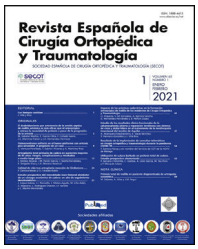
Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología 69 (2025) 402–410

Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

www.elsevier.es/rot



TEMA DE ACTUALIZACIÓN

Ramón y Cajal y la placa de crecimiento cartilaginosa

M.J. Delgado-Martos[a,b,c,*], **B. Quintana-Villamandos**[b,c,d] y **E. Delgado-Baeza**[b,c]

[a] *Facultad de Ciencias Experimentales, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España*
[b] *Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España*
[c] *Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*
[d] *Departamento de Anestesia, Reanimación y Cuidados Críticos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España*

Recibido el 9 de octubre de 2024; aceptado el 17 de noviembre de 2024
Disponible en Internet el 26 de noviembre de 2024

PALABRAS CLAVE
Ramón y Cajal;
Placa de crecimiento;
Osteogénesis;
Aparato de Golgi;
Pericondrio;
Zona de reposo

Resumen Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), destacado histólogo y Premio Nobel de Medicina en 1906, es considerado el padre de la Neurociencia. Sin embargo, su legado abarcó también el estudio de diversos tejidos, incluido el cartílago hialino, área en la que fue pionero. A lo largo de su obra *Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica*, Cajal desarrolló conceptos fundamentales que, al ser revisados a la luz de la biología molecular, resuenan con ideas actuales sobre el diálogo celular y la interacción de macromoléculas. En particular, sus observaciones sobre el cartílago hialino, como las células cartilaginosas estrelladas, fueron prácticamente ignoradas en la literatura científica hasta hoy. En este trabajo, se plantean 4 hipótesis basadas en sus descubrimientos: la arquitectura de las columnas de condrocitos, la función del pericondrio en la osificación endocondral, la nutrición del cartílago y el rol del aparato de Golgi en la zona de reposo. Casi un siglo después, las investigaciones sobre el cartílago hialino continúan confirmando las ideas pioneras de Cajal.
© 2024 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

KEYWORDS
Ramón y Cajal;
Growth plate;
Osteogenesis;
Golgi apparatus;
Perichondrium;
Resting zone

Ramón y Cajal and the cartilaginous growth plate

Abstract Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), a distinguished histologist and Nobel Laureate in Physiology or Medicine in 1906, is considered the father of Neuroscience. However, his legacy also extended to the study of various tissues, including hyaline cartilage, an area in which he was a pioneer. Throughout his work *Elements of Normal Histology and Micrographic Technique*, Cajal developed fundamental concepts that, when reviewed in light of molecular biology, resonate with current ideas about cellular communication and macromolecular interactions. In particular, his observations on hyaline cartilage, such as stellate chondrocytes, were largely overlooked in the scientific literature until today. In this paper, four hypotheses based on his

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: m.dmartos.prof@ufv.es (M.J. Delgado-Martos).

https://doi.org/10.1016/j.recot.2024.11.017
1888-4415/© 2024 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/).

discoveries are proposed: the architecture of chondrocyte columns, the role of the perichondrium in endochondral ossification, cartilage nutrition, and the role of the Golgi apparatus in the resting zone. Nearly a century later, research on hyaline cartilage continues to confirm Cajal's pioneering ideas.
© 2024 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El objetivo de este trabajo es sacar a la luz las observaciones histológicas de Cajal sobre la placa de crecimiento cartilaginosa, hasta ahora no descritas en la bibliografía científica. Sus observaciones, plantean cuestiones que son vigentes en la actualidad, las presentamos, en letras cursivas, en forma de 4 hipótesis. Escribir sobre una hipótesis científica implica algunas complicaciones[1]. La primera afecta a la característica de la hipótesis, en nuestro caso se trata de aportar la contribución de un autor, Cajal. La segunda en describir la hipótesis, en nuestro caso no cabe la estructura clásica, solo cabe aportar el tópico que presenta Cajal en un tema específico. La tercera, en la narración, dado que las obras de Cajal no son fácilmente accesibles, se han copiado los textos que definen el tópico apropiado. La cuarta, en las contribuciones de otros autores se han reducido a aportar la información específica correspondiente al tópico que se plantea.

En la presentación de las hipótesis no corresponde desarrollar su estructura, ni describir los métodos de verificación propio a cada una, ni el diseño, ni la evaluación de las mismas. Solo se presentan las hipótesis a partir de los textos de Cajal. El método de trabajo ha sido la revisión de los textos citados y se exponer sus observaciones. Dado que las hipótesis se basan en asertos, o, afirmación de algo o de una idea previa, tomamos los aportes bibliográficos como asertos, que justifican la hipótesis planteada.

Santiago Ramón y Cajal, histólogo, estudió todos los tejidos, incluido hueso y cartílago, en diversas categorías de seres vivos o taxones, en los diversos tipos de especies, géneros, familias, tanto en el periodo embrionario como en las distintas edades del periodo posnatal[2]. Estos tejidos y, en particular el tejido del hueso y el cartílago, objetivo de este trabajo, los describió en su obra *Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica*. Esta obra, a partir de su primera edición en 1885, se fue publicando, con el mismo título, en ediciones sucesivas y aportaciones propias en cada texto que no se repiten en los otros, durante unos 30 años[3–9].

Santiago Ramón y Cajal, histólogo, premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1906, considerado fundador de la neurociencia actual. Para entender el pensamiento y el trabajo de Cajal es preciso conocer el entorno científico de su época, para ello es recomendable visitar el artículo de P. García-Barreno y J.F. Santarén[10]. Aunque de forma muy breve se encuentra reflejado en el informe dado por Holmgren a la Comisión del Premio Nobel[11]. Siguiendo el trabajo de G. Grant: «El informe a la comisión del premio Nobel de Emil Holmgren de 1906 constaba de casi 50 páginas mecanografiadas basadas en un análisis cuidadoso y extenso de los méritos de los 2 candidatos, Cajal y Golgi. En la conclusión de Holmgren, sobre Cajal, escribe: «Cajal había hecho descubrimientos tan importantes e interpretado correctamente sus hallazgos, que habían sido verificados por otros», y concluyó que «Cajal debería recibir el premio». Y, a continuación, informa a la comisión del premio: «Cajal no ha servido a la ciencia con correcciones únicas de las observaciones de otros, o añadiendo aquí y allá una observación importante a nuestro acervo de conocimientos, pero es él quien ha construido casi todo el marco de nuestra estructura de pensamiento»[11]. Al parecer, en la concesión del Premio Nobel, se valoraron además de sus aportaciones histológicas, sus aportaciones epistemológicas.

Aportaciones epistemológicas sobre de las bases teóricas de la histología en Cajal

Dado que la Cirugía Ortopédica y la Traumatología es parte de la Ciencia aportamos una pincelada de la epistemología que Cajal expone en el prólogo y en el primer capítulo de su obra magna *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados*[12]. Las ideas que expone están dirigidas al sistema nervio, sin embargo, también son aplicables al estudio del tejido óseo y cartilaginoso.

«*La fase actual de la anatomía microscópica es de renovación, desde el doble aspecto de los hechos y de la doctrina ha cedido lugar otras interpretaciones más satisfactorias, aunque hemos procurado también fabricar, en cuanto nos ha sido posible, ciencia teórica en la actualidad, en histología, sobre todo es imposible separar lo estático de lo dinámico. La razón de la forma está, pues, por entero en la función actual o pasada. En el futuro solo dará por suficientemente esclarecida la significación de un hecho de estructura cuando pueda satisfacer estas 3 preguntas: Dicha disposición, ¿qué oficio útil desempeña en el organismo? ¿Cuál es el mecanismo de esta función? ¿En virtud de qué procesos químico/mecánicos ha llegado a ser lo que es a través de las series históricas ontogénica y filogénicas?* Más adelante da una visión teleológica de un sistema orgánico en el que la *solidaridad funcional* entre los tejidos tendrá un papel importante en el desarrollo[12]. El pensamiento de Cajal encaja con la epistemología actual[13,14].

La *solidaridad funcional* entre los tejidos, y su implicación en la investigación del hueso y del cartílago, en la actualidad. Cajal escribe: «*cada célula diferenciada y entregada a un particular oficio, no se basta a sí misma, y necesita de la función complementaria de los corpúsculos (células)*

compañeros la membrana tendría por destino la recepción de las impresiones y su transmisión»[12]. Esta aportación conceptual de Cajal implica una relación entre los tejidos que será descrita años más tarde por E. Zwilling como la interacción ectodermo/mesodermo[15,16]. E. Zwilling demuestra primero que el intercambio ectodermo y mesodermo permite el desarrollo de la extremidad, con una participación del mesodermo importante[15,16]. Posteriormente, M. Gumpel-Pinot estudia la interacción ectodermo/mesodermo en la condrogénesis en embrión de pollo, en co-cultivos, mediante microscopía electrónica[17].

E.D. Hay (1958) propone un nuevo paradigma sobre la transición epitelio-mesénquima (EMT)[18]. La autora describe que las células mesenquimales tienen la habilidad, que no tienen las células epiteliales, de invadir y emigrar a través de la matriz extracelular, acompañada cambios significativos. Esto le permite especular el posible significado funcional de los cambios estructurales que tiene lugar en las organelas durante el curso de diferenciación de las células del cartílago en la regeneración de la extremidad[18,19].

La transición EMT es un proceso biológico que permite que una célula epitelial, que normalmente interactúa con la membrana basal a través de su superficie basal, experimente múltiples cambios bioquímicos que le permiten asumir un fenotipo de célula mesenquimal, que incluye una mayor capacidad migratoria, tiene capacidad de invadir, elevada resistencia a la apoptosis y una producción muy aumentada de componentes EMT[20]. La finalización de proceso de EMT está señalada por la degradación de la membrana basal subyacente y la formación de una célula mesenquimal que puede migrar lejos de la capa epitelial en la que se originó[20]. En la actualidad, el estudio de estos paradigmas han pasado de la embriología del desarrollo a la biología molecular, incluido hueso y cartílago[21,22].

Presentación de las hipótesis sobre la arquitectura y función de la placa de crecimiento según Cajal

Hipótesis 1. La formación de columnas de la placa de crecimiento no es un proceso primario sino, que es un proceso circunstancial debido a un efecto mecánico del pericondrio

Según Cajal (1928) la arquitectura de la placa de crecimiento en vertebrados mamíferos se puede leer desde *2 perspectivas: una, según la disposición de las células; otra, según el mecanismo de osificación*[9].

En la disposición de las células, el proceso de división y apilamiento de los condrocitos requiere el movimiento de los condrocitos, como fue postulado por G.S. Dodds[23]. Posteriormente T.I. Morales describe los movimientos de rotación y deslizamiento de los condrocitos en el apilamiento de células en la matriz extracelular de la placa de crecimiento[24] (figs. 1-6).

Anteriormente, R. Virchow aportó que «*el cartílago (de la placa de crecimiento) se prepara para la osificación a partir de unas células que se hacen más grandes, que se dividen rápidamente y aparecen en grandes grupos, las células envían unos septos entre ellas que les sirve de envoltura. Estas cápsulas contienen células que se dividen y aparecerán grupos de células gigantescas, y se produce un cartílago proliferante. Las células que surgen de esta excesiva proliferación son las que dan lugar al eje longitudinal del hueso. El cartílago después se transforma en médula ósea. La segunda serie de transformaciones ocurre en la longitud axial del cilindro, en los huesos largos, está formado por hueso*»[25] (Virchow R, 1858. Lecture XVIII, 395-426, placa en p. 411-418). R. Virchow, en cuanto al diagrama de la placa de crecimiento remite, en su libro, a la obra de A. von Kólliker (1854)[26]. A. von Kölliker, describe que «*El tamaño y el modo de agrupación de las células de la placa de crecimiento, varían según la edad y la situación. Con respecto a los primeros (*la edad*), durante la vida embrionaria presentan un aumento constante, mientras que después del nacimiento parecen conservar un tamaño uniforme; y con respecto a este último (*la situación*), puede establecerse como ley que cuando la osificación del cartílago procede en una sola dirección, las células, en el borde óseo, están dispuestas en fil*as»[26].

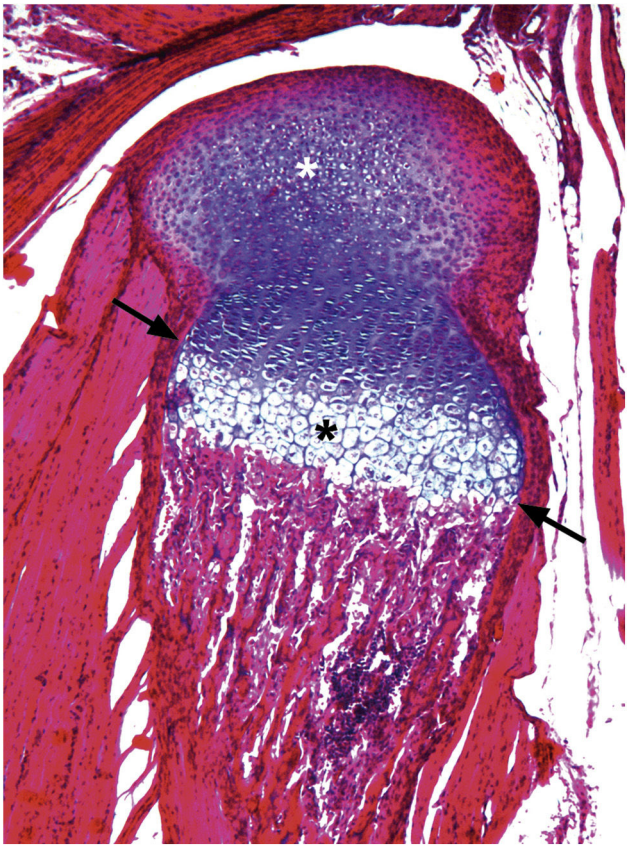


Figura 1 Condroepífisis. Corte sagital tibia de ratón de 5 días. R. Virchow y A. von Kölliker, coetáneos de Cajal, describen la presencia de tejido hialino en los extremos de los huesos largos. Cajal (1889) describe la presencia de cápsulas en el tejido con células esferoidales, ovoideas y semilunares o de grupos isogénicos (asterisco blanco). En estos grupos las células durante su división pueden rotar en un plano definido y distribuirse en columnas (Cajal, 1928). En esta fase se aprecian que las células más distales son hipetróficas (asterisco negro). En la periferia de esta ultimas células Cajal describe un manguito óseo pericondral (flecha negra) (corte parafina 5 μm, H&E ×4).

A partir de los estudios de G.S. Dodds[23] y de A.W. Ham[27] hasta la actualidad[28] el criterio elegido para la lectura de la arquitectura de la placa de crecimiento en vertebrados ha

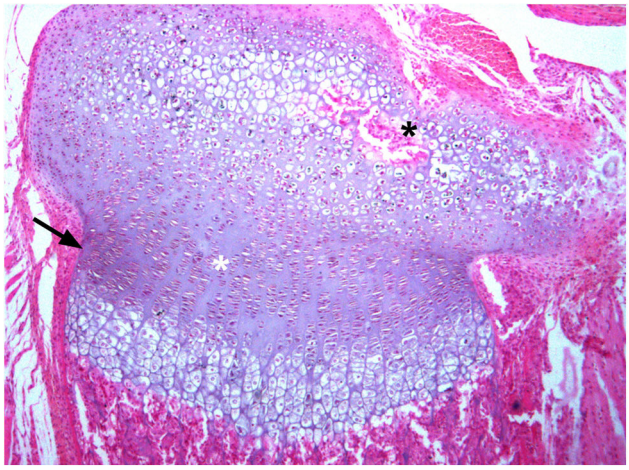


Figura 2 Condroepífisis. Corte frontal tibia de rata Wistar de 15 días. En el desarrollo de la condroepífisis aparecen canales condrales (asterisco negro) que participan en la formación del centro de osificación secundario. Se observan grupos isogénicos sin un orden definido (asterisco blanco). En la periferia de la placa de crecimiento Cajal (1928) describe un manguito óseo, hoy conocido por anillo óseo de Ranvier (flecha negra) (corte parafina 5 um, H&E ×4).

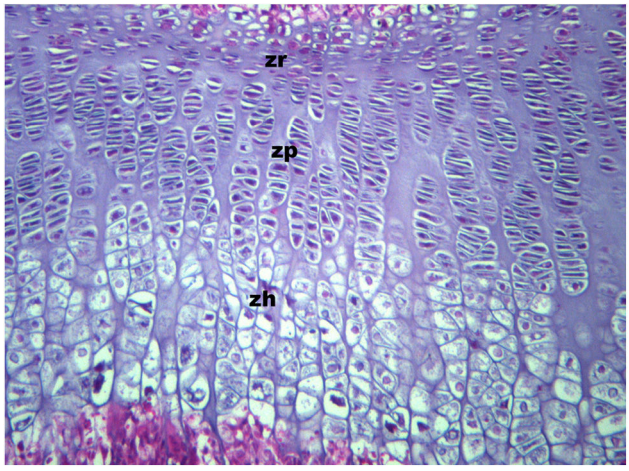


Figura 3 Placa de crecimiento. Corte frontal tibia de rata Wistar de 6 semanas. En el continuo desarrollo de la condroepífisis aparece ostensiblemente una estructura de cartílago hialino en la que Cajal (1889) describe unas células en distintas fases del crecimiento: proliferante, de células seriadas, de atrofia y grandes condroplasmas, etc. Este grupo de células años más tarde, siglo XX, será denominada placa de crecimiento, y en ella se describen 3 zonas: zona reserva o de reposo (zr), zona proliferativa (zp) y zona hipertrófica (zh). T.I. Morales (2007) describe el proceso de rotación de las células en los grupos isogénicos de la placa de crecimiento y la formación de columnas de células, y establece una relación formal entre ambos procesos (corte parafina 5 μm, H&E ×10).

sido la disposición de las células en columnas y se mantiene los criterios para definir la osificación endocondral.

Cajal, en 1889, describe las 4 zonas de la placa de crecimiento: zona de proliferación, aparece las primeras señales que anuncia la próxima osificación del cartílago por un ligero

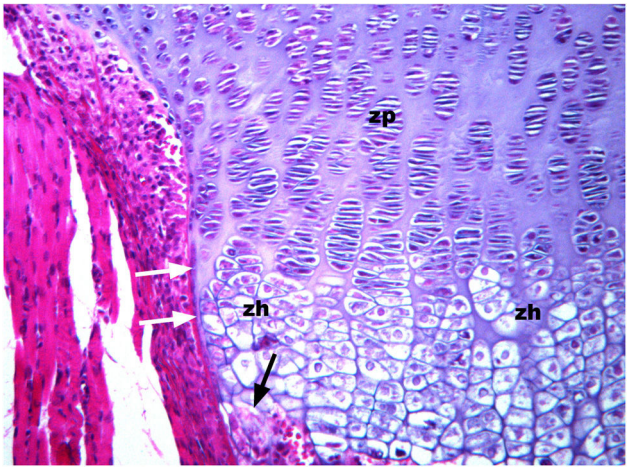


Figura 4 Corte frontal del manguito óseo o anillo óseo de Ranvier y pericondrio en rata Wistar de 4 semanas. Se observa una discreta lámina del manguito óseo (flechas blancas). En la placa de crecimiento, las células se distribuyen en columnas, en particular en la zona del proliferativo (zp). Sin embargo, en la zona del hipertrófico (zh) se desfigura discretamente el orden de formación de columnas. Para Cajal, la formación de columnas en la placa de crecimiento, diferentes a las columnas de los grupos de células, es causada por la inextensibilidad del cartílago por la presencia del manguito óseo pericondral. En cuanto al proceso de osificación endocondral, Cajal (1928) aporta que se inicia por la penetración de células mesenquimales (futura transformación en osteoblastos) procedentes del pericondrio en la laguna de la zona hipertrófica en la que la célula del cartílago muere. En la imagen (flechas negras) se puede especular cómo algunas células y elementos de la médula ósea invaden unas lagunas vacías (corte parafina 5 μm, H&E ×10).

aumento del volumen de las células; zona seriada; zona de grandes condroplasmas; y, zona espacios medulares primordiales, en los que describe junto a un capilar la presencia osteoblastos y osteoclastos[3]. También cita la presencia del pericondrio[3].

Cajal describe en la placa de crecimiento 2 procesos diferentes: a) procesos de crecimiento es a cargo de los condrocitos y b) proceso de osificación es a cargo del pericondrio[9] (p. 383-386).

Respecto al proceso de crecimiento de la placa, Cajal describe: «*Iniciase con el aumento de volumen de las células cartilaginosas, así como por la celeridad de las divisiones*». Y, «*a causa de la inextensibilidad del cartílago por el manguito óseo pericondral, las familias celulares, fruto de la proliferación, se disponen en series o hileras paralelas y perpendiculares al plano de osificación*»[9] (p. 386). Cajal también realiza esta descripción mostrando la figura 248, corresponde a una fotomicrografía de un corte histológico de la condroepífisis, en la que se observan agrupaciones de células del cartílago sin alineación evidente en algunas zonas; en la zona metafisaria se ha iniciado el proceso de osificación; y, de 2 dibujos, y las figuras 249 y 250, que representan una placa de crecimiento con apilamiento de las células, en los que se recoge el proceso de osificación. La descripción de Cajal muestra que el proceso de osificación de inicia antes de que se estructure la microanatomía

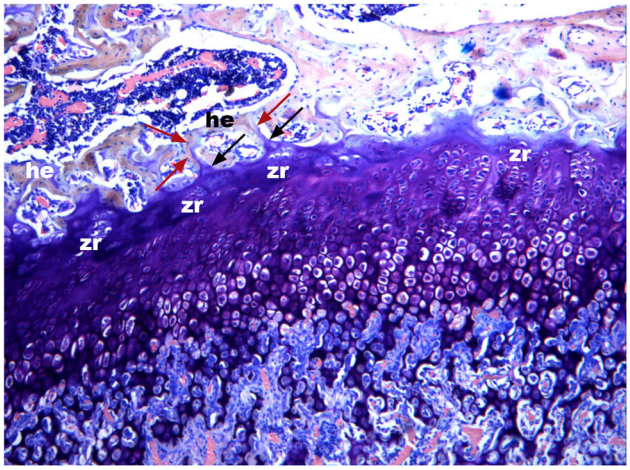


Figura 5 Corte frontal de la epífisis en rata Wistar de 2 meses. Esta preparación histológica se presenta para describir una función de la parte superior de la placa de crecimiento. En esta región, la bibliografía científica ubica en la parte alta de la placa de crecimiento la zona de reposo o de reserva (zr). La zona de reposo es objeto de debate en la bibliografía (M. Kazemi y J.L. Williams, 2021). Sin embargo, A.W. Ham (1954) aporta que esta zona no participa en el crecimiento de la placa de crecimiento y, que sí participa la unión de la placa de crecimiento con el hueso epifisario por medio de unos puentes óseos. En las figuras 5 y 6, se observa en la zona de reposo (zr) unas estructuras basófilas (flechas negras) como columnas que se elevan y unen con unas estructuras eosinófilas o rosáceas (flechas rojas) que corresponden al hueso epifisario (he). Esta observación muestra la presencia de columnas condroósea que unen la zona de reserva con el hueso epifisario.
Notas técnicas: Estos cortes se han teñido con la técnica de tinción Wollbach's Giemsa. Esta técnica no se aplica para estudios de cartílago. En cartílago hialino por la presencia de glicosaminoglicanos ácidos y oligoelementos se producen metacromasias que se observan por el color purpura en la placa de crecimiento. Aún con el artefacto, se ha recuperado la preparación de nuestra histoteca por el valor de la observación (cortes parafina, 5 μm, tinción Wollbach's Giemsa, ×4).

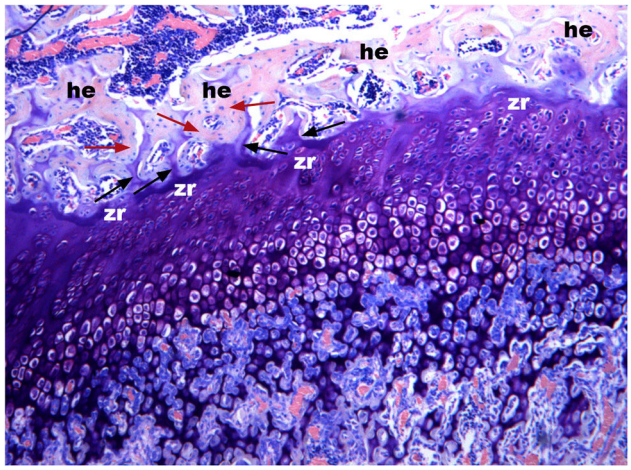


Figura 6 Corte frontal de la epífisis en rata Wistar de 2 meses. Esta preparación histológica se presenta para describir una función de la parte superior de la placa de crecimiento. En esta región, la bibliografía científica ubica en la parte alta de la placa de crecimiento la zona de reposo o de reserva (zr). La zona de reposo es objeto de debate en la bibliografía (M. Kazemi y J.L. Williams, 2021). Sin embargo, A.W. Ham (1954) aporta que esta zona no participa en el crecimiento de la placa de crecimiento, y, que sí participa la unión de la placa de crecimiento con el hueso epifisario por medio de unos puentes óseos. En las figuras 5 y 6, se observa en la zona de reposo (zr) unas estructuras basófilas (flechas negras) como columnas que se elevan y unen con unas estructuras eosinófilas o rosáceas (flechas rojas) que corresponden al hueso epifisario (he). Esta observación muestra la presencia de columnas condroósea que unen la zona de reserva con el hueso epifisario. Notas técnicas. Estos cortes se han teñido con la técnica de tinción Wollbach's Giemsa. Esta técnica no se aplica para estudios de cartílago. En cartílago hialino por la presencia de glicosaminoglicanos ácidos y oligoelementos se producen metacromasias que se observan por el color purpura en la placa de crecimiento. Aún con el artefacto, se ha recuperado la preparación de nuestra histoteca por el valor de la observación (cortes parafina 5 μm, tinción Wollbach's Giemsa, ×4).

de la placa de crecimiento tal como se suele describir, en la que se describen la presencia de columnas de condrocitos[9].

Cajal describe que a causa de la inextensibilidad del cartílago por el manguito óseo pericondral, las familias celulares, fruto de la proliferación, se disponen en series o hileras paralelas y perpendiculares al plano de osificación 9 (p. 386). Lo cual, permite interpretar que la formación de columnas no es un proceso primario y necesario, sino, que es un proceso circunstancial debido a un efecto mecánico secundario del pericondrio.

Más reciente, el paradigma de la estructura en columna de los condrocitos en la placa de crecimiento es discutido[29]. Estos autores, en la placa de crecimiento cartilaginosa en mamíferos, describen que la mayoría de las células (de la placa de crecimiento) no mostraban el patrón de apilamiento típico asociado con la formación de columnas, lo que implica una rotación incompleta del plano de división. Los análisis de las placas de crecimiento de los ratones posnatales revelaron columnas complejas, compuestas por pilas de células ordenadas y desordenadas, que la mayoría de las células no mostraban el patrón de apilamiento típico asociado con la formación de columnas, lo que implica una rotación incompleta del plano de división (de las células)[29].

Hipótesis 2. La osificación endocondral de la placa de crecimiento se origina a partir de las células del pericondrio

Cajal distingue, 2 formas de osificación, la osificación a expensas del tejido fibroso o primaria, y la osificación endocondral o secundaria. En la osificación endocondral la producción del tejido óseo es por el pericondrio[9] (p. 381-382). Cajal, anota, el proceso osteogénico no se desenvuelve simultáneamente en todo el espesor de cada cartílago del esqueleto embrionario. El corte del hueso a nivel de un punto de osificación muestra casi contemporáneamente la formación del hueso a expensas del pericondrio, constituyendo a modo de un manguito (p. 385), La capacidad del periosteo/pericondrio en dar lugar a la aparición de osteo-

blasto fue descrita por R. Virchow (1858)[25] y A. von Kölliker (1854)[26].

Respecto al proceso de osificación a cargo del pericondrio, Cajal describe: «*Las células más hondas adquieren forma poliédrica y se adhieren al cartílago dando origen a una capa continua de osteoblastos periósticos. Estos osteoblastos emiten hacia el cartílago expansiones y no tardan en segregar una materia fundamental afine de las sales, y en la que, según ocurre en la formación endocondral, quedarán sucesivamente emparedados. Edificanse de este modo diversos estratos de materia ósea, en cuyo seno se observan espacios cavernosos comunicantes con el periostio y en donde se alojan capilares y una capa de osteoblastos activos*»[9] (p. 383-384).

Durante la fase anterior, «*penetra un vaso desde el pericondrio, escoltado por rico cortejo de corpúsculos conectivos embrionarios; sus ramas invaden la zona de los grandes condroplasmas, absorbiendo los tabiques intercavitarios y destruyendo las células cartilaginosas degeneradas 9* (p. 367-368). «*En cada laguna medular adviertese un asa capilar y un conglomerado de diminutos corpúsculos poliédricos, fusiformes o triangulares que llenan todo el hueso esculpido en la materia fundamental cartilaginosa. De entre estos corpúsculos, que son células conjuntivas llegadas del pericondrio. La virtud que tales corpúsculos poseen de segregar la sustancia intercelular del hueso le ha valido el nombre de osteoblastos*»[9] (p. 388).

En la actualidad, tras el paradigma clásico del inicio de la osificación endocondral GS. Dodds[23] y de A.W. Ham[27], hay autores que sustentan el paradigma clásico, y proponen que el condrocito hipertrófico se diferencia en osteoblasto[30]. Otros proponen que el condrocito hipertrófico informa al pericondrio para que se diferencie osteoblasto[31] y, otros, proponen que algunas células del pericondrio adyacentes a la placa de crecimiento, son condrocitos limítrofes, «bordeline», que son capaces de producir osteoblastos[32].

Hipótesis 3. La nutrición de la placa de crecimiento se produce por medio de unas fibras ramificadas y plexiforme

Ramón y Cajal, a partir de 1886-1887 y sucesivos, estudia la nutrición del cartílago en mamíferos, peces cartilaginosos (raya), cefalópodos (gibia o sepia)[33]. Cajal, conociendo que no había capilares sanguíneos en el cartílago, aporta la discusión de la presencia de conductos o conductitos, según unos, o la presencia de fibras y fibrillas según otros. En su investigación Cajal aporta la presencia de fibras permeables que se inician en la periferia en el pericondrio y se dirigen a las cápsulas de las células[33]. Cajal, en 1921 A-B, describe de forma más notable esos procesos[7], y más tarde Cajal describe en las preparaciones del cartílago la presencia fibras condrígenas, placas fibroides y fibras permeables o conductos de Budge[8] (p. 395).

En el apartado dedicado al Tejido Cartilaginoso Cajal, describe la nutrición del cartílago hialino, propio del cartílago de crecimiento[9] (p. 357-372), «*La falta de vasos del tejido cartilaginoso hace enigmática su nutrición, indudable, aunque poco intensa. En los cortes de cartílago joven, la materia fundamental se muestra cruzada en ciertos sitios por unos hacecillos relativamente espesos, que llamaremos, por alusión a su probable oficio, fibras permeables. Si nos fijamos en la capa periférica de un cartílago costal, dichas fibras aparecen orientadas en sentido radial, arrancando del pericondrio y marchando hacia adentro para terminar en el espesor de las primeras cápsulas; en las zonas centrales, la orientación es muy otra, pues las fibras permeables constituyen manojos que, irradiando de una cápsula, se termina en las de los vecinos elementos*[9] (p. 365-366). *Las fibras centrales, ramificadas y plexiformes tienen la permeabilidad y la propiedad de facilitar la difusión de los jugos nutricios*»[33].

R.M. Williams et al. (2007), estudian el transporte de solutos en la placa de crecimiento. Lo primero que se observa es que el trazador/florescencia entra en la placa de crecimiento por 3 vías: vasos del lado epifisario, vasos de lado metafisario, y un plexo vascular que rodea la placa de crecimiento. La primera observación es que el coeficiente de difusión es 5 veces mayor en el centro del cartílago que en ambos bordes de unión condroósea. Primero describen un flujo centrípeto que se sigue de un flujo centrifugo hacia el pericondrio. Se sugiere que el flujo sanguíneo se acompaña de las moléculas de señalización[34].

De los párrafos previos, se extrae que Cajal describe una estructura morfológica, unas fibras que se tiñen de plata sin poder descartar un conducto, que partiendo del pericondrio llega hasta las cápsulas de las células[33]. R.M. Williams et al., describen la presencia de un flujo que se difunde entre las cápsulas, forman un plexo, entre los condrocitos, que también se inicia en el pericondrio, movimiento centrípeto, tras su difusión, se describe movimiento centrifugo hacia el pericondrio[34]. Dado que, entre el pericondrio y el cartílago, se establece un diálogo, en ambas direcciones, con distintos tipos de moléculas de señalización[35], induce a entender que deben de haber 2 plexos, o conductillos, distintos, que unan placa de crecimiento y pericondrio, pero estos no están descritos.

R. Virchow describe una similitud entre las células y el tejido del cartílago con las células y tejidos del vegetal[25] (Lecture I, p. 1-23) y, en particular, describe una semejanza del cartílago de la placa de crecimiento con el tejido vegetal, por la peculiaridad del crecimiento más rápido de sus células[25] (Lecture 3 XVIII, p. 35-426). La analogía que establece R. Virchow entre células, tejidos y función del tejido entre el cartílago y los vegetales, nos sugiere que también se también se puede incluir, en esta analogía, el tejido vascular que les sirve de nutrición. La vascularización de los tejidos vegetales es objeto de estudios actuales[36,37], es frecuente que junto a la descripción de los vasos vegetales se describen la presencia de fibras cuya función no está bien definida[36]. Los vasos del tejido vegetal tienen una peculiaridad, que no está descrita en el tejido de animales; durante el desarrollo vascular vegetal las células individuales se fusionan en cadenas lineales, después de la fusión y formación de una pared celular secundaria, estos elementos pierden su núcleo y contenido celular, dejando un hueco, un capilar muerto y finito (el vaso)[38]. En estos vasos se han descrito perforaciones en la pared[39]. Podríamos hipotetizar que en el cartílago hay un tejido vascular análogo al vegetal, que constituya un plexo con una estructura morfológica definida que, de alguna manera, puede parecerse al patrón vascular descrito previamente.

Hipótesis 4. Del trabajo de Cajal, tras el estudio del aparato de Golgi en los condrocitos de la zona de reposo, se puede proponer que la zona de reposo, no participa en el proceso de osificación endocondral de la placa de crecimiento[9]

Cajal, en 1921 A-B, describe en la parte superior de la placa de crecimiento 2 tipos de células, unas junto al borde superior de la placa de crecimiento, formado por células pequeñas, algunas aisladas y otras se agrupan de 2 en 2; otras células aparecen más aproximadas a la zona del proliferativo, En éstas describe por primera ver el aparato de Golgi en los condrocitos, aunque solo describe la división del aparato de Golgi en las células que se dividen en la zona del proliferativo[7,8].

Cajal describe en el borde superior de la placa de crecimiento la presencia de unas células pequeñas, condrocitos, mal agrupados, que incluyen 2 o 3 células por grupos, no ordenada en filas ni columnas, que presenta un aparato de Golgi pequeño sin actividad de división. Estas células del borde superior de la placa de crecimiento se localizan sobre las primeras columnas de la zona de proliferativo. Esta zona se describe en la literatura como zona de reposo o zona de reserva, y, se considera que los condrocitos de esta zona proliferan, se diferencian y llegan a condrocitos hipertróficos[30].

En la zona proliferante, el aparato de Golgi es pequeño y denso, dividiéndose también en cada partición celular. Cajal asocia la división del aparato de Golgi con la división del condrocito de la placa de crecimiento[9].

En la zona de las células seriadas, «*en las células de cada grupo se aplanan y aproximan por sus caras, ganando en talla se acercan a la zona siguiente. El aparato de Golgi gana sucesivamente en robustez, situándose habitualmente a un lado o punta protoplásmica del condroblasto. Cuando éste contiene 2 núcleos, el citado aparato situase entre ambos, formando una especie de placa ecuatorial. En fin, el protoplasma inicia la formación de vacuolas*»[9] (p. 386).

Referente al aparato de Golgi en la fase última, «*Nótese que a medida que nos acercamos a los espacios medulares, el retículo se hipertrofia, sus cordones se espesan y prolongan, diseminándose por un área considerable del soma y rodeando el órgano nuclear; finalmente, al nivel del último colosal condroplasma, la red de Golgi se encoge y fragmenta, destruyéndose, al parecer*»[9] (p. 387).

E.D. Hay, describe la presencia del aparato de Golgi en los condrocitos, y como el aparato de Golgi sufre una serie de cambios durante el proceso de crecimiento y diferenciación de las células de la placa de crecimiento[18].

Cajal describe la presencia del aparato de Golgi, sin actividad de división, en los condrocitos situados sobre los condrocito del borde superior de la placa de crecimiento, coincidiendo con las primeras columnas de la zona proliferativa; y, no describe actividad de división células ni del aparato de Golgi en la zona de reposo[9], aunque en la actualidad se admite que hay división celular en la zona de reposo[30] basándose en un primer trabajo en el que marca con una lectina el aparato de Golgi, sugiere la ausencia de marcaje del Golgi en la zona de reserva[40]. Más tarde, y, con la misma metodología, aporta que la zona de reserva puede no estar involucrada directamente en la osificación endocondral, pero puede tener una función estructural en el cartílago de la placa de crecimiento[41].

A este respecto, en las aportaciones de R.M. Williams et al., llaman la atención la descripción de la zona de descanso o de reserva[34]. Estos autores describen grandes fibras radiales/transversales que fija el pericondrio en el hueso epifisario; comparado con la zona de proliferación, en la que la fracción de volumen intrafibrilar es mínimo, comparado con las otras zonas de la placa de crecimiento. Por el contrario, la matriz de las zonas proliferativas e hipertróficas de la placa de crecimiento es relativamente suelta y permisiva, lo que permite el acceso a interacciones autocrinas entre condrocitos e interacciones paracrinas entre condrocitos y células residentes en el pericondrio[34]. En la actualidad, tras una serie de incongruencias, funcionales y morfológicas, que se describen en la zona de reserva o reposo, se sugiere la necesidad de estudiar la microestructura de esta región[42].

Con estas observaciones presentamos, muy brevemente, las aportaciones de Ramón y Cajal en el estudio de la placa de crecimiento, con la evidencia que deja cuestiones no resueltas, y, merecedoras de ser estudiadas, e incluirlas en nuestro acervo científico.

Conclusión

- *Hipótesis 1.* La formación de columnas de la placa de crecimiento no es un proceso primario, sino que es un proceso circunstancial debido a un efecto mecánico del pericondrio.
- *Hipótesis 2.* La osificación endocondral de la placa de crecimiento se origina a partir de las células del pericondrio.
- *Hipótesis 3.* La nutrición de la placa de crecimiento se produce por medio de unas fibras ramificadas y plexiforme.
- *Hipótesis 4.* Tras el estudio del aparato de Golgi se propone que la zona de reposo no participa en el proceso de osificación endocondral de la placa de crecimiento.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia I.

Financiación

Este trabajo se realizó en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Archivo Histórico Ramón y Cajal, Biblioteca Medicina.

Consideraciones éticas

Este trabajo no contempla consideraciones éticas al tratarse de una revisión bibliográfica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

A José Antonio Moraleda Sobrino y María Candelas Gil Carballo, Biblioteca, Campus de Medicina, UAM; y Antonio González Luengo, Service Técnico. UAM.

Bibliografía

1. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M. Scientific hypotheses: Writing, promoting, and predicting implications. J Korean Med Sci. 2019;34:e300, http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e300.
2. Garcia-Lopez P, Garcia-Marin V, Freire M. The histological slides and drawings of Cajal. Front Neuroanat. 2010;4:1156, http://dx.doi.org/10.3389/neuro.05.009.2010.
3. Ramón Cajal S. Tejido óseo: Elementos de Histología Normal de Técnica Micrográfica. Valencia: Librería de Pascual Aguilar; 1889. p. 450–63.
4. Ramón Cajal S. Tejido óseo. En: Elementos de Histología Normal y de Técnica. Micrográfica. Madrid: Imprenta y Librería Nicolás Moya; 1895. p. 251–80.
5. Ramón Cajal S. Tejido óseo. En: Elementos d Histología Normal y de Técnica Micrográfica. 3.ª edición Madrid: Imprenta: Librería de Nicolás Moya; 1901. p. 287–301.
6. Ramón Cajal S. Tejido óseo. En: Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica. 5.ª edición Madrid: Imprenta: Librería de Nicolás Moya; 1910. p. 370–85.
7. Ramón Cajal S. Tejido óseo. En: Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica. 7.ª edición Madrid: Imprenta de Juan Pueyo; 1921. p. 396–414.
8. Ramón Cajal S. Tejido óseo: En: Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica. 7.ª edición Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya; 1921, 395.
9. Ramón Cajal S, Tello Muñoz JF. Tejido óseo. En: Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica. 9.ª Edición Madrid: Capítulo III. Tipografía Artística; 1928. p. 373–94.
10. García-Barreno PG, Santarén JF. La época de Santiago Ramón y Cajal. Arbor. 2004;179:13–10.
11. Grant G. How the 1906 Nobel Prize in Physiology or Medicine was shared between Golgi and Cajal. Brain Res Rev. 2007;55:490–8, http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.11.004.
12. Ramón Cajal S. Idea general del Sistema Nervioso Plan de Estructura de los Centros Nerviosos en la serie Animal En: Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados. Tomo I., 1899, Edición facsímil Madrid: Imprenta y Librería de Nicolás Moya; 2002. p. 1–16.
13. Nagel E. La Estructura de la Ciencia. Buenos Aires: E. Paidos; 1974.
14. García-Barreno P. Lo Exacto, lo Físico, lo Natural, y la Medicina. Madrid: Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales; 1984.
15. Zwilling E. Ectoderm—mesoderm relationship in the development of the chick embryo limb bud. J Exp Zool. 1955;128:423–41.
16. Zwilling E. Reciprocal dependence of ectoderm and mesoderm during chick embryo limb development. Am Nat. 1956;90:257–65.
17. Gumpel-Pinot M. Ectoderm-mesoderm interactions in relation to limb-bud chondrogenesis in the chick embryo: Transfilter cultures and ultrastructural studies. Development. 1981;65:73–87, http://dx.doi.org/10.1242/dev.65.1.73.
18. Hay ED. The fine structure of blastema cells and differentiating cartilage cells in regenerating limbs of *Amblystoma larvae*. J Biophys Biochem Cytol. 1958;4:583–93, http://dx.doi.org/10.1083/jcb.4.5.583.
19. Hay ED. An overview of epithelio-mesenquimal transformation. Acta Anat (Basel). 1995;154:8–20, http://dx.doi.org/10.1159/000147748.
20. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. J Clin Invest. 2009;119:1420–8, http://dx.doi.org/10.1172/JCI39104.
21. Yang J, Antin P, Berx G, Blanpain C, Brabletz T, Bronner M, et al. Guidelines and definitions for research on epithelial-mesenchymal transition. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21:341–52, http://dx.doi.org/10.1038/s41580-020-0237-9.
22. Lachat C, Peixoto P, Hervouet E. Epithelial to mesenchymal transition history: From embryonic development to cancers. Biomolecules. 2021;11:782, http://dx.doi.org/10.3390/biom11060782.
23. Dodds GS. Row formation and other types of arrangements of cartilage cells in endocondral ossification. Anatomical Record. 1930;46:385–99, http://dx.doi.org/10.1002/ar.1090460409.
24. Morales TI. Chondrocyte moves: Clever strategies? Osteoarthritis Cartilage. 2007;15:861–71, http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2007.02.022.
25. Virchow R. Cellular pathology: As based upon physiological and pathological histology. Twenty lectures delivered in the Pathological institute of Berlin during the months of February, March and April, 1858. RM De Witt. Churchill., New Bulington Stree: London; 1860, 411-418 /443-452.
26. Kolliker von A. Manual of Human Microscopic Anatomy. Philadelphia: Lippincon, Grambo & Co.; 1854. p. 222–66.
27. Ham AW, Hueso. Tratado de Histología. Mexico D.F.: Editorial Interamericana; 1954. p. 212–69.
28. Hasegawa T, Hongo H, Yamamoto T, Muneyama T, Miyamoto Y, Amizuka N. Histological Assessment of Endochondral Ossification and Bone Mineralization. Endocrines. 2023;4:66–81, http://dx.doi.org/10.3390/endocrines4010006.
29. Rubin S, Agrawal A, Seewald A, Villoutreix P, Baule A, Zelzer E. Bone elongation in the embryo occurs without column formation in the growth plate. bioRxiv. 2023, http://dx.doi.org/10.1101/2023.11.14.567062, 11.14.567062.
30. Orikasa S, Matsushita Y, Manabe H, Fogge M, Lee Z, Mizuhashi K, et al. Hedgehog activation promotes osteogenic fates of growth plate resting zone chondrocytes through transient clonal competency. JCI Insight. 2024;9:e165619, http://dx.doi.org/10.1172/jci. insight.165619.
31. Hallett SA, Ono W, Ono N. Growth plate chondrocytes: Skeletal development, growth and beyond. Int J of Mol Sci. 2019;20:6009, http://dx.doi.org/10.3390/ijms20236009.
32. Mizuhashi K, Ono W, Matsushita Y, Sakagami N, Takahashi A, Saunders TL, et al. Resting zone of the growth plate houses a unique class of skeletal stem cells. Nat. 2018;563:254–8, http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0662-5.
33. Ramón y Cajal S. Sobre los conductos plasmáticos del cartílago hialino. La Crónica Médica. Revista Quincenal de Medicina y Cirugía prácticas 1886-1887; 10: p. 457-464.
34. Williams RM, Zipfel WR, Tinsley ML, Farnum CE. Solute transport in growth plate cartilage: In vitro and in vivo. Biophys J. 2007;93:1039–50, http://dx.doi.org/10.1529/biophysj.106.097675.
35. Maes C. Signaling pathways effecting crosstalk between cartilage and adjacent tissues: Seminars in cell and developmental biology: The biology and pathology of cartilage. Semin Cell Dev Biol. 2017;62:16–33, http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.05.007.
36. Nieminen K, Blomster T, Helariutta Y, Mähönen AP. Vascular cambium development. Arabidopsis Book. 2015;13:e0177, http://dx.doi.org/10.1199/tab.0177.
37. Rodriguez-Zaccaro FD, Valdovinos-Ayala J, Percolla MI, Venturas MD, Pratt RB, Jacobsen AL. Wood structure and function change with maturity: Age of the vascular cambium is associated

with xylem changes in current-year growth. Plant Cell Environ. 2019;42:1816–31, http://dx.doi.org/10.1111/pce.13528.
38. Nijsse J. On the mechanism of xylem vessel length regulation. Plant Physiol. 2004;134:32–4, http://dx.doi.org/10.1104/pp.103.032334.
39. Hari N, Priya C, Besteena E, Kavya V. A comparative morpho-anatomical study of leaf and stem in *Averrhoa bilimbi L.* and *Averrhoa carambola L.* Life Sci Int Res J. 2020;7:54–60.
40. Farnum CE. Binding of lectin-fluorescein conjugates to intracellular compartments of growth-plate chondrocytes in situ. Am J Anat. 1985;174:419–35, http://dx.doi.org/10.1002/aja.1001740406.
41. Farnum CE, Wilsman NJ. Lectin-binding histochemistry of intracellular and extracellular glycoconjugates of the reserve cell zone of growth plate cartilage. J Orthop Res. 1988;6:166–79, http://dx.doi.org/10.1002/jor.1100060203.
42. Kazemi M, Williams JL. Properties of cartilage–subchondral bone junctions: A narrative review with specific focus on the growth plate. Cartilage. 2021;13 Suppl 2:16S–33S, http://dx.doi.org/10.1177/1947603520924776/.