7

Cartílago y hueso

Cartílago y hueso son tejidos conectivos especializados. El cartílago posee una matriz firme flexible que resiste fuerzas mecánicas. Sin embargo, la matriz ósea es uno de los tejidos más duros del cuerpo y también resiste las fuerzas que se aplican en ella. Estos dos tejidos conectivos tienen células especializadas para secretar la matriz en la que, subsecuentemente, quedan atrapadas las células. Aunque el cartílago y el hueso tienen muchas y variadas funciones, algunas de ellas son similares y relacionadas. Ambos participan en el apoyo del cuerpo porque se vinculan íntimamente con el sistema esquelético. Casi todos los huesos largos del cuerpo se forman primero en el embrión como cartílago, que a continuación actúa como una plantilla que se reemplaza después por hueso; este proceso se denomina **osificación.** La mayor parte de los huesos planos se forma dentro de hojas membranosas preexistentes; esta forma de osificación se conoce como **intramembranosa.**

CARTILAGO

El cartílago posee células llamadas **condrocitos,** que ocupan cavidades pequeñas denominadas **lagunas** dentro de la **matriz extracelular** que secretan. La sustancia del cartílago no está vascularizada ni recibe nervios o vasos linfáticos; empero, las células reciben su nutrición de vasos sanguíneos de tejidos conectivos circundantes mediante difusión a través de la matriz. La matriz extracelular está compuesta por **glucosaminoglicanos** y **proteoglicanos,** que mantienen una íntima relación con fibras de colágena y elásticas incluidas en la matriz. La flexibilidad y resistencia del cartílago a la compresión permiten que funcione como un absorbedor de choques y su superficie lisa permite un movimiento de las articulaciones del cuerpo casi sin fricción, ya que recubre las superficies articulares de los huesos.

Existen tres tipos de cartílago de acuerdo con las fibras que se encuentran en la matriz (fig. 7-1 y cuadro 7-1):

- El **cartílago hialino** contiene colágena **tipo II** en su matriz; es el cartílago más abundante del organismo y tiene muchas funciones
- El **cartílago elástico** incluye colágena **tipo II** y fibras elásticas en abundancia diseminadas en la totalidad de su matriz, que le proporcionan más flexibilidad
- El **fibrocartílago** posee fibras de colágena **tipo I** gruesas y densas en su matriz, que le permiten soportar fuerzas de tensión considerables

El pericondrio es una hoja de recubrimiento de tejido conectivo que se encuentra en la mayor parte del cartílago. Tiene una capa fibrosa externa y una capa celular interna cuyas células secretan la matriz de cartílago. El **pericondrio** es vascular y sus vasos proporcionan nutrientes a las células del cartílago. En áreas en las que el cartílago carece de pericondrio (p. ej., las superficies articulares de los huesos que forman una articulación), las células de cartílago reciben su nutrición del líquido sinovial que baña las superficies articulares.

Cartílago hialino

El cartílago hialino, el cartílago más abundante en el cuerpo, forma la plantilla para la formación endocondral de hueso.

El **cartílago hialino,** una sustancia flexible, semitransparente y de color gris azulado, es el cartílago más común del cuerpo. Se localiza en la nariz y laringe, extremos ventrales de las costillas que se articulan con el esternón, anillos traqueales, bronquios y superficies articulares de las articulaciones movibles del cuerpo. Este cartílago forma la plantilla de cartílago de muchos de los huesos durante el desarrollo embrionario y conforma las placas epifisarias de los huesos en crecimiento (cuadro 7-1).

Histogénesis y crecimiento del cartílago hialino

Las células que tienen a su cargo la formación de cartílago hialino se diferencian de las células mesenquimatosas.

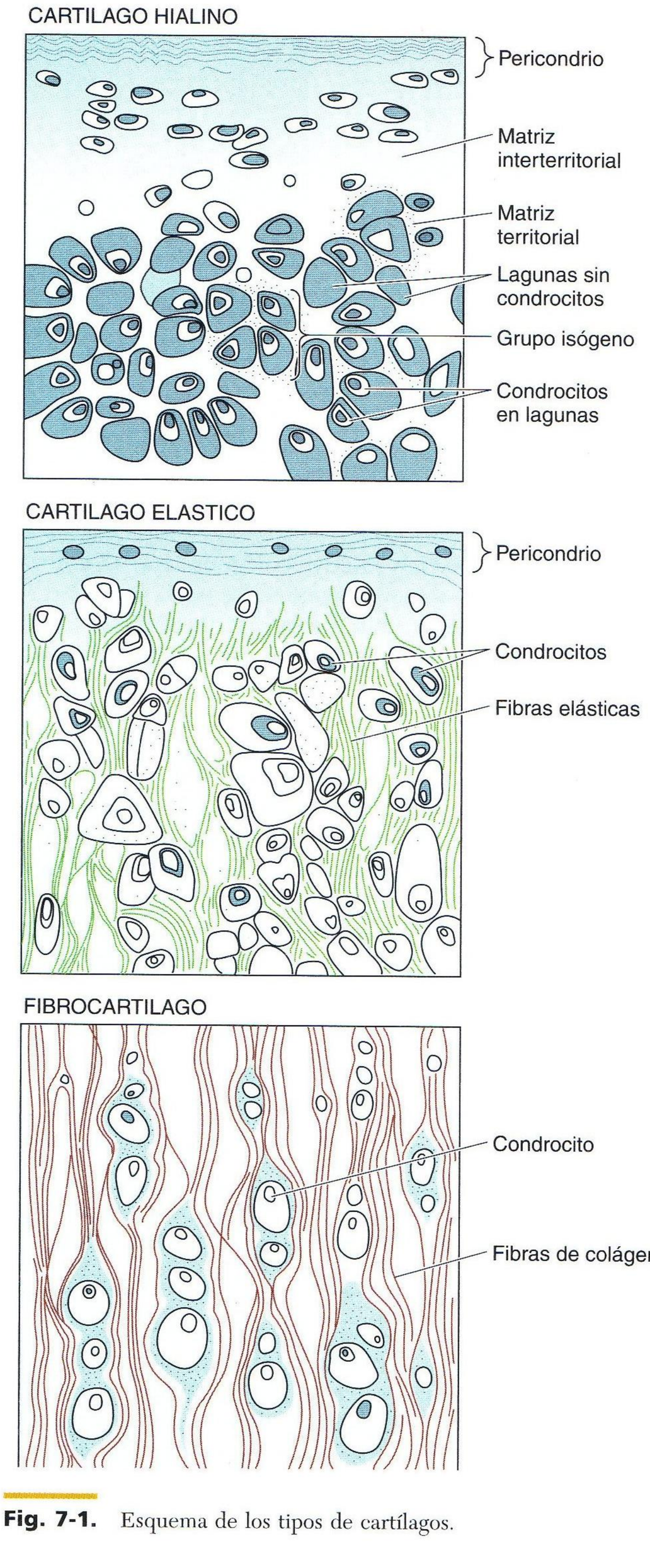


Fig. 7-1. Esquema de los tipos de cartílagos.

En la región en que se forma cartílago, las células mesenquimatosas individuales retraen sus prolongaciones, se redondean y se congregan en masas densas llamadas **centros de condrificación.** Estas células se diferencian en **condroblastos** y comienzan a secretar una matriz a su alrededor. A medida que continúa este proceso, los condroblastos quedan atrapados en su matriz en compartimientos individuales pequeños llamados **lagunas.**

Los condroblastos rodeados por la matriz se denominan **condrocitos** (fig. 7-2). Estas células son capaces de dividirse y forman un racimo de dos a cuatro o más células en una laguna. Estos grupos se conocen como **grupos isógenos** y representan una, dos o más divisiones celulares a partir de un condrocito original (fig. 7-1). A medida que las células de un grupo isógeno elaboran matriz, chocan y se alejan entre ellas y forman lagunas separadas y, en consecuencia, incrementan el cartílago desde el interior. Este tipo de crecimiento se llama **crecimiento intersticial.**

Las células mesenquimatosas en la periferia del cartílago en desarrollo se diferencian para formar fibroblastos. Estas células elaboran un tejido conectivo denso irregular colagenoso, el **pericondrio,** que se encarga del crecimiento y conservación del cartílago. El pericondrio tiene dos capas, una **capa fibrosa externa** compuesta de colágena tipo I, fibroblastos y vasos sanguíneos y una **capa celular interna** constituida principalmente de **células condrogénicas,** que se dividen y diferencian en condroblastos, que comienzan a elaborar matriz. En esta forma, el cartílago también crece por adición en su periferia, un proceso llamado **crecimiento aposicional.**

El crecimiento intersticial sólo ocurre en la fase inicial de la formación de cartílago hialino. Sin embargo, el cartílago articular, que carece de pericondrio, sólo crece mediante crecimiento intersticial. Este tipo también ocurre en las **placas epifisarias** de los huesos largos, en donde las lagunas están dispuestas en una orientación longitudinal, paralela al eje largo del hueso; por lo tanto, el crecimiento intersticial sirve para alargar el hueso. El cartílago en el resto del cuerpo crece principalmente por aposición, un proceso controlado que puede continuar durante toda la vida del cartílago.

Células de cartílago

El cartílago se relaciona con tres tipos de células: condrogénicas, condroblastos y condrocitos (fig. 7-2).

Las **células condrogénicas** son células estrechas, en forma de huso, que derivan de células mesenquimatosas. Tienen un núcleo ovoide con uno o dos nucleolos. Su citoplasma es escaso y las micrografías electrónicas de células condrogénicas muestran un aparato de Golgi pequeño, unas cuantas mitocondrias, algunos perfiles de **retículo endoplásmico rugoso (RER)** y ribosomas libres en abundancia. Estas células pueden diferenciarse en condroblastos y células osteoprogenitoras.

Los **condroblastos** derivan de dos fuentes: **células mesenquimatosas** dentro del centro de condrificación y **células condrogénicas** de la capa celular interna del pericondrio (como en el crecimiento aposicional). Los condroblastos son células basófilas y rellenas que muestran los organelos necesarios para la síntesis de proteínas. Las micrografías electrónicas de estas células demuestran una red rica de RER, un complejo de Golgi bien desarrollado, múltiples mitocondrias y abundancia de vesículas secretorias.

Los **condrocitos** son condroblastos rodeados de matriz. Los que se encuentran cerca de la periferia son ovoides,

Cuadro 7-1. Tipos, características y localizaciones del cartílago

Tipo de cartílago	*Características de identificación*	*Pericondrio*	*Localización*
Hialino	Colágena tipo II, matriz basófila, los condrocitos suelen estar dispuestos en grupos	Se encuentra pericondrio en la mayor parte de los sitios. Las excepciones son: cartílagos articulares y epífisis	Extremos articulares de huesos largos, nariz, laringe, tráquea, bronquios, extremos ventrales de las costillas
Elástico	Colágena tipo II, fibras elásticas	Existe pericondrio	Pabellón auricular, paredes del conducto auditivo, trompa auditiva, epiglotis, cartílago cuneiforme de la laringe
Fibrocartílago	Colágena tipo I, matriz acidófila, condrocitos dispuestos en hileras paralelas entre haces de colágena, relacionados siempre con tejido conectivo denso regular colagenoso o cartílago hialino	No existe pericondrio	Discos intervertebrales, discos articulares, sínfisis púbica, inserción de algunos tendones

en tanto los situados más profundo en el cartílago son más redondos, con un diámetro de 10 a 30 µm. El procesamiento histológico origina como artefactos encogimiento y deformación de las células. Los condrocitos muestran un núcleo grande con un nucleolo prominente y los organelos usuales de células que secretan proteínas. Los condrocitos jóvenes tienen un citoplasma de tinción pálida con muchas mitocondrias, un RER elaborado, un aparato de Golgi bien desarrollado y glucógeno. Los condrocitos viejos, que son relativamente inactivos, tienen un complemento de organelos muy reducido, con abundancia de ribosomas libres. Por consiguiente, estas células pueden reanudar la síntesis activa de proteínas si se revierten en condroblastos.

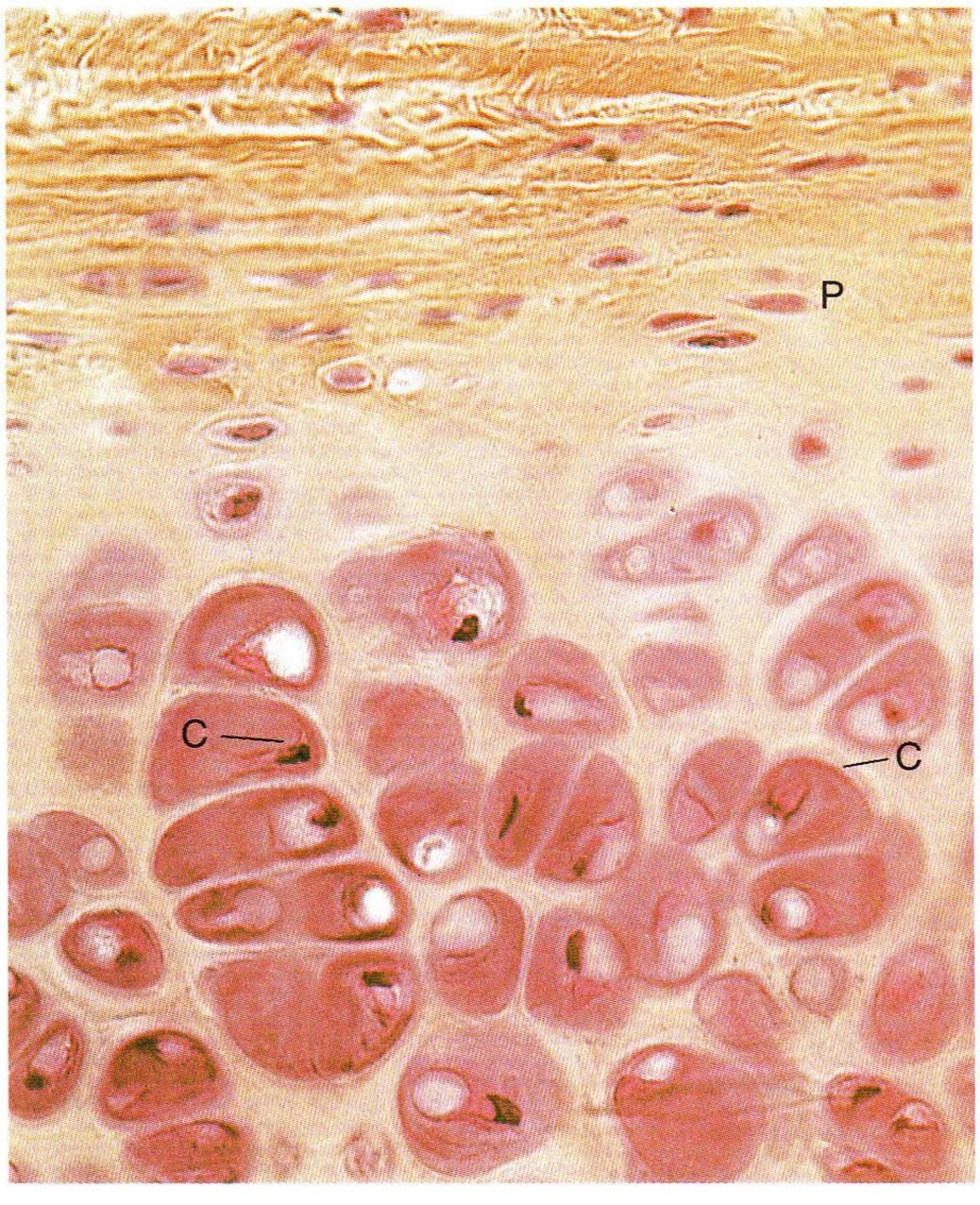


Fig. 7-2. Fotomicrografia de cartílago hialino (×270). Obsérvense los condrocitos ovoides grandes (C) atrapados en sus lagunas. Justo arriba de ellos se encuentran condroblastos alargados y en la parte más superior están el pericondrio (P) y la capa de células condrogénicas subyacente.

Matriz de cartílago hialino

La matriz de cartílago hialino está compuesta de colágena tipo II, proteoglicanos, glucoproteínas y líquido extracelular.

La matriz azul grisácea semitransparente de cartílago hialino contiene hasta el 40% de su peso seco de colágena. Además, incluye proteoglicanos, glucoproteínas y líquido extracelular. En virtud de que el índice de refracción de las fibrillas de colágena y de que la sustancia fundamental son casi iguales, la matriz aparece como una masa homogénea amorfa en la microscopia de luz.

La matriz de cartílago hialino contiene principalmente **colágena tipo II,** pero también se encuentran en pequeñas cantidades colágena de tipos IX, X y XI y otras en menor cantidad. La colágena tipo II no forma haces grandes, aunque el haz aumenta de grosor a medida que se aleja de las lagunas. Al parecer, la orientación de las fibras se relaciona con la fuerza que soporta el cartílago. Por ejemplo, en el cartílago articular, las fibras que se hallan cerca de la superficie están orientadas paralelas a esta última, en tanto que las fibras más profundas parecen orientadas en columnas curvas.

La matriz se subdivide en dos regiones: **matriz territorial,** alrededor de cada laguna, y **matriz interterritorial.**

La matriz territorial, una banda ancha de 50 µm, tiene poca colágena y abundante sulfato de condroitina que contribuye a su tinción basófila e intensa con el ácido peryódico de Schiff (PAS). El mayor volumen de la matriz es la **matriz interterritorial,** que es más abundante en colágena tipo II y contiene menos proteoglicanos que la matriz territorial.

Una región pequeña de la matriz, de 1 a 3 µm de grosor, que rodea inmediatamente las lagunas se conoce como **cápsula pericelular.** Muestra una red fina de fibras de colágena incluidas en la sustancia parecida a la lámina basal. Estas fibras pueden representar algunas de las otras colágenas de menor presencia que se encuentran en el cartílago hialino; algunos autores sugieren que la cápsula pericelular puede proteger los condrocitos de fuerzas mecánicas.

La matriz de cartílago es rica en **agrecanos,** moléculas grandes de proteoglucano compuestas de núcleos de proteínas a las cuales se enlazan de manera covalente moléculas de glucosaminoglicano (sulfato de condroitina 4, sulfato de condroitina 6 y sulfato de heparán) (fig. 4-3). Se encuentran enlazadas en forma no covalente al ácido hialurónico de 100 a 200 moléculas de agrecano, que forman compuestos enormes de agrecano que pueden tener de 3 a 4 µm de largo. Las cargas negativas abundantes relacionadas con estas moléculas de proteoglicano excesivamente grandes atraen cationes, de manera predominante iones Na^+, que a su vez atraen moléculas de agua. En esta forma, se hidrata la matriz de cartílago en tal grado que hasta el 80% de su peso húmedo es agua, lo que explica la capacidad del cartílago para resistir fuerzas de compresión.

Los proteoglicanos hidratados no sólo llenan los intersticios entre las haces de fibras de colágena, sino que las cadenas laterales de glucosaminoglicano forman enlaces electrostáticos con la colágena. En consecuencia, la sustancia fundamental y las fibras de la matriz forman una estructura molecular de enlace transversal que resiste las fuerzas de tensión.

La matriz de cartílago también contiene la glucoproteína adherente, **condronectina.** Esta molécula grande, similar a la fibronectina, tiene sitios de unión para colágena tipo II, sulfato de condroitina 4, sulfato de condroitina 6, ácido hialurónico e integrinas (proteínas transmembranales) de condroblastos y condrocitos. La condronectina ayuda por tanto a estas células a conservar su contacto con los componentes fibroso y amorfo de la matriz.

Histofisiología del cartílago hialino

La uniformidad del cartílago hialino y su capacidad para resistir fuerzas de compresión y tensión son esenciales para su función en las superficies articulares de las articulaciones. Debido a que el cartílago es avascular, los nutrientes y el oxígeno deben difundirse a través del agua de hidratación que se encuentra en la matriz. La eficiencia de este sistema requiere un límite de anchura del cartílago. Hay un recambio constante de proteoglicanos del cartílago que se modifica con la edad. Las hormonas y las vitaminas también influyen en el crecimiento, desarrollo y función del cartílago. Muchas de estas sustancias también afectan la formación y el crecimiento del esqueleto (cuadro 7-2).

CORRELACIONES CLINICAS

El cartílago hialino se degenera cuando se hipertrofian y mueren los condrocitos y la matriz comienza a calcificarse. Este proceso es una parte normal e integral de la formación endocondral de hueso; sin embargo, también es un proceso normal de envejecimiento, que a menudo tiene como resultado menor movilidad y dolor en las articulaciones.

La regeneración del cartílago suele ser mala, excepto en niños. Las células condrogénicas del pericondrio penetran el defecto y forman un nuevo cartílago. Cuando el defecto es grande, las células forman tejido conectivo denso para reparar la cicatriz.

Cartílago elástico

El cartílago elástico se asemeja mucho al cartílago hialino, con la excepción de que su matriz y el pericondrio poseen fibras elásticas.

Cuadro 7-2. Efectos de hormonas y vitaminas en el cartílago hialino

Hormona	*Efectos*
Tiroxina, testosterona y somatotropina (a través de factores de crecimiento similares a insulina)	Estimula el crecimiento de cartílago y la formación de matriz
Cortisona, hidrocortisona y estradiol	Inhibe el crecimiento de cartílago y la formación de matriz
Vitamina	
Hipovitaminosis A	Reduce la anchura de placas epifisarias
Hipervitaminosis A	Acelera la osificación de placas epifisarias
Hipovitaminosis C	Inhibe la síntesis de matriz y deforma la configuración de la placa epifisaria; conduce a escorbuto
Ausencia de vitamina D, que provoca deficiencia de la absorción de calcio y fósforo	La proliferación de condrocitos es normal pero la matriz no se calcifica de manera apropiada; ocasiona raquitismo

El **cartílago elástico** se localiza en el pabellón de la oreja, los conductos auditivos externo e interno, la epiglotis y la laringe (cartílago cuneiforme). Debido a la presencia de fibras elásticas, el cartílago elástico es un poco amarillo y más opaco que el cartílago hialino en estado fresco (cuadro 7-1).

El cartílago elástico es idéntico, en casi todos los aspectos, al cartílago hialino y con frecuencia se relaciona con él. La capa fibrosa externa del pericondrio contiene fibras elásticas en abundancia. La matriz de cartílago elástico posee fibras elásticas en ramificación finas a gruesas abundantes interpuestas y haces de fibra de colágena tipo II que le proporcionan mucha mayor flexibilidad que la matriz de cartílago hialino (fig. 7-3). Los condrocitos del cartílago elástico son más abundantes y grandes que los del cartílago hialino. La matriz no es tan amplia como en el cartílago hialino y los haces de fibras elásticas de la matriz territorial son más grandes y gruesos que los de la matriz interterritorial.

Fibrocartílago

A diferencia del cartílago hialino y elástico, el fibrocartílago no posee un pericondrio y su matriz incluye colágena tipo I.

El **fibrocartílago** se encuentra en discos intervertebrales, sínfisis púbica y discos articulares y se une al hueso. Se vincula con el cartílago hialino y tejido conectivo denso, al cual se asemeja. A diferencia de los otros dos tipos de cartílago, el fibrocartílago no posee un pericondrio, muestra una cantidad escasa de matriz (rica en sulfato de condroitina y sulfato de dermatán) y tiene haces de colágena tipo I, que se tiñen en forma acidófila (fig. 7-4). Los condrocitos están alineados muchas veces en hileras paralelas alternadas con haces gruesos y burdos de colágena, que tornan paralelas las fuerzas de tensión que soporta este tejido (cuadro 7-1).

Los condrocitos de fibrocartílago suelen surgir de fibroblastos que comienzan a elaborar proteoglicanos. A medida que la sustancia fundamental rodea el fibroblasto, la célula queda encerrada en su matriz y se diferencia en un condrocito.

Los discos intervertebrales son un ejemplo de la organización del fibrocartílago y están interpuestos entre el cartílago hialino que recubre la superficie articular de las vértebras sucesivas. Cada disco contiene un centro gelatinoso, llamado **núcleo pulposo,** que está compuesto de células, derivadas del notocordio, que se encuentran dentro de una matriz rica en ácido hialurónico. Estas células desaparecen alrededor de los 20 años de edad. Gran parte del núcleo pulposo está rodeado por el anillo fibroso y capas de fibrocartílago cuyas fibras de colágena tipo I discurren en sentido vertical entre los cartílagos hialinos de las dos vértebras. Las fibras de láminas adyacentes están orientadas en sentido oblicuo entre sí y proporcionan apoyo al núcleo pulposo gelatinoso. El anillo fibroso confiere resistencia para oponerse a las fuerzas de tensión, en tanto que el núcleo pulposo resiste fuerzas de compresión.

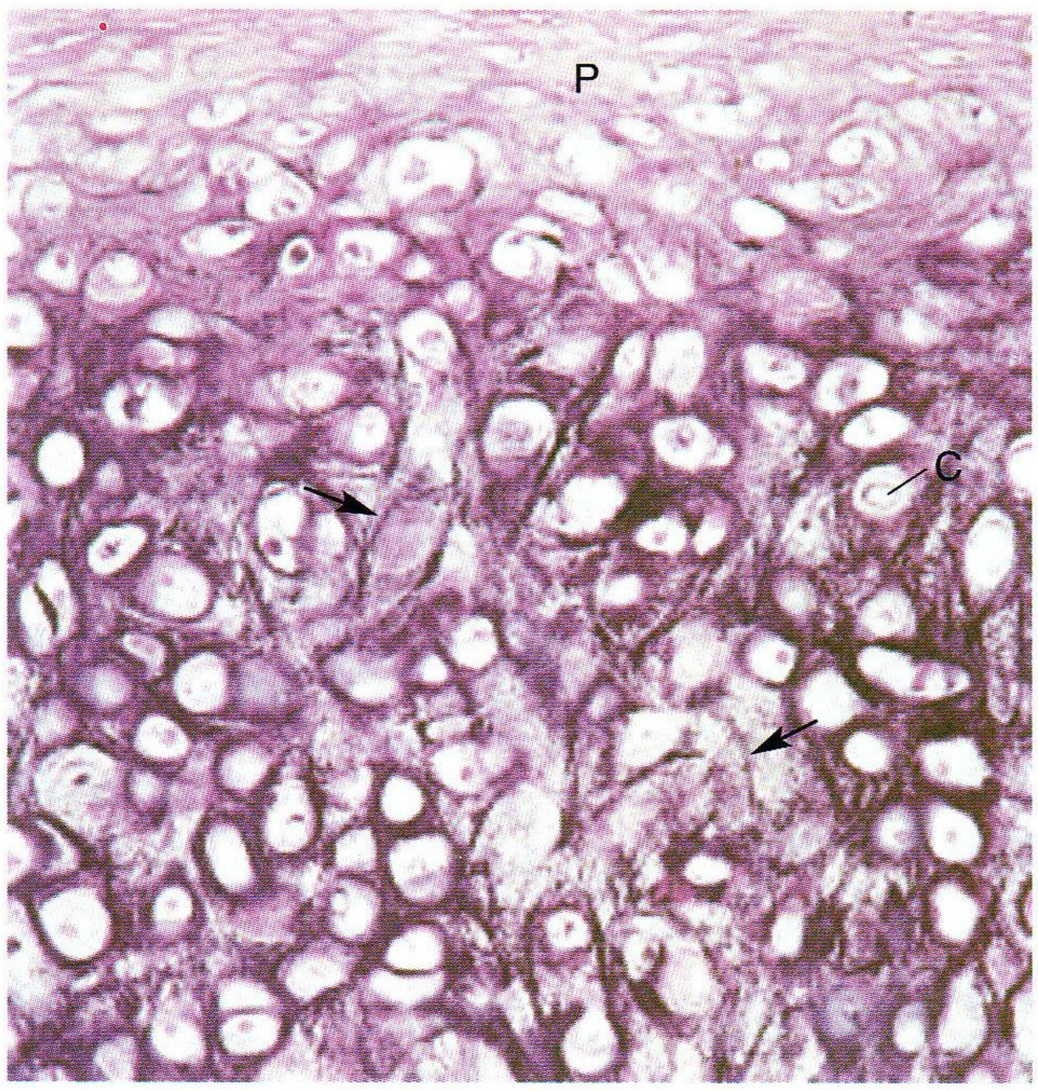


Fig. 7-3. Fotomicrografía de cartílago elástico (×132). Nótese el pericondrio (P) y los condrocitos (C) en sus lagunas (encogidos a partir de las paredes por el procesamiento), algunos de los cuales contienen más de una célula, que es prueba de crecimiento intersticial. Están diseminadas en la totalidad fibras elásticas (*flechas*).

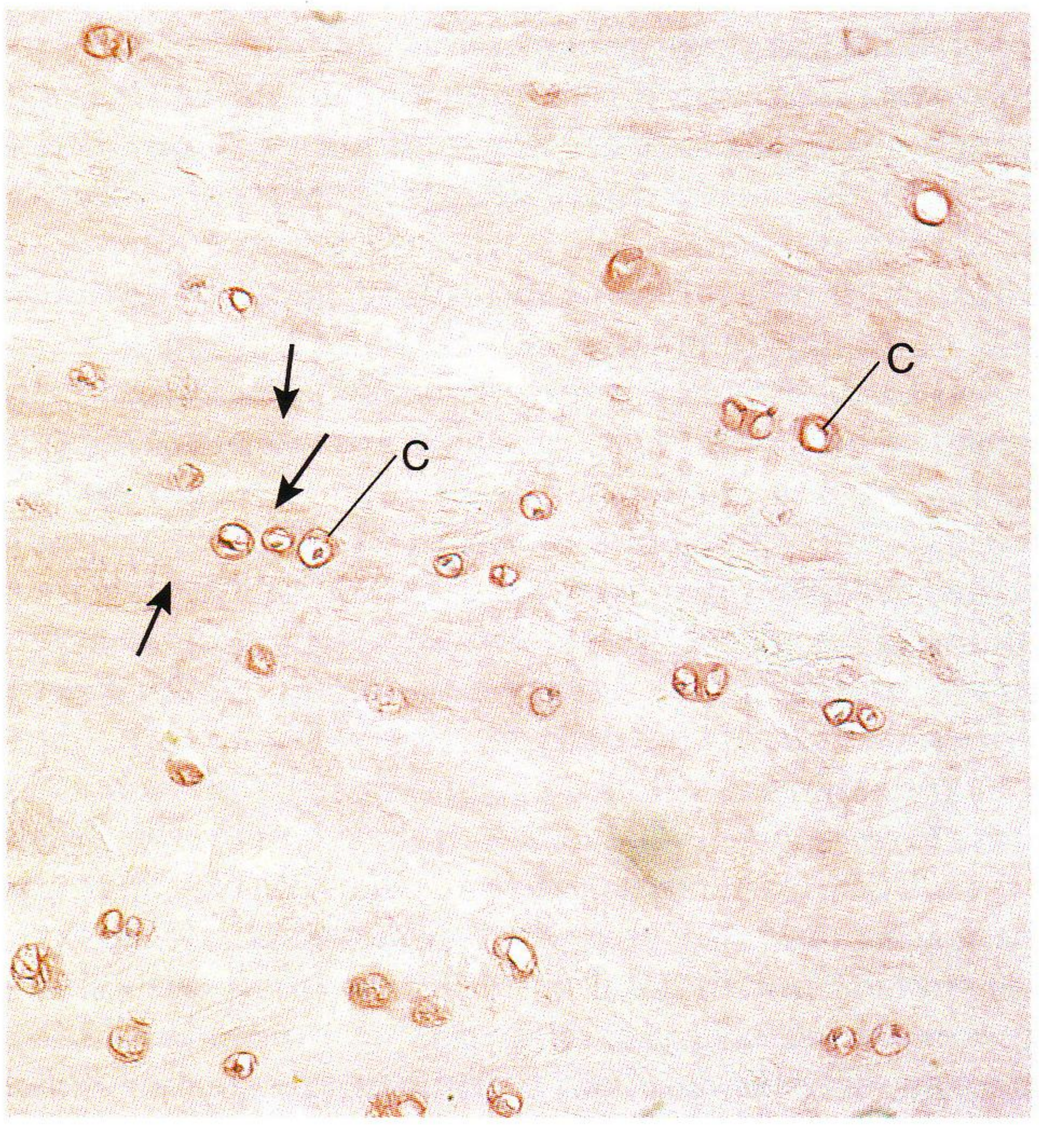


Fig. 7-4. Fotomicrografía de fibrocartílago (×132). Obsérvese la alineación de los condrocitos (C) en hileras entremezcladas con haces gruesos de fibras de colágena (*flechas*).

CORRELACIONES CLINICAS

Una **rotura de disco** se refiere a un desgarro o un rompimiento de las láminas del anillo fibroso a través de las cuales sale el núcleo pulposo similar a un gel. Este trastorno ocurre con mayor frecuencia en las porciones posteriores de los discos, en par-ticular en la región lumbar de la espalda, en donde puede luxarse o deslizarse el disco. Un **disco deslizado** causa dolor muy intenso en la parte baja de la espalda y las extremidades a medida que el disco desplazado comprime los nervios raquídeos inferiores.

HUESO

El hueso es un tejido conectivo especializado cuya matriz extracelular está calcificada e incluye las células que lo secretan.

Aunque el **hueso** es una de las sustancias más duras del cuerpo, es un tejido dinámico que cambia de forma constantemente en relación con las fuerzas que soporta. Por ejemplo, las presiones aplicadas al hueso dan lugar a su resorción, en tanto que la tensión que se aplica sobre él tiene como efecto el desarrollo de nuevo hueso.

El hueso es el marco estructural principal para el apoyo y protección de los órganos del cuerpo, incluyendo el cerebro, la médula espinal y las estructuras dentro de la cavidad torácica, es decir, los pulmones y el corazón. Los huesos también sirven como palancas para los músculos que se insertan en ellos y multiplican así la fuerza de los músculos para lograr el movimiento. El hueso es un reservorio de varios minerales; por ejemplo, almacena casi el 99% del calcio del cuerpo. El hueso contiene una cavidad central, la **cavidad medular,** que aloja la **médula ósea,** un tejido hemopoyético.

El hueso está recubierto en su superficie externa, excepto en articulaciones sinoviales, con un **periostio,** que consiste en una capa externa de tejido conectivo denso fibroso y una capa celular interna que incluye células osteoprogenitoras (osteogénicas). La cavidad central de un hueso está recubierta con **endostio,** un tejido conectivo delgado especializado, compuesto de una monocapa de **células osteoprogenitoras** y **osteoblastos.**

El hueso se integra con células situadas en una matriz extracelular que se calcificó. La matriz calcificada se conforma con fibras y sustancia fundamental. Las fibras que constituyen el hueso son principalmente colágena tipo I. La sustancia fundamental es abundante en proteoglicanos con cadenas laterales de sulfato de condroitina y sulfato de queratán. Además, también se encuentran glucoproteínas, como osteonectina, osteocalcina, osteopontina y sialoproteína ósea.

Las células óseas incluyen **células osteoprogenitoras,** que se diferencian en **osteoblastos,** y tienen a su cargo la secreción de la matriz. Cuando estas células quedan rodeadas por matriz, se tornan inactivas y se conocen como osteocitos. Los espacios que ocupan los osteocitos se denominan lagunas (fig. 7-5). Los osteoclastos, células gigantes multinucleadas derivadas de precursores de médula ósea fusionados tienen como función la resorción y remodelación del hueso.

Debido a que el hueso es un tejido tan duro, se utilizan dos métodos a fin de prepararlo para estudio. Pueden elaborarse **cortes descalcificados,** descalcificando el hueso en una solución ácida para eliminar las sales de calcio. A continuación, el tejido puede incluirse, cortarse y teñirse de manera rutinaria para estudio. Los **cortes lijados** se preparan cortando el hueso en secciones delgadas, seguido del pulimiento de las secciones con abrasivos entre placas de vidrio. Cuando el corte es lo bastante delgado para estudiarse con microscopio de luz, se monta para estudio.

Cada sistema tiene desventajas. En los cortes descalcificados se deforman los osteocitos por el baño de ácido descalcificante; en los cortes lijados se destruyen las células y se llenan las lagunas y canalículos con desechos óseos.

Matriz ósea

La matriz ósea tiene constituyentes inorgánicos y orgánicos.

Fig. 7-5. Fotomicrografía de hueso compacto descalcificado (×540). Pueden observarse osteocitos en lagunas. Véase asimismo la osteona y las líneas de cementación.

Componente inorgánico

Los constituyentes inorgánicos del hueso son cristales de hidroxiapatita de calcio, compuestos principalmente de calcio y fósforo.

La porción inorgánica del hueso, que constituye alrededor de 65% de su peso seco, está compuesta sobre todo de calcio y fósforo, además de otros elementos, entre ellos bicarbonato, citrato, magnesio, sodio y potasio. El calcio y el fósforo existen principalmente en forma de **cristales de hidroxiapatita** [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], pero el fosfato de calcio también se encuentra en forma amorfa. Los cristales de hidroxiapatita (40 nm de largo por 25 nm de ancho y 1.5 a 3 nm de grosor) están dispuestos en una forma ordenada a lo largo de fibras de colágena tipo I; se depositan en las regiones de intersticio de la colágena pero también existen a lo largo de la región superpuesta. La superficie libre de los cristales está rodeada de sustancia fundamental amorfa. Los iones de superficie de los cristales atraen H_2O y forman una **cubierta de hidratación** que permite el intercambio de iones con el líquido extracelular.

El hueso es una de las sustancias más duras y fuertes del cuerpo. Su dureza y fuerza se deben a la conjunción de cristales de hidroxiapatita con colágena. Cuando se descalcifica el hueso (es decir, se elimina todo el mineral del hueso), conserva aún su forma original pero se torna tan flexible que puede doblarse como una pieza de caucho correoso. Cuando se extrae el componente orgánico del hueso, el esqueleto mineralizado mantiene todavía su forma original, pero se torna extremadamente frágil y puede fracturarse con facilidad.

Componente orgánico

El componente orgánico que predomina en el hueso es colágena tipo I.

El **componente orgánico** de la matriz ósea, que constituye alrededor del 35% del peso seco del hueso, incluye fibras que son casi exclusivamente de colágena tipo I.

La **colágena,** la mayor parte de la cual es del tipo I, constituye alrededor del 80 a 90% del componente orgánico del hueso. Está dispuesta en haces grandes (50 a 70 nm de diámetro) que muestran una periodicidad típica de 67 nm. La colágena tipo I en el hueso está muy enlazada a nivel transversal, lo que impide que se extraiga con facilidad.

El hecho de que la matriz ósea se tiña con reactivo PAS y muestre ligera metacromasia indica la presencia de glucosaminoglicanos sulfatados, principalmente sulfato de condroitina y sulfato de queratán, que forman moléculas de proteoglicanos pequeñas con núcleos de proteína cortos a los cuales se enlazan de manera covalente los glucosaminoglicanos. Los proteoglicanos están enlazados de manera no covalente, mediante proteínas de enlace, al ácido hialurónico y forman **compuestos de agrecán** muy grandes. Sin embargo, la abundancia de colágena hace que la matriz sea acidófila.

En la matriz ósea también se encuentran varias glucoproteínas. Al parecer, se restringen al hueso e incluyen **osteocalcina,** que se une a hidroxiapatita y **osteopontina,** que también se une a hidroxiapatita pero tiene sitios de unión adicionales para otros componentes y también para las integrinas que se encuentran en osteoblastos y osteoclastos. La vitamina D estimula la síntesis de estas glucoproteínas. La **sialoproteína** ósea, otra proteína de la matriz, tiene sitios de unión para componentes de la matriz e integrinas de osteoblastos y osteocitos, lo que sugiere su participación en la adherencia de estas células a la matriz ósea.

Células del hueso

Las células del hueso son células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.

Células osteoprogenitoras

Las células osteoprogenitoras derivan de células mesenquimatosas embrionarias y conservan su capacidad para dividirse por mitosis.

Las **células osteoprogenitoras** están localizadas en la capa celular interna del periostio, recubriendo canales haversianos y en el endostio (fig. 7-5). Estas células, que derivan del mesénquima embrionario, pueden dividirse por mitosis y tienen el potencial de diferenciarse en osteoblastos. Más aún, bajo ciertas condiciones de tensión baja de oxígeno, estas células pueden diferenciarse en células condrogénicas. Las células osteoprogenitoras tienen forma de huso e incluyen un núcleo oval de tinción pálida; su citoplasma escaso de tinción pálida muestra RER escaso y un aparato de Golgi mal desarrollado, pero ribosomas libres en abundancia. Estas células son más activas durante el periodo de crecimiento óseo intenso.

Osteoblastos

Los osteoblastos no sólo sintetizan la matriz orgánica de hueso sino que también poseen receptores para hormona paratiroidea.

Los **osteoblastos,** derivados de células osteoprogenitoras, tienen a su cargo la síntesis de los componentes orgánicos de la matriz ósea, incluyendo colágena, proteoglicanos y glucoproteínas. Los osteoblastos se localizan en la superficie del hueso en una disposición parecida a capas de células cuboidales a cilíndricas (fig. 7-6). Cuando secretan matriz activamente, muestran un citoplasma basófilo.

Los organelos de los osteoblastos están polarizados de tal manera que el núcleo se localiza lejos de la región de actividad secretoria, que aloja gránulos secretorios que tal vez contengan precursores de la matriz. El contenido de estas vesículas se tiñe de color rosa con el reactivo PAS.

Las micrografías electrónicas muestran RER en abundancia, un complejo de Golgi bien desarrollado (fig. 7-7*A*)

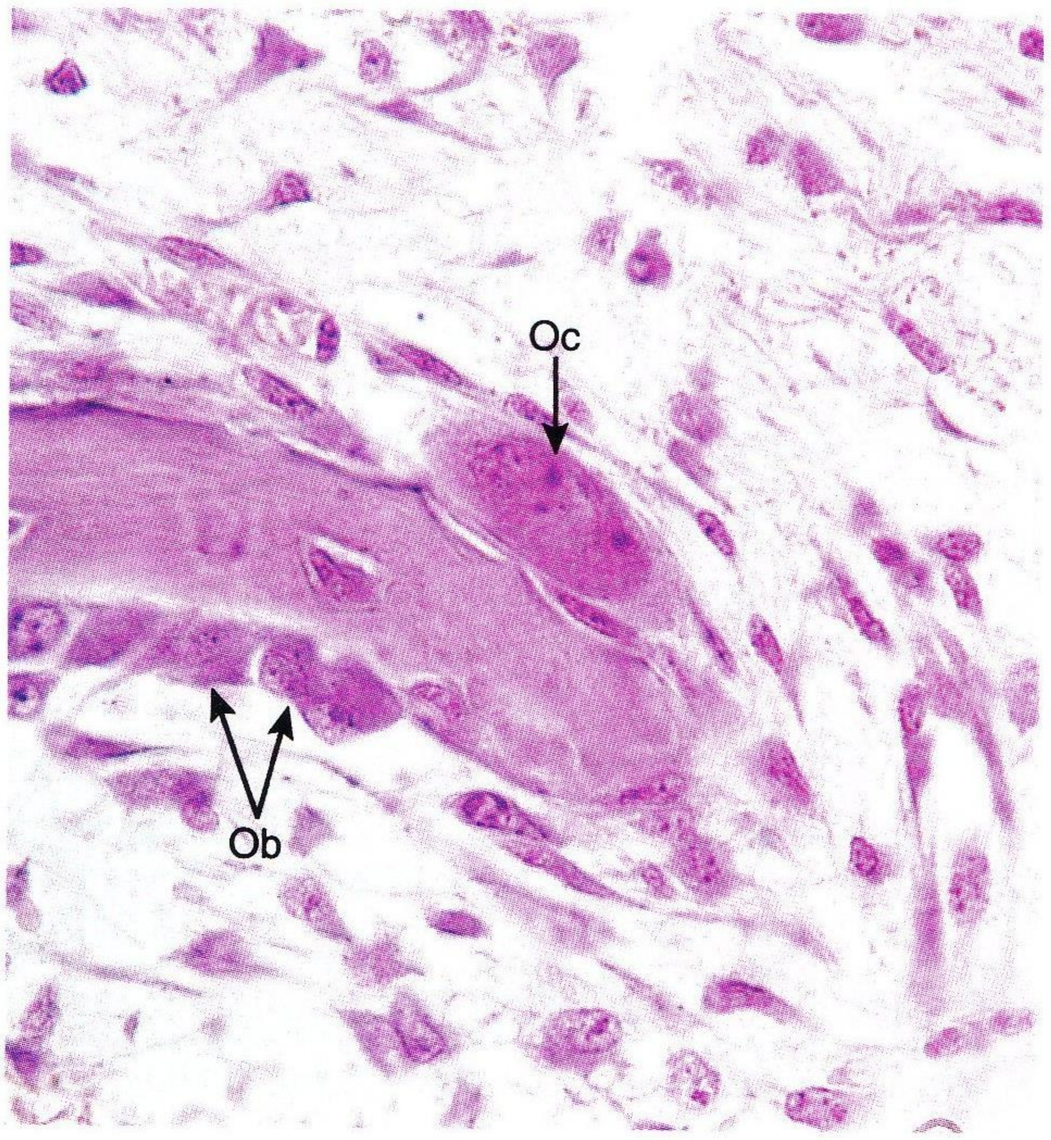


Fig. 7-6. Fotomicrografía de la osificación intramembranosa (×540). Los osteoblastos (Ob) recubren la espícula ósea en donde secretan osteoide hacia el hueso. Se observan osteoclastos (Oc) alojados en lagunas de Howship.

y múltiples vesículas secretorias que contienen material floculento que explican las vacuolas de color rosado que se tiñen con PAS, observadas en el microscopio de luz. Los osteoblastos extienden prolongaciones cortas que hacen contacto con las de osteoblastos vecinos y también prolongaciones largas que entran en contacto con las de osteocitos. Aunque estas prolongaciones forman **uniones de intersticio** entre sí, el número de estas últimas entre los osteoblastos es mucho menor que en los osteocitos.

CORRELACIONES CLINICAS

Las membranas celulares del osteoblasto son ricas en la enzima **fosfatasa alcalina.** Durante la formación activa de hueso, estas células secretan concentraciones altas de fosfatasa alcalina, que elevan los valores sanguíneos de esta enzima. En consecuencia, el clínico puede vigilar la formación de hueso midiendo la concentración sanguínea de fosfatasa alcalina.

A medida que los osteoblastos eliminan por exocitosis sus productos secretorios, cada célula se rodea a sí misma con la matriz ósea que acaba de elaborar; cuando ocurre, la célula encerrada se denomina osteocito y el espacio que ocupa se conoce como **laguna.** La mayor parte de la matriz ósea se calcifica; empero, los osteoblastos y también los osteocitos siempre están separados de la sustancia calcificada por una capa no calcificada delgada, denominada **osteoide** (matriz ósea no calcificada).

Los osteoblastos de la superficie que dejan de formar matriz se revierten a un estado de inactividad y se llaman **células de recubrimiento óseo.** Aunque estas células parecen similares a las osteoprogenitoras, es muy probable que no sean capaces de dividirse pero pueden reactivarse hacia la forma secretoria con el estímulo apropiado.

Los osteoblastos tienen varios factores en sus membranas celulares, de los cuales los más importantes son integrinas y **receptores de hormona paratiroidea.** Cuando se une esta última a estos receptores, estimula a los osteoblastos para que secreten **ligando de osteoprotegerina (LOPG),** un factor que induce la diferenciación de preosteoclastos en osteoclastos y también **factor estimulante del osteoclasto,** que activa osteoclastos para que resorban hueso. Los osteoblastos también secretan enzimas que tienen a su cargo remover osteoide de tal modo que los osteoclastos pueden entrar en contacto con la superficie ósea mineralizada.

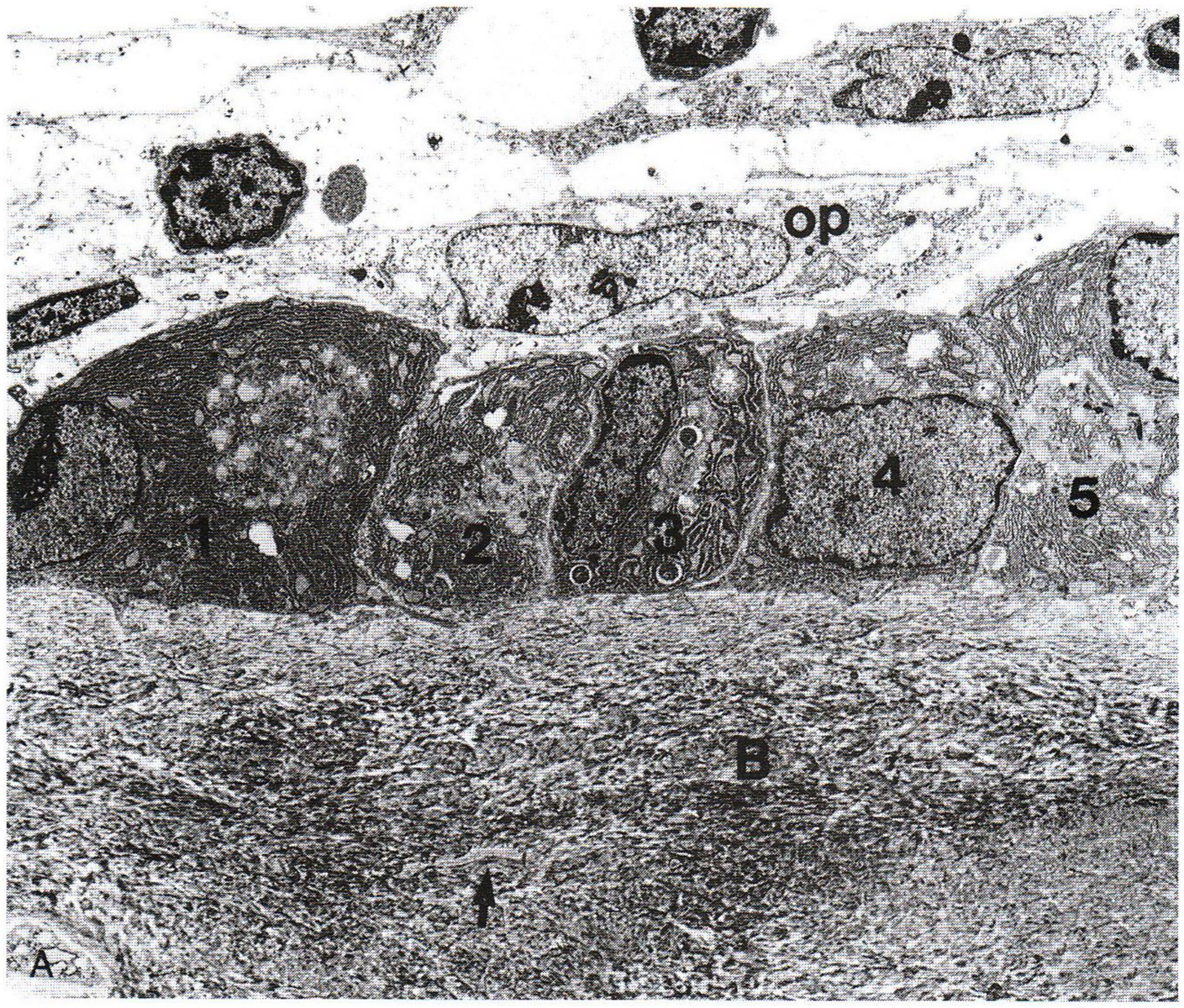
Osteocitos

Los osteocitos son células óseas maduras derivadas de osteoblastos que quedan atrapadas en sus lagunas.

Los **osteocitos** son células óseas maduras, derivadas de osteoblastos, que se alojan en **lagunas** dentro de la matriz ósea calcificada (figs. 7-5 y 7-7*B*). Existen hasta 20 000 a 30 000 osteocitos por mm^3 de hueso, que se irradian en todas direcciones desde las lagunas, y se reconocen espacios estrechos, parecidos a un túnel **(canalículo)** que alojan las prolongaciones citoplásmicas del osteocito. Estas prolongaciones hacen contacto con prolongaciones similares de osteocitos vecinos y forman **uniones de intersticio** a través de las cuales pueden pasar iones y moléculas pequeñas entre las células. Los canalículos también contienen líquido extracelular que lleva nutrientes y metabolitos para nutrir a los osteocitos.

Los osteocitos se ajustan a la forma de sus lagunas. Sus núcleos son aplanados y su citoplasma escaso en organelos y muestran poco RER y un aparato de Golgi notablemente reducido. Aunque los osteocitos parecen células inactivas, secretan sustancias necesarias para conservar el hueso. Estas células también suelen relacionarse con la **mecanotransducción,** en la cual responden a estímulos que causan tensión en el hueso y se liberan monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), osteocalcina y factor de crecimiento similar a insulina. La liberación de estos factores facilita la incorporación de preosteoblastos que favorecen el remodelamiento del esqueleto (con la adición de más hueso), no sólo en el crecimiento y desarrollo, sino también durante la redistribución a largo plazo de fuerzas que actúan en el esqueleto. Un ejemplo de dicho remodelamiento resulta obvio cuando se comparan los esqueletos masculino y femenino: por lo general están mejor definidas las inserciones musculares en el esqueleto masculino.

El intervalo entre el plasmalema del osteocito y las paredes de las lagunas y canalículos, que se conoce como **espacio periosteocítico,** está ocupado por líquido extracelular. Tomando en cuenta la extensa red de canalículos



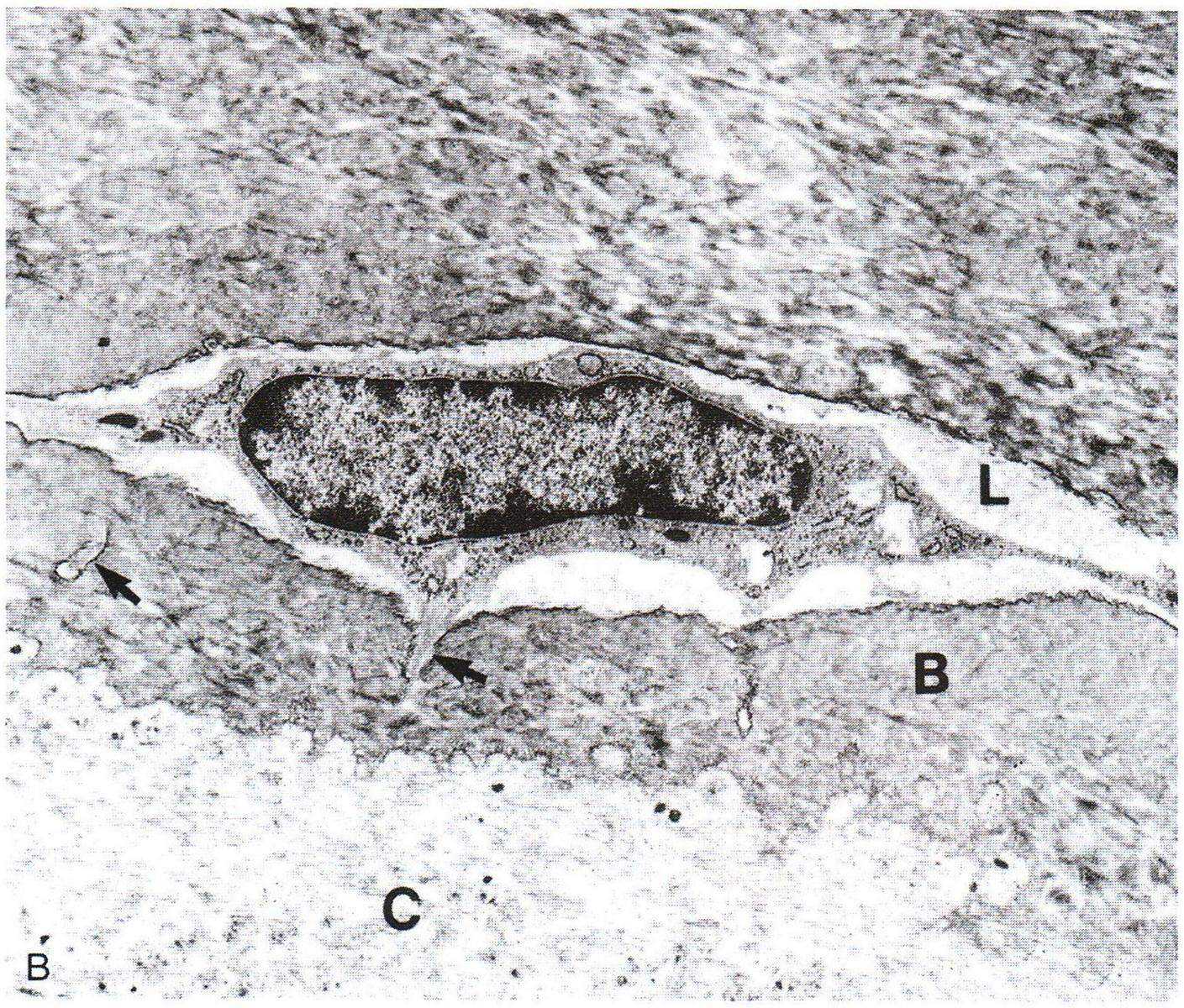


Fig. 7-7. Fotomicrografía de las células que forman hueso. *A*, obsérvense los cinco osteoblastos (numerados del 1 al 5) alineados en la superficie del hueso (B) que desplazan retículo endoplásmico rugoso abundante. La *flecha* indica la prolongación de un osteocito en un canalículo. La célula con el núcleo alargado que se encuentra arriba del osteoblasto es una célula osteoprogenitora (op) (×2 500). *B*, nótese el osteocito en su laguna (L) con sus prolongaciones extendiéndose hacia los canalículos (× 1 000). B, hueso; C, cartílago. (Tomado de Marks SC Jr, Popoff SN: Bone Cell biology: The regulation of development, structure, and function in the skeleton. Am J Anat 183:1-44, 1988. Copyright © 1988. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc, una subsidiaria de John Wiley & Sons, Inc.)

y el número completo de osteocitos que se encuentran en el esqueleto de una persona promedio, se calcula que el volumen del espacio periosteocítico y el área de superficie de las paredes son tan asombrosos como 1.3 L y hasta 5 000 m^2, respectivamente. Se ha sugerido que los 1.3 L de líquido extracelular que ocupa el espacio periosteocítico se exponen a 20 g de calcio intercambiable que puede resorberse de las paredes de estos espacios. El calcio resorbido llega al torrente sanguíneo y asegura la conservación de valores de calcio adecuados en sangre.

Osteoclastos

Los osteoclastos son células multinucleadas que se originan en progenitores granulocito-macrófago y tienen una función en la resorción ósea.

El precursor del **osteoclasto** se conforma en la médula ósea. Los osteoclastos tienen receptores para el factor estimulante de osteoclastos, factor estimulante de colonia 1, LOPG, osteoprotegerina y calcitonina, entre otros. Estas células se encargan de resorber hueso; después de hacerlo, estas células probablemente sufren apoptosis.

Morfologia de los osteoclastos. Los osteoclastos son células multinucleadas grandes y móviles de 150 µm de diámetro; contienen hasta 50 núcleos y tienen citoplasma acidófilo (fig. 7-6). En alguna época se pensó que los osteoclastos derivaban de la fusión de muchos monocitos de origen sanguíneo, pero las pruebas más recientes demuestran que tienen un precursor en la médula ósea común con los monocitos, la **célula progenitora de granulocitos y macrófagos (GM-CFU).** Estas células precursoras reciben la acción de factores estimulantes de colonias de macrófagos y LOPG para que entren en mitosis. En presencia de hueso, estos precursores de osteoclastos se fusionan para producir el osteoclasto multinucleado. Otro factor, la **osteoprotegerina,** no sólo inhibe la diferenciación de estas células en osteoclastos sino también suprime las capacidades de resorción ósea de estos últimos.

Los osteoclastos ocupan depresiones huecas, llamadas **lagunas de Howship,** que identifican regiones de resorción ósea. Un osteoclasto activo en resorción ósea puede subdividirse en cuatro regiones morfológicamente identificables:

1. La **zona basal,** localizada en la parte más alejada de las lagunas de Howship, aloja la mayor parte de los organelos, incluyendo los núcleos múltiples y sus complejos de Golgi y centriolos relacionados. Las mitocondrias, RER y polisomas se distribuyen en la totalidad de las células, pero son más numerosos cerca del borde en cepillo.
2. El **borde en cepillo** es la porción de la célula que participa directamente en la resorción de hueso. Sus prolongaciones digitiformes son activas y dinámicas y cambian continuamente de forma a medida que se proyectan hacia el compartimiento de resorción, conocido como **compartimiento subosteoclástico.** La superficie citoplásmica del plasmalema del borde en cepillo muestra una cubierta espaciada con regularidad, en forma de cerdas, que aumenta el grosor de la membrana plasmática de esta región.
3. La **zona clara** es la región de la célula que rodea inmediatamente la periferia del borde en cepillo. No contiene organelos pero incluye muchos microfilamentos de actina que forman un **anillo de actina** y, al parecer, su función es ayudar a las integrinas del plasmalema de la zona clara a conservar el contacto con la periferia ósea de la laguna de Howship. De hecho, la membrana plasmática de esta región está aplicada tan estrechamente al hueso que forma la **zona de sellado** del compartimiento subosteoclástico. Por consiguiente, la zona clara aísla a este último de la región circundante y establece un microambiente cuyo contenido puede modularse por las actividades celulares. A fin de que el osteoclasto sea capaz de resorber hueso, primero deben formarse el anillo de actina y su formación se facilita por el **LOPG.** A continuación se forma el borde en cepillo, cuyas prolongaciones digitiformes aumentan el área de superficie del plasmalema en la región de resorción ósea y promueven así el proceso de resorción.
4. La **zona vesicular** del osteoclasto consiste en numerosas vesículas endocíticas y exocíticas que transportan enzimas lisosómicas y metaloproteinasas al compartimiento subosteoclástico y los productos de la degradación ósea a la célula (fig. 7-8). La zona vesicular se encuentra entre la zona basal y el borde en cepillo.

Mecanismo de resorcion osea. Dentro de los osteoclastos, la enzima anhidrasa carbónica cataliza la formación intracelular de ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono y agua. El ácido carbónico se disocia dentro de las células en iones H^+ y iones bicarbonato, HCO_3^-. Los iones bicarbonato, acompañados de iones Na^+, cruzan el plasmalema y entran en los capilares vecinos. Las bombas de protones en el plasmalema del borde en cepillo de los osteoclastos transportan activamente iones H^+ al compartimiento subosteoclástico y reducen el pH del microambiente (los iones Cl^- siguen en forma pasiva). El componente inorgánico de la matriz se disuelve a medida que se acidifica el ambiente; los minerales liberados pasan el citoplasma del osteoclasto para transportarse a los capilares cercanos.

Los osteoclastos secretan **hidrolasas lisosómicas** y **metaloproteinasas,** como **colagenasa** y **gelatinasa,** hacia el compartimiento subosteoclástico para degradar los componentes orgánicos de la matriz ósea descalcificada. Los osteoclastos endocitan los productos de la degradación y se descomponen adicionalmente en aminoácidos, monosacáridos y disacáridos, que luego se liberan hacia capilares cercanos (fig. 7-9).

Control hormonal de la resorcion osea. Dos hormonas regulan la actividad de resorción ósea de los osteoclastos, la hormona paratiroidea y la calcitonina, elaboradas por las paratiroides y la glándula tiroides, respectivamente.

Estructura ósea

Los huesos se clasifican de acuerdo con su forma anatómica: largos, cortos, planos, irregulares y sesamoideos.

Los huesos se agrupan en relación con su forma en:

1. **Huesos largos,** que muestran una diáfisis entre dos cabezas (p. ej. tibia).
2. **Huesos cortos,** que tienen más o menos el mismo ancho que largo (como los huesos del carpo de la muñeca).
3. **Huesos planos,** que son delgados y semejantes a una placa (p. ej., los huesos que forman la bóveda craneal que recubre el cerebro).

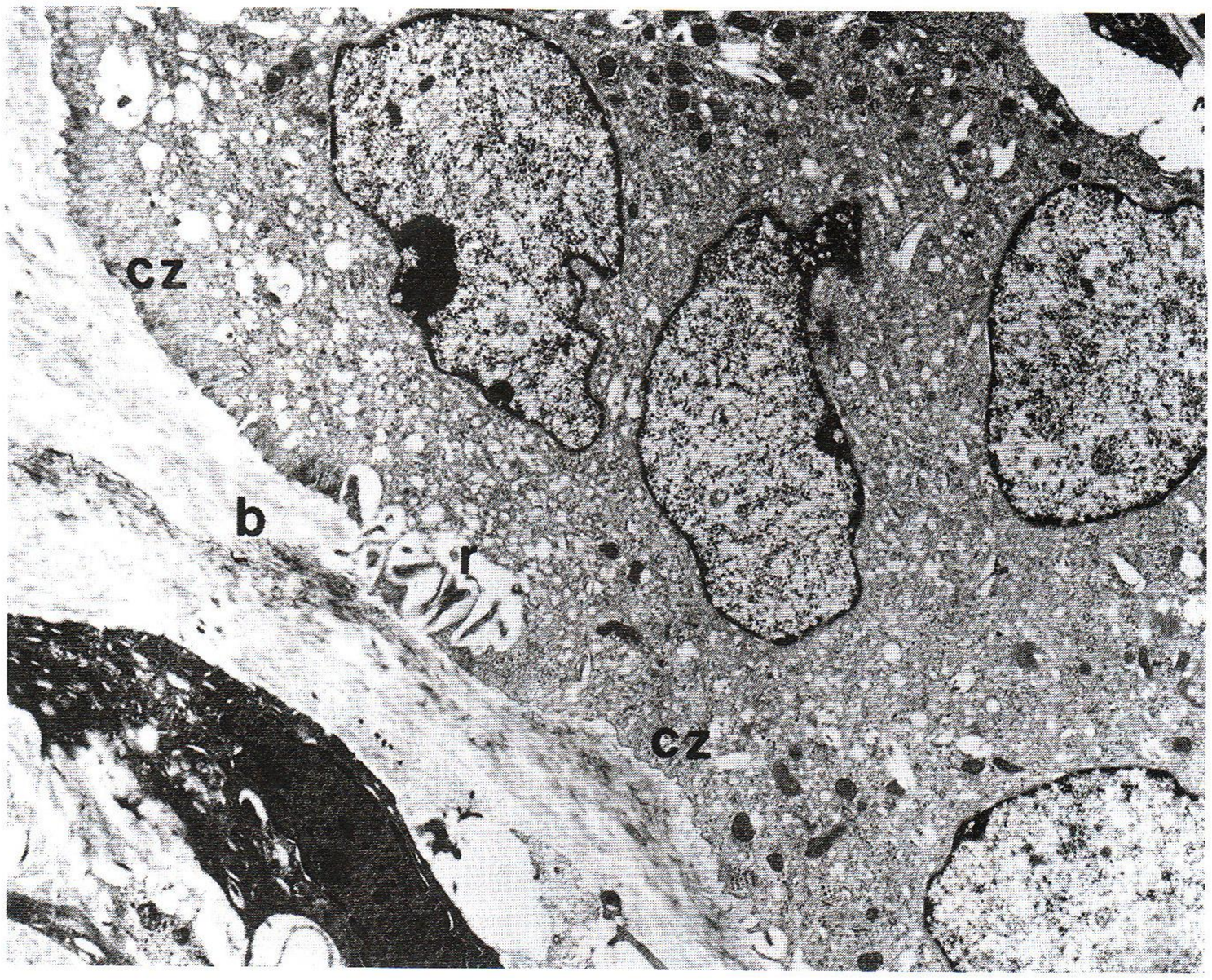


Fig. 7-8. Fotomicrografía de un osteoclasto. Obsérvese la zona clara (cz) en ambos lados del borde en cepillo (b) de esta célula multinucleada. (Tomado de Marks SC Jr, Walker DG: The hematogenous origin of osteopetrotic (microphtalmic) mice treated with spleen cells from beige mouse donors. Am J Anat 161:1-10, 1981. Copyright © 1981. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc, una subsidiaria de John Wiley & Sons, Inc.)

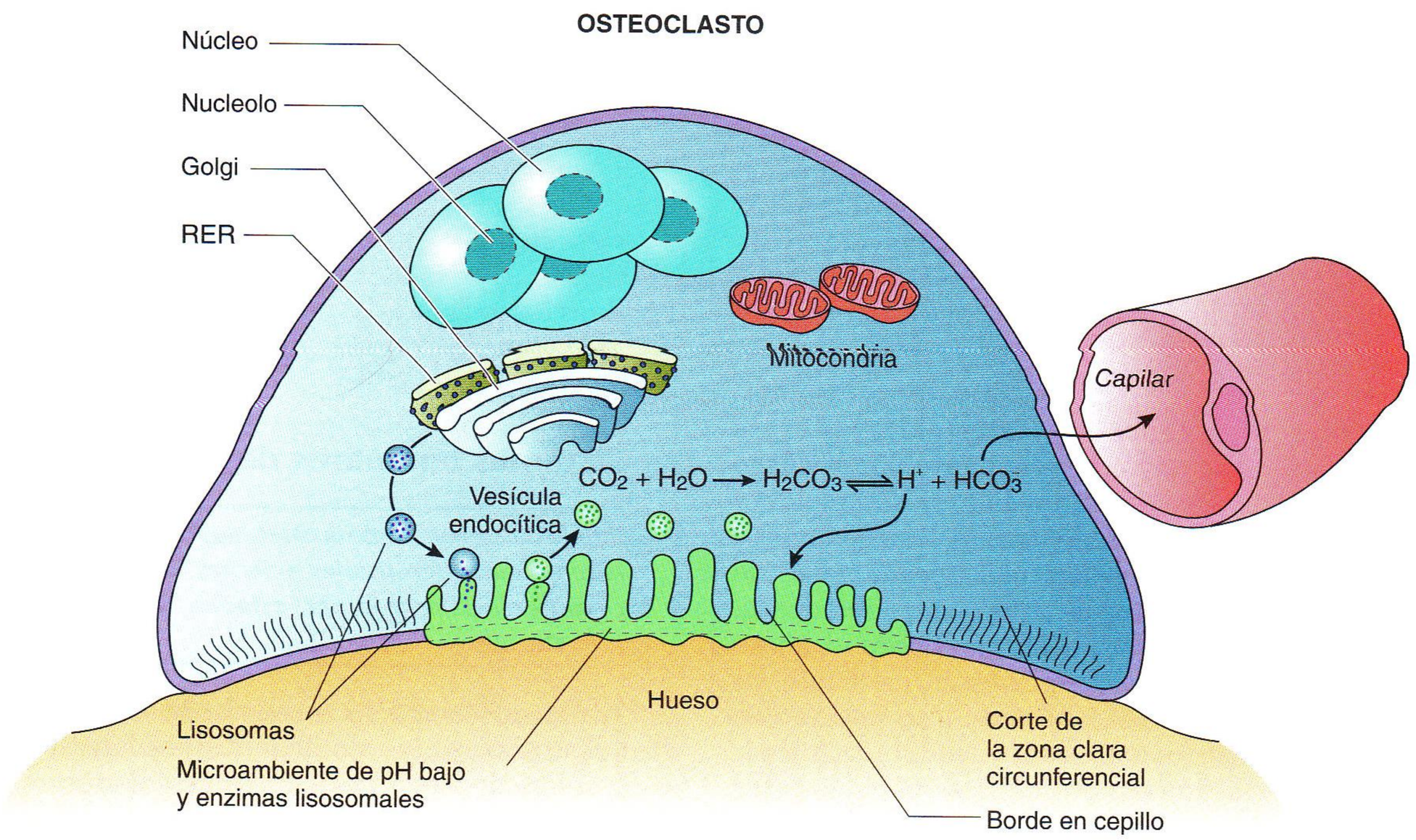


Fig. 7-9. Esquema que ilustra la función osteoclástica. (Tomado de Gartner LP, Hiatt JL, Strum JM: Cell Biology and Histology [Board Review Series]. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998, p 100.)

4. **Huesos irregulares,** que poseen una forma irregular, sin relación con los de otras clases (como los huesos esfenoides y etmoides dentro del cráneo).
5. **Huesos sesamoideos,** que se desarrollan dentro de tendones, en donde incrementan la ventaja mecánica para el músculo (como en la rótula) a través de una articulación.

Observación macroscópica del hueso

Las observaciones a simple vista del fémur (un hueso largo) cortado en secciones longitudinales revelan dos tipos diferentes de estructura ósea. El hueso muy denso en la superficie exterior es **hueso compacto,** en tanto que la porción porosa que recubre la cavidad medular es **hueso canceloso** o **esponjoso** (fig. 7-10). La observación más cercana del hueso esponjoso muestra **trabéculas** óseas ramificadas y **espículas** que sobresalen de la superficie interna del hueso compacto hacia la cavidad medular. En el hueso esponjoso no hay sistemas haversianos, pero existen láminas dispuestas irregularmente. Estas últimas contienen lagunas que alojan osteocitos que se nutren por difusión de la cavidad medular, que está llena de médula ósea.

Existen dos tipos de médula ósea: **médula ósea roja,** en la cual se forman las células sanguíneas, y **médula ósea amarilla,** compuesta principalmente de grasa.

El tallo de un hueso largo se llama **diáfisis** y los extremos articulares **epífisis.** En una persona que se encuentra en crecimiento, la diáfisis está separada de cada epífisis por la **placa epifisaria** de cartílago. El extremo articular del hueso está crecido y modelado para articularse con la contraparte ósea de la articulación. La superficie del extremo articular está recubierta sólo con una capa delgada de hueso compacto que cubre el hueso esponjoso. En la parte superior de éste se encuentra el cartílago articular hialino sumamente pulido, que reduce la fricción cuando se mueve contra el cartílago articular de la contraparte ósea correspondiente de la articulación. El área de transición entre la placa epifisaria y la diáfisis se llama **metáfisis** y en ella se localizan columnas de hueso esponjoso. El hueso crece en longitud a partir de la placa epifisaria y la metáfisis.

La diáfisis está recubierta por **periostio,** excepto donde se insertan en el hueso tendones y músculos. No existe periostio en la superficie de hueso recubierto por cartílago articular. Tampoco se encuentra en huesos sesamoideos (p. ej., rótula), que se forman dentro de los tendones y actúan para incrementar la ventaja mecánica a través de la articulación. El periostio es un tejido conectivo denso, irregular, colagenoso y no calcificado que cubre el hueso en su superficie externa y se inserta en él mediante las **fibras de Sharpey** (fig. 7-10). El periostio se integra con dos capas. La **capa fibrosa externa** ayuda a distribuir los vasos y nervios que recibe el hueso; la **capa celular interna** posee células osteoprogenitoras y osteoblastos.

Los huesos planos del cráneo se desarrollan por un método diferente al de la mayor parte de los huesos largos del cuerpo. Las superficies interna y externa de la bóveda craneal **(cubierta del cráneo)** poseen dos capas relativamente gruesas de hueso compacto conocidas como **tablas interna** y **externa,** que rodean el hueso esponjoso **(diploe)** situado entre ellas. La tabla externa tiene un periostio, el **pericráneo;** la tabla interna está recubierta internamente con **duramadre,** que sirve como periostio para la tabla interna y recubrimiento protector del cerebro.

Tipos de hueso con base en observaciones microscópicas

Al microscopio, el hueso se clasifica como primario (inmaduro) o secundario (maduro).

Observaciones microscópicas revelan dos tipos de hueso: hueso primario, inmaduro o trabeculado, y hueso secundario, maduro o laminar.

El **hueso primario** es inmaduro porque es el primero que se forma durante el desarrollo fetal y en la reparación ósea. Tiene osteocitos en abundancia y haces irregulares de colágena, que se reemplazan y organizan posteriormente como hueso secundario, excepto en ciertas áreas (p. ej., las suturas de la bóveda craneal, los sitios de inserción de tendones y los alveolos dentales). El contenido mineral del hueso primario también es mucho menor que el del secundario.

El **secundario** es el hueso maduro compuesto de láminas paralelas o concéntricas de 3 a 7 µm de grosor. Los osteocitos en sus lagunas se dispersan a intervalos regulares entre las láminas o en ocasiones dentro de ellas. Los **canalículos,** que alojan prolongaciones osteocíticas, unen lagunas contiguas entre sí y forman una red de conductos intercomunicados que facilitan el flujo de nutrientes, hormonas, iones y productos de desecho hacia y desde los osteocitos. Además, las prolongaciones osteocíticas dentro de estos canalículos hacen contacto con prolongaciones similares de osteocitos vecinos y forman uniones de intersticio que permiten que estas células se comuniquen entre sí.

Debido a que la matriz del hueso secundario está más calcificada, es más fuerte que el hueso primario. Además, las fibras de colágena del hueso secundario están dispuestas de tal manera que quedan paralelas entre sí dentro de una lámina determinada.

Sistemas laminares de hueso compacto

En el hueso compacto existen cuatro sistemas laminares: láminas circunferenciales externas, láminas circunferenciales internas, osteonas y láminas intersticiales.

El hueso compacto se conforma con capas delgadas de hueso semejantes a obleas, las **láminas,** dispuestas en sistemas laminares especialmente evidentes en las diáfisis de los huesos largos. Estos sistemas laminares son las láminas circunferenciales externas, láminas circunferenciales internas, osteonas (sistemas de canales haversianos) y láminas intersticiales.

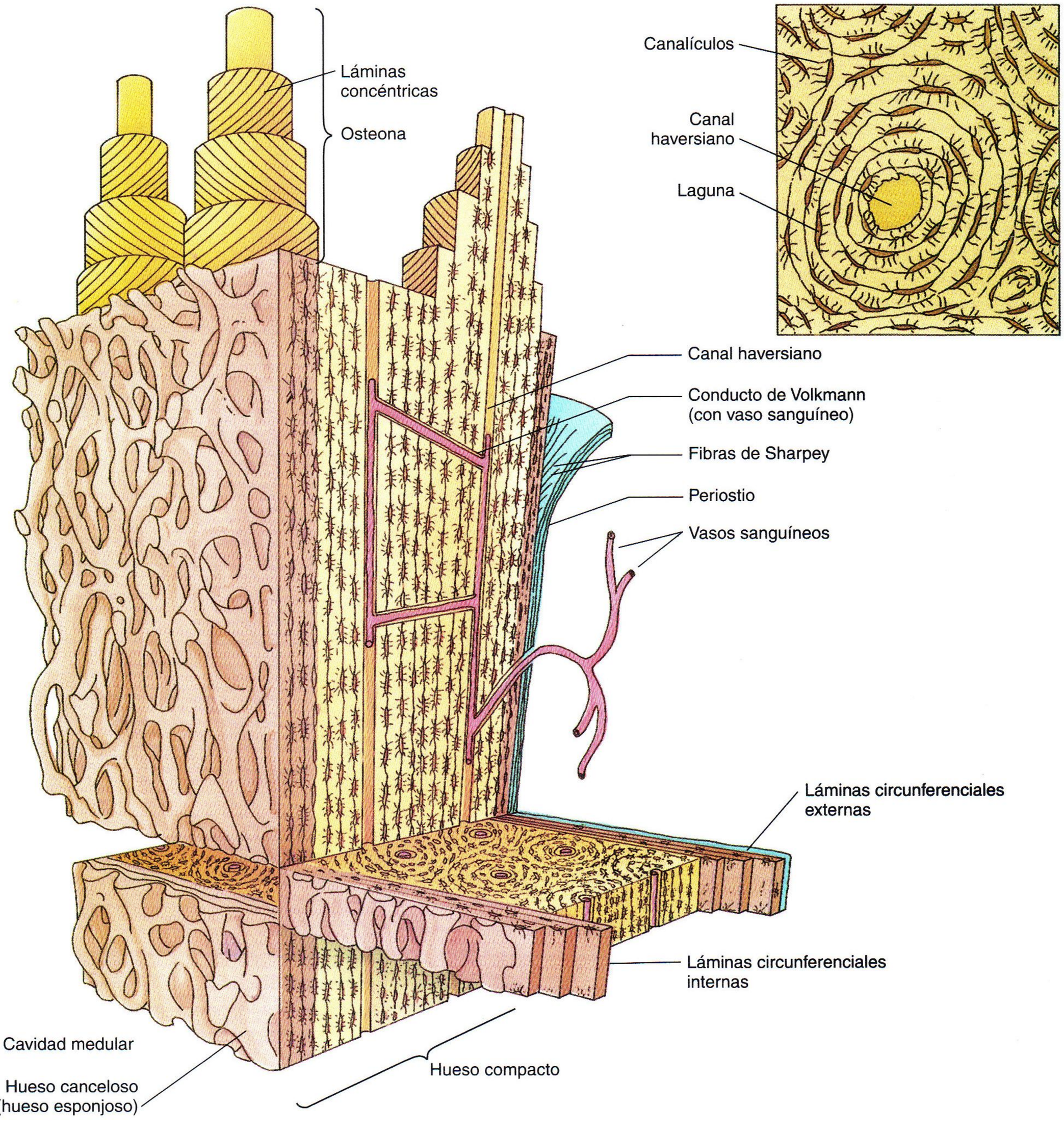


Fig. 7-10. Esquema del hueso que ilustra hueso cortical compacto, osteonas, láminas, conductos de Volkmann, canales haversianos, lagunas, canalículos y hueso esponjoso.

LAMINAS CIRCUNFERENCIALES EXTERNAS E INTERNAS. Las **láminas circunferenciales externas** están justo abajo del periostio, forman la región más externa de la diáfisis y contienen fibras de Sharpey que fijan el periostio al hueso (fig. 7-10).

Las **láminas circunferenciales internas,** análogas a las externas pero no tan extensas, circundan por completo la cavidad medular. Se extienden trabéculas de hueso esponjoso de las láminas circunferenciales internas hacia la cavidad medular, interrumpiendo el recubrimiento endosteal de las láminas circunferenciales internas.

SISTEMA DE CANALES HAVERSIANOS (OSTEONA) Y LAMINAS INTERSTICIALES. La mayor parte del hueso compacto se integra con abundantes **sistemas de cana-**

les haversianos (osteonas); cada sistema se forma con cilindros de láminas, dispuestos de manera concéntrica alrededor de un espacio vascular conocido como **canal haversiano** (fig. 7-11; véase fig. 7-10). Con frecuencia, las osteonas se bifurcan a lo largo de su gran longitud. Cada osteona está limitada por una **línea de cementación** delgada, compuesta principalmente de sustancia fundamental calcificada con una cantidad escasa de fibras de colágena (fig. 7-5).

Los haces de fibras de colágena son paralelos entre sí dentro de una lámina, pero están orientados casi perpendiculares a los de las láminas adyacentes. Esta disposición es posible porque las fibras de colágena se adecuan a una estructura helicoidal alrededor del canal haversiano dentro de cada lámina, aunque la disposición es diferente en láminas adyacentes.

Cada canal haversiano, recubierto por una capa de osteoblastos y células osteoprogenitoras, aloja un haz neurovascular con su tejido conectivo relacionado. Los canales haversianos de osteonas contiguas están unidos entre sí por los **conductos de Volkmann** (fig. 7-12; véase fig. 7-10). Estos espacios vasculares se orientan en sentido oblicuo o perpendicular con los canales haversianos.

El diámetro de los canales haversianos es variable, de unos 20 hasta 100 μm. Durante la formación de osteonas, la primera lámina que se forma es la que está más cerca de la línea de cementación. A medida que se añaden láminas adicionales al sistema, se reduce el diámetro del canal haversiano y aumenta el grosor de la pared de la osteona.

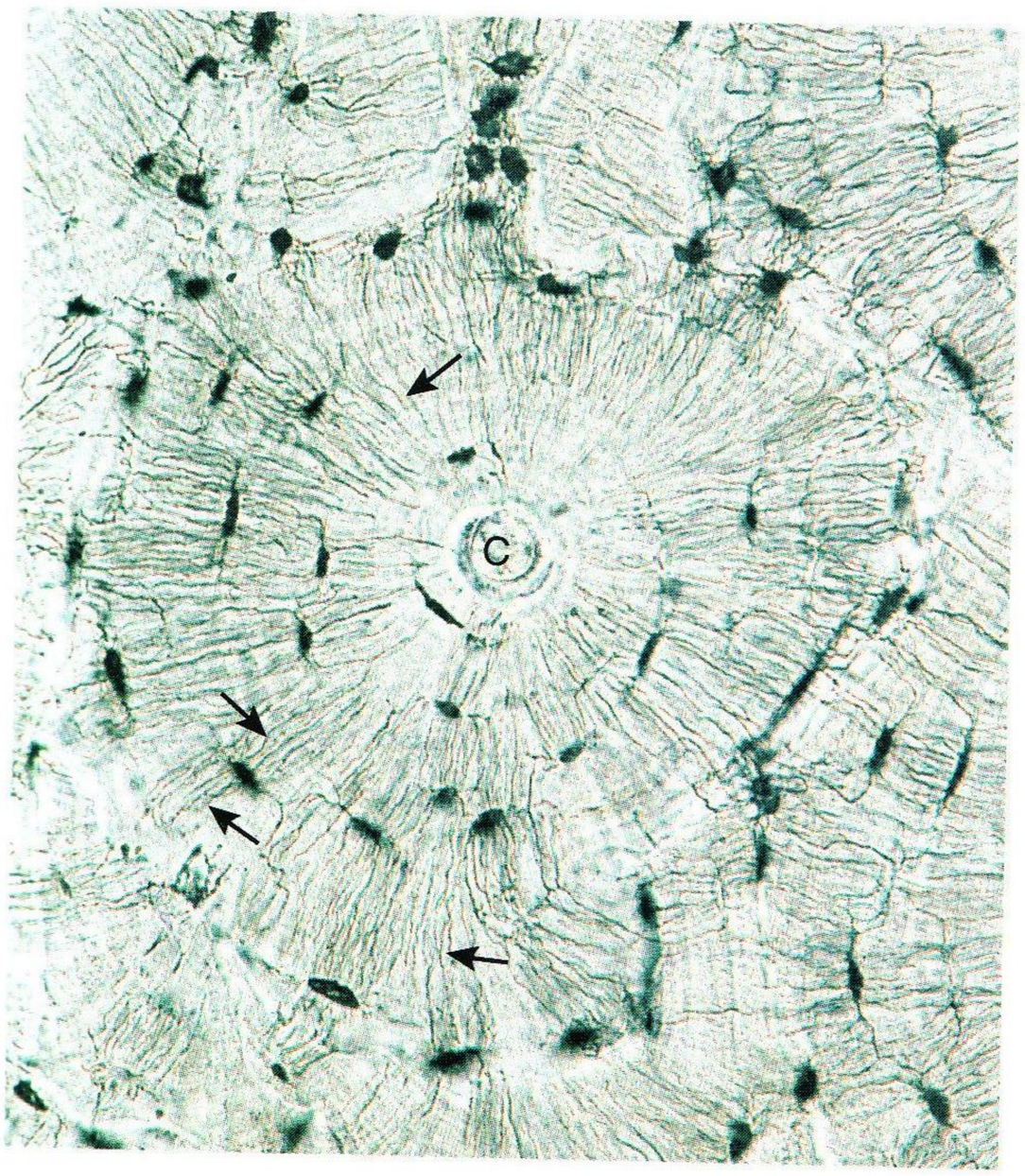


Fig. 7-11. Fotomicrografía de hueso esmerilado descalcificado (×270). Obsérvese el sistema haversiano que contiene al canal haversiano (C) y láminas concéntricas con lagunas y sus canalículos (*flechas*).

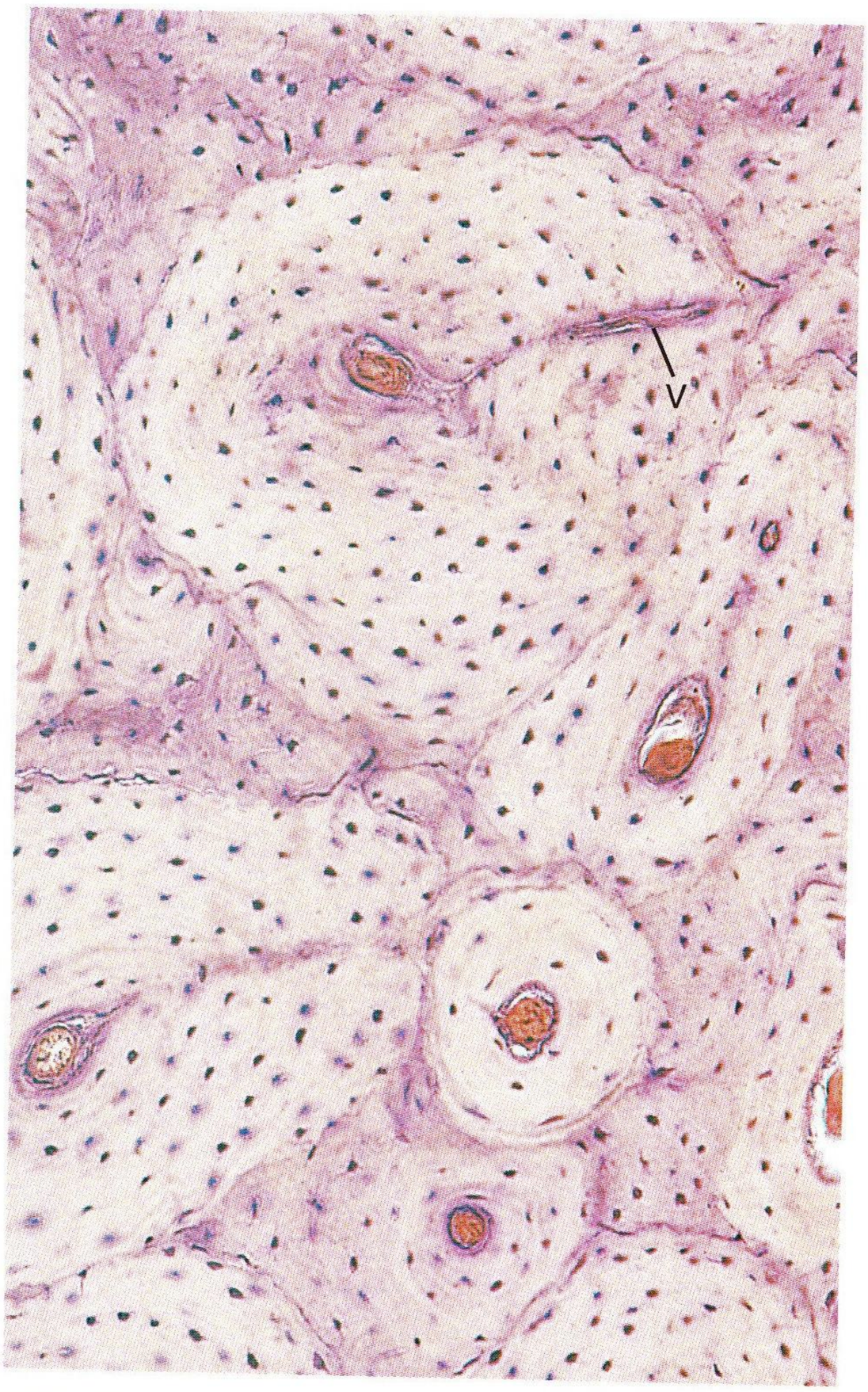


Fig. 7-12. Fotomicrografía de hueso compacto descalcificado (×162). Se muestran varias osteonas con sus láminas concéntricas. También se identifica un conducto de Volkmann (V).

Debido a que los nutrientes de los vasos sanguíneos del canal haversiano deben discurrir por los canalículos para llegar a los osteocitos, un proceso ineficiente, la mayor parte de las osteonas sólo posee cuatro a 20 láminas.

A medida que se remodela el hueso, los osteoclastos resorben osteonas y los osteoblastos los reemplazan. Los remanentes de osteonas permanecen como arcos irregulares de fragmentos laminares, conocidos como **láminas intersticiales,** rodeados de osteonas. Al igual que estas últimas, las láminas intersticiales también están rodeadas por líneas de cementación.

Histogénesis del hueso

La formación de hueso durante el desarrollo embrionario puede ser de dos tipos: **intramembranosa** y **endocondral.** El hueso formado por cualquiera de los dos métodos es idéntico desde el punto de vista histológico. El primer hueso que se forma es el primario, que luego

se resorbe y sustituye por hueso secundario, que continúa resorbiéndose durante toda la vida, aunque a un ritmo más lento.

Formación intramembranosa de hueso

La formación intramembranosa de hueso tiene lugar dentro del tejido mesenquimatoso.

La mayor parte de los huesos planos se desarrolla mediante la **formación intramembranosa de hueso.** Este proceso ocurre en tejido mesenquimatoso muy vascularizado, cuyas células entran en contacto entre sí a través de prolongaciones largas.

Las células mesenquimatosas se diferencian en **osteoblastos** que secretan **matriz ósea** y forman una red de **espículas** y **trabéculas,** cuyas superficies pueblan estas células (figs. 7-13 y 7-14). Esta región de osteogénesis inicial se conoce como el **centro primario de osificación.** Las fibras de colágena de estas espículas y trabéculas en desarrollo están orientadas aleatoriamente, como cabe esperar en el hueso primario. Después de formarse el osteoide, sigue con rapidez la calcificación y los osteoblastos atrapados en sus matrices se constituyen en osteocitos. Las prolongaciones de estos osteocitos también quedan rodeadas por el hueso en formación y establecen un sistema de canalículos. La actividad mitótica continua de células mesenquimatosas proporciona un abastecimiento de **células osteoprogenitoras** no diferenciadas, que forman osteoblastos.

A medida que se establece la red de trabéculas similares a una esponja, el tejido conectivo vascular en sus intersticios se transforma en médula ósea. La adición de trabéculas a la periferia incrementa el tamaño del hueso en formación. Los huesos más grandes, como el occipital de la base del cráneo, tienen varios centros de osificación, que se fusionan entre sí para formar sólo un hueso. Las fontanelas ("puntos blandos") en los huesos frontal y parietal de un

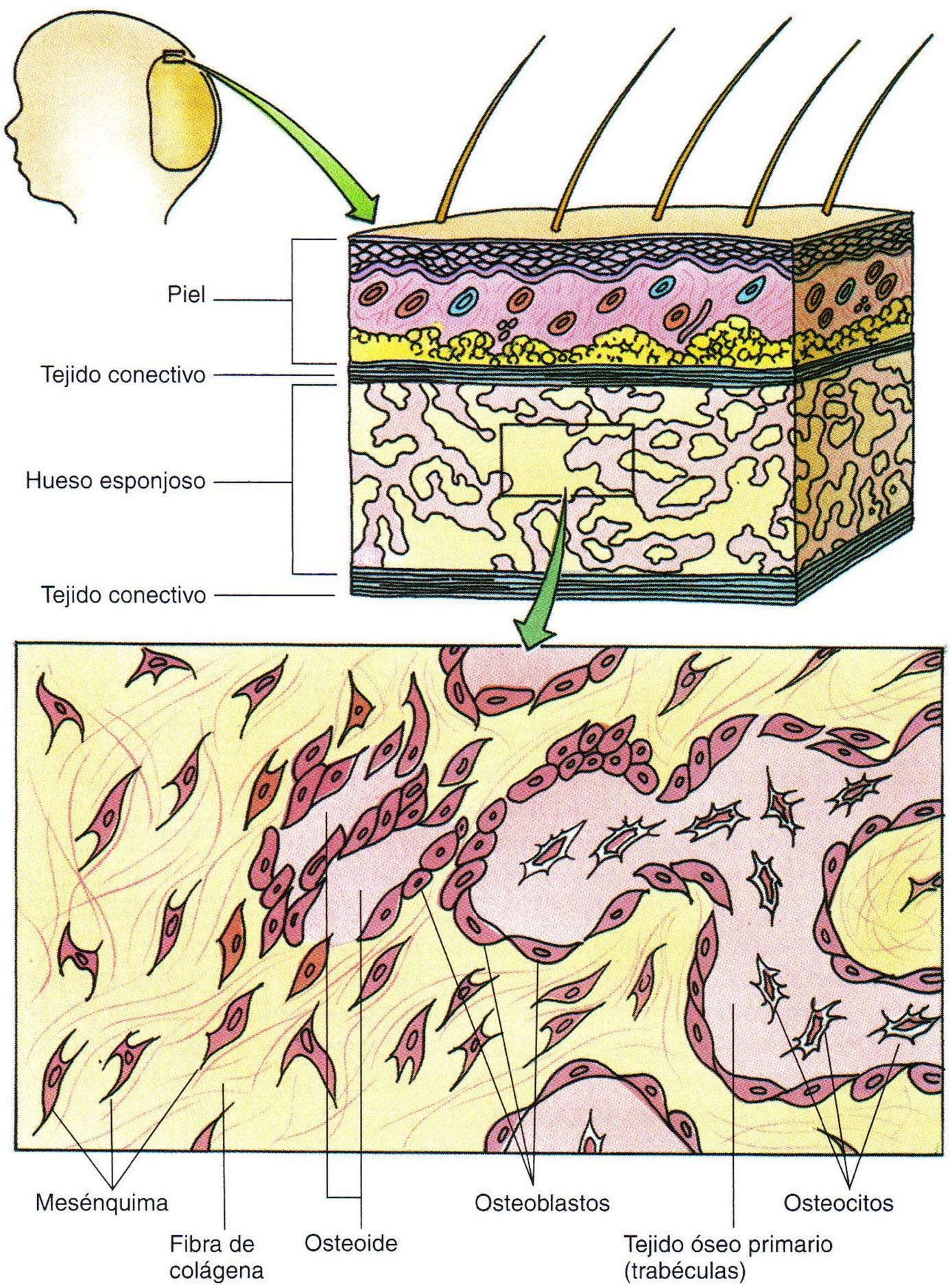


Fig. 7-13. Diagrama de la formación intramembranosa de hueso.

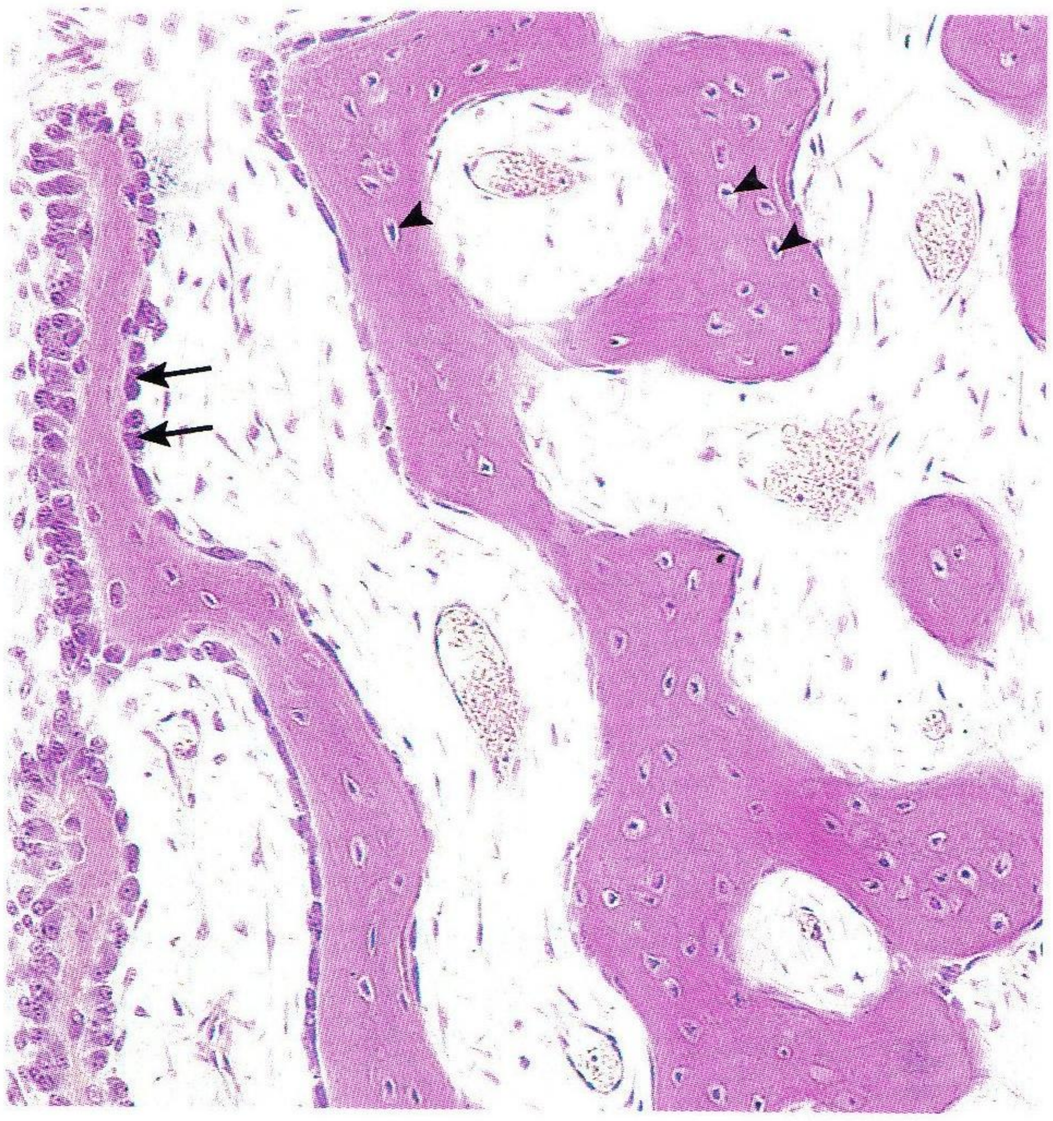


Fig. 7-14. Fotomicrografía de la osificación intramembranosa (×132). Se forman trabéculas de hueso por osteoblastos que recubren su superficie (*flechas*). Obsérvense los osteocitos atrapados en lagunas (*puntas de flecha*). Comienzan a formarse osteonas primitivas.

recién nacido representan centros de osificación que no se fusionaron antes del nacimiento.

Las regiones de los tejidos mesenquimatosos que permanecen sin calcificar se diferencian en el periostio y endostio del hueso en desarrollo. Más aún, el hueso esponjoso profundo al periostio y la capa perióstica de la duramadre de los huesos planos se transforman en hueso compacto y crean las **tablas interna** y **externa** con el diploe entre ellas.

Formación endocondral de hueso

La formación endocondral de hueso requiere la presencia de un molde de cartílago.

La mayor parte de los huesos largos y cortos del cuerpo se desarrolla mediante **osificación endocondral.** Este tipo de formación ósea tiene lugar en dos etapas: a) se forma un modelo en miniatura de cartílago hialino y b) el modelo de cartílago, que continúa su crecimiento y sirve como un esqueleto estructural para el desarrollo óseo, se resorbe y reemplaza por hueso. En el cuadro 7-3 se resumen los fenómenos que suceden en la formación endocondral de hueso y la figura 7-15 ilustra el proceso.

Fenomenos en la formacion endocondral de hueso (centro primario de osificacion)

1. En la región en la que crecerá hueso dentro del embrión **se desarrolla un modelo de cartílago hialino de dicho hueso.** Este fenómeno se inicia exactamente en la misma forma que en la que se desarrollaría cartílago hialino en cualquier otro sitio (como ya se describió). Durante un periodo crece este modelo, tanto en forma aposicional como intersticial. Por último, los condrocitos del centro del modelo de cartílago se hipertrofian, acumulan glucógeno en su citoplasma y se tornan vacuolados (fig. 7-16). La hipertrofia de los condrocitos tiene como resultado el crecimiento de sus lagunas y la reducción de los tabiques de matriz de cartílago intermedios, que se calcifican.
2. En forma concurrente, se **vascula riza la membrana media de la diáfisis de cartílago** del pericondrio (fig. 7-17). Cuando esto tiene lugar, las células condrogénicas se convierten en células osteoprogenitoras que forman osteoblastos y el pericondrio suprayacente se constituye en periostio.
3. Los **osteoblastos** recién formados **secretan matriz ósea y crean el collar óseo subperióstico** en la superficie del molde de cartílago mediante la formación intramembranosa de hueso (fig. 7-17).
4. El collar óseo impide la difusión de nutrientes a los condrocitos hipertrofiados dentro del núcleo del modelo de cartílago y propicia su muerte. Este proceso es el que explica la presencia de lagunas confluentes y vacías, que forman concavidades grandes —la futura cavidad medular en el centro del modelo de cartílago.
5. Los orificios grabados en el collar óseo por osteoclastos permiten que penetre en las concavidades dentro del molde de cartílago un **brote perióstico** (yema osteogénica) compuesto de células osteoprogenitoras y hemopoyéticas y de vasos sanguíneos (fig. 7-15).
6. Las células osteoprogenitoras se dividen para formar osteoblastos. Estas células recién formadas elaboran matriz ósea en la superficie del cartílago calcificado. La matriz ósea se calcifica para formar un **complejo de cartílago y hueso calcificados.** Este complejo puede identificarse de rutina en cortes histológicos mediante tinción, ya que el cartílago calcificado se tiñe en forma basófila, en tanto que el hueso calcificado se tiñe de manera acidófila (fig. 7-18).
7. A medida que se engruesa el hueso subperióstico y crece en cada dirección desde la membrana media de la diáfisis hacia la epífisis, los osteoclastos comienzan a resorber el complejo de cartílago y hueso calcificados, lo que aumenta la cavidad medular. Conforme continúa este proceso, se reemplaza con hueso el cartílago de la diáfisis, excepto en las **placas epifisarias,** que tienen a su cargo el crecimiento continuo del hueso durante 18 a 20 años.

Fenomenos que ocurren en centros secundarios de osificacion. Los **centros secundarios de osificación** comienzan a formarse en las epífisis en cada extremo del hueso en formación por un proceso similar al de la diáfisis, salvo porque no se forma un collar óseo. Por el contrario, las células osteoprogenitoras invaden el cartílago de la epífisis, se diferencian en osteoblastos y comienzan a secretar matriz en el esqueleto de cartílago (fig. 7-15). Estos fenómenos se llevan a cabo y progresan en buena medida como lo hacen en la diáfisis y finalmente

Cuadro 7-3. Fenómenos que ocurren en la formación endocondral de hueso

Fenómeno	*Descripción*
Modelo de cartílago hialino formado	Se forma un molde de cartílago hialino en miniatura en la región del embrión en crecimiento en la que se desarrollará el hueso. Algunos condrocitos maduran, se hipertrofian y mueren. Se calcifica la matriz de cartílago.
Centro primario de osificación	
Se vasculariza el pericondrio en la membrana media de la diáfisis	La vascularización del pericondrio lo transforma en periostio. Las células condrogénicas se convierten en células osteoprogenitoras.
Los osteoblastos secretan matriz y forman un collar óseo subperióstico	Se forma el collar óseo subperióstico de hueso primario (formación intramembranosa de hueso).
Los condrocitos dentro del núcleo de la diáfisis se hipertrofian, mueren y degeneran	La presencia de periostio y hueso evita la difusión de nutrientes a condrocitos. Su degeneración deja lagunas y abre espacios grandes en los tabiques de cartílago.
Los osteoclastos graban agujeros en el collar óseo subperióstico y permiten la entrada de yemas osteogénicas	Los agujeros permiten que las células osteoprogenitoras y capilares invadan el molde de cartílago, que ahora se calcifica, y comienzan a elaborar matriz ósea.
Formación de complejo de cartílago y hueso calcificados	Este complejo se forma por la matriz ósea que se deposita en tabiques de cartílago calcificado. A nivel histológico el cartílago calcificado se tiñe de azul y el hueso calcificado de rojo.
Los osteoclastos inician la resorción del complejo de cartílago y hueso calcificados	La destrucción del complejo de cartílago y hueso calcificados aumenta la cavidad medular.
Engrosamiento del collar óseo subperióstico, comienza el crecimiento hacia las epífisis	Durante un tiempo este fenómeno reemplaza por completo el cartílago diafisario con hueso.
Centro secundario de osificación	
Se inicia la osificación en la epífisis	Se inicia en la misma forma que el centro primario, excepto porque no hay collar óseo. Los osteoblastos depositan matriz ósea en el esqueleto de cartílago calcificado.
Crecimiento de hueso en la placa epifisaria	Permanece la superficie articular cartilaginosa del hueso. Persiste la placa epifisaria –se añade el crecimiento en el extremo epifisario de la placa. Se agrega hueso en el extremo diafisario de la placa.
Se continúan la epífisis y la diáfisis	Al terminar el crecimiento óseo, deja de proliferar el cartílago de la placa epifisaria. Continúa el desarrollo óseo para unir la diáfisis y las epífisis.

se reemplaza el cartílago de la epífisis con hueso, excepto en la superficie articular y la placa epifisaria. La superficie articular del hueso permanece cartilaginosa durante toda la vida. En la sección siguiente se describe el proceso en la placa epifisaria, que controla la longitud del hueso.

Estos fenómenos son un continuo dinámico que se completa durante varios años a medida que progresan el crecimiento y desarrollo óseos hacia las epífisis en crecimiento en cada extremo del hueso (cuadro 7-3). Al mismo tiempo se remodela constantemente el hueso para adaptarse a las fuerzas cambiantes que soporta.

Crecimiento longitudinal del hueso

El alargamiento continuo del hueso depende de la placa epifisaria.

Los condrocitos de la placa epifisaria proliferan e intervienen en el proceso de formación endocondral de

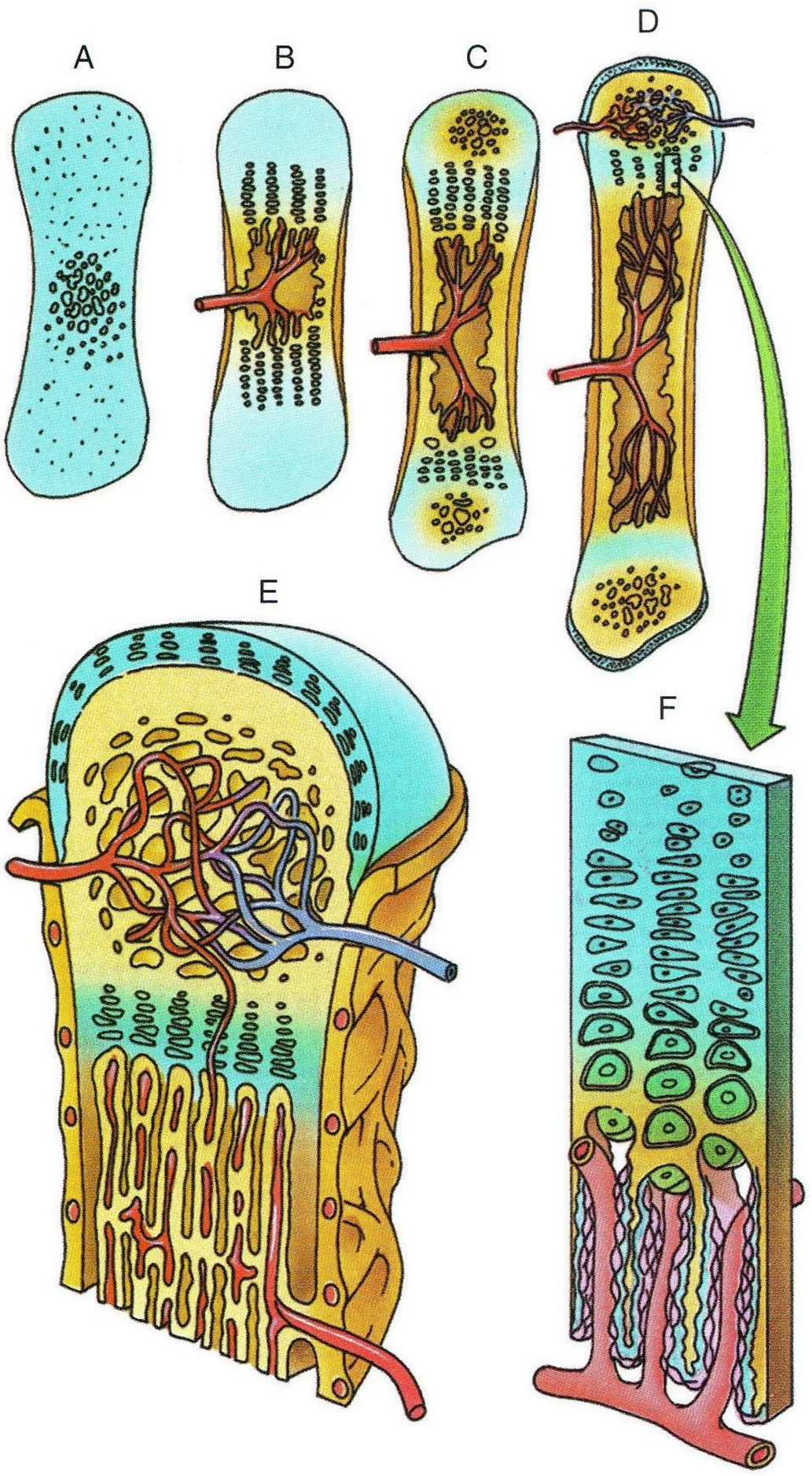


Fig. 7-15. Esquema de la formación endocondral de hueso.

hueso. La proliferación ocurre en la superficie epifisaria y la restitución de hueso se lleva a cabo en el lado diafisario de la placa. A nivel histológico, la placa epifisaria está dividida en cinco zonas identificables que, comenzando desde el lado epifisario, son las siguientes:

- **Zona de cartílago de reserva:** los condrocitos distribuidos al azar en la totalidad de la matriz son mitóticamente activos
- **Zona de proliferación:** los condrocitos, que proliferan con rapidez, forman hileras de células isógenas que siguen paralelas a la dirección del crecimiento óseo
- **Zona de maduración e hipertrofia:** los condrocitos maduran, se hipertrofian y acumulan glucógeno en su citoplasma (fig. 7-16). Se estrecha la matriz entre sus lagunas con el crecimiento correspondiente de estas últimas
- **Zona de calcificación:** las lagunas se tornan confluentes, mueren los condrocitos hipertrofiados y se calcifica la matriz de cartílago
- **Zona de osificación:** las células osteoprogenitoras invaden el área y se diferencian en osteoblastos, que elaboran matriz y ésta se calcifica en la superficie del cartílago calcificado. A esto le sigue la resorción del complejo de cartílago y hueso calcificados

Mientras el ritmo de actividad mitótica en la zona de proliferación equivalga al ritmo de resorción en la zona de osificación, la placa epifisaria conserva el mismo ancho y el hueso continúa creciendo en longitud. Alrededor de los 20 años de edad disminuye el ritmo de mitosis en la zona de proliferación y la zona de osificación alcanza las zonas de proliferación y reserva de cartílago. Se sustituye el cartílago de la placa epifisaria por una placa de complejo de cartílago y hueso calcificados, que se resorbe por actividad osteoclástica, y las cavidades medular de la diáfisis y medular ósea de la epífisis confluyen. Una vez que se resorbe la placa epifisaria, ya no es posible el crecimiento longitudinal.

Crecimiento de la anchura del hueso. Los sucesos descritos ilustran cómo se lleva a cabo el alargamiento del hueso por la proliferación y crecimiento intersticial de cartílago, que finalmente se sustituye por hueso. Sin embargo, el crecimiento periférico de la diáfisis tiene lugar mediante **crecimiento aposicional.** Proliferan y se diferencian las **células osteoprogenitoras** de la capa osteogénica del periostio en osteoblastos, que comienzan a elaborar matriz ósea en la superficie ósea subperióstica. Este proceso ocurre continuamente durante todo el periodo de crecimiento y desarrollo óseos, de tal modo que en un hueso largo maduro la diáfisis se forma por la formación intramembranosa subperióstica de hueso.

Durante el crecimiento y desarrollo óseos, la resorción del hueso es tan importante como su depósito. La formación de hueso en la parte exterior de la diáfisis debe acompañarse de actividad osteoclástica interna, de tal forma que pueda crecer el espacio medular.

Calcificación del hueso

La calcificación se inicia cuando se deposita fosfato de calcio en la fibrilla de colágena.

Aún no se aclara exactamente cómo ocurre la calcificación, aunque se sabe que es estimulada por ciertos proteoglicanos y la glucoproteína de unión de Ca^{2+} **osteonectina** y también por la **sialoproteína ósea.** Una teoría, que se conoce como **nucleación heterogénea,** señala que las fibras de colágena en la matriz son sitios de nucleación para la solución metaestable de calcio y fosfato y la solución comienza a cristalizarse en la región de intersticio de la colágena. Una vez que se "nuclea" esta región, se lleva a cabo la calcificación.

La teoría de calcificación que se acepta con más frecuencia se basa en la presencia de vesículas de matriz dentro del osteoide. Los osteoblastos liberan estas vesículas de matriz pequeñas, unidas a la membrana, de 100 a 200

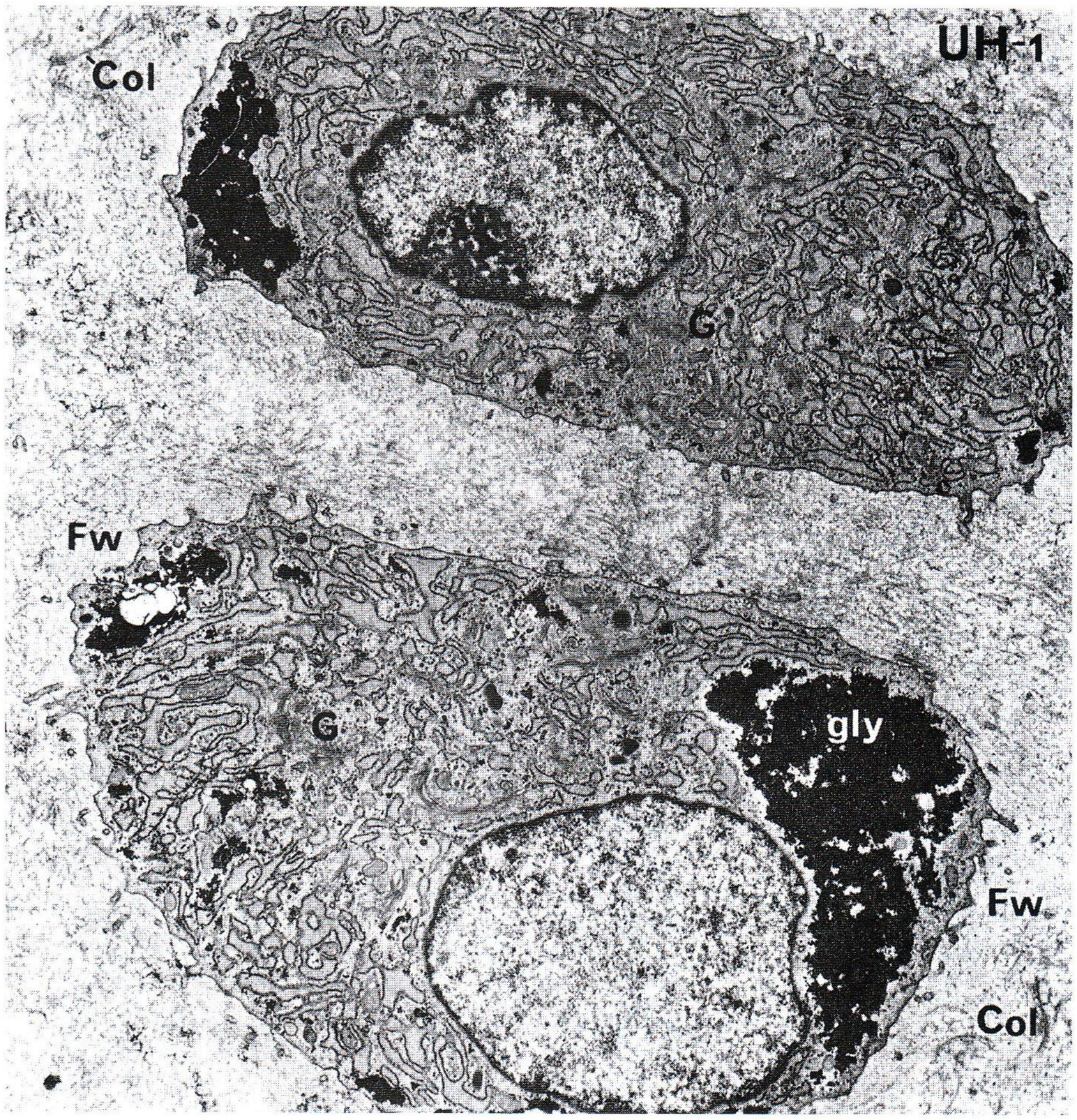


Fig. 7-16. Fotomicrografía de condrocitos hipertróficos en el cóndilo mandibular en crecimiento (×83 000). Obsérvese el retículo endoplásmico rugoso abundante y el aparato de Golgi en desarrollo (G). Nótense asimismo los depósitos de glucógeno (gly) en un extremo de las células, una característica de estas células poco antes de su muerte. Col, fibras de colágena; Fw, matriz territorial. (Tomado de Marchi F, Luder HU, Leblond CP: Changes in cells' secretory organelles and extracellular. matrix during endochondral ossification in the mandibular condyle of the growing rat. Am J Anat 190:41-73, 1991. Copyright © 1991. Reimpreso con autorización de Wiley-Liss, Inc, una subsidiaria de John Wiley & Sons, Inc.)

nm de diámetro, que contienen una concentración elevada de iones Ca^{2+} y PO_4^{3-}, cAMP, trifosfato de adenosina (ATP), trifosfatasa de adenosina (ATP-asa), fosfatasa alcalina, pirofosfatasa, proteínas de unión de calcio y fosfoserina. La membrana de la vesícula de la matriz posee múltiples bombas de calcio, que transportan iones de Ca^{2+} hacia el interior de la vesícula. A medida que aumenta la concentración de iones de calcio Ca^{2+} dentro de la vesícula, tiene lugar la cristalización y el cristal de hidroxiapatita de calcio en crecimiento perfora la membrana, rompe la vesícula de la matriz y libera su contenido.

La fosfatasa alcalina segmenta grupos pirofosfato de las macromoléculas de la matriz. Las moléculas de pirofosfato liberadas inhiben la calcificación, pero son segmentadas por la enzima pirofosfatasa en iones PO_4^{3-}, lo que incrementa la concentración de este ion en el microambiente.

Los cristales de hidroxiapatita de calcio liberados de las vesículas de la matriz actúan como **nidos de cristalización.** La concentración alta de iones en su proximidad, además de la presencia de factores de calcificación y proteínas de unión de calcio, fomenta la calcificación de la matriz. A medida que se depositan cristales en las regiones de intersticio en la superficie de moléculas de colágena, se resorbe agua de la matriz.

La mineralización se observa alrededor de múltiples nidos de cristalización cercanos entre sí; conforme progresa, estos centros crecen y se fusionan unos con otros. En esta forma se deshidrata y calcifica una región de la matriz cada vez más grande.

Remodelación ósea

En el adulto, el desarrollo óseo está equilibrado con la resorción de hueso a medida que se remodela este último para ajustarse a las fuerzas que soporta.

En una persona joven, el desarrollo óseo excede su resorción porque comienzan a desarrollarse sistemas haversianos con mucha mayor rapidez a la que se resorben los antiguos. Más adelante, en la vida adulta, cuando se cierran las placas epifisarias y se alcanza el crecimiento óseo, se equilibra el desarrollo de hueso nuevo con la resorción ósea.

Los huesos en crecimiento conservan en gran parte su forma estructural general, desde el inicio del desarrollo óseo en el feto hasta el final del crecimiento del hueso en el adulto. Esto sucede mediante **remodelación de**

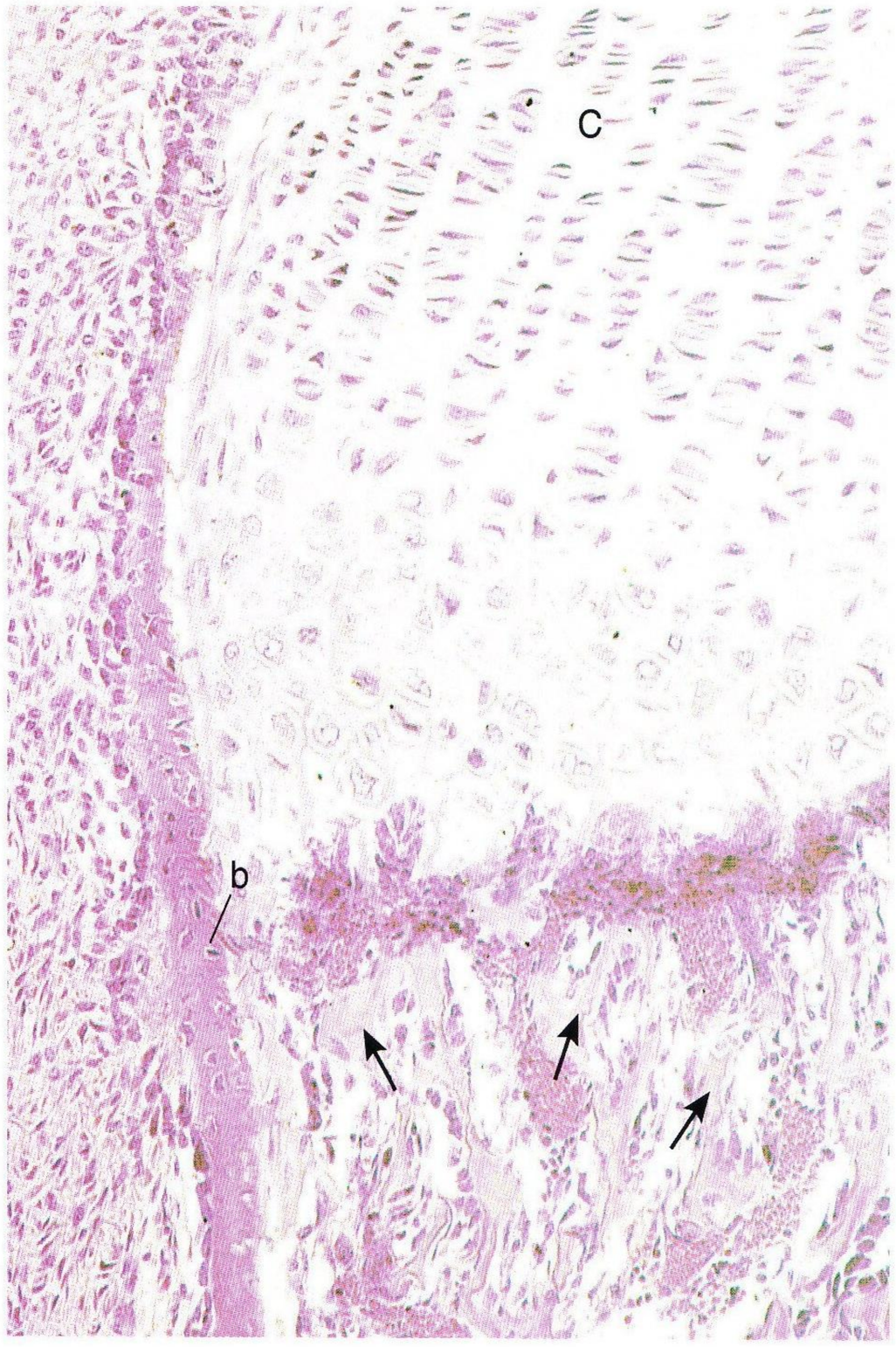


Fig. 7-17. Fotomicrografía de la formación endocondral de hueso (×14). La mitad superior de la fotografía muestra cartílago (C) y condrocitos que maduran, se hipertrofian y calcifican en la interfaz; la mitad inferior muestra el sitio en que se resorbe el complejo de cartílago y hueso calcificados (*flechas*) y se forma hueso (b).

la superficie, un proceso que incluye el depósito de hueso bajo ciertas regiones del periostio con resorción ósea concomitante bajo otras regiones del periostio. De igual forma, se deposita el hueso en ciertas regiones de la superficie endosteal, en tanto que se resorbe en otras zonas. Los huesos de la bóveda craneal cambian de forma de una manera similar para ajustarse al cerebro en crecimiento; sin embargo, aún no se aclara cómo se regula este proceso.

Sin embargo, el hueso cortical y el esponjoso no se remodelan en la misma forma, probablemente porque los osteoblastos y las células osteoprogenitoras del hueso esponjoso se localizan dentro de los confines de la médula ósea y por tanto están bajo la influencia paracrina, directa, de las células cercanas de la médula ósea. Los factores que elaboran estas células de la médula ósea incluyen interleucina 1, factor de necrosis tumoral, factor estimulante de colonias 1, osteoprotegerina, ligando de osteoprotegerina y factor de transformación del crecimiento beta. Las células osteoprogenitoras y los osteoblastos de hueso compacto se localizan en la capa celular del periostio y en el recubrimiento de canales haversianos y, en consecuencia, están muy lejos de las células de la médula ósea sometidas a la influencia paracrina. En lugar de ello, estas células de hueso compacto responden a factores sistémicos, como calcitonina y hormona paratiroidea.

La estructura interna del hueso adulto se remodela continuamente a medida que se forma hueso nuevo y se resorbe el hueso muerto y el que está en destrucción. Esto se relaciona con los hechos siguientes:

1. Se reemplazan de modo continuo los sistemas haversianos.
2. El hueso debe resorberse de un área y añadirse en otra para satisfacer las fuerzas cambiantes que soporta (p. ej., peso, postura, fracturas).

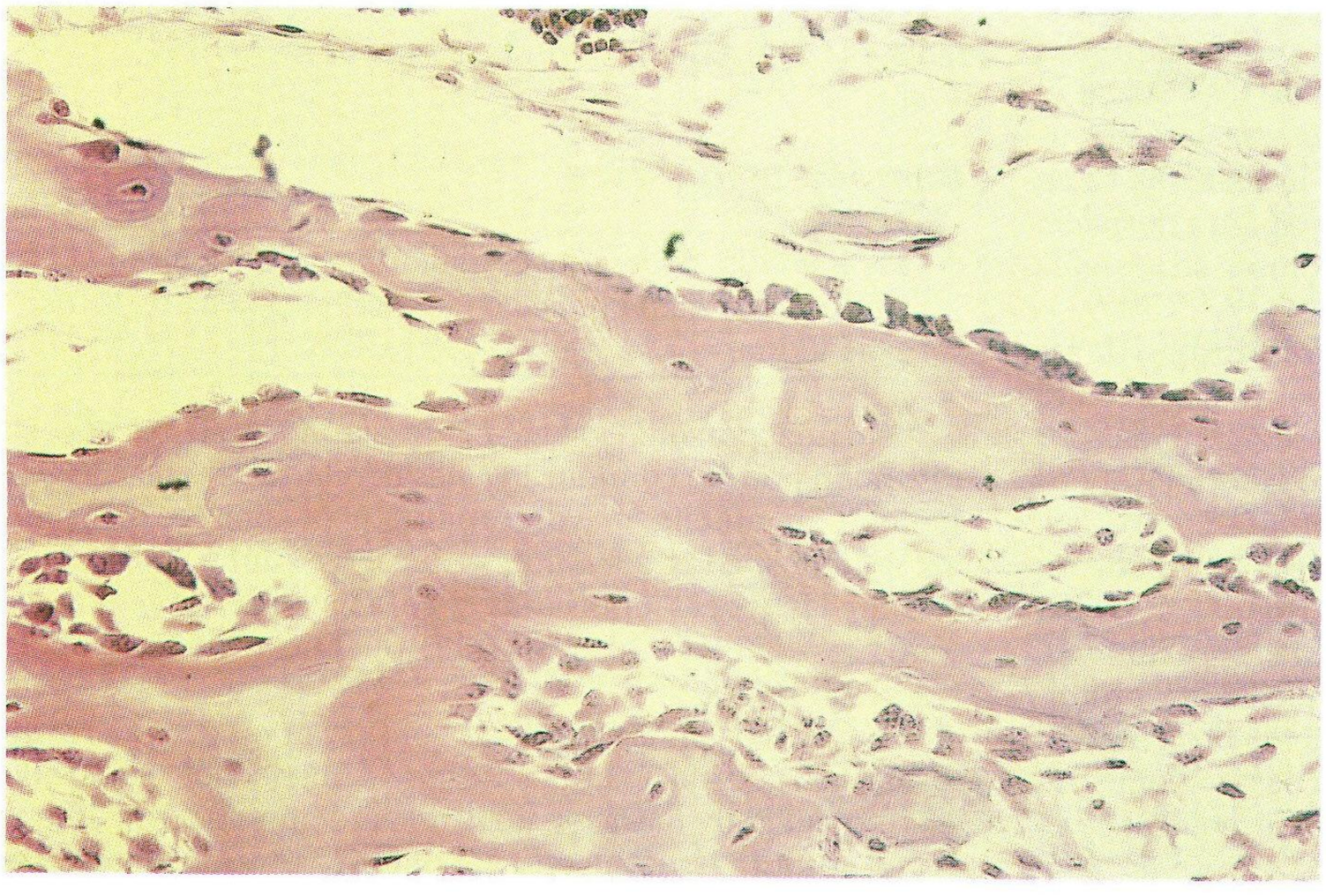


Fig. 7-18. Fotomicrografía de la formación endocondral de hueso (×270).

A medida que se resorben los sistemas haversianos, mueren sus osteocitos; además, se incorporan osteoclastos al área para resorber la matriz ósea y se forman **cavidades de absorción.** La actividad osteoclástica continua aumenta el diámetro y longitud de estas cavidades, que son invadidas por vasos sanguíneos. En este punto, cesa la resorción ósea y los osteoblastos depositan nuevas láminas concéntricas alrededor de los vasos sanguíneos para crear nuevos sistemas haversianos. Aunque el hueso primario se remodela en esta forma, que fortalece el hueso mediante el alineamiento ordenado de colágena alrededor del sistema haversiano, continúa durante toda la vida la remodelación conforme se sustituye la resorción por el depósito y la formación de nuevos sistemas haversianos. Este proceso de resorción ósea, seguido del reemplazo de hueso, se conoce como **acoplamiento.** Las láminas intersticiales que se observan en hueso adulto son remanentes de sistemas haversianos remodelados.

Reparación ósea

La reparación del hueso incluye tanto la formación intramembranosa como la endocondral de hueso.

Una fractura ósea causa daño y destrucción de la matriz ósea, muerte celular, desgarros en el periostio y endostio y posible desplazamiento de los extremos del hueso roto (fragmentos). Se seccionan vasos sanguíneos cerca de la rotura y la zona se llena de hemorragias localizadas, que dan lugar a la formación de un coágulo sanguíneo en el sitio de la lesión. Poco después se suprime el riego en forma retrógrada del sitio de lesión hasta las regiones de anastomosis vasculares, lo que puede establecer una nueva vía de circulación. Esto tiene como efecto un ensanchamiento de la zona de lesión, en ambos lados de la fractura original, ya que la falta de aporte sanguíneo a muchos sistemas haversianos induce un incremento visible de la zona de osteocitos muertos y moribundos. Debido a que la médula ósea y el periostio están muy vascularizados, no crece de manera significativa el sitio inicial de lesión en ninguna de estas dos áreas ni tampoco hay un aumento notable de las células muertas y moribundas mucho más allá del sitio original de lesión. Siempre que los sistemas haversianos óseos pierden su aporte sanguíneo, los osteocitos se tornan picnóticos, se lisan y dejan lagunas vacías.

El coágulo sanguíneo que llena el sitio de la fractura es invadido por capilares pequeños y fibroblastos del tejido conectivo circundante y se forma **tejido de granulación.** Ocurre un fenómeno similar en las cavidades medulares a medida que se forman coágulos; en poco tiempo las células osteoprogenitoras del endostio y células multipotenciales de la médula ósea invaden los coágulos y se forma un **callo interno** de trabéculas óseas en una semana más o menos (fig. 7-19). En el transcurso de 48 horas tras la lesión, se forman células osteoprogenitoras por incremento de la actividad mitótica de la capa osteogénica del periostio y endostio y por células indiferenciadas de la médula ósea. La capa más profunda de células osteoprogenitoras proliferativas del periostio (las que están más cerca del hueso), que se encuentra en la cercanía de capilares, se diferencia en osteoblastos y comienza a elaborar un collar de hueso que se adhiere al hueso muerto que rodea el sitio de lesión.

Aunque los capilares están en crecimiento, su ritmo de proliferación es mucho más lento que el de las células osteoprogenitoras; por consiguiente, estas últimas se encuentran en la parte media de la masa en proliferación y ahora sin un lecho capilar profuso; esto causa una tensión de oxígeno más baja y dichas células se transforman en condrogénicas, que dan lugar a condroblastos que forman cartílago en las partes externas del collar.

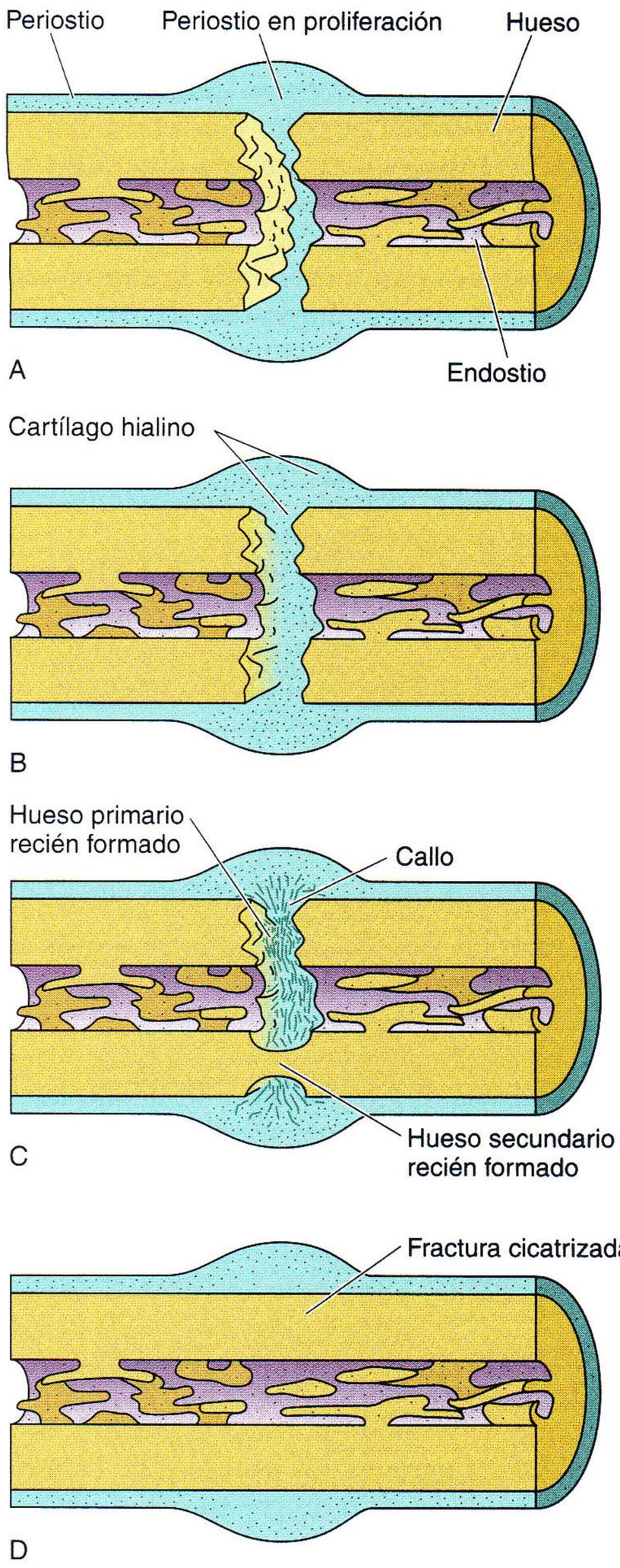


Fig. 7-19. Esquema de los fenómenos que ocurren en la reparación de una fractura ósea.

La capa más externa de las células osteoprogenitoras en proliferación (las adyacentes a la capa fibrosa del periostio), que tiene ciertos capilares en su parte media, continúa proliferando en la forma de células osteoprogenitoras. Por consiguiente, el collar muestra tres zonas que se mezclan entre sí: a) una capa de hueso nuevo adherida al hueso del fragmento, b) una capa intermedia de cartílago y c) una capa osteogénica superficial en proliferación. Entre tanto, los collares que se formaron en los extremos de cada fragmento se fusionan en un solo collar, que se conoce como **callo externo,** y conduce a la unión de los fragmentos. El crecimiento continuo del collar externo deriva principalmente de la proliferación de células osteoprogenitoras y, en cierto grado, del crecimiento intersticial del cartílago en su zona intermedia.

La matriz de cartílago adyacente al hueso nuevo que se formó en la región más profunda del collar se calcifica y lo sustituye finalmente el hueso esponjoso. Por último, se reemplaza todo el cartílago con hueso primario mediante la formación endocondral de hueso.

Una vez que se unen los fragmentos óseos por puentes de hueso esponjoso, es necesario remodelar el sitio de lesión reemplazando el hueso primario con el secundario y resolviendo el callo.

El primer hueso que se elabora contra el hueso lesionado se desarrolla por formación intramembranosa de hueso y las nuevas trabéculas se adhieren firmemente al hueso lesionado o muerto. Se resorben las matrices de hueso muerto, localizadas en los espacios vacíos entre las trabéculas óseas desarrolladas, y se llenan los espacios por hueso nuevo. Al final se resorbe todo el hueso muerto y se sustituye por hueso nuevo formado por los osteoblastos que invaden la región. Estos fenómenos se llevan a cabo en forma concurrente y tienen como resultado la reparación de la fractura con hueso esponjoso rodeado de callo óseo.

A través de los sucesos de remodelación se reemplaza el hueso primario de la formación intramembranosa de hueso con hueso secundario, que refuerza adicionalmente la zona de fractura recompuesta; al mismo tiempo, se resorbe el callo. Al parecer, los procesos de cicatrización y remodelamiento en el sitio de fractura son una respuesta directa a las fuerzas que soporta; finalmente, se restablecen la forma y fuerza originales de la zona reparada. Resulta de interés que la reparación ósea incluya la formación de cartílago y hueso tanto intramembranoso como endocondral.

CORRELACIONES CLINICAS

Cuando se pierden o dañan segmentos de hueso tan gravemente que tienen que eliminarse, no es posible una **unión ósea;** es decir, no puede ocurrir el proceso de reparación ósea porque no se forma un callo óseo. En estos casos se requiere injerto de hueso. Desde la década de 1970 se encuentran disponibles bancos de huesos a fin de proporcionar hueso viable para injertos. Se obtienen fragmentos de hueso y se congelan para preservar su potencial osteogénico y a continuación los utilizan los cirujanos ortopedistas como trasplantes. Tienen más éxito los **autoinjertos** porque el receptor del trasplante también es el donador. Los **homoinjertos** provienen de diferentes individuos de la misma especie y pueden rechazarse por una respuesta inmunitaria. Los **heteroinjertos,** que son injertos de diferentes especies, tienen menos éxito, aunque se ha demostrado que el hueso de ternera pierde parte de su antigenicidad después de refrigerarse y ello determina que sea un injerto valioso cuando es necesario.

Histofisiología del hueso

El hueso apoya los tejidos blandos del cuerpo y protege el sistema nervioso central y el tejido hemopoyético. También permite la inserción de los tendones musculares que utiliza el hueso como palancas para incrementar la ventaja mecánica necesaria para la locomoción. De igual importancia, el hueso sirve como reservorio de calcio y fosfato para conservar las concentraciones adecuadas de estos elementos en sangre y otros tejidos del cuerpo.

Conservación de las concentraciones sanguíneas de calcio

El calcio es vital para la actividad de muchas enzimas y también actúa en la permeabilidad de la membrana, adherencia celular, coagulación sanguínea y contracción muscular, entre otros procesos corporales. A fin de que se lleven a cabo todos los requerimientos funcionales necesarios que dependen del calcio, es necesario que se conserve una concentración en el plasma sanguíneo controlado estrictamente de 9 a 11 mg/dl.

Debido a que el 99% del calcio en el cuerpo se deposita en el hueso como cristales de hidroxiapatita, es necesario que esté disponible el 1% restante para movilizarse desde hueso con rapidez. De hecho, existe un recambio constante entre iones de calcio en hueso y sangre. Los iones de calcio que se obtienen del hueso para conservar los valores sanguíneos de calcio provienen de osteonas nuevas y jóvenes, en las que la mineralización es incompleta. Debido a que la remodelación ósea es constante, siempre se están formando nuevas osteonas en las que se dispone de iones de calcio con uniones más lábiles, lo que permite su rápida disposición. Parece que las osteonas viejas están más mineralizadas, lo que limita la movilización del calcio depositado en ellas.

Efectos hormonales

Con el fin de conservar un aporte constante de iones de calcio para el cuerpo se requiere la actividad osteoclástica. Las células parenquimatosas de la glándula paratiroides son sensibles a la concentración sanguínea de calcio; cuando los valores de calcio caen por debajo de lo normal, se secreta hormona paratiroidea. Como se comentó, esta hormona activa receptores en osteoblastos, suprime la formación de matriz e inicia la elaboración y secreción de **ligando de osteoprotegerina** y **factor estimulante de osteoclastos**

por los osteoblastos. Estos factores inducen la formación de osteoclastos y estimulan a los que se encuentran en reposo para que se tornen activos, lo cual propicia la resorción ósea y liberación de iones de calcio.

Las células parafoliculares de la glándula tiroides también vigilan los valores del ion calcio en plasma. Cuando aumentan estos últimos, estas células secretan **calcitonina,** una hormona polipeptídica que activa receptores en osteoclastos, los inhibe e impide que resorban hueso.

La hormona del crecimiento **somatotropina,** secretada por células en el lóbulo anterior de la glándula hipófisis, influye en el desarrollo óseo a través de somatomedinas (factores de crecimiento parecidos a insulina), que estimulan en especial el crecimiento de las placas epifisarias. Los niños con deficiencia de esta hormona tienen enanismo, en tanto que las personas con exceso de somatotropina en sus años de crecimiento muestran **gigantismo hipofisario.**

En el metabolismo óseo participan muchos factores adicionales, de los cuales sólo se incluyen algunos de ellos en la lista siguiente. Más aún, muchos de estos factores los liberan diversas células y tienen múltiples células blanco; empero, sólo se indican sus funciones relacionadas con el hueso:

- La **interleucina 1,** que liberan los osteoblastos, activa precursores de los osteoclastos para que proliferen; también tiene una función indirecta en la estimulación del osteoclasto
- El **factor de necrosis tumoral,** que secretan los macrófagos activados, actúa en forma similar a la interleucina 1
- El **factor estimulante de colonias 1,** que liberan las células del estroma de la médula ósea, induce la formación de osteoclastos
- La **osteoprotegerina,** que inhibe la diferenciación del osteoclasto
- La **interleucina 6,** que liberan diversas células óseas, en especial osteoclastos, estimula la formación de otros osteoclastos
- El **interferón gamma,** que secretan los linfocitos T, inhibe la diferenciación de precursores de osteoclasto en osteoclastos
- El **factor de transformación del crecimiento beta,** que se libera de la matriz ósea durante la osteoclasia, induce a los osteoblastos para que elaboren matriz ósea y aumenten el proceso de mineralización de la matriz; asimismo, inhibe la proliferación de precursores de osteoclastos y su diferenciación en osteoclastos maduros

CORRELACIONES CLINICAS

En adultos que producen un exceso de somatotropina, que origina un incremento anormal del depósito óseo sin resorción normal de hueso, ocurre **acromegalia.** Este trastorno da lugar al engrosamiento de los huesos, en especial de la cara, además de una deformación de los tejidos blandos.

A la maduración del esqueleto también la influyen hormonas elaboradas en las gónadas masculinas y femeninas. En condiciones normales, el cierre de las placas epifisarias es bastante estable y constante y se relaciona con la maduración sexual. Por ejemplo, la maduración sexual precoz detiene el desarrollo del esqueleto porque se estimula el cierre muy temprano de las placas epifisarias. En otras personas cuya maduración sexual se retrasa, continúa creciendo el esqueleto más allá de lo normal porque no se cierran las placas epifisarias.

CORRELACIONES CLINICAS

Algunas mujeres mayores de 40 años de edad y muchas posmenopáusicas que no reciben estrogenoterapia se afectan con **osteoporosis,** que se relaciona con una disminución de la masa ósea, que se torna más importante a medida que disminuye de manera notoria la secreción de estrógeno después de la menopausia. La unión de estrógeno a receptores específicos en los osteoblastos activa las células para que elaboren y secreten matriz ósea. Cuando disminuye la secreción de estrógeno, es mayor la actividad osteoclástica que el depósito óseo, y potencialmente reduce la masa ósea hasta el punto en que el hueso ya no soporta esfuerzos y se rompe con facilidad. La estrogenoterapia puede aliviar o eliminar este trastorno.

Efectos nutricionales

El crecimiento óseo normal es sensible a varios factores nutricionales y depende de ellos. Cuando una persona no ingiere proteínas, minerales y vitaminas suficientes, carece de los aminoácidos esenciales para la síntesis de colágena por osteoblastos y se reduce la formación de colágena. La ingestión insuficiente de calcio o fósforo genera un hueso mal calcificado susceptible de fracturarse. Una deficiencia de vitamina D impide la absorción de calcio del intestino y causa raquitismo en niños. También se requieren vitaminas A y C para el desarrollo apropiado del esqueleto (cuadro 7-4).

CORRELACIONES CLINICAS

El **raquitismo** es una enfermedad de niños con deficiencia de vitamina D. Sin esta última, la mucosa intestinal no puede absorber calcio, incluso aunque la ingestión dietética sea adecuada. Esto tiene como efecto alteraciones de la osificación de los cartílagos epifisarios y desorientación de las células en las metáfisis, lo que da lugar a una matriz ósea poco calcificada. Los niños con raquitismo tienen deformaciones óseas, en particular en las piernas, simplemente porque los huesos no pueden soportar su peso.

Cuadro 7-4. Vitaminas y sus efectos en el desarrollo del esqueleto

Vitamina	*Efectos en el desarrollo del esqueleto*
Deficiencia de vitamina A	Inhibe la formación ósea apropiada, ya que falla la coordinación de las actividades de osteoblastos y osteoclastos. Falta de resorción y remodelación de la bóveda craneal para ajustarse al cerebro con daño considerable del sistema nervioso central.
Hipervitaminosis A	Erosión de columnas de cartílago sin incremento de células en la zona de proliferación. Pueden obliterarse las placas epifisarias y cesar el crecimiento en forma prematura.
Deficiencia de vitamina C	Afecta el tejido mesenquimatoso, ya que el tejido conectivo es incapaz de producir y conservar la matriz extracelular. La producción deficiente de colágena y matriz ósea origina retraso del crecimiento y cicatrización tardía. Escorbuto.
Deficiencia de vitamina D	Se altera la osificación de cartílagos epifisarios. Las células de la metáfisis se desordenan y dan lugar a huesos poco calcificados, que se deforman por el peso que soportan. En niños, raquitismo. En adultos, osteomalacia.

La **osteomalacia,** o raquitismo del adulto, resulta de una deficiencia prolongada de vitamina D. Cuando ocurre, no se calcifica de manera apropiada el hueso recién formado en el proceso de remodelación. Este trastorno puede agravarse durante el embarazo porque el feto requiere calcio, que debe proporcionarle la madre.

El **escorbuto** es un trastorno secundario a una deficiencia de vitamina C. Un efecto es la producción deficiente de colágena, que produce una disminución de la formación de matriz ósea y desarrollo del hueso. También se retrasa la cicatrización.

Articulaciones

Los huesos se articulan o se encuentran en proximidad cercana entre sí en las articulaciones, que se clasifican de acuerdo con el grado de movimiento que se lleva a cabo entre los huesos de la articulación. Los que están muy juntos entre sí con un mínimo de movimiento entre ellos se agrupan bajo el nombre de **sinartrosis;** las articulaciones en las que los huesos se articulan libremente en una gama muy amplia de movilidad se clasifican como **diartrosis.**

Hay tres tipos de **articulaciones de sinartrosis,** según sea el tejido que caracteriza la unión:

1. **Sinostosis.** Existe poco movimiento, si acaso hay alguno, y el tejido que une la articulación es hueso (p. ej., los huesos del cráneo en los adultos).
2. **Sincondrosis.** Hay poco movimiento y el tejido que une la articulación es cartílago hialino (como en la articulación de la primera costilla y el esternón).
3. **Sindesmosis.** Tiene poco movimiento y los huesos están articulados por tejido conectivo denso (p. ej., sínfisis púbica).

Casi todas las articulaciones de las extremidades constituyen **diartrosis** (fig. 7-20). Los huesos que forman estas articulaciones están recubiertos por **cartílago hialino** persistente, o **cartílago articular.** Por lo general, hay ligamentos que conservan el contacto entre los huesos de la articulación, que está sellada por la **cápsula articular.** La **cápsula** está compuesta por una **capa fibrosa** externa de tejido conectivo denso, que se continúa con el periostio de los huesos y una **capa sinovial** celular interna, que recubre todas las superficies no articulares. Algunos autores prefieren llamarla una **membrana sinovial.**

En la capa sinovial se localizan dos tipos de células:

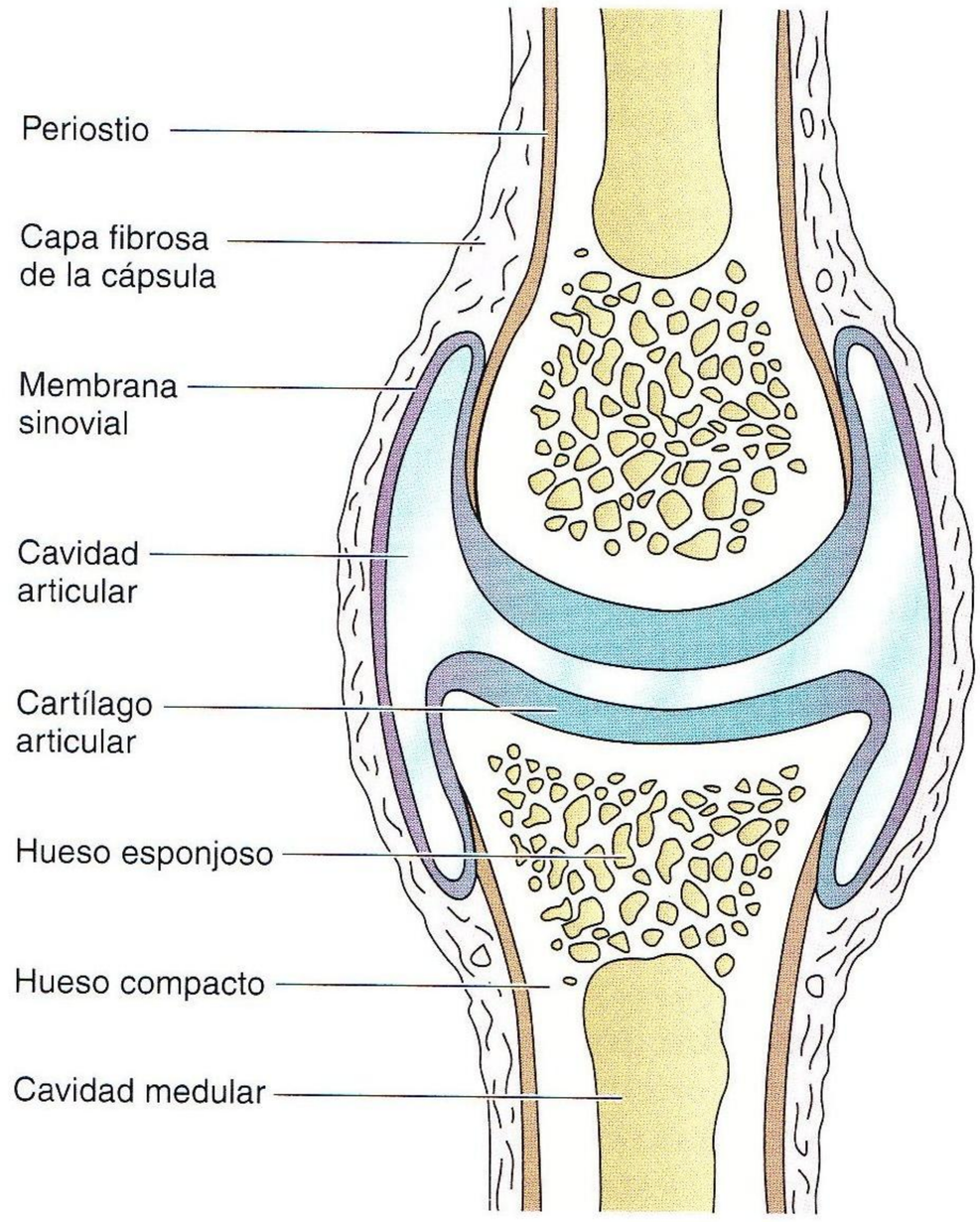


Fig. 7-20. Se ilustra la anatomía de una articulación del tipo diartrosis.

1. Las **células tipo A** son macrófagos que muestran un aparato de Golgi bien desarrollado y muchos lisosomas pero sólo una cantidad pequeña de RER. Estas células fagocíticas se encargan de eliminar desechos del espacio articular.
2. Las **células tipo B,** que semejan fibroblastos y tienen un RER bien desarrollado, secretan al parecer el **líquido sinovial.**

El líquido sinovial contiene una concentración alta de **ácido hialurónico** y la glucoproteína **lubricina** combinada con filtrado de plasma. Además de proporcionar nutrientes y oxígeno a los condrocitos del cartílago articular, este líquido tiene un contenido elevado de ácido hialurónico y lubricina, que permite que actúe como un lubricante para la articulación. Más aún, los macrófagos en el líquido sinovial fagocitan desechos en el espacio articular.