CAPÍTULO 6 - LIGAMENTOS: ESTRUCTURA Y FUNCIÓN. PRINCIPIOS Y TÉCNICAS DE REPARACIÓN

Autores: Juan José Sáez Picó, Beatriz Arribas Sánz
Coordinador: Dr. Antonio García López
Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)

1.- INTRODUCCIÓN

Los ligamentos son elementos esenciales para la estabilidad articular, controlando el rango de movilidad y aportando propiocepción. Estas cualidades se las otorga su característica estructura formada por fuertes haces de colágeno paralelos con una cantidad variable de fibras elásticas, que se distribuyen de forma característica uniendo dos huesos adyacentes y alrededor de las articulaciones.

2.- ANATOMÍA Y MORFOLOGÍA

Macroscópicamente, los ligamentos pueden encontrarse como bandas o cordones blancos, densos, brillantes y tensos formados por fascículos de fibras paralelos. De la orientación de dichos haces dependerá su función específica. En otros casos, aparecen como refuerzos capsulares, inmersos en dichas estructuras. Microscópicamente poseen un carasterístico patrón ondulado, importante para la amortiguación ante el estrés mecánico al estiramiento de sus fibras (Figura 1). Su pobre vascularización la reciben principalmente del aporte de su capa de revestimiento, el **epiligamento** en el caso de los extraarticulares o de la membrana sinovial en los intraarticulares, que se continuará con el periostio en la inserción ósea. El epiligamento es rico en células y posee vasos y nervios que aportan a éste sensibilidad, propiocepción y nocicepción. El ligamento se inserta en el hueso correspondiente mediante una zona de transición llamada **entesis.** Ésta puede ser fibrosa (indirecta) o fibrocartilaginosa (directa). Las primeras se forman de la perforación ósea de las fibras de colágeno (fibras de Sharpey), como ocurre en la inserción tibial del ligamento colateral medial de la rodilla. Las segundas presentan cuatro zonas: fibrosa (fibroblastos y colágeno I y III), fibrocartílago (condrocitos hipertróficos y colágeno X), fibrocartílago mineralizado (fibrocondrocitos y colágeno I y II) y hueso mineralizado (colágeno tipo I y alto contenido mineral) (1). Esta disposición tiene el objetivo de aumentar gradualmente la rigidez de la estructura, minimizando la concentración de estrés y permitiendo la transferencia de carga efectiva desde el ligamento al hueso (2). Un ejemplo sería la inserción femoral del ligamento colateral medial de la rodilla.

3.- HISTOLOGÍA Y BIOQUÍMICA

Los tendones están formados por tejido conectivo que proviene del mesénquima en el embrión. Éste es de tipo denso (alta densidad de fibras entrecruzadas) y regular (fibras orientadas de forma homogénea y/o paralela), al igual que ocurre en ligamentos y aponeurosis. Aproximadamente dos tercios del peso del ligamento es agua.

Histológicamente se diferencia una parte celular y otra extracelular. Las células son fibroblastos principalmente, encargados de la síntesis del colágeno y la homeostasis de la matriz extracelular (MEC) y células inflamatorias.

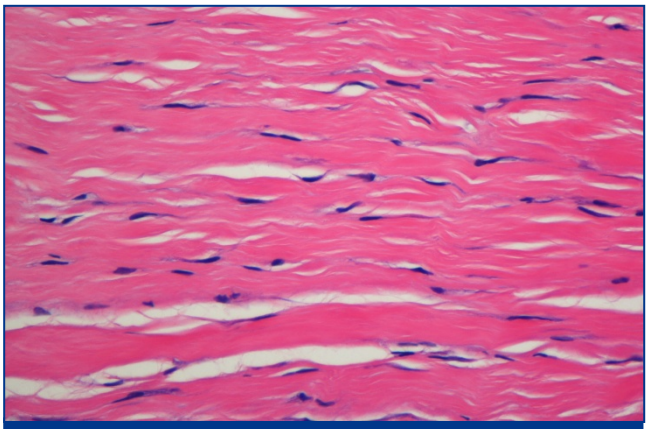


Figura 1. Ligamento. Imagen histológica. Haces gruesos de colágeno denso con su ondulación típica y fibroblastos dispersos intercalados (H-E, 400X); Figura cedida por: Dr. E. Alcaraz Mateos; Dr F.I. Aranda López; Servicio de Patología; HGUA.

La MEC incluye las fibras y la sustancia fundamental (SF). Las fibras de **colágeno** están formadas por una triple hélice de cadenas polipeptídicas hidrógeno (3). Presentan un aspecto ondulado y están orientadas según el eje mayor del ligamento. Su principal función es proporcionar resistencia a los tejidos, aunque también se implica en funciones inmunogénicas, quimiotácticas y de diferenciación celular. Existen 18 tipos y sólo el colágeno tipo I, muy frecuente en el sistema músculo-esquelético, representa alrededor del 90% del colágeno corporal total. Junto con el tipo II, típico del cartílago, y el tipo III, predominante en piel y estructuras vasculares, son los más aptos para soportar cargas y tensiones. Las fibras de **elastina** están formadas por moléculas hidrofóbicas, son delgadas, largas y se agrupan en haces. Suele representar un 5% del peso seco, aportando elasticidad al ligamento, aunque puede variar su proporción en comparación con el colágeno según las propiedades de cada tejido (1:4) en el ligamento amarillo del raquis, (1:50) en los tendones. Existen otros componentes mucho menos abundantes y con funciones de tipo inflamatorio, entre los que destacan glucoproteínas como la actina, la integrina, la laminina o la fibronectina (4).

La SF es una estructura viscosa, translúcida y altamente hidratada que rodea los componentes celulares y fibrosos del tejido y cumple funciones de soporte estructural, homeostasis y metabolismo. Está formada por agua y **proteoglicanos,** que constituyen alrededor del 1% del peso seco. Éstos están formados por una proteína principal, a la que se asocia un gran número de cadenas de glucosaminoglicanos (GAGs). Son moléculas con una gran hidrofilia, lo que produce un efecto osmolar que mantiene las características de la MEC. Los GAGs más frecuentes en

Tabla1. Factores que afectan a la resistencia del ligamento		
INTRINSECOS	Tamaño	La resistencia ↓ a la mitad al dividir longitudinalmente el ligamento en dos. La resistencia ☐ con el diámetro de las fibras de colág
	Composición	Si ☐ la concentración de elastina, El envejecimiento altera la composición (↓ la estructura y el metabolismo de los fibroblastos, ↓ síntesis colágeno, ↓ la vascularización, cambios en la orientación típica de los haces y ↓ enlaces cruzados en el colágeno).
	Género	Existen receptores de estrógenos y progestágenos, de función desconocida.
	Embarazo	↑ la secreción de relaxina, hormona responsable de la hiperlaxitud ligamentosa de la pelvis para facilitar el paso del feto. Aunque los niveles ↓ tras el parto, puede transmitirse al niño a través de la leche materna, e incluso se ha observado un ↑ de la incidencia de displasias del desarrollo de la cadera en hijos de madres cuyos niveles de relaxina permanecieron ↑ tras el parto(5).
EXTRINSECOS	Velocidad de la fuerza	Si la intensidad máxima actúa en <1 seg, se producirá lesión en la inserción. Si actúa en >1 seg, la lesión será en el cuerpo del ligamento.
	Dirección de la fuerza	Resistencia máxima en fuerzas paralelas. Por lo general, las fuerzas paralelas producen roturas en el cuerpo; otras direcciones producen roturas a nivel de la inserción.
	Inmovilización	Tras inmovilizaciones de dos o tres meses, ↓ hasta un tercio la cantidad de colágeno, ↓ de la concentración de GAGs, ☐ el la reabsor tamaño del ligamento. Efectos reversibles, aunque la recuperación puede tardar hasta un año(6).
	Ejercicio	↑ densidad de las fibras, ↑ la fuerza del ligamento (cambios ligeros). Beneficios dudosos en casos de lesión ligamentosa en el contexto de una inestabilidad articular de base (7).

el tejido conjuntivo son: condroitín sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato y ácido hialurónico. Otros autores les atribuyen funciones de resistencia ante fuerzas de compresión (5).

4.- PROPIEDADES BIOMECÁNICAS DEL LIGAMENTO

Si aplicamos a un ligamento in vitro una fuerza creciente con una velocidad constante, éste sufre una deformación que se puede representar gráficamente mediante la "curva de fuerza-elongación". En ella se pueden diferenciar cuatro fases típicas:

- **Fase I**: Es una fase muy corta, en la que el ligamento sufre una elongación rápida ante fuerzas proporcionalmente muy pequeñas, fruto de la capacidad de absorción de energía (atribuible fundamentalmente a la ondulación y al reclutamiento progresivo de fibras).
- **Fase II (lineal)**: Aumento de la elongación en proporción a la fuerza aplicada y reclutamiento virtualmente completo.
- **Fase III**: Se llega a una fase de meseta por iniciarse la rotura de algunas fibras, aumentando el daño a medida que avanza.
- **Fase IV**: Rotura completa del ligamento. La inclinación de la curva es un reflejo de la rigidez del ligamento, mientras que el ápex es un indicador de su fuerza. Las curvas de fuerza-elongación son capaces de fatigarse tras varios ciclos, necesitándose cada vez menos fuerza para conseguir la misma elongación. Este fenómeno se denomina **histéresis**, y producirá un desplazamiento progresivo de la curva a la derecha.

El comportamiento mecánico depende en gran medida del ambiente y las condiciones en las que actúa. Así, se ha observado un reblandecimiento relativo del ligamento a altas temperaturas, lo cual explicaría en cierto modo los beneficios del calor en articulaciones que van a ser movilizadas. La aplicación práctica de la biomecánica de los ligamentos adquiere su máxima expresión durante los ejercicios de estiramiento articular. En los casos de rigidez articular, el estiramiento máximo controlado de la articulación producirá un dolor y una resistencia que se irán atenuando progresivamente a medida que la curva de fuerza-elongación de desplace hacia la derecha (6).

5.- FACTORES QUE AFECTAN A LA RESISTENCIA DEL LIGAMENTO

Diversos factores influyen en la resistencia de los ligamentos, pudiendo diferenciar entre intrínsecos y extrínsecos (Tabla 1).

6.- LESIÓN Y REPARACIÓN DEL LIGAMENTO

Existen tres modelos principales de lesión ligamentosa: 1. Rotura localizada en el cuerpo del ligamento, dando un aspecto típico de "extremo de fregona"; 2. Avulsión ósea bajo el nivel de la entesis; y 3. Rotura de la interfase ligamento-hueso, frecuentemente en la zona de fibrocartílago mineralizado. El desgarro o estiramiento excesivo de un ligamento de denomina **esguince**. Se suele utilizar un sistema de clasificación de tres estadíos, basado en la clínica y la afectación estructural (fundamentalmente la intensidad de la tumefacción, el dolor y la inestabilidad articular). Así, el grado I o leve y el III o grave reflejan los dos extremos dentro de un espectro lesional amplio. Los casos intermedios se catalogarían como grado II. Al ser una clasificación eminentemente clínica, tanto el diagnóstico como el tratamiento se hallan muy influenciados por la subjetividad del explorador, sin embargo, debido a su sencillez y fácil manejo, está ampliamente extendida.

Fases de la cicatrización: El proceso de reparación del ligamento pasa por tres fases solapadas (Tabla 2). El tratamiento precoz de las lesiones ligamentosas según la pauta clásica de reposo, frío, compresión y elevación disminuye la hemorragia y el edema, atenuando la desorganización estructural (por el edema), la hipertrofia y el dolor cicatricial y la formación de adherencias. Sin embargo, tanto estructural como funcionalmente, el ligamento dañado nunca recuperará sus propiedades iniciales y sus extremos al romperse o lacerarse no se

Tabla 2. Fases de la cicatrización ligamentaria			
	Inflamatoria	Reparación	Remodelación
INICIO	Inmediato	Días	Semanas
DURACIÓN	3 días	Semanas	Meses (hasta >1 año)
CÉLULA PREDOMINANTE	Inflamatorias (leucocitos, monocito/macrófagos, linfocitos, mastocitos)	Fibroblastos; Miofibroblastos; Células endoteliales	Fibroblastos
HALLAZGOS	Hemorragia, edema, retracción extremos, clínica inflamatoria	Síntesis colágeno; orientación aleatoria de las fibras	Remodelación cicatricial; reorganización fibras colágeno (paralelas)
EFECTO DE LA MOVILIZACIÓN	Contraproducente	Beneficiosa (después de las 3 semanas)	Beneficiosa

Tabla 3.			
Lesión	Paciente	Tratamiento	
		Cirugía	Carga/movimiento
Amplitud de rotura	Estado hormonal	Aproximación de extremos	Debe ser supervisado y progresivo (8)
Grado de lesión de partes blandas	Estado nutricional	Desbridamiento del tejido necrótico	Por lo general mejora la fuerza, la organización y ☐ las adherenc
Grado de lesión vascular	Enfermedades sistémicas	Estabilidad del foco (para permitir movilización)	La movilización precoz se ha convertido en una práctica clínica habitual
	Edad (↓ la capacidad de curación y la vascularización)	Iatrogenia (cirugía agresiva; devascularización; tensión de la sutura)	Algunos estudios han mostrado que a las 3 semanas pasa de ser nociva, a beneficiosa para la resistencia y la cicatrización final

distancian por falta de acción muscular. Las causas potenciales de la debilidad de la cicatriz pueden ser la mala alineación de las fibras de colágeno, el fracaso en la maduración de los enlaces cruzados y el fallo en la maduración y crecimiento de las fibrillas. Las circunstancias que influyen en la cicatrización del ligamento vienen resumidas en la Tabla 3.

Los ligamentos intraarticulares presentan una vascularización precaria, un ambiente sinovial que impide la adecuada formación del hematoma y el soporte estructural de fibrina de la cicatriz y factores mecánicos que impiden la aproximación de los extremos. Esto provoca una cicatrización deficitaria, por lo que en estos casos es frecuente el tratamiento de tipo quirúrgico reconstructivo, como en los casos del LCA o el LCP (6).

7.- PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

En ocasiones, las lesiones ligamentosas deben repararse quirúrgicamente para obtener un resultado óptimo, especialmente en circunstancias donde no existe contacto entre los dos extremos del ligamento roto. Algunos casos típicos corresponden a ligamentos intraarticulares (LCP o LCA de la rodilla), o aquellos que presentan una rotura con interposición de tejidos (por ejemplo la lesión del ligamento colateral cubital de la articulación metacarpofalángica del pulgar, Figura 2). Sin embargo, no es excepcional la curación con tratamiento conservador, siendo muy diversas las indicaciones en función del caso.

En base a la evidencia disponible hasta la actualidad en lesiones ligamentosas de rodilla el tratamiento quirúrgico, si las condiciones del paciente lo permiten, ha demostrado mejores resultados frente al tratamiento no quirúrgico; y que los pacientes tratados de manera temprana (< 3 semanas) tienen mejores resultados (7).

Sin embargo, actualmente no es posible reparar completamente el ligamento tras su lesión. En la práctica clínica se han utilizado diferentes estrategias, como la movilidad controlada de la articulación, la reparación quirúrgica directa y el uso de injertos. Para conseguir mejorar la calidad de los tejidos cicatrizados, restableciendo la funcionalidad previa, se están explorando nuevas técnicas basadas en la bioingeniería y la ingeniería tisular.

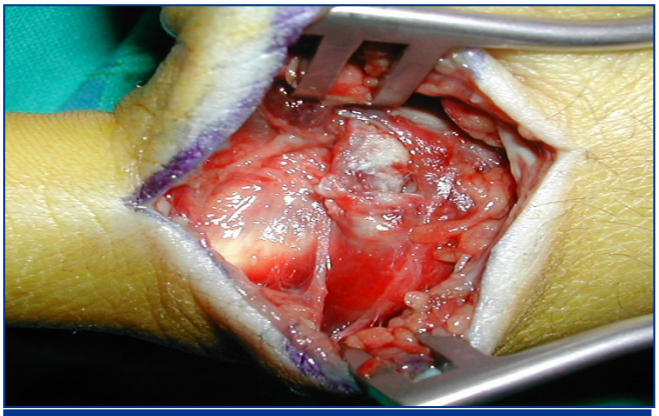
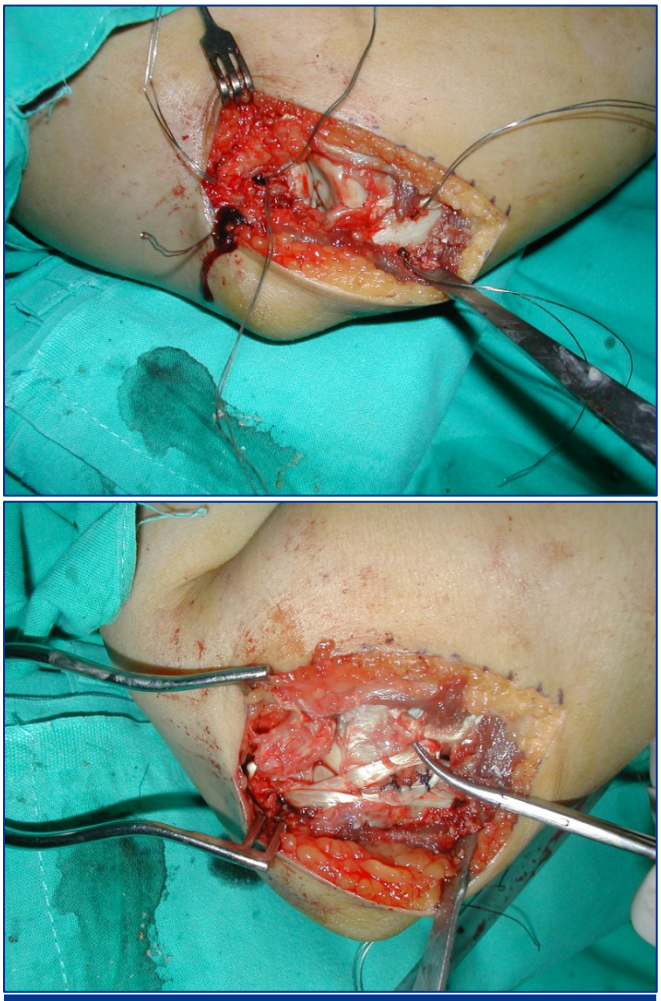


Figura 2. Lesión de Stener. Rotura del ligamento colateral cubital de la 1ª articulación metacarpofalángica. Laponeurosis se interpone en su punto de inserción del ligamento. Es necesaria una reposición quirúrgica para obtener una articulación estable.

Injertos de ligamentos: En el último siglo se ha producido un interés cada vez más creciente por la sustitución de los ligamentos, especialmente en los más importantes funcionalmente y con escasa capacidad de cicatrización espontánea (por ejemplo el ligamento cruzado anterior de la rodilla). Además, en el caso de los ligamentos extraarticulares, se produciría una inestabilidad y degeneración articular progresiva (por ejemplo en la insuficiencia del complejo ligamentoso colateral externo, o la lesión del ligamento colateral radial, Figuras 3 y 4). En estos casos estaría indicada la reconstrucción mediante

plastias tendinosas, autólogas preferentemente. Varios estudios prospectivos reciente han demostrado unas tasas inaceptablemente altas de fracasos con la reparación aislada de los ligamentos colaterales de la rodilla lesionados, siendo la estrategia óptima la reparación temprana y técnicas reconstructivas para permitir una estabilidad inmediata y la movilización precoz. (7)



Figuras 3 y 4. Reconstrucción de la Inestabilidad posterolateral rotatoria del codo mediante autoinjerto de Palmaris Longus. Figura 4: Articulación húmerorradial subluxada; se pueden observar los túneles óseos preparados.

Sustitutos biológicos: Existen varios sustitutos en forma de geles o membranas fabricadas de alginato, chitosan, colágeno y ácido hialurónico. También se ha utilizado xenoinjerto de submucosa de intestino delgado de cerdos, reabsorbible y principalmente compuesta por colágeno, con buenos resultados. Estos sustitutos se utilizan con el objetivo de proporcionar componentes estructurales y otros factores útiles para la cicatrización.

Factores de crecimiento: Son pequeños polipéptidos sintetizados por una gran variedad de células del sistema inmunológico y músculo-esquelético que se unen a receptores celulares produciendo respuestas biológicas específicas. El interés actual por estas sustancias radica en la posibilidad de modificar favorablemente la respuesta inflamatoria mediante su administración local.

Algunos de los factores de crecimiento más estudiados son el PDGF, TGF- □ y □ EGF o el IGF1. Estos factores actúan sobre los fibroblastos y células de la inflamación estimulando la síntesis de colágeno tipo I y III, fundamentalmente.

Los resultados de estudios preclínicos sugieren que el factor de crecimiento derivado de plaquetas recombinante humano (rh PDGF-BB) constituirá una nueva opción terapéutica para mejorar el tratamiento de tendones y ligamentos lesionados. (8)

Terapia genética: Durante la fase de reparación los factores de crecimiento se producen en niveles detectables durante solamente unos días. Las técnicas de terapia génica tratan de mantener los niveles de factores de crecimiento durante largos periodos mediante la transferencia de fragmentos de ADN que regulen la expresión de determinados genes. Puede llevarse a cabo de forma directa introduciendo los vectores que portan los genes in vivo al tejido correspondiente, o bien indirectamente, recogiendo células del tejido, inyectándole los genes y volviendo a reintroducir las células en el tejido (6).

La inyección intraarticular de MicroRNA-210 ha demostrado ser efectiva en promover la curación de lesiones parciales de LCA, en modelos animales, favoreciendo la angiogénesis vía VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) y FGF-2 (factor de crecimiento de fibroblastos). (9)

Ingeniería tisular: Se basa en el uso de células progenitoras mesenquimales (y su potencial de diferenciación) en combinación con factores de crecimiento para mejorar el proceso de cicatrización. Las células progenitoras pueden obtenerse de la médula ósea, ser cultivadas añadiendo o no transferencia génica, y, finalmente, ser reintroducidas en los tejidos del huésped. Las opciones actuales de tratamiento para las lesiones ligamentosas no proporcionan resultados satisfactorios y se requieren nuevas modalidades terapéuticas (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Moffat KL, Sun WH, Pena PE, Chahine NO, Doty SB. Characterization of the structure-function relationship at the ligament-to-bone interface. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jun 10;105(23):7947-52. Epub 2008 Jun 9.

2. Doschak MR. Structure, function and adaptation of bone-tendon and bone-ligament complexes. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2005 Mar;5(1):35-40.

3. Tozer S, Duprez D.Tendon and ligament: development, repair and disease. Birth Defects Res C Embryo Today. 2005 Sep;75(3):226-36.

4. Frank CB, Hart DA, Shrive NG. Molecular biology and biomechanics of normal and healing ligaments. A review. Osteoarthritis Cartilage. 1999 Jan;7(1):130-40.

5. Woo SL, Abramowitch SD, Kilger R. Biomechanics of knee ligaments: injury, healing, and repair. J Biomech. 2006;39(1):1-20. Epub 2005 Jan 7.

6. Hyman J, Rodeo SA Injury and repair of tendons and ligaments. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2000 May;11(2):267-88.

7. Dwyer, T, Marx, R. Whelan, D. Outcomes of treatment of Multiple Ligament Knee Injuries. J Knee Surg 2012; 25: 317-326.

8. Hee, C. et al. Regenerative Tendon and Ligament Healing: Opportunities with Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor BB-Homodimer. Tissue Engineering Vol 18: 3.2012.

9. Shoji, T. et al. The Effect of Intra-articular Injection of MicroRNA-210 on Ligament Healing in a rat model. The American Journal of Sports Medicine 40: 11: 2470-2478. 2012

10. Hoffmann A, Gross, G. Tendon and ligament engineering in the adult organism: mesenchymal stem cells and gene-therapeutic approaches. International Orthopaedics 2007 31:791-797.