

Brüel • Christensen • Tranum-Jensen
Qvortrup • Geneser

SITIO WEB
COMPLEMENTARIO



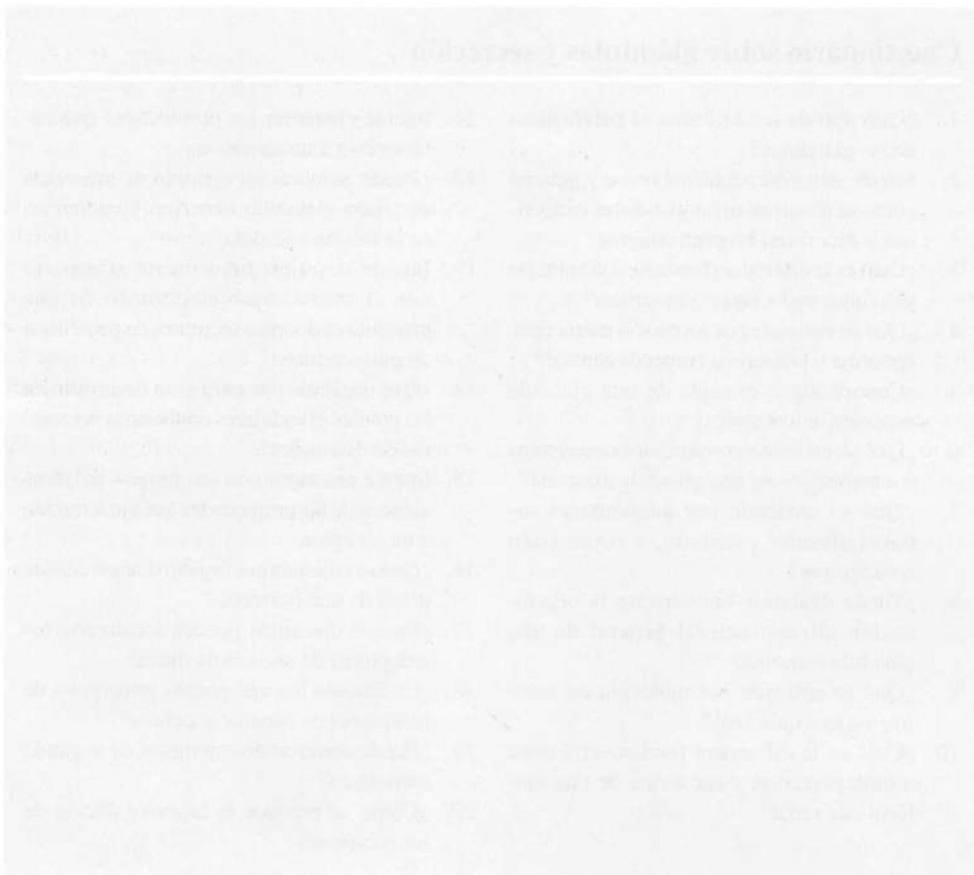
Geneser Histología

4.ª EDICIÓN



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Copyright © 2016 by USAC / 2016



Tejido conectivo

“La constancia del medio interno es la condición de la vida libre”.
 Claude Bernard

El tejido conectivo se denomina también tejido de sostén, dado que representa el “esqueleto” que sostiene otros tejidos y órganos. Como el tejido conectivo conforma una masa coherente entre el sistema vascular sanguíneo y todos los epitelios, todo intercambio de sustancias debe realizarse a través de dicho tejido, por lo que puede ser considerado como el medio interno del organismo. El tejido conectivo es reservorio de muchas moléculas con actividad biológica, de las cuales algunas pueden escindir los componentes de la matriz extracelular.

Ciertas formas muy especializadas de tejido conectivo (adiposo, cartilaginoso, óseo y sanguíneo) se verán en los próximos capítulos; en el presente, se estudiará sólo el **tejido conectivo propiamente dicho**.

El tejido conectivo se caracteriza por su contenido **células** y también **sustancias extracelulares**

que, en condiciones normales, representan una proporción del tejido mayor que las células y en su mayor parte son secretadas por uno de los tipos celulares (los fibroblastos). En conjunto, las sustancias extracelulares se denominan **matriz extracelular**, compuesta por **fibras** incluidas en una **matriz amorfa** o **sustancia fundamental** que contiene líquido tisular (Fig. 8-1). Las fibras de tejido conectivo se dividen en tres tipos: fibras **colágenas**, **reticulares** y **elásticas**. La matriz amorfa está compuesta por **glucosaminoglucanos** y **proteoglucanos** que forman geles muy hidratados, en los cuales están incluidos los demás componentes. En la matriz extracelular también hay **glucoproteínas** multiadhesivas, como por ejemplo fibronectina y laminina. Los numerosos tipos celulares se clasifican en **células fijas** y **células migrantes**.

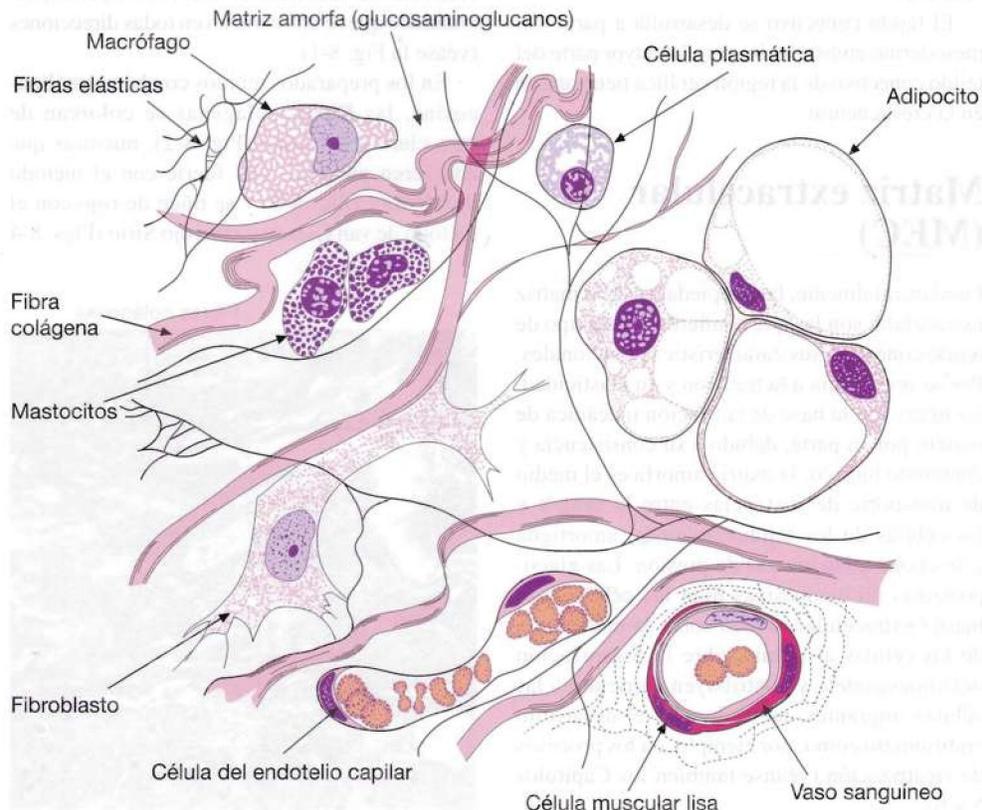


Fig. 8-1. Dibujo esquemático de los **componentes principales del tejido conectivo: células, fibras y matriz amorfa**. (Según Ham).

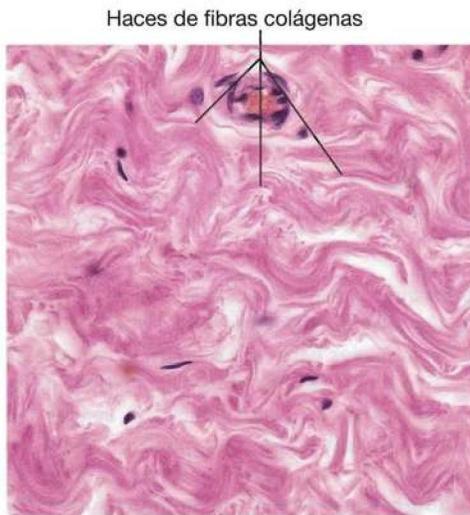


Fig. 8-2. Imagen al microscopio óptico de **tejido conectivo denso irregular** en una glándula mamaria, que muestra haces de **fibras colágenas**. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 275$. Barra: 20 μm .

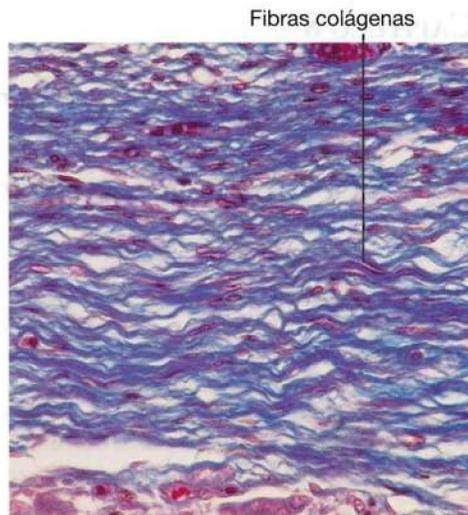


Fig. 8-3. Imagen al microscopio óptico de **tejido conectivo denso irregular** de la cápsula que rodea al ovario. Se distinguen numerosas **fibras colágenas de color azul intenso**. Tinción de Mallory. $\times 275$. Barra: 20 μm .

Los distintos tipos de células, las fibras y la sustancia fundamental aparecen en cantidades variables en distintas partes del organismo, por lo que confieren a los diferentes tejidos conectivos sus propiedades funcionales específicas, como se verá más adelante en este capítulo.

El tejido conectivo se desarrolla a partir del mesoderma embrionario, pero la mayor parte del tejido conectivo de la región cefálica tiene origen en la cresta neural.

Matriz extracelular (MEC)

Fundamentalmente, las propiedades de la matriz extracelular son las que confieren a cada tipo de tejido conectivo sus características funcionales. Por su resistencia a la tracción y su elasticidad, las fibras son la base de la función mecánica de sostén; por su parte, debido a su consistencia y contenido hídrico, la matriz amorfa es el medio de transporte de sustancias entre la sangre y las células de los tejidos; además, amortigua y se opone a las fuerzas de presión. Las glicoproteínas multiadhesivas fijan las células a la matriz extracelular, actúan sobre la morfología de las células al influir sobre la organización del citoesqueleto y contribuyen a orientar a las células migrantes, tanto durante el desarrollo embrionario como, por ejemplo, en los procesos de cicatrización (véanse también los Capítulos 5 y 6).

Fibras colágenas

Las fibras colágenas son las más frecuentes del tejido conectivo. En preparados en fresco no coloreados, por ejemplo los obtenidos de tejido conectivo laxo, las fibras colágenas se distinguen como hebras incoloras de recorrido ligeramente ondulado que se entrecruzan en todas direcciones (véase la Fig. 8-1).

En los preparados teñidos con hematoxilina-eosina, las **fibras colágenas** se colorean de rosa claro con eosina (Fig. 8-2), mientras que adquieren un color azul fuerte con el método de Mallory (Fig. 8-3) y se tiñen de rojo con el método de van Gieson y con rojo Sirio (Figs. 8-4

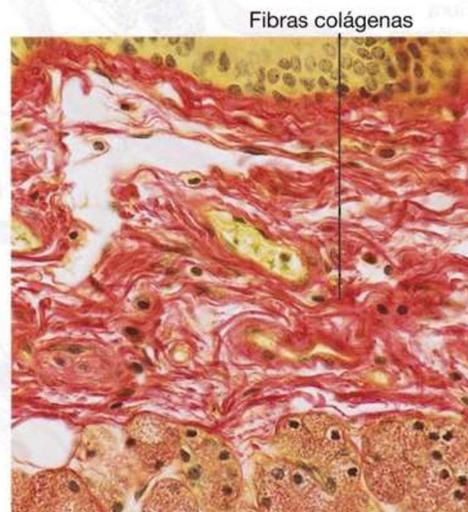
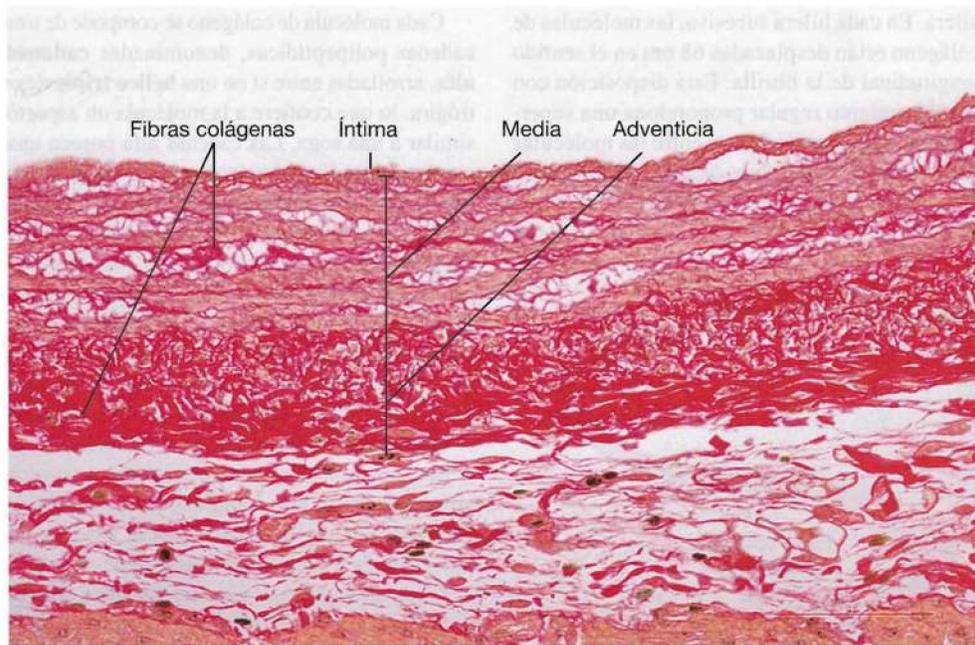


Fig. 8-4. Imagen al microscopio óptico de **tejido conectivo denso irregular** de un tabique de la glándula parótida, que muestra **fibras colágenas teñidas de rojo**. Tinción de van Gieson. $\times 275$. Barra: 20 μm .

Fig. 8-5. Imagen al microscopio óptico de un **vaso sanguíneo**. Las **fibras colágenas** se tiñen de color rojo intenso. Tinción con rojo Sirio. $\times 420$. Barra: 20 μm .

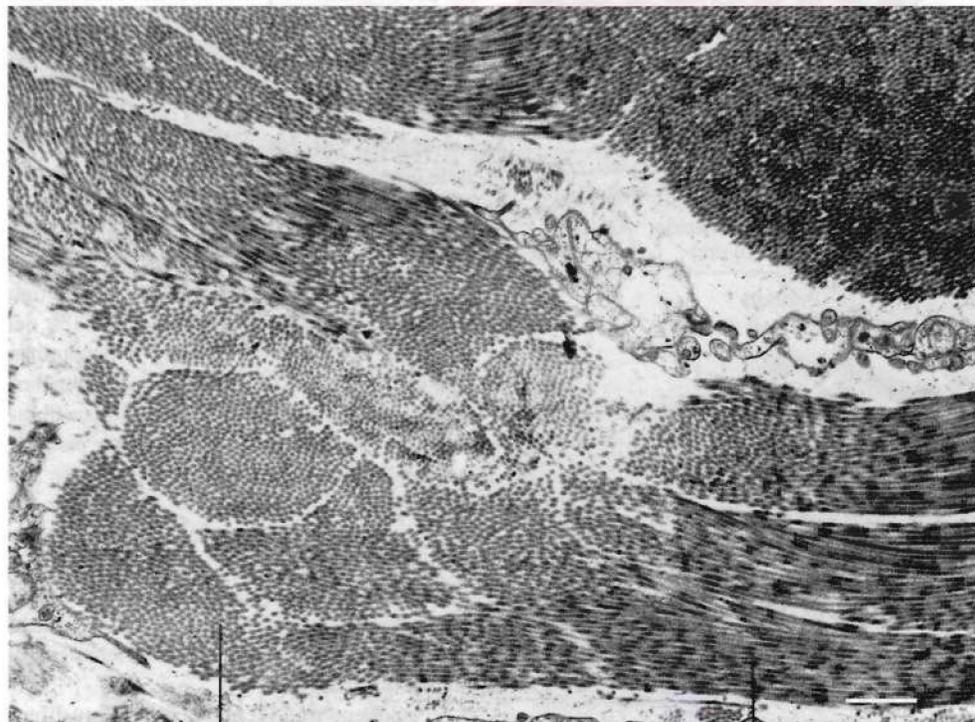


y 8-5). El grosor de las fibras es variable, de 1 a 20 μm , según el tipo de fibra.

Con microscopía electrónica, se observa que las fibras están compuestas por **fibrillas** paralelas de un diámetro que varía de 30 a 300 nm (Fig. 8-6). Las fibrillas presentan *bandas*

o estriaciones transversales características, con una periodicidad de 68 nm (Fig. 8-7) y se componen de moléculas de colágeno de unos 300 nm de largo y 1,5 nm de diámetro. Las moléculas se disponen en hileras paralelas con 40 nm entre los extremos de las moléculas de cada

Fig. 8-6. Imagen de **fibras colágenas** en la dermis, captadas con microscopio electrónico. En la parte inferior a la derecha, se observan las microfibrillas colágenas cortadas en sentido longitudinal, que forman fibrillas colágenas paralelas. En el extremo inferior a la izquierda de la imagen, las fibrillas están cortadas en sentido transversal; se observa con claridad que forman parte de una fibra colágena. $\times 10.000$. Barra: 1 μm . (Cedida por F. Biering).



Microfibrillas colágenas (corte transversal)

Microfibrillas colágenas (corte longitudinal)

hilera. En cada hilera sucesiva, las moléculas de colágeno están desplazadas 68 nm en el sentido longitudinal de la fibrilla. Esta disposición con desplazamiento regular proporciona una superposición continua de 28 nm entre las moléculas a través de la fibrilla, que crea las bandas transversales de 68 nm.

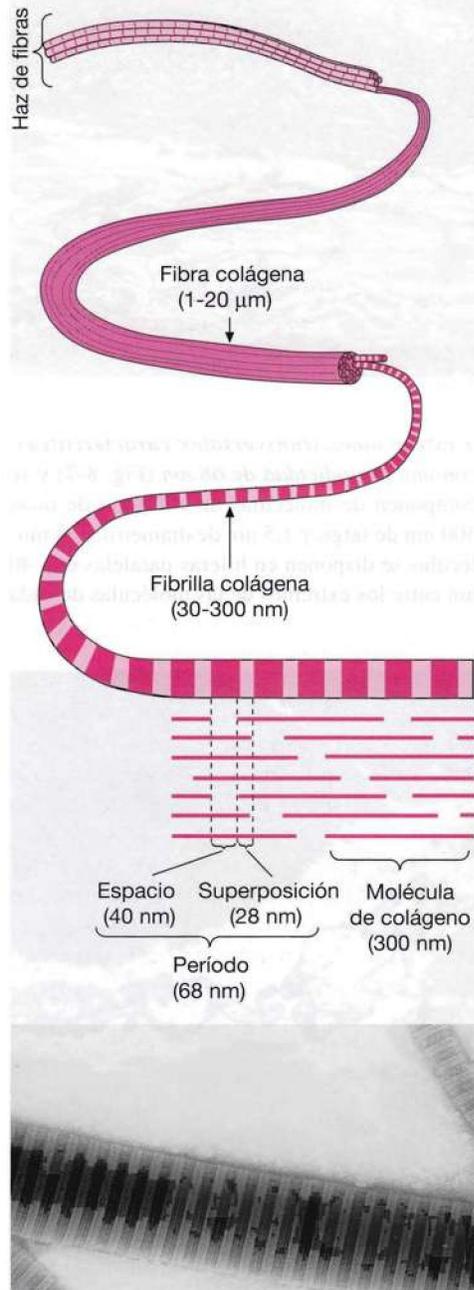


Fig. 8-7. **Parte superior.** Dibujo esquemático de la estructura del colágeno. **Parte inferior.** Imagen captada con microscopio electrónico de una fibrilla colágena, aislada de tejido conectivo homogenizado y "teñido" con ácido fosfotúngstico. (Cedida por C.C. Danielsen).

Cada molécula de colágeno se compone de tres cadenas polipeptídicas, denominadas **cadena alfa**, arrolladas entre sí en una **hélice triple** dextrógira, lo que confiere a la molécula un aspecto similar a una soga. Las cadenas alfa poseen una composición de aminoácidos poco común, con alrededor de un tercio correspondiente a glicina y un cuarto a prolina o **hidroxiprolina**. No se encuentran cantidades destacadas de hidroxiprolina en otras proteínas. El colágeno también contiene cantidades inusualmente elevadas de **hidroxilisina**. La hélice triple está conformada de manera tal que las moléculas de glicina, que no tienen cadenas laterales (y en consecuencia ocupan menos espacio), están orientadas hacia el interior de la hélice triple, mientras que los grupos laterales más voluminosos de prolina e hidroxiprolina se orientan hacia el exterior, lo cual también es válido para las cadenas laterales de otros aminoácidos. Las tres cadenas alfa de la molécula de colágeno están unidas mediante puentes de hidrógeno. Los anillos de pirrolidina, la prolina y la hidroxiprolina impiden la rotación de las cadenas y contribuyen a la estabilidad de la molécula de colágeno. Además, el grupo hidroxilo de la hidroxiprolina es importante para la estabilidad al formar enlaces intramoleculares.

En la actualidad, se conocen más de 42 tipos distintos de cadenas alfa, caracterizadas por diferencias en la secuencia de aminoácidos y codificadas por su gen correspondiente. Las cadenas alfa se organizan en diversas combinaciones dentro de la triple hélice de la molécula de colágeno; se conocen unos 28 tipos diferentes de colágeno, designados mediante números romanos: del tipo I al tipo XXVIII. Algunos de los tipos de colágeno forman fibrillas con bandas transversales, mientras que otros forman redes filamentosas.

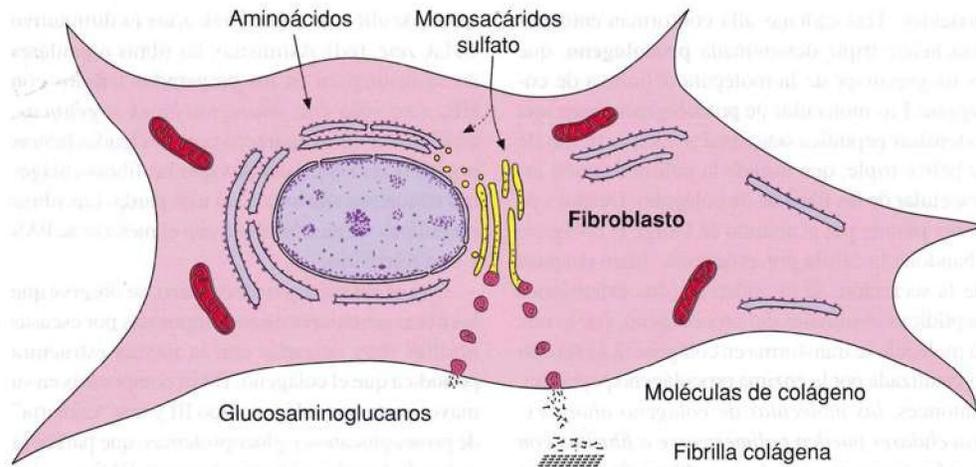
Los tipos de colágeno que forman fibrillas con bandas transversales incluyen, por ejemplo, los tipos I, II, III, V y XI. Los colágenos tipo I, tipo II y tipo III representan el 80-90% del total de colágeno del organismo y se denominan colágenos "clásicos" formadores de fibrillas. Estos tipos de colágeno también forman fibras visibles al microscopio, pero la mayor parte de los demás tipos sólo pueden demostrarse por inmunohistoquímica.

El **colágeno tipo I** se encuentra en mayor cantidad en el organismo y se halla en la dermis, los vasos sanguíneos, los tendones y los huesos.

El **colágeno tipo II** se encuentra en el cartílago hialino y elástico, los discos intervertebrales y el cuerpo vítreo del ojo.

El **colágeno tipo III** también está muy difundido y suele aparecer junto con el colágeno tipo I. También forma parte de las *fibras reticulares* (véase la pág. 210).

Fig. 8-8. Dibujo esquemático de la biosíntesis de las fibras colágenas y los glucosaminoglucanos del tejido conectivo.



A menudo, las fibrillas contienen más de un tipo de moléculas de colágeno; por ejemplo, en las fibrillas de colágeno de la dermis se encuentran de tipo I y II, mientras que las microfibrillas de la córnea contienen tipo I y V.

Los tipos de colágeno que forman redes filamentosas son los tipos IV y VIII.

El **colágeno tipo IV** sólo se encuentra en las láminas basales, donde las moléculas de colágeno forman un reticulado tridimensional de red filamentosas (véase la pág. 177).

El **colágeno tipo VIII** se encuentra, por ejemplo, en la lámina limitante posterior (membrana de Descemet) de la córnea, donde forma una red hexagonal (véase la pág. 658).

La **función de las fibras colágenas** es, sobre todo, fortalecer el tejido conectivo. Estas fibras son flexibles, lo que permite cierta movilidad del tejido conectivo y, al mismo tiempo, presentan gran resistencia a la tracción en sentido longitudinal. Así, se necesita una carga de varios cientos de kilos por centímetro cuadrado para alcanzar el punto de rotura de las fibras colágenas humanas cuando

están densamente agrupadas y en paralelo, como en los tendones. El colágeno es elástico rígido, por lo que con la extensión de alrededor del 15% ya se alcanza el umbral de rotura. Con el calentamiento, las fibras colágenas se transforman en gelatina, que es la base del proceso de tiernizado de carnes duras (con gran contenido de colágeno) en carnes más blandas por medio de la cocción. El uso de gelatina para fabricar pegamentos le ha dado a las fibras su nombre (*gr. kolla*, pegamento; *gennaein*, generar), **filamentos generadores de pegamento**. El colágeno es la proteína más abundante en el mundo animal; representa alrededor de la tercera parte del total de proteínas del organismo humano.

La **síntesis** de colágeno es básicamente igual a la de cualquier otro producto de secreción con abundancia de proteínas. Los aminoácidos necesarios entran en la célula (Fig. 8-8) e ingresan en la síntesis de una cadena alfa. La hidroxiprolina y la hidroxilisina se forman por hidroxilación de prolina y lisina después de que estos aminoácidos conforman una cadena peptídica, dado que no existe un RNA de transferencia para estos ami-

Escorbuto

En el **escorbuto**, enfermedad *debida a carencia* de **vitamina C** o ácido ascórbico, no se forman suficientes fibras colágenas normales. Esto se debe a que el ácido ascórbico es un agente reductor necesario para la actividad de la enzima prolilhidroxilasa, que cataliza la hidroxilación de prolina a hidroxiprolina. En consecuencia, la disminución de la actividad enzimática por carencia del ácido ascórbico hace que sea insuficiente la cantidad de hidroxiprolina en la hélice triple de las moléculas

de tropocolágeno, que no se estabiliza, por lo que el colágeno presenta una estructura más laxa. Los pacientes padecen tendencia anormal a hemorragias, por ejemplo cutáneas, articulares y gingivales, debido a que aumenta la fragilidad de las paredes de los vasos sanguíneos, en especial de los capilares y las vénulas, por ausencia del refuerzo del colágeno. Otro síntoma esencial en niños son los defectos en la osteogénesis, con tendencia a deformaciones y fracturas.

noácidos. Tres cadenas alfa conforman entonces una hélice triple denominada **procolágeno**, que es un precursor de la molécula definitiva de colágeno. Las moléculas de procolágeno tienen una extensión peptídica adicional a cada extremo de la hélice triple, que impide la polimerización intracelular de las fibrillas de colágeno. Después de haber pasado por el aparato de Golgi, el colágeno abandona la célula por exocitosis. Justo después de la secreción, se escinden las dos extensiones peptídicas terminales del procolágeno, por lo que la molécula se transforma en colágeno. La escisión es catalizada por la enzima procolágeno peptidasa. Entonces, *las moléculas de colágeno ahora extracelulares pueden polimerizarse a fibrillas con bandas transversales*. Así, las fibras de colágeno se forman fuera de la célula por polimerización de las moléculas de colágeno. La polimerización es influida por proteoglucanos, entre ellos **decorina** (véase la pág. 213), que actúan sobre la orientación y el ordenamiento de las fibras de colágeno.

La *degradación* del colágeno está a cargo de enzimas proteolíticas específicas denominadas **metaloproteinasas de la matriz (MMP)**, que incluyen collagenasas y gelatinasas secretadas por diversas células, por ejemplo fibroblastos, granulocitos neutrófilos y macrófagos. Además del colágeno, las MMP también pueden degradar otros componentes de la matriz extracelular, entre ellos, elastina y proteoglucanos.

Fibras reticulares

Las fibras reticulares son muy delgadas y no forman haces como las fibras colágenas, sino finas

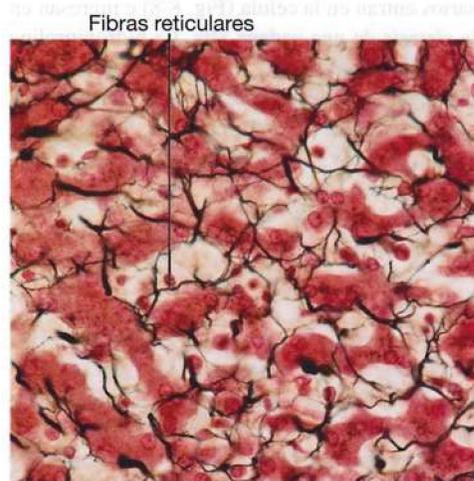


Fig. 8-9. Imagen al microscopio óptico de tejido hepático, donde se **visualizan las fibras reticulares mediante impregnación argéntica**. Las fibras reticulares forman una red de finas hebras negras. Corte teñido con la técnica de Bielschowsky. $\times 275$. Barra: 20 μm .

redes, de allí su nombre (*reticulum* es diminutivo de lat. *rete*, red). Asimismo, las fibras reticulares no se distinguen en los preparados teñidos con HE, sino sólo con *impregnaciones argénticas*, donde estas fibras aparecen como delgadas hebras negras (Fig. 8-9), mientras que las fibras colágenas adquieren una tonalidad más parda. Las fibras reticulares se tiñen también con el método de PAS y con rojo Sirio.

Con el microscopio electrónico, se observa que las fibras reticulares están compuestas por escasas fibrillas muy delgadas con la misma estructura periódica que el colágeno. Están compuestas en su mayor parte por colágeno tipo III y una "cubierta" de proteoglucanos y glucoproteínas, que parece la causa de la coloración positiva con PAS, y quizá también de la tendencia a fijar las sales de plata.

Las fibras reticulares se encuentran como finas redes muy relacionadas con las células. Así, rodean los adipocitos, las células de Schwann y las células musculares, y se encuentran por debajo del endotelio de los capilares, a los que confieren rigidez. También forman el retículo del tejido linfoide y la médula ósea, y rodean las células parenquimatosas de las glándulas. Por último, forman parte de la lámina reticular de las membranas basales.

Fibras elásticas

En los preparados en fresco no coloreados, las fibras elásticas se distinguen como hebras muy delgadas (de 0,2-1,0 μm de diámetro), muy refringentes. En fresco, las fibras elásticas presentan una *tonalidad amarillenta* que sólo se observa cuando aparecen en gran cantidad o son muy gruesas, como por ejemplo los ligamentos elásticos (ligamentos amarillos) de la columna vertebral.

Las fibras elásticas son difíciles de detectar en los preparados teñidos con hematoxilina-eosina (a veces se tiñen apenas con la eosina y

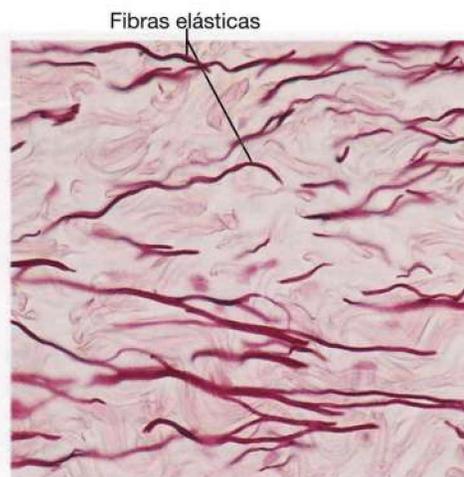


Fig. 8-10. Imagen al microscopio óptico de la dermis, en la que se **demonstran las fibras elásticas por medio de una coloración selectiva para elastina**. Coloración con orceína. $\times 275$. Barra: 20 μm .

Fig. 8-11. Imagen captada con microscopio electrónico de las **fibras elásticas** de la dermis. Se observan fibras elásticas cortadas en sentidos longitudinal y transversal, compuestas por microfibrillas incluidas en un material amorfo. En comparación, a la izquierda de la imagen se observan numerosas microfibrillas colágenas con las típicas bandas transversales. $\times 27.000$. Barra: 500 nm. (Cedida por F. Bierring).



se ven muy refringentes al cerrar el diafragma del microscopio), pero se tiñen selectivamente, por ejemplo, con orceína, que les confiere un color marrón rojizo, a diferencia de las fibras colágenas, de color marrón más claro (Fig. 8-10). Las fibras elásticas también pueden teñirse de azul negro con resorcina-fucsina. Vistas con el microscopio óptico, las fibras elásticas son homogéneas.

Con el microscopio electrónico, se observa que las fibras elásticas contienen un núcleo de la pro-

teína **elastina** rodeado de haces de microfibrillas (Fig. 8-11). Las **microfibrillas** tienen un diámetro promedio de unos 10 nm. Las primeras fibras elásticas inmaduras que se forman en el feto están compuestas sólo por haces de microfibrillas, pero más tarde en la vida fetal aparece la elastina y, en las fibras totalmente desarrolladas, representa más del 90% de la fibra. Las fibras elásticas viejas al parecer carecen por completo de microfibrillas periféricas. Las **microfibrillas** se componen en

Síndrome de Marfan

El **síndrome de Marfan** es una enfermedad congénita hereditaria *debida a mutaciones del gen que codifica la fibrillina-1*. La mutación causa defectos en la calidad o la cantidad de producción de las microfibrillas. Estas microfibrillas tienen importancia para la formación de las fibras elásticas y al parecer también contribuyen a las propiedades elásticas. Por lo tanto, el tejido elástico es defectuoso, con menor capacidad para contraerse a la longitud normal después de la deformación. Los pacientes con síndrome de Marfan presentan tendencia a sufrir defectos de las válvulas

cardíacas y ensanchamientos de la aorta (aneurismas) que pueden romperse, lo cual es la principal causa de mayor mortalidad entre estos pacientes. Además, a menudo se observa miopía (hay fibrillina en la zónula ciliar, que constituye el ligamento suspensorio del cristalino; véase el Capítulo 24) y defectos esqueléticos en la forma de brazos, piernas y dedos largos y delgados (posiblemente debido a fibrillina defectuosa en el periostio). La gravedad de la enfermedad es muy variable.

su mayor parte de las glucoproteínas **fibrillina-1** y **fibrillina-2**.

La *elastina* no se degrada con las enzimas proteolíticas habituales, como por ejemplo la tripsina, pero es degradada por la enzima pancreática **elastasa**. La insolubilidad de la elastina se debe a enlaces cruzados entre las moléculas de elastina. Estos enlaces cruzados se denominan **desmosina** e **isodesmosina** y sólo se encuentran en la elastina. A diferencia del colágeno, la elastina contiene únicamente escasa hidroxiprolina y nada de hidroxilisina.

Las fibras elásticas se forman cuando determinadas células secretan moléculas de la proteína denominada **tropoelastina** (véase más adelante). Cuatro derivados de lisina de las moléculas de tropoelastina se unen entre sí en la matriz extracelular, en un proceso catalizado por la enzima **lisiloxidasa**, y forman la compleja unión transversal de la desmosina con cuatro ramificaciones, por la cual se mantienen unidas cuatro cadenas de la proteína elastina.

Las fibras elásticas se encuentran, por ejemplo, en la dermis y el tejido pulmonar, donde se ramifican y anastomosan en la forma de una *red*, por lo que en general pueden diferenciarse de las fibras colágenas más numerosas (véase la Fig. 8-1). En los *ligamentos* elásticos, las fibras se ubican ordenadas en paralelo, y con su diámetro de 5-15 µm son bastante más robustas que en el tejido conectivo laxo. En las paredes arteriales, las fibras se organizan en *membranas elásticas* (véase el Capítulo 15).

Todas las células con actividad conocida de síntesis de las proteínas de las fibras elásticas tienen origen mesenquimático. En los tendones y ligamentos que contienen fibras elásticas, los *fibroblastos* forman las fibras elásticas, mientras que en la túnica media de la aorta y las arterias musculares, las *células musculares lisas* sintetizan los componentes de las fibras elásticas y colágenas.

La *función* de las fibras elásticas es conferir elasticidad al tejido; pueden *estirarse hasta casi el 150% de la longitud original y retomarla* cuando cesa la tracción. Por ejemplo, la onda del pulso genera un ensanchamiento de las arterias de corta duración debido a su elevado contenido de fibras elásticas. Los pulmones también poseen fibras elásticas abundantes, dado que se expanden durante la inspiración y se contraen durante la espiración hasta el volumen original.

Matriz amorfa

Todos los espacios y las hendiduras que hay entre las fibras y las células del tejido conectivo están ocupados por la **sustancia fundamental** o **matriz amorfa**, cuyo componente principal son los proteoglicanos, complejos macromoleculares

de proteína y policáridos. Además, contiene agua, sales y otras sustancias de bajo peso molecular, además de glucoproteínas multiadhesivas y pequeñas cantidades de otras proteínas.

En estado fresco, la matriz amorfa *es muy viscosa* debido al contenido de glucosaminoglucanos. Se extrae durante la preparación de los tejidos, por lo que no se distingue en los cortes teñidos con hematoxilina-eosina (salvo el cartílago).

Proteoglicanos. En general, estas sustancias se componen de **glucosaminoglucanos (GAG)** unidos mediante enlaces covalentes a una proteína (proteína central). El contenido de hidratos de carbono de los proteoglicanos puede alcanzar hasta el 95%, a diferencia de las glucoproteínas que, como máximo, contienen el 60%, aunque a menudo sólo tienen un porcentaje muy bajo; por lo tanto, los proteoglicanos tienen más *características de polisacárido que de proteína*.

Los glucosaminoglucanos son todos polímeros de disacáridos y se clasifican según los disacáridos en 5 grupos principales: **hialuronano, condroitín sulfatos, dermatán sulfato, queratán sulfato** y **heparán sulfato** (la heparina es casi idéntica al heparansulfato, pero tiene otra función, dado que inhibe la coagulación de la sangre). El hialuronano se diferencia de los demás glucosaminoglucanos porque no está sulfatado y no se encuentra unido a una proteína central. En el tejido conectivo, todos los demás GAG siempre están unidos covalentemente como proteoglicanos.

En la formación de los proteoglicanos, la parte proteica es sintetizada en el retículo endoplasmático rugoso, donde tiene lugar una N-glucosilación, mientras que la mayor parte de los hidratos de carbono (GAG) se incorporan por O-glucosilación en el complejo de Golgi (véase el Capítulo 3, pág. 81).

El *hialuronano* (gr. *hyalos*, vidrio; el hialuronano se demostró por primera vez en el cuerpo vítreo del ojo; véase el Capítulo 24) es el GAG más abundante en el tejido conectivo. La molécula de hialuronano es muy grande, de hasta 2,5 µm de longitud. Salvo en el tejido conectivo laxo, en los demás tejidos conectivos la cantidad de hialuronano es muy escasa, pero esta sustancia es de gran importancia para la formación de aglomeraciones de proteoglicano. La síntesis de hialuronano es particular en el sentido de que la molécula se extiende directamente desde el plasmalema a través de un complejo enzimático unido a membrana.

Los proteoglicanos presentan diversas formas, con distinto tamaño molecular. Las características de los diversos proteoglicanos varían respecto de la proteína central, además de la cantidad y los tipos de GAG con unión covalente. El número de

Fig. 8-1. Tejido conectivo laxo. A. Tejido conectivo laxo. B. Tejido conectivo denso. C. Tejido conectivo denso. D. Tejido conectivo denso. E. Tejido conectivo denso. F. Tejido conectivo denso. G. Tejido conectivo denso. H. Tejido conectivo denso. I. Tejido conectivo denso. J. Tejido conectivo denso. K. Tejido conectivo denso. L. Tejido conectivo denso. M. Tejido conectivo denso. N. Tejido conectivo denso. O. Tejido conectivo denso. P. Tejido conectivo denso. Q. Tejido conectivo denso. R. Tejido conectivo denso. S. Tejido conectivo denso. T. Tejido conectivo denso. U. Tejido conectivo denso. V. Tejido conectivo denso. W. Tejido conectivo denso. X. Tejido conectivo denso. Y. Tejido conectivo denso. Z. Tejido conectivo denso. AA. Tejido conectivo denso. AB. Tejido conectivo denso. AC. Tejido conectivo denso. AD. Tejido conectivo denso. AE. Tejido conectivo denso. AF. Tejido conectivo denso. AG. Tejido conectivo denso. AH. Tejido conectivo denso. AI. Tejido conectivo denso. AJ. Tejido conectivo denso. AK. Tejido conectivo denso. AL. Tejido conectivo denso. AM. Tejido conectivo denso. AN. Tejido conectivo denso. AO. Tejido conectivo denso. AP. Tejido conectivo denso. AQ. Tejido conectivo denso. AR. Tejido conectivo denso. AS. Tejido conectivo denso. AT. Tejido conectivo denso. AU. Tejido conectivo denso. AV. Tejido conectivo denso. AW. Tejido conectivo denso. AX. Tejido conectivo denso. AY. Tejido conectivo denso. AZ. Tejido conectivo denso. BA. Tejido conectivo denso. BB. Tejido conectivo denso. BC. Tejido conectivo denso. BD. Tejido conectivo denso. BE. Tejido conectivo denso. BF. Tejido conectivo denso. BG. Tejido conectivo denso. BH. Tejido conectivo denso. BI. Tejido conectivo denso. BJ. Tejido conectivo denso. BK. Tejido conectivo denso. BL. Tejido conectivo denso. BM. Tejido conectivo denso. BN. Tejido conectivo denso. BO. Tejido conectivo denso. BP. Tejido conectivo denso. BQ. Tejido conectivo denso. BR. Tejido conectivo denso. BS. Tejido conectivo denso. BT. Tejido conectivo denso. BU. Tejido conectivo denso. BV. Tejido conectivo denso. BW. Tejido conectivo denso. BX. Tejido conectivo denso. BY. Tejido conectivo denso. BZ. Tejido conectivo denso. CA. Tejido conectivo denso. CB. Tejido conectivo denso. CC. Tejido conectivo denso. CD. Tejido conectivo denso. CE. Tejido conectivo denso. CF. Tejido conectivo denso. CG. Tejido conectivo denso. CH. Tejido conectivo denso. CI. Tejido conectivo denso. CJ. Tejido conectivo denso. CK. Tejido conectivo denso. CL. Tejido conectivo denso. CM. Tejido conectivo denso. CN. Tejido conectivo denso. CO. Tejido conectivo denso. CP. Tejido conectivo denso. CQ. Tejido conectivo denso. CR. Tejido conectivo denso. CS. Tejido conectivo denso. CT. Tejido conectivo denso. CU. Tejido conectivo denso. CV. Tejido conectivo denso. CW. Tejido conectivo denso. CX. Tejido conectivo denso. CY. Tejido conectivo denso. CZ. Tejido conectivo denso. DA. Tejido conectivo denso. DB. Tejido conectivo denso. DC. Tejido conectivo denso. DD. Tejido conectivo denso. DE. Tejido conectivo denso. DF. Tejido conectivo denso. DG. Tejido conectivo denso. DH. Tejido conectivo denso. DI. Tejido conectivo denso. DJ. Tejido conectivo denso. DK. Tejido conectivo denso. DL. Tejido conectivo denso. DM. Tejido conectivo denso. DN. Tejido conectivo denso. DO. Tejido conectivo denso. DP. Tejido conectivo denso. DQ. Tejido conectivo denso. DR. Tejido conectivo denso. DS. Tejido conectivo denso. DT. Tejido conectivo denso. DU. Tejido conectivo denso. DV. Tejido conectivo denso. DW. Tejido conectivo denso. DX. Tejido conectivo denso. DY. Tejido conectivo denso. DZ. Tejido conectivo denso. EA. Tejido conectivo denso. EB. Tejido conectivo denso. EC. Tejido conectivo denso. ED. Tejido conectivo denso. EE. Tejido conectivo denso. EF. Tejido conectivo denso. EG. Tejido conectivo denso. EH. Tejido conectivo denso. EI. Tejido conectivo denso. EJ. Tejido conectivo denso. EK. Tejido conectivo denso. EL. Tejido conectivo denso. EM. Tejido conectivo denso. EN. Tejido conectivo denso. EO. Tejido conectivo denso. EP. Tejido conectivo denso. EQ. Tejido conectivo denso. ER. Tejido conectivo denso. ES. Tejido conectivo denso. ET. Tejido conectivo denso. EU. Tejido conectivo denso. EV. Tejido conectivo denso. EW. Tejido conectivo denso. EX. Tejido conectivo denso. EY. Tejido conectivo denso. EZ. Tejido conectivo denso. FA. Tejido conectivo denso. FB. Tejido conectivo denso. FC. Tejido conectivo denso. FD. Tejido conectivo denso. FE. Tejido conectivo denso. FF. Tejido conectivo denso. FG. Tejido conectivo denso. FH. Tejido conectivo denso. FI. Tejido conectivo denso. FJ. Tejido conectivo denso. FK. Tejido conectivo denso. FL. Tejido conectivo denso. FM. Tejido conectivo denso. FN. Tejido conectivo denso. FO. Tejido conectivo denso. FP. Tejido conectivo denso. FQ. Tejido conectivo denso. FR. Tejido conectivo denso. FS. Tejido conectivo denso. FT. Tejido conectivo denso. FU. Tejido conectivo denso. FV. Tejido conectivo denso. FW. Tejido conectivo denso. FX. Tejido conectivo denso. FY. Tejido conectivo denso. FZ. Tejido conectivo denso. GA. Tejido conectivo denso. GB. Tejido conectivo denso. GC. Tejido conectivo denso. GD. Tejido conectivo denso. GE. Tejido conectivo denso. GF. Tejido conectivo denso. GG. Tejido conectivo denso. GH. Tejido conectivo denso. GI. Tejido conectivo denso. GJ. Tejido conectivo denso. GK. Tejido conectivo denso. GL. Tejido conectivo denso. GM. Tejido conectivo denso. GN. Tejido conectivo denso. GO. Tejido conectivo denso. GP. Tejido conectivo denso. GQ. Tejido conectivo denso. GR. Tejido conectivo denso. GS. Tejido conectivo denso. GT. Tejido conectivo denso. GU. Tejido conectivo denso. GV. Tejido conectivo denso. GW. Tejido conectivo denso. GX. Tejido conectivo denso. GY. Tejido conectivo denso. GZ. Tejido conectivo denso. HA. Tejido conectivo denso. HB. Tejido conectivo denso. HC. Tejido conectivo denso. HD. Tejido conectivo denso. HE. Tejido conectivo denso. HF. Tejido conectivo denso. HG. Tejido conectivo denso. HH. Tejido conectivo denso. HI. Tejido conectivo denso. HJ. Tejido conectivo denso. HK. Tejido conectivo denso. HL. Tejido conectivo denso. HM. Tejido conectivo denso. HN. Tejido conectivo denso. HO. Tejido conectivo denso. HP. Tejido conectivo denso. HQ. Tejido conectivo denso. HR. Tejido conectivo denso. HS. Tejido conectivo denso. HT. Tejido conectivo denso. HU. Tejido conectivo denso. HV. Tejido conectivo denso. HW. Tejido conectivo denso. HX. Tejido conectivo denso. HY. Tejido conectivo denso. HZ. Tejido conectivo denso. IA. Tejido conectivo denso. IB. Tejido conectivo denso. IC. Tejido conectivo denso. ID. Tejido conectivo denso. IE. Tejido conectivo denso. IF. Tejido conectivo denso. IG. Tejido conectivo denso. IH. Tejido conectivo denso. II. Tejido conectivo denso. IJ. Tejido conectivo denso. IK. Tejido conectivo denso. IL. Tejido conectivo denso. IM. Tejido conectivo denso. IN. Tejido conectivo denso. IO. Tejido conectivo denso. IP. Tejido conectivo denso. IQ. Tejido conectivo denso. IR. Tejido conectivo denso. IS. Tejido conectivo denso. IT. Tejido conectivo denso. IU. Tejido conectivo denso. IV. Tejido conectivo denso. IW. Tejido conectivo denso. IX. Tejido conectivo denso. IY. Tejido conectivo denso. IZ. Tejido conectivo denso. JA. Tejido conectivo denso. JB. Tejido conectivo denso. JC. Tejido conectivo denso. JD. Tejido conectivo denso. JE. Tejido conectivo denso. JF. Tejido conectivo denso. JG. Tejido conectivo denso. JH. Tejido conectivo denso. JI. Tejido conectivo denso. JJ. Tejido conectivo denso. JK. Tejido conectivo denso. JL. Tejido conectivo denso. JM. Tejido conectivo denso. JN. Tejido conectivo denso. JO. Tejido conectivo denso. JP. Tejido conectivo denso. JQ. Tejido conectivo denso. JR. Tejido conectivo denso. JS. Tejido conectivo denso. JT. Tejido conectivo denso. JU. Tejido conectivo denso. JV. Tejido conectivo denso. JW. Tejido conectivo denso. JX. Tejido conectivo denso. JY. Tejido conectivo denso. JZ. Tejido conectivo denso. KA. Tejido conectivo denso. KB. Tejido conectivo denso. KC. Tejido conectivo denso. KD. Tejido conectivo denso. KE. Tejido conectivo denso. KF. Tejido conectivo denso. KG. Tejido conectivo denso. KH. Tejido conectivo denso. KI. Tejido conectivo denso. KJ. Tejido conectivo denso. KL. Tejido conectivo denso. KM. Tejido conectivo denso. KN. Tejido conectivo denso. KO. Tejido conectivo denso. KP. Tejido conectivo denso. KQ. Tejido conectivo denso. KR. Tejido conectivo denso. KS. Tejido conectivo denso. KT. Tejido conectivo denso. KU. Tejido conectivo denso. KV. Tejido conectivo denso. KW. Tejido conectivo denso. KX. Tejido conectivo denso. KY. Tejido conectivo denso. KZ. Tejido conectivo denso. LA. Tejido conectivo denso. LB. Tejido conectivo denso. LC. Tejido conectivo denso. LD. Tejido conectivo denso. LE. Tejido conectivo denso. LF. Tejido conectivo denso. LG. Tejido conectivo denso. LH. Tejido conectivo denso. LI. Tejido conectivo denso. LJ. Tejido conectivo denso. LK. Tejido conectivo denso. LL. Tejido conectivo denso. LM. Tejido conectivo denso. LN. Tejido conectivo denso. LO. Tejido conectivo denso. LP. Tejido conectivo denso. LQ. Tejido conectivo denso. LR. Tejido conectivo denso. LS. Tejido conectivo denso. LT. Tejido conectivo denso. LU. Tejido conectivo denso. LV. Tejido conectivo denso. LW. Tejido conectivo denso. LX. Tejido conectivo denso. LY. Tejido conectivo denso. LZ. Tejido conectivo denso. MA. Tejido conectivo denso. MB. Tejido conectivo denso. MC. Tejido conectivo denso. MD. Tejido conectivo denso. ME. Tejido conectivo denso. MF. Tejido conectivo denso. MG. Tejido conectivo denso. MH. Tejido conectivo denso. MI. Tejido conectivo denso. MJ. Tejido conectivo denso. MK. Tejido conectivo denso. ML. Tejido conectivo denso. MM. Tejido conectivo denso. MN. Tejido conectivo denso. MO. Tejido conectivo denso. MP. Tejido conectivo denso. MQ. Tejido conectivo denso. MR. Tejido conectivo denso. MS. Tejido conectivo denso. MT. Tejido conectivo denso. MU. Tejido conectivo denso. MV. Tejido conectivo denso. MW. Tejido conectivo denso. MX. Tejido conectivo denso. MY. Tejido conectivo denso. MZ. Tejido conectivo denso. NA. Tejido conectivo denso. NB. Tejido conectivo denso. NC. Tejido conectivo denso. ND. Tejido conectivo denso. NE. Tejido conectivo denso. NF. Tejido conectivo denso. NG. Tejido conectivo denso. NH. Tejido conectivo denso. NI. Tejido conectivo denso. NJ. Tejido conectivo denso. NK. Tejido conectivo denso. NL. Tejido conectivo denso. NM. Tejido conectivo denso. NN. Tejido conectivo denso. NO. Tejido conectivo denso. NP. Tejido conectivo denso. NQ. Tejido conectivo denso. NR. Tejido conectivo denso. NS. Tejido conectivo denso. NT. Tejido conectivo denso. NU. Tejido conectivo denso. NV. Tejido conectivo denso. NW. Tejido conectivo denso. NX. Tejido conectivo denso. NY. Tejido conectivo denso. NZ. Tejido conectivo denso. OA. Tejido conectivo denso. OB. Tejido conectivo denso. OC. Tejido conectivo denso. OD. Tejido conectivo denso. OE. Tejido conectivo denso. OF. Tejido conectivo denso. OG. Tejido conectivo denso. OH. Tejido conectivo denso. OI. Tejido conectivo denso. OJ. Tejido conectivo denso. OK. Tejido conectivo denso. OL. Tejido conectivo denso. OM. Tejido conectivo denso. ON. Tejido conectivo denso. OO. Tejido conectivo denso. OP. Tejido conectivo denso. OQ. Tejido conectivo denso. OR. Tejido conectivo denso. OS. Tejido conectivo denso. OT. Tejido conectivo denso. OU. Tejido conectivo denso. OV. Tejido conectivo denso. OW. Tejido conectivo denso. OX. Tejido conectivo denso. OY. Tejido conectivo denso. OZ. Tejido conectivo denso. PA. Tejido conectivo denso. PB. Tejido conectivo denso. PC. Tejido conectivo denso. PD. Tejido conectivo denso. PE. Tejido conectivo denso. PF. Tejido conectivo denso. PG. Tejido conectivo denso. PH. Tejido conectivo denso. PI. Tejido conectivo denso. PJ. Tejido conectivo denso. PK. Tejido conectivo denso. PL. Tejido conectivo denso. PM. Tejido conectivo denso. PN. Tejido conectivo denso. PO. Tejido conectivo denso. PP. Tejido conectivo denso. PQ. Tejido conectivo denso. PR. Tejido conectivo denso. PS. Tejido conectivo denso. PT. Tejido conectivo denso. PU. Tejido conectivo denso. PV. Tejido conectivo denso. PW. Tejido conectivo denso. PX. Tejido conectivo denso. PY. Tejido conectivo denso. PZ. Tejido conectivo denso. QA. Tejido conectivo denso. QB. Tejido conectivo denso. QC. Tejido conectivo denso. QD. Tejido conectivo denso. QE. Tejido conectivo denso. QF. Tejido conectivo denso. QG. Tejido conectivo denso. QH. Tejido conectivo denso. QI. Tejido conectivo denso. QJ. Tejido conectivo denso. QK. Tejido conectivo denso. QL. Tejido conectivo denso. QM. Tejido conectivo denso. QN. Tejido conectivo denso. QO. Tejido conectivo denso. QP. Tejido conectivo denso. QQ. Tejido conectivo denso. QR. Tejido conectivo denso. QS. Tejido conectivo denso. QT. Tejido conectivo denso. QU. Tejido conectivo denso. QV. Tejido conectivo denso. QW. Tejido conectivo denso. QX. Tejido conectivo denso. QY. Tejido conectivo denso. QZ. Tejido conectivo denso. RA. Tejido conectivo denso. RB. Tejido conectivo denso. RC. Tejido conectivo denso. RD. Tejido conectivo denso. RE. Tejido conectivo denso. RF. Tejido conectivo denso. RG. Tejido conectivo denso. RH. Tejido conectivo denso. RI. Tejido conectivo denso. RJ. Tejido conectivo denso. RK. Tejido conectivo denso. RL. Tejido conectivo denso. RM. Tejido conectivo denso. RN. Tejido conectivo denso. RO. Tejido conectivo denso. RP. Tejido conectivo denso. RQ. Tejido conectivo denso. RR. Tejido conectivo denso. RS. Tejido conectivo denso. RT. Tejido conectivo denso. RU. Tejido conectivo denso. RV. Tejido conectivo denso. RW. Tejido conectivo denso. RX. Tejido conectivo denso. RY. Tejido conectivo denso. RZ. Tejido conectivo denso. SA. Tejido conectivo denso. SB. Tejido conectivo denso. SC. Tejido conectivo denso. SD. Tejido conectivo denso. SE. Tejido conectivo denso. SF. Tejido conectivo denso. SG. Tejido conectivo denso. SH. Tejido conectivo denso. SI. Tejido conectivo denso. SJ. Tejido conectivo denso. SK. Tejido conectivo denso. SL. Tejido conectivo denso. SM. Tejido conectivo denso. SN. Tejido conectivo denso. SO. Tejido conectivo denso. SP. Tejido conectivo denso. SQ. Tejido conectivo denso. SR. Tejido conectivo denso. SS. Tejido conectivo denso. ST. Tejido conectivo denso. SU. Tejido conectivo denso. SV. Tejido conectivo denso. SW. Tejido conectivo denso. SX. Tejido conectivo denso. SY. Tejido conectivo denso. SZ. Tejido conectivo denso. TA. Tejido conectivo denso. TB. Tejido conectivo denso. TC. Tejido conectivo denso. TD. Tejido conectivo denso. TE. Tejido conectivo denso. TF. Tejido conectivo denso. TG. Tejido conectivo denso. TH. Tejido conectivo denso. TI. Tejido conectivo denso. TJ. Tejido conectivo denso. TK. Tejido conectivo denso. TL. Tejido conectivo denso. TM. Tejido conectivo denso. TN. Tejido conectivo denso. TO. Tejido conectivo denso. TP. Tejido conectivo denso. TQ. Tejido conectivo denso. TR. Tejido conectivo denso. TS. Tejido conectivo denso. TT. Tejido conectivo denso. TU. Tejido conectivo denso. TV. Tejido conectivo denso. TW. Tejido conectivo denso. TX. Tejido conectivo denso. TY. Tejido conectivo denso. TZ. Tejido conectivo denso. UA. Tejido conectivo denso. UB. Tejido conectivo denso. UC. Tejido conectivo denso. UD. Tejido conectivo denso. UE. Tejido conectivo denso. UF. Tejido conectivo denso. UG. Tejido conectivo denso. UH. Tejido conectivo denso. UI. Tejido conectivo denso. UJ. Tejido conectivo denso. UK. Tejido conectivo denso. UL. Tejido conectivo denso. UM. Tejido conectivo denso. UN. Tejido conectivo denso. UO. Tejido conectivo denso. UP. Tejido conectivo denso. UQ. Tejido conectivo denso. UR. Tejido conectivo denso. US. Tejido conectivo denso. UT. Tejido conectivo denso. UU. Tejido conectivo denso. UV. Tejido conectivo denso. UW. Tejido conectivo denso. UX. Tejido conectivo denso. UY. Tejido conectivo denso. UZ. Tejido conectivo denso. VA. Tejido conectivo denso. VB. Tejido conectivo denso. VC. Tejido conectivo denso. VD. Tejido conectivo denso. VE. Tejido conectivo denso. VF. Tejido conectivo denso. VG. Tejido conectivo denso. VH. Tejido conectivo denso. VI. Tejido conectivo denso. VJ. Tejido conectivo denso. VK. Tejido conectivo denso. VL. Tejido conectivo denso. VM. Tejido conectivo denso. VN. Tejido conectivo denso. VO. Tejido conectivo denso. VP. Tejido conectivo denso. VQ. Tejido conectivo denso. VR. Tejido conectivo denso. VS. Tejido conectivo denso. VT. Tejido conectivo denso. VU. Tejido conectivo denso. VV. Tejido conectivo denso. VW. Tejido conectivo denso. VX. Tejido conectivo denso. VY. Tejido conectivo denso. VZ. Tejido conectivo denso. WA. Tejido conectivo denso. WB. Tejido conectivo denso. WC. Tejido conectivo denso. WD. Tejido conectivo denso. WE. Tejido conectivo denso. WF. Tejido conectivo denso. WG. Tejido conectivo denso. WH. Tejido conectivo denso. WI. Tejido conectivo denso. WJ. Tejido conectivo denso. WK. Tejido conectivo denso. WL. Tejido conectivo denso. WM. Tejido conectivo denso. WN. Tejido conectivo denso. WO. Tejido conectivo denso. WP. Tejido conectivo denso. WQ. Tejido conectivo denso. WR. Tejido conectivo denso. WS. Tejido conectivo denso. WT. Tejido conectivo denso. WU. Tejido conectivo denso. WV. Tejido conectivo denso. WW. Tejido conectivo denso. WX. Tejido conectivo denso. WY. Tejido conectivo denso. WZ. Tejido conectivo denso. XA. Tejido conectivo denso. XB. Tejido conectivo denso. XC. Tejido conectivo denso. XD. Tejido conectivo denso. XE. Tejido conectivo denso. XF. Tejido conectivo denso. XG. Tejido conectivo denso. XH. Tejido conectivo denso. XI. Tejido conectivo denso. XJ. Tejido conectivo denso. XK. Tejido conectivo denso. XL. Tejido conectivo denso. XM. Tejido conectivo denso. XN. Tejido conectivo denso. XO. Tejido conectivo denso. XP. Tejido conectivo denso. XQ. Tejido conectivo denso. XR. Tejido conectivo denso. XS. Tejido conectivo denso. XT. Tejido conectivo denso. XU. Tejido conectivo denso. XV. Tejido conectivo denso. XW. Tejido conectivo denso. XX. Tejido conectivo denso. XY. Tejido conectivo denso. XZ. Tejido conectivo denso. YA. Tejido conectivo denso. YB. Tejido conectivo denso. YC. Tejido conectivo denso. YD. Tejido conectivo denso. YE. Tejido conectivo denso. YF. Tejido conectivo denso. YG. Tejido conectivo denso. YH. Tejido conectivo denso. YI. Tejido conectivo denso. YJ. Tejido conectivo denso. YK. Tejido conectivo denso. YL. Tejido conectivo denso. YM. Tejido conectivo denso. YN. Tejido conectivo denso. YO. Tejido conectivo denso. YP. Tejido conectivo denso. YQ. Tejido conectivo denso. YR. Tejido conectivo denso. YS. Tejido conectivo denso. YT. Tejido conectivo denso. YU. Tejido conectivo denso. YV. Tejido conectivo denso. YW. Tejido conectivo denso. YX. Tejido conectivo denso. YZ. Tejido conectivo denso. ZA. Tejido conectivo denso. ZB. Tejido conectivo denso. ZC. Tejido conectivo denso. ZD. Tejido conectivo denso. ZE. Tejido conectivo denso. ZF. Tejido conectivo denso. ZG. Tejido conectivo denso. ZH. Tejido conectivo denso. ZI. Tejido conectivo denso. ZJ. Tejido conectivo denso. ZK. Tejido conectivo denso. ZL. Tejido conectivo denso. ZM. Tejido conectivo denso. ZN. Tejido conectivo denso. ZO. Tejido conectivo denso. ZP. Tejido conectivo denso. ZQ. Tejido conectivo denso. ZR. Tejido conectivo denso. ZS. Tejido conectivo denso. ZT. Tejido conectivo denso. ZU. Tejido conectivo denso. ZV. Tejido conectivo denso. ZW. Tejido conectivo denso. ZX. Tejido conectivo denso. ZY. Tejido conectivo denso. ZZ. Tejido conectivo denso.

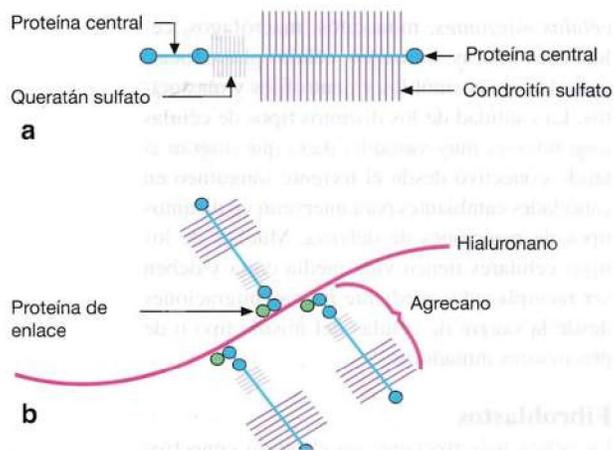


Fig. 8-12. Dibujo esquemático que muestra **a**, la estructura propuesta para un proteoglicano (agrecano) y **b**, una aglomeración de proteoglicanos. (Según Rosenberg).

GAG ligados puede variar de uno (decorina) hasta 200 (agrecano) (Fig. 8-12a). Los proteoglicanos se caracterizan por numerosas cargas negativas (debido a los grupos carboxilo y sulfato de los GAG). Las muchas cargas negativas fijan cationes tales como Na^+ , K^+ y Ca^{++} , además de *grandes cantidades de agua*.

Las **aglomeraciones de proteoglicano** tienen aspecto de "limpiapiipas" y se forman por fijación de los proteoglicanos a hialuronano por un extremo de la proteína central por acción de una proteína de enlace (Fig. 8-12b). Las aglomeraciones de proteoglicano pueden ser inmensas, con peso molecular de hasta 200 millones. El hialuronano sólo representa alrededor del 1%.

Las *características histológicas tintoriales de los proteoglicanos* están determinadas por su composición química. Como se mencionó, los proteoglicanos se extraen en los preparados histológicos comunes, pero el alto contenido de condroitín sulfato en la matriz amorfa del cartílago se tiñe claramente de azul violeta con hematoxilina y muestra metacromasia intensa con azul de toluidina (véase el Capítulo 2, pág. 51). En los cortes por congelación, también pueden teñirse los GAG de tejido conectivo común, por ejemplo, con azul alciano.

La *importancia biológica de la matriz amorfa* está condicionada, por ejemplo, por la fijación de los proteoglicanos y hialuronanos a gran cantidad de agua, lo cual les confiere la característica viscosa y semilíquida. El agua ligada actúa como medio de difusión de sustancias de bajo peso molecular, gases, iones y moléculas pequeñas, que pasan con facilidad. En cambio, las moléculas más grandes tienen movilidad reducida, lo cual cumple una importante función biológica al impedir la diseminación de los microorganismos invasores.

Los proteoglicanos tienen varias otras funciones, dado que pueden fijar y así regular la función de diversas sustancias, entre ellas moléculas de

señal y enzimas. Por ejemplo, la **decorina** puede fijar el factor de crecimiento TGF- β (factor de crecimiento transformador beta) y así regular su actividad. Además, la decorina desempeña un papel importante en la formación de fibrillas de colágeno.

La consistencia elástica firme del cartílago se debe a la interacción entre el **agrecano** y el colágeno. La capacidad de los complejos de agrecano para fijar grandes cantidades de agua confiere una presión osmótica, por lo que la matriz amorfa aumenta de volumen. Las fibras colágenas se estiran e impiden que el cartílago se expanda más. Este mecanismo permite que el cartílago recupere su espesor original, después de haber sido comprimido.

La gran viscosidad del **hialuronano** tiene importancia para la función lubricante del líquido sinovial de las articulaciones (véase el Capítulo 12). Esta función lubricante posiblemente también sea importante en el tejido conectivo, cuando se mueven las fibras colágenas ubicadas en sentido longitudinal, muy cerca una de otra, como ocurre en los tendones. Además, la viscosidad de los proteoglicanos y del hialuronano contribuye a la elasticidad y la resistencia a la compresión del tejido conectivo laxo.

Glucoproteínas multiadhesivas

En el tejido conectivo se encuentran distintos tipos de glucoproteínas multiadhesivas, cuya función, entre otras, es la de contribuir al anclaje de los epitelios a la matriz extracelular y de formar parte de las láminas basales.

La **fibronectina** es una glucoproteína que adopta diferentes formas. Se encuentra en la matriz extracelular como fibrillas insolubles y en la sangre y otros líquidos tisulares como forma soluble. La fibronectina es un dímero unido mediante enlaces disulfuro y tiene sitios de unión para colágeno, heparina/heparán sulfato, fibrina (que interviene en la coagulación de la sangre; véase el Capítulo 10) e integrinas (un grupo de receptores en la superficie celular; véase también el Capítulo 6, pág. 174). La capacidad de la fibronectina para unirse a las superficies celulares (a las integrinas) y al colágeno de la matriz extracelular le permite retener células dentro de la matriz. Respecto de la coagulación sanguínea, la fibronectina fija las plaquetas a la fibrina (véase cap. 10). La fibronectina de la sangre circulante es sintetizada por los hepatocitos y las células endoteliales (las células que recubren la superficie interna de los vasos).

La **laminina** es otra glucoproteína multiadhesiva. Posee una estructura en forma de cruz y contribuye a la unión de los demás componentes de la lámina basal, donde se encuentra en su mayor parte (véase el Capítulo 6, pág. 178). La

laminina posee sitios de unión para colágeno tipo IV (que solo se encuentra en la lámina basal), para entactina (nidógeno) e integrinas (véase el Capítulo 6, pág. 174). Al igual que la fibronectina, también existen varias isoformas de laminina.

La **entactina** (también denominada **nidógeno**) forma parte de la lámina basal, como la laminina; se cree que une a la laminina con el colágeno tipo IV.

La **tenascina** está compuesta por 6 subunidades, que se irradian desde un centro de unión como los ejes de una rueda. La tenascina sólo se encuentra en escasa cantidad en los adultos, pero se cree que es muy importante para la orientación de las migraciones celulares y el crecimiento de los axones (prolongaciones nerviosas) en los tejidos embrionarios.

Células

En el tejido conectivo existen diversos tipos celulares. Algunos de ellos son exclusivos del tejido conectivo, mientras que otros son células sanguíneas que también pueden aparecer como componentes normales del tejido conectivo. A continuación se verán en detalle los tipos celulares especiales del tejido conectivo, mientras que sólo se estudiarán brevemente los demás, que se analizarán con mayor detalle en el Capítulo 10.

Todos los distintos tipos celulares del tejido conectivo pueden dividirse en dos categorías: las *células fijas*, fibroblastos, células reticulares, células mesenquimáticas y adipocitos, y las



Fig. 8-13. Imagen al microscopio óptico de **fibroblastos** en el tejido conectivo denso de la glándula mamaria. Sólo se ven los núcleos, rodeados de haces densos de fibras colágenas. Corte coloreado con hematoxilina-eosina. $\times 440$. Barra: 20 μm .

células migrantes, monocitos, macrófagos, células dendríticas, linfocitos, células plasmáticas, granulocitos eosinófilos y neutrófilos y mastocitos. La cantidad de los distintos tipos de células migrantes es muy variable, dado que migran al tejido conectivo desde el torrente sanguíneo en cantidades cambiantes para intervenir en distintos tipos de reacciones de defensa. Muchos de los tipos celulares tienen vida media corta y deben ser reemplazados mediante nuevas migraciones desde la sangre de células del mismo tipo o de precursores inmaduros.

Fibroblastos

La célula más frecuente en el tejido conectivo es el fibroblasto, la "verdadera célula del tejido conectivo". En los cortes teñidos con H-E, se distinguen como células bastante grandes, aplanadas o ahusadas, con finas prolongaciones (véase la Fig. 8-1). El citoplasma es eosinófilo, pero a menudo se tiñe con tan poca intensidad que apenas puede identificarse en estos cortes. Por lo tanto, en general sólo se ve el núcleo oval, a veces algo achatado, que contiene un nucléolo o dos y escasa cromatina muy granulada (Fig. 8-13).

Con el microscopio electrónico, se observa escaso RER y un pequeño aparato de Golgi. Estos fibroblastos no son activos (Fig. 8-14). Si

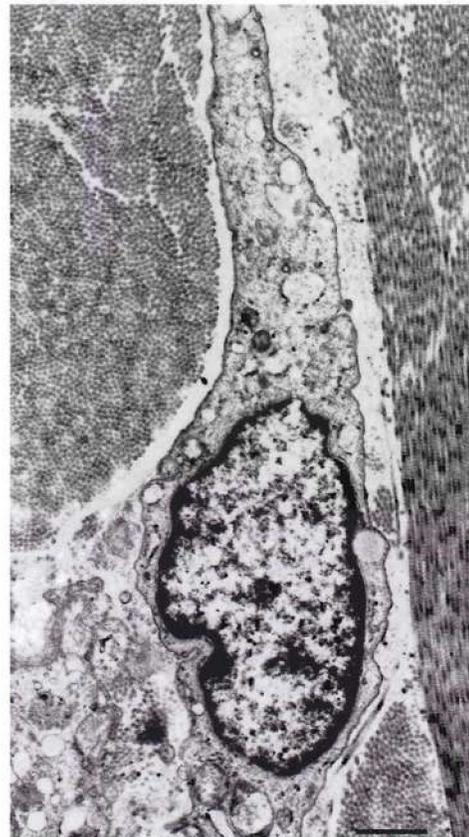


Fig. 8-14. Imagen captada con microscopio electrónico de un **fibroblasto** en el tejido conectivo denso de la dermis. $\times 10.000$. Barra: 1 μm . (Cedida por F. Bierring).

se estimulan, por ejemplo por cicatrización de heridas, el citoplasma aumenta en cantidad, se hace más basófilo y, con el microscopio electrónico, se distinguen muchas cisternas de RER y un complejo de Golgi bien desarrollado. El fibroblasto adquiere entonces el aspecto de una célula secretora activa, ocupada en la síntesis y la secreción de componentes extracelulares. En la cicatrización, algunos fibroblastos contienen miofibrillas y se denominan entonces **miofibroblastos**, dado que adquieren cierta similitud con las células musculares. Los miofibroblastos pueden contraerse y tienen importancia en la contracción de la herida, además de producir componentes de la matriz.

Células reticulares

Estas células se encuentran en el tejido y los órganos linfoides, donde se relacionan con la red de las fibras reticulares. Las células reticulares tienen forma de estrella y generan una red celular (Fig. 8-15). Los núcleos son grandes, ovals y claros, y el citoplasma es abundante y algo basófilo. Las células reticulares se asemejan a los fibroblastos y posiblemente sean un tipo de ellos. Su función principal consiste en producir las fibras reticulares.

Células mesenquimáticas

El **mesénquima** es el tejido primitivo del feto que deriva del mesodermo y que contiene células poco diferenciadas, denominadas **células mesenquimáticas** (Fig. 8-16). Sintetizan matriz

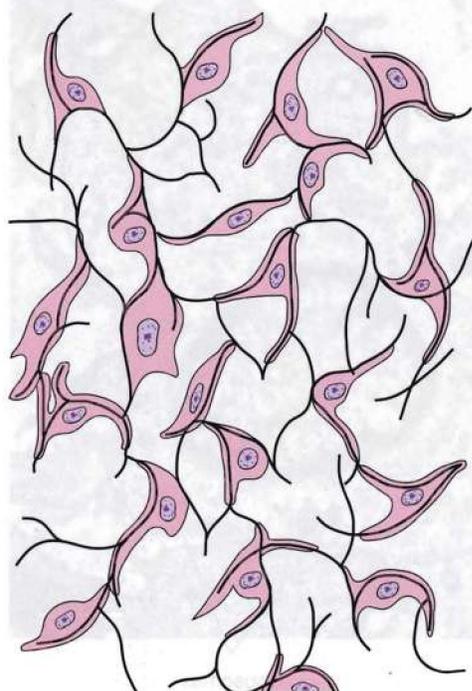


Fig. 8-15. Dibujo esquemático de **células reticulares**. Las células forman un retículo celular que rodea la red de fibras reticulares.

extracelular en el feto del mismo modo que los fibroblastos lo hacen durante el resto de la vida, y se diferencian a fibroblastos. Las células del tejido conectivo que no se desarrollan a partir de células mesenquimáticas migran al tejido conectivo desde la médula ósea y el tejido linfóide.

Al parecer, también después del nacimiento existe un fondo común de células mesenquimáticas que permanecen relativamente indiferenciadas durante toda la vida. Son más pequeñas que los fibroblastos, pero difíciles de distinguir en los cortes histológicos. En forma característica se encuentran alrededor de los vasos, por lo que se denominan **células perivasculares**. Como son capaces de diferenciarse a células de músculo liso con formación de vasos sanguíneos, por ejemplo en casos de cicatrización, se cree que algunas de estas células perivasculares tienen características mesenquimáticas, con especial potencial de desarrollo.

Adipocitos

En el tejido conectivo laxo aparecen adipocitos, a menudo cerca de los vasos pequeños, con función de almacenar triglicéridos (descritos con mayor detalle en el Capítulo 9).

Cada adipocito está rodeado por una fina red de fibras reticulares. En algunos casos, los adipocitos son el componente principal del tejido, que pasa a denominarse tejido adiposo.

Monocitos y macrófagos

Los **macrófagos** tienen gran capacidad de fagocitosis y desempeñan un papel muy importante

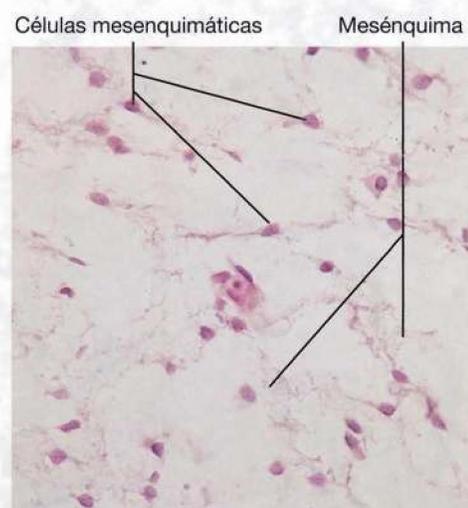


Fig. 8-16. Imagen al microscopio óptico del **mesénquima** en un feto humano. Las **células mesenquimáticas** presentan delgadas prolongaciones y forman un retículo celular bastante compacto. Tinción con hematoxilina-eosina. $\times 275$. Barra: 20 μm .

en el sistema de defensa del organismo contra partículas extrañas, en especial microorganismos. Se generan a partir de los **monocitos** (representan alrededor del 5% de los leucocitos; véase el Capítulo 10, pág. 239), que ingresan en el tejido conectivo y se diferencian con rapidez a macrófagos. Así, siempre hay una transformación bastante constante (estado estable) de macrófagos, que viven un promedio de unos dos meses. En condiciones normales, es decir, ausencia de inflamación en el organismo, se encuentran en un estado de reposo relativo, el de *macrófagos fijos* o *macrófagos libres*, que frente a una inflamación o una reacción inmunitaria pasa al de *macrófagos activados*.

Por lo general, los **macrófagos fijos** son los más abundantes y se ven como células ahusadas o con forma de estrella, que se extienden a lo largo de las fibras colágenas (véase la Fig. 8-1). Pueden ser tan numerosos como los fibroblastos, a los que suelen parecerse. Pero los núcleos son algo más pequeños y oscuros, con mayor cantidad de cromatina condensada, y pueden diferenciarse mediante métodos inmunohistoquímicos.

Los **macrófagos libres** son células más redondeadas y más grandes, con un diámetro de 15-20 μm . El citoplasma más abundante de los macrófagos libres contiene mayor cantidad de vesículas y gránulos; con el microscopio electrónico, se distinguen numerosos lisosomas y cuerpos residuales (Fig. 8-17). Esto se debe a la

gran tendencia fagocítica de los macrófagos, con captación de partículas compactas por endocitosis (véase el Capítulo 3, pág. 90).

Los macrófagos libres avanzan con movimientos ameboides dentro del tejido conectivo. El patrón de movimiento aparentemente aleatorio de los macrófagos puede ser dirigido hacia determinado sitio, donde por ejemplo ha ingresado un microorganismo infeccioso. Esta atracción se denomina **quimiotaxis** (gr. *taxis*, disposición ordenada) y puede ser desencadenado por numerosas sustancias relacionadas con la inflamación.

Los macrófagos libres y fijos no activados antes descritos también se denominan **macrófagos residentes** y representan un grupo heterogéneo que aparece en distintos tejidos con aspecto y función variables, como adaptación a la localización individual. Este tipo de macrófagos constitutivos presentes se encuentran en casi todos los órganos de la economía, pero son especialmente numerosos cerca de las potenciales puertas de entrada de microorganismos invasores, donde constituyen parte de la primera línea defensiva del organismo. Son los macrófagos fijos y libres de la piel y las mucosas (se observa una cantidad muy abundante en la mucosa intestinal) además de los numerosos macrófagos del bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea. Algunos macrófagos recibieron denominaciones especiales, como las **células de**

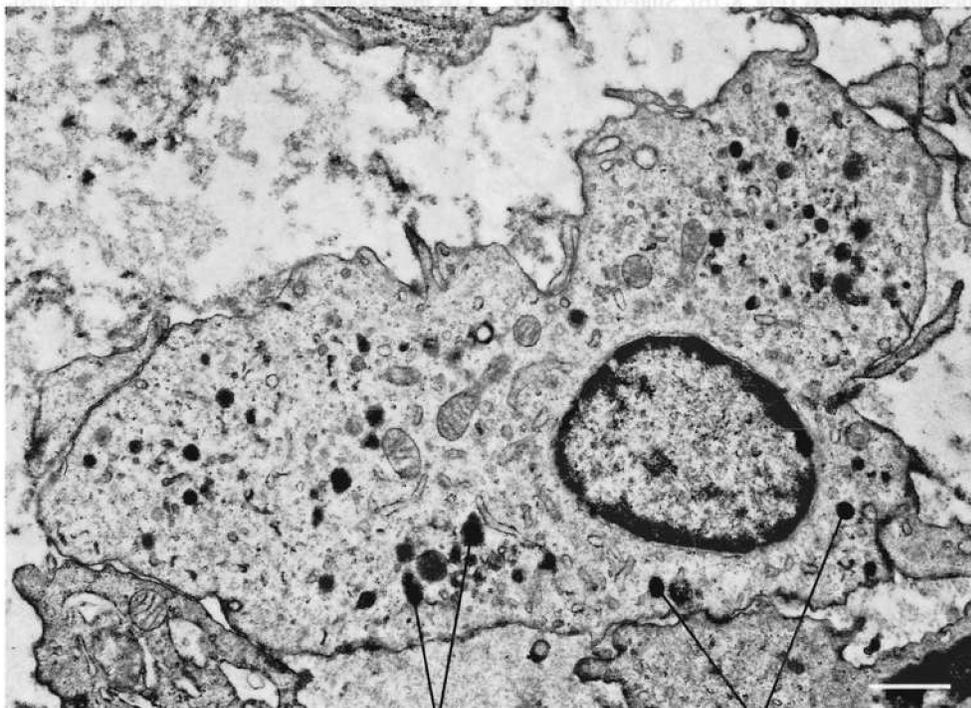


Fig. 8-17. Imagen de un **macrófago** del tejido conectivo laxo captada con microscopio electrónico. Se observan numerosos lisosomas en el citoplasma. $\times 11.500$. Barra 1 μm . (Cedida por S. Bohman).

Kupffer en el hígado, los **macrófagos alveolares** en los pulmones y la **microglia** en el sistema nervioso central. Estas células tienen en común el origen en los monocitos, la gran capacidad de fagocitosis y la presencia de determinados receptores o marcadores de superficie (véase el Capítulo 16).

La *función de los macrófagos residentes* es la fagocitosis activa de microorganismos, células dañadas o muertas, restos celulares y partículas extrañas inanimadas. En otras palabras, son una especie de “células recolectoras de basura”. Así, los macrófagos de los pulmones fagocitan las partículas de carbón del humo inhalado (Fig. 8-19), mientras que los de los ganglios linfáticos eliminan las partículas transportadas por la linfa. En el hígado y el bazo, los macrófagos eliminan las partículas transportadas por la sangre, entre ellas, bacterias que ingresaron por el tubo digestivo. Además, los macrófagos fagocitan los eritrocitos “viejos” o dañados, sobre todo en el bazo. Al igual que los macrófagos, los granulocitos neutrófilos tienen gran capacidad de fagocitosis y, en conjunto, ambos se denominan “**fagocitos profesionales**”, a diferencia de todas las demás células del organismo, que carecen de capacidad de fagocitosis y por lo tanto no desempeñan ningún papel de importancia en la lucha fagocítica directa contra los microorganismos. A diferencia de los granulocitos neutrófilos, los macrófagos tienen capacidad para fagocitar partículas muy grandes, incluso protozoarios enteros. La fagocitosis de las partículas, por ejemplo bacterias, se acelera notablemente si han sido sometidas antes a opsonización, es decir, si han sido recubiertas por moléculas de anticuerpo o de factor C3 del complemento, tras lo cual los receptores de Fc o de C3 en la superficie del macrófago activan la fagocitosis (véase el Capítulo 16, pág. 390). Una vez con-

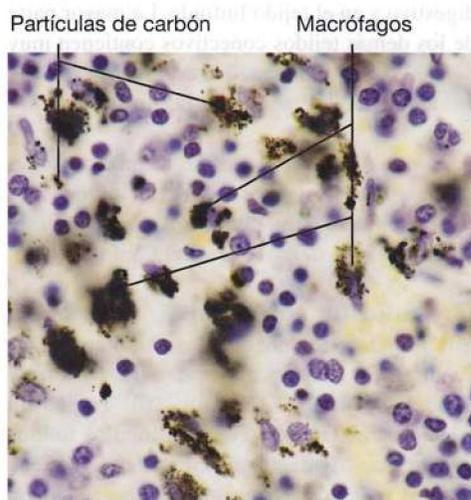


Fig. 8-18. Imagen al microscopio óptico de **macrófagos** de un nódulo linfático bronquial. Se observa que los macrófagos están llenos de partículas de carbón fagocitadas. Tinción con hematoxilina-eosina. $\times 540$. Barra: 20 μm .

cluida la fagocitosis, el fagosoma formado se fusiona con los lisosomas primarios, se degrada el material captado y, por lo general, se matan las bacterias. Por último, se elimina el material no antigénico (que suele ser la mayor parte del producto de degradación) por exocitosis hacia el espacio extracelular, mientras que el material antigénico se adosa a moléculas clase II del MHC (ing. *major histocompatibility complex*, complejo mayor de histocompatibilidad; véase el Capítulo 16).

Los macrófagos residentes comprenden una parte muy importante de la inmunidad innata, de característica inespecífica. Además, los macrófagos tienen un papel importante al actuar como células presentadoras de antígeno, con capacidad para activar los linfocitos Th (linfocitos T helper o cooperadores) y así desencadenar una respuesta inmunitaria específica (véase el Capítulo 16, inmunidades específica e inespecífica).

A menudo, los macrófagos se activan en relación con una respuesta inmunitaria, pero también pueden activarse debido al ingreso de partículas extrañas y a la inflamación desencadenada por el daño histórico sin una reacción inmunitaria ya iniciada. Los **macrófagos activados** aumentan en tamaño y crece el contenido de lisosomas. Esto incrementa la actividad de fagocitosis, la expresión de receptores de Fc en la superficie celular y la capacidad de eliminar microorganismos. Al mismo tiempo, aumenta la cantidad de macrófagos activados en el tejido por reclutamiento de monocitos desde el torrente sanguíneo.

Entre los *estímulos que activan los macrófagos*, pueden nombrarse la fagocitosis (que actúa como primer estímulo), componentes de la pared celular bacteriana, interferón gamma (uno de los estímulos más potentes secretados por los linfocitos Th activados) y mediadores de la inflamación. El interferón gamma es una **citocina**, un grupo de numerosas proteínas reguladoras de bajo peso molecular que son secretadas por linfocitos, monocitos y macrófagos, entre otras células, y que actúan como moléculas de señal, en especial en relación con las reacciones inflamatorias. El subgrupo más grande de citocinas comprende las **interleucinas (IL)**, denominadas así por su papel en la comunicación celular mediada por leucocitos. Por el momento, se conocen 35 IL, designadas IL-1 hasta IL-35. Otras citocinas importantes son los interferones (IFN alfa, beta y gamma) y los factores de necrosis tumoral (TNF alfa y beta). Las citocinas son muy potentes, incluso en concentraciones muy pequeñas, y actúan especialmente como mediadores locales, ya sea en forma autocrina o paracrina (véase el Capítulo 7, pág. 192); pero también pueden

actuar como hormonas verdaderas a través del torrente sanguíneo, por ejemplo, mediante la producción de fiebre, al actuar sobre el centro regulador de la temperatura en el hipotálamo. No está bien definido el límite entre citocinas, factores de crecimiento y hormonas verdaderas, pero los dos últimos no suelen incluirse entre las citocinas. Al igual que todas las demás moléculas de señal, las citocinas actúan sobre sus células diana por activación de receptores específicos para la citocina en cuestión (para las citocinas, siempre son receptores de superficie). Las principales células productoras de citocinas son los macrófagos y los linfocitos Th, por lo que las citocinas intervienen en las reacciones inflamatorias e inmunitarias.

Células dendríticas

Las células dendríticas representan un grupo celular relacionado con los monocitos y los macrófagos. Se desarrollan a partir de células madre mieloides y linfoides (véase el Capítulo 10), y directamente de monocitos en la inflamación. Su nombre se debe a que poseen gran cantidad de prolongaciones ramificadas, semejantes a las dendritas de las células nerviosas (véase el Capítulo 14). Son las *más importantes células presentadoras de antígenos* que incluyen, además de las **células dendríticas**, a los **macrófagos** y los **linfocitos B**, denominados en conjunto "**células presentadoras de antígenos profesionales**" (véase el Capítulo 16). Las células dendríticas se encuentran dispersas en el tejido conectivo de todos los órganos (salvo el SNC), donde recogen antígenos para después abandonar el tejido por las vías sanguínea o linfática y presentar los antígenos a los linfocitos de los tejidos linfoides. Las células dendríticas representan sólo una pequeña parte de las células del tejido conectivo; la mayor parte se encuentra en el tejido conectivo de las membranas mucosas, pero son imposibles de identificar sin el uso de métodos inmunohistoquímicos.

Linfocitos

Los linfocitos se encuentran también en el torrente sanguíneo y los tejidos linfoides (véanse los Capítulos 10 y 16) y son las células libres más pequeñas del tejido conectivo, con un diámetro aproximado de 7 μm . El núcleo es redondeado y muy basófilo, rodeado por un angosto borde de citoplasma basófilo (véase la Fig. 10-16, pág. 240). Los linfocitos tienen *movimiento activo*, pero no son fagocíticos.

Se encuentran en gran cantidad en los órganos linfoides y en las mucosas del tubo digestivo y de las vías aéreas, pero son escasos en otros tejidos conectivos. No obstante, su cantidad aumenta notablemente en las reacciones inmunológicas,

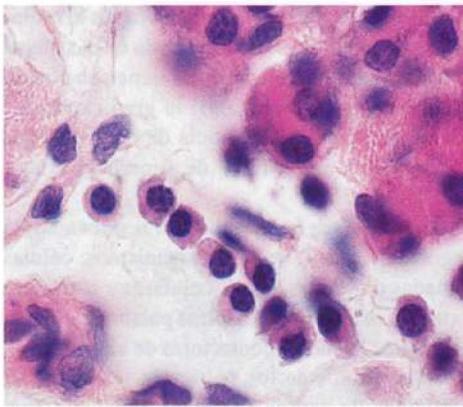


Fig. 8-19. Imagen al microscopio óptico de **células plasmáticas** en el tejido conectivo de una glándula salival. Corte teñido con hematoxilina-eosina. 600X. Barra: 20 μm .

dado que los linfocitos tienen *fundamental importancia para la respuesta inmunitaria del organismo*.

Células plasmáticas

Por lo general, las células plasmáticas son ovaladas y su diámetro varía entre 10-20 μm . El núcleo redondo u oval tiene localización excéntrica y contiene cúmulos gruesos de cromatina, muy coloreados, ubicados sobre todo en la periferia nuclear, sobre la cara interna del nucleolema (Fig. 8-19). Este *patrón de cromatina semejante a una esfera de reloj* es característico de las células plasmáticas. El citoplasma es abundante y suele presentar intensa coloración basófila. Sin embargo, se observa una pequeña zona pálida cerca del núcleo, que contiene el aparato de Golgi (imagen negativa del Golgi). Con el microscopio electrónico, se distingue un RER muy desarrollado y un complejo de Golgi grande (Fig. 8-20).

Las células plasmáticas se desplazan con lentitud y no tienen actividad fagocítica.

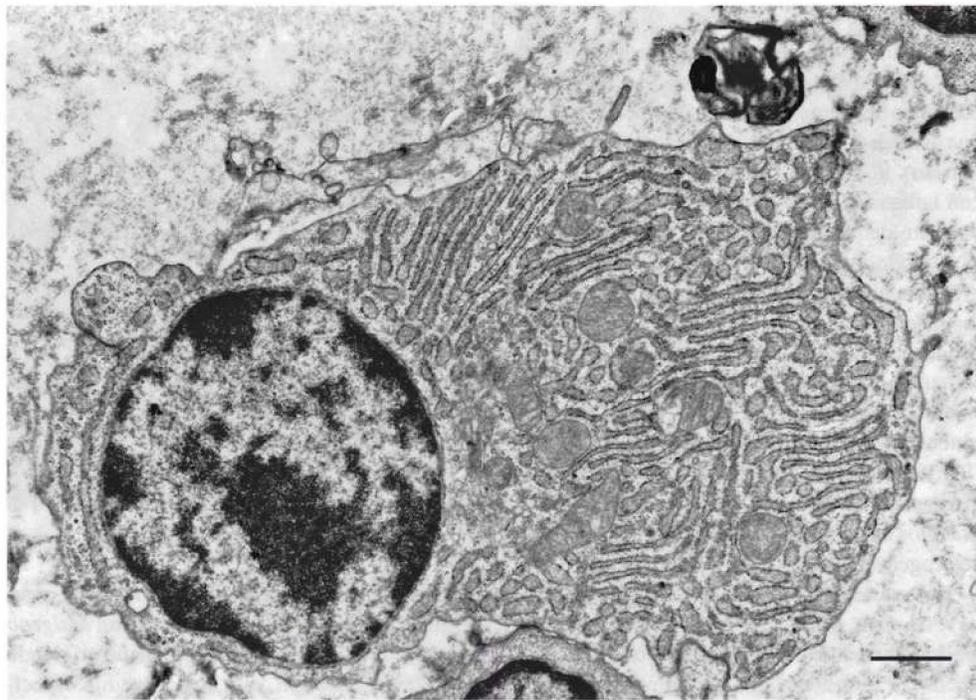
Las células plasmáticas, también llamadas plasmocitos, se encuentran en gran cantidad en el tejido conectivo de la lámina propia del tubo digestivo y en el tejido linfoide. La mayor parte de los demás tejidos conectivos contienen muy escasas células plasmáticas, pero la cantidad aumenta notablemente en las inflamaciones crónicas.

Las células plasmáticas se forman por *diferenciación de linfocitos B* en relación con una reacción inmunitaria. Los *plasmocitos sintetizan y secretan anticuerpos* (véase el Capítulo 16).

Granulocitos eosinófilos

Los granulocitos eosinófilos también se encuentran en la sangre y miden 12-15 μm de diámetro (véase el Capítulo 10). Tienen un núcleo característico, con dos lóbulos unidos por un fino filamento. El citoplasma contiene gruesos gránulos refringentes que se tiñen con

Fig. 8-20. Imagen de una **célula plasmática** del tejido conectivo laxo, captada con microscopio electrónico. Nótese el retículo endoplasmático rugoso muy desarrollado. Barra: 1µm. (Cedida por S. O. Bohman).



intensidad con colorantes ácidos, por ejemplo, la eosina (Fig. 8-21). Los granulocitos eosinófilos poseen *movilidad activa* y actividad fagocítica moderada. Al igual que los granulocitos basófilos que se mencionarán más adelante, contienen receptores de Fc que fijan los anticuerpos IgE a la membrana superficial, donde por contacto con los antígenos pertinentes inducen la exocitosis de los gránulos celulares.

Los granulocitos eosinófilos pueden pasar desde el torrente sanguíneo a los tejidos conectivos a través de los capilares sanguíneos y las vénulas. Es normal encontrarlos en cantidades moderadas en el tejido conectivo, pero son abundantes en

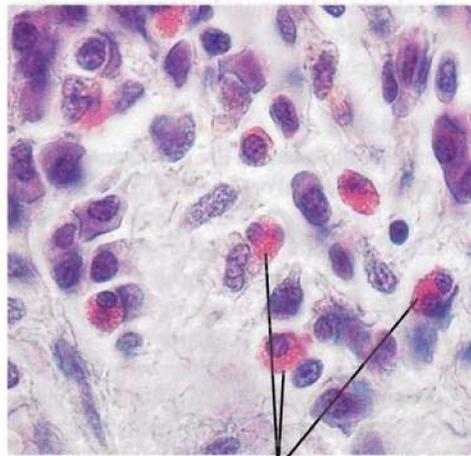


Fig. 8-21. Imagen al microscopio óptico de tejido conectivo laxo de la lámina propia del intestino delgado. Entre otras células, se ven numerosos **granulocitos eosinófilos**. Tinción con hematoxilina-eosina. ×660. Barra: 10 µm.

Granulocitos eosinófilos

la lámina propia del tubo digestivo y de las vías aéreas. En las patologías alérgicas, por ejemplo fiebre de heno o asma, aumenta la cantidad en la sangre y en los tejidos. Además, parece que su principal papel es la lucha contra parásitos como las triquinias, en cuyo caso las células liberan el contenido de los gránulos, que es tóxico para el parásito (véase el Capítulo 16).

Granulocitos neutrófilos

En condiciones normales, los granulocitos neutrófilos son muy escasos en el tejido conectivo, pero son numerosos en el torrente sanguíneo (véase el Capítulo 10). Frente a una reacción inflamatoria, migran hacia la zona inflamada a través de las paredes de los capilares y, en particular, de las vénulas poscapilares. Se visualizan como células grandes de 10-15 µm, con un núcleo dividido en lóbulos (3-5 lóbulos) unidos entre sí mediante finas hebras de cromatina (véase la Fig. 10-8, pág. 236). El citoplasma contiene numerosos gránulos, en parte grandes gránulos primarios azurófilos (se tiñen de rojo púrpura con los azules, colorantes básicos) y en parte pequeños gránulos secundarios o específicos, de coloración suave que apenas se distinguen con el microscopio óptico como pequeños "cops".

Los granulocitos neutrófilos tienen *movilidad activa* y la función de *fagocitosis* y *eliminación de microorganismos* como parte de la defensa contra las infecciones. Junto con los macrófagos, conforman los "*fagocitos profesionales*" del organismo.

Mastocitos

Estas células recibieron muy pronto el nombre de mastocitos o células cebadas porque el citoplasma está lleno de gránulos que, erróneamente, se creía que habían fagocitado (del alemán *mast*, bien nutrido). Son células grandes, a menudo ovales, con tamaño variable de 10-30 μm . El núcleo es bastante pequeño, redondeado y muy basófilo. A menudo está oculto por la gran cantidad de gránulos citoplasmáticos, que se disuelven con los fijadores acuosos pero que con los fijadores adecuados y colorantes básicos se tiñen intensamente. Con azul de toluidina, los gránulos son metacromáticos, dado que contienen el glucosaminoglucano muy sulfatado heparina (Fig. 8-22). Con el microscopio electrónico, se distingue un aparato de Golgi bien desarrollado y gránulos limitados por membrana con un interior heterogéneo.

Los mastocitos se forman durante la hematopoyesis en la médula ósea, a partir de la célula madre pluripotente (véase el Capítulo 10), y se liberan al torrente sanguíneo como células aún no totalmente diferenciadas para después pasar al tejido conectivo, donde completan la diferenciación. Los mastocitos tienen *muchos puntos de semejanza con los granulocitos basófilos de la sangre* (véase el Capítulo 10), pero se consideran una línea celular independiente. Tienen *movilidad activa* y se encuentran en la mayor parte de los tejidos conectivos, donde se concentran alrededor de los vasos de pequeño calibre. Se encuentran cantidades especialmente importantes de mastocitos en la piel y en las mucosas del tubo digestivo y las vías aéreas.

Los mastocitos *desempeñan un papel importante en la inflamación* y los gránulos contienen varios mediadores inflamatorios importantes, tales como **histamina** y **heparina**, además de **factor quimiotáctico para eosinófilos** y **factor quimiotáctico para neutrófilos**. Todas estas sustancias preformadas se liberan del mastocito por exocitosis, al ser estimulado. La heparina (nombre que se debe a que se demostró por primera vez en el hígado, hepar) es una sustancia con gran acción anticoagulante (impide la coagulación), mientras que la histamina tiene acción vasodilatadora, entre otras, y además aumenta la permeabilidad vascular. Los mastocitos son inducidos por muchos estímulos diferentes a liberar el contenido de los gránulos, entre ellos, los alérgenos. En la membrana superficial, los mastocitos tienen gran cantidad de receptores de Fc para moléculas de anticuerpo del tipo *inmunoglobulina E (IgE)*, a las que en consecuencia pueden fijar sobre su superficie (las inmunoglobulinas, incluso la IgE, son producidas por las células plasmáticas en relación con las reacciones inmunitarias; véase el



Fig. 8-22. Imagen al microscopio óptico de **mastocitos** en el tejido conectivo de la lengua. Los mastocitos se ven llenos de gránulos metacromáticos de color rojo violáceo. Corte incluido en plástico epon y teñido con azul de toluidina. $\times 660$. Barra: 10 μm .

Capítulo 16). Ante una nueva exposición del organismo a un **alérgeno** (un *alérgeno es un antígeno fijado por los anticuerpos IgE*) que ha originado la formación de IgE, el alérgeno se fija específicamente a la IgE unida a la superficie celular. Esto causa la desgranulación del mastocito, que desencadena la reacción alérgica, por ejemplo, **fiebre del heno, asma o shock anafiláctico**, en los casos más graves.

Aunque a menudo los mastocitos intervienen en trastornos alérgicos como consecuencia de una reacción demasiado intensa a la estimulación por un antígeno, cabe destacar que con sus reacciones normales desempeñan un *papel importante en la defensa contra las infecciones bacterianas*. Algunos de los mediadores liberados, por ejemplo el **factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)**, movilizan gran cantidad de granulocitos neutrófilos circulantes ante la aparición de determinadas bacterias que, por su sola presencia, pueden estimular a los mastocitos a la desgranulación. De este modo, los mastocitos constituyen un importante eslabón de la inmunidad innata inespecífica (véase el Capítulo 16), que no implica formación de anticuerpos.

Inflamación

Se denomina inflamación (lat. *inflammare*, encender) a la reacción del organismo vivo frente a una lesión de los tejidos, y es el principal mecanismo de defensa corporal. En principio, la inflamación es una reacción defensiva local, cuyo *objetivo es destruir o debilitar al agente causal, limitar la lesión del tejido y reconstruir* la estructura tisular original *mediante la regeneración (en lo posible) o la cicatrización*. La inflamación puede estar acompañada por reacciones sistémicas (es decir, de todo el organismo), por ejemplo, fiebre y leucocitosis (aumento de la cantidad de leuco-

Mastocitos y tipos de reacción alérgica

La desgranulación de los mastocitos tiene lugar poco después de la unión con el alérgeno para el cual están sensibilizadas las células, y desencadena la denominada reacción alérgica inmediata mediada por IgE (tipo I), que ocurre al cabo de 5-10 minutos de la estimulación con el alérgeno. La histamina liberada causa contracción del músculo liso, aumento de la secreción bronquial, dilatación de las arteriolas con la consiguiente disminución de la tensión arterial y aumento de la permeabilidad capilar y de las vénulas poscapilares, entre otros efectos. Los productos liberados por vaciamiento de los gránulos se denominan mediadores primarios, pero además, después de la desgranulación se produce una neosíntesis de mediadores secundarios, entre ellos, **PAF** (ing. *platelet activating factor*, factor activador de plaquetas), IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa, además de leucotrienos y prostaglandinas. Los efectos de estos últimos compuestos, en especial los leucotrienos, comienzan más tarde y son más pronunciados y prolongados. Son broncoconstrictores mucho más poderosos que la histamina y estimuladores notablemente más efectivos de la secreción mucosa bronquial y del aumento de la permeabilidad capilar que los mediadores primarios. Además, los mediadores liberados favorecen el reclutamiento de otros tipos celulares, entre ellos, granulocitos neutrófilos y eosinófilos, y monocitos, que contribuyen a producir la denominada **reacción tardía** o **retardada**, que aparece recién 4-8 horas después de la acción del alérgeno y es un estado inflamatorio más

prolongado. En especial intervienen numerosos granulocitos neutrófilos, que también tienen receptores para IgE y que son susceptibles de ser estimulados para producir la desgranulación y después sintetizar nuevos mediadores.

La reacción alérgica inmediata mediada por IgE se presenta de distintas maneras en diferentes órganos. Así, en las vías aéreas desencadena fiebre del heno y asma, mientras que en la piel causa urticaria. En el tubo digestivo puede causar dolor gástrico, náuseas, vómitos y diarrea. Además de estas reacciones locales, la desgranulación de los mastocitos (y al mismo tiempo de los granulocitos basófilos sanguíneos, que a grandes rasgos reaccionan igual y también poseen moléculas de IgE fijadas a la superficie celular) en grandes regiones del organismo causan **shock anafiláctico** (gr. *ana*, en lugar de; *fylixis*, protección) con intensa hipotensión, seguida eventualmente de pérdida del conocimiento y, en el peor de los casos, de muerte. Esta reacción alérgica generalizada puede presentarse, por ejemplo, después de la picadura de una abeja o de una avispa o de la inyección de penicilina en pacientes alérgicos a esa sustancia.

Como se mencionó, la estimulación de la desgranulación de los mastocitos también puede producirse a través de mecanismos no inmunológicos, y en este caso se presentan situaciones denominadas hiperreactividad no alérgica que, en ocasiones, se confunden con alergias verdaderas y son causadas, por ejemplo, por acción del calor o el frío muy intensos.

En esencia, la inflamatoria es una reacción del tejido conectivo donde juegan un papel central los leucocitos, sobre todo los granulocitos neutrófilos que, en condiciones normales, sólo se encuentran en muy escaso número en ese tejido. La lesión tisular desencadenante puede deberse, por ejemplo, a acciones mecánicas o químicas, o una infección por la que microorganismos como las bacterias ingresan en el organismo. El término **infección** (lat. *inficere*, afectar, envenenar, contagiar) designa el ingreso de un agente contagioso (bacteria, virus, hongo o protozoario) y su localización en el tejido del organismo. La reacción inflamatoria incluye una cascada de procesos que pueden desarrollarse con la participación de reacciones inmunológicas específicas o sin ella. El transcurso de la inflamación es el mismo, sin importar si el sistema inmunitario

interviene o no. En la reacción inflamatoria, tiene lugar una interacción entre muchos tipos celulares y mediadores, tanto citocinas como otros tipos de moléculas, por ejemplo las **quimiocinas**, que son sustancias solubles de bajo peso molecular de importancia en la *atracción de las células inflamatorias*. A continuación, se esquematizarán algunos elementos básicos.

La lesión tisular producida, por ejemplo, después del ingreso de bacterias en el organismo atrae y activa los macrófagos residentes que liberan distintas citocinas, tales como IL-1, IL-8 y TNF- α , responsables de gran parte de las reacciones locales y sistémicas que tienen lugar en relación con la inflamación. Así, influyen sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares, que se contraen y aumentan la permeabilidad de los vasos; además, junto con

la histamina liberada por los mastocitos, causan la relajación del músculo liso de las arteriolas, lo cual aumenta el flujo sanguíneo. De este modo, se calienta la zona y el aumento de la permeabilidad permite que fluya plasma hacia el tejido conectivo, que aumenta de tamaño hasta formar el edema de la inflamación (gr. *oidema*, tumefacción; edema implica flujo de líquido hacia los espacios intercelulares con el consecuente incremento de volumen del tejido). La mayor cantidad de líquido produce presión sobre las terminaciones nerviosas sensitivas, que además son estimuladas por varios de los mediadores de la inflamación y, en conjunto, causan dolor. $TNF-\alpha$ e $IL-1$ estimulan las células endoteliales de las vénulas poscapilares para que expresen moléculas de adhesión celular y fijen los leucocitos para que atraviesen el endotelio hacia el tejido conectivo de la región inflamada.

Esta *migración de leucocitos* comprende las siguientes fases (Fig. 8-23): en la fase primaria de adhesión, los leucocitos marginales realizan un “ruedo” sobre las células endoteliales, donde se fijan y se separan alternativamente de la superficie celular. Esto es causado por las moléculas de adhesión celular pertenecientes al grupo de las *selectinas*, entre ellas, selectina E (de endotelio) y selectina P (de plaquetas). Las selectinas se unen a los ligandos en la superficie de los leucocitos. La unión es bastante débil, pero el ruedo disminuye la velocidad de flujo de los leucocitos y el mayor contacto con el endotelio induce modificaciones de la conformación de las moléculas de integrina sobre la superficie del leucocito, de tipo **LFA** (ing. *leucocyte function-associated antigen*, antígeno asociado con la función leucocitaria). Así, en la segunda fase de adhesión los leucocitos se fijan con fuerza al endotelio,

cuyas células, estimuladas por $IL-1$ y $TNF-\alpha$, entre otros, expresa otras moléculas de adhesión celular, por ejemplo **ICAM** (ing. *intercellular cell adhesion molecule*, molécula de adhesión celular intercelular) y **VCAM** (ing. *vascular cell adhesion molecule*, molécula de adhesión celular vascular), que actúan como ligandos para las moléculas de integrina LFA en la superficie de los granulocitos neutrófilos, los monocitos y los linfocitos. De este modo, las células se detienen y migran, entre las células endoteliales hacia el tejido conectivo, atraídas por factores como $IL-8$. Por lo general, en la zona de inflamación intervienen primero los granulocitos neutrófilos en gran cantidad y después son reemplazados por monocitos (que se diferencian a macrófagos) e incluso linfocitos. Los distintos tipos de leucocitos pueden ser reclutados en diferentes cantidades en distintos tipos de inflamación.

Según las características de la inflamación, gradualmente se produce la destrucción de las bacterias por fagocitosis, en un principio debido a la acción de los granulocitos neutrófilos, que mueren al cabo de pocos días, en parte debido a su corta vida media. Se forma **pus**, que es el cúmulo de leucocitos muertos y tejido destruido. Los signos y síntomas clínicos cardinales de la inflamación –*tumor* (tumefacción), *rubor* (enrojecimiento), *calor* y *dolor*– se entienden como consecuencia de la naturaleza del proceso inflamatorio. Con posterioridad, se agregó un quinto síntoma cardinal a los cuatro originales, la *functio laesa* (pérdida de la función).

En las fases posteriores de la inflamación, los macrófagos continúan la fagocitosis de las bacterias y además eliminan las células muertas, los restos celulares y otras sustancias presentes, y comienzan los procesos de reparación.

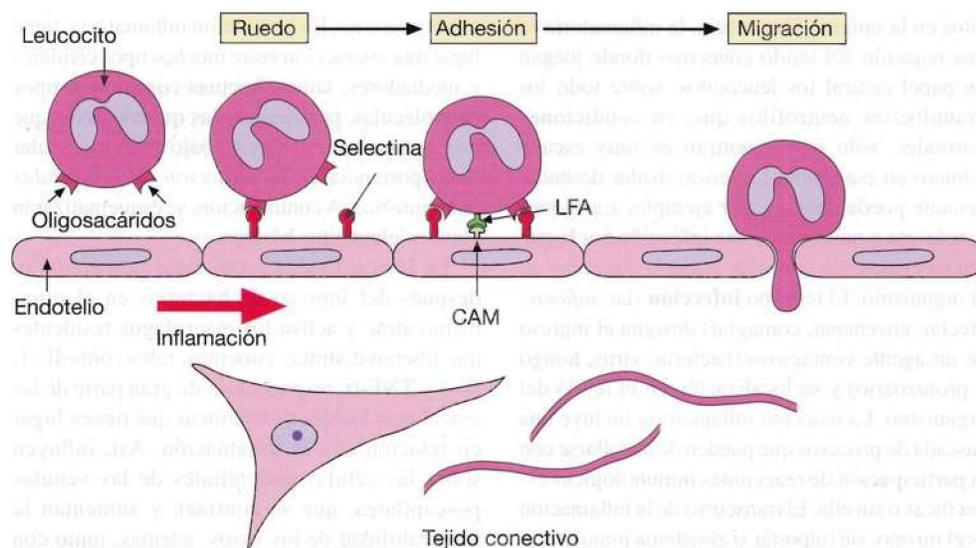


Fig. 8-23. Dibujo esquemático que muestra el reclutamiento de leucocitos a través de la pared de las vénulas poscapilares en la inflamación (véase el texto para los detalles).

Tipos de tejido conectivo

El tejido conectivo se clasifica en varios tipos, sobre la base de la cantidad relativa de componentes extracelulares de la matriz y de los distintos tipos celulares.

Tejido conectivo laxo

El tejido conectivo laxo posee gran cantidad de células, es blando y cede a la presión (Fig. 8-24). Presenta irrigación e inervación abundantes. Tiene amplia distribución y no está muy especializado, dado que puede ser considerado un tipo de tejido conectivo general en el cual se encuentran todos los componentes extracelulares y los tipos celulares descritos. Las fibras están entrecruzadas en forma laxa y transcurren en todas direcciones.

El tejido conectivo laxo es especialmente abundante en la *lámina propia de varios órganos huecos*, donde suele tener gran cantidad de células.

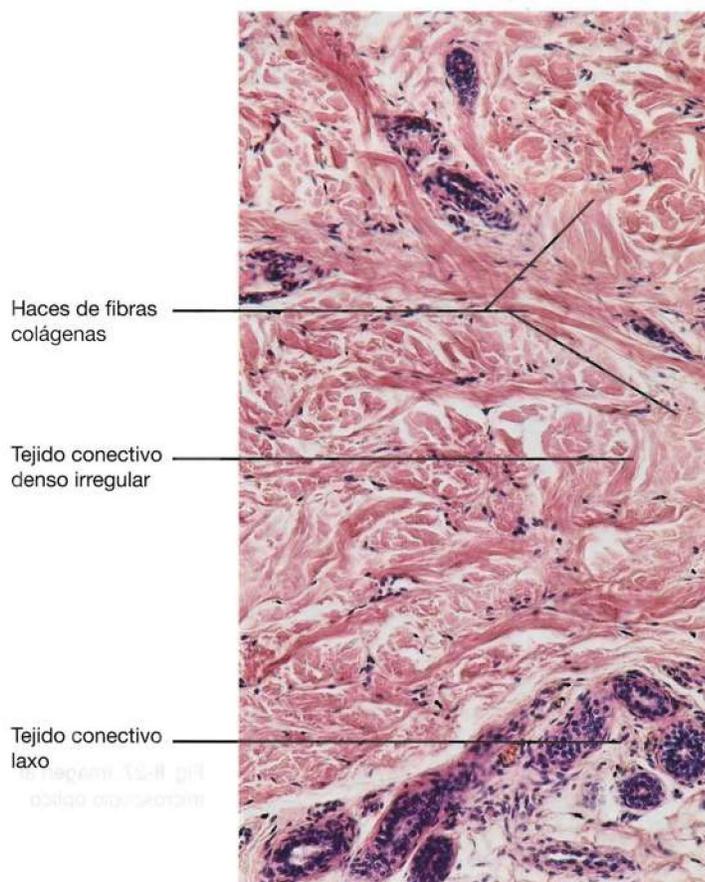


Fig. 8-24. Imagen al microscopio óptico de **tejido conectivo laxo** y de **tejido conectivo denso irregular** en la glándula mamaria. Tinción con hematoxilina-eosina. $\times 110$. Barra: 100 μm .

Tejido conectivo denso

En el tejido conectivo denso predominan las fibras respecto de la cantidad de células y de matriz amorfa.

Tejido conectivo denso irregular o no delado. Aquí se encuentran grandes cantidades de fibras colágenas agrupadas en gruesos haces (véase la Fig. 8-24) entrecruzados en una red tridimensional (Fig. 8-25a). Las fibras colágenas son más gruesas aquí que en el tejido conectivo laxo.

El tejido conectivo denso irregular —a menudo denominado tejido conectivo denso colágeno— se encuentra en la *dermis* y forma *cápsulas alrededor de los órganos*.

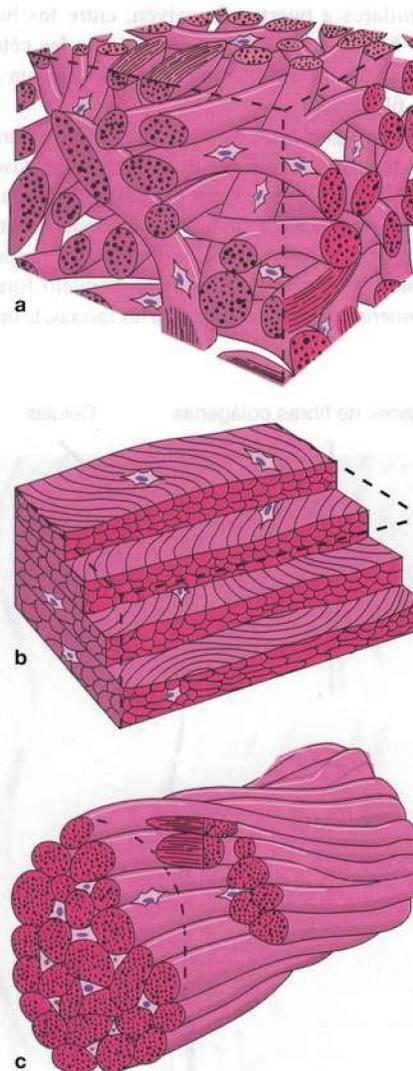


Fig. 8-25. Dibujos esquemáticos de la disposición de las **fibras colágenas** en: **a, tejido conectivo denso irregular**; **b, tejido conectivo denso regular** en un ligamento y **c, tejido conectivo denso regular** en un tendón. (Según Gray en Warwick y Williams).

Tejido conectivo denso regular o modelado. Aquí los haces de fibras colágenas adoptan una *disposición paralela bien ordenada*, que refleja los requerimientos mecánicos. El tejido conectivo denso regular es característico de las estructuras expuestas a grandes fuerzas de tracción (Fig. 8-25b y c).

En su mayor parte, los *tendones* están compuestos por haces de fibras colágenas densamente agrupadas, dispuestas en paralelo con el sentido de tracción. En consecuencia, los tendones oponen gran resistencia contra las fuerzas de tracción longitudinales. Entre los haces de fibras colágenas se ubican células con núcleos condensados alargados (Figs. 8-25c y 8-26). En los cortes transversales se observa que las células forman figuras oscuras, similares a puertas de vaivén, entre los haces de fibras. A menudo se denomina a las células **tenocitos** o **tendinocitos**, pero sólo son un tipo de fibroblastos.

Los *ligamentos* se asemejan en estructura a los tendones (véase la Fig. 8-25b). En las *fascias* (membranas que separan y rodean los músculos) y las *aponeurosis* (membranas donde tienen su origen o se insertan los músculos), los haces de fibras colágenas dispuestos en paralelo forman numerosas capas delgadas; en las fascias, la direc-

ción puede variar entre capa y capa. Las células se corresponden con los tenocitos.

Tejido conectivo denso elástico. Se compone de haces paralelos agrupados de fibras elásticas, con un espesor de 10-15 μm . Los haces se mantienen unidos mediante tejido conectivo laxo, en el que se encuentran fibroblastos comunes. Un ejemplo es el grueso **ligamento nugal**. También se encuentra tejido conectivo denso elástico en los **ligamentos amarillos** de la columna vertebral, cuyo nombre se debe al aspecto amarillento de la elastina en estado fresco, y en *pequeños ligamentos en la laringe*, por ejemplo las cuerdas vocales. En esta caso, las fibras no son tan gruesas y no presentan una disposición tan regular como en los ligamentos amarillos.

Por último, se encuentra tejido conectivo elástico en la pared de los órganos huecos donde la presión de la luz es muy variable, por ejemplo las *grandes arterias elásticas*, y en ciertas fascias, como la *fascia abdominal superficial*.

Tejido conectivo mucoide

Este tejido tiene amplia distribución en el feto, sobre todo debajo la piel, pero es especialmente característico en la denominada **gelatina de Wharton**, en el cordón umbilical. Las células son

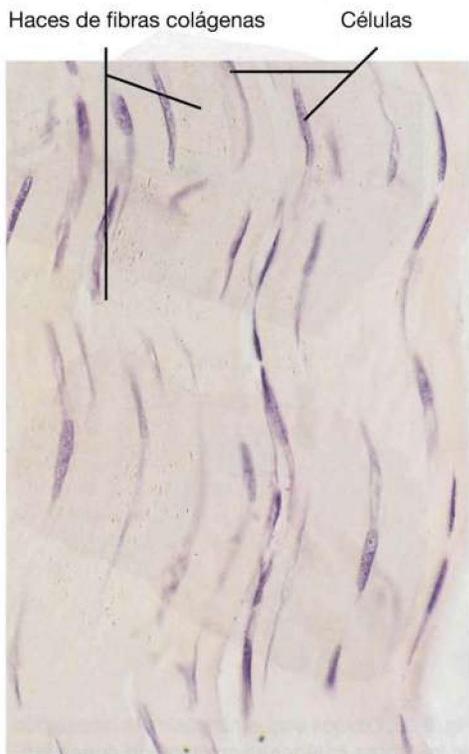


Fig. 8-26. Imagen al microscopio óptico de un corte longitudinal a través de un **tendón**. Tinción con hematoxilina-eosina. $\times 440$. Barra: 20 μm .

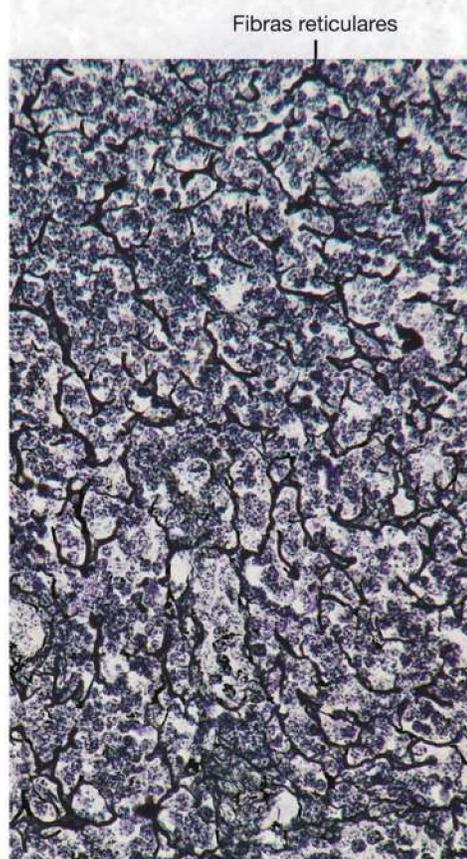


Fig. 8-27. Imagen al microscopio óptico del **tejido conectivo reticular** de un ganglio linfático; las fibras reticulares están teñidas de negro por impregnación con plata. Tinción de Bielschowsky. $\times 275$. Barra: 20 μm .

más grandes que los fibroblastos comunes y se asemejan mucho a las células mesenquimáticas. Es muy característica la presencia de abundante sustancia intercelular, blanda y semejante a gelatina al estado fresco. Por lo general, se extrae durante la preparación de los cortes histológicos, pero con la fijación adecuada se demuestra que es metacromática y que se tiñe igual que la mucina; de allí el nombre de tejido conectivo mucoide. Se distinguen numerosas fibras colágenas delgadas, pero no hay fibras reticulares ni elásticas.

Tejido conectivo reticular

Es un tipo especial de tejido conectivo que se encuentra en la *médula ósea* y el *tejido linfoide*, y está compuesto por una red de fibras reticulares anastomosadas, en íntima relación con las células reticulares (Figs. 8-15 y 8-27) (véase el Capítulo 16).

Tejido adiposo

El tejido adiposo es una forma especializada de tejido conectivo laxo (véase el Capítulo 9).

Cuestionario sobre tejido conectivo

1. ¿Cuáles son los componentes principales del tejido conectivo?
2. Intente explicar las características de las fibras colágenas.
3. ¿Cuál es la función de las fibras colágenas en el tejido conectivo?
4. Nombre un método de tinción para la identificación de las fibras reticulares.
5. ¿Cuál es el aspecto ultraestructural de las fibras elásticas?
6. ¿Qué función tienen las fibras elásticas?
7. ¿Cómo están constituidos los proteoglucanos?
8. ¿Cuál es la función del hialuronano en el tejido conectivo?
9. Describa el aspecto de un fibroblasto al microscopio óptico.
10. ¿Qué función tienen los fibroblastos?
11. ¿Cuál es el origen de los macrófagos?
12. ¿Qué propiedad especial se relaciona con los macrófagos y los granulocitos neutrófilos?
13. ¿Qué ocurre cuando se activa un macrófago?
14. ¿Cómo se activa un macrófago?
15. ¿Qué son las células dendríticas?
16. Describa el aspecto de una célula plasmática al microscopio óptico.
17. ¿Qué contienen los gránulos de los mastocitos?
18. Intente describir cómo los leucocitos migran a través de la pared de las vénulas poscapilares en la reacción inflamatoria.
19. Nombre algunos ejemplos de tejido conectivo denso regular.
20. Nombre algunos ejemplos de tejido conectivo denso elástico.