



Estructura de los ligamentos. Características de su cicatrización

Josep Maria Saló i Orfila

Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Barcelona

Facultat de Ciències de la Salut, Universitat de Manresa, Manresa, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los ligamentos —componentes fundamentales del sistema osteomuscular— son estructuras muy bien organizadas, con propiedades biomecánicas específicas, cuya función primordial consiste en proteger y estabilizar las articulaciones permitiendo su movilidad; colaborar en el mantenimiento de la presión fisiológica intraarticular, y muy importante, participar de modo fundamental en los mecanismos de propiocepción y como desencadenantes del llamado “reflejo tendinomuscular”.

Su inserción en el hueso (*entesis*) puede realizarse de forma directa (las fibras del ligamento se conectan a una zona de fibrocartílago de mineralización progresiva hasta llegar al hueso), de forma indirecta (las fibras superficiales se insertan en el periostio) o de forma combinada entre ambas.

Están constituidos por tejido conjuntivo especializado, del tipo llamado “denso” por su riqueza en fibras de colágeno, lo que les confiere unas propiedades biomecánicas idóneas para su función.

No hay que considerar los ligamentos estructuras estáticas; al contrario, se trata de un tejido complejo que evoluciona con la edad y que responde a influencias locales y sistémicas.

Las lesiones ligamentosas, tan frecuentes en la práctica clínica, comportan un gran cambio en su estructura y fisiología. Su reparación evoluciona en unas fases diferenciadas y culmina con la formación de un

tejido cicatricial cuyas propiedades biológicas y mecánicas son en ocasiones de inferior calidad que las del original.

ESTRUCTURA DEL LIGAMENTO

Sin considerar su diferente configuración anatómica, localización, tamaño, forma y orientación, el aspecto macroscópico de un ligamento aparece como un tejido denso, fibroso, fascicular, que se dispone siguiendo las líneas de fuerza para insertarse firmemente en el hueso y periostio. Si se observa con más detalle casi siempre puede verse una sutil membrana de recubrimiento, el *epiligamento*, con características diferentes en los ligamentos intraarticulares, ya que estos están recubiertos por sinovial. Debajo de esta membrana se hace más aparente la distribución jerárquica de las fibras agrupadas en haces o fascículos conectados entre ellos, por lo que resulta difícil separarlos (fig. 1)¹.

El estudio microscópico muestra con detalle su complejidad. El epiligamento contiene abundante celularidad y vascularización² y en él se encuentran receptores nerviosos sensitivos como son los corpúsculos de Pacini, los de Ruffini, los de Golgi y las terminaciones libres^{3,4}.

La estimulación de estos mecanorreceptores controla los mecanismos de propiocepción y activa el reflejo ligamento-muscular, de gran importancia en la dinámica y estabilidad articular⁵.

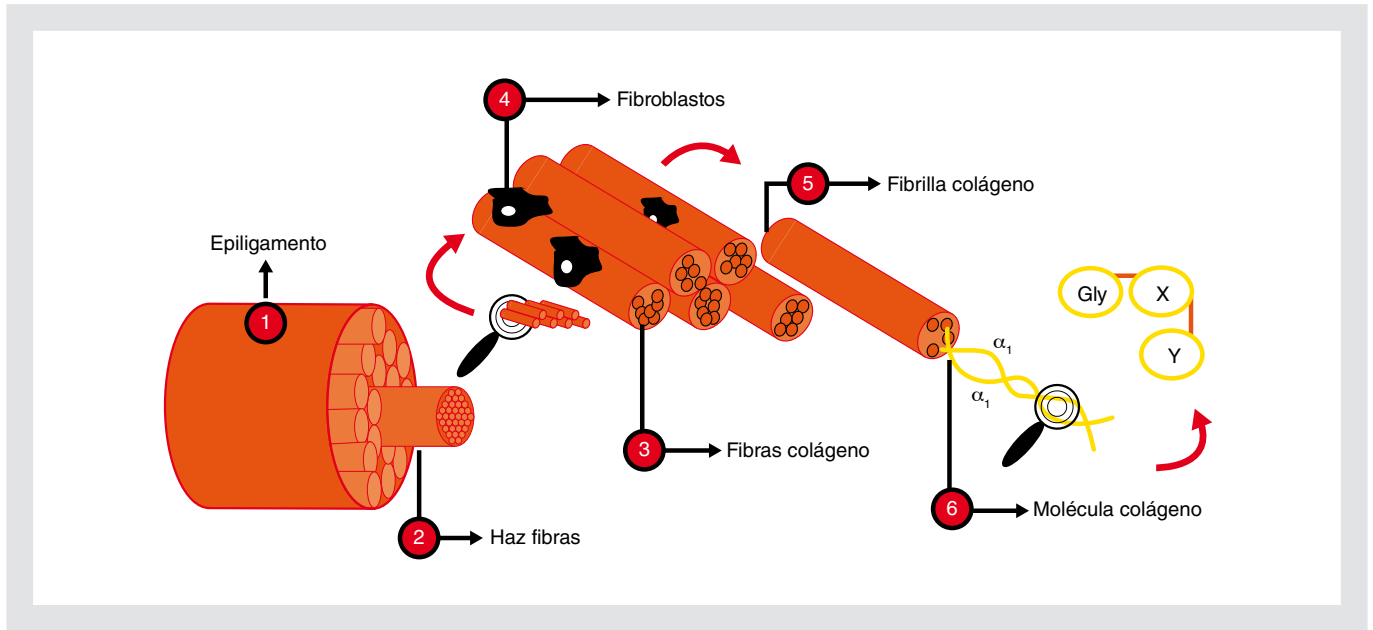


Figura 1. Estructura jerárquica del ligamento. Adaptada de Woo et al¹.

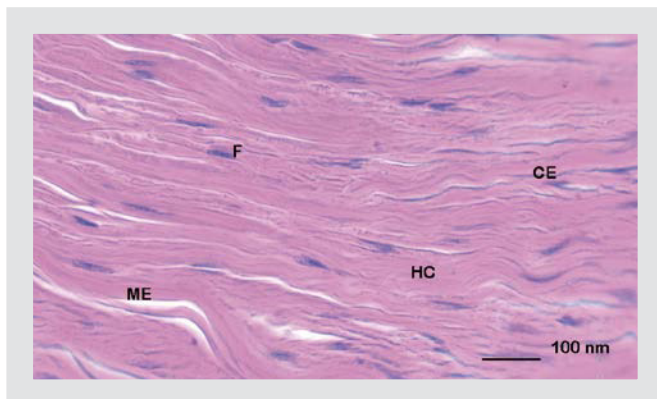


Figura 2. Histología de un ligamento normal. CE: conexiones celulares; F: fibroblasto; HC: haces colágenos; ME: matriz extracelular.

El ligamento en sí mismo tiene relativamente poca vascularización y pocas células: fibroblastos y fibrocitos que se distribuyen alineados entre las fibras. Más escasa es la presencia de células endoteliales y macrófagos.

Los fibroblastos, poco abundantes, son los responsables de sintetizar procolágeno, que es excretado en el espacio extracelular. Tienen un núcleo ovalado, basófilo y un citoplasma alargado con expansiones que pueden conectarse con células adyacentes formando una elaborada estructura tridimensional⁶ (fig. 2).

La matriz extracelular (80% del tejido) consta de una sustancia fundamental o componente amorfo (70% de agua) en cuyo seno se localizan los componentes fibrilares del tejido (30%) ocupando todo el espacio existente entre estos y las propias células. En su interior se encuentran glicosaminoglicanos, proteoglicanos, elastina y otros componentes. El ácido hialurónico, el condroitín sulfato y el queratán sulfato son los más importantes. El ácido hialurónico es sumamente viscoso en solución acuosa y se encuentra en estado de gel; permite el paso de metabolitos y puede actuar como barrera frente a bacterias patógenas. La sustancia fundamental es también muy rica en componentes moleculares: agua, sales minerales, polisacáridos, proteínas y moléculas de señalización secuestradas en la propia sustancia⁷.

En el seno de esta matriz extracelular se encuentran las fibras que confieren las propiedades mecánicas del ligamento constituidas por la proteína más abundante en los seres vivos: el *colágeno*.

En un ligamento, el colágeno representa aproximadamente el 75% de su peso en seco. Otros componentes (proteoglicanos, elastina, glucoproteínas y otras): el 25% restante.

Existen varios tipos de colágeno, genéticamente distintos y con propiedades diferentes. En un 90%

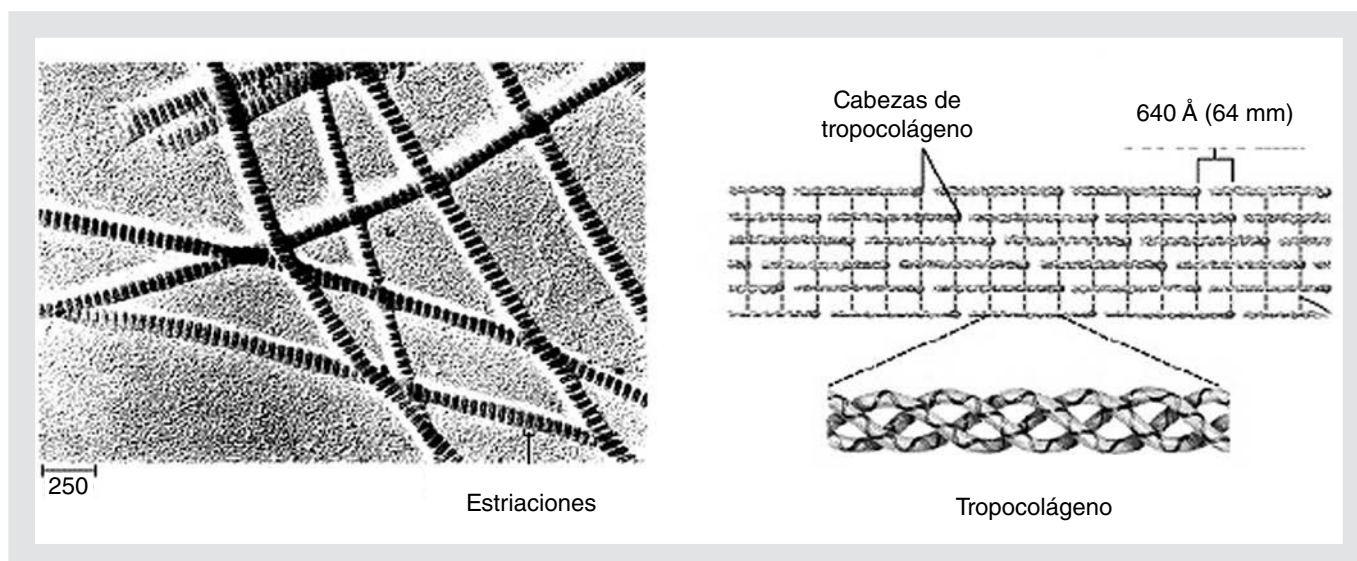


Figura 3. La molécula de tropocolágeno confiere al tejido sus propiedades mecánicas.

del total es colágeno tipo I. El resto, tipos III, VI y XI⁸.

En el ligamento, el tipo I está constituido por un conjunto de 3 cadenas polipeptídicas (1.000 aminoácidos por cadena) agrupadas en una forma helicoidal llamada *tropocolágena*. La glicina constituye la tercera parte de cada cadena. El resto son: prolina, hidroxiprolina, hidroxilisina y arginina⁹.

No todos los ligamentos de la anatomía poseen la misma cantidad de colágeno ni la misma composición¹⁰.

Estudios con microscopía electrónica han mostrado que la molécula de tropocolágeno mide aproximadamente 300 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro, existiendo cruces y puentes entre ellas (fig. 3). En los espacios interfibrilares se encuentran fibras de elastina y fibras reticulares (colágeno tipo III).

Los ligamentos son estructuras anisotrópicas y su resistencia mecánica se debe a la suma de las fibras colágenas y su dirección. La estructura helicoidal de la tropocolágena le confiere una notable resistencia a las fuerzas de tracción (*tenacidad*) conservando notable capacidad elástica (*ductilidad*). Estas propiedades mecánicas (una fibra de 1 mm de diámetro puede soportar una carga de 10 a 40 kg) varían en función del ligamento de que se trate (p. ej., el ligamento amarillo vertebral es mucho más dúctil que un ligamento cruzado de la rodilla)⁸⁻¹¹.

La compleja interacción entre la colágena y la elastina, proteoglicanos, sustancia fundamental y agua confieren al tejido sus especiales características *viscoelásticas*¹², lo que permite mantener la tensión y resistencia adecuadas para cada momento¹³.

La carga mecánica induce cambios en el tejido celular, estimula la activación de señales de transducción, incrementa la unión y proliferación celular, la producción de matriz y la síntesis de proteínas. Los mecanismos exactos de cómo sucede este proceso aún son desconocidos. Sin embargo, parece que la vía de señalización corresponde a los mecanorreceptores que producen una proteína (integrina) que estimula estos procesos.

Otros múltiples factores, como la edad, el sexo, la inmovilización o los medicamentos (esteroides, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos), pueden modificar sus propiedades.

LA LESIÓN DEL LIGAMENTO Y SU CICATRIZACIÓN

Cuando se produce una sobrecarga de las fibras del ligamento por encima de su capacidad de resistencia, el tejido cede produciéndose una pérdida parcial o completa de su solución de continuidad (esguince o rotura). Es común que la ruptura ocurra en la zona media del ligamento.

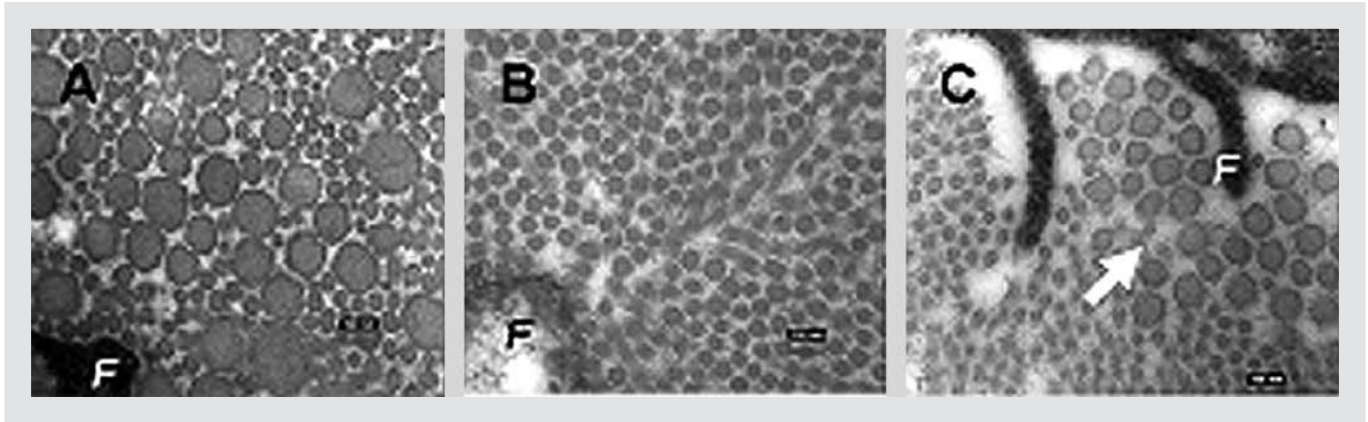


Figura 4. A) Fibras de colágena normales. B) A las 6 semanas se observan fibras de menor diámetro y con menor contenido de colágeno. C) Con el tiempo se va remodelando la estructura.

Cuando esto sucede, el organismo reacciona para reparar la lesión desencadenando una secuencia de 3 fases consecutivas, solapadas pero muy bien diferenciadas: la fase inflamatoria aguda, la fase proliferativa o reparadora y la fase de remodelación tisular⁸.

Es importante destacar que en los ligamentos intraarticulares, es decir, provistos de un epiligamento sinovial mínimamente vascularizado, no se produce un coágulo de fibrina, por lo que la fase proliferativa, siempre problemática, empieza con la regeneración de este epiligamento.

La *fase inflamatoria* empieza inmediatamente después de producirse la lesión. En las primeras 48-72 h, la hemorragia hace que las plaquetas formen un coágulo que va a constituir la plataforma sobre la que tendrán lugar los procesos celulares destinados a la reparación. El conjunto plaqueta/fibrina inicia la liberación de factores de crecimiento, algunos de los cuales han sido identificados⁷ (PDGF [*platelet derived growth factor*], TGFB [*transforming growth factor beta*], VEGF [*vascular endothelial growth factor*], FGF [*fibroblast growth factor*] y otros). Cada uno de estos factores tiene un papel específico en el proceso inflamatorio. El PDGF actuaría como iniciador, el TGFB atraería células indiferenciadas, el VEGF induciría la formación de nuevos vasos y el FGF estimularía las nuevas células para formar colágeno. Además, estos y otros factores tendrían un efecto notable sobre los neutrófilos, los monocitos y las células del sistema inmunitario para limpiar los

detritus y, de este modo, facilitar la formación de la matriz.

Progresivamente, más o menos a partir del tercer día, se van iniciando los procesos que conducen a la reparación tisular entrando en la *fase proliferativa*, que puede durar varias semanas. Se produce una notable proliferación de fibroblastos que van elaborando la nueva matriz extracelular. Poco a poco, aparece un tejido cicatricial, desorganizado, con más vascularización, fibroblastos, adipocitos y células inflamatorias que en un ligamento normal. La matriz neoformada va aumentando los valores de proteoglicanos, glucoproteínas y colágeno hasta las 6 semanas o incluso más. Los tipos de colágeno están alterados. Se constatan valores altos de los tipos III, V y VI que van estableciendo puentes entre los bordes de la herida. A medida que se va generando el colágeno I, este se alinea con el eje del ligamento, aunque sus fibras tienen un diámetro menor que las del ligamento normal¹⁴ (fig. 4).

Con el paso del tiempo se va conformando la tercera fase o *fase de remodelación*. Esta puede durar meses desde que se produjo la lesión. Progresivamente se va organizando la cicatriz y va predominando el colágeno tipo I; se van agrupando las fibras en fascículos y se va acercando a las características del tejido normal^{15,16}.

DISCUSIÓN

Dada la compleja estructura del tejido tendinoligamentoso, resulta comprensible que sea muy difícil su

reparación *ad integrum*. A pesar de haberse constatado que la cicatriz puede ir mejorando su comportamiento biomecánico incluso hasta 2 años después de la lesión, puede decirse que un ligamento lesionado quizás nunca llegue a tener las propiedades del original.

Experiencias en animales, especialmente en rodilla de conejo, han demostrado que el ligamento reparado es más débil, menos rígido y absorbe menos energía que el ligamento normal.

Es importante resaltar que la calidad de la cicatriz depende de varios factores. Entre ellos destacan las particularidades anatómicas del ligamento, su tamaño y situación y, muy importante, la *separación* de los extremos de la lesión. Experimentos llevados a cabo en rodilla de conejo demuestran que *gaps* de unos 8 mm o más forman una cicatriz de peor calidad que en los casos en que los extremos están en contacto¹⁵.

Esto puede justificar que, en estos casos, el ligamento no recupere la longitud normal y que permanezca un cierto grado de elongación, con mala alineación de las fibras, lo que conlleva las consiguientes consecuencias de inestabilidad articular y afectación del resto de estructuras, en especial del cartílago. Es evidente que de estos trabajos pueden deducirse importantes conclusiones clínicas y terapéuticas.

Recientemente se está trabajando mucho en la posibilidad de mejorar los procesos de reparación de los tejidos. La *ingeniería tisular* es un campo de investigación que combina morfología, bioquímica, biología, biomecánica y otras áreas.

En la bibliografía podemos encontrar trabajos en los que se experimenta sobre la utilización de los *factores de crecimiento* —tales como FGF, TGFB, PDGF, EGF (*epidermal growth factor*), IGF (*insulin like growth factor*) y otros— que pueden mejorar la vascularización y la neoformación tisular^{17,18}.

Los estudios sobre *terapia celular* muestran el gran potencial de las células indiferenciadas (*stem cells*) obtenidas en diferentes tejidos del organismo. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse en varios tipos. Su aplicación puede resultar muy beneficiosa para la reparación tisular¹⁹.

También existen posibilidades de mejorar los procesos cicatriciales con el aporte de *matriz extracelular* (*bioscaffolds*) obtenida de tejidos muy ricos en colágeno, como la submucosa intestinal porcina¹⁴⁻²⁰.

Otros estudios muy complejos valoran el uso de la *terapia genética* utilizando vectores que induzcan la proliferación²¹.

CONCLUSIONES

Los ligamentos son elementos clave para la estabilidad, la propiocepción y el funcionalismo de las articulaciones.

Su lesión (la más frecuente en la práctica deportiva) altera —en ocasiones de forma permanente— la biomecánica articular con las correspondientes repercusiones clínicas.

La reparación de una lesión ligamentosa es un proceso biológico complejo que evoluciona en fases diferenciadas y cuyo estudio e investigación requieren el concurso multidisciplinar de biólogos, clínicos, bioingenieros, bioquímicos y otros.

A medida que se progresa en el conocimiento de los procesos biológicos se van abriendo nuevos campos en la terapéutica con los que, en un futuro no lejano, esperamos que se pueda conseguir la restitución completa de estas lesiones.

Bibliografía

1. Woo SL, Abramowitch SD, Kilger R, Liang R. Biomechanics of knee ligaments: injury, healing, and repair. *J Biomech.* 2006;39:1-20.
2. Bray RC. Blood supply of ligaments: a brief overview. *Orthopaedics.* 1995;3:39-48.
3. Barrack RL, Skinner HB. The sensory function of knee ligaments. En: Daniel DD, Akeson WH, O'Connor JJ, editors. *Knee ligaments: structure, function, injury and repair.* New York: Raven Press; 1990. p. 95-113.
4. Zimny ML. Mechanoreceptors in articular tissues. *Am J Anat.* 1988;182:16-32.
5. Johansson H, Sjölander P, Sojka P. A sensory role for the cruciate ligaments. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;268:161-78.
6. Frank CB. Ligament structure, physiology and function. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004;4:199-201.
7. Hauser RA, Dolan EE, Phillips HJ, Newlin AC, Moore RE, Woldin BA. Ligament injury and healing: a review of current clinical diagnostics and therapeutics. *The Open Rehabilitation Journal.* 2013;6:1-20.
8. Woo SL, Abramowitch SD, Kilger R, Liang R. Biomechanics of knee ligaments: injury, healing and repair. *J Biomech.* 2006;39:1-20.
9. Woo SL, Young EP. Structure and function of tendons and ligaments. En: Mow VC, Hayes WC, editors. *Basic ortho-*

- paedic biomechanics. New York: Raven Press; 1991. p. 199-243.
10. Riechert K, Labs K, Lindenhayn K, Sinha P. Semiquantitative analysis of types I and III collagen from tendons and ligaments in a rabbit model. *J Orthop Sci.* 2001;6:68-74.
 11. Quapp KM, Weiss JA. Material characterization of human medial collateral ligament. *J Biomech Eng.* 1998;120:757-63.
 12. Fung YC. *Biomechanics: mechanical properties of living tissues.* New York: Springer; 1993.
 13. Shearer T. A new strain energy function for the hyperelastic modelling of ligaments and tendons based on fascicle microstructure. *J Biomech.* 2015;48:290-7.
 14. Hsu SL, Liang R, Woo SL. Functional tissue engineering of ligament healing. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2010;2:12.
 15. Frank CB, Hart DA, Shrive NG. Molecular biology and biomechanics of normal and healing ligaments—a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7:130-40.
 16. Shrive N, Chimich D, Marchuk L, Wilson J, Brant R, Frank C. Soft tissue “flaws” are associated with material properties of the healing rabbit medial collateral ligament. *J Orthop Res.* 1995;13:923-9.
 17. Kondo E, Yasuda K, Yamanaka M, Minami A, Tohyama H. Effects of administration of exogenous growth factors on biomechanical properties of the elongation-type anterior cruciate ligament injury with partial laceration. *Am J Sports Med.* 2005;33:188-96.
 18. Spindler KP, Dawson JM, Stahlman GC, Davidson JM, Nanney LB. Collagen expression and biomechanical response to human recombinant transforming growth factor beta (rhTGF-beta2) in the healing rabbit MCL. *J Orthop Res.* 2002;20:318-24.
 19. Kanaya A, Deie M, Adachi N, Nishimori M, Yanada S, Ochi M. Intra-articular injection of mesenchymal stromal cells in partially torn anterior cruciate ligaments in a rat model. *Arthroscopy.* 2007;23:610-7.
 20. Liang R, Woo SL, Nguyen TD, Liu PC, Almaraz A. Effects of a bioscaffold on collagen fibrillogenesis in healing medial collateral ligament in rabbits. *J Orthop Res.* 2008;26:1098-104.
 21. Steinert AF, Weber M, Kunz M, Palmer GD, Nöth U, Evans CH, et al. In situ IGF-1 gene delivery to cells emerging from the injured cruciate ligament. *Biomaterials.* 2008;29:904-16.