

Un modelo matemático de la placa de crecimiento

A mathematical model of growth plate

Diego Alexander Garzón-Alvarado,^I Carlos Alberto Narváez-Tovar,^{II} Nancy Stella Landinez Parra^{III}

^IIngeniero Mecánico. Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica. Grupo de Modelado y Métodos Numéricos en Ingeniería. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

^{II}Ingeniero Mecánico. Facultad de Ingeniería Mecánica. Grupo de Estudios y Aplicaciones en Ingeniería Mecánica. Universidad Santo Tomás. Bogotá, Colombia.

^{III}Fisioterapeuta. Departamento de Fisioterapia, Grupo de Modelado y Métodos Numéricos en Ingeniería. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

La placa de crecimiento es una estructura que está conformada por células, denominadas condrocitos, que se ordenan en columnas y confieren el alargamiento del hueso debido a su proliferación e hipertrofia. En cada columna se pueden observar condrocitos en estado proliferativo (que se dividen constantemente), e hipertrófico (que crecen para obtener una forma casi esférica). Estas células expresan diferentes proteínas y moléculas a lo largo de su vida media y tienen un comportamiento especial que puede depender de su entorno local mecánico y bioquímico. En este artículo se desarrolla un modelo matemático que describe la relación entre la geometría, el crecimiento por proliferación e hipertrofia y la invasión vascular con los factores bioquímicos y mecánicos presentes durante el desarrollo endocondral.

Palabras clave: Crecimiento, desarrollo endocondral, placa de crecimiento, condrocitos, huesos largos, centros de osificación.

ABSTRACT

The growth plate is a structure composed of cells called chondrocytes arranged in columns and causing the bone lengthening due to its proliferation and hypertrophy. In each column it may be observed the presence of chondrocytes in proliferation stage (constantly divided) and hypertrophy stage (growing to obtain a almost spherical shape). These cells express different proteins and molecules during half-life and have a special behavior that may depend on its mechanical or biochemical local environment. In present paper it is developed a mathematical model describing the relationship among the geometry, proliferation and hypertrophy growth and the vascular invasion by biochemical and mechanical factors present during the endochondral development.

Key words: Growth, endochondral growth, growth plate, chondrocytes, large bones, ossification center.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo inicial, prenatal, de un hueso largo se produce como consecuencia de la proliferación y crecimiento (hipertrofia) de un tipo de célula denominada condrocito. Durante el crecimiento, los condrocitos se ubican en una estructura que promueve la elongación longitudinal del hueso, que se denomina "placa de crecimiento".¹ En esta estructura se ubican los condrocitos en estado de reserva, de proliferación e hipertrofia.^{1,2} Las células en estado de reserva sirven como "células madre" que entran al estado de proliferación y por acción bioquímica y mecánica se hipertrofian, elongando la célula, y en total, alargando longitudinalmente el hueso. Cada hueso largo, tiene, por lo menos, dos placas de crecimiento en cada extremo.² En cada placa se promueve el crecimiento en dirección axial del hueso y se mantiene hasta el término de la adolescencia, momento en el cual cesa la proliferación, se hipertrofian todos los condrocitos y es invadido por osteoblastos, con lo cual se cierra la placa de crecimiento y, por tanto, cesa el alargamiento del hueso. Este cierre está influenciado por factores locales y sistémicos, del tipo bioquímico y mecánico.^{1,3}

Desde el punto de vista bioquímico se han identificado la hormona paratiroidea (PTHrP) y el Indian Hedgehog (Ihh), como principales actores en el proceso de proliferación e hipertrofia.⁴⁻⁷ Este par de sustancias controlan el desarrollo inicial del hueso, configurando un bucle negativo de interacción activador-inhibidor.^{1,2,7,8} Se ha demostrado⁹ que, en la placa de crecimiento, el PTHrP regula negativamente la hipertrofia de los condrocitos y el Ihh regula positivamente la entrada de los condrocitos a la zona proliferativa. En complemento con el PTHrP e Ihh, que estimulan la proliferación, se han hallado otras moléculas que influyen en el proceso de hipertrofia, como son el Bone Morphogenetic Protein (BMP), Wnt, Fibroblast Growth Factors (FGFs), entre otros.

De otro lado, se ha encontrado³ que la proliferación de los condrocitos y la hipertrofia dependen, también, de la magnitud de las cargas compresivas y tensionales. En general, la estructura de la placa de crecimiento depende de las

cargas mecánicas, por tal razón, el ejercicio físico se convierte en un factor importante para el buen mantenimiento y crecimiento de la estructura ósea. Existen fuerzas internas, como las producidas por el desarrollo del centro secundario de osificación, y fuerzas externas como las producidas por los músculos, el anillo de Ranvier y el periostio.¹⁰ El correcto funcionamiento de la placa ósea requiere de cargas tensionales o compresivas como lo describe *Delpech*¹¹ y que se denomina ley de Heuter-Volkman. Esta ley establece que dentro de los límites fisiológicos la compresión aumenta la tasa de crecimiento. Sin embargo, cuando las cargas de compresión son excesivas se retrasa el crecimiento, y, contrariamente, cuando se colocan cargas tensionales se acelera.^{11,12} Por otra parte, cuando las cargas son cíclicas o intermitentes, se cree que la compresión estimula el crecimiento óseo.¹³ De hecho, *Stokes y otros*¹⁴ describen que la variación de la carga compresiva aumenta la velocidad de crecimiento de una manera más efectiva que con la distracción de la placa ósea. En un artículo posterior, *Stokes y otros*¹⁵ confirman los hallazgos previos, en donde la carga sostenida de compresión disminuye el crecimiento. El trabajo publica los resultados de aplicar compresión sobre las vértebras y la tibia de ratones Sprague-Dawley, cargando la placa de crecimiento de forma sostenida 24/24 h (carga sostenida), 12/24 (carga diurna), 12/24 (carga nocturna) y 0/24. En este experimento la vértebra está menos influenciada que la tibia por la carga sostenida.

El crecimiento longitudinal de los huesos largos sigue siendo objeto de estudio, debido a que puede existir deformación y crecimiento anormal o inferior al esperado en algunos individuos. Por ejemplo, *Modi y otros*¹⁶ muestran que las cargas y posturas no fisiológicas en la columna vertebral producen un crecimiento anormal en un cuerpo vertebral de adolescentes, enfermedad denominada escoliosis. Otra enfermedad asociada al crecimiento anormal de la placa es la de *Blount*,¹⁷ que consiste en una deformación angular de la tibia proximal asociada al sobrepeso, a la baja estatura y a la caminata prematura de los bebés.¹⁸ Para corregir las deformidades, se han propuesto tratamientos entre los que se cuenta la distracción de la placa epifisaria.¹⁹ Este tratamiento sirve para la corrección de desviaciones angulares y, tras una aplicación de baja velocidad, puede llevar al aumento de la longitud debido a la hiperplasia del cartílago articular.¹⁷ La distracción epifisaria sigue siendo, hoy en día, objeto de estudio debido a la velocidad y tiempo de aplicación.

Desde el punto de vista computacional, el crecimiento de la placa epifisaria ha sido estudiado utilizando el método de los elementos finitos.^{20,21} Para simular el desarrollo endocondral, *Stevens y otros*²² desarrollan un modelo sobre osificación en huesos largos desde la octava semana de gestación hasta dos años después del nacimiento. Para esto, utilizan el índice de madurez que refleja la progresión de una región del cartílago a través de la secuencia de proliferación, hipertrofia y mineralización. En este artículo el crecimiento depende del control biológico (que depende a su vez del tiempo) y de la contribución mecánica de los esfuerzos cortantes octaédricos y la presión hidrostática durante un ciclo de carga completo. Este trabajo tiene en cuenta que con altos esfuerzos octaédricos y bajos esfuerzos hidrostáticos se incrementa la maduración del cartílago. Luego, *Beaupré y otros*²³ utilizan el índice osteogénico para simular la osificación durante el crecimiento. De otro lado, *Brouwers y otros*²⁴ desarrollan un modelo bioquímico que tiene en cuenta, únicamente, la interacción molecular del PTHrP e Ihh y su efecto sobre la maduración de los condrocitos proliferantes e hipertróficos. De igual manera, *Garzón y otros*²⁵ desarrollan un modelo de reacción-difusión que tiene en cuenta la alta estabilidad en la placa de crecimiento de las dos hormonas centrales que controlan el crecimiento (PTHrP e Ihh).

El objetivo central de este trabajo es desarrollar un modelo matemático sobre el comportamiento mecanobiológico de la placa de crecimiento. Para este fin, se

modela la geometría de las columnas de condrocitos, y sobre las columnas se modela el efecto que tienen las cargas mecánicas y la bioquímica. Como resultado se tiene un conjunto de ecuaciones que describe los efectos locales mecánicos y bioquímicos sobre la estructura de la placa ósea, específicamente, sobre la proliferación e hipertrofia.

MÉTODOS

Los huesos largos se forman a partir de la osificación endocondral.⁸ Este proceso se inicia con la condensación de células mesenquimales en condrocitos para formar un primer molde de cartílago que se convertirá en el futuro hueso. En la parte central del molde se lleva a cabo la hipertrofia de los condrocitos, proceso que antecede a la mineralización y osificación del hueso. Esta primera zona de diferenciación de condrocitos se denomina centro primario de osificación.^{1,2} De la misma forma, un tiempo después (en etapa posnatal), en los extremos de los huesos (epífisis) se hipertrofian los condrocitos para formar los centros secundarios de osificación.^{26,27}

En el extremo del centro primario de osificación se forma la placa de crecimiento. Esta estructura tiene tres zonas bien diferenciadas: la zona de condrocitos en reposo, la zona de condrocitos en etapa proliferativa y la zona hipertrófica.²⁸ Los condrocitos en estado de reposo son la despensa que sirve como «células madre» para que entren en la etapa de proliferación.²⁸⁻³⁰ En la etapa de proliferación los condrocitos se dividen, maduran y se hipertrofian. En el proceso de hipertrofia los condrocitos se alargan para permitir el crecimiento longitudinal del hueso.³¹ En suma, la proliferación, hipertrofia, síntesis y degradación de la matriz condicionan la tasa de crecimiento del hueso.

Los condrocitos están organizados en columnas paralelas al eje de crecimiento.^{31,32} Cada columna está hecha de células hijas de una única célula que está ubicada en la parte superior de la columna.³² Por esto, varios modelos sobre la placa de crecimiento estudian una única columna de condrocitos.^{32,33} *Olney y otros*³² muestran que, en estado estable, el número de células en cada columna es único, es decir, el número de células que están en proliferación es igual al número de células que están sufriendo el proceso de hipertrofia. Por esta razón, el crecimiento es lineal (a trozos) sobre intervalos de tiempo en el que se considera estable el crecimiento.

El crecimiento óseo depende de factores biológicos, genéticos, bioquímicos y mecánicos.^{32,33} Desde esta perspectiva, en este artículo se desarrolla un modelo matemático que representa el proceso de crecimiento endocondral, y en especial, hace una descripción del proceso de proliferación e hipertrofia. Para este fin se desarrollan herramientas para la descripción geométrica de la formación de columnas y el patrón de la placa de crecimiento y se relacionan con las principales variables de crecimiento que son los factores bioquímicos y mecánicos. La premisa del modelo es que el crecimiento endocondral se basa en el proceso de proliferación e hipertrofia de los condrocitos. Cada uno de estos procesos está influenciado por las cargas mecánicas y la bioquímica de la placa de crecimiento. En la misma forma, la formación columnar y los procesos bioquímicos están influenciados por los condrocitos, quienes liberan los principales factores moleculares que regulan la placa de crecimiento.

Por otra parte, la proliferación y la hipertrofia modifican el comportamiento mecánico de la placa de crecimiento. Luego, desde los condrocitos hipertróficos se lleva a cabo el proceso de invasión vascular o mineralización que permite el avance

de la metáfisis y por tanto, el crecimiento del hueso. A lo largo de este trabajo se describen las ecuaciones utilizadas para modelar el funcionamiento de la placa de crecimiento.

Regulación molecular de la placa de crecimiento

Siguiendo las hipótesis experimentales descritas por diferentes autores,⁷⁻¹⁰ y con base en el trabajo de *Garzón-Alvarado y otros*²⁵ se propone en este trabajo un modelo matemático de los efectos bioquímicos sobre la osificación endocondral. En él se explora la hipótesis de que la osificación endocondral es controlada por un proceso hormonal de reacción-difusión existente entre el Ihh y PTHrP. De esta forma se distinguen dos procesos involucrados en el crecimiento, que interactúan continuamente: el proceso hormonal o molecular y el proceso celular. El proceso molecular se produce en cada condrocito y tiene en cuenta el bucle PTHrP-Ihh, de forma tal que en presencia de PTHrP el condrocito consume (inhibe) Ihh y en presencia de Ihh el condrocito produce (activa) PTHrP. Además, estos factores moleculares regulan la evolución de las poblaciones celulares, a modo de señales biológicas, de manera que donde existe PTHrP e Ihh se promueve la proliferación de condrocitos y donde existe PTHrP se retrasa la hipertrofia.

La hipótesis propuesta por *Garzón-Alvarado y otros*²⁵ ha sido ampliada por *Fasano y otros*,³⁴ quienes hacen un completo estudio de los factores moleculares existentes en la placa de crecimiento y desarrollan un modelo matemático que muestra la alta estabilidad del bucle regulatorio de PTHrP e Ihh. El estudio demuestra la alta concentración de PTHrP en la zona superior (zona de reserva y proliferativa) y alta concentración de Ihh en la zona hipertrofica. Adicionalmente, evidencia que la invasión vascular se da desde el centro primario de osificación.

En este trabajo, se supone que el balance de los factores hormonales, Ihh y PTHrP se describe mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial s_j(x,t)}{\partial t} + \text{div}(s_j v) = b_j + \text{div}(D_j \nabla s_j) \quad (1)$$

$S_j(x,t)$ donde es la concentración de la j -ésima especie presente en la placa de crecimiento, v es la velocidad de crecimiento local del hueso, $b_j(x,t)$ es la producción neta externa de la j -ésima sustancia por reacción o inhibición y D_j es el coeficiente de difusión. Como hipótesis de trabajo inicial se supone que la difusión sigue una ley de Fick.^{12,13,34,35.}

Se considera además que el PTHrP e Ihh son sintetizados por los condrocitos (que son expresados mediante la variable C),⁵ por lo que el término fuente (o reactivo) se supone viene dado por:

$$b_{PTHrP}(x,t) = C(\alpha_1 - \beta_1 s_{PTHrP} + \gamma_0 s_{PTHrP}^2 s_{Ihh}) \quad (2)$$

$$b_{Ihh}(x,t) = C(\alpha_2 - \gamma_0 s_{PTHrP}^2 s_{Ihh}) \quad (3)$$

donde α_1 y α_2 son términos fuente constantes, β_1 es una constante que cuantifica la tasa de degradación de PTHrP, γ_0 es la constante de reacción que indica el control no lineal existente en el interior de la célula por la presencia de los dos factores.

Cabe resaltar que todas las anteriores constantes podrían ser consideradas también como funciones de las concentraciones moleculares de otros factores adicionales, tales como BMP (*Bone morphogenetic proteins*), FGF, RUNX21 y otras.^{5,7} No obstante, esto no se ha considerado en este primer trabajo. Las anteriores ecuaciones son similares a las descritas por Schnakenberg,¹⁴⁻¹⁶ las cuales se han utilizado ampliamente en sistemas biológicos.

Tensor geométrico de descripción de la estructura de la placa de crecimiento

Este trabajo supone que el crecimiento del tejido y la elongación de los huesos largos dependen únicamente de la proliferación (hiperplasia) y el alargamiento (hipertrofia) de los condrocitos.^{1,25} Adicionalmente, se supone que los cambios de forma que puede tener un hueso en desarrollo se deben a diferencias en la proliferación e hipertrofia y a la formación y dirección de las columnas.²⁹ Se consideran dos estados de los condrocitos: en estado proliferativo y prehipertrofico. La descripción de la concentración de cada grupo celular está dada por C_{PC} y C_{HC} , para los condrocitos proliferantes e hipertrofos, respectivamente. Sin embargo, a partir de las micrografías de organización celular se puede observar que no es factible describir la distribución espacial de los condrocitos con una variable escalar, debido a que estas células presentan una dirección preferencial de proliferación e hipertrofia. Para describir adecuadamente el patrón celular se utiliza el tensor de segundo orden transversalmente isotrópico que fue introducido por *Garzón-Alvarado y otros*²⁵ y que está dado por la ecuación (4):

$$\mathbf{R}_{PC} = \sqrt[3]{\frac{C_{PC}}{r_{PC}}} (\mathbf{1} + (r_{PC} - 1) \mathbf{n} \otimes \mathbf{n}) \quad (4)$$

donde r_{PC} es la relación del número de células en la dirección preferencial de proliferación \mathbf{n} al número de células en la dirección ortogonal y $\mathbf{1}$ es un tensor de segundo orden unitario (con diagonal unitaria). De esta forma, el determinante del tensor \mathbf{R}_{PC} es el valor de la concentración de condrocitos proliferantes (5):

$$C_{PC} = \det(\mathbf{R}_{PC}) = \varepsilon_{ijk} (\mathbf{R}_{PC})_{i1} (\mathbf{R}_{PC})_{j2} (\mathbf{R}_{PC})_{k3} \quad (5)$$

De igual forma, durante el proceso de hipertrofia, el condrocito cambia su geometría pasando de ser cuasi oval, para convertirse en esférico, lo cual permite la elongación longitudinal del hueso. Este crecimiento es transversalmente isotrópico y puede ser descrito por un tensor de orden 2 como el presentado previamente en la ecuación (4), y que se escribe, de forma particular para el caso de las células hipertrofos, como se muestra en la ecuación (6):

$$\mathbf{R}_{HC} = \sqrt[3]{\frac{C_{HC}}{r_{HC}}} (\mathbf{1} + (r_{HC} - 1) \mathbf{n} \otimes \mathbf{n}) \quad (6)$$

donde r_{HC} es, nuevamente, la relación del número de células en la dirección preferencial de elongación hipertrofica. De igual forma, la concentración de condrocitos hipertrofos puede hallarse a partir del determinante del tensor, dado por $C_{HC} = \det(\mathbf{R}_{HC})$.

Cada uno de los tensores de orden 2 expresa la distribución geométrica de los condrocitos en la placa de crecimiento. En coordenadas cartesianas (suponiendo el eje horizontal como x y el vertical, también denominado n, como y) y bajo condiciones fisiológicas, cada uno de los componentes de los tensores R_{PC} y R_{HC} expresan el número de condrocitos por unidad de longitud en cada dirección. Por ejemplo, en la dirección n (eje y) se tienen las siguientes expresiones:

$$(R_{PC})_{22} = 3 \sqrt[3]{\frac{C_{PC}}{r_{PC}}} r_{PC} \quad (7a)$$

$$(R_{HC})_{22} = 3 \sqrt[3]{\frac{C_{HC}}{r_{HC}}} r_{HC} \quad (7b)$$

donde (7a) determina el número de condrocitos en estado proliferativo por unidad de longitud en la dirección de crecimiento, y (7b) expresa el número de condrocitos por unidad de longitud en estado hipertrófico en la dirección de alargamiento celular. A partir de Olney y otros³² se puede suponer que, en estado estable fisiológico, el número de células que están en proliferación es igual al número de células que se hipertrofian. Además, en condiciones de crecimiento normal, el tamaño y densidad lineal de las células en proliferación en la dirección de crecimiento es único.²⁸ Adicionalmente, cuando los condrocitos inician la hipertrofia aumentan en tamaño.^{25,28} *Garzón y otros*²⁵ suponen que la elongación en dirección perpendicular al vector de crecimiento se puede despreciar, debido a que el ancho y ubicación de la columna se mantienen constantes. *Hunziker y otros*²⁸ consideran que el crecimiento máximo del condrocito en la hipertrofia es aproximadamente cuatro veces el ancho de la célula en estado de proliferación. Se debe notar que la densidad de condrocitos en estado proliferativo e hipertrófico puede ser modificada por efecto de las cargas mecánicas³⁶⁻³⁸ y bioquímicas.^{2,9,24,25,35}

En estado estable, se puede suponer que el número de columnas en la placa de crecimiento es único.³⁷ De esta forma, las otras dos componentes del tensor geométrico son constantes y están dadas por las ecuaciones:

$$(R_{PC})_{11} = (R_{PC})_{33} = 3 \sqrt[3]{\frac{C_{PC}}{r_{PC}}} = N_c \quad (8a)$$

$$(R_{HC})_{11} = (R_{HC})_{33} = 3 \sqrt[3]{\frac{C_{HC}}{r_{HC}}} = N_c \quad (8b)$$

donde N_c es el número de columnas por unidad de longitud, la cual es constante a lo largo de un intervalo de tiempo de crecimiento, en estado fisiológico. Por tanto, $(R_{PC})_{11} = (R_{PC})_{33} = (R_{HC})_{11} = (R_{HC})_{33}$.

De tal forma, la geometría y distribución celular de la placa de crecimiento queda dada por, únicamente, tres variables que dependen de las cargas mecánicas y los factores bioquímicos a nivel local: r_{PC} , r_{HC} y \mathbf{n} . La evolución de cada una se expone en la siguiente sección.

Evolución de las variables de densidad relativa lineal de condrocitos proliferativos e hipertróficos

El número de condrocitos en la dirección de crecimiento preferencial del hueso se ve afectado por las cargas mecánicas y los factores bioquímicos que se producen a nivel local y sistémico. En esta sección se muestra el fundamento teórico de los efectos existentes sobre la placa de crecimiento y el modelo matemático que representa la variable de densidad relativa de los condrocitos proliferativos e hipertróficos.

Garzón-Alvarado y otros,^{25,35} *Brouwers y otros*,²⁴ *Provot y Schipani*,² y *Fasano y otros*⁹ han establecido que el Ihh estimula la proliferación de condrocitos y la producción del PTHrP; de otro lado, el PTHrP estimula la proliferación y regula negativamente la hipertrofia.

Desde el punto de vista mecánico, la placa de crecimiento está regulada por los esfuerzos y deformaciones locales.³⁹ Las cargas mecánicas de compresión han sido ampliamente estudiadas, pero, también existen reportes sobre el efecto de la carga tensional, torsional y flectora sobre la placa de crecimiento.³³ Se ha reportado que las cargas mecánicas sostenidas en el tiempo afectan el crecimiento óseo.³³ Las cargas mecánicas afectan, también, el comportamiento de las células. Las cargas compresivas sostenidas afectan las zonas proliferativas e hipertróficas de los condrocitos. *Alberty y otros*³⁶ encontraron que la carga de compresión sostenida reduce el número de células proliferantes. En complemento, *Stokes y otros*⁴⁰ demostraron que el cambio en la tasa de crecimiento es proporcional al cambio de número de condrocitos proliferativos e hipertróficos. Varios investigadores³⁶⁻³⁸ han reportado que la carga compresiva reduce el grado de hipertrofia y el número de condrocitos, pero se mantiene la actividad proliferativa. Al contrario de la carga compresiva, la tensión (o distracción) aumenta el tamaño de la placa de crecimiento.⁴¹ La proliferación de los condrocitos no cambia aunque se produce una elongación de la zona proliferativa,⁴¹ y se genera una disrupción en la placa de crecimiento.

Otros estudios^{39,42} han sugerido que las fuerzas mecánicas octaédricas e hidrostáticas desempeñan un importante rol en el desarrollo óseo. Entre estos estudios, las investigaciones teóricas hechas por *Carter y otros*⁴² indican que los esfuerzos mecánicos que se presentan en las etapas prenatales del desarrollo óseo guían los patrones de osificación endocondral.^{3,42} Desde la perspectiva mecanobiológica, los resultados de numerosas simulaciones computacionales soportan el punto de vista que, dentro de las condiciones de carga fisiológica, la maduración del cartílago y la osificación son inhibidas por el esfuerzo compresivo hidrostático intermitente y son aceleradas por el esfuerzo cortante octaédrico intermitente no destructivo. La presión hidrostática mantiene un efecto condroprotector, en contraste con el esfuerzo cortante octaédrico que activa la expresión de hipertrofia en los condrocitos.⁴²

En este artículo se considera que el término proliferativo depende, especialmente, de la concentración de PTHrP e Ihh, de las cargas mecánicas y de otros factores moleculares (9):

$$\frac{dr_{PC}}{dt} = \underbrace{\left(\mathcal{E}_{Proliferation}(S_{Ihh}, S_{PTHrP}) - \mathcal{E}_{Hypertrophy}(S_{Ihh}, S_{PTHrP}) \right)}_{\text{LocalBiochemicalEffects}} - \underbrace{\left(k_1 \sigma_E(x,t) + h_1 p(x,t) \right)}_{\text{LocalMechanicalEffects}} + \underbrace{P_B}_{\text{OtherEffects}} \quad (9)$$

donde $\mathcal{E}_{Proliferation}$ cuantifica la tasa de condrocitos que está en proliferación, $\mathcal{E}_{Hypertrophy}$ representa el nivel de transformación de las células desde la etapa proliferativa a la hipertrófica, k_1 es una constante que cuantifica el efecto de las cargas mecánicas desviatorias (esfuerzos desviatorios $\sigma_E(x,t)$), h_1 es una constante que tiene en cuenta el efecto de las cargas hidrostáticas (esfuerzos hidrostáticos $p(x,t)$, además, $p(x,t)$ tiene signo positivo cuando es compresiva) y P_B es un factor que tiene en cuenta otras características bioquímicas sistémicas o externas, como, por ejemplo, los estrógenos, la radiación y las fracturas.

La proliferación depende de la cantidad de PTHrP e Ihh presentes en el entorno de la célula. De esta forma, siguiendo a *Garzón y otros*²⁵ se supone que la proliferación está dada por:

$$\mathcal{E}_{Proliferation} = b_0 P_2(S_{Ihh}, S_{PTHrP}) \left(1 - \frac{P_2(S_{Ihh}, S_{PTHrP})}{P_{02}} \right) \quad (10)$$

donde b_0 es una constante de proliferación, p_{02} es un término adimensional que representa la capacidad de carga²⁵ y P_2 es un factor de activación relacionado con el gradiente de los factores moleculares en el tejido dado por:

$$P_2(S_{Ihh}, S_{PTHrP}) = b_1 \nabla S_{PTHrP} + b_2 \nabla S_{Ihh} \quad (11)$$

donde b_1 y b_2 son constantes que cuantifican la influencia de cada uno de los factores moleculares sobre la proliferación de condrocitos.²⁵ De otro lado

$\mathcal{E}_{Hypertrophy}$ está dada por:

$$\mathcal{E}_{Hypertrophy} = \left(f \frac{d^n}{S_{PTHrP}^n + d^n} \right) \quad (12)$$

donde f es la frecuencia de diferenciación de células proliferativas a hipertróficas, $d^n / (S_{PTHrP}^n + d^n)$ es una función que define la concentración a la cual se produce la hipertrofia (definida por el valor umbral d), en términos de la concentración de PTHrP y de la constante n .²⁵

De igual forma, la relación de densidad relativa lineal de condrocitos hipertróficos, dada por r_{HC} , está determinada mediante:

$$\frac{dr_{HC}}{dt} = \underbrace{\left(g_{Hypertrophy} (S_{Ihh}, S_{PTHrP}) \right)}_{\text{Local Biochemical effects}} + \underbrace{\left(k_2 \sigma_E (\mathbf{x}, t) - h_2 p (\mathbf{x}, t) \right)}_{\text{Local Mechanical Effects}} + \underbrace{H_B}_{\text{Other Effects}} \quad (13)$$

Se debe tener en cuenta que las relaciones (6) y (10) expresan la cantidad de condrocitos en la dirección de crecimiento preferencial y que cada una de estas ecuaciones queda totalmente determinada mediante la correcta utilización de las condiciones iniciales, que corresponden a la estabilización de la placa de crecimiento. En este punto se deben anotar dos hechos experimentales de gran importancia:

1. El bucle central de hipertrofia y proliferación, PTHrP-Ihh, permanece sin ser afectado en su mecanismo de expresión debido a las cargas mecánicas.⁴³⁻⁴⁵ *Garzón-Alvarado y otros*^{25,35} muestran que el proceso del bucle regulatorio de estas dos moléculas se puede describir por un proceso de reacción-difusión que es altamente estable y que no depende de las condiciones iniciales de las moléculas. De hecho, este sistema queda determinado como un sistema de inestabilidad de Turing que establece un patrón espacial inestable pero estable en el tiempo. Este hecho puede explicar, en cierta medida, por qué el paso de condrocitos proliferantes a hipertróficos es insensible ante las cargas mecánicas.
2. Los trabajos de *Stokes y otros*⁴¹ muestran que existe un esfuerzo hidrostático medio (P_m (MPa)) que se considera esfuerzo fisiológico. Cargas compresivas de esfuerzo hidrostático superiores al nivel fisiológico disminuyen el crecimiento, y cargas menores lo aumentan.

Utilizando estos dos hechos experimentales, y suponiendo que los esfuerzos deviatoricos y el término de otros efectos bioquímicos y biológicos están en equilibrio fisiológico, se puede argumentar que (9) y (13) se convierten en:

$$\frac{dr_{PC}}{dt} = 0 = \left(g_{Proliferacion} (S_{Ihh}, S_{PTHrP}) - g_{Hypertrophy} (S_{Ihh}, S_{PTHrP}) \right) - \left(k_1 \sigma_{Em} (\mathbf{x}, t) + h_1 p_m (\mathbf{x}, t) \right) + P_{Em} \quad (14a)$$

$$\frac{dr_{HC}}{dt} = 0 = \left(g_{Hypertrophy} (S_{Ihh}, S_{PTHrP}) \right) + \left(k_2 \sigma_{Em} (\mathbf{x}, t) - h_2 p_m (\mathbf{x}, t) \right) + H_{Em} \quad (14b)$$

Por lo tanto, la relación del número de condrocitos en la dirección preferencial sobre la dirección ortogonal, en estado proliferativo e hipertrófico, es única bajo condiciones fisiológicas o normales. Reemplazando (14a) y (14b) en (9) y (13), respectivamente, se obtiene:

$$\frac{dr_{PC}}{dt} = \left[\left(g_{Proliferacion} (S_{Ihh}, S_{PTHrP}) - g_{Hypertrophy} (S_{Ihh}, S_{PTHrP}) \right) - \left(k_1 \sigma_{Em} (\mathbf{x}, t) + h_1 p_m (\mathbf{x}, t) \right) + P_{Em} \right] + \left[- \left(k_1 \Delta \sigma_E (\mathbf{x}, t) + h_1 \Delta p (\mathbf{x}, t) \right) + \Delta P_B \right] \quad (15a)$$

$$\frac{dr_{HC}}{dt} = \left[\left(g_{Hypertrophy} (S_{Ihh}, S_{PTHrP}) \right) + \left(k_2 \sigma_{Em} (\mathbf{x}, t) - h_2 p_m (\mathbf{x}, t) \right) + H_{Em} \right] + \left[\left(k_2 \Delta \sigma_E (\mathbf{x}, t) - h_2 \Delta p (\mathbf{x}, t) \right) + \Delta H_B \right] \quad (15b)$$

Donde se ha supuesto que, $\sigma(\mathbf{x},t)=\sigma_{Em}(\mathbf{x},t)+\Delta\sigma_E(\mathbf{x},t)$, $p(\mathbf{x},t)=P_m(\mathbf{x},t)+\Delta p(\mathbf{x},t)$, $P=P_{Bm}+\Delta P_B$ y $H=H_{Bm}+\Delta H_B$. Por tanto, las ecuaciones dependen, únicamente, de los esfuerzos deviatoricos e hidrostáticos en cada punto de la placa de crecimiento, esto es:

$$\frac{dr_{PC}}{dt} = -(k_1\Delta\sigma_E(\mathbf{x},t) + h_1\Delta p(\mathbf{x},t)) + \Delta P_B \quad (16)$$

$$\frac{dr_{HC}}{dt} = (k_2\Delta\sigma_E(\mathbf{x},t) - h_2\Delta p(\mathbf{x},t)) + \Delta H_B \quad (17)$$

Una condición adicional está dada por la interfaz existente entre la zona proliferativa e hipertrófica, esto es, el cambio de la densidad lineal de condrocitos en la dirección de crecimiento está determinada por la elongación de las células, el punto donde inicia la elongación determina la zona hipertrófica, por tanto, la condición está determinada por:

$$r_{PC} \Big|_{\mathbf{x}_{Hypertrophy}} = r_{HC} \Big|_{\mathbf{x}_{Hypertrophy}} \quad (18)$$

Evolución de la dirección preferencial de crecimiento

Numerosos autores³⁶⁻³⁸ han reportado que un incremento en la carga mecánica compresiva disminuye el espesor de la placa de crecimiento y puede alterar el alineamiento de las columnas. La pérdida de este alineamiento de las columnas se puede deber a pequeñas variaciones en la carga compresiva a lo largo de la placa de crecimiento. Por el contrario, *Apte y otros*⁴² muestran que la distracción (carga tensil sobre la placa de crecimiento) no estimula la proliferación. En cambio, la distracción acumula condrocitos hipertróficos y después de la carga se pueden observar columnas desorganizadas y proliferación disminuida.

En este trabajo se supone que la desorganización de la placa de crecimiento se debe a la alineación de las columnas de condrocitos para soportar las cargas mecánicas. En este sentido, cualquier pequeña desalineación de carga puede inducir la reorientación inadecuada de las columnas de condrocitos. Siguiendo un enfoque similar al propuesto por *Garzón y otros*²⁵ se propone que el cambio en la dirección preferencial de crecimiento está dado por:

$$\frac{\partial \mathbf{n}}{\partial t} = \mathbf{n} \times (\mathbf{w} \times \mathbf{n}) + k_n (\mathbf{n}_\lambda^\sigma - \mathbf{n}) \quad (19)$$

donde \mathbf{n} es la dirección preferencial de crecimiento, k_n es una constante que cuantifica el efecto de la carga mecánica sobre el cambio de dirección de las columnas, $\mathbf{n}_\lambda^\sigma$ es la dirección principal del esfuerzo correspondiente al máximo valor principal del tensor de esfuerzos en sentido de los condrocitos proliferativos y \mathbf{w} se establece en términos del gradiente de los factores moleculares como:

$$\mathbf{w} = b_{11} \nabla S_{PTH+P} - b_{12} \nabla S_{Ihh} \quad (20)$$

Nuevamente, en condiciones fisiológicas, y en general, $\mathbf{w}=\mathbf{n}$ debido a que, como se mencionó, las cargas mecánicas no alteran el bucle regulatorio ni el patrón de distribución de los factores moleculares PTHrP e Ihh⁴³⁻⁴⁵, además, $\mathbf{n}_\lambda^\sigma = \mathbf{n}$ se presenta siempre que la carga esté alineada con el eje de crecimiento. Por tanto, la ecuación (19) se reduce al vector principal del exceso de esfuerzo dado por las cargas mecánicas no fisiológicas, esto es:

$$\frac{d\mathbf{n}}{dt} = k_n \left(\mathbf{n}_\lambda^{\Delta\sigma} - \mathbf{n} \right) \quad (21)$$

Determinación del crecimiento debido a la proliferación e hipertrofia

Se supone que el crecimiento del hueso se debe a la proliferación e hipertrofia celular durante la osificación endocondral.^{5,7,9,18,19} Por su parte, *Stokes y otros*⁴⁰ demostraron que el cambio en la tasa de crecimiento es proporcional al cambio de número de condrocitos proliferativos e hipertrofos, lo que se puede escribir como:

$$\mathbf{d}^{\text{Growth}}(\mathbf{x}, S_{\text{PTHrP}}, S_{\text{Ihh}}, \sigma_E, p, t) = \mathbf{d}^{\text{Proliferation}}(\mathbf{x}, S_{\text{PTHrP}}, S_{\text{Ihh}}, \sigma_E, p, t) + \mathbf{d}^{\text{Hypertrophy}}(\mathbf{x}, S_{\text{PTHrP}}, S_{\text{Ihh}}, \sigma_E, p, t) \quad (22)$$

donde $\mathbf{d}^{\text{Proliferation}}$ y $\mathbf{d}^{\text{Hypertrophy}}$ son los tensores de velocidad de deformación debida a proliferación y a hipertrofia, respectivamente.

Se considera que el crecimiento en la zona proliferativa se debe a la mitosis celular que se da en la dirección preferencial de crecimiento. Cada célula en la parte superior de la columna es madre de las células que están en la parte inferior.³² Además, la proliferación se debe a los factores bioquímicos existentes en la placa de crecimiento: PTHrP e Ihh.¹ Del lado mecánico, *Alberty y otros*³⁶ encontraron que la carga de compresión sostenida reduce el número de células proliferantes. Por tanto, el tensor de crecimiento en la zona de proliferación de condrocitos está dado por:

$$\mathbf{d}^{\text{Proliferation}}(\mathbf{x}, S_{\text{PTHrP}}, S_{\text{Ihh}}, \sigma_E, p, t) = \left(P_{\text{Biochemical}}(S_{\text{PTHrP}}, S_{\text{Ihh}}) + P_{\text{Mechanical}}(\sigma_E, p) \right) \mathbf{n} \otimes \mathbf{n} \quad (23)$$

Como se observa, la proliferación depende de los factores fundamentales, que son los bioquímicos y mecánicos. Sin embargo, nuevamente se puede argumentar que el bucle regulatorio es altamente estable^{25,35,43-45} y existe una carga mecánica fisiológica que permite la proliferación fisiológica estable,⁴¹ por tanto:

$$\mathbf{d}^{\text{Proliferation}}(\mathbf{x}, \sigma_E, p, t) = \left(K_{\text{Proliferation}} + P_{\text{Mechanical}}(\Delta\sigma_E, \Delta p) \right) \mathbf{n} \otimes \mathbf{n} \quad (24)$$

donde $K_{\text{Proliferation}}$ es una constante que establece la elongación vertical que depende de la especie animal de estudio y el tipo de placa de crecimiento, y está dada por

$$K_{\text{Proliferation}} = n_p \bullet \frac{d_n}{l_p} \quad (25)$$

donde n_p es el número de condrocitos que proliferan por unidad de tiempo (cell/día), d_n es el ancho del condrocito en dirección del crecimiento preferencial y l_p es el ancho de la placa de crecimiento.

Por su parte, la contribución mecánica sobre la proliferación está dada por:

$$P_{\text{Mechanical}}(\Delta\sigma_E, \Delta p) = -(n_\sigma \Delta\sigma_E(\mathbf{x}, t) + n_{HP} \Delta p(\mathbf{x}, t)) \frac{d_n}{l_p} \quad (26)$$

Donde n_σ es el número de condrocitos que se pierden en la etapa de proliferación por día y por unidad de esfuerzo deviatorico (Pa) y n_{HP} es el número de condrocitos que se pierden en proliferar por día y por unidad de presión hidrostática (Pa).

Por otra parte, y siguiendo un procedimiento similar al utilizado para la proliferación, el crecimiento por hipertrofia se debe a que las células prehipertroficas o proliferativas apiladas en las columnas de condrocitos presentan en esta fase una forma ovoide, creciendo hacia una forma principalmente esférica,²⁵ por lo que el crecimiento se produce fundamentalmente en la dirección preferencial de crecimiento \mathbf{n} :

$$\mathbf{d}^{\text{Hypertrophy}}(\mathbf{x}, \sigma_E, p, t) = \left(\frac{2}{l_d} \sum_{i \in \mathcal{C}_n} \left(\frac{R_i(t) - s}{\Delta t_i} \right) \right) \mathbf{n} \otimes \mathbf{n} \quad (27)$$

donde $R_i(t)$ es el radio instantáneo del i -ésimo condrocito en la dirección del crecimiento una vez iniciada la hipertrofia, s es el radio menor del condrocito (en estado proliferativo, $d_n = 2s$) y Δt_i) y Δt_i es el tiempo que ha transcurrido desde que el i -ésimo condrocito entra a la fase de hipertrofia y alcanza un radio $R_i(t)$. Se debe anotar que el tiempo máximo de hipertrofia está dado por (tiempo de alargamiento) que representa el tiempo requerido para que un condrocito proliferativo progrese a uno completamente hipertrofiado, por tanto, $\Delta t_{\text{max}} \leq t_E$.

La influencia que tienen las cargas mecánicas sobre el crecimiento (elongación) de los condrocitos hipertroficados se puede modelar desde dos puntos de vista: 1) suponiendo que el valor t_E puede disminuir o aumentar con las cargas mecánicas y por lo tanto la maduración del condrocito no llega hasta su máxima longitud posible, o, 2) suponiendo que la función de crecimiento del radio cambia en función de los esfuerzos, esto es:

$$R_i(t) = s + \frac{R_{\text{max}}^f(\Delta\sigma, \Delta p) - s}{t_E} \Delta t_i = s + \left(\frac{(R_{\text{max}}^f + \alpha_1 \Delta\sigma_E - \alpha_2 \Delta p) - s}{t_E} \right) \Delta t_i \quad (28)$$

donde R_{max}^f es el radio de la esfera que representa al condrocito hipertrofico alcanzado bajo condiciones fisiológicas, α_1 es la elongación (en unidades de

longitud) que se logra por cada unidad de esfuerzo deviatorico y α_2 es la pérdida de crecimiento (en unidades de longitud) por cada unidad de compresión hidrostática.

Reemplazando (28) en (27) se puede obtener:

$$\begin{aligned} \mathbf{d}^{\text{Hypertrophy}}(\mathbf{x}, \sigma_E, p, t) &= \left(\frac{2}{l_d} \sum_{i \in C_H} \left(\frac{(R_{\max}^f + \alpha_1 \Delta \sigma_E - \alpha_2 \Delta p) - s}{t_E} \right) \right) \mathbf{n} \otimes \mathbf{n} = \\ &= \left(\frac{2N_H}{l_d} \left(\frac{(R_{\max}^f - s)}{t_E} + \frac{(\alpha_1 \Delta \sigma_E - \alpha_2 \Delta p)}{t_E} \right) \right) \mathbf{n} \otimes \mathbf{n} \end{aligned} \quad (29)$$

Por tanto, la sumatoria se puede reemplazar por, N_H , que es el número de condrocitos en estado hipertrófico en la dirección \mathbf{n} . Luego, reemplazando (25), (26) y (29) en (22) se tiene:

$$\begin{aligned} \mathbf{d}^{\text{Growth}}(\mathbf{x}, S_{PTH}, S_{Mk}, \sigma_E, p, t) &= \mathbf{d}^{\text{Proliferation}}(\mathbf{x}, S_{PTH}, S_{Mk}, \sigma_E, p, t) + \mathbf{d}^{\text{Hypertrophy}}(\mathbf{x}, S_{PTH}, S_{Mk}, \sigma_E, p, t) \\ &= \left\{ \left[n_p \bullet \frac{d_n}{l_p} - (n_c \Delta \sigma_E(\mathbf{x}, t) + n_p \Delta p(\mathbf{x}, t)) \frac{d_n}{l_p} \right] + \left[\frac{2N_H}{l_d} \left(\frac{(R_{\max}^f - s)}{t_E} + \frac{(\alpha_1 \Delta \sigma_E - \alpha_2 \Delta p)}{t_E} \right) \right] \right\} \mathbf{n} \otimes \mathbf{n} \end{aligned} \quad (30a)$$

La anterior ecuación (30a) se puede ordenar, de forma tal que se tengan los términos fisiológicos y los términos mecánicos plenamente identificados, con lo que se llega a:

$$\mathbf{d}^{\text{Growth}} = \left\{ \underbrace{\frac{1}{l_p} \left(n_p d_n + \frac{2N_H (R_{\max}^f - s)}{t_E} \right)}_{\text{Physiological term}} + \underbrace{\frac{1}{l_p} \left[\Delta \sigma_E(\mathbf{x}, t) \left(\frac{2\alpha_1 N_H}{t_E} - n_c d_n \right) - \Delta p \left(n_{HP} d_n + \frac{2\alpha_2 N_H}{t_E} \right) \right]}_{\text{Mechanical Term}} \right\} \mathbf{n} \otimes \mathbf{n} \quad (30b)$$

Invasión vascular y frente de osificación

La velocidad de crecimiento de un hueso depende de la velocidad a la cual avanza la metafisis en el tiempo, es decir, la tasa de crecimiento está dada por la cantidad de condrocitos hipertróficos que están en alargamiento.³² Los condrocitos que están en hipertrofia secretan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que induce a las células que están en el pericondrio (en este momento periostio) a que forme nuevos vasos sanguíneos que pueden invadir la zona de condrocitos hipertrofiados, donde va a comenzar la osificación.^{1,24} Cuando llegan los vasos sanguíneos, arriban también otros tipos de células y factores de crecimiento, cambia la presión de oxígeno y dióxido de carbono por lo que los condrocitos entran en apoptosis.¹ Con los vasos sanguíneos llegan las células progenitoras (células mesenquimales indiferenciadas) que formarán parte de la médula ósea. Por tanto, los vasos que están en el centro de osificación primario se extienden hacia los extremos de los huesos largos.¹

El proceso inicia con la liberación de Metallo-matriz-proteasas (MMPs) que son liberadas por los condrocitos en estado hipertrófico.⁴⁶ Estas MMPs degradan la matriz cartilaginosa y preparan el tejido para la invasión vascular, evento que está

dirigido por el VEGF que atrae los vasos sanguíneos. Desde esta perspectiva, un excelente modelo de invasión vascular fue presentado por Herrero y López⁴⁶ donde consideran el avance del frente de osificación como ondas viajeras. De hecho, el frente de onda se mueve sin cambiar su forma.⁴⁶ Dicho trabajo considera que un modelo puede incluir el agente angiogénico (VEGF), el MMP y un agente angiogénico inhibidor, de forma tal que con tres ecuaciones similares al sistema Fisher-KPP puede modelarse el frente de onda. En este artículo se supone que los condrocitos hipertróficos inferiores liberan MMP y VEGF durante la apoptosis para la invasión ósea. Cada una de estas sustancias tiene un objetivo diferente: la primera está encargada de la degradación de la matriz, y la segunda tiene como fin la inducción a la vascularización, y por tanto, a la osificación. En un primer modelo simple, se propone la liberación del MMP como indicador del proceso de degradación y de vascularización dado por:

$$\frac{\partial S_{MMP}}{\partial t} = \underbrace{D_{MMP} \nabla^2 S_{MMP}}_{\text{Transport}} + \underbrace{\xi(t) C_H}_{\text{Production}} - \underbrace{\frac{\ln(2)}{\tau_{med}} S_{MMP}}_{\text{Degradation}} \quad (31)$$

donde S_{MMP} es la concentración de MMP que depende del tiempo y el espacio, D_{MMP} es el coeficiente de difusión del MMP, $\xi(t)$ es la cantidad de MMP9 liberada por cada condrocito y por unidad de tiempo, C_H es la concentración de condrocitos

hipertróficos, y el término $\frac{\ln(2)}{\tau_{med}} C_H$ hace referencia a la degradación del MMP debido a su tiempo de vida medio τ_{men} ²⁴.

La función $\xi(t)$ depende del tiempo de apoptosis de cada condrocito hipertrófico, por tanto, se supone una función lineal tal que:

$$\xi(t) = \begin{cases} \xi \cdot (t - t_0) & \text{si } t_0 \leq t \leq t_{max} \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases} \quad (32)$$

donde t_0 es el tiempo de inicio de la apoptosis, t_{max} es el máximo tiempo que dura el condrocito en liberar el MMP y el VEGF. Por tanto, el avance del frente de osificación está dado por la siguiente expresión:

$$\frac{dy_{osificacin}}{dt} = \begin{cases} \gamma \mathbf{n} & \text{si } S_{MMP} \geq S_{MMP}^{Thr} \\ 0 & \text{otro caso} \end{cases} \quad (33)$$

donde $y_{osificacin}$ es la longitud de osificación medida desde el centro del hueso (del centro primario de osificación), S_{MMP}^{Thr} es una constante que cuantifica la velocidad de osificación y S_{MMP} es el valor umbral de MMP al cual se presenta la invasión vascular y la osificación.

Modelo de comportamiento mecánico de la placa de crecimiento

La placa está entre hueso rígido y tiene un bajo intercambio de fluidos (exudación e imbibición) debido a que los huesos adyacentes tienen una muy baja permeabilidad.³³ Este comportamiento es similar al del cartilago articular. La placa

de crecimiento tiene un comportamiento viscoelástico y se ha modelado, de forma aproximada, como bifásico no lineal,⁴⁷ y en algunos casos se considera bifásico transversalmente isótropo.⁴⁸

*Sergerie y otros*⁴⁹ hallaron, en un modelo de cúbito de porcino neonato, que la zona proliferativa e hipertrófica tiene la mitad de rigidez que la zona de reserva a lo largo del eje de crecimiento, y es tres veces menos rígida que en el plano transversal. A su vez, la zona proliferativa e hipertrófica es tres veces más permeable que la zona de reserva en la dirección radial. Estos datos sugieren que la zona de reserva provee un soporte mecánico para la placa de crecimiento en aquellos animales de alto peso que tienen un crecimiento por largos períodos de tiempo.⁵⁰

También se han hallado variaciones en el módulo de elasticidad en dirección perpendicular del crecimiento. Por ejemplo, en muestras de bovinos, se ha encontrado un 40 % más rígido en la zona interna y un 75 % menos permeable que las muestras localizadas en la periferia,⁴⁷ lo que se atribuye a la alta concentración celular y contenido de agua en la periferia.

Las propiedades mecánicas de la placa de crecimiento también varían con la edad y la etapa del crecimiento. En un modelo de tibia de rata⁵¹ se encontró que la rigidez disminuye en un 12 % en ratas de 35 días de nacidas, y aumenta en un 20 % y 94 % a los 56 y 80 días, en comparación con ratas de 21 días. En un modelo de cúbito de porcino se encontró que hay un incremento de 40 % y decremento del 12 y 39 % en porcinos de 4, 8 y 18 semanas de nacidos, en comparación con recién nacidos.

De esta forma, siguiendo los datos reportados por *Villemure y Stokes*³³ y *Lin y otros*⁵² se considera un material bifásico, transversalmente isótropo, cuyo modelo descriptivo está dado por las ecuaciones siguientes:

$$-\nabla \cdot \boldsymbol{\sigma} + \nabla p = 0 \quad (34a)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} (\nabla \cdot \mathbf{u}) - \nabla \cdot (\mathbf{k} \nabla p) = 0 \quad (34b)$$

La ecuación (34a) se deriva de la ley de conservación de momento. Esta ecuación acopla la elasticidad lineal ($\boldsymbol{\sigma}$ corresponde al tensor de esfuerzos del tejido) con un término que representa la presión del fluido (p). Por su parte, la ecuación (34b) hace referencia al cambio de la dilatación de la matriz sólida (donde \mathbf{u} son los desplazamientos) ante la carga mecánica creada por la divergencia del gradiente de la presión del fluido. En esta ecuación (34b), \mathbf{k} es una matriz de constantes que representan el módulo de permeabilidad del sólido en cada una de las direcciones.

El esfuerzo está relacionado con la deformación mediante la ecuación constitutiva para materiales ortotrópicos. Para un sistema con direcciones principales de ortotropía x', y', z' se tiene el siguiente conjunto de ecuaciones constitutivas:

$$\begin{aligned}
 \varepsilon'_1 &= \frac{1}{E_1} \sigma'_1 - \frac{\nu_{21}}{E_2} \sigma'_2 - \frac{\nu_{31}}{E_3} \sigma'_3 \\
 \varepsilon'_2 &= \frac{1}{E_2} \sigma'_2 - \frac{\nu_{12}}{E_1} \sigma'_1 - \frac{\nu_{32}}{E_3} \sigma'_3 \\
 \varepsilon'_3 &= \frac{1}{E_3} \sigma'_3 - \frac{\nu_{13}}{E_1} \sigma'_1 - \frac{\nu_{23}}{E_2} \sigma'_2 \\
 \gamma_{12} &= \frac{\tau_{12}}{G_{12}} \\
 \gamma_{13} &= \frac{\tau_{13}}{G_{13}} \\
 \gamma_{23} &= \frac{\tau_{23}}{G_{23}}
 \end{aligned} \tag{35}$$

Donde E_i son los coeficientes elásticos, ν_{ij} son los coeficientes de Poisson, τ_{ij} son los esfuerzos cortantes, G_{ij} son los módulos de rigidez.⁵³ Se debe notar que las direcciones preferenciales de ortotropía están orientadas según el eje de crecimiento \mathbf{n} . Además, se debe cumplir la condición de simetría:

$$\begin{aligned}
 E_1 \nu_{21} &= E_2 \nu_{12} \\
 E_1 \nu_{31} &= E_3 \nu_{13} \\
 E_2 \nu_{32} &= E_3 \nu_{23}
 \end{aligned} \tag{36}$$

De la solución de estas ecuaciones se puede obtener la velocidad del fluido circundante en el tejido y los esfuerzos mecánicos. La velocidad del fluido determina el transporte convectivo de las sustancias que se encuentran en el tejido, esto es, las sustancias PTHrP, Ihh, y MMP. Esta velocidad está dada por:

$$\mathbf{v} = k \nabla p \tag{37}$$

Por su parte, el esfuerzo octaédrico que soporta el tejido permite determinar el estado tensional que afectará la proliferación e hipertrofia celular. Según a Oñate⁵³ para cuantificar el esfuerzo octaédrico se utiliza la ecuación siguiente:

$$\sigma_E = \sqrt{\frac{2}{3} J_2} \tag{38}$$

donde J_2 es el segundo invariante del tensor deviatorico de esfuerzos de Cauchy.⁵³

De otro lado, la matriz de constantes de permeabilidad está expresada, también, en coordenadas principales de ortotropía, de tal forma que:

$$\mathbf{k} = \begin{pmatrix} k_{11} & 0 & 0 \\ 0 & k_{22} & 0 \\ 0 & 0 & k_{33} \end{pmatrix} \tag{39}$$

y entonces el sistema se completa con las condiciones de contorno apropiadas como lo expone Oñate.⁵³

CONCLUSIONES

Este artículo presenta un modelo matemático de la placa de crecimiento endocondral. El modelo es desarrollado con un enfoque mecanobiológico, en el cual se describen los efectos de las cargas mecánicas sobre el comportamiento del tejido. La premisa del modelo es que el crecimiento endocondral se basa en el proceso de proliferación e hipertrofia de los condrocitos, el cual está regulado molecularmente por un proceso hormonal de reacción-difusión entre el Ihh y el PTHrP. Para describir geoméricamente la distribución de los condrocitos en las zonas de proliferación e hipertrofia, y su organización en columnas se emplean tensores geoméricos de segundo orden transversalmente isotrópicos, cuyos determinantes permiten hallar las concentraciones de condrocitos proliferantes e hipertróficos, respectivamente.

La evolución de las variables de densidad relativa lineal de los condrocitos se describe a partir de efectos bioquímicos y mecánicos locales. La evolución de la dirección preferencial de crecimiento se asocia a la desorganización de la placa de crecimiento debida a la alineación de las columnas de condrocitos para soportar las cargas mecánicas. La determinación del crecimiento del hueso se debe a la proliferación e hipertrofia de los condrocitos, los cuales cambian de una forma elíptica a una forma casi esférica cuyo radio cambia en función de los esfuerzos. Por otro lado, se modela la invasión vascular y el frente de osificación, debidos a los factores VEGF y MMPs secretados por los condrocitos hipertróficos. Finalmente, el comportamiento mecánico de la placa se modela como un material viscoelástico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kronenberg H. Development regulation of the growth plate. *Nature*. 2003; 423: 332-36.
2. Provot S, Schipani E. Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005; 328(3): 65865.
3. Carter DR, Beaupré GS, Wong M, Smith RL, Andriacchi TP, Schurman DJ. The mechanobiology of articular cartilage development and degeneration. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 427: Suppl: S69-77.
4. Minina E, Kreschel C, Naski MC, Ornitz DM, Vortkamp A. Interaction of fgf, ihh/ptlh, and bmp signaling integrates chondrocyte proliferation and hypertrophic differentiation. *Developmental Cell*. 2002; 3(3): 439-49.
5. Gao B, Guo J, She C, Shu A, Yang M, Tan Z, et al. Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1. *Nat Genet*. 2001; 28(4): 386-88.
6. Karp S, Schipani E, St-Jacques B, Hunzelman J, Kronenberg H, McMahon A. Indian Hedgehog coordinates endochondral bone growth and morphogenesis via Parathyroid Hormone related-Protein-dependent and -independent pathways. *Development*. 2000; 127: 543-48.

7. Kindblom JM, Nilsson O, Hurme T, Ohlsson C, Savendahl J. Expression and localization of Indian Hedgehog (Ihh) and parathyroid hormone related protein (PTHrP) in the human growth plate during pubertal development. *Journal of Endocrinology*. 2002; 174: R1-R6.
8. Forriol F, Shapiro F. Bone development. *Clinical Orthopaedics and related research*. 2005; 432: 14-33.
9. Fasano A, Herrero MA, López JM, Medina E. On the dynamics of the growth plate in primary ossification. *Journal of Theoretical Biology*. 2010; 265(4): 543-53.
10. Blumenkrantz N, Asboe-Hansen G. Cortisol effects on collagen biosynthesis in embryonic explants and in vitro hydroxylation of procollagen. *Acta Endocrinol*. 1976; 83: 665-72.
11. Delpech JM. *De L'Orthomorphie: Par Rapport a L'espece Humaine*. 2 vol. Paris: Gabon. 1828.
12. Stokes IA, Clark KC, Farnum CE, Aronsson DD. Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction. *Bone*. 2007; 41(2): 197-205.
13. Simon MR, Papierski P. Effects of Experimental Bipedalism on the Growth of the Femur and Tibia in Normal and Hypophysectomized Rats. *Acta Anat*. 1982; 114: 321-29.
14. Stokes IA, Mente PL, Iatridis JC, Farnum CE, Aronsson DD. Enlargement of growth plate chondrocytes modulated by sustained mechanical loading. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2002; 84-A: 1842-48.
15. Stokes IA, Gwadera J, Dimock A, Farnum CE. Modulation of vertebral and tibial growth by compression loading: diurnal versus full-time loading. *Journal of Orthopaedic Research*. 2005; 23: 188-95.
16. Modi HN, Suh SW, Hong JY, Cho JW, Park JH, Yang JH. Treatment and complications in flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy) with posterior-only pedicle screw instrumentation. *Eur Spine J*. 2010; 19(3): 384-93.
17. Stokes IA. Mechanical Effects on skeletal Growth. *J Musculoskel Neuron Interact*. 2002; 2(3): 277-80.
18. Clarke SE, McCarthy JJ, Davidson RS. Treatment of Blount disease: a comparison between the multiaxial correction system and other external fixators. *J Pediatr Orthop*. 2009; 29 (2): 103-09.
19. Pereira BP, Cavanagh SP, Pho RW. Longitudinal growth rate following slow physeal distraction. The proximal tibial growth plate studied in rabbits. *Acta Orthop Scand*. 1997; 68(3): 262-68.
20. Henderson JH, Carter DR. Mechanical induction in limb morphogenesis: the role of growth-generated strains and pressures. *Bone*. 2002; 31(6): 645-53.
21. Lerner AL, Kuhn JL, Hollister SJ. Are regional variations in bone growth related to mechanical stress and strain parameters? *J Biomech*. 1998; 31(4): 327-35.

22. Stevens SS, Beaupré GS, Carter DR. Computer model of endochondral growth and ossification in long bones: biological and mechanobiological influences. *J Orthop Res.* 1999; 17(5): 646-53.
23. Beaupré GS, Stevens SS, Carter DR. Mechanobiology in the development, maintenance, and degeneration of articular cartilage. *J Rehabil Res Dev.* 2000; 37(2): 145-51.
24. Brouwers JE, Van Donkelaar CC, Sengers BG, Huiskes R. Can the growth factors PTHrP, Ihh and VEGF, together regulate the development of a long bone? *J Biomech.* 2006; 39(15): 2774-82.
25. Garzón-Alvarado DA, García-Aznar JM, Doblaré M. A reaction-diffusion model for long bones growth. *Biomech Model Mechanobiol.* 2009; 8(5): 381-95.
26. Griffiths SF. *Developmental biology.* 6th ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc.; 2000.
27. Rivas R, Shapiro F. Structural stages in the development of the long bones and epiphyses: a study in the New Zealand white rabbit. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84-A(1): 85-100.
28. Hunziker EB, Schenk RK. Physiological mechanisms adopted by chondrocytes in regulating longitudinal bone growth in rats. *J Physiol.* 1989; 414: 55-71.
29. Farnum CE, Wilsman NJ. Converting a differentiation cascade into longitudinal growth: stereology and analysis of transgenic animals as tools for understanding growth plate function. *Curr Opin Orthop.* 2001; 12(5): 428-33.
30. Ballock RT, O'Keefe RJ. The biology of the growth plate. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; 85-A(4): 715-26.
31. Goldberg R, Reshef-Bankai E, Coleman R, Green J, Maor G. Chronic acidosis-induced growth retardation is mediated by proton-induced expression of Gs protein. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 703-13.
32. Olney RC, Wang J, Sylvester JE, Mougey EB. Growth factor regulation of human growth plate chondrocyte proliferation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 317(4): 1171-82.
33. Villemure I, Stokes IA. Growth plate mechanics and mechanobiology. A survey of present understanding. *Journal of Biomechanics.* 25 August 2009; 42(12): 1793-03.
34. Fasano A, Herrero MA, López JM, Medina E. On the dynamics of the growth plate in primary ossification. *Journal of Theoretical Biology.* 2010; 265(4): 543-53.
35. Garzón-Alvarado DA, García-Aznar JM, Doblaré M. Appearance and location of secondary ossification centres may be explained by a reaction-diffusion mechanism. *Comput Biol Med.* 2009; 39: 554-61.
36. Alberty A, Peltonen J, Ritsila V. Effects of distraction and compression on proliferation of growth plate chondrocytes. A study in rabbits. *Acta Orthop Scand.* 1993; 64 (4): 449-55.

37. Farnum CE, Wilsman NJ. Effects of distraction and compression on growth plate function. En: Buckwalter JA, Ehrlich MG, Sandell LJ, Trippel SB. Skeletal Growth and Development. AAOS, Rosemont, 1998:517-30.
38. Ehrlich MG, Mankin HJ, Treadwell BV. Biochemical and physiological events during closure of the stapled distal femoral epiphyseal plate in rats. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54(2):309-22.
39. Garzón-Alvarado DA, Peinado Cortés LM, Cardenas Sandoval RP. A mathematical model of epiphyseal development: hypothesis on the cartilage canals growth. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2010. 13(6):765-72.
40. Stokes A, Clark KC, Farnum CE, Aronsson DD. Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction. *Bone.* 2007;41(2):197-205.
41. Stokes A, Aronsson DD, Dimock AN, Cortright V, Beck S. Endochondral growth in growth plates of three species at two anatomical locations modulated by mechanical compression and tension. *J Orthop Res.* 2006;24(6):132734.
42. Carter DR, Wong M. Mechanical stresses and endochondral ossification in the chondroepiphysis. *J Orthop Res.* 1988;6(1):148-54.
43. Cancel M, Grimard G, Thuillard-Crisinel D, Moldovan F, Villemure I. Effects of in vivo static compressive loading on aggrecan and type II and X collagens in the rat growth plate extracellular matrix. *Bone.* 2009;44(2):306-15.
44. Reich A, Jaffe N, Tong A, Lavelin I, Genina O, Pines M, et al. Weight loading young chicks inhibits bone elongation and promotes growth plate ossification and vascularization. *J Appl Physiol.* 2005;98(6):2381-89.
45. Villemure I, Chung MA, Seck CS, Kimm MH, Matyas JR, Duncan NA. Static compressive loading reduces the mRNA expression of type II and X collagen in rat growth-plate chondrocytes during postnatal growth. *Connect Tissue Res.* 2005;46(4-5):211-19.
46. Herrero MA, López JM. Bone formation: Biological aspects and modelling problems. *Computational and Mathematical Methods.* 2005;6:41-55.
47. Cohen B, Chorney GS, Phillips DP, Dick HM, Mow VC. Compressive stress-relaxation behavior of bovine growth plate may be described by the nonlinear biphasic theory. *J Orthop Res.* 1994;12(6):804-13.
48. Cohen B, Lai WM, Mow VC. A transversely isotropic biphasic model for unconfined compression of growth plate and chondroepiphysis. *J Biomech Eng.* 1998;120(4):491-96.
49. Sergerie K, Lacoursiere MO, Levesque M, Villemure I. Mechanical properties of the porcine growth plate and its three zones from unconfined compression tests. *J Biomech.* 2009;42(4):510-16.
50. Kember NF, Sissons HA. Quantitative histology of the human growth plate. *J Bone Jt Surg Br.* 1976;58-B(4):426-35.

51. Villemure I, Chung MA, Kimm MH, Matyas FR, Duncan NA. Mechanical properties of rat cartilaginous growth plates vary with developmental stages. En: Sawatzky BJ. International Research Society of Spinal Deformities Vancouver: UBC Press; 2004. 227-30.

52. Lin H, Aubin C, Parent S, Villemure I. Mechanobiological bone Growth: Comparative analysis of two biomechanical modeling approaches. Medical and Biological Engineering and Computing. 2009; 47(4): 357-66.

53. Oñate E. Structural analysis with the finite element methods. Linear Statics. Vol. 1. Barcelona: Ed. Springer Verlag; 2010.

Recibido: 25 de agosto de 2010.

Aprobado: 10 de septiembre de 2010.

Ing. Diego Alexander Garzón-Alvarado. Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica, Grupo de Modelado y Métodos Numéricos en Ingeniería. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.