

Drs. M.A. Torregrossa y V.J. Götzens

Dirección: Unidad de Anatomía. Departamento de Ciencias Morfológicas y Odontoesmatología. Pavelló Central. Campus Bellvitge. Universitat de Barcelona.

El significado biológico del pie puede resumirse en sus cuatro funciones básicas: ser una de las zonas de apoyo del cuerpo humano, absorber los impactos durante la deambulación, actuar como un brazo de palanca capaz de imprimir movilidad a otros segmentos del sistema locomotor y proporcionar la base del equilibrio bipodal.

Para simultanear estas funciones, el pie queda englobado en un entorno de fuerzas mecánicas de gran magnitud, constantemente cambiantes. Todo ello se procesa en un sistema constituido, aproximadamente, por treinta articulaciones sinoviales, veintidós bursas y dieciocho inserciones tendinosas (Saltzman and Johnson, 1993).

El desarrollo embrionario es uno de los procesos más importantes para la configuración del sistema locomotor. No obstante, no hay que olvidar el valor de otros elementos determinantes de la forma y función definitivas como acaecen con los condicionantes de la línea evolutiva, factores constitucionales, mecanismos de crecimiento y desarrollo postnatales, factores psicosociales y de aprendizaje y determinados estados patológicos.

Todos los procesos de la embriogénesis se encuentran bajo control genético. Este control se lleva a cabo mediante familias de genes que regulan, cada una de ellas, los mecanismos básicos que deberán sincronizarse en las diferentes etapas del desarrollo. Estos mecanismos son los que regulan las tasas de proliferación y muerte celular, la determinación y diferenciación de los tejidos, la información posicional y la motilidad celular.

En la especie humana, el período embrionario que comprende las siete primeras semanas de la gestación recibe el nombre de organogénesis, va seguido por el período fetal, que abarca desde las ocho semanas de gestación hasta el parto. Es en el estadio de organogénesis cuando se desarrolla toda la arquitectura del organismo.

Durante la primera semana del desarrollo todas las células embrionarias, los blastómeros, son iguales y tienen capacidad para dar lugar a cualquiera de los tejidos.

El desarrollo embrionario es uno de los procesos más importantes para la configuración del sistema locomotor.

Los dos que componen el organismo adulto: son células totipotenciales. Por este motivo, la acción de elementos teratogénicos puede ser compensada, a no ser que el efecto tóxico sea muy intenso lo que provocará la muerte del embrión. Durante este período los blastómeros se multiplican y con las sucesivas mitosis, van disminuyendo su tamaño celular por lo que casi no se modifica el tamaño del embrión (Beddington, 1987).

Transcurrida la primera semana de gestación el embrión se

encuentra en la fase de gástrula. En esta fase ocurre el primer proceso de diferenciación, formándose tres capas celulares, que reciben el nombre de ectoblasto, la más externa, endoblasto, la más interna y la capa germinativa situada entre ambas, mesoblasto. En este estadio se desarrolla el tubo neural a partir del ectoblasto situado en la zona mediodorsal del embrión. El proceso de neurulación sirve para establecer el eje corporal y para inducir la formación de las distintas subpoblaciones celulares del ectoblasto que darán lugar, en fases posteriores, al sistema nervioso, a los derivados de la cresta neural y a la epidermis (Bowder et al., 1991).

Uno de los procesos principales de los estadios más tempranos del desarrollo es el que se conoce como especificación regional u organización espacial. Este proceso conduce a la formación de un patrón básico constituido por un mosaico de regiones determinadas, encaminada cada una de ellas, a formar los principales órganos y estructuras del cuerpo, no debe confundirse con el de diferenciación celular, en el que las células hijas de una misma población adquieren la capacidad para sintetizar familias de proteínas distintas de las de sus antecesores.

En la especificación regional, las distintas relaciones espaciales de las células, inducirán los fenómenos de determinación celular en los que se establecen las restricciones clonales de las células atendiendo a su posición relativa. Esto se traduce en que una determinada región, independientemente de los cambios que

ocurrir en el resto del embrión se desarrolla, adquiere la capacidad para desarrollar un tejido específico, al mismo tiempo que la pierde para diferenciarse en tejidos de estirpes distintas.

Con frecuencia, los estados de determinación celular no son estables a lo largo del tiempo, por lo que pueden alterarse con facilidad por estímulos externos. Este hecho favorece la evolución de las distintas líneas de citodiferenciación, hasta conseguir los estadios de diferenciación terminal propios de los tejidos adultos, que se caracterizan por ser estables y por la resistencia de sus células a desplazarse de este estado de equilibrio ante la acción de agentes exógenos (Slack, 1991). Esto explicaría que los efectos teratogénicos de determinados agentes tengan lugar en fases concretas del desarrollo. Así, las extremidades inferiores son más sensibles a la teratogenia en el período comprendido desde finales de la cuarta semana hasta la mitad de la octava (Sadler, 1993).

Tras la neurulación, en el mesodermo pueden distinguirse tres partes distintas: el mesodermo paraaxial en forma de una banda densa de tejido adyacente al tubo neural y a la notocorda, el mesodermo intermedio que dará lugar al sistema urogenital y el mesodermo lateral que se divide a su vez en dos componentes: la esplanopleura, asociada a la capa endodérmica y la somatopleura que seguirá los movimientos morfogénicos del ectodermo.

Al completarse la neurulación el mesodermo paraaxial se condensa, en sentido craneocaudal, para formar los somitos. Una vez se han desarrollado las hendiduras intersomíticas, los somitos se disponen siguiendo un patrón metamérico adoptando el aspecto de una serie de segmentos a lo largo del eje del cuerpo.

El proceso de compactación del mesodermo se acompaña de un aumento de la adhesividad celular, lo que facilita la agregación y la polarización de las células para la creación de diversidad celular en los somitos (Tam and Trainor, 1994).

La segmentación del mesodermo paraaxial sigue una secuencia ordenada en el tiempo, en dirección craneo-caudal, así como una gradación progresiva de uno a otro somito a lo largo del tronco (Jacobson, 1988).

El proceso de segmentación está regulado por los llamados genes homeóticos, los cuales codifican una proteína capaz de

El proceso de compactación del mesodermo se acompaña de un aumento de la adhesividad celular, lo que facilita la agregación y la polarización de las células para la creación de diversidad celular en los somitos.

unirse al DNA y actúan como factores transcripcionales, regulando los niveles de actividad de otros genes. La característica común a todos los genes homeóticos es que tienen un orden anatómico de expresión por lo que, en las primeras fases del desarrollo, determinan la posición de las distintas células del organismo, mientras que en los estadios más avanzados seleccionan las vías concretas de diferenciación celular (Graham et al., 1989; Fraser et al., 1990).

Al madurar, en la estructura del somito se pueden distinguir sus tres componentes: su superficie ventromedial adopta el aspecto de un tejido mesenquimatoso laxo

que recibe el nombre de esclerotomo, sus células, rodeando al tubo neural y a la notocorda formarían la columna vertebral, además de las costillas. La capa más superficial del somito es el dermatomo, que dará lugar a la fascia subcutánea y a la dermis. La porción más ventral del somito, el miotomo, originará fundamentalmente, en lo que hace referencia al desarrollo del aparato locomotor, a la musculatura asociada a la columna vertebral y paredes del tórax y abdomen (Sanders, 1991).

Hacia finales de la tercera semana de edad gestacional se encuentra la primera evidencia de desarrollo de las extremidades. A ambos lados del embrión se forma un repliegue orientado en sentido longitudinal que recibe el nombre de cresta de Wolff. La cresta de Wolff se forma por la proliferación del mesodermo lateral encapsulado por una capa de células epiteliales ectodérmicas. A finales de la cuarta semana de gestación, a nivel de las regiones pectoral y pélvica, las células de la cresta de Wolff tienen una mayor tasa proliferativa lo que provoca un engrosamiento en estas regiones que formarán los esbozos de las extremidades (Bowder et al., 1991).

Los procesos básicos de la morfogénesis de las extremidades son iguales para cada una de ellas pero, en todos los estadios, las extremidades inferiores sufren un retardo de uno o dos días con respecto de las superiores.

Los esbozos de las extremidades están formados por un núcleo central de mesénquima cubierto por una capa simple de células ectodérmicas. En el vértice de los esbozos el ectodermo está engrosado, a expensas de un mayor número de capas celulares, formando la cresta ectodérmica apical que no desaparece hasta que no se han formado los dedos (Sadler, 1993).

Las extremidades se desarrollan en dirección próximo-distal. Para el crecimiento inicial, en longitud, de los esbozos, la cresta ectodérmica apical emite una señal con el fin de estimular la división celular del mesénquima subyacente e inhibir su citodiferenciación. La porción de mesénquima sujeta a la acción inductora de la cresta ectodérmica apical recibe el nombre de zona de progresión y se mantiene como una población celular diferenciada con un elevado índice mitótico, mientras que el mesénquima más ale-

Los procesos básicos de la morfogénesis de las extremidades son iguales para cada una de ellas pero, en todos los estadios, las extremidades inferiores sufren un retardo de uno o dos días con respecto de las superiores.

jado de esta zona empieza a diferenciarse (Reiter and Solursh, 1982).

Para la diferenciación del mesénquima, han de establecerse los ejes de las extremidades, los cuales contribuyen a la creación de patrones de diferenciación tisular asimétricos. Estos ejes actúan como guías para la expresión de distintos genes homeóticos, al tiempo que establecen los gradientes de difusión de determinadas sustancias inductoras de la diferenciación, tales como el ácido retinoico. El establecimiento de la determinación espacial de las extremidades, sigue un orden en el tiempo, formándose en primer lugar el eje anteroposterior (orientado según una línea que va desde el dedo gordo hasta el quinto dedo), seguido del eje dorso-ventral (en dirección dorso-planta). Cuando la extremidad ya puede distinguirse

se morfológicamente queda determinado el eje próximo-distal. La combinación de estos ejes permite trazar en el esbozo de la extremidad inferior una línea axial a la altura del futuro hallux, que divide a la extremidad en un compartimento preaxial o craneal, que contiene a los futuros músculos flexores, y en uno postaxial o caudal donde se desarrollará la musculatura extensora (Smith et al., 1989; Morgan and Tabin, 1994).

Entre la quinta y la sexta semanas de gestación, la porción terminal de los esbozos se aplana, formando la paleta del pie o de la mano, momento que se distingue del segmento proximal por la formación de una constricción circular.

A partir de la sexta semana de edad gestacional, mientras se está estableciendo la configuración externa de las extremidades, el mesénquima que ocupa el centro de los esbozos empieza a condensarse para formar moldes blastemáticos que posteriormente se diferenciarán en cartilago hialino para dar lugar, finalmente, a los huesos. En el pie, el primer molde blastemático que se forma, se encuentra en la zona correspondiente al tarso. El proceso de condricificación podal se inicia en el centro de cada molde blastemático siguiendo una secuencia definida en el tiempo: el segundo, tercer y cuarto metatarsianos condricifican precedidos de calcáneo y astrágalo y seguidos por el cuboideos y el primer metatarsiano. El navicular es el último elemento del tarso que condricifica (Tachdjian, 1985).

A nivel de la paleta del pie, las condensaciones de mesénquima forman los radios digitales, que mediante un proceso programado posterior de muerte celular del mesénquima interdigital, individualizarán los dedos. En los de-

dos, la condricificación tiene lugar en dirección próximo-distal, siendo la falange distal del quinto dedo la última en condricificar (Sandler, 1993). La disposición de los huesos del pie, incluida la de los sesamoideos, queda totalmente configurada al final del período embrionario.

Una vez se han formado los moldes cartilaginosos, el esbozo de la extremidad queda configurado por núcleos condrogénicos, envueltos en una red vascular, que a su vez se rodea de un mesénquima avascular, el cual se extiende en espesor hasta el ectodermo de la superficie del esbozo. Una de las acciones del ectodermo es la de estimular la formación de regiones avasculares así como la de secretar un factor condrostático difusible en esta zona avascular (Solursh, 1984). "In vitro", se ha demostrado que las células mesenquimatosas deben adoptar una forma redondeada para poder diferenciarse en condrocitos. El ectodermo inhibirá la condrogénesis mediante la secreción de una matriz extracelular que evitaría el cambio de forma previo a la condrogénesis (Zanetti and Solursh, 1984).

La disposición de los huesos del pie, incluida la de los sesamoideos, queda totalmente configurada al final del período embrionario.

Hasta la séptima semana de desarrollo, las extremidades se encuentran en un plano coronal. A partir de este momento sufren un proceso de rotación de 90° para adoptar su posición definitiva en un plano parasagital. El sentido de la rotación es opuesto para las extremidades superiores e inferiores. La extremidad superior

rota lateralmente de tal forma que los músculos extensores quedan situados en una posición dorso-lateral, quedando el dedo pulgar en un primer momento en el margen lateral. Por el contrario, la extremidad inferior rota en sentido medial de modo que los músculos extensores quedan situados en la cara anterior y el dedo gordo en posición medial. Esta rotación distorsiona el patrón segmentario original de inervación de la extremidad inferior, lo que provoca un arrollamiento en espiral de los troncos nerviosos. La dis-

En los esbozos de las articulaciones sinoviales, el mesénquima situado entre dos moldes cartilaginosos sufre ciertas modificaciones en su metabolismo, básicamente a nivel de las vías de síntesis de hialuronatos.

torsión del patrón de inervación es menos marcada en la extremidad superior, ya que su rotación va acompañada de un desplazamiento del hombro (Larsen, 1993).

En los esbozos de las articulaciones sinoviales, el mesénquima situado entre dos moldes cartilaginosos sufre ciertas modificaciones en su metabolismo, básicamente a nivel de las vías de síntesis de hialuronatos. Estas modificaciones determinan la formación de la cavidad articular y la diferenciación del mesénquima de la interzona articular en dos capas tisulares distintas, una de cartílago hialino, en el extremo que contacta con los esbozos óseos y otra, formada por el resto del mesénquima, que se diferencia en los elementos internos de la articulación: sinovial, menis-

cos y ligamentos intraarticulares (Larsen, 1993).

La cavidad articular así como su recubrimiento por la membrana sinovial, se forman en zonas de tejido predeterminadas embriológicamente que se hallan sometidas a estrés mecánico. Bajo estas condiciones locales, las células mesenquimatosas se diferencian en sinoviocitos y adquieren la capacidad de síntesis de hialuronatos. Además, se ha podido constatar que en la formación y mantenimiento de la cavidad articular, las fuerzas tangenciales generadas a nivel de la membrana sinovial tienen más importancia que las fuerzas de tensión. Estas últimas se han detectado en numerosas zonas del mesénquima tendiendo a transmitirse desde la profundidad hasta la periferia del embrión, mientras que el movimiento tangencial de un fluido sobre el tejido conectivo es exclusivo de la capa íntima de la membrana sinovial.

El hialuronato del líquido sinovial es el mediador de la señal del movimiento del fluido a las células sinoviales. Su membrana es rica en CD44, glicoproteína que actúa como receptor del ácido hialurónico, por lo que el hialuronato del líquido sinovial se uniría a estas células. La respuesta de los sinoviocitos a esta perturbación es la de aumentar la cantidad de hialuronato libre en la cavidad, lo que favorece la entrada de agua hacia el interior de la cavidad para disminuir la tensión de cizalladura en la membrana de las células sinoviales (Edwards, 1994; Pittsillides et al., 1994). Este mecanismo además de explicar la cavitación articular constituye la base de la fisiopatología inflamatoria articular.

Después de la cavitación es necesario un proceso de remodelación para eliminar los restos de componentes fibrosos del mesénquima intraarticular, reestructurar

el cartílago, formar los espacios de la médula ósea y controlar la migración del mesénquima circundante a los moldes cartilaginosos. Estos procesos obedecen a mecanismos distintos de los que regulan la génesis articular. Los procesos de remodelación dependen principalmente de las metaloproteinasas, una familia de proteínas secretadas por las células mesenquimatosas y hematopoyéticas con actividad proteolítica. La intensidad de su actividad viene determinada por la presencia o no de sus inhibidores (Edwards et al., 1996).

Durante la formación de los moldes cartilaginosos, los axones de los nervios espinales entran en la zona craneodorsal o ventrocaudal de la extremidad para crecer a lo largo de vías permisivas establecidas en los esbozos. Las vías que dirigen el crecimiento de los axones se caracterizan por ser zonas de mesénquima denso o mesénquima rico en glucosaminoglicanos (Tosney and Landmesser, 1984).

Durante la formación de los moldes cartilaginosos, los axones de los nervios espinales entran en la zona craneodorsal o ventrocaudal de la extremidad para crecer a lo largo de vías permisivas establecidas en los esbozos.

Al mismo tiempo, la musculatura de las extremidades se desarrolla "in situ", a partir de condensaciones de mesodermo. En el miembro inferior estas condensaciones se sitúan una ventralmente, dará lugar a los músculos flexores y abductores, y otra dorsalmente que se diferenciará en los músculos extensores y abduc-

tores de la extremidad (Williams and Warwick, 1985, Morgan and Tabin, 1994).

Los moldes cartilaginosos se transforman en tejido óseo mediante un proceso de osificación endocondral. Esta proceso se inicia en los llamados centros de osificación primarios localizados en las diáfisis de los huesos largos o en el centro de los huesos irregulares. La osificación del pie no tiene lugar en el período embrionario propiamente dicho sino que se inicia en el período fetal para acabar en la pubertad.

Previo a la osificación, el cartilago precursor sufre un proceso de invasión vascular. Entre los vasos neoformados hay una rama dominante que dará lugar a la arteria nutricia del hueso. A nivel del tarso, la formación del plexo vascular se inicia en el astrágalo para

extenderse hacia el calcáneo, navicular, cuboides, cuñas y metatarsianos, concluyendo en las falanges. Estos vasos provienen de las arterias tarsianas.

En los centros primarios se inicia la osificación mediante la diferenciación de sus células en osteoblastos y osteoclastos. Este proceso sigue una dirección desde el centro hacia los extremos de la diáfisis. En el momento del nacimiento, las epífisis aún son cartilaginosas originándose poco después, en ellas, los centros de osificación secundarios. La osificación en el pie se inicia en las falanges distales avanzando en dirección proximal. El calcáneo es el primer hueso del tarso que se osifica apareciendo su centro primario a partir del quinto mes de vida fetal. A partir del octavo mes

de edad gestacional se inicia la osificación del astrágalo. El cuboides osifica en el período perinatal mientras que las cuñas y el navicular se diferencian en tejido óseo entre los cuatro meses y los cinco años de vida postnatal.

Los centros primarios de osificación del segundo, tercero y cuarto metatarsianos aparecen en la novena semana de vida fetal mientras que la osificación de los metatarsianos primero y quinto tiene lugar una semana después.

Hasta los catorce o quince años de edad no queda configurada la arquitectura definitiva del pie óseo. Hay que tener en cuenta que en el período postnatal hay un desfase en el desarrollo atendiendo al sexo siendo, por regla general, más precoz en las niñas que en los niños (Tachdjian, 1985; Larsen, 1993).

BIBLIOGRAFÍA

1. BEDDINGTON R.S.P. (1987). **Isolation, culture and manipulation of post-implantation mouse embryos**. In: Mammalian development. A practical approach. Monk, M. (ed). IRL Press. Oxford. pp 43-69.
2. BOWDER, L.W., ERIKSON, C.A. AND JEFFEREY, W.R. (1991). **Developmental biology**. 3th ed. Saunders College Publishing, Inc. Philadelphia.
3. EDWARDS, J.C.W. (1994). **The nature and origins of synovium: experimental approaches to the study of synovial cytes differentiation**. J. Anat. 184: 493-501.
4. EDWARDS, J.C.W., WILKINSON, L.S., SOOTHILL, P., HEMBRY, R.M., MURPHY, G. AND REYNOLDS, J.J. (1996). **Matrix metalloproteinases in the formation of human synovial joint cavities**. J. Anat. 188: 355-360.
5. FRASER, S., KEYNES, R. AND LUMSDEN, A. (1990). **Segmentation in the chick hindbrain is defined by cell lineage restrictions**. Nature 344: 431-435.
6. GRAHAM, A., PAPANOLOPULU, N. AND KRUMLAUF, R. (1989). **The murine and Drosophila homeobox gene complexes have common features of organization and expression**. Cell 57: 367-368.
7. JACOBSON, A.G. (1988). **Somitomers: mesodermal segments of vertebrate embryos**. Development 104 Suppl.: 209-220.
8. LARSEN, W.J. (1993). **Human embryology**. Churchill Livingstone. New York.
9. MORGAN, B.A. AND TABIN, C. (1994). **Hox genes and growth: early and late roles in limb bud morphogenesis**. Development 1994 Suppl.: 181-186.
10. PITILLIDES, A.A., ARCHER, C.B., PREHM, P., BAYLISS, M.T. AND EDWARDS, J.C.W. (1994). **Hyaluronan synthesis in joint cavitation**. J. Histochem. Cytochem. 43: 263-273.
11. REITER, R.S. AND SOLURSH, M. (1982). **Mitogenic property of the apical ectodermal ridge**. Dev. Biol. 93: 28-35.
12. SADLER, J.W. (1993). **Langman. Embriología médica**. 6ª ed. Ed. Panamericana. México. pp 151-167.
13. SALTZMAN, CH.L. AND JOHNSON, K.A. (1993). **The ankle and foot**. In: Textbook of rheumatology. 4th ed. Kelley, W.N., Harris, E.D., Rudy, S. and Slagle, C.B. (eds). W.B. Saunders Co. Philadelphia. pp 1855-1872.
14. SANDERS, E.J. (1991). **Morphogenesis of the mesoderm in early avian development: sequential phenotypic transformations**. In: Growth regulation an carcinogenesis. vol. II. Paukovits, W.R. (ed). CRC Press Inc. Boca Raton, Florida. pp 233-257.
15. SLACK, J.M. (1991). **From egg to embryo. Regional specification in early development**. 2nd ed. Cambridge University Press. Cambridge. pp 1-31 and 171-180.
16. SMITH, S.M., PANG, K., SUNDIN, O., WEDDEN, S.E., THALLER, C. AND EICHELE, G. (1989). **Molecular approaches tovertbrate limb morphogenesis**. Development 1989. Suppl.: 121-131.
17. SOLURSH, M. (1984). **Ectoderm as a determinant of early tissues pattern in the limb bud**. Cell Diff. 15: 17-24.
18. TACHDJIAN, M.O. (1985). **The child's foot**. W.B. Saunders Co. Philadelphia. pp 1-130.