contenido muy próximo entre todas ellas.

Se valoró el grado de absorción de *ácido ortosilícico (OSA)* en consumidores voluntarios sanos; su ingesta: **600 ml (22 mg de Si; 4,6 %)**, determinándose tras **6** horas sus niveles de **Si** en suero y orina que alcanzaron una concentración de **19,2 mg/L**.

El efecto de referencia estimativa fue que: los niveles de silicio en suero y orina aumentaron notablemente tras la ingestión de cerveza o de una solución de **OSA**, pero no tras la ingestión de agua, ni, de etanol al **4,6 %**.

La estimación final sobre este trabajo es: que el **Si** presente en la cerveza en su forma monomérica (**OSA**) es netamente biodisponible (bioaprovechable).

A4. Los oligómeros de silicio, pero no sus monómeros, impiden la absorción de aluminio en humanos.

La sílica soluble, un componente ubicuitario de la dieta, puede ser el ligando natural del aluminio de la dieta y hasta puede impedir su acumulación y toxicidad en animales. Sin embargo, investigaciones previas sobre estos asuntos han dado resultados discutibles, cuando no contrapuestos.

Y por si fuera poco, estos autores han identificado un oligómero de silicio soluble, dotado de mucha mayor afinidad por el aluminio que el monómero de silicio; y que es capaz de secuestrar al aluminio, asunto demostrado experimentalmente por Burden TJ y cols (1995) que se sirvieron de un trazador isotópico de aluminio (^{26}Al) e investigaron los efectos del silicio en dos formas, como oligómero y como monómero sobre la biodisponibilidad del aluminio (experimento 1); y comparando la disponibilidad del silicio a partir de sus formas oligomérica y monomérica en el complejo gastrointestinal humano donde acaeció la correspondiente incorporación-captación.

B. Circulación, distribución y depósito

En plasma y otros medios líquidos biológicos, el silicio se halla, principalmente, en forma de ácido silícico, $\text{Si}(\text{OH})_4$; y también como anhídrido silícico (SiO_2) sin ligazón a proteínas, que difunden con toda facilidad, distribuyéndose igualitariamente por plasma y hematíes a concentraciones variables.

Adler (1986), tras la administración de ácido silícico radiactivo $^{31}\text{Si}(\text{OH})_4$ por vía intracardíaca en ratas, detectó un nivel medio circulante en plasma de $26,5 \pm 1,7$ mcg/dL, demostrando que el alto grado de difusión del silicio facilita su amplísima distribución por los diferentes tejidos, tendiendo a un equilibrio en su concentración con la de la sangre.

Y como además, hay una pronta eliminación por orina (v. ap. siguiente), el depósito de silicio es de corta duración, salvo en ciertas estructuras como referimos en las siguientes líneas:

Carlisle (1986) ha demostrado en ratas que el mayor almacenamiento de silicio en el organismo se halla en la piel, mucosas y tejido conjuntivo por su riqueza en colágeno, elastina y glicosaminoglucanos: así, los tendones, el árbol traqueobronquial y las paredes vasculares, especialmente las de la aorta, albergan un contenido de silicio que asciende a **1,0-1,5** mg/100 g. Entre las vísceras, el riñón almacena considerable proporción de silicio por su condición de órgano excretor principal de esta sustancia. Obviamente, los pulmones de las personas expuestas a la inhalación de silicio contienen proporciones extraordinarias de este mineral.

El silicio se acumula estratégicamente en la plantilla del hueso en formación-crecimiento, abundante en *colágeno* y *substancia fundamental* - denominada **zona osteoide**, sobre la cual cunde la mineralización por depósito de calcio/fosfato conducente a la producción de **cris-tales de apatita** y **dolita**, garantes de la más fiable resistencia y dureza características del hueso.

Sobre la influencia de la edad en el mantenimiento del contenido de silicio almacenado hay disparidad de opiniones, pareciéndonos más fiable la de Carlisle (1982): por sus resultados experimentales en humanos, este autor ha demostrado que la piel y paredes arteriales de los niños; poseen un contenido de silicio muy superior (4 veces) al de los seniles (Loeper y Fourtilla, 1971). (Duke, 1998). denotó con el avance de la edad esta correlación:

Menor producción de estrógenos - descenso en la absorción intestinal de silicio-progresiva tendencia a la descalcificación propia de la menopausia.

C. Excreción del silicio

La excreción de silicio cursa prontamente por vía renal: Adler (1986) demostró su expulsión por orina en ratas de más del 75 % al cabo de unas 4 horas tras la inyección intracardiaca de ácido ortosilícico radiactivo $^{31}\text{Si}(\text{OH})_4$. A lo que hay que señalar, además, la particularidad de que *tras la filtración glomerular de este compuesto radiactivo su reabsorción tubular es mínima.*

En el hombre, la excreción de silicio guarda correlación con el grado de absorción intestinal, que como referimos resulta escasa en el caso de los **silicatos** dispensados como **fármacos antiácidos** (v. ap. IV-A). La insuficiencia renal cursa con una merma en la capacidad de filtración, surgiendo una retención de silicio, detectable por un incremento en su concentración plasmática.

En suma, la **homeostasis del silicio depende fundamentalmente de la absorción intestinal y de la excreción por vía renal; concretamente, de la capacidad de filtración renal, pues la reabsorción tubular es poco significativa.**

VI.— ACCIÓN BIOLÓGICA DEL SILICIO. SINERGISMO F-Si Y ACCIÓN CONFLUYENTE CON Ca-P

El silicio abunda en la matriz osteoide y escasea en la materia dura, ya mineralizada.

Se apuesta por una **intervención catalítica directa** del silicio sobre la formación y arquitectura del colágeno, elastina y proteoglicanos que constituyen los principales componentes del tejido conjuntivo; y también, por una **intervención catalítica indirecta** sobre la calcificación del hueso. Asimismo, se ha constatado el **efecto favorecedor del Si dentro de las células**, sobre trascendentes operaciones como las de **hidroxilación** (v. ap.VII-A₁) en el **retículo endoplásmico rugoso (RER)** y de **glicosilación en los dictiosomas o complejo de Golgi** (v. ap. VII-B). **El Si contribuye, pues, a la modelación arquitectónica, elasticidad y resistencia características del tejido conjuntivo.**

El sinergismo **F-Si** se infiere de que *ambos minerales favorecen la síntesis de colágeno, glucosaminoglicanos y algunos otros componentes moleculares del tejido conjuntivo*. Destaquemos a este respecto dos procesos, en los que se denota, sucesivamente:

El sinergismo **F-Si** y la confluyente actividad del silicio con **Ca-P** que acaecen en el hueso: uno, en la formación ósea, para lo que dispone de la **matriz osteoide** o **matriz orgánica**, también denominada **plantilla blanda del hueso**, constituida por **colágeno** en más del **80 %** y glicosaminoglucanos, que le prestan flexibilidad; y cuya síntesis resulta estimulada por **F-Si** (v. Monografía. **FLÚOR**; Gandarias JM y Sabino E; ap.VI-A1).

Y la confluencia **Ca-P** para la **mineralización** o **depósito de calcio-fosfato** (v. **FLÚOR**; ap.VI-A2 y **CALCIO-FOSFATO**; Acción biológica), en forma de sales fosfocálcicas, fluorocálcicas (**hidroxiapatita**, **fluoroapatita**, **brushita**...), más carbonatos de calcio, magnesio y otros, que confieren al hueso la dureza y resistencia características (v. Gandarias JM y Sabino E, **FLÚOR**; ap.VI-A1).

Asimismo, se admite que **Si**, **Cu** y **Zn** favorecen el proceso de mineralización ósea precipitada (Varma, 1974). De cuanto acabamos de referir se deduce que **F-Si** propician la elaboración o síntesis de las moléculas principales que componen el tejido conjuntivo, indispensables para la formación-crecimiento del hueso. También a este respecto, se ha constatado (Carlisle, 1986) que el silicio abunda en la **matriz osteoide** y escasea en la porción ya mineralizada o endurecida del hueso; esto sugiere que el **silicio** enlazaría con grupos **-OH** de los glicosaminoglucanos (condroitín sulfato, heparán sulfato, dermatán sulfato...), lo que sería tanto como entrar a formar parte de la estructura molecular de éstos. compuestos.

Considerando las manifestaciones carenciales en ratas y pollos y la distribución tisular del **silicio** en el organismo (cartílago, hueso, dientes, paredes de los grandes vasos, piel, tendones, ligamentos, aponeurosis), se postula que, además del sinergismo **F-Si** y confluencia con **Ca-P** que referimos líneas atrás, hay también una interrelación confluyente de éstos con el ácido ascórbico, cobre, y hierro, para que surta-cunda la adecuada arquitectura-elasticidad del tejido conjuntivo (v. ap. **VII-A**).

Teniendo en cuenta la organización morfofuncional del tejido conjuntivo, tratamos en otros apartados de sus principales componentes moleculares: **colágeno**, **glucosaminoglicanos** y **elastina**.

A. Silicio (**Si**) y germanio (**Ge**), parcialmente reemplazables en la mineralización ósea

Ambos elementos son químicamente similares; y hasta cierto punto, sustituibles dietéticamente. (Seaborn CD, Nielsen, FH (1994). Comprobaron dietéticamente en ratas que el **Ge** puede sustituir al **Si** en cuanto a sus efectos sobre la cuantía de calcio y magnesio de sus huesos: así, los descensos de calcio y magnesio en huesos (fémur) de rata por la privación de **Si** en su dieta se reponen favorablemente administrando tanto *germanio* (germanato sódico) como silicio (silicato sódico) a estos roedores. Y efectos similares del germanio y silicio fueron hallados respecto al Zn, Na, K, Fe y Mn, en vértebras de ratas.

A₁. La ingesta diaria de silicio incrementa la densidad ósea en humanos

La ingesta dietética de silicio ejerce efectos apreciables sobre el esqueleto (Jugdaosingh y cols, 2004), incrementando significativamente su densidad ósea (**BMD**), cuya medición se efectuó en 4 puntos de caderas de hombres y de mujeres premenopáusicas. Diversas dosis de Si administradas: una, mínima, de 10 mg/d; otra, máxima, de 40 mg/d. El incremento, según dosis ascendió hasta un 10%.

A₂. Los suplementos de silicio incrementan sus concentraciones en plasma y leche de yeguas; y de sus crías

La administración de silicio a un grupo de yeguas árabes preñadas fue seguida a partir del parto o día 0, y siguientes 15, 30 y 45, midiendo la concentración de Si en su plasma y leche (calostro), frente a las mismas medidas en otro grupo de yeguas **control**.

En plasma-suero se valoró: la *osteocalcina* así como el telopéptido carboxi-terminal piridinolina de **colágeno** tipo I; y la correlación piridinolina y dioxipiridinolina.

En el día 30, todas las yeguas suplementadas acusaban mayores concentraciones de Si plasmático muy superiores a las del grupo control. Y asimismo, en el día 45, las concentraciones de Si en la leche de las *yeguas suplementadas* eran superiores a las del *grupo control*.

Y en los potros hijos de madres suplementadas, sus concentraciones plasmáticas de Si a los 45 días de su nacimiento mostraron valores netamente superiores a los de potros hijos de madres *grupo control* o de *madres no suplementadas*.

B. Transmutación del silicio en calcio

Este proceso consiste en la transformación del *silicio* mineral en calcio en un medio con bajo nivel de energía por la acción de ciertos *microorganismo*: así, geranios, margaritas y otras plantas cultivadas en terrenos carentes de calcio generan este mineral por acción de *actinomicetos* del género *streptomicetos* (Kevran).

Y otro ejemplo asombroso, detectado sistemáticamente por Prout es el referente a la cuantía de calcio en el curso de la incubación y eclosión de los huevos de gallina, pues resulta que el calcio contenido en el pollito al escapar del cascarón supera en 4 veces al calcio presente en el interior del huevo de su procedencia (Kevran, 1986).

Según Kevran, *el silicio - secundado por el potasio y magnesio resulta clave en el reforzamiento de los huesos*.

C. Silicio en huesos y articulaciones

El silicio es considerado como ingrediente esencial para los huesos más fuertes, articulaciones muy flexibles y piel delicada.

D. Silicio y salud cardiovascular

En las arterias de los niños, la cuantía de silicio es notablemente superior a la de los adultos y personas mayores. Y la correlación silicio/colesterol es opuesta: en las arterias con placas de colesterol, la proporción de silicio es tanto menor cuanto mayor es la placa de ateroma; e incluso, experimentalmente se ha demostrado que la administración de *silicio orgánico* achica hasta la desaparición de las placas de ateromas.

El silicio tiende a concentrarse en las paredes vasculares, especialmente en la aorta, ejerciendo un *rol* protector al conferirles elasticidad y tendencia hipotensora, sumándose a estos efectos beneficiosos el potasio y el magnesio.

E. El silicio y el tejido conjuntivo

La ausencia de silicio en la dieta de ratas de 2 meses disminuye la colagenogénesis en huesos y heridas, causando hipoaactividad enzimática de la *ornitina transaminasa* hepática.

Teniendo en cuenta la organización morfofuncional del tejido conjuntivo, trataremos en otros apartados de sus principales componentes moleculares: **colágeno**, **glucosaminoglicanos** y **elastina**.

VII.— Colágeno(s)

El colágeno es una proteína *fibrosa muy elástica*, mayoritaria del tejido conjuntivo; y, también, la más cuantiosa de todo el organismo. Abunda en el cartílago, huesos, dientes, tendones, ligamentos, aponeurosis, piel y paredes de los grandes vasos. Las fibras colágenas están dotadas de una gran fuerza tensil, gracias a la cofiguración estructural de sus tres cadenas polipeptídicas componentes, especialmente en los tendones. Sus características bioquímicas se describen al tratar del **tropocolágeno**, que es su unidad estructural básica.

El colágeno es una proteína especialmente abundante en **glicina**: pues representa uno de cada tres de sus aminoácidos componentes e; y también, contiene una buena proporción de prolina, hidroxiprolina e hidroxilisina, las que junto con la glicina confieren al colágeno muchas de sus cualidades características.

Se distinguen muchos tipos de colágenos, clasificándolos de acuerdo con su aspecto estructural: los tipos **I-III**, **IV** y **V**, en forma de varilla; el tipo **VI** filamentosos; y así, hasta contabilizar unos **20** o más tipos. Los más representativos, y a los que nos referiremos en los siguientes apartados, son: el colágeno **I**, de la piel y huesos; y el colágeno **II**, del cartílago.

A. Procolágeno: el silicio propicia las operaciones intracelulares de hidroxilación y glicosilación

El procolágeno, precursor del **tropocolágeno**, está constituido por dos cadenas, **pro- α_1** (**120** Kd, cada una) y **pro- α_2** (**95** Kd), que se sintetizan en los polirribosomas del *retículo endoplásmico rugoso* (**RER**) de fibroblastos, condrocitos y osteoblastos. Dentro de las células, en operaciones que propicia el silicio, cursan la **hidroxilación** en el **RER** (v. ap. A), y la **glicosila-**

ción en los **dictiosomas** o **complejo de Golgi** (v. ap. **B**). Dichas operaciones son trascendentes para la sucesiva gestación fuera de las células (v, ap. **VI**), de **tropocolágeno** y **colágeno** sin que intervenga el silicio en este proceso extracelular.

A₁. Hidroxilación. Interrelación Si-Cu-Ca-Fe- ascorbato

Además de que el silicio propicia la hidroxilación en el **RER** (v. ap. precedente), hay que señalar el efecto favorable que sobre este proceso ejerce al formar parte de la siguiente interrelación concurrente: **Si-Cu-Fe- ascorbato**. En pro de la **correlación silicio-cobre** cuenta que el **Si** favorece: por una parte, un mejor aprovechamiento del **Cu**, al potenciar su grado de absorción intestinal (v. Cobre, ap. **III-A.1.2**); y por otra, se postula que la deficiencia en la **colagenogénesis** y en la **osteogénesis** podría ser el resultado de un insuficiente aprovechamiento del cobre (Birchall, Bellia, & Roberts, 1996).

El proceso de hidroxilación, indispensable para la triple asociación de las fibras del trolágeno, se inicia, ya, en sus nacientes cadenas sobre los residuos de **prolina** y **lisina**, que se convierten en residuos de **hidroxiprolina** e **hidroxilisina**: el proceso está catalizado por *hidroxilasas* unidas a la membrana del **retículo endoplásmico rugoso (RER)**. Estas *hidroxilasas* son metaloenzimas pertenecientes al grupo de las *oxidases de función mixta* que requieren oxígeno molecular, *hierro ferroso (Fe²⁺)*, *α-cetoglutarato* y el concurso *garante del ascorbato*, empeñado, en el mantenimiento del hierro al estado de **Fe²⁺**.

En el curso de la hidroxilación, el **Fe²⁺** de la *prolina hidroxilasa* y/o de la *lisina hidroxilasa* puede convertirse en *hierro férrico (Fe³⁺)*, inactivándose, entonces, dichos enzimas. Gracias al poder reductor del *ascorbato* que se convierte en *dehidroascorbato*, el **Fe³⁺** retorna al estado de **Fe²⁺**, recuperando su actividad característica el enzima. Esta operación es indispensable, tanto para que se forme la *triple hélice* como para la ulterior secreción normal de sus cadenas componentes. De otro modo, la estructura formada sería ineficaz por lo incompleta y estaría abocada a su degradación. Por su parte, el **dehidroascorbato**, merced a una *dehidroascorbato reductasa glutatión-dependiente (GSH)* se reconvierte en ascorbato, recuperando, así, su plena actividad.

Obviamente, en el escorbuto, por deficiencia en ascorbato (vit. **C**) en humanos, grandes primates, cobayas y algunos tipos de peces), se produce un fallo en los procesos de hidroxilación de los residuos de **prolina** y **lisina**, malográndose la ruta de biosíntesis del colágeno que venimos refiriendo, con repercusiones en el tejido conjuntivo. Todo ello da lugar a múltiples manifestaciones carenciales (fragilidad vascular, hemorragias en encías, articulaciones y músculos; gingivitis, alteraciones osteoarticulares con intenso dolorimiento, ...) por defecto en el entrecruzamiento de las fibrillas de colágeno

B. Glicosilación. Interacción procolágeno-proteoglicanos

Reacalcamos que ambos procesos, de hidroxilación referidos en el apartado precedente como de glicosilación que describimos a continuación, cursan en el medio intracelular. Subrayemos de entrada que los *proteoglicanos*, agregados macromoleculares presentes en el tejido conjuntivo,

componentes de la *matriz* o *substancia fundamental* de los cartílagos, huesos y dientes, constan de: una **porción no proteica**, representada por los *glucosaminoglicanos* (**condroitín sulfato**, **queratán sulfato** y **ácido hialurónico**; este último, no sulfatado) que constituyen la fracción mayoritaria; y una **porción proteica**, que tan sólo representa el **10-20 %** del total molecular. El ascorbato colabora como portador o “carrier” de los grupos sulfato para la formación de los dos primeros glucosaminoglicanos (condroitín sulfato y dermatán sulfato); mas, no para el ácido hialurónico, ya que carece del grupo sulfato.

La conjugación procolágeno-proteoglicanos se efectúa en los **dictiosomas** o **complejo de Golgi**, de la forma siguiente: el procolágeno interacciona, principalmente, mediante sus grupos ϵ -**NH₂** de **lisina** e **hidroxilina**, con los *glucosaminoglicanos* de los *proteoglicanos*, mayoritariamente con el *condroitín sulfato*; y en menor escala, con el *dermatán sulfato*, formando un importante entramado arquitectónico. A este respecto, el colágeno dispone de por lo menos tres lugares de unión para el **condroitín sulfato**. Sin embargo, en una gran mayoría de estas uniones - con supremacía de **condroitín sulfato** - el entramado arquitectónico recién citado no es tan estable como cuando predomina el **queratán sulfato**, conforme referimos en las líneas siguientes.

Efectivamente, en una minoría de estas uniones - con abundante queratán sulfato- se ha evidenciado una gran estabilidad del gigantesco edificio macromolecular que venimos relatando, como lo acredita la enorme resistencia a la separación-extracción de sus proteoglicanos. Se trata, pues, de los denominados *sitios de unión de alta afinidad de las fibras de colágeno*, que aportan las condiciones adecuadas para establecer y sostener puentes entre fibras de procolágeno distantes entre sí, dotando de mayor consistencia y estabilidad al entramado arquitectónico del tejido conjuntivo en el cartílago articular. *Precisamente, el declive en la resistencia del cartílago inherente al envejecimiento podría atribuirse a una merma progresiva de este último tipo de uniones procolágeno-proteoglicanos.*

En otras palabras, a nivel molecular, quien confiere la resistencia y estabilidad al tejido conjuntivo del cartílago es el contenido en *queratán sulfato*, por el que los proteoglicanos se eslabonan con las fibras de procolágeno a nivel de los sitios de unión de alta afinidad referidos líneas atrás.

C. Paso de procolágeno a tropocolágeno

Una vez consumadas las sucesivas operaciones de hidroxilación y glicosilación endocelulares expuestas en el apartado precedente, las cadenas de **procolágeno**, entrelazadas en su característica triple hélice, escapan del **complejo de Golgi**, emigrando hacia la superficie celular hasta que *geman* y caen en el medio extracelular, en donde operan los enzimas *procolágeno aminopeptidasa* y *procolágeno carboxipeptidasa*. Estos enzimas catalizan una proteólisis de las cadenas de **140 kd** **pro- α_1** y **pro- α_2** del **procolágeno**, que se acortan al desgajarse bloques polipeptídicos de sus extremos amínico y carboxílico respectivos, convirtiéndose en las correspondientes cadenas **α_1** y **α_2** de **90 kd**, pertenecientes, ya, al **tropocolágeno**; que es, repetimos, la **unidad estructural del colágeno**.

Defectos en la actividad catalítica de estos enzimas pueden causar un acúmulo de procolágeno al no convertirse en tropocolágeno, afectando morfofuncionalmente al tejido conjuntivo. Un

ejemplo de esta patología es el **síndrome de Ehler-Danlos**, caracterizado por hipermovilidad articular, hiperelasticidad cutánea y fragilidad vascular con hemorragias diseminadas, perceptibles sobre todo en piel y mucosas.

D. Tropocolágeno

Procedente, a su vez, del **procolágeno**, representa la unidad estructural del colágeno. El tropocolágeno consta de tres cadenas polipeptídicas de unos **1.000** residuos monoapéptídicos cada una, entrelazadas en forma de *triple hélice alfa*. Cada una de estas unidades polipeptídicas muestra un giro a la izquierda con tres residuos monoapéptídicos por vuelta; mas la particularidad estructural de que el entrelazado de tres de estas *hélices de giro a la izquierda* componen y configuran una *superhélice de giro a la derecha* en forma de varilla trifibrilar helicoidal de unos **300 nm** de longitud por **1,5 nm** de diámetro. Su estabilidad depende de:

- 1), la abundancia de *restos de glicina* que, por ocupar menos espacio que los de otros aminoácidos, facilitan la agrupación, plegamiento y acomodo de un mayor número de fibras polipeptídicas.
- 2), la riqueza en *prolina e hidroxiprolina* y de las repetidas secuencias de estos *iminoácidos*.
- 3), los puentes de hidrógeno tendidos entre los grupos **NH** de los residuos de glicina de una cadena y los grupos **CO** de otras cadenas, que obrarían como travesaños afianzadores de su arquitectura estructural.

E. Constitución definitiva del colágeno

Se trata de una modificación *postraducciona*l, consistente en un entrecruzamiento o tendido de puentes a través de residuos de lisina e hidroxilina de unidades pertenecientes a unidades de tropocolágeno adyacentes. En suma, *es un proceso de maduración del colágeno por el que las fibras solubles se transforman en fibras insolubles, lo que exige: previa desaminación oxidativa de los residuos de los aminoácidos básicos lisina e hidroxilina, en operación catalizada por lisiloxidasas - aminoxidasas que contienen cobre y requieren 6-OH-DOPA como cofactor*. Todo ello da lugar a que dichos residuos pierdan su grupo amino terminal y sufran oxidación, configurando en su carbono terminal una forma aldehídica derivada de la lisina y/o de la hidroxilisina. Creada esta situación molecular estructural, los entrecruzamientos o puentes entre las unidades de tropocolágeno adyacentes se establecen, con periodicidad, entre el grupo aldehídico de un residuo de lisina/hidroxilisina de una unidad y el grupo amínico de un residuo de **lisina/hidroxilisina** de otra unidad contigua. Este puenteo, que se repite a intervalos, da lugar a una *malla o trama de colágeno*, cuyas fibras ya insolubles están dotadas de gran resistencia, estabilidad y extraordinaria fuerza tensil. Y por último, el puenteo o entrecruzamiento entre cadenas adyacentes de residuos de *lisina - norleucina e hidroxilisina - norleucina*, con análogos tipo de unión a los recién descritos líneas atrás, rematan la maduración definitiva del colágeno.

En opinión de Varma (1974), la presencia de **Si**, **Cu** y **Zn** favorece significativamente el puenteo o entrecruzamiento característicos del **colágeno** y de la **elastina** (v. aps. VII y VIII).

VIII.— ELASTINA

Es, junto al colágeno y proteoglicanos, una proteína presente en el tejido conjuntivo. Abunda en los ligamentos y en las paredes vasculares, especialmente en la aorta y otros grandes vasos; es más escasa, en tendones y piel.

La elastina, al igual que el colágeno, es también insoluble y deriva como éste de precursores solubles (véanse apartados precedentes). *Asimismo, la elastina es una proteína rica en glicina y prolina, pero pobre en hidroxiprolina y carente de hidroxilisina.* Sin embargo, el carácter más distintivo de la elastina es que no adopta la disposición estructural de triple hélice del colágeno (v. ap. **VII**).

La insolubilidad y gran resistencia de las fibras de elastina se debe también a procesos análogos de puenteo-entrecruzamiento entre residuos de aminoácidos de unidades adyacentes semejantes a los descritos en el apartado precedente; aunque, obviamente, sin participación de hidroxilina, de la que carece la elastina. Sin embargo, la elastina dispone de un puente especial, el de la *desmosina*, derivado de cuatro cadenas laterales de lisina, lo que le confiere su característica **elasticidad**, esto es, la especial propiedad de recuperar su forma original tras cualquier estiramiento. *La dilatación vascular y cualquier otro estiramiento de fibras se deben a la elastina y al colágeno; pero su cualidad de recuperar la forma original previa al estiramiento es obra exclusiva de la elastina.*

IX.— SILICIO Y OSTEOGÉNESIS

Una característica de la **osteogénesis** es la presencia elevada de **silicio** en el proceso inicial de calcificación que acaece en el curso de los **15** primeros días de vida de las ratas, específicamente en sus puntos de osificación, decayendo marcadamente después, a medida que aumenta la concentración de calcio y va implantándose la maduración-transformación de **apatita** en **hidroxiapatita**.

Investigaciones electromiográficas con rayos **X** y punciones exploratorias en huesos de ratas marcan un doble efecto contrapuesto: escasez casi total de silicio en el hueso maduro, rico en calcio, en contraste con rica presencia de silicio, cocomitante con escasez de calcio en las zonas de **osteogénesis** (Desmonty, **1988**).

Y por su parte, Tolonen (**1995**), coteja algo semejante a nivel humano: pues un menor aporte de calcio exige-implica mayor aporte de silicio.

El silicio se concentra en los *osteoblastos* o células generadoras-formadoras del hueso. Y asimismo resulta destacable el *rol* del silicio en la biosíntesis de mucopolisacáridos (glicoproteínas) que configuran la *matriz proteica* en donde se deposita el calcio. *Mediante sus fibras, la matriz proteica, presta al hueso flexibilidad y tolerancia, en tanto que el calcio depositado en ellas le confiere notable firmeza-solidez y resistencia a las presiones.*

X.— DEFICIENCIA EN SILICIO

La carencia alimentaria de silicio se acusa marcadamente en el curso de crecimiento de la rata y el pollo, caracterizándose por anomalías estructurales tanto craneales como de los cartílagos

articulares, dientes y tejidos de sostén, destacando, además, el acortamiento de los huesos largos y el achatamiento del cráneo de dichos animales; *todo ello, por defectos consecuentes a un menoscabo general de los procesos de síntesis de colágeno, glucosaminoglicanos y demás componentes moleculares del tejido conjuntivo.*

La electromiografía contrastada por rayos X y punciones exploratorias de huesos de ratas testimonian la carencia casi total de silicio en el *hueso maduro*, a la vez que una notable escasez de calcio en las *zonas de osteogénesis*.

Al comienzo de la descalcificación acaece una caída vertical del silicio de hasta un 50 %, frente a simultáneos descensos moderados (3-5%) de calcio y azufre (Desmonty, 1988).

En suma, el silicio ejerce un conveniente rol estructural sobre el tejido conjuntivo, con efecto esencial para la biosíntesis de glicoproteínas y consecuente mineralización de la matriz ósea.

A. Aporte combinado de silicio

Mediante experimentación animal y revisión analítica en humanos se demostró: *la extraordinaria eficacia terapéutica del aporte combinado de silicio más potasio, magnesio y/o flúor (Kevran, 1986) en el tratamiento de múltiples casos de osteoporosis, descalcificación y reumatismo crónico.*

Esta referencia corrobora que aunque el contenido de calcio es clave tanto para los huesos sanos como para prevenir-combatir su descalcificación (Kevran) no basta su aporte exclusivo, precisándose además: silicio orgánico, flúor, potasio y magnesio. Y es más, *el aporte sólo de calcio no mejora ni corrige la osteoporosis, pudiendo incluso, crear acúmulos de calcio en órganos blandos.*

Poblaciones como los esquimales que consumen alta ingesta de calcio (> 2 g. diarios), son quienes acusan los mayores porcentajes de osteoporosis.

El aporte combinado de flúor, silicio orgánico y potasio mejora notablemente, incluso, los casos de avanzada desmineralización.

En suma, las referencias científicas de Kevran señalan: *que tanto la calcificación como el desarrollo óseo y la recalcificación obtienen mejores resultados con silicio orgánico y proporciones de magnesio y potasio que con pequeñas proporciones de calcio.*

XII.— TOXICIDAD

A. Enfermedades pulmonares intersticiales crónicas difusas: *neumoconiosis y silicosis.*

Son procesos pulmonares crónicos (**neumoconiosis, silicosis, asbestosis, beriliosis, caolino-sis...**) desencadenantes de una grave reacción patológica, que afecta a trabajadores por la correspondiente - persistente inhalación de polvo de: carbón, sílice, asbesto, berilio, caolín.

A₁. *Neumoconiosis*

Es una enfermedad intersticial pulmonar, crónica, resultante de la inhalación-acumulación de polvo, desencadenante de una grave reacción patológica.

A₂. *Silicosis*

La silicosis es una *neumoconiosis intersticial fibrosante* de alta morbilidad-mortalidad, producida por inhalación de sílice en polvo inorgánico libre (sílice cristalina, **SiO₂**) o cristales de cuarzo).

A_{2a}. *Etiología y patogenia*

El riesgo de silicosis afecta a personal de muy diversos tipos de actividades profesionales e industriales: mineros, cortadores-talladores de piedras, industrias siderometalúrgicas, fundidores, canteros de granito, perforadores de túneles, ciertos trabajos de albañilería; e incluso, técnicos dentales que manejan materiales de polvo rico en cristales de sílice. Y muy especialmente, el personal expuesto al uso-manejo de chorros de arena.

La patogenia cunde por la inhalación repetida en polvo de sílice con calibres $< 7 \mu\text{m}$ y hasta $< 5 \mu\text{m}$, invasora de bronquiolos y alvéolos. La defensa protectora de *aclaramiento* del polvo invasor filtrado corre a cargo de los *macrófagos* y de la *capa mucociliar* de los bronquiolos. Pero, la excesiva y persistente inhalación de polvo llega a causar alveolitis desencadenante de la *cascada inflamatoria* con actividad creciente de mediadores: *interleucina 1*, *factor alfa necrosante tumoral (TNF- α)*, más producción de *radicales libres (RLO)*, *especies reactivas de oxígeno (ROS)* e incontroladas *reacciones inmunológicas*.

A_{2b}. *Anatomía patológica. El nódulo silicótico*

La lesión típica es el *nódulo silicótico - fibrótico pulmonar* de 2-4 mm, que consta de múltiples capas concéntricas de colágeno y fibras de reticulina engastadas entre sí en *bulbo de cebolla*, afectas de necrosis fibrinoide, calcificables y desparramadas por el parénquima pulmonar, algunas de las cuales engloban vasos y bronquiolos. Esta lesión cursa con dificultad respiratoria, en grado variable, llegando hasta causar la muerte por asfixia.

La progresión-riesgo de esta lesión depende tanto del grado - intensidad - persistencia de la exposición como de la defensa inmunitaria del lesionado. En su detección resalta el contenido de silicio, ostensible microscópicamente por su birefringencia a la luz polarizada

La progresión de la fibrosis puede tornarse-complicarse en *fibrosis masiva* de amplia extensión por coalescencia de nódulos silicóticos, tras lo cual surgen *bolsas enfisematosas* por retracción del parénquima pulmonar circundante.

A todo ello hay que constatar que el acúmulo pulmonar de silicio ejerce una considerable limitación crónica al flujo de aire, desencadenante de enfisema y bronquitis crónica, a modo de *EPOC*, instalándose a largo plazo una crítica situación de *fibrosis masiva progresiva (FMP)*.

A_{2c}. *Forma cristalina de sílice*

Los orígenes más frecuentes de esta forma son por el siguiente orden de procedencia: cuarzo, pizarra, granito, mármol, ...

A_{2d}. *Tipos de silicosis más frecuentes*

1. *Silicosis aguda*

Esta es una variante clínica progresiva, de alta mortalidad, frecuente entre los trabajadores usuarios de chorros de arena (Ziskind, **1976**; Peters, **1986**), que brota-surge tras períodos de exposición intensa-masiva oscilantes entre pocas semanas y **4-5** años, mostrando las siguientes características:

Histopatológicamente, destacan múltiples espacios aéreos alveolares rellenos de material proteico **PAS**-positivo, tingible por la reacción de **Schiff**: es, pues, una **silicoproteínosis**.

Y radiológicamente, evidencia una disposición *acinar* que se asemeja a la de un edema de pulmón.

2. *Silicosis acelerada*

Como lo indica su título, se trata de una patología rápidamente progresiva que surge tras **4-8** años de alta exposición a sílice libre durante breves períodos, causantes de grave insuficiencia respiratoria, con: tos abrumadora e intensa disnea que evoluciona, prontamente, a fibrosis y muerte.

3. *Silicosis crónica*

También llamada **silicosis simple** y **silicosis asintomática**. Surge tras más de **8** años de exposición poco intensa al sílice libre. Cursa con morbilidad normal, acompañada de frecuente tuberculosis.

Radiológicamente, muestra una imagen intersticial pulmonar difusa con numerosas opacidades nodulares; y se acompaña de frecuente tuberculosis.

4. *Silicosis complicada*

Clínicamente, muestra disnea, tos y expectoración tan intensas como causantes de una grave insuficiencia respiratoria y hasta un *cor pulmonale*.

X.— BIBLIOGRAFÍA

Abú-Shams K, Fanlo P, Lorente MP (2005). *Anales Sis San Navarra*.

Barel A y cols (2005) *Medicine* **297**: 1147-153.

Bendz L, Lindqvist I (1977). *Biochemistry of Silicon and related problems.40th Nobel Symposium*. (Plenum, New York).

Camiré Ch y cols (2005). *J Biomedical Materials Res Part Applied Biomaterials*, **768**: 44-31

Carlisle M (1976). *J. Nutr*, **196**: 478-84

Carlisle M (1980). *Silicon: A requirement.in bone formation independent of vitamin E1*. SpringerLink, **12**:2006.

Datnoff LE, Snyder GH, Korndörfer GH (2001). *Silicon in Agriculture*. (Elsevier, Amsterdam).

Epstein E (1994). "The anomaly of Silicon in Plant biology". *Proc Natl Acad Sci U.S.A*.

Harrison CC (1996). *Phytochemistry*, **41**: 37.

Hudlicki T y cols (1999). *Aldrichuimica Acta*, **32**: 35

Jonas G, Stadler R (1992). *Macromolecules*, **25**: 2498

Jugdaosingh R y cols (2000). *Am Clin Nutr*, **71**: 944--9

Jugdaosingh R y cols (2004). *Bone Miner Res*, **19**: 297-307.

Kinrade SD y cols (2002). *J Chem Soc; Dalton Trans*, **2002**: 307

Kröger N y cols (1997). *J Biochem*, **250**: 99

Martínez González C, Clasan Clará P (2005). Enfermedades Pulmonares Difusas de causa conocida. Capítulo 23. *Tratado de Medicina Interna*. Tomo 1. Director: Prof. Carlos Perezagua; Editorial ARIEL. Barcelona.

Ogston R D M y cols (2003). *Bone*, **32**: 127-35.

Pabbruwe M B y cols (2004). *J Biomaterials Res Sci Technol*, **71**: 250-57.

Panjian Li y cols (2004). *J Biomedical Materials Res*, **29**: 325- 28.

Pennington J A (1991).” Foods and Diets”. *Food Addit Contam*, **8**: 97-118.

Perry CC, Lu Y (1992). *J Chem Soc; Farady Trans*, **88**: 2915.

Potera C (2001). *Gen Eng News*, **21**:1.

Rico H y cols (2000). *Calcif Tissue Int*, **66**: 93-5.

Sculimbrene BR y cols (2001). *Tetrahedron Lett*, **42**: 4979.

Seaborn C D, Nielsen FH (1993). *Nutrition Today*.

Seaborn C D, Nielsen FH (2002). *Biol Trace Elem Res*, **89**: 239-50.

Shimizu K y cols (1998) *Proc Natl Acad Sci, U.S.A.* **25**: 6234-8.

Sripayakorn S y cols (2004). *Brit J Nutr*, **91**: 403-9

Tanaka A, Kawamoto M (1994) *Chimicaoggi*, **63**.

Vallet-Reg M, Arcos D (2005). *J Mater Chem*, **15**: 1509-16

Van Dyck y cols (2004). **SpringerLink**; a *Journal Article*, págs 1-22

Zamela P O y cols (2002). *Bioconjugated Chem*, **13**: 920.

OTRAS REFERENCIAS

Adler AJ, Berlyne GM (1986). Silicon metabolism. Renal handling in chronic renal failure patients. *Nephron*, **44**: 33-9.

Anke M, Groppe B, Kronemann H (1984). *Trace Element-analytical Chemistry in Medicine and Biology*, **3**: 421-64.

Birchall J-D (1995). *Chemical Society Reviews*, **24**: 351.

Birchall J-D, Bellia J-P & Roberts N-B (1996). *Coordination - Chemistry -Reviews* **149**: 231-40.

Carlisle EM (1972). Silicon: an essential element for the chick. *Science*, **178**: 619-21.

Carlisle EM (1982). The nutritional essentiality of silicon. *Nutr Rev*, **40**: 193-8.

Carlisle EM (1986). Silicon Biochemistry. Ciba Foundation Symposium 121 : 123-39.

Dhaese PC, Debroe M-E (1995). *Nephrology - Dialysis - Transplantation*, **10**: 1838 - 44.

Farmer VC (1986). *Silicon Biochemistry*. Ciba Founedation Symposium, **121**: 4-23.

Nielsen FH, Sanstead HH (1974). Are nickel, vanadium, silicon, fluorine, and tin, essential for man? A review. *Am J Clin Nutr*. **27**: 515-20.

Nielsen FH (1990). Other trace elements. *In Present knowledge in Nutrition*. Little & Brown. Nutrition, Foundation Washington.

Nielsen FH (1996). *J Nutr*, **126** (Supplement): 2377-85.

Schwartz K, Milne-Growth DB (1972). Growth promoting effects of silicon in rats. *Nature*, **239**: 333-4.