

TEJIDOS CONJUNTIVOS ESQUELÉTICOS

DEFINICIÓN Y CONCEPTO.- Tejidos conjuntivos cuya matriz intercelular aparece densificada por el agregado de una mayor cantidad de proteoglicanos y/o por la incorporación de sales de calcio. Su nombre se debe a su utilización para formar las piezas esqueléticas. Estos tejidos comprenden el cartílago, el hueso y la dentina. Los dos primeros se pueden considerar tejidos mixtos, ya que junto a la matriz y células propias de los mismos (células fijas o fibroblastos especializados que se conocen como condrocitos y osteocitos, respectivamente) se encuentran otros tejidos conjuntivos asociados, que intervienen en su nutrición, crecimiento y regeneración y, en el caso del tejido óseo, en la continua remodelación de su estructura. Estos tejidos asociados comprenden **tejido fibroso no modelado**, que forma el **pericondrio** en el cartílago y el **periósteo** y **endósteo** en el hueso; **tejido reticular** que forma la médula ósea roja y se introduce en las cavidades vasculares del tejido óseo, y **tejido adiposo** que reemplaza al tejido reticular en la diáfisis de la mayor parte de los huesos largos del adulto (médula amarilla).

TEJIDO CARTILAGINOSO

En este tejido, la matriz se hace más densa por la incorporación de un proteoglicano de gran tamaño, el **agrecan**, que en este caso forma la mayor parte de la matriz amorfa, y que se puede encontrar sólo en pequeñas proporciones en otros tejidos. A excepción del cartílago fibroso o fibrocartilago, que tiene características particulares, el resto de los tejidos cartilagosos se caracterizan por carecer de vascularización intersticial, tener fibras de colágeno II enmascaradas por la densidad de la matriz, de manera que no son visibles en las preparaciones de microscopía óptica, y tener células propias, generalmente redondeadas u ovoides denominadas **condrocitos**.

CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL.- El tejido cartilaginoso se puede considerar una modificación de los tejidos conjuntivos fibrosos modelados como el tendón, en donde aparte de resistir las fuerzas de tracción, se somete al tejido a presiones que podrían poner en peligro la vitalidad de sus células. Esta modificación ocurre realmente en ciertos casos (tendones de deslizamiento), en donde determinadas regiones de un tendón son presionadas por deslizarse sobre una superficie esquelética. En aquellos puntos, los fibroblastos se redondean y se rodean de una capa de matriz rica en agrecan, que los protege, constituyéndose una especie de condensación periférica o “cápsula cartilaginosa” inmersa en una pequeña cantidad de matriz con menor concentración de agrecan que forma lo que se conoce como “territorio cartilaginoso”. Aparte de ello, el resto del tejido continúa igual que en el tendón original, de manera que las fibras colágenas son visibles y corresponden al colágeno I presente en los tejidos fibrosos. Una modificación más completa, pero conservando la misma estructura básica ocurre en el denominado fibrocartilago o cartílago fibroso (ver más adelante).

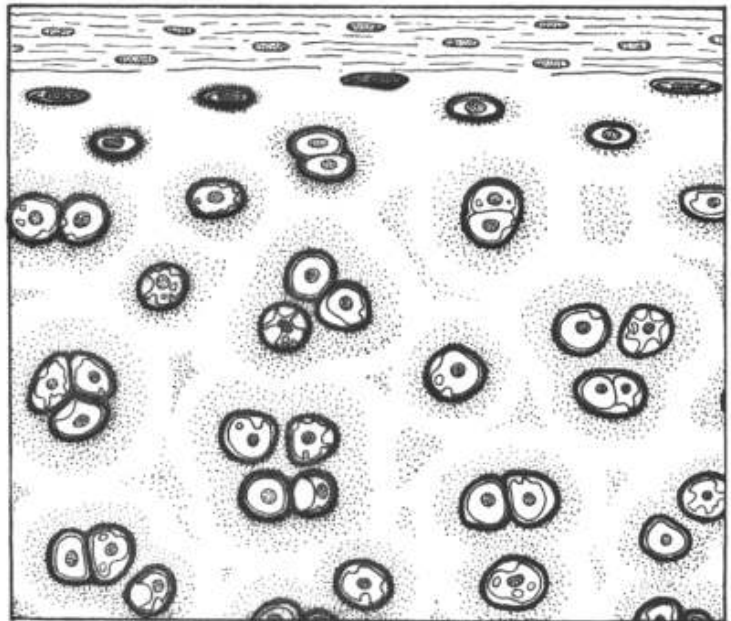


Fig. 4.01.- Dibujo semi-esquemático de una región cercana al pericondrio (arriba) en el cartílago hialino. Nótese la transformación de los condrocitos y la formación de grupos isógenos y de las áreas de matriz basófila (territorios) que los rodean.

CARTÍLAGO HALINO.- Es el prototipo de los tejidos cartilagosos y el más abundante en el organismo. Se le encuentra formando gran parte del esqueleto embrionario, antes de que éste sea substituido por tejido óseo. Está estructurando también, en el adulto, el esqueleto de las vías respiratorias (nariz, gran parte de la laringe, tráquea y bronquios, el extremo anterior de las costillas, y las superficies articulares de los huesos largos. Su nominación se basa en su aspecto blanco-azulado y semitranslúcido, como vidrio esmerilado (del griego *condros*: cartílago y *hyalos*: transparente o vidrio).

Cada pieza cartilaginosa está rodeada por un tejido fibroso, el **pericondrio**, provisto de células fibroblastoides indiferenciadas que pueden transformarse en condrocitos, permitiendo así el crecimiento del cartílago por incorporación de nuevas capas de matriz periférica. A este tipo de crecimiento, el único que puede efectuarse en el adulto, se le denomina **crecimiento por aposición**. Como se verá luego, cuando la matriz cartilaginosa es aún lo suficientemente maleable como para permitir que los propios condrocitos se dividan, lo que sucede en el embrión y en los cartílagos jóvenes, puede producirse un crecimiento desde dentro hacia fuera, lo que se denomina **crecimiento intersticial**. El pericondrio también es responsable de la nutrición del cartílago, ya que al carecer éste último de vasos intersticiales, la única forma de que lleguen nutrimentos a los condrocitos y puedan eliminarse desechos metabólicos, es por difusión a través de la matriz: por ello se dice que el cartílago **se nutre por difusión**, a partir de los vasos sanguíneos del pericondrio.

Células.- Los condrocitos son células relativamente grandes, ovoides o esferoidales, que frecuentemente se disponen en grupos formados por la división de una célula. Estos grupos o **grupos isógenos** (fig.4.01) constan de un número variable de elementos, dispuestos de diferente forma, de acuerdo al momento en que se encontraban al solidificarse la matriz. De modo que es posible hallar dos células dentro de una misma cavidad o **laguna cartilaginosa**, pero más frecuentemente, un número variable de elementos separados por tabiques de menor o mayor grosor, cada uno dentro de su propia laguna. En los cortes histológicos, los condrocitos se hallan frecuentemente retraídos en el interior de sus lagunas, debido a la gran diferencia de densidad entre su citoplasma y la matriz que les rodea, adoptando una forma estrellada, de media luna al adosarse a una de las paredes de la cavidad, o a veces dejando una gran vacuola en su citoplasma, el que aparece rechazado a la periferia. Todas estas figuras no son otra cosa que artefactos de técnica y no deben considerarse –al menos en la mayor parte de los casos– como signos de degeneración o muerte celular. Otra característica de los condrocitos es que su tamaño y forma varía de acuerdo a su cercanía al pericondrio. Así, los más periféricos, que son los condrocitos más jóvenes, son más pequeños y fusiformes, debido a que conservan aún algo de la forma de las células precursoras (condroblastos), y comienzan gradualmente a hacerse más esferoidales y a disponerse en grupos a medida que se van profundizando en la matriz cartilaginosa. Al ser observados al microscopio electrónico de transmisión, lo más notorio es el desarrollo del aparato de Golgi y de su R.E.R., muy abundante en el caso de las células más jóvenes, y menos en las más adultas, lo que es un índice de su actividad sintetizadora de la matriz.

Matriz intercelular amorfa.- La concentración de agregan no es uniforme en toda la matriz intercelular, por lo que se crean áreas de mayor y menor basofilia que se corresponden con la proporción en que se encuentra este proteoglicano en relación al resto de los componentes. Así, la zona de mayor concentración en torno a los

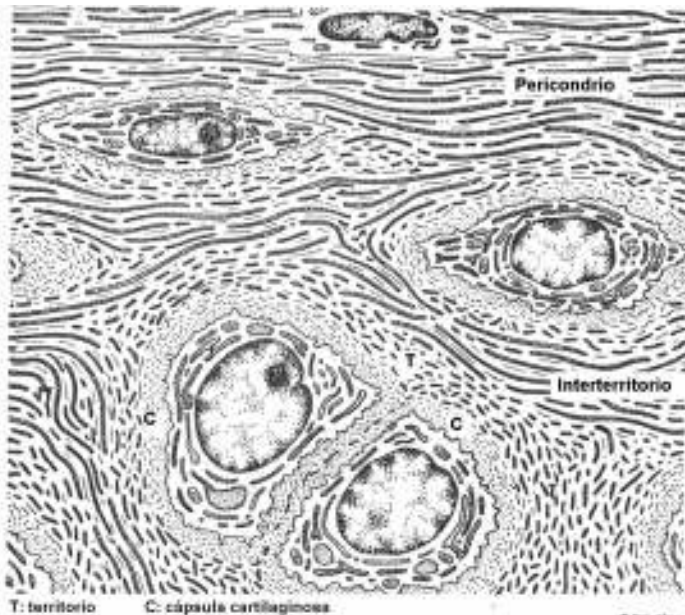


Fig. 4.02.- Disposición del colágeno en el cartílago hialino (zona periférica)

condrocitos forma un área intensamente basófila conocida como **cápsula cartilaginosa**, la que aparece inmersa en otra zona de basofilia un tanto menor denominada **área territorial** o territorio cartilaginosa. Cada territorio cartilaginosa, que incluye un número variable de grupos isógenos, aparece rodeado por una zona de menor basofilia, el interterritorio o **área interterritorial**. Como se verá a continuación, estas áreas se corresponden, inversamente, con la concentración de colágeno, de modo que en los cartílagos viejos, la escasa proporción de agregan del área interterritorial puede destacar la acidofilia del colágeno y hacer a esta matriz leve o aún marcadamente acidófila.

Con respecto a los otros componentes de la matriz, deben citarse algunas proteínas y glucoproteínas como la **condronectina**, semejante a la fibronectina de otros tejidos conjuntivos, que une células y matriz para facilitar fenómenos de transducción.

Matriz intercelular figurada.- Las fibras colágenas, de tipo II, aparecen dispuestas en redes de mayor o menor densidad entre los condrocitos (fig. 4.02). Rodeando cada condrocito o cada cavidad cartilaginosa, se halla una delicada red de filamentos de colágeno que aún no toman forma de fibras, y que en consecuencia no alcanzan a tener

la densidad suficiente como para alterar la intensa basofilia de esa zona. En los territorios, en cambio, la basofilia disminuye debido a que ya se encuentra una red de fibrillas colágenas organizada, formando haces entrecruzados que dan cierta resistencia tensional a la matriz. Sin embargo, es en los interterritorios en donde se halla la mayor proporción de fibras colágenas, entrelazadas y formando arcos que se continúan, en la periferia del cartílago, con las fibras del pericondrio, permitiendo al cartílago resistir fuerzas diferentes a las de presión. De todos modos, en la mayor parte de los cartílagos, salvo en los más viejos, la densidad colágena no alcanza a anular la basofilia del agregan, la que persiste, aunque en un grado menor que en las cápsulas y territorios.

CARTÍLAGO ELÁSTICO.- Se le encuentra en una proporción mucho menos abundante que el cartílago hialino, formando el pabellón de la oreja, el esqueleto cartilaginoso del conducto auditivo externo, la epiglotis y algunos otros pequeños cartílagos de la laringe, es decir en todos aquellos lugares en donde a más de la resistencia del cartílago hialino se requiera un mayor grado de elasticidad. Su aspecto macroscópico es un tanto diferente al hialino, ya que tiene un color ligeramente amarillento debido a la presencia de elastina.

Microscópicamente difiere muy poco del cartílago hialino: sus condrocitos están frecuentemente más juntos y los grupos isógenos suelen no ser tan manifiestos. Sin embargo la característica diferencial básica es la presencia de fibras elásticas o masas de elastina distribuidas junto a las fibras colágenas de la matriz. Esto puede evidenciarse ya al observar el cartílago elástico con las tinciones corrientes, ya que las redes de elastina, por su refringencia pueden hacerse débilmente visibles al aumentar el contraste en el microscopio óptico; sin embargo, para tener un diagnóstico certero hacen falta tinciones especiales para elastina. Con estos métodos pueden verse las fibras elásticas penetrando desde el pericondrio y formando redes densas entre los condrocitos, las que a veces adoptan forma de masas amorfas en el centro de la pieza cartilaginosa. En todo lo demás, esta variedad de cartílago no difiere del hialino. (fig. 4.03)

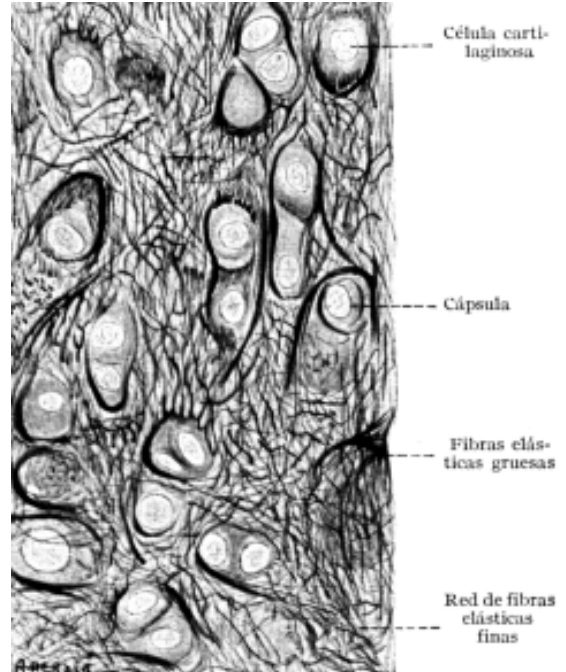


Fig.4.03. Dibujo de un trozo de cartílago elástico proveniente del pabellón de una oreja humana (tomado de Szymonowicz y Krause).

CARTÍLAGO FIBROSO O FIBROCARTELAGO.-

Lo mismo que el cartílago elástico, el fibroso está presente sólo en pocos lugares: los discos intervertebrales, la sínfisis del pubis y algunos meniscos articulares. En este caso la matriz cartilaginosa únicamente rodea a los grupos isógenos formados, o bien a los condrocitos, los que con frecuencia se disponen en hileras longitudinales (grupos isógenos axiales). En el resto, el tejido conserva las características de un tejido fibroso modelado, con gruesas fibras de colágeno I dispuestas ordenadamente en haces o láminas. Ello le confiere la propiedad única entre los tejidos conjuntivos esqueléticos de tener fibras colágenas visibles, no enmascaradas por la matriz amorfa. Ello también causa que no exista un pericondrio estructurado como tal, si

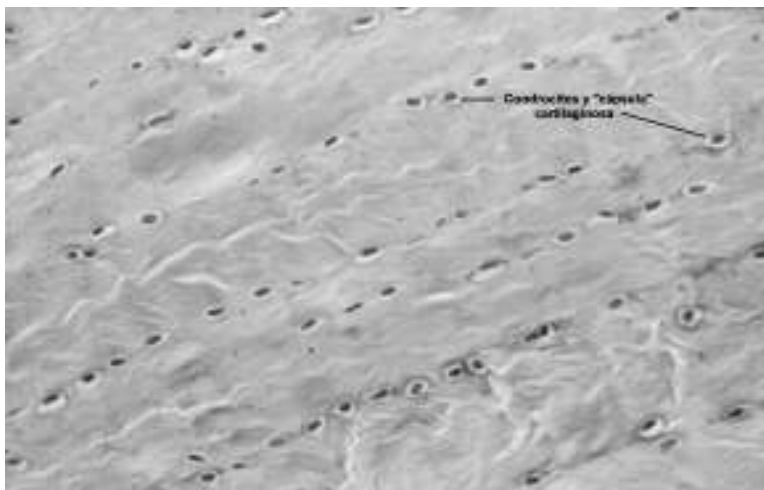


Fig. 4.04.-Microfotografía al m. óptico del fibrocartilago de un disco intervertebral (aprox. x 200)

bien en la periferia del tejido frecuentemente persisten fibroblastos o células mesenquimáticas que gradualmente pueden irse transformando en condrocitos, redondeándose y rodeándose de matriz cartilaginosa rica en agrecan.

TEJIDO OSEO

El tejido óseo se caracteriza por la incorporación de sales minerales, especialmente fosfato de calcio hidratado o **hidroxiapatita** dentro de la matriz, de manera de conferirle una especial rigidez y resistencia. Sus células propias, los **osteocitos**, se encuentran encerrados en medio de la matriz, dentro de cavidades o **lagunas óseas** (osteoplastos). Como tal disposición les impediría nutrirse adecuadamente, ya que la matriz calcificada impide la difusión a su través, las células conservan las prolongaciones que las conectaban en el primitivo mesénquima y ello permite que la difusión se realice a través de los canaliculos que contienen dichas prolongaciones. Hay que recordar, sin embargo, que junto a la matriz ósea y a los osteocitos, existen células derivadas de tejidos asociados, que permiten el crecimiento y remodelación constante del tejido óseo, hecho que lo diferencia notablemente del cartílago.

Antes de considerar las variedades de tejido óseo, conviene puntualizar algunas generalidades sobre sus componentes que, como en todos los tejidos conjuntivos, son **células**, **matriz amorfa** y **matriz figurada**.

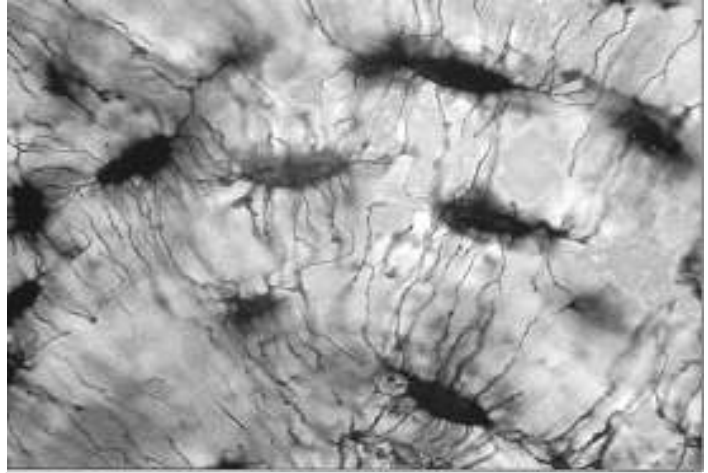


Fig. 4.05.- Osteoplastos o lagunas óseas, cavidades dejadas por los osteocitos en una lámina de tejido óseo sin decalcificar, obtenida por desgaste. Nótense la forma de los osteoplastos, que reproduce la de los osteocitos y los canaliculos que los comunican y que contenían sus prolongaciones (Microfotografía tomada de Voya-Vegue)

CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO

Los **osteocitos** son células de cuerpo relativamente pequeño, ovoide y algo aplastado (como pepa de melón). Su exiguu tamaño, si se le compara por ejemplo con los condrocitos, se debe a que la mayor parte de su citoplasma se encuentra distribuido en las prolongaciones. Estas emergen de todo el perímetro del cuerpo celular, son finas y frecuentemente se dividen, contactando con las de los osteocitos vecinos a través de nexos o uniones de comunicación. De este modo la estimulación de las células más superficiales, puede ser transmitida a las más profundas y condicionarse la actividad de los osteocitos por señales captadas a cierta distancia de su ubicación

Las prolongaciones están situadas en medio de finos **canaliculos óseos** (calcóforos) a través de los cuales las células pueden tomar las sustancias útiles para mantenerse vitales y además eliminar los desechos metabólicos. Aparte de osteocitos, el tejido óseo contiene células productoras de matriz, los **osteoblastos**, las cuales una vez producida la matriz suficiente quedan encerradas en la misma transformándose en osteocitos,

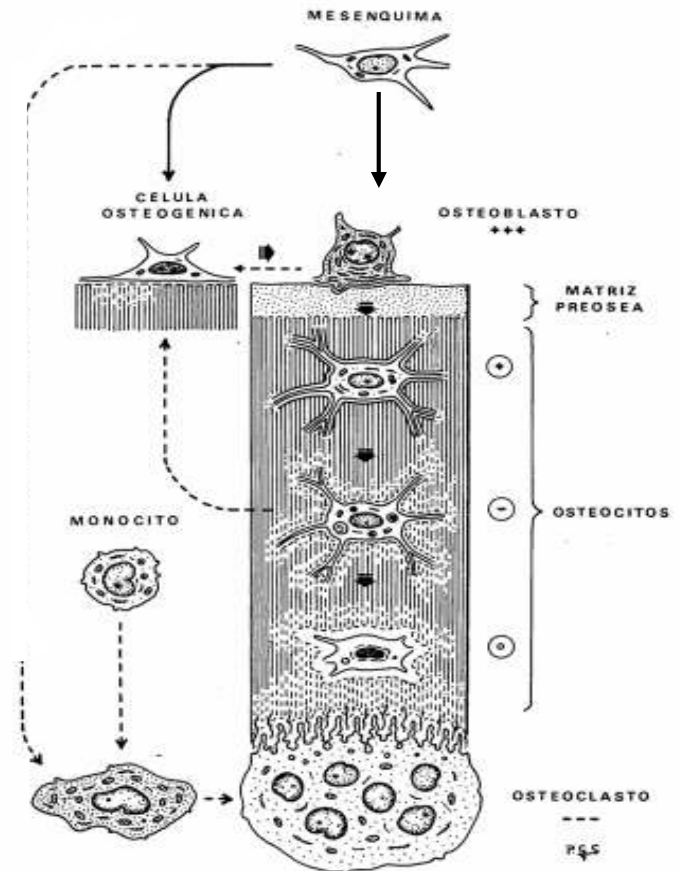


Fig. 4.06.- Esquema que representa el ciclo vital de los osteocitos. Los signos +, +, +, -, - - - y 0 señalan procesos de formación, consolidación, de la matriz, y muerte del osteocito, respectivamente; +, - y 0 corresponden también a las tres etapas del ciclo osteocítico.

células que la destruyen para permitir la remodelación del tejido: los **osteoclastos** y células indiferenciadas **osteogénicas** u osteoprogenitoras, que son capaces de transformarse en osteoblastos o bien permanecer transitoriamente inactivas, tapizando la superficie de las trabéculas óseas: **células de revestimiento óseo**.

Todas estas variedades celulares serán tratadas junto con los procesos de formación de hueso u osteogénesis.

Ciclo vital de los osteocitos.- Los osteocitos, a pesar de estar encerrados dentro de una matriz calcificada, tienen un ciclo vital relativamente corto, y son sustituidos cada vez que el tejido se remodela en respuesta a factores mecánicos (fuerzas que actúan sobre el tejido) o metabólicos (incorporación de Ca y P a la matriz o cesión de Ca a la circulación). Por ello pasan por tres etapas que son: etapa formativa, reabsortiva y degenerativa (fig. 4.06).

Durante la **etapa formativa**, los osteocitos recientemente ingresados a la matriz, conservan la facultad de incorporar nuevos elementos, es decir intervienen, aunque en escala reducida, en la estructuración de la matriz que les rodea y conservan un desarrollo de su RER, del Golgi y, en general, de los organoides encargados de la síntesis de los componentes matriciales. Durante la **etapa reabsortiva**, estos organoides involucionan a favor de los lisosomas y elementos que condicionan la actividad enzimática destructora de la matriz. Durante esta etapa, la laguna ósea aparece algo aumentada de tamaño, por la actividad degradativa del osteocito (osteolisis periosteocítica) y las prolongaciones se adelgazan. Durante la última etapa, o **etapa degenerativa**, el osteocito retrae sus prolongaciones, desconectándose totalmente de sus vecinos, y sus organoides se hallan en notoria involución, el núcleo se hace picnótico, y finalmente la célula entra en apoptosis y muere, siendo sus restos eliminados --junto con la matriz que le rodeaba-- por acción de los osteoclastos o células especializadas en la reabsorción.

MATRIZ AMORFA.- Aparte de los componentes presentes en otros tejidos conjuntivos, el tejido óseo tiene proteínas y glucoproteínas propias, como son la **proteína morfogenética del hueso (BMP)**, la **sialoproteína ósea**, la **osteonectina**, la **osteocalcina** y la **osteopontina**. La primera de las nombradas interviene en el proceso de formación o maduración del tejido óseo, la osteonectina y osteopontina parecen conectar células (especialmente osteoblastos y osteoclastos) con la matriz, permitiendo fenómenos de transducción, y la osteocalcina estaría involucrada en los procesos de calcificación, sin embargo no hay datos concluyentes al respecto. En cuanto a la parte mineral, que constituye aproximadamente un 60 % del peso total seco, está formada principalmente por una forma cristalina de fosfato de calcio, la **hidroxiapatita** ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), aunque también se encuentran sales de magnesio, fluoruros, carbonato de calcio y pequeñas cantidades de otros minerales como Cu y Zn. También es posible hallar contaminantes que ingresan a la matriz ósea por contacto o ingestión accidental, como el Pb y algunos isótopos radioactivos, debido a que la matriz tiene especial afinidad por los cationes minerales y, al parecer, no es capaz de discriminar entre los beneficiosos y los tóxicos. Ello tiene la peligrosidad de afectar la médula ósea hematopoyética y causar graves problemas de salud.

Los cristales de hidroxiapatita no están distribuidos al azar, sino que están situados entre y dentro de las fibrillas de colágeno siguiendo un patrón muy regular.

MATRIZ FIGURADA.- La matriz figurada está formada por **fibrillas de colágeno 1**. Su disposición sigue una pauta que será analizada al tratarse las variedades de tejido óseo.

PROCESO DE FORMACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO, OSIFICACIÓN

La formación de tejido óseo se puede iniciar directamente a partir del mesénquima mesodérmico, o bien substituyendo el cartílago hialino, formado inicialmente, por tejido óseo. En el primer caso se habla de **osificación directa**, desmal o sobre base conjuntiva, en el segundo, de **osificación indirecta, condral** o sobre base cartilaginosa.

Osificación directa.- El proceso de osificación directa se produce en los huesos planos, y comienza ya cerca de la sexta semana de vida embrionaria. El primer signo, es la aparición en medio del mesénquima, de un punto de osificación en donde las **células mesenquimáticas** aumentan su volumen citoplasmático, su citoplasma se hace basófilo, es decir se transforman en **osteoblastos** y comienzan a disponerse en torno a los primeros núcleos de matriz ósea depositada por ellas. A medida que el proceso continúa, se forman las primeras vigas o **trabéculas** de tejido óseo, en donde se advierte a los osteoblastos (fig. 4.07) dispuestos periféricamente a la manera de un epitelio, y a los primeros osteocitos incluidos en la matriz recientemente formada. El tejido óseo que se forma inicialmente, tiene sus componentes distribuidos al azar, aún no está plenamente calcificado, y sus fibras colágenas pueden visualizarse parcialmente formando redes en medio de la matriz, por ello se le conoce como **hueso reticular** o fascicular.

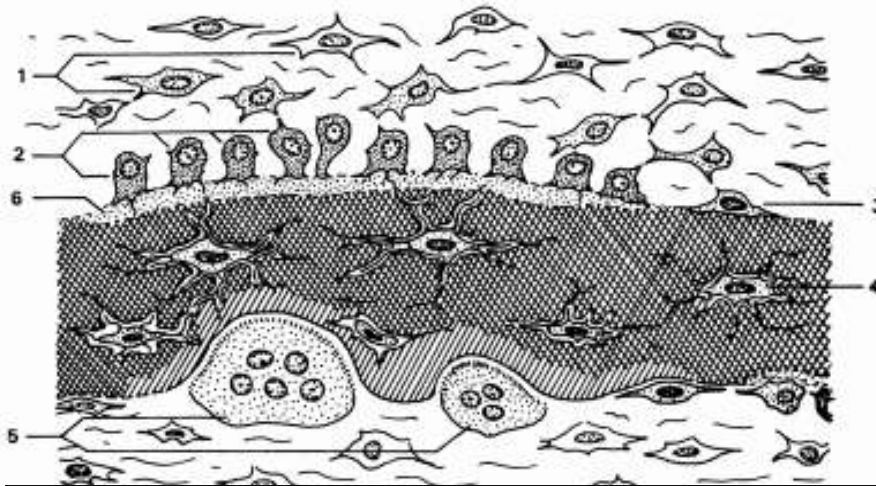


Fig. 4.07.- Dibujo que muestra una trabécula de tejido óseo en formación. 1: células mesenquimáticas, 2: osteoblastos, 3: célula osteogénica inactiva, 4: osteocitos, 5: osteoclasto.

Siempre, la primera capa de matriz formada carece de sales minerales, y recibe el nombre de **sustancia preóssea** u **osteóide**; se la puede distinguir como una pequeña área menos teñida que el resto, inmediatamente en contacto con los osteoblastos. Estos últimos son células relativamente voluminosas (fig 4.07) cuyo citoplasma por ser fuertemente basófilo llega a veces a hacer poco visible el núcleo, esferoidal y de cromatina laxa. Estas células si bien retraen sus prolongaciones en el momento de iniciar la síntesis de la matriz, conservan pequeñas proyecciones citoplasmáticas que las comunican entre sí y con los osteocitos en que terminan transformándose. Ello permite mantener la conexión morfo-funcional entre los osteocitos y los osteoblastos o células osteogénicas que rodean la trabécula. Las **células osteogénicas** son elementos aplanados con núcleo generalmente oval o alargado, que permanecen en la superficie de la trabécula junto a los osteoblastos en las zonas en donde no se está produciendo aún la matriz, o bien cerca de los mismos en la zona en donde se está depositando activamente. Como los osteoblastos pueden cesar transitoriamente en su función sintetizadora y aplanarse hasta que sean nuevamente estimulados, pueden confundirse en este estado con las citadas células osteogénicas. No hay acuerdo acerca de esto, y por ello sería preferible usar el término de **células de revestimiento óseo** (ingl. *lining cells*) para las células aplanadas que revisten la superficie de las trabéculas, término que no implica el hecho de tratarse de verdaderas células indiferenciadas o de osteoblastos transitoriamente inactivos. En todo caso estas células de revestimiento, independientemente de su verdadero origen, podrían, mediante las conexiones que tienen con los osteocitos y osteoblastos activos, enviar señales que modificasen el comportamiento de las otras células o crear corrientes para el movimiento de fluidos a través de los canaliculos óseos. Debido a esta probable multiplicidad de funciones, en base a su morfología y por motivos didácticos, se ha preferido aquí incluir a todos estos tipos de células, representen lo que representen, tanto bajo el término de células osteogénicas u osteoprogenitoras, como en el de células de revestimiento óseo.

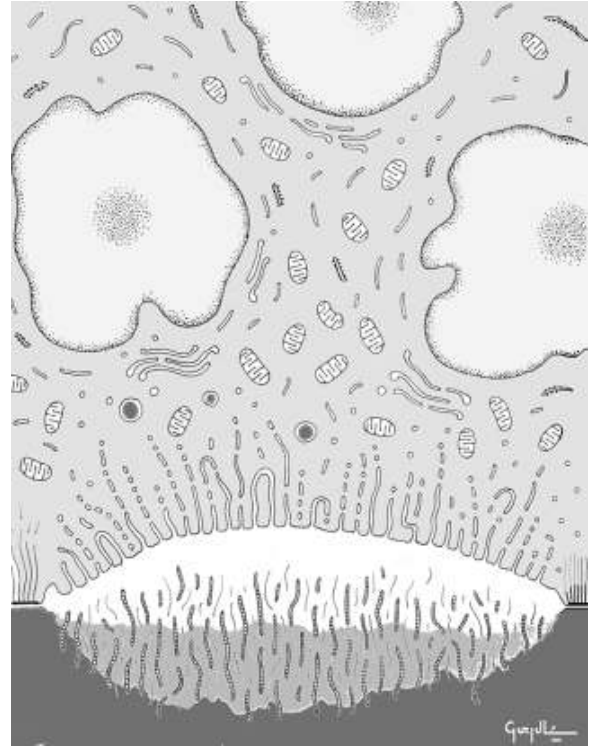
Tampoco hay total acuerdo en el mecanismo que permite la precipitación de las sales de calcio y la formación de los cristales de hidroxapatita. Para algunos, las fibrillas colágenas servirían de centros de nucleación, y al dejar pequeños espacios entre sus moléculas, permitirían que los cristales se depositaran en dichos espacios. También se atribuye la iniciación de la precipitación cristalina a las llamadas **vesículas de la matriz**. Estas son pequeños cuerpos membranosos liberados por los osteoblastos (y por otras células que forman tejidos calcificados) que contienen altas cantidades de fosfatasa alcalina, enzima responsable de la calcificación, y a partir de las cuales se van disponiendo los cristales hasta confluír en un frente de calcificación homogéneo. Sin embargo, como la matriz densa o parcialmente calcificada impide la introducción en su seno de nuevas vesículas, éstas serían responsables sólo de la iniciación del proceso, antes de que el tejido óseo se calcifique, siendo reemplazadas por otros factores posteriormente. Entre éstos se cuenta la fosforina, una proteína fosforada que parece condicionar la calcificación una vez que se han depositado las primeras capas de matriz calcificada.

Como ya al inicio del proceso de osificación el tejido óseo está sometido a diversas fuerzas que actúan sobre un organismo en desarrollo, las primeras trabéculas de hueso deben remodelarse luego de haberse formado. Ello explica la presencia precoz de osteoclastos, las células encargadas de la reabsorción del hueso.

Los **osteoclastos** son células gigantes multinucleadas, provistas de un citoplasma entre basófilo y acidófilo, si bien predomina más bien la acidofilia, por lo que al microscopio óptico y a pequeños aumentos pueden confundirse con pequeñas partículas de hueso desprendidas de las trabéculas. Generalmente se sitúan en pequeñas ensenadas o "**lagunas de Howship**" producidas por su actividad degradadora de la matriz, y en su borde libre, que mira hacia el hueso, están provistas de micropliegues que aumentan la superficie para la liberación de sus enzimas. Estos micropliegues al ser observados al microscopio óptico, reciben el nombre de **ribete en cepillo**, ya que se observan como finísimas estriaciones superficiales. Sin embargo, es posible que tal imagen se deba en parte a los

micropliegues, y en parte a las fibrillas colágenas desenmascaradas al degradarse la matriz amorfa (fig.4.08). Al observarse al microscopio electrónico la zona provista de micropliegues aparece encerrada por estructuras de unión semejantes a las zónulas ocluyentes. Estas uniones laterales con la matriz ósea forman una cavidad o “bolsillo” que impide que las enzimas vertidas en la zona difundan hacia otros lugares, permitiendo que la actividad osteoclástica se realice sólo en el lugar correspondiente. (Fig. 4.08)

Fig. 4.08.- Parte de un osteoclasto y de la zona de reabsorción en donde está vaciando sus enzimas. Nótese las uniones que cierran la cavidad o “bolsillo” e impiden la difusión lateral de las enzimas



Osificación indirecta, condral o sobre base cartilaginosa.- En la osificación condral el origen de las células precursoras es esencialmente el mismo que en la directa, pero en este caso se debe destruir cartílago para reemplazarlo por tejido óseo, por lo que el proceso es mas largo y complejo (fig. 4.09).

Este tipo de osificación se produce generalmente en los huesos largos, que en etapas iniciales del desarrollo embrionario están formados por un modelo cartilaginoso hialino. El proceso comienza algo más tarde que la osificación directa (alrededor de la octava semana de vida intrauterina), formándose una especie de manguito óseo alrededor de la diáfisis o zona central del modelo cartilaginoso (ver figura). Ello se debe a la afluencia de un gran número de vasos sanguíneos a esta región, lo que produce un aumento en la concentración de oxígeno y causa la diferenciación de los primitivos precursores cartilagosos en osteoblastos, y la consiguiente transformación del pericondrio en periosteo. Paralelamente a este hecho se produce una modificación del cartílago diafisario: los

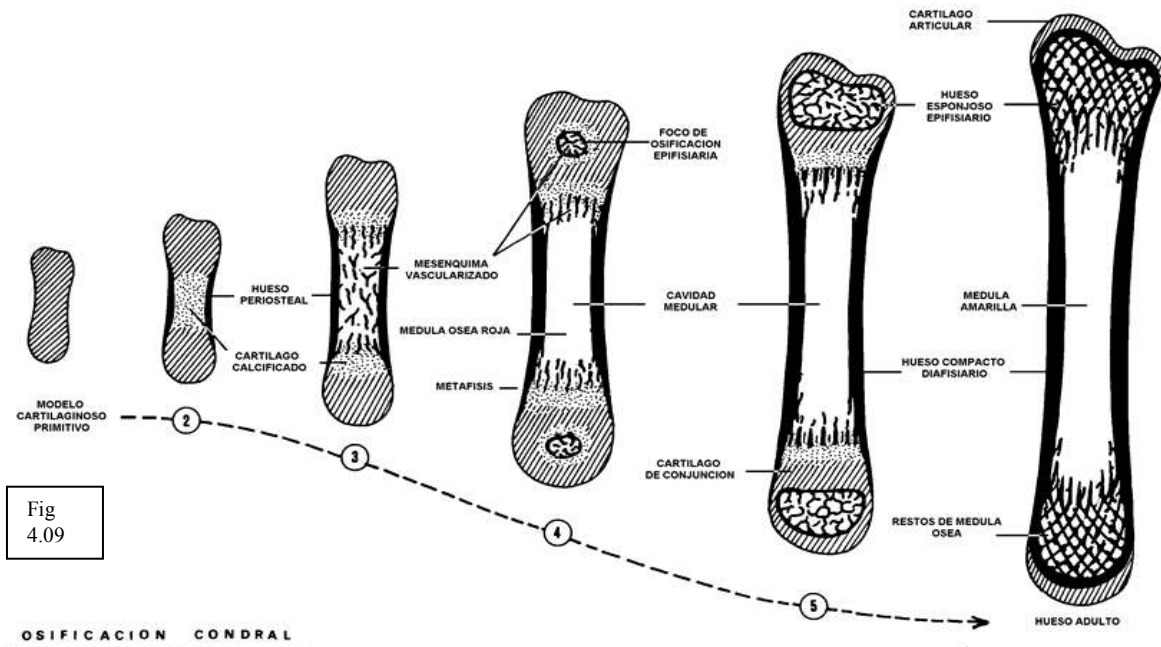
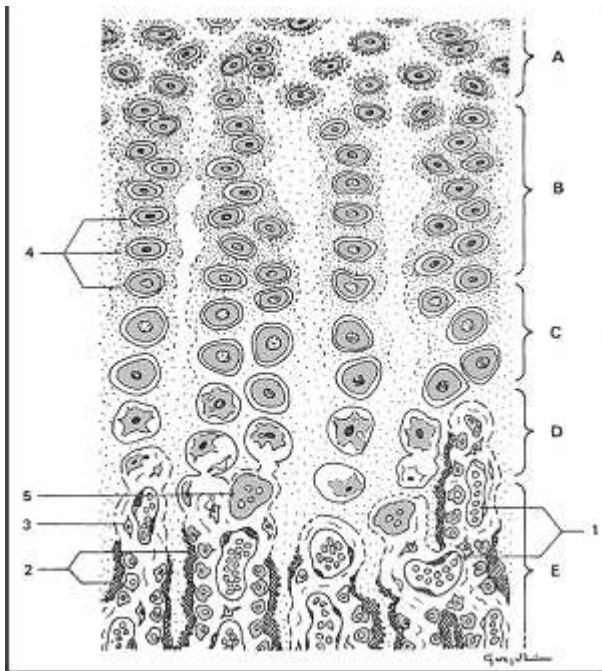


Fig
4.09

condrocitos se hipertrofian y comienzan a producir fosfatasa alcalina, liberada en forma de vesículas lisosomales, semejantes a las producidas durante el proceso de calcificación de la matriz pre-ósea (ver inserto en pág. 64), hacia la matriz pericelular, por lo que la matriz cartilaginosa se calcifica. Como la nutrición del cartílago se realiza por difusión a través de la matriz intercelular, el depósito mineral dificulta enormemente dicho proceso y los condrocitos

mueren. Luego la matriz comienza a desintegrarse y los espacios producidos por su destrucción son invadidos por brotes vasculares provenientes del periosteo. Estos brotes son acompañados por células mesenquimáticas adventicias (pericitos) las que se transforman en células osteogénicas y osteoblastos. Los osteoblastos se depositan inicialmente en hileras alrededor de los restos de cartilago calcificado y comienzan a producir matriz preósea. Posteriormente ingresan osteoclastos que inician la destrucción de las primeras trabéculas de hueso, produciéndose eventualmente otras, las que finalmente terminan reabsorbiéndose, una vez que el hueso periostal ha llegado a tener un grosor suficiente como para sustentar por si solo a la pieza esquelética en formación. Ello da el espacio necesario a la **médula ósea hematopoyética** que se ha ido formando a partir del mesénquima restante entre las trabéculas. De este modo, el primitivo hueso esponjoso de la diáfisis es sustituido por la cavidad medular que contiene médula ósea roja, la que finalmente es reemplazada por **médula adiposa**, o amarilla, en el hueso adulto. En las metáfisis y epífisis, el proceso de osificación es semejante, pero las características del cartilago en estas zonas, hace necesario que dicho proceso se analice más detenidamente.

A medida que la osificación avanza de la diáfisis a las epífisis, el cartilago remanente en los extremos epifisarios del modelo cartilaginoso sufre una serie de transformaciones que condicionan que el fenómeno no se detenga hasta que dicho modelo no haya adquirido su longitud definitiva. La primera modificación que se advierte es la multiplicación de las células cartilagosas; ello ocurre por debajo de una zona en donde el cartilago no ha sufrido cambios, y que se conoce como zona de reposo o de **cartilago normal**. Como los condrocitos no pueden dividirse en todas direcciones por impedírsele el manguito óseo periostal, lo hacen formando hileras paralelas a dicha estructura. Las células toman en consecuencia una disposición semejante a pilas de monedas, debido a que los tabiques que separan los condrocitos que se dividen en sentido longitudinal, son más estrechos que los que separan las columnas celulares entre sí; por ello esta área recibe el nombre de zona de multiplicación o de **cartilago seriado**. Más cerca de la diáfisis, los condrocitos aumentan gradualmente de tamaño, con el fin de producir **fosfatasa alcalina**, y la zona recibe el nombre de zona de maduración o de **cartilago hipertrofiado**. Finalmente, los condrocitos provocan la calcificación de la matriz intercelular, a medida que siguen hipertrofiándose y degenerando hasta destruirse, quedando finalmente sólo las cavidades que los contenían. A esta última región se le conoce como zona de calcificación o de **cartilago degenerado**. Al final de esta etapa, las cavidades dejadas por los condrocitos al destruirse, son invadidas por las células osteogénicas y los osteoblastos (zona de osificación). Como en este lugar, conocido como **metáfisis** o zona de contacto entre diáfisis y epífisis, persisten restos paralelos de cartilago calcificado, que corresponden a los tabiques que separaban las columnas seriadas de condrocitos, éstos sirven de guía para la ubicación inicial de osteoblastos, quienes depositan las primeras trabéculas óseas en torno a dichos restos. Por ello dichos tabiques longitudinales reciben el nombre de **trabéculas directrices**. (fig. 4.10)



A medida que la osificación prosigue en las metáfisis, aparecen los primeros centros de este proceso en las epífisis. Estos focos de osificación epifisaria comienzan a avanzar en forma centrífuga, comprimiendo el cartilago de las metáfisis, el cual sigue proliferando aún completada la osificación en las epífisis, para permitir así el crecimiento en longitud del cuerpo. La proliferación celular en el cartilago de las metáfisis, transformado ahora en disco epifisario o **cartilago de conjunción**, es superada finalmente por la osificación diafisaria y epifisaria que lo circunscriben por ambos extremos, hasta que finalmente desaparece al fusionarse diáfisis con epífisis. En este momento cesa el crecimiento esquelético del individuo, lo que ocurre alrededor de los veinte años de vida (puede ser algo antes en la mujer y algo después en el hombre). Solo se conserva cartilago en los extremos distales de las epífisis, el cual nunca es sustituido por hueso, ya que actúa como cojinete articular. Por lo general no se forma cavidad medular en las epífisis, en donde el tejido óseo persiste en su mayor parte en forma de trabéculas anastomosadas (hueso esponjoso).

Fig. 4.10.- Dibujo de las etapas de la osificación condral en la metáfisis de un hueso largo. A: cartilago normal, B: cartilago seriado, C: id. hipertrofiado, D: id. calcificado y degenerado, con inicios de osificación en E. 1: vasos sanguíneos, 2: trabéculas óseas en formación, 3: células mesenquimáticas osteogénicas, 4: condrocitos, 5: osteoclasto (condroclasto).

TIPOS DE TEJIDO ÓSEO.

Tejido óseo inmaduro o plexiforme.- Es el primer tejido óseo que se forma durante el proceso de osificación y durante la remodelación o reparación del tejido óseo. Se caracteriza por su menor índice de calcificación y por la disposición irregular de sus componentes. Otra característica notable es la visualización parcial de su trama colágena, debido a la menor densidad de la matriz amorfa, la que puede verse como una red poco definida entre los osteocitos. Esta última propiedad le ha valido el nombre de **hueso plexiforme, reticular, fascicular o fibroso**. Este tipo de tejido óseo puede persistir en ciertos lugares en donde el recambio óseo es muy rápido (como en el hueso alveolar de inserción del ligamento periodontal que sostiene los dientes), pero en la gran mayoría de los casos es reemplazado luego por hueso maduro o laminar.

Tejido óseo maduro o laminar.- En este caso, la disposición de los componentes, tanto células como matriz, se ha adaptado a las fuerzas que actúan sobre el tejido, por lo que la organización de las fibras en la matriz sigue una pauta semejante a la de los tejidos fibrosos modelados de tipo laminar, es decir se forman láminas, cada una con fibras paralelas entre sí, pero que se entrecruzan en ángulos variados con las fibras de láminas adyacentes, confiriendo con ello una especial resistencia ante fuerzas ejercidas en todas direcciones. Se le subdivide en esponjoso y compacto, atendiendo al grosor de sus unidades estructurales: en el primer caso se forman trabéculas entrelazadas que dejan amplios espacios medulares, en donde con frecuencia se alberga médula ósea roja, mientras que en el segundo, se

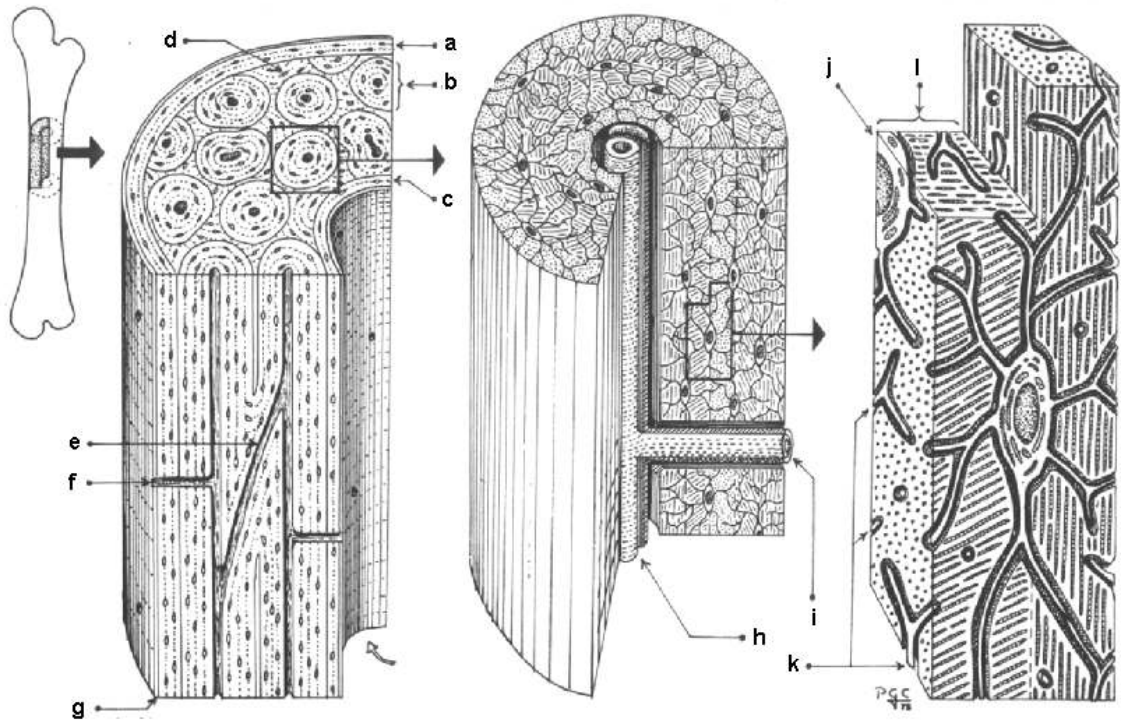


Fig. 4.11.- Dibujo que representa un trozo obtenido de la diáfisis de un hueso largo (arriba e izquierda) señalando los sistemas laminillares. a) sistema circunferencial externo, b) sistema de Havers, c) sistema circunferencial interno, d) sistema intersticial, e) conducto de Havers oblicuo, f) conducto de Volkmann, g) periosteo. La flecha curva indica la cavidad medular. Al centro, un sistema de Havers aislado, visto a mayor aumento, para distinguir posición de osteocitos y orientación de las fibrillas colágenas dentro de las laminillas. h-i) vasos en conducto de Havers y de Volkmann. A la derecha, un pedazo delimitado del sistema anterior, visto al microscopio electrónico: j-k, osteocitos y sus prolongaciones dentro de los conductillos, l: laminilla ósea.

forman paredes continuas, que son especialmente gruesas en la diáfisis de los huesos largos, y forman un recubrimiento más delgado sobre el tejido esponjoso en huesos planos o en las epífisis de los huesos largos.

Hueso laminar esponjoso.- Aquí se forman laminillas concéntricas a las cavidades medulares que persisten entre las trabéculas, las que aparecen revestidas por una capa de células de revestimiento óseo en donde pueden aparecer osteoblastos u osteoclastos, dependiendo ello de si se está depositando o destruyendo matriz. Como los osteocitos situados entre cada laminilla están a corta distancia de los vasos ubicados en el interior de las cavidades medulares, y sus canaliculos óseos los conectan con la periferia de las trabéculas, la nutrición es relativamente fácil. No así en el tejido compacto, en donde pueden quedar a mucha distancia del o de los vasos que nutren el tejido.

Hueso laminar compacto o Haversiano.- para facilitar la nutrición y vitalidad de los osteocitos, las laminillas se organizan en unidades concéntricas, que siguen un recorrido longitudinal con respecto al eje mayor de la pieza ósea, y que se disponen en forma concéntrica en torno a un conducto vascular, por donde marcha uno o –a veces– dos vasos, generalmente capilares. De este modo se constituyen unidades o **sistemas de Havers**, formados por un conducto vascular central, el **conducto de Havers**, y por varias capas de laminillas concéntricas cuyos osteocitos se nutren directamente del o los vasos situados en el conducto. A estas unidades se les conoce también como **osteonas**, unidades morfológicas y funcionales del hueso compacto. Los conductos de Havers también pueden comunicarse en forma oblicua, en cuyo caso siguen rodeados por laminillas, pero también existen conductos, frecuentemente de mayor tamaño, que atraviesan las laminillas, y que provienen del periósteo o endósteo, llevando los vasos de mayor tamaño. A estos últimos conductos vasculares se les llama **conductos de Volkmann**.

Como los diversos sistemas de Havers se están continuamente remodelando, destruyéndose y formándose nuevos, los restos de los antiguos persisten entre los de formación más reciente, constituyendo los **sistemas intersticiales**. También existen sistemas laminillares situados externamente, por debajo del periósteo, e internamente, en relación con el endósteo. A estos sistemas, que forman una capa que regulariza la superficie, alisándola y evitando las depresiones y levantamientos que los sistemas de Havers pudiesen crear en ella, se les conoce como **sistemas circunferenciales** externo e interno, respectivamente (fig. 4.11).

El proceso de remodelación se basa en la formación de canales de reabsorción producidos por osteoclastos, los que van avanzando y ensanchándose gradualmente hasta lograr el espacio suficiente para el depósito de nuevas laminillas. Estas nuevas laminillas se forman debido a los osteoblastos y células osteogénicas que acompañan a los osteoclastos por detrás o a cierta distancia del frente de reabsorción. Como estos canales siempre incluyen al menos un capilar, éste queda al centro del nuevo conducto de Havers que se constituye finalmente (ver fig. 4.13)

Estructura del periósteo.- A diferencia del endósteo, que está formado solamente por células de revestimiento óseo y algunas escasas fibras colágenas, el periósteo es una membrana más gruesa y resistente, ya que debe transmitir la fuerza contráctil de la musculatura esquelética al hueso. Por ello está estructurado por dos capas; la externa está formada por tejido fibroso denso que se une a la superficie del hueso por haces de fibras colágenas gruesas que penetran una cierta distancia al interior de la matriz ósea. Estos haces fibrosos reciben el nombre de **fibras de Sharpey**, y permiten unir firmemente el hueso al periósteo. La capa interna es más laxa y vascular, y contiene células mesenquimáticas, u osteogénicas que se pueden transformar en osteoblastos y depositar nuevas capas o láminas de tejido óseo. En este lugar también pueden crearse lagunas de reabsorción si se depositan osteoclastos, vale decir, esta es la capa más importante en relación a los fenómenos de remodelación y reparación ósea (figs. 4.12, y 4.13)

Histofisiología del tejido óseo, reparación y regeneración ósea.- Como se puede deducir de lo ya expuesto, el tejido óseo está continuamente remodelándose. Sin embargo los motivos

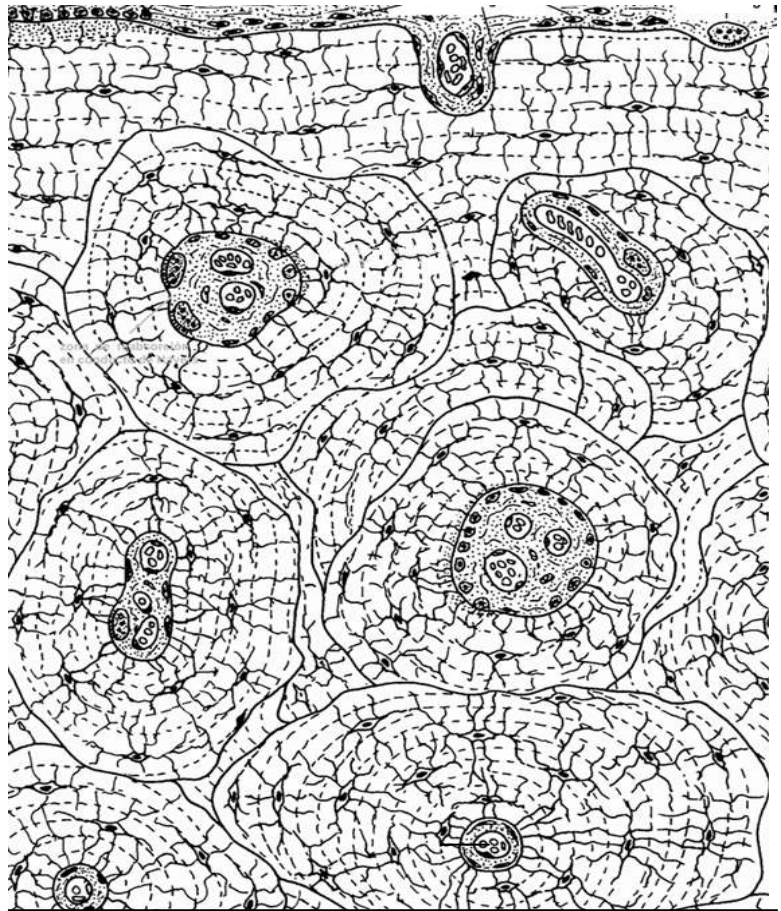


Fig. 4.12.- Tejido óseo compacto. En la parte superior se observa el periósteo, con zonas de aposición ósea (izquierda), de reposo (centro) y de reabsorción de la matriz (derecha).

de tal remodelación no son sólo adaptarlo a las fuerzas que actúan sobre el, sino también el mantener la adecuada concentración de Ca en la circulación, ya que el tejido óseo es el principal reservorio de este elemento en el organismo. Ya los osteocitos pueden colaborar en este proceso durante la etapa reabsortiva (osteolisis periosteocítica), liberando pequeñas cantidades de Ca que luego pueden pasar a la matriz conjuntiva y luego a la circulación. Sin embargo, son los osteoblastos y osteoclastos las principales células implicadas en esta regulación. Si la cantidad de Ca circulante es superior a la que se necesita para cumplir las importantes funciones de este elemento (conducción nerviosa, contracción muscular), los osteoblastos toman el Ca y lo depositan en la matriz luego que esta se ha formado. Por el contrario, si se requiere una mayor cantidad de Ca circulante, son los osteoclastos los encargados de liberarlo al destruir cantidades importantes de la matriz ósea. (fig. 4.14). Aunque los osteoclastos son las células directamente responsables del proceso de reabsorción, son los osteoblastos los que tienen receptores para las hormonas que regulan la concentración de calcio, especialmente las hormonas de la paratiroides. De este modo, cuando los osteoblastos son estimulados, liberan citoquinas o mensajeros químicos que activan o deprimen a los osteoclastos, y les impulsan ya sea a destruir la matriz, con lo cual se eleva la concentración de Ca en la sangre (calcemia), o bien a permanecer inactivos, con lo cual se favorece principalmente el depósito de calcio en la matriz y se disminuye el nivel de calcio circulante. Esta función metabólica del tejido óseo muchas veces es pasada por alto, debido a la importante función mecánica cumplida por este tejido, de manera que es preciso recordarla.

Durante la reconstitución de tejido óseo luego de una fractura, las células osteogénicas del periosteo y del endoste proliferan y se transforman en osteoblastos que rápidamente pueden conectar los fragmentos óseos si estos están cerca o han sido acercados e inmovilizados al iniciarse el tratamiento (reducción de la fractura). Es frecuente que si los extremos permanecen alejados y existe cierta movilidad en el punto de fractura, la vascularización perturbada y la consiguiente disminución en la concentración de O₂ en la región, promueva la transformación de las células precursoras en condroblastos y condrocitos, formándose un callo cartilaginoso que luego debe ser sustituido por hueso, con lo que el proceso se alarga y complica. Ello es una evidencia más de la indiferenciación de las células precursoras, del mesénquima, que pueden diferenciarse tanto en condroblastos como en osteoblastos de acuerdo con los estímulos recibidos.

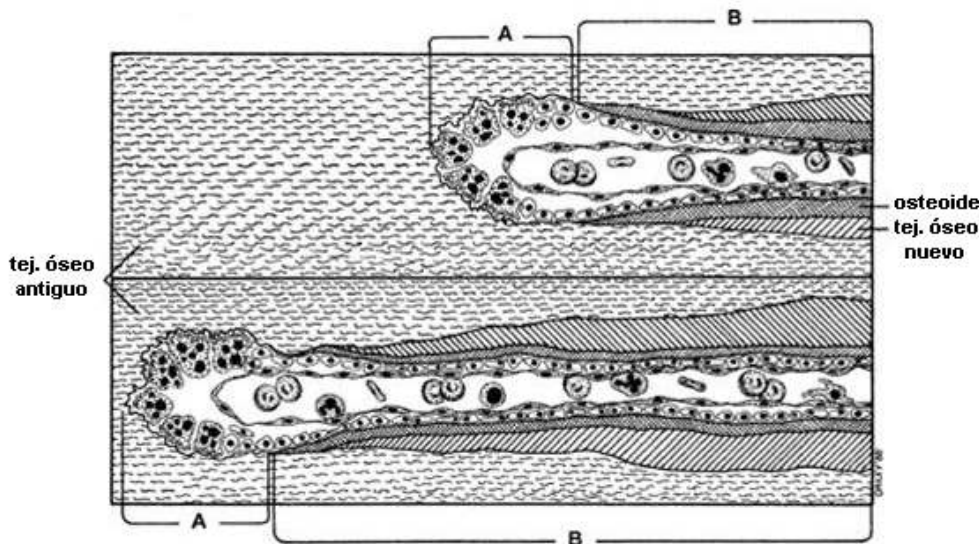


Fig. 4.14 Esquema que representa conductos de reabsorción en el tejido óseo compacto. A: zona de actividad osteoclástica, B: zona de aposición o neoformación ósea. De Nanci - Ten Cate (A. Nanci "Ten Cate's Oral Histology

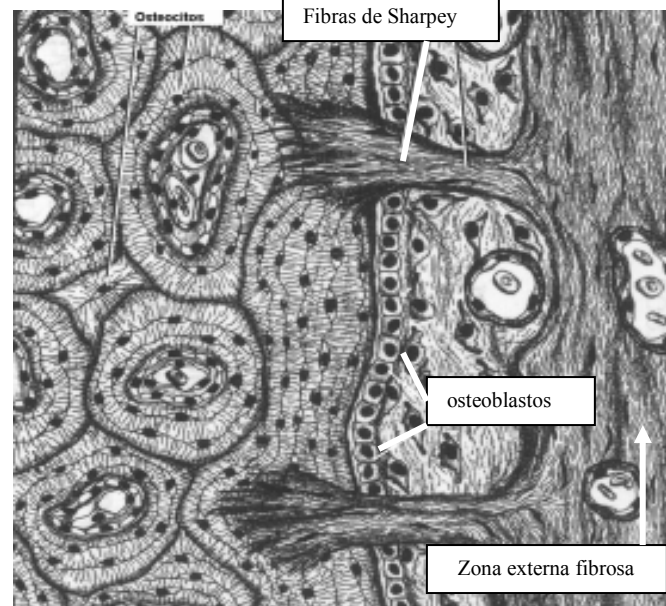


Fig.4.13 Dibujo que muestra zonas del periosteo, tomado de Ten Cate