

Factores mecánicos en enfermedades osteocondrales

Mechanical factors of osteochondral diseases

Alejandro Gamboa Márquez,^I Diego Alexander Garzón-Alvarado^{II}

^IIngeniero Químico. Estudiante de Maestría en Ingeniería Biomédica. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

^{II}Ingeniero Mecánico. Profesor Asociado. Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Las osteocondrosis son enfermedades que afectan al esqueleto en crecimiento y que en sus estados avanzados producen deformaciones y cambios de los patrones de actividad física y movimiento del individuo. Para lograr una intervención terapéutica efectiva o detectar la enfermedad en sus estados iniciales, es necesario conocer su etiología, la cual sigue siendo incierta y generalmente se cataloga simplemente como multifactorial e idiopática. Como se trata de enfermedades del crecimiento óseo, los mismos factores responsables de este tienen efectos sobre la patogénesis de la enfermedad; dentro de estos se incluyen las cargas mecánicas a las que están sometidos los huesos. En las últimas décadas se han desarrollado modelos computacionales para modelar el efecto de los factores mecánicos sobre el crecimiento de los huesos, los cuales han permitido mejorar la comprensión de las implicaciones mecánicas asociadas al crecimiento y se han correspondido con las observaciones experimentales. En este artículo se muestra una revisión del conocimiento actual del proceso de crecimiento óseo, la etiología de las osteocondrosis y algunos modelos computacionales, que con ciertas modificaciones o mejoras pudieran emplearse en el futuro para modelar el transcurso de la enfermedad.

Palabras clave: Osteocondrosis, etiología, placa de crecimiento, mecanobiología, modelamiento computacional.

ABSTRACT

The osteochondroses are diseases affecting the developing skeleton and that in its advanced stages provoke deformations and changes of physical activity and movement patterns of the subjects. To achieve an effectiveness therapeutic intervention or to detect the diseases in its earliest stages, it is necessary to know its etiology, which remains uncertain and generally it is classified as multifactorial and idiopathic. Since they are bone growth diseases, these same responsible factors influenced on the disease pathogenesis including the mechanical loads underwent by bones. In past decades computer models have been developed to represent the mechanical factors on the bone growth allowing us to improve the understanding of mechanical implications associated to growth which corresponding with the experimental observations. In present paper is shown a review of current knowledge on bone growth process, osteochondrosis etiology and some computer models which, with some modifications or improvements, could be used in the future to modeling the disease course.

Key words: Osteochondrosis, etiology, growth plate, mechanobiology, computer modeling.

INTRODUCCIÓN

Osteocondrosis, que significa literalmente condición del hueso y el cartílago, es un término utilizado para denominar un conjunto de enfermedades que afectan el esqueleto en crecimiento de humanos y otros mamíferos. La enfermedad consiste en una falla en el proceso de osificación endocondral causada por necrosis isquémica del cartílago, y constituye un desorden local y no generalizado.¹ A consecuencia de esto, en los seres humanos más de 50 tipos de osteocondrosis han sido descritas, cada una haciendo referencia a una ubicación anatómica particular y sus nombres son, por lo general, epónimos. A pesar de que la mayoría de estas enfermedades han sido descritas desde hace un siglo, su etiología sigue siendo poco conocida y se cataloga como multifactorial e idiopática. Más aún, a pesar de la intensa actividad investigativa orientada a esclarecer la etiología de las osteocondrosis, el enfoque utilizado puede haber entorpecido los resultados por confusiones respecto a la definición de la enfermedad y falta de comprensión de su patogénesis. Esto se debe a que la mayoría de los estudios han sido realizados en lesiones que ya presentan manifestaciones clínicas o evidencia radiográfica. Sin embargo, en ese momento la enfermedad ya se encuentra en un estado crónico y los procesos que se observan son secundarios y no primarios.¹ A pesar de esto, estudios recientes han discriminado la influencia de los distintos factores y propuesto hipótesis sobre la patogénesis y etiología de la osteocondrosis.¹ En la medida que dichas hipótesis son acertadas, permiten un mejor acercamiento a la comprensión de la enfermedad así como una mejor y más efectiva toma de decisiones en cuanto a la intervención terapéutica.

Este artículo está orientado a describir el conocimiento que hasta la fecha se tiene de las osteocondrosis junto con enfoques computacionales que, así como han sido utilizados para describir el proceso de crecimiento óseo, pudieran emplearse para simular el curso de la enfermedad.

PERSPECTIVA GENERAL DE LAS OSTEOCONDROSIS EN HUMANOS

En forma general, la osteocondrosis es un desorden local de la osificación endocondral. Se presenta en humanos y animales domésticos como ganado, caballos, cerdos, perros, gatos y también ha sido descrita en ratas. Muchos estudios sobre estas enfermedades se han concentrado en describir las lesiones que generalmente son susceptibles de análisis radiológico y que se observan después de la presencia de síntomas. Sin embargo, estas lesiones son características de los estados crónicos de la enfermedad, y las lesiones primarias siguen siendo inciertas.¹

König fue el primero en acuñar el término *osteocondritis dissecans* para describir la condición patológica en la cual se presentan cuerpos sueltos cartilaginosos en las articulaciones de individuos jóvenes, sin que estos hayan sufrido artritis primaria o trauma considerable. El término osteocondritis ha sido rechazado y reemplazado por osteocondrosis ya que hay consenso en que la inflamación no es característica de las lesiones primarias; además, el término, de manera literal, indica una condición del hueso y el cartílago, lo que es aceptable para referirse al cartílago de crecimiento.

Durante su transcurso, la osteocondrosis causa patrones irregulares de osificación y consecuentemente, una disminución de la resistencia del miembro afectado, lo que se evidenciará en alteraciones de la actividad física del individuo y en algunos casos, deformidades en la zona afectada. En humanos, este tipo de enfermedades han sido descritas desde hace más de un siglo y han recibido su nombre según la persona o personas que primero la describieron. En la [tabla 1](#) se observan algunas de estas enfermedades.

Tabla 1. Algunas osteocondrosis descritas en humanos

Enfermedad	Localización
Legg-Calvé-Perthes	Fémur proximal
Sever	Calcáneo
Osgood-Schlatter	Tibia-rodilla
Scheuermann	Columna vertebral
Kienbock	Hueso semilunar
Köhler	Hueso navicular
Koenig	Rodilla
Freiberg	Metatarso

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes se observa principalmente en niños (en relación 4:1 respecto a las niñas) y se evidencia radiográficamente por una cabeza del fémur y cartílago articular con una forma anormal, e incluso con fisuras, que se reparan una vez alcanzada la madurez con resultados desde una morfología casi

normal del trocánter mayor y el cartílago, hasta serias deformidades que pueden producir limitaciones en el movimiento y susceptibilidad a osteoartritis.² Los niños que la padecen pueden presentar dolor en la cadera o la rodilla y por lo general modifican la marcha. Los factores principales a los que se ha atribuido la enfermedad son de tipo genético, con una mayor prevalencia en personas de raza blanca, y también se ha propuesto que el sobrepeso puede predisponer la aparición de la enfermedad, aunque algunas teorías excluyen esta enfermedad de las osteocondrosis y concluyen que se trata de un desorden generalizado que se manifiesta en la cadera.²

La enfermedad de Sever es considerada la principal causa de dolor en el talón de los atletas jóvenes.^{3,4} Debido a que esta enfermedad se halla correlacionada con la actividad física se cree que su etiología es principalmente debida al microtrauma por exceso de uso durante el ejercicio. La enfermedad de Osgood-Schlatter también tiene una incidencia principalmente en jóvenes atletas y se cree que el esfuerzo de los tendones sobre la tuberosidad de la rodilla puede causar la perturbación en el proceso de osificación.^{3,4} Tanto la enfermedad de Sever como la de Osgood-Schlatter tienen mayor prevalencia en varones, pero se cree que esto se debe a que ellos tienden a participar más en actividades deportivas que las niñas.

Los estudios *in vivo* de seres humanos afectados por osteocondrosis han sido limitados y generalmente se observan lesiones características de los estadios finales de la enfermedad. Por esta razón, hay una falta de conocimiento y consistencia en la clasificación de las manifestaciones tempranas en distintas ubicaciones. Sin embargo, estudios en humanos han dado evidencias de la contribución genética, donde se incluyen reportes de la enfermedad bilateral de Köhler, la infracción de Freiberg y la enfermedad de Scheuermann, que muestran un curso paralelo de la enfermedad en gemelos.^{1,5} Pese a las dificultades para estudiar la enfermedad en humanos, lo que se observa en estos estadios finales se asemeja bastante a lo observado en animales con osteocondrosis en los sitios correspondientes. Esto último ha permitido que se pueda hacer un paralelo entre lo que ocurre en los seres humanos y lo observado en los modelos animales.

De los estudios en modelos animales se ha concluido que en la patogénesis de la osteocondrosis se presenta una falla focal del proceso de osificación endocondral, por lo tanto una región de la placa de crecimiento no puede llevar a cabo el proceso de mineralización o de vascularización y no puede ser convertida en hueso. Sin embargo antes de que la falla ocurra y sea apreciable, histológicamente se caracteriza por necrosis, que involucra únicamente la placa de crecimiento y no cartílago articular ni hueso de la diáfisis.¹

En cuanto a nomenclatura, no se ha hecho una diferenciación entre las lesiones primarias en la placa de crecimiento epifisaria y la de la fisis, a pesar de que las primeras se caracterizan por necrosis del cartílago, mientras que en las segundas se observa un número elevado de condrocitos hipertróficos.¹ Por otro lado, la nomenclatura tampoco evidencia el estado de la enfermedad, por lo que Ytreus y otros, por lo menos cuando la enfermedad involucra el cartílago epifisario, han sugerido la descripción siguiente:¹

- Osteocondrosis *latens*: Lesión restringida únicamente al cartílago de la epífisis.
- Osteocondrosis manifiesta: Lesión acompañada de retraso en la osificación endocondral.
- Osteocondrosis *dissecans*: Formación de fisuras a través del cartílago articular.

BIOLOGÍA DEL CRECIMIENTO ÓSEO

Características de los huesos⁶

El cuerpo humano, al igual que el de otros vertebrados posee un esqueleto que funciona como elemento de soporte. Los seres humanos poseen más de 200 huesos, los cuales contribuyen a una buena parte del peso corporal. Sin embargo, la evolución nos ha dotado de huesos con un interior hueco, lo que permite disminuir su peso total hasta en un 25 % sin perder resistencia ([fig. 1](#)).



Fig. 1. Partes de un hueso largo y ubicación del hueso esponjoso y compacto.

La consistencia de los huesos se debe a su matriz extracelular (MEC), la cual se puede dividir en una parte orgánica y una inorgánica. La primera está formada por 90 % de colágeno y 10 % de glicosaminoglicanos y glicoproteínas. La parte inorgánica consiste en hidroxapatita principalmente. En el cuerpo humano hay dos tipos de hueso: compacto o cortical y esponjoso o trabecular. El primero se encuentra en la parte exterior del hueso y el segundo en la interior.

Un aspecto importante de los huesos es que poseen un tejido bastante dinámico pues su matriz calcificada está en constante recambio, lo que les permite adaptarse a los requerimientos funcionales. Este proceso de recambio durante el cual la matriz es reabsorbida y se presenta nueva aposición de hueso se denomina remodelación.

La relación área-volumen del hueso trabecular es elevada y su frecuencia (velocidad) de remodelación es hasta 8 veces mayor que la del hueso cortical. Por tanto, el hueso trabecular es de importancia para el monitoreo de la densidad ósea y de intervenciones terapéuticas.

Gross y Williams en 1982 indicaron que el hueso es un material piezoeléctrico. Esta cualidad podría ayudar a explicar como ocurre la transducción de señales mecánicas en señales biológicas que induzcan remodelación ósea.

Origen de los huesos⁷

El hueso de los mamíferos se deriva del tejido mesenquimal primitivo. Durante el desarrollo preóseo hay migración de células mesenquimales hacia futuros sitios de osteogénesis, donde se diferencian a causa de la acción de factores de crecimiento generados localmente. Así, durante el periodo embrionario temprano, la condensación mesenquimal, siguiendo una adecuada señalización, forma el blastema esquelético con células osteogénicas (fig. 2). La formación de hueso puede ocurrir de dos maneras: reemplazando cartílago (endocondral), o como resultado de la transformación de tejido mesenquimal (intramembranoso). Los sitios en los que se inicia el proceso de osificación se conocen como centros primarios, están asociados en los huesos largos a las diáfisis y se originan en su mayoría durante el periodo embrionario, con raras excepciones. Algunos huesos comienzan su osificación a partir de un único centro pero es muy común que haya una coalescencia de varios centros hasta que formen uno solo. Por otro lado, no todo el centro primario se extiende sobre toda la plantilla de cartílago precursora, así que en algunas regiones, epífisis principalmente, aparecen centros secundarios de osificación. Estos centros, en su gran mayoría, aparecen después del nacimiento.

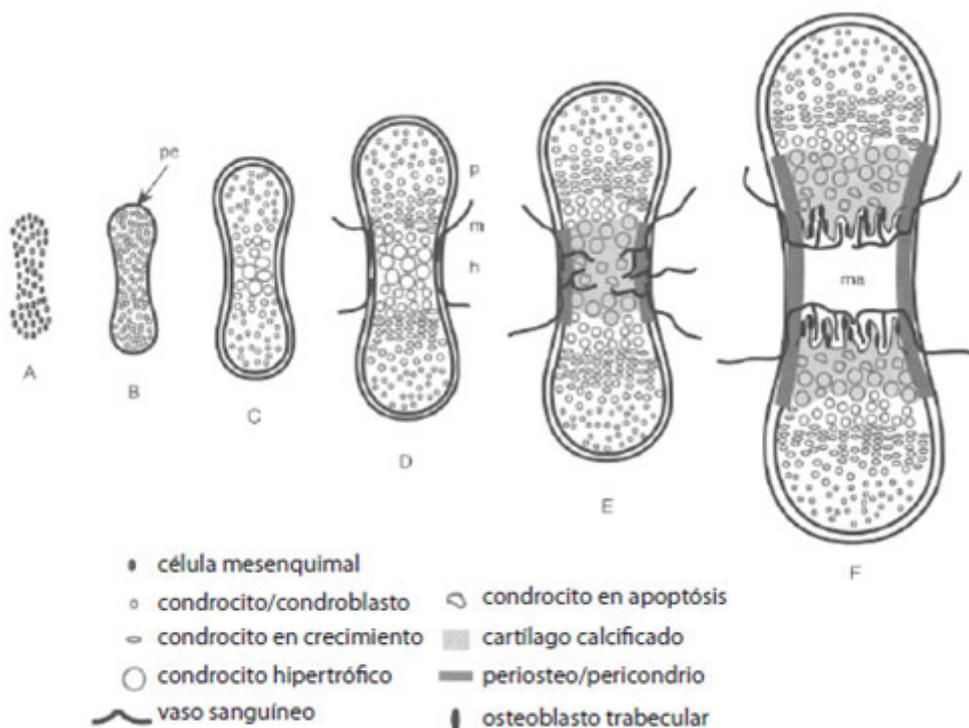


Fig 2. Proceso de formación del centro de osificación primario y secundario.

A diferencia de los cartílagos articulares, la región de cartílago que es reemplazada por hueso durante el crecimiento necesita un mayor suministro vascular para proveer a las células multipotenciales con los nutrientes y sustancias necesarias para su activa proliferación. La invasión vascular en las plantillas cartilaginosas ocurre mediante canales de cartílago y son esenciales para la formación de los centros de osificación. Estos canales mantienen su importancia durante el

crecimiento y siguen presentes hasta que toda la plantilla cartilaginosa ha sido osificada.

Crecimiento en grosor y en longitud⁸⁻¹⁰

El crecimiento de los seres vivos es un problema que la naturaleza ha tenido que resolver, especialmente para los vertebrados terrestres, ya que estos están sometidos a diversas cargas mecánicas durante el transcurso de su vida. Los tejidos blandos crecen fácilmente mediante crecimiento intersticial, pero esto es posible debido a que no son rígidos. En el caso del esqueleto, los huesos son rígidos y tienen que ser lo suficientemente fuertes para brindar soporte a todo el cuerpo, así que la adición de material es complicada, sobre todo porque los animales están en constante movimiento. La simple aposición de osteoblastos no sería efectiva, ya que serían destruidos casi de inmediato. La solución requiere de un material lo suficientemente blando como para poder presentar crecimiento intersticial, pero al mismo tiempo duro para resistir las cargas mecánicas que actúan sobre el esqueleto. Esta solución es la placa de crecimiento.

La placa de crecimiento posee las mismas características del cartílago: está compuesta principalmente de fibras de colágeno, proteoglicanos y agua, ordenados de forma tal que semejan la estructura de una esponja con poros muy finos. Así, cuando es deformado rápidamente, el cartílago es un material duro, mientras que será suave si la deformación ocurre lentamente. Dicho de otro modo, el cartílago tiene un módulo elástico que depende de la velocidad de deformación. Esto se explica por el reducido tamaño de poro que impide que el agua contenida en el cartílago sea expulsada rápidamente. No obstante, después de una presión sostenida, el agua puede salir o reacomodarse dentro de la estructura cartilaginosa.

La placa de crecimiento existe en zonas del hueso que crece en longitud, esto es, las adyacentes a los centros primarios y secundarios de osificación, este crecimiento corresponde al proceso de osificación endocondral. El crecimiento en grosor se da por la producción y resorción de células y matriz extracelular en el periostio mediante osificación intramembranosa. Aunque son procesos distintos, están acoplados de manera tal que los huesos conservan una relación longitud-diámetro que les permite tener la resistencia mecánica necesaria. Sin embargo, el crecimiento en grosor ha recibido mucha menor atención que el longitudinal.

El crecimiento de los huesos largos consiste en la proliferación de células en la placa de crecimiento, su transformación en condroblastos, condrocitos y condrocitos hipertrofiados, junto con la síntesis de MEC.^{8,9,11} Una hipótesis sugiere que el crecimiento culmina cuando se extinguen las células progenitoras en la placa de crecimiento. Esta cantidad de células progenitoras es distinta en cada hueso e incluso varía entre los dos extremos de un mismo hueso.

El hueso que se encuentra adyacente a la placa de crecimiento se denomina hueso subcondral y la interfase entre este y la placa de crecimiento, frente de osificación. El hueso subcondral más próximo al frente de osificación se conoce como *spongiosa* primaria y se caracteriza por ser hueso formado por trabéculas primarias, que son una mezcla de tejidos cartilaginosa y óseo. Posteriormente le sigue la *spongiosa* secundaria que aparece cuando el material cartilaginosa de la placa de crecimiento se ha removido de la *spongiosa* primaria y quedan únicamente los trabéculas secundarios.

Cuanto más distan de la placa de crecimiento, los trabéculas han sido más reabsorbidos, razón por la cual la diáfisis está desprovista de trabéculas. En la periferia de la metáfisis también se producen trabéculas, pero, a diferencia de los

creados hacia el centro, estos se van haciendo más gruesos hasta que se integran a la corteza metafisaria. Estos trabéculas periféricos se encargan de transferir la carga de la placa de crecimiento hacia la corteza ósea.

El grosor de los huesos, como se mencionó anteriormente, aumenta por la aposición y posterior mineralización de osteoblastos sobre el periostio. El periostio envuelve al hueso, es grueso y hacia los extremos del hueso se diferencia en pericondrio, el cual envuelve a la placa de crecimiento. Estos dos, periostio y pericondrio se hallan fuertemente anclados a la epífisis. Dos capas conforman el periostio. La exterior es principalmente tejido fibroso y la interior alberga células osteoprogenitoras.

En los niños, la formación de hueso en el periostio es continua, lo que es característico del proceso de modelación. En adultos, la resorción y formación de hueso es cíclica como ocurre en el proceso de remodelación. Ya que la remodelación es el proceso responsable de la pérdida de hueso durante la osteoporosis, esta ha recibido mayor atención que la modelación.

En general y pese a excepciones como durante la adolescencia, el esqueleto humano disminuye su tasa de crecimiento progresivamente hasta el final de la segunda década de vida, cuando alcanza la madurez. Para este momento, las placas de crecimiento de los distintos huesos han desaparecido; solo en algunas especies como la rata, se conserva un cartílago de crecimiento inactivo en el esqueleto maduro.⁸

En general, la simetría y proporciones del esqueleto maduro son reguladas durante el crecimiento por factores genéticos, hormonales, nutricionales y ambientales. Estos factores ejercen control sobre el crecimiento longitudinal y se pueden agrupar en tres niveles: un nivel sistémico que garantiza, por ejemplo, que el crecimiento del miembro derecho esté sincronizado con el del miembro izquierdo; un nivel local que se evidencia en las diferencias de actividad entre placas de crecimiento, incluso del mismo hueso; por último, los ejes de crecimiento de los huesos se alinean con la dirección de las fuerzas mecánicas predominantes, lo que sugiere un nivel mecánico.

Osificación endocondral

En la mayoría de los vertebrados, el crecimiento de los huesos largos se realiza por el proceso de osificación endocondral, cuya comprensión es útil para aplicaciones en patología, antropología, paleontología, biología, y variadas áreas de estudio de la relación entre forma y función.¹² Se sabe que los factores que influyen en el crecimiento esquelético desde el nacimiento hasta la vida adulta están relacionados con el uso, cantidad y calidad de la dieta, la nutrición y las tasas metabólicas.^{8,13} En el crecimiento de los huesos largos influyen también las propiedades de los pequeños entornos que rodean a las células esqueléticas. Sin embargo, se conoce muy poco acerca de estos microentornos *in vivo*. Por otra parte, también es conocido desde hace bastante tiempo que las cargas mecánicas tienen un efecto sobre el crecimiento óseo, lo que implica que debe haber algún modo de mecanotransducción de las cargas, de manera que estas ejerzan un efecto biológico. Para la descripción de dicho efecto, se ha acuñado en las últimas décadas el término mecanobiología.

1. Antecedentes históricos

Los primeros estudios sobre el crecimiento de huesos largos fueron realizados por Stephen Hales, quien publicó los resultados en su tratado *Vegetable Statics* en

1727.¹¹ Su método consistió en realizar agujeros en los huesos de pollos jóvenes y revisar luego de dos meses el cambio de distancia entre los orificios y entre estos y los extremos del hueso. Hales concluyó que los huesos crecían únicamente desde sus extremos y no en la parte central. Durante el mismo siglo, sus resultados fueron verificados por científicos que utilizaron el mismo método con la modificación de usar pequeñas esferas de plomo que actuaran como marcadores y así poder realizar las mediciones a mayores intervalos de tiempo. Casi 200 años más tarde con el desarrollo de los rayos X, se hizo seguimiento al crecimiento de huesos con la ayuda de marcadores metálicos. La nueva técnica, sin embargo, poco aportó a lo descubierto en el siglo XVIII.

Alrededor de 1830, se realizó una gran contribución a la comprensión del fenómeno de crecimiento en huesos largos con la introducción del concepto de placa de crecimiento y la teoría de William Sharpey de que el cartílago que forma el esqueleto de vertebrados jóvenes es reemplazado por hueso en el individuo adulto.¹¹

En 1934, Brash resumió en cinco proposiciones la manera en que crecen los huesos largos, las cuales conservan su validez hasta ahora:¹¹

- Las diáfisis crecen en longitud únicamente por reemplazo de cartílago en sus extremos.
- El crecimiento en grosor de los huesos largos se debe a osificación en el periostio.
- La forma de los huesos se mantiene gracias a la resorción y deposición que ocurren principalmente en los extremos.
- No hay expansión intersticial del hueso.
- Para efectos de comparación en diferentes etapas del crecimiento, ninguna cualidad del hueso puede considerarse constante aunque esta parezca permanente.

Adicionalmente, una propiedad importante del cartílago de la placa de crecimiento es la polaridad. En 1999, Abad demostró esto al tomar la placa de crecimiento de conejos de cuatro meses de edad y reinsertarla en posición inversa. Abad observó que la placa mantenía su polaridad, puesto que células hipertrofiadas empezaron a depositar hueso en la metáfisis.

2. La placa de crecimiento

En la placa de crecimiento existen tres fenómenos principales que producen el crecimiento: La proliferación celular, deposición de MEC y el aumento de tamaño de las células, es decir, la hipertrofia. Experimentalmente, en ratas se ha demostrado que el aporte de estos fenómenos al crecimiento es de 9 %, 32 % y 59 % respectivamente.¹¹ Segerie en 2009 encontró en el radio de cerdos recién nacidos que las proporciones de cada zona correspondían al 70 %, 17 % y 13 %. Por otro lado, Hunziker y Schenk en 1989 encontraron promedios de 6 %, 35 % y 59 % en la tibia proximal de ratas de 21 días de edad y 9 %, 36 % y 55 % en ratas de 80 días.⁸ Además, se sabe que la tasa de proliferación no está intrínsecamente ligada a demandas funcionales. De este modo, en ausencia de demandas funcionales, sigue existiendo proliferación celular y, consecuentemente, crecimiento óseo. Sin embargo, los factores extrínsecos influyen no en la capacidad, sino en la tasa de división celular.

Es necesario diferenciar entre dos tipos de placa de crecimiento: Aquella que está ubicada en la fisis en los extremos del centro de osificación primario, responsable del crecimiento, y aquella que se encuentra entre el centro de osificación secundario

y el cartílago articular como tal, responsable de la morfogénesis de la epífisis. En ambos cartílagos ocurre el reemplazo de cartílago por hueso mediante el proceso de osificación endocondral, el cual consta de:

- Proliferación celular
- Síntesis de MEC
- Hipertrofia celular
- Mineralización de la MEC y apoptosis de los condrocitos hipertróficos
- Invasión vascular y formación de hueso

En la placa de crecimiento pueden distinguirse cuatro zonas en las que se distribuyen los condrocitos ([Fig. 3](#)):

- Una *zona de latencia o germinal*, en la que condrocitos que se dividen con poca frecuencia actúan como precursores de la zona proliferativa.
- La *zona proliferativa*, que contiene células que se dividen activamente. En el cartílago de la fisis, las células de esta zona están organizadas en columnas, mientras que en el de la epífisis están agrupadas en "clústeres".
- La *zona hipertrófica*, en la que se hallan condrocitos de un tamaño mucho mayor que los de la zona proliferativa. Los condrocitos hipertrofiados sintetizan una matriz especializada que sirve de guía para la formación de hueso por parte de los osteoblastos. Las células de esta zona secretan además VEGF, un factor de crecimiento que estimula la angiogénesis, permitiendo el ingreso de vasos sanguíneos a la placa de crecimiento y garantizando el suministro de nutrientes.
- La *zona de mineralización*, que está en contacto con el frente de osificación. En ella se formarán los espacios para que células osteoprogenitoras se alojen junto con ramas vasculares.

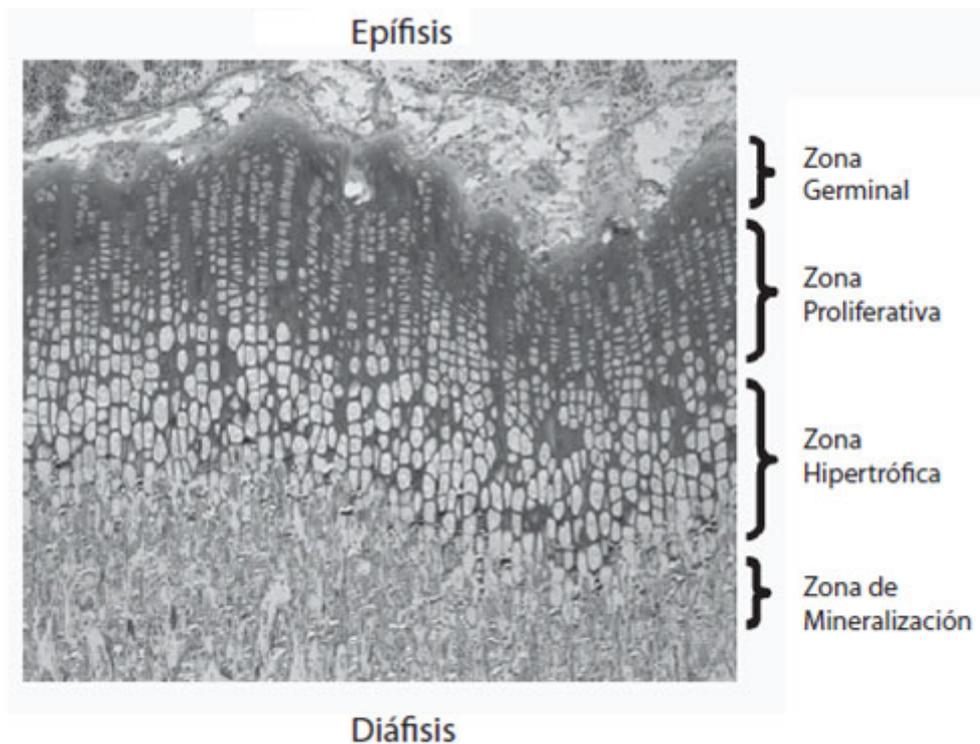


Fig. 3. Placa de crecimiento de 2 μ m de espesor de la tibia proximal de rata.

El crecimiento consiste, entonces, en el paso de condroprogenitores de la zona de reserva a la proliferativa, reproducción de estos y el aumento en tamaño hasta un estado hipertrófico. En las dos últimas zonas interviene además la síntesis y degradación de MEC. Los condrocitos de la zona hipertrófica mueren por apoptosis, la zona es invadida por vasos sanguíneos y se presenta mineralización de la matriz con subsecuente osificación.

El proceso de síntesis y degradación de MEC controla en gran medida la proliferación e hipertrofia de condrocitos. Los componentes principales de la MEC de la GP son colágeno tipo II y agregano. También se encuentra colágeno tipo X pero exclusivamente en la zona hipertrófica.

La regulación de la velocidad de crecimiento, si bien aún muy poco entendida, es atribuida a diversos factores.⁸

- Control genético sobre número máximo de divisiones
- Control hormonal, nutricional y de provisión de sangre
- Cargas mecánicas y restricciones del tejido blando
- Transporte de solutos como nutrientes y moléculas de señalización
- Acciones paracrinas y autocrinas, posiblemente sensibles a estímulos mecánicos

La vascularización de la placa de crecimiento constituye una parte fundamental del proceso de osificación, así que, a diferencia del cartílago auricular, la placa de crecimiento contiene vasos que la invaden desde el *plexus* pericondrial y lo atraviesan a través canales denominados canales de cartílago. Estos son, a modo general, una arteriola que se ramifica en diversos capilares de manera semejante a la red glomerular del riñón. Los capilares se devuelven y forman una única vénula que sigue el mismo trayecto de ingreso de la arteriola hacia el plexo pericondrial. No hay anastomosis entre los canales de cartílago pero estos pueden llegar hasta el hueso y formar anastomosis con los vasos de la médula ósea. Aunque no se comprenden aún muy bien, se les atribuyen a estos canales tres funciones básicas:¹

- Nutrir a los condrocitos como fuente alternativa a la difusión desde el líquido sinovial.
- Ayudar a la formación y mantenimiento del SOC.
- Ser una fuente de células madre mesenquimales para el hueso y el cartílago

A causa de la disminución del espesor de la placa de crecimiento, debida al mayor crecimiento del frente de osificación, ocurre un proceso de regresión de los canales de cartílago conocido como condricificación. Para el momento en que el individuo alcanza la adultez, desaparece totalmente la placa de crecimiento y con ella los canales de cartílago.¹

Se sabe que la señalización química, como en todos los procesos biológicos, tiene un papel fundamental en el proceso de crecimiento celular en la placa de crecimiento. Esto hace que en períodos como la adolescencia se presente una tasa de crecimiento mayor que en otras etapas del desarrollo. En ese caso, la señalización tiene un carácter sistémico que se da en todo el organismo, pero también es conocido que en las distintas placas de crecimiento tiene lugar un ciclo de retroalimentación local que involucra esencialmente cuatro moléculas: el péptido relativo a la hormona paratiroides (PTHrP), la proteína del erizo indio (Indian Hedgehog-IHH), el factor de transcripción Runx2 y factores transformantes de crecimiento. (TGF- β)^{1,13} De manera concisa, el ciclo de retroalimentación en el que intervienen estas moléculas funciona como sigue :

- El *PTHrP* es sintetizado y secretado por células periarticulares, pericondriales y condrocitos en desarrollo tardío. Facilita la proliferación continua de condrocitos e inhibe la hipertrofia.
- La *IHH* pertenece a la familia de ligandos asociados a la superficie celular y es secretada por condrocitos prehipertróficos e hipertróficos. Estimula la proliferación y mantiene la expresión de PTHrP.
- El *Runx2* es un factor de transcripción expresado por condrocitos que inician su hipertrofia. Coordina la tasa adecuada de proliferación y maduración activando la IHH y consecuentemente PTHrP.
- El *TGF-β* se produce a nivel de las células pericondriales en respuesta a la IHH y actúa sobre las células pericondriales y periarticulares para aumentar la síntesis de PTHrP. También inhibe la hipertrofia.

TEORÍAS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS OSTEOCONDROSIS^{1,2}

Existen dos teorías que explican como se forman las lesiones primarias típicas de la osteocondrosis en la placa de crecimiento de la físis. Ambas sugieren que las irregularidades se deben a isquemia, la primera, en la zona de reserva alimentada por los canales de cartílago y la segunda, en el frente de osificación.

En la primera hipótesis ([fig. 4](#)), que se aplica también para la placa epifisaria, una interrupción localizada del suministro de sangre a través de los canales de cartílago seguida de muerte de aquellos condrocitos que se encuentran más cerca de la metáfisis (lugar donde posiblemente la isquemia es mayor) daría origen a una placa con una matriz anormal, resistente a la vascularización cuando la alcanza el frente de osificación. Arriba de esta zona, los condrocitos cercanos a la epífisis estarían inmersos en una MEC de características normales, pero debido a la acción de barrera contra la vascularización ejercida por la zona necrosada, estos permanecerían en un estado hipertrófico.

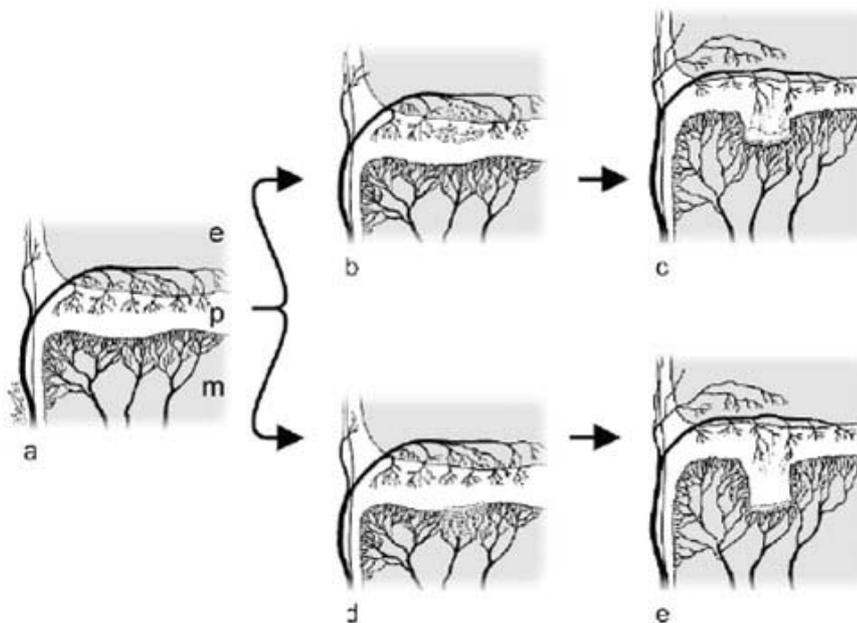


Fig. 4. Hipótesis sobre la etiología de osteocondrosis que afectan la placa de crecimiento fisaria. La interrupción de vascularidad local podría ocurrir en la parte superior donde hay canales de cartílago, o en la inferior en los vasos que provienen del frente de osificación.

La segunda hipótesis sugiere que la interrupción del suministro sanguíneo es causada por microtrauma en los vasos de la metafisis afectando directamente al frente de osificación y evitando también la diferenciación terminal de los condrocitos de la zona hipertrófica (fig. 5).

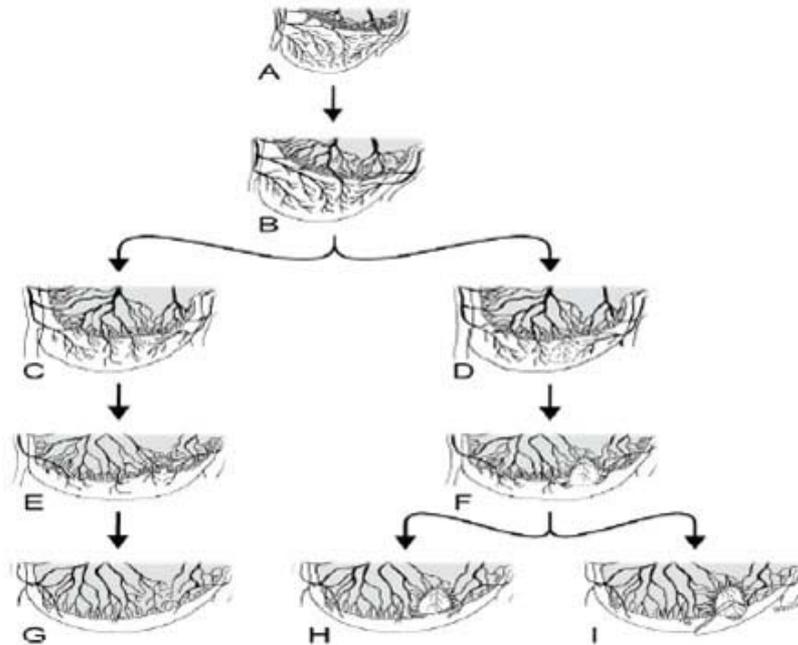


Fig. 5. Hipótesis sobre la etiología de la osteocondrosis en la placa de crecimiento epifisaria. El desorden isquémico se atribuye a los vasos situados dentro de los canales de cartílago (B). La lesión puede repararse (G), o persistir y resultar en enfermedad (H,I).

Las hipótesis anteriores explican la patogénesis de la enfermedad, pero las causas subyacentes por las que se forman dichas lesiones primarias permanecen ocultas. A la hora de explorar y tratar de establecer dichas causas, los factores más considerados son el crecimiento rápido, la herencia, características anatómicas, trauma, dieta y defectos del suministro vascular hacia el cartílago epifisario.

En humanos, cerdos y perros se han descrito características anatómicas que pueden ocasionar una mayor susceptibilidad al desarrollo de osteocondrosis. Estas dependen de factores genéticos, por lo que también serían un efecto de la herencia. De otra parte, las dificultades para medir las características anatómicas, sobre todo por el hecho de que estas varían a medida que progresa la enfermedad, hacen que sea complejo determinar con exactitud la contribución de estas.

Si bien es cierto que un trauma de magnitud considerable, puede generar fracturas osteocondrales, no se ha encontrado correlación entre trauma y osteocondrosis a pesar de que el trauma puede acelerar el progreso de la enfermedad, o la manifestación de los signos clínicos de esta. Al igual que el trauma severo, el crecimiento rápido y los factores dietarios no han presentado evidencia significativa de su influencia en la etiología de la osteocondrosis.

Aunque tejidos esqueléticos con un soporte biomecánico menor pueden hacer más plausible el colapso de los vasos sanguíneos y con esto dar origen a isquemia y necrosis, el carácter local y no sistémico de la osteocondrosis indica que es poco probable que su patogénesis esté basada en huesos y cartílagos debilitados. Por otro lado, en el caso específico de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, se ha

encontrado que los pacientes poseen un esqueleto con una madurez menor a su edad cronológica.² Esto hace que, por lo menos para el caso de esta enfermedad, pueda tratarse de un desorden generalizado y que los factores mecánicos sean los que desencadenen las lesiones a nivel del fémur.

ENFOQUE MECÁNICO

El primer acercamiento hacia el modelamiento mecanobiológico de los huesos consiste en considerar el hueso macroscópicamente, realizando análisis de distribución de cargas mecánicas semejante a los realizados en vigas y otras estructuras estáticas.

En la [tabla 2](#) y en la [figura 6](#) se observan diferencias en las propiedades del hueso compacto y el cortical. En las curvas de estrés vs. deformación se observa una región rectilínea y una región curva. La pendiente de la primera región corresponde al módulo de Young. En la segunda región se observa la pérdida de propiedades elásticas del material, hasta llegar a la deformación inelástica y la fractura.

Recordando que al igual que otros tejidos el hueso consiste en células inmersas en MEC, se puede modelar el hueso como una serie de cilíndricos concéntricos rellenos de líquido entre los espacios. Este líquido, cuando fluye, causa arrastre e imparte propiedades viscoelásticas al hueso que impiden que este responda de manera instantánea a una carga aplicada. Otro enfoque, válido no solo para el hueso, sino también para el cartílago es suponer que ambos tejidos son materiales poroelásticos, lo que es también una buena aproximación. Cabe además extender este punto de vista a la placa de crecimiento ya que el comportamiento mecánico de la placa de crecimiento es similar al del cartílago articular a causa de las semejanzas en composición y estructura.⁸

Tabla 2. Propiedades mecánicas del hueso cortical y esponjoso

Tipo de hueso	Densidad (g/mL)	Módulo de Young (GPa)
Cortical	1,8-2,2	4-27
Esponjoso	1,5-1,9	1-11

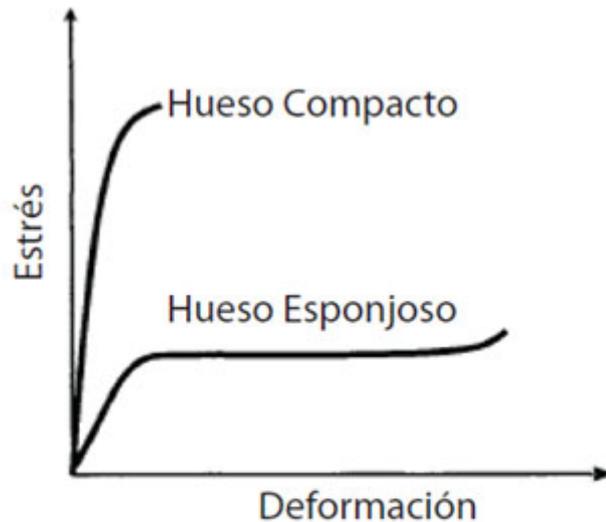


Fig. 6. Curvas de estrés vs. deformación para huesos compacto y esponjoso.

El siguiente paso consiste en introducir el conocimiento biológico que se tiene de los huesos e intentar relacionarlo con los análisis mecánicos. En este punto, los fenómenos de la dinámica biológica del hueso que más se han tenido en cuenta son la remodelación ósea y el crecimiento longitudinal. De este modo, las reglas que establezcan los efectos de las cargas mecánicas deben indicar si estas inhiben o promueven dichos procesos. Dentro de estas reglas, existen dos que, a pesar de su carácter general, han prevalecido y han servido de base para la construcción de nuevas formulaciones. La primera es la ley de Wolff, que postula que hay aposición de hueso en los lugares en los que se presenta carga intermitente, y resorción donde la carga es reducida. La segunda, conocida como ley de Hueter-Volkmann, afirma que el crecimiento óseo es inhibido por cargas compresivas sostenidas y acelerado por cargas reducidas. De manera simple, la ley de Wolff rige la remodelación ósea, mientras que la ley de Hueter-Volkmann se refiere a la influencia mecánica en el crecimiento longitudinal de los huesos.

No obstante, la ley de Hueter-Volkmann pone en términos muy simples el efecto de las cargas mecánicas sobre la placa de crecimiento: Compresión inhibe, tensión promueve. Las piernas de los niños que aprenden a caminar forman arcos convexos y la compresión es mayor en el lado medial de la placa de crecimiento. De la ley de Hueter-Volkmann se esperaría que dicho lado tuviera un crecimiento menor, haciendo mayor la deformidad, lo cual contradice las observaciones. Para explicar esto, Frost señaló que pequeñas tensiones o compresiones inducirían un mayor crecimiento y que solo después de cierto límite, la compresión ejercería un efecto inhibitorio.⁹ Algunos estudios han señalado además que la inhibición total del crecimiento en la placa de crecimiento ocurre con cargas compresivas de 0,6 MPa.⁸

Los estudios realizados confirman que las cargas estáticas compresivas son inhibitorias. Sin embargo, al no conocerse como ocurre la mecanotransducción al interior de la placa de crecimiento ni cuales componentes del estímulo mecánico son los responsables de las alteraciones del crecimiento, los resultados experimentales son inconsistentes. Algunos estudios, por ejemplo, han podido

demostrar la estimulación del crecimiento ante compresiones moderadas, mientras que otros no.⁹

Experimentalmente pueden encontrarse las influencias mecánicas sobre el crecimiento de huesos largos, con el estudio de los huesos posmortem o con el uso de fluorocromos para marcar el frente de osificación. Usando estas técnicas se ha llegado a distintas observaciones.⁸ Stokes y otros observaron que las placas de crecimiento de ratas sometidas a cargas compresivas durante 12 horas, mostraban una disminución aproximadamente igual a la mitad de la disminución causada en placas de crecimiento de ratas sometidas a compresión por 24 horas.

Por otra parte, Noonan y otros monitorearon, mediante el uso de microtransductores, la longitud de huesos de la tibia de corderos, y encontraron que el 90 % del aumento en longitud ocurría en momentos en los que el animal se encontraba en reposo; Niehoff y otros no encontraron diferencias en la longitud de fémur de ratas sometidas a tres niveles distintos de actividad física. Otros estudios realizados no han mostrado diferencias estadísticas significativas entre la supresión de crecimiento debida a cargas dinámicas en comparación con cargas sostenidas.

De los resultados experimentales, se han podido inferir algunas conclusiones.⁸

- El nivel de actividad física, cuando se realiza dentro de límites normales, tiene poca correlación con el tamaño y estatura final del individuo, por lo que aparentemente, la influencia del control intrínseco es alta comparada con el ejercido por acción de las cargas mecánicas.
- Los efectos mecánicos han sido mejor correlacionados con la morfogénesis. Sin embargo, se cree que varias enfermedades relacionadas con el sistema óseo se deben a condiciones de carga anormales. Tanto para la comprensión de la patogénesis de dichas enfermedades como para el tratamiento, un refinamiento de la ley de Hueter-Volkmann posee implicaciones profundas.
- Stokes y otros, en 2005, 2006 y 2007, así como Cancel y otros en 2009, han mostrado que la placa de crecimiento se ve afectada principalmente por cargas sostenidas más que por cargas cíclicas, indicando así que el crecimiento no sería tan influenciado por las cargas dinámicas fisiológicas.

Pese a lo anterior, sigue abierta una discusión en torno a los efectos del ejercicio físico tomando ejemplos como la disminución en crecimiento del radio y cúbito de jóvenes gimnastas, y el aumento en grosor y longitud del cúbito y el segundo metacarpiano en la extremidad dominante de jugadores de tenis.

Para que la carga mecánica sea efectiva como factor de modificación del crecimiento óseo, esta debe ser transformada para finalmente manifestarse en alteración de la proliferación, diferenciación y/o hipertrofia de los condrocitos al interior de la placa de crecimiento. Así que un siguiente nivel de modelamiento, debería poderse discriminar el efecto mecánico sobre cada una de estas variables fisiológicas. Alberty y otros, en 1993, así como Stokes y otros, en 2007, reportaron que cargas compresivas sostenidas afectaban tanto la zona proliferativa como la hipertrófica, y que el cambio en el crecimiento puede ser explicado por la suma del cambio en el número de condrocitos en la zona proliferativa y del cambio de tamaño de los condrocitos hipertrofiados. Estos cambios resultaron en un encogimiento de la placa de crecimiento y alteración del alineamiento de las columnas de condrocitos, en la medida en que la actividad proliferativa y la hipertrofia celular en términos de número, altura y volumen se reducían. El efecto contrario se observó con cargas de tensión.

Villemure y otros reportaron evidencia *in vitro* de que la distribución de expresión genética de colágeno tipo II y tipo X en la zona hipertrófica era modificada bajo la influencia de cargas compresivas sostenidas.⁸

Existe evidencia de que los procesos de crecimiento óseo y osificación endocondral se ven afectados por las cargas mecánicas. En las fisis se observará un mayor crecimiento en circunstancias de carga reducida, mientras que este será inhibido cuando la carga es incrementada. Una hipótesis muy difundida postula que la zona de hipertrofia tiene un papel fundamental en los procesos mecanobiológicos, pues al ser la zona que sufre una mayor deformación bajo el efecto de cargas mecánicas, es también la que puede actuar mejor como mecanotransductor.

Antecedentes históricos^{12,14}

En el siglo XIX varios autores intentaron explicar los efectos mecánicos asociados al crecimiento y morfogénesis de los huesos. Finalmente fue a Julius Wolff a quien se atribuyó la teoría de la trayectoria, conocida hoy en día como ley de Wolff. Dicha ley establece dos postulados:

- Dondequiera que se ejerzan esfuerzos de presión o tensión sobre un hueso, existirá formación ósea adicional.
- Dada la forma de un hueso, sus elementos están organizados en la dirección de la presión funcional e incrementan o disminuyen la masa de acuerdo con la magnitud de dicha presión funcional.

A finales del mismo siglo, Carl Hueter y Richard von Volkmann tomaron una posición contraria a la de Wolff y plantearon que, por el contrario, la presión ejercía un efecto inhibitorio en el crecimiento y la osificación cuando esta era compresiva, estática y paralela a la dirección del crecimiento. Ellos atribuían, no obstante, un efecto promotor del crecimiento y de la osificación a las cargas estáticas de tensión.

Durante el siglo XX se realizaron numerosos experimentos que incluían el uso de grapas o arneses en animales en crecimiento y que correlacionaban las observaciones con una u otra ley, sin llegar a un consenso ni aplicabilidad universal. Algunas teorías complementarias como la de Pauwels surgieron para explicar el crecimiento, introduciendo el crecimiento disparejo como consecuencia de cargas cíclicas disparejas. También se reconoció que si bien un esfuerzo de tensión o compresión podía ser estimulador del crecimiento, cuando su magnitud superaba cierto límite fisiológico tendría una acción inhibitoria.

Una de las grandes falencias de las teorías iniciales está en que consideran una única dirección del esfuerzo, generalmente normal a la fisis. Carter, entre otros, además de proveer evidencia teórica y experimental de la variación del efecto de la presión en el crecimiento¹⁵ ha señalado que los huesos están especialmente adaptados para responder a cargas intermitentes. Siguiendo esta línea de pensamiento, ha diferenciado distintos tipos de cargas y sus efectos sobre el desarrollo del hueso:

- El movimiento cíclico y el esfuerzo asociado promueven el proceso de mitosis.
- Estreses tensiles elevados causan la diferenciación del tejido fibroso.
- La tensión acompañada de estrés hidrostático compresivo promueve la formación de cartílago fibroso.
- El estrés compresivo hidrostático activa o aumenta el proceso de condrogénesis.

- El estrés o tensión bajos e intermitentes dan origen a la osificación intramembranosa.
- El estrés hidrostático compresivo intermitente inhibe el proceso de condrogénesis.

Empleando estos principios mecanobiológicos ha sido posible predecir patrones de osificación en huesos largos, forma del centro secundario de osificación y el espesor del cartilago articular.¹²

El paradigma de la mecanobiología¹⁶

El objetivo de la mecanobiología es determinar las reglas cuantitativas que gobiernan el efecto de las cargas mecánicas en la diferenciación, crecimiento, adaptación y mantenimiento del tejido mediante un proceso de ensayo y error. Puesto que por un lado hay que formular las hipótesis, y luego validarlas, en la validación se conjuga la parte experimental y la computacional.

La implementación computacional se trata de un problema de valor de la frontera cuyo análisis generalmente se realiza mediante el método de elementos finitos. La parte biológica se integra bajo la premisa de que las variables mecánicas locales estimulan la expresión de las células para regular la densidad, estructura y composición de la matriz extracelular.

Dentro de los beneficios que se esperan del avance en el conocimiento mecanobiológico están:

- Mejoras para aplicaciones de ingeniería de tejidos
- Tratamiento y prevención de condiciones esqueléticas
- Mejoras en diseño de prótesis
- Osteointegración y manejo de fracturas

Deformidades del esqueleto inmaduro han sido asociadas a alteraciones en las cargas mecánicas de soportadas por el sistema esquelético. La cuantificación de los factores mecánicos y citocinéticos responsables de los cambios observados en el crecimiento puede ayudar a entender las causas de dichas deformidades, así como a sugerir nuevas y más efectivas intervenciones terapéuticas.

Modelos y estudios computacionales

1. Crecimiento lineal de la placa de crecimiento^{8,17}

Stokes y otros, en 2006, muestran que aparentemente la relación entre la carga y el cambio en la velocidad de crecimiento es lineal. No se encontró evidencia de que existiera un límite por debajo del cual la carga mecánica no ejerciera un efecto sobre el crecimiento. En conclusión, se observó que el crecimiento de huesos largos bajo acción de cargas mecánicas sostenidas, sin importar la especie, ni la localización anatómica puede expresarse como:

$$G=G_m(1+B(s-s_m)) \text{ con } B= 1.71 \text{ MPa}^{-1}.$$

La altura de la GP está correlacionada con la velocidad de crecimiento (Wilsman y otros 1996). Kember, en 1985, identificó el número de células proliferativas y el tamaño máximo alcanzado por los condrocitos hipertrofiados como los principales parámetros que definen la tasa de crecimiento. Por lo menos a nivel del mismo

individuo, la velocidad de reproducción celular no varía considerablemente, por lo que no es un factor que deba tenerse en cuenta.⁸

Basados en que el crecimiento en la GP es unidimensional, Stokes y otros, en 1995, tomaron este enfoque para analizar el crecimiento modulado mecánicamente teniendo en cuenta el análisis de Kember. En estado estacionario:

$$G=N \cdot h_{\max}$$

donde G es la tasa de crecimiento, N es el número de células producidas por día y h_{\max} es la altura máxima en μm alcanzada por cada célula hipertrófica.

De la sencilla ecuación de Stokes se infiere que el crecimiento se afecta si a su vez se afectan: el número de células de la zona proliferativa, el ciclo celular, o la altura máxima de las células hipertrofiadas. La síntesis de MEC no se toma como significativa, limitándose a rellenar los espacios entre las células hipertróficas principalmente.

Teniendo en cuenta que el crecimiento es prácticamente lineal, Stokes y otros utilizan un enfoque simplificado en el cual el crecimiento es expresado como el producto de la tasa de proliferación por la altura promedio de un condrocito hipertrofiado maduro. Desde luego, este modelo supone que no hay MEC entre los condrocitos hipertrofiados en la dirección de crecimiento y que todos los condrocitos alcanzan el estado hipertrófico maduro.

Stokes y otros también observaron una relación lineal entre el porcentaje de cambio en el crecimiento y el esfuerzo aplicado, y que la pendiente de dicho cambio es muy similar para ratas, conejos y ganado.

La curva de regresión para el tamaño de los condrocitos de la zona hipertrófica con respecto a su posiciones expresa como $h=a/(1+e^{(m-y)/s})$.

2. Índice osteogénico¹⁸

Carter y otros sugieren una regla sencilla que permite determinar si existe aposición ósea en algún sitio específico del hueso. Para esto definen un «atractor de estímulos de esfuerzo» que es un valor de esfuerzo fisiológico normal en el que las cargas mecánicas no tienen efecto. También se define una zona muerta, de modo que las cargas no tendrán efecto sobre la aposición ósea si estas no varían más de un 20 % con respecto al atractor de estímulos definido.

Por otra parte, definen un índice osteogénico que se utiliza para predecir si en un determinado sitio se va a dar osificación. El índice osteogénico se expresa como una suma entre dos componentes del tensor de esfuerzos. La primera componente solo cambia la forma del medio sin afectar su volumen, y la segunda comprime o expande, lo que corresponde a la compresión o tensión respectivamente:

$$I=S+kD$$

Dicha suma no es directa, sino que la segunda componente se multiplica por un factor empírico k que es necesario determinar empíricamente.

3. Modelo basado en disipación de energía¹⁵

En 1998, Carter y Levenston proponen un modelo para explicar la adaptación del hueso a estímulos causantes de daño. A diferencia de modelos anteriores en que utilizaban la energía de deformación para relacionarla con la adaptación funcional del hueso, este modelo discrimina los efectos de cargas compresivas y de tensión y predice mayor daño cuando el hueso es sometido a cargas de tensión que cuando soporta cargas compresivas de igual magnitud. Por otro lado, este modelo surge como una teoría que debe ser comprobada mediante experimentos adecuados.

4. Ley de potencias para determinar el módulo elástico y la fuerza última¹⁹

Mediante dicho modelo se intenta relacionar cuantitativamente propiedades mecánicas del hueso como la fracción de volumen óseo y contenido mineral con la fuerza del hueso y su módulo elástico. El modelo utiliza una regla de potencias para hallar la variable deseada:

$$y=a(BV/TV)^{b\alpha c}$$

donde y equivale al módulo elástico o a la fuerza última, BV/TV es la fracción volumétrica de hueso y α la fracción de cenizas, la cual está relacionada directamente con el contenido mineral del hueso.

Hernández y otros sugieren que este estudio, junto con los que se hagan en el futuro pueden contribuir a la perspectiva mecánica de las enfermedades metabólicas de los huesos, así como para entender mejor las implicaciones del uso de drogas como los bifosfonatos. También afirman que en el futuro, relacionar estas variables con la densidad mineral de hueso puede ayudar al diseño de métodos no invasivos más precisos para la determinación de esta última en enfermedades como la osteoporosis.

5. Relación entre los esfuerzos mecánicos y variaciones del crecimiento óseo²⁰

Lerner y otros realizaron análisis por elementos finitos sobre la placa de crecimiento del fémur distal de conejos entre edades de 1 a 42 días. Los análisis correspondían a cuatro condiciones de carga distintas que fueron tomadas como etapas del ciclo normal de marcha. Efectuando correlaciones lineales encontraron que los esfuerzos mecánicos explicaban menos del 15 % de los cambios en el crecimiento, pero en el caso del plano frontal anterior del grupo de 42 días de edad se encontró un valor de $r^2=0,80$.

Los autores sugieren que, como ellos emplearon condiciones de carga normales, este estudio da soporte a la hipótesis de que existe una zona muerta en la que los esfuerzos, sean estos compresivos o de tensión, no tienen influencia sobre el crecimiento. No obstante, agregan que arreglos al modelo podrían ayudar a comprender mejor el efecto de las cargas mecánicas sobre el crecimiento normal y patológico.

6. Datos de deformación de hueso y modelos teóricos de adaptación funcional

Mikic y Carter desarrollaron un modelo basado en cuantificación energética que se relacionara con medidas hechas *in vivo* del cambio en grosor de la tibia anteromedial humana. El objetivo fue ilustrar las limitaciones que existen en los modelos teóricos y los cambios que deben efectuarse a la teoría de remodelación ósea.

La primera limitación que encontraron fue que no existía formulación teórica sobre cómo responden las células a la deformación, lo que habría de tenerse en cuenta en los refinamientos que se hicieran a los modelos de remodelación. Además, estos modelos consideraban el hueso como un medio continuo, y una explicación al nivel celular podría ser más acertada.

7. Modelo matemático del comportamiento mecánico de un fragmento de cartílago articular²¹

Landinez y otros modelan el cartílago articular como un material poroelástico. Dos ecuaciones modelan la conservación del momento y la expansión de la matriz cartilaginosa. Las simulaciones realizadas en una y dos dimensiones consideran condiciones de carga de compresión, de tensión y oscilantes. Los resultados confirman la teoría de que el cartílago se comporta como un material bifásico, donde el líquido se reacomoda dentro de la matriz sólida. Así, cuando una carga es sostenida por cierto tiempo o es mayor que la fisiológicamente soportable por el cartílago, se puede producir deshidratación local, la zona deshidratada modificará sus propiedades mecánicas y presentará un comportamiento similar al de un sólido. Esto hará que la región afectada sea más vulnerable a lesiones temporales o permanentes.

DISCUSIÓN

Aunque se conoce desde hace varios siglos que las cargas mecánicas afectan el desarrollo de los huesos, los estudios experimentales no han permitido elucidar con exactitud las relaciones cuantitativas entre los factores mecánicos y los procesos biológicos como remodelación y crecimiento. Esto se debe a la complejidad del problema, pues involucra células, matriz extracelular, vasos sanguíneos, factores de crecimiento, entre otros.

Para tratar de comprender mejor el papel de los factores mecánicos, la mecanobiología computacional intenta formular reglas cuantitativas que expliquen el efecto de dichos factores y validarlas mediante la comparación de los resultados de simulaciones con morfologías esperadas.

La formulación de modelos mecanobiológicos consiste en formular ecuaciones para la parte mecánica y la parte biológica y acoplarlas mediante las reglas formuladas. La parte mecánica se modela considerando al hueso y cartílago un material poroelástico bifásico constituido por un líquido inmerso en una matriz sólida. Estos modelos se traducen en sistemas de ecuaciones diferenciales basados en la ley de conservación del momento por una parte, y en el análisis de carga-deformación en la matriz sólida por la otra. De este análisis de cargas y deformaciones se determinan los factores que inciden en la parte biológica, como por ejemplo, el índice osteogénico.

La parte biológica se modela también con sistemas de ecuaciones diferenciales derivadas de la ley de continuidad que expresan los cambios en la concentración de células y densidad de MEC. Estas variaciones, además de depender de la concentración de células y la densidad de la MEC en un momento dado, incluyen términos para la proliferación y migración y apoptosis celular, así como de degradación de la matriz y factores de crecimiento. Los términos de proliferación y apoptosis pueden ser funciones de la densidad de la matriz extracelular, así como de factores de crecimiento y del índice osteogénico. Al incluir el índice osteogénico calculado en el análisis de cargas, se integra la parte mecánica con la biológica.

Por otra parte, deformidades del esqueleto inmaduro han sido asociadas con alteraciones en las cargas mecánicas soportadas por el sistema esquelético. La cuantificación de los factores mecánicos y citocinéticos responsables de los cambios observados en el crecimiento puede ayudar a entender las causas de dichas deformidades, así como a sugerir nuevas y más efectivas intervenciones terapéuticas.

En la formulación de un modelo aplicable para enfermedades osteocondrales, se debe tener en cuenta los mismos factores que se aplican para el desarrollo normal adicionando las hipótesis sobre la etiología y patogénesis. Estos factores adicionales pueden consistir en un modelado del proceso de condricación, así se puede tener por ejemplo, que el colapso de los canales de cartilago es la causa de la isquemia observada en las lesiones primarias. Otro punto a tener en cuenta es considerar simultáneamente el proceso de osificación endocondral y el de remodelación, pues el segundo puede afectar la distribución de cargas sobre la placa de crecimiento y ser causa de condiciones patológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ytrehus B, Carlson C, Ekman S. Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. *Vet Pathol.* 2009;44:429-48.
2. Shapiro F. *Pediatric Orthopedic Deformities.* Orlando, Florida: Elsevier.-Academic Press; 2000. Ch. 4.
3. Anderson SJ. Sports injuries. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care.* 2005;35:110-64.
4. Patel DR, Nelson TL. Sports injuries in adolescents. *Medical Clinics of North America.* 2000;84(4):983-1007.
5. Blitz NM, Yu JH. Freiberg's infraction in identical twins: a case report. *The Journal of Foot and Ankle Surgery.* 2005;44(3):218-21.
6. Bognadov K. *Biology in Physics.* Elsevier: Academic Press; 2000. Ch. 7.
7. Glorieux FH, Jueppner HW, Pettifor JM. *Pediatric Bone.* Elsevier: Academic Press; Ch. 3.
8. Villemure I, Stokes IA. Growth plate mechanics and mechanobiology. a survey of present understanding. *Journal of Biomechanics.* 2009;42:1793-1803.
9. Rauch F. Bone growth in length and width: The ying and yang of bone stability. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions.* 2005;5(3):194-201.
10. Shapiro F. *Pediatric Orthopedic Deformities.* Elsevier Orlando, Florida Academic Press; 2000. Ch. 3.
11. Seibel M, Robins S, Bilezikian J. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism,* 2nd ed. Elsevier. San Diego, California: Academic Press; 2006. Ch. 31.

- 12 . Shefelbine SJ, Mechanical regulation of bone growth fronts and growth plates. (Ph.D. dissertation), Stanford University; 2002.
13. Seibel M, Robins S, Bilezikian J. Dynamics of bone and cartilage metabolism, 2nd ed. Elsevier, San Diego, California: Academic Press; 2006,; Ch. 30.
14. Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism. 2nd ed. Elsevier: Academic Press; San Diego, California. 2006. Ch. 32.
15. Levenston ME, Carter DR. An energy dissipation-based model for damage stimulated bone adaptation. *Journal of Biomechanics*. 1998;31:579-86.
16. Van der Meulen MC, Huiskes R. Why mechanobiology? A survey article. *Journal of Biomechanics*. 2002;35:401-14.
17. Stokes IA, Clark KC, Farnum CE, Aronsson DD. Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction. *Bone*. 2007;41:197-205.
18. Carter D, Van der Meulen M, Beaupré G. Mechanical factors in bone growth and development. *Bone*. 1996;18(1):5S-10S.
19. Hernández CJ, Beaupré GS, Keller TS, Carter DR. The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus. *Bone*. 2001;29(1):74-78.
20. Lerner AL, Kuhn JL, Hollister SJ. Are regional variations in bone growth related to mechanical stress and strain parameters? *Journal of Biomechanics*. 1998;31:327-35.
21. Landínez NS, Vanegas JC, Garzón DA. Modelado matemático del comportamiento mecánico de un fragmento de cartílago articular. *Dyna*. 2008;133-44.

Recibido: 30 de agosto 2010.

Aprobado: 15 de septiembre 2010.

Ing. *Alejandro Gamboa Márquez*. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: magamboam@unal.edu.co