

## **Proceso biológico del desarrollo epifisario: aparición y formación del centro secundario de osificación**

### **Biological process of epiphyseal development: appearance and formation of secondary center of ossification**

### **Processus biologique du développement épiphysaire: survenue et formation du point d'ossification secondaire**

**Liliana Mabel Peinado Cortés,<sup>I</sup> Diego Alexander Garzón Alvarado,<sup>II</sup> Rosy Paola Cárdenas Sandoval<sup>III</sup>**

<sup>I</sup> Máster en Ingeniería Biomédica. Facultad de Medicina. Grupo Modelamiento Matemático y Métodos Numéricos (GNUM). Universidad Nacional de Colombia, Colombia.

<sup>II</sup> Doctor en Ciencias. Máster. Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica. Facultad de Ingeniería. Grupo Modelamiento Matemático y Métodos Numéricos (GNUM). Universidad Nacional de Colombia, Colombia.

<sup>III</sup> Máster en Ingeniería Biomédica. Facultad de Medicina. Grupo Modelamiento Matemático y Métodos Numéricos (GNUM). Universidad Nacional de Colombia, Colombia.

---

## **RESUMEN**

Los huesos se constituyen de tejido conectivo especializado que conforma el principal órgano de soporte del cuerpo. Las epífisis de los huesos largos experimentan durante el período perinatal diversos cambios estructurales que conllevan a la formación del centro secundario de osificación (CSO), responsable del crecimiento esférico de la epífisis. En este artículo se exponen los cambios biológicos característicos de las diversas etapas del desarrollo del CSO, mediante una descripción detallada de los eventos histológicos que ocurren en cada etapa e ilustrando la coordinación de procesos y el patrón de desarrollo epifisario. Por consiguiente, este artículo facilitará la comprensión de dichos procesos, la creación

de modelos matemáticos de los diferentes eventos y proporcionará una base teórica para trabajos futuros que investiguen el desarrollo y crecimiento epifisario.

**Palabras clave:** Centro secundario de osificación, desarrollo epifisario, canales de cartílago, ranura de osificación pericondral, línea de calcificación (*tidemark*).

---

## ABSTRACT

Bones are the specialized connective tissue shaping the main support organ of the body. Long bone epiphysis underwent many structural changes during the perinatal period leading to formation of a secondary center of ossification (SCO), accounting for the epiphyseal spherical growth. In present paper are exposed the characteristic biological changes of the different SCO development stages thorough a detailed description of histological events occurring in each stage and illustrating the processes coordination and the epiphyseal development pattern. Therefore, present article will allows the understanding of such processes, creation of mathematical models of different events, as well as a theoretical basis for future papers researching the epiphyseal development and growth.

**Key words:** Ossification secondary center, epiphyseal development, cartilage channels, perichondral ossification groove, calcification line.

---

## RÉSUMÉ

Les os sont constitués de tissu connectif spécialisé formant l'organe de support principal du corps. Les épiphyses des os longs subissent plusieurs changements de structure lors de la période périnatale impliquant la formation du point d'ossification secondaire (POS), responsable de la croissance sphérique de l'épiphyse. Dans cet article, les changements biologiques caractéristiques des diverses étapes du développement du POS sont exposés par une description détaillée des événements histologiques se produisant dans chaque étape, et en montrant la coordination des processus et le modèle de développement épiphysaire. Cet article va donc faciliter la compréhension de ces dits processus, la création de modèles mathématiques des différents événements, et donner une base théorique pour des travaux futurs étudiant le développement et la croissance épiphysaires.

**Mots clés:** Point d'ossification secondaire, développement épiphysaire, canals du cartilage, fentes d'ossification périchondrale, ligne de calcification (*tidemark*).

---

## INTRODUCCIÓN

Los huesos se desarrollan a partir de condensaciones del mesénquima. A partir de estas condensaciones, los huesos largos se transforman en un modelo de cartílago hialino rodeado de pericondrio que se reemplaza gradualmente por hueso mediante

un proceso denominado *osificación endocondral*.<sup>1-8</sup> El sitio del hueso donde comienza la osificación se denomina *núcleo o centro de osificación*.<sup>4</sup> El primer signo de osificación que se presenta en el molde cartilaginoso es el centro de osificación primario, ubicado en la mitad de la futura diáfisis.<sup>5,9</sup> Después de la formación del centro primario, el espacio medular primitivo comienza a expandirse hacia la epífisis, y los condrocitos en la metáfisis comienzan a organizarse en columnas, y forman la placa de crecimiento metafisario (PC-metafisario).<sup>10</sup> La función primordial de esta placa es el crecimiento longitudinal del hueso.

Luego, durante el período perinatal, aparecen los centros secundarios de osificación (CSO) en las epífisis del hueso.<sup>8</sup> Durante la formación del CSO existe una interacción entre la invasión vascular, flujo intersticial de fluidos, la degradación de la matriz, la maduración e hipertrofia de condrocitos y la mineralización.<sup>8</sup> La estructura cartilaginosa que permite el crecimiento del CSO se conoce como *placa de crecimiento del centro secundario de osificación* (PC-CSO).<sup>8,11</sup> El cartílago de la placa de crecimiento metafisario se diferencia del PC-CSO en la organización espacial de condrocitos.<sup>7</sup> Es decir, la estructura de la placa de crecimiento del centro secundario de osificación es similar a la de la placa de crecimiento metafisario, pero su crecimiento se produce en forma radial.<sup>11,12</sup> La función principal del CSO, delimitado por su PC-CSO, es el crecimiento transversal y esférico de los extremos de los huesos largos.<sup>11</sup>

Hasta el momento, la mayoría de los estudios del desarrollo óseo se han enfocado, principalmente, en el centro primario de osificación.<sup>5,11</sup> De este modo, el conocimiento sobre los procesos biológicos involucrados en el desarrollo del CSO es limitado.<sup>11</sup> Por tanto, en este artículo se realiza una revisión bibliográfica referente a la biología involucrada en la aparición y formación del CSO. El objeto del artículo es entender, recopilar y sintetizar el conocimiento existente sobre el desarrollo biológico de la epífisis de los huesos largos y de esta manera, crear una base para trabajos futuros de modelado matemático del proceso de crecimiento epifisario. Para cumplir con este objetivo, el artículo comienza mencionando las diversas etapas histológicas del desarrollo epifisario para luego describir detalladamente los procesos biológicos ocurridos en cada una de dichas etapas. Además, ocurre un proceso de osificación endocondral dentro de la condroepífisis, el cambio de orientación del PC-CSO, la formación del plato óseo epifisario y del hueso subcondral. Finalmente, la fusión epifisaria que es el evento que cierra el proceso de osificación en la epífisis de los huesos largos.

## **ETAPAS HISTOLÓGICAS DEL DESARROLLO EPIFISARIO**

Dentro de un hueso largo en desarrollo, la placa de crecimiento metafisario o fisis se forma entre cada epífisis y diáfisis ([figura 1](#)).<sup>9</sup> Cada epífisis, se diferencia histológicamente en: el cartílago articular, la placa de crecimiento metafisario y el cartílago epifisario (CE) ([figura 2](#)).<sup>13</sup>

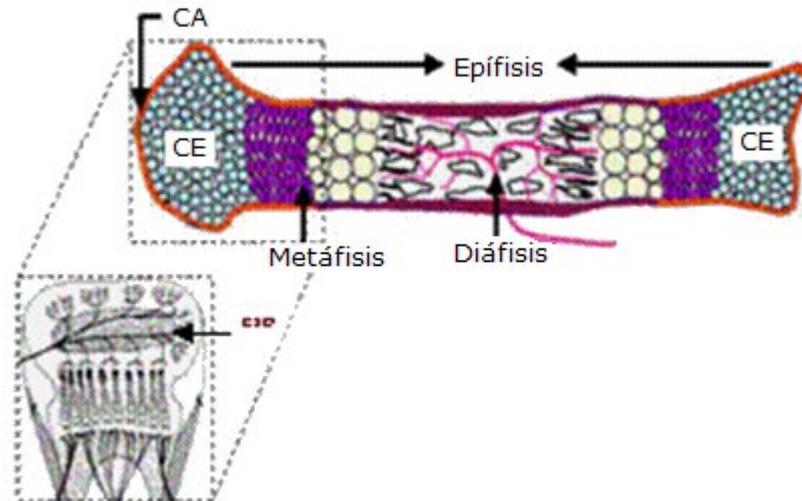


Figura 1. **Hueso largo en crecimiento.** Se muestra a cada extremo la epífisis y la metáfisis. CA: cartílago articular; CE: cartílago epifisario, donde se desarrolla el centro secundario de osificación. Adaptado de Provot y Schipani,<sup>16</sup> y Iannotti.<sup>17</sup>

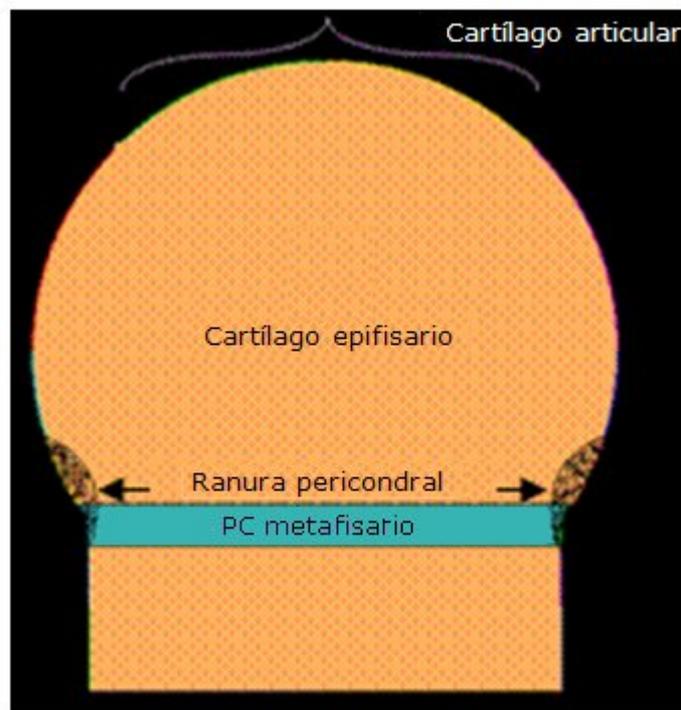


Figura 2. **Epífisis de un hueso. Zonas epifisarias de diferenciación histológica.**

El cartílago articular (CA) se encuentra adyacente al espacio articular, es avascular y se nutre mediante el líquido sinovial.<sup>9,18,19</sup> La placa de crecimiento metafisario (PC-metafisario) o fisis metafisaria está adyacente a la metáfisis, es avascular excepto por las venas transfisarias en período fetal y los primeros meses posnatales. Finalmente, el cartílago epifisario (CE), donde se desarrolla el CSO, se ubica entre el cartílago articular y la PC-metafisario y se nutre mediante los canales de cartílago.<sup>13</sup>

Dicho hueso en desarrollo experimenta diversos cambios estructurales que se clasifican en diferentes etapas de eventos histológicos (cuadro 1) que conllevan a su completa formación.<sup>9</sup> El desarrollo epifisario de un hueso varía entre epífisis proximal y distal en el tiempo de aparición de los eventos, pero persisten los mismos patrones histológicos en dichos eventos.<sup>13</sup> Después de la etapa en la cual los extremos del hueso toman dicha forma epifisaria, se presentan diferentes cambios morfológicos,<sup>9</sup> entre los cuales destacan la aparición del CA, la culminación de la formación de la PC-metafisario, la formación del tejido que conforma la ranura pericondral (etapa I) y la transformación pericondrio-periostio.<sup>13</sup>

**Cuadro 1. Relación entre etapas histológicas y edad de vida en el desarrollo epifisario de diferentes huesos largos**

Etapas	Eventos histológicos	Relación edad-etapa de varias epífisis en desarrollo			
		Edades*			
		Húmero proximal	Fémur proximal	Tibia proximal	Metatarso distal
Etapa I	Formación del tejido de la ranura pericondral periférica	Pre/18 d	Pre/21 d	Pre/21 d	Pre/27 d
Etapa II	Formación de los canales de cartílago	Pre/21 d	Pre/24 d-27 d	Pre/24 d-27 d	Recién nacido a 3-4 d/Pos
Etapa III	Hipertrofia de condrocitos centrales del cartílago epifisario	Pre/24 d-27 d	---	---	---
Etapa IV	Invasión de vasos sanguíneos en la condroepífisis	Recién nacido	Recién nacido a 1sem/Pos	Recién nacido	---
Etapa V	Aparición de la cavidad medular y médula ósea roja	Pos/3-4 d a 1 s		Pos/1sem	Pos/1sem a 2 sem
Etapa VI	Aumento en el tamaño del CSO	Pos/2sem	---	---	---
Etapa VII	PC-CSO cambia de orientación de esférico a hemisférico	Pos/2 sem	Pos/2 sem	Pos/2 sem	---
Etapa VIII	Formación de la médula ósea amarilla	Pos/4sem	---	Pos/4 sem	---
Etapa VIIIa**	Formación del plato óseo epifisario	Pos/4sem	---	---	---
Etapa IX	Adelgazamiento de la PC-metafisario	Pos/2 m	Pos/2 m	Pos/2 m	Pos/2 m a 3 m
Etapa IXa	adelgazamiento del PC-CSO	Pos/2 m	Pos/2 m	Pos/3 m	---
Etapa IXb	Formación del hueso subcondral	Pos/2m	---	Pos/4m	---
Etapa X	Unión de la circulación metafisaria y epifisaria	Pos/6 m-8 m	Pos/8m	---	Pos/4m a 6m

Etapa Xa	Formación de la línea de calcificación	---	---	Pos/8m	---
----------	--	-----	-----	--------	-----

\* Las edades se dividen en días (d), semanas (sem) y meses (m) en el correspondiente período prenatal (Pre) y posnatal (Pos). Adaptado de Shapiro.<sup>9</sup>

\*\* Las etapas rotuladas con las letras a y b representan sucesos que ocurren simultáneamente en cierta etapa de desarrollo.

El primer patrón de desarrollo epifisario comienza con la formación de los canales de cartílago en la epífisis (etapa II). Los canales se forman para transportar nutrientes y factores de crecimiento que conllevan a la aparición y formación del CSO.<sup>5,8</sup>

Como consecuencia de la presencia de los canales de cartílago dentro de la condroepífisis, se liberan factores difusibles que inducen hipertrofia a los condrocitos centrales del cartílago epifisario (etapa III). Además, estos canales transportan vasos sanguíneos y células indiferenciadas (etapa IV) que desempeñan un papel importante en la osificación y crecimiento del CSO.<sup>5,11,14</sup>

En una etapa temprana posnatal (tabla 1), dentro de la condroepífisis comienza la formación ósea y la aparición de la cavidad medular junto con la médula ósea hematopoyética (roja) (etapa V). En la siguiente etapa, se presenta un aumento en el tamaño del CSO (etapa VI) siguiendo un patrón de crecimiento radial. Durante este proceso de expansión, en una siguiente etapa, la placa de crecimiento del CSO cambia de orientación de esférico a hemisférico (etapa VII) provocando una apariencia hemisférica del CSO.<sup>9,13</sup>

En la siguiente etapa, dentro del CSO se forma la médula ósea amarilla (etapa VIII) y se osifica el lado distal de la condroepífisis adyacente a la PC-metafisario, formando el denominado *plato óseo epifisario* (etapa VIIIa). Durante las fases finales del desarrollo del CSO, la tasa de crecimiento disminuye, provocando un adelgazamiento de la PC-metafisario (etapa IX) y de la PC-CSO (etapa IXa). Simultáneamente, en el lado proximal de la condroepífisis se presenta la formación de una capa de hueso subcondral (etapa IXb).<sup>15</sup>

Finalmente, en las últimas dos etapas del desarrollo epifisario, las placas de crecimiento metafisario y del CSO son resorbidos por la circulación metafisaria y epifisaria (etapa X) y se forma la línea de calcificación o *tidemark* que delimita el cartílago calcificado del cartílago articular (etapa Xa).<sup>13</sup>

De este modo, en el presente artículo se han mencionado brevemente las diversas etapas de eventos histológicos ocurridos dentro de la epífisis en desarrollo. De aquí en adelante, se realizará una descripción biológica de los procesos presentes en cada una de dichas etapas.

## LA RANURA PERICONDRAL

La ranura pericondral (ranura pericondral de Ranvier) ([figura 2](#)) (etapa I) es la extensión terminal del periostio,<sup>13</sup> que forma una ranura circunferencial localizada en la periferia de la fisis metafisaria y del cartílago epifisario.<sup>20</sup> Es una estructura anatómica cubierta en el exterior por la capa fibrosa externa del periostio que forma un techo fibroso y limitada interiormente por el cartílago epifisario incluyendo

a la PC-metáfisario.<sup>20</sup> A través de los años, dicha ranura pericondral pierde área de profundidad; sin embargo, dentro del área celular, los diversos tipos de células están siempre presentes y mantienen constante su distribución topográfica.<sup>20</sup> De esta manera, esta ranura de osificación pericondral que permanece a lo largo de la vida, está conformada por diversos tipos de células indispensables para el desarrollo epifisario y está definida morfológicamente por grupos de fibras circunferenciales.<sup>21,22</sup> Dicha ranura se presenta en los huesos largos, excepto en el carpo y en el tarso.<sup>20</sup>

Por tanto, dentro de la ranura, existen tres clases de células ([figura 3](#)). El primer grupo son células empaquetadas densamente; el segundo grupo son células empaquetadas dispersas y, finalmente, el tercer grupo son fibroblastos y fibrocitos. Las células que poseen escasa matriz extracelular se denominan *células empaquetadas densamente* y se ubican con un patrón espacial específico en un área determinada en la parte más profunda de la ranura ([figura 3](#)).<sup>20</sup> Dentro de estas células se encuentran las células progenitoras de osteoblastos que forman el collar óseo que rodea a la PC-metáfisario y a la parte adyacente a la metáfisis.

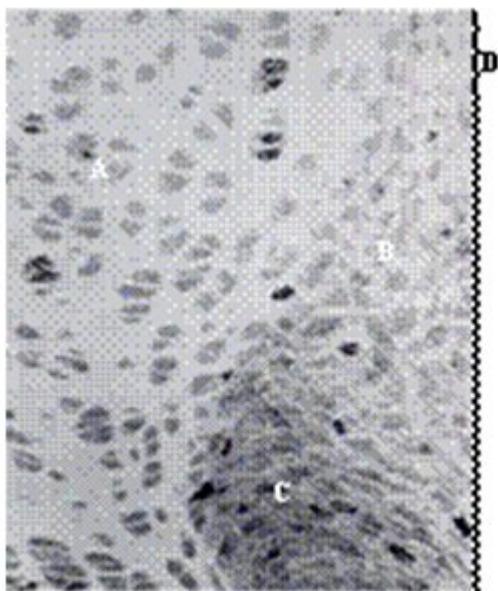


Figura 3. **Radiografía con inyección de H-timidina, después de 24 h.** Se muestra el cartílago epifisario (A), la zona de células empaquetadas dispersas (B), la zona de células densamente empaquetadas (zona más oscura) (C) y la ubicación del techo fibroso (D). Se observa la diferencia de cantidad de matriz celular entre B y C. Adaptado de Shapiro.<sup>20</sup>

En el segundo grupo, se encuentran las células que poseen mayor cantidad de matriz extracelular y se conocen como *células empaquetadas dispersas*. Estas células se ubican de forma aleatoria y se localizan entre la región de células empaquetadas densamente, el cartílago y el techo fibroso ([figura 3](#)). No hay una interfaz claramente definida entre las células y matriz del cartílago con las células empaquetadas dispersas y su matriz en esta región de la ranura.<sup>20</sup> En este grupo se hallan fibroblastos y células mesenquimales, algunas son precursoras de condroblastos que probablemente contribuyen al crecimiento latitudinal del cartílago epifisario.

Como se había mencionado, las células empaquetadas densamente se diferencian en osteoblastos para formar el collar óseo pero no aportan células para el crecimiento circunferencial del cartílago epifisario. Mientras que, las células empaquetadas dispersas en la ranura añaden células al cartílago epifisario por encima de la PC-metafisario. Por consiguiente, *Shapiro* y cols.<sup>20</sup> asumen que algunas de esas células de cartílago llegan a ser incorporadas a la placa de crecimiento metafisario y con ello ayudan al crecimiento longitudinal del hueso. Adicionalmente, suponen que las células restantes se ubican en las porciones periféricas de la epífisis y mediante proliferación intersticial de células cartilaginosas incrementan el diámetro de la condroepífisis.<sup>20</sup> Finalmente, el tercer grupo conformado por fibroblastos y fibrocitos ubicados entre fibras de colágeno altamente organizadas y orientadas que forman una capa fibrosa que continúa con la capa fibrosa externa del periostio y del pericondrio y que a su vez forma el techo fibroso sobre la ranura. Esta capa fibrosa ancla fibras dentro del cartílago epifisario y ancla el periostio firmemente a la epífisis.<sup>20</sup> Estos haces de fibras proveen un soporte circunferencial mecánico para la PC-CSO.<sup>20</sup>

Como se había mencionado, es importante destacar que la ranura pericondral está conformada primordialmente por el grupo de fibras orientadas de forma circunferencial. De esta manera, en se describe la arquitectura de los grupos de fibras de colágeno que atraviesan la PC-metafisario y la ranura de osificación pericondral y se demuestra la relación existente entre estas dos arquitecturas con las fibras de colágeno del extremo epifisario de un hueso en crecimiento.<sup>22</sup> Además, a través del sistema de fibras de colágeno se definen límites histológicos entre la PC-metafisario y la ranura pericondral.<sup>22</sup> A partir de la organización de estos sistemas de fibras de colágeno y de las fuerzas de tensión aplicadas existen muchas de las propiedades biomecánicas y restricciones morfogenéticas de las placas de crecimiento. La orientación o arquitectura de los grupos de fibras de colágeno es crítica para la capacidad biomecánica de ésta.<sup>22</sup>

Por tanto, existen 5 grupos de fibras de colágeno y sus fibras anexas ([figura 4](#)) (cuadro 2) que atraviesan la PC-metafisario y la ranura pericondral: 1) grupo de fibras pericondrio-periostio (arquitectura a); 2) grupo de fibras epifisarias (arquitectura c); 3) grupo de fibras transfisarias y sus fibras anexas (arquitectura d y b, respectivamente); 4) grupo de fibras de hueso metafisario (arquitectura e) y 5) grupo de fibras de la ranura pericondral (arquitectura g).<sup>22</sup>

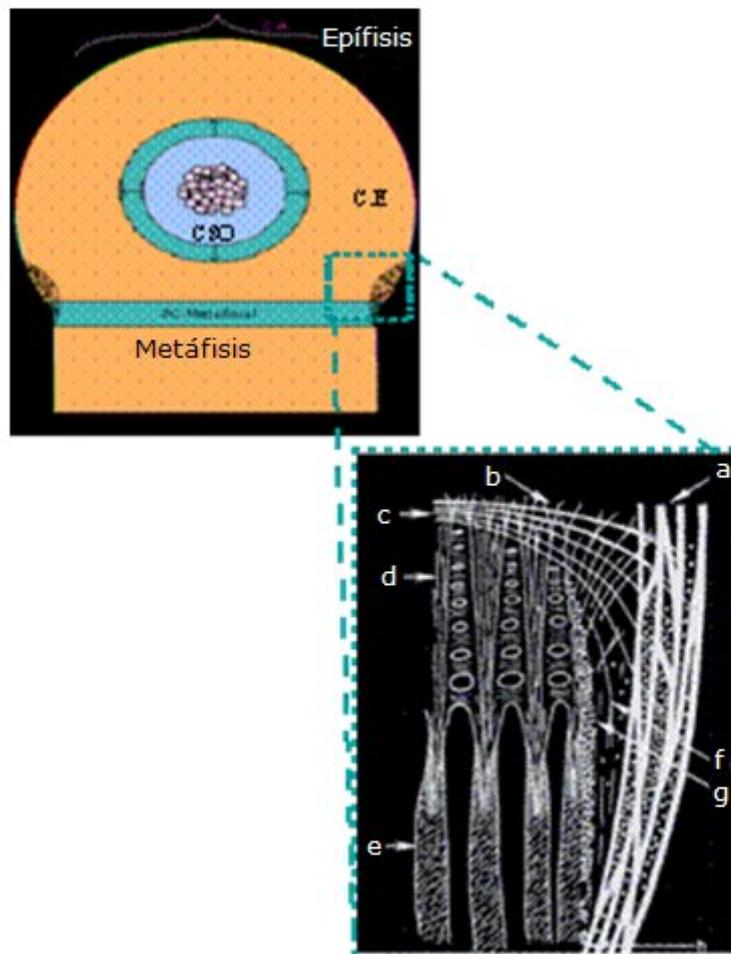


Figura 4. **Sección longitudinal del extremo epifisario que ilustra su arquitectura fibrosa.** Se muestran los grupos de fibras y sus anexos, que constituyen esta arquitectura. a) Grupo de fibras pericondrio-periostio; b) Los anexos del grupo de fibras transfisarias; c) Grupo de fibras epifisarias; d) Grupo de fibras transfisarias; e) Grupo de fibras de hueso metafisario; f) Área celular y anillo fibroso pericondral de Lacroix; g) Grupo de fibras del anillo pericondral y h) Intersección entre el pericondrio-periostio con el anillo óseo pericondral. Adaptado de *Speer*.<sup>22</sup>

**Cuadro 2. Arquitectura de los grupos de fibras de colágeno que atraviesan la placa de crecimiento metafisario y la ranura de osificación pericondral**

Arq	Orientación de fibras	Recorrido de fibras	Inserción
a.	Longitudinal	Se interdigita con el grupo de fibras radiales epifisarias en la periferia de la PC-metáfisario	Dentro del cartílago epifisario
b.	Longitudinal	Atraviesan la región de fibras epifisarias radiales y la PC-metáfisario	Se fijan en el CSO
c.	Radial	Se interdigitan con el grupo de fibras transfisarias de colágeno	Entre el CSO y el área de células de reserva de la ranura pericondral
d.	Longitudinal	Atraviesan el CSO y la PC-	Dentro de espículas de

		metafisario	cartílago calcificado en la metáfisis
e.	Circunferencial u oblicua	Desde la metáfisis	Sobre el cartílago residual longitudinal de la metáfisis
f.	Banda circunferencial de fibras	Alrededor de un segmento de hueso metafisario y de la placa de crecimiento metafisario	En pericondrio-periostio
g.	Circunferencial	Extremo distal de la ranura pericondral	Intersección entre el pericondrio-periostio con el anillo óseo pericondral
h.	---	Extremo distal de la ranura pericondral	Intersección entre el pericondrio-periostio con el anillo óseo pericondral

Adicionalmente, así como las fibras poseen arquitectura longitudinal (arquitectura d) entre las columnas longitudinales de la PC-metafisario, las fibras radiales epifisarias (arquitectura c) tienen una alineación radial concordante a las columnas de células que poseen un patrón espacial radial en el CSO. Por medio del sistema de fibras epifisarias radiales ([figura 4: c](#)) se crea una continuación de fibras desde el pericondrio que forma una barrera fibrosa que cubre a la PC-CSO y se interpone entre la PC-CSO y el plato óseo epifisario.<sup>22</sup> El plato epifisario y el plato óseo subcondral son dos estructuras constituidas por hueso, las cuales están firmemente atadas a sus respectivos cartílagos por grupos de fibras de colágeno orientadas. Estas dos estructuras óseas se forman durante las etapas finales del desarrollo epifisario.<sup>22</sup> Sin embargo, los grupos de fibras que poseen una función más relevante en el desarrollo epifisario son: el grupo de fibras transfisarias y sus anexos ([figura 4: b y d](#)), el área celular y el anillo fibroso pericondral de Lacroix ([figura 4: f](#)).

De esta manera, la función correspondiente al grupo de fibras transfisarias y sus anexos es brindar una firme adherencia y una protección a las células que conforman el CSO.<sup>22</sup> En tanto, la función del área celular de la ranura pericondral es conformar la región de reserva de células de la PC-metafisario.<sup>23</sup> Es decir, allí se encuentran células indiferenciadas que migran hacia el interior del cartílago epifisario y esto causa principalmente una expansión del diámetro de la PC-metafisario.<sup>23</sup>

Como se había mencionado, el anillo pericondral posee una función relevante en el desarrollo epifisario. Morfológicamente, este anillo conforma un área triangular definida por las fibras de colágeno del pericondrio-periostio y por la extensión periférica de las fibras radiales epifisarias.<sup>22</sup> De esta forma, este anillo está compuesto por bandas circunferenciales de fibras de colágeno, las cuales forman un collar cilíndrico que brinda estabilidad alrededor de un segmento de hueso metafisario y a la placa de crecimiento metafisario.<sup>22,23</sup> Por lo tanto, este anillo actúa como membrana limitante que proporciona soporte mecánico para la unión hueso-cartílago de la fisis metafisaria.<sup>24</sup>

No obstante, el anillo pericondral de Lacroix no sólo provee estabilidad a la placa de crecimiento metafisario,<sup>23</sup> sino que también es fuente de células precartilaginosas, las cuales inducen el crecimiento longitudinal de los huesos largos.<sup>23</sup> Es decir, estas células precartilaginosas migran desde el anillo de Lacroix hacia áreas de formación ósea y de cartílago en el hueso subcondral y en otros lados de la placa de crecimiento metafisario.<sup>23</sup> Varios estudios han mostrado que la extirpación del anillo

de Lacroix puede detener drásticamente el crecimiento de las extremidades y puede producir deformidades.<sup>23</sup>

De la misma forma que se presenta el patrón de formación de la ranura pericondral descrito después de la formación de los extremos de los huesos, se presenta la transformación pericondrio-periostio (figura 5). Este evento aparece en la membrana (pericondrio) que cubre al modelo cartilaginoso que da origen al hueso. Cuando aparece la vasculatura, ésta origina un cambio de pH paulatino en las células pluripotenciales de la periferia del molde e induce su diferenciación en osteoblastos.<sup>25</sup> Los osteoblastos producen una fina capa de hueso que rodea al molde, la cual constituye una nueva membrana denominada *periostio*.<sup>9,26</sup>

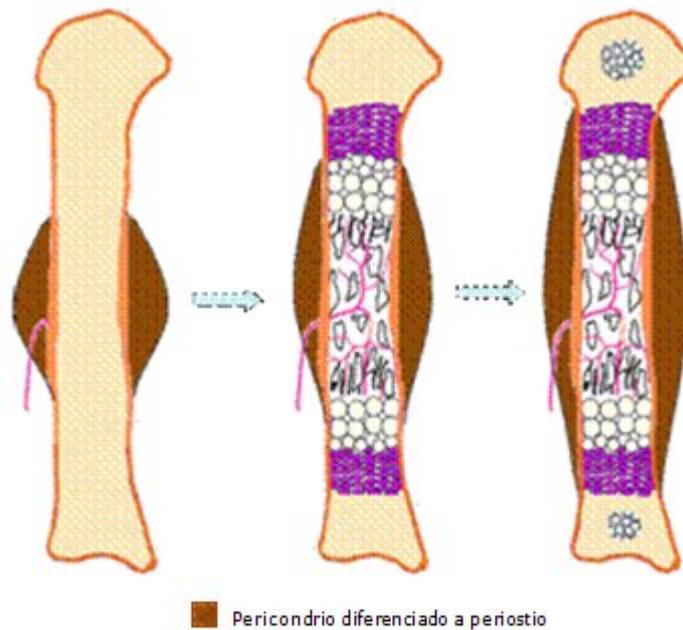


Figura 5. **Transformación paulatina del pericondrio a periostio.**  
Adaptado de Provot y Schipani.<sup>16</sup>

## APARICIÓN Y FORMACIÓN DEL CSO

### Formación de los canales de cartílago

El proceso de formación de los canales de cartílago (etapa II) (figura 6) es el evento inicial que antecede la aparición del CSO en algunas especies como los seres humanos y los conejos.<sup>5,8</sup> Los canales de cartílago son esenciales para el desarrollo epifisario y para el desarrollo de la placa de crecimiento dado que transportan nutrientes, vasos sanguíneos, factores de crecimiento y hormonas hacia la condroepífisis.<sup>5,11,14</sup> Histológicamente, un canal de cartílago es un tejido conectivo laxo,<sup>27</sup> compuesto de una capa endotelial, una membrana basal y una capa exterior.<sup>8</sup>

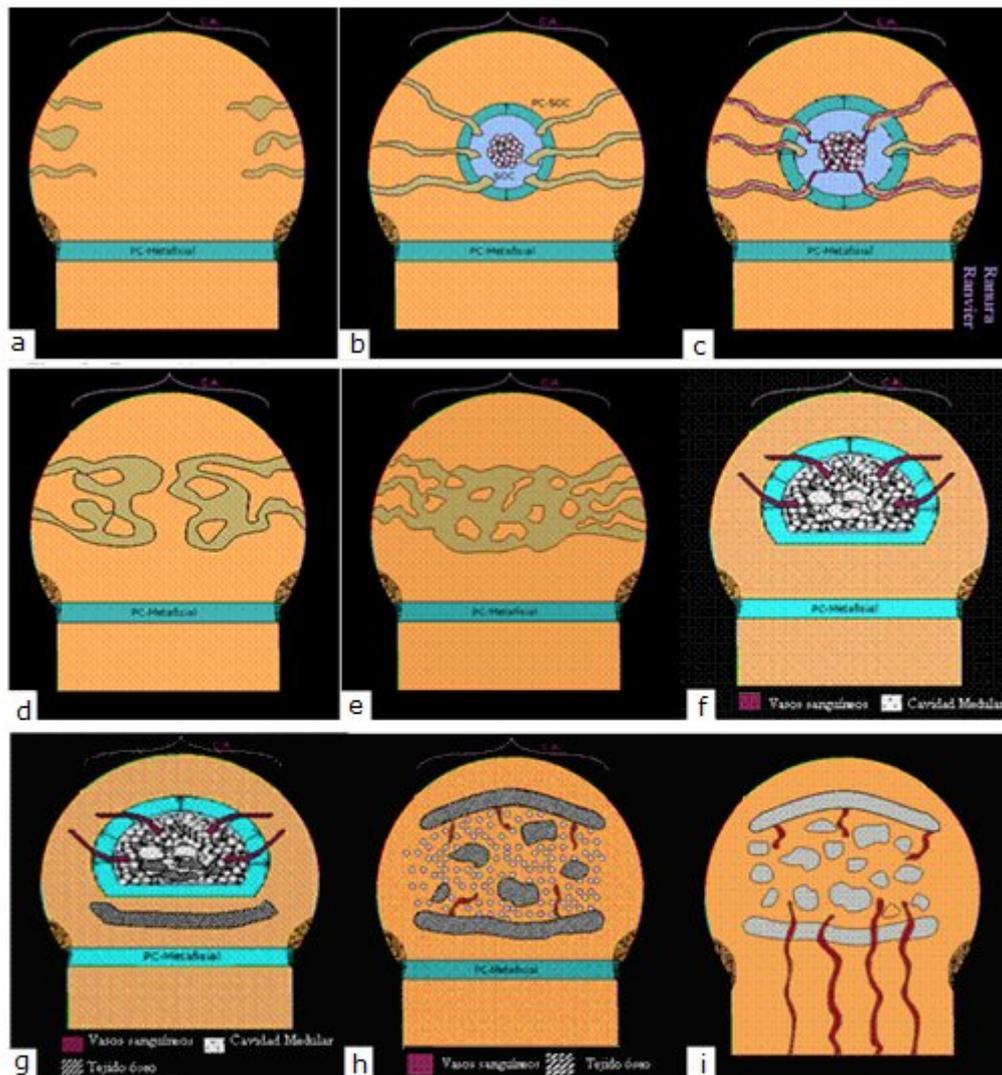


Figura 6. **Proceso de desarrollo epifisario.** Este proceso comienza con la formación de canales de cartílago (a) que conllevan a la hipertrofia de los condrocitos (b) y a la invasión de vasos sanguíneos (c). Los canales siguen en su proceso de expansión (d) y se unen formando la cavidad medular (e). Después se presentan diversos cambios estructurales dentro del CSO, como el cambio de orientación de la PC-CSO (f), la formación del plato óseo epifisario (g) y subcondral (h); y finalmente, la detención del crecimiento (i).

Adaptado de *Blumer y Shapiro*.<sup>3</sup>

La formación del canal se debe al desarrollo de una invaginación del pericondrio ([figura 6](#)) que se extiende dentro de la matriz del cartílago de reserva no calcificada, conformada por condrocitos inmaduros, hacia el centro de la condroepífisis.<sup>5,8,11,14,28,29</sup> En los extremos ciegos de estos canales se expresan algunas metaloproteinasas de matriz (MMP).<sup>11</sup> Las MMP son miembros de una familia de enzimas proteolíticas dependientes de zinc. Las MMP degradan la matriz extracelular del cartílago de la condroepífisis formando un camino por donde avanzan los canales.<sup>21,30</sup> Además, existen varios tipos de MMP, de los cuales, las más relevantes en el desarrollo epifisario son la MMP-9, la MMP13 y la MMP14 que se presentan en altos niveles de expresión en los extremos de los canales de cartílago.<sup>5,11,29</sup>

Dichos canales se extienden hacia el centro como respuesta a los esfuerzos soportados por el hueso debido a la carga ejercida por los músculos adyacentes en

la tracción del movimiento.<sup>31</sup> El ancho de los canales de cartílago permanece constante a través de todo el desarrollo epifisario.<sup>29</sup>

### **Hipertrofia de los condrocitos centrales**

Durante la extensión gradual de los canales hacia el centro de la epífisis, los condrocitos ubicados a su alrededor expresan colágeno de tipo II, pero no expresan colágeno de tipo X, lo cual es consistente con su fenotipo de condrocitos de zona de reserva.<sup>11</sup> Estos canales liberan factores como MMP9 (metaloproteinasas de matriz de tipo 9), b-FGF (factor básico de crecimiento de fibroblastos), el factor de transcripción Runx2 y su cofactor CBF- $\beta$ , que se difunden hacia los condrocitos inmaduros del cartílago epifisario y producen su hipertrofia (etapa III) ([figura 6: b](#)). La hipertrofia ocasiona un proceso sucesivo de calcificación de la matriz que rodea a los condrocitos hipertróficos.<sup>8,14,29</sup>

Por lo tanto, la osificación ocurre cuando los canales convergen y liberan estos factores que lideran la muerte e hipertrofia de condrocitos.<sup>30</sup> Con respecto a la muerte de condrocitos, en algunas fuentes<sup>21,30,32-34</sup> se menciona que ocurre por apoptosis. Sin embargo, en recientes estudios, se observa que cuando mueren los condrocitos presentan vacuolas autofágicas en su matriz.<sup>8</sup> Por tanto, se ha concluido que los condrocitos mueren por autofagia y no por apoptosis.<sup>7</sup>

Morfológicamente, los condrocitos hipertróficos aumentan su tamaño de 5 a 10 veces más en comparación con el tamaño en estado proliferativo.<sup>21</sup> Según *Cowell* y cols.<sup>35</sup> los condrocitos hipertróficos secretan y sintetizan colágeno de tipo II y IX en todas las zonas de la placa de crecimiento del CSO, pero, en la zona más periférica de hipertrofia, los condrocitos secretan colágeno de tipo X, lo cual puede estar involucrado en los procesos de mineralización de matriz, invasión vascular y formación de hueso.<sup>35</sup>

Por tanto, y sobre la base de los resultados experimentales realizados por *Roach* y cols.,<sup>8</sup> se determina que la hipertrofia es consecuencia de la convergencia de los canales de cartílago y es la razón por la cual la zona central de la condroepífisis cambia su matriz extracelular expresando colágeno de tipo X.<sup>8,32</sup>

Por otra parte, existe una discusión sobre las células existentes dentro de los canales de cartílago. Según *Álvarez* y cols.,<sup>28</sup> los condrocitos que se encuentran dentro de la cavidad del canal expresan colágeno de tipo II. Sin embargo, otros autores como *Blumer* y cols.<sup>5</sup> proponen que dentro del canal no hay colágeno de tipo II y que por lo tanto el canal no se calcifica.

### **Invasión vascular**

Dentro de la condroepífisis, los condrocitos presentes pueden producir factores inhibidores o estimuladores angiogénicos locales.<sup>8</sup> Antes de la invasión de los canales, el cartílago epifisario es avascular por la presencia de factores antiangiogénicos liberados por los condrocitos mismos.<sup>5,7,8,36</sup> Cuando los condrocitos se hipertrofian, se presenta un crecimiento progresivo del cartílago avascular, que resulta en un estado donde aumenta la hipoxia, induciendo un cambio fenotípico de condrocitos y provocando la liberación de una cascada de factores angiogénicos, entre ellos el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), que permiten el paso de los vasos sanguíneos y células mesenquimales asociadas.<sup>5,29</sup>

Por tanto, los canales conforman exclusivamente el único medio de penetración en la condroepífisis de los vasos sanguíneos (etapa IV) (figura 6: c),<sup>8</sup> atraídos por los factores angiogénicos liberados que transportan células mesenquimales con potencial de diferenciarse.<sup>5,8,11,13,14,32</sup> Además, a través de estos vasos también se transportan desde el exterior nutrientes, oxígeno, factores solubles (sistémicos y locales) (figuras 7 y 8),<sup>8,32</sup> como los factores de crecimiento, las hormonas, las citocinas, las quimocinas y los metabolitos necesarios para el desarrollo del tejido óseo.<sup>32</sup>

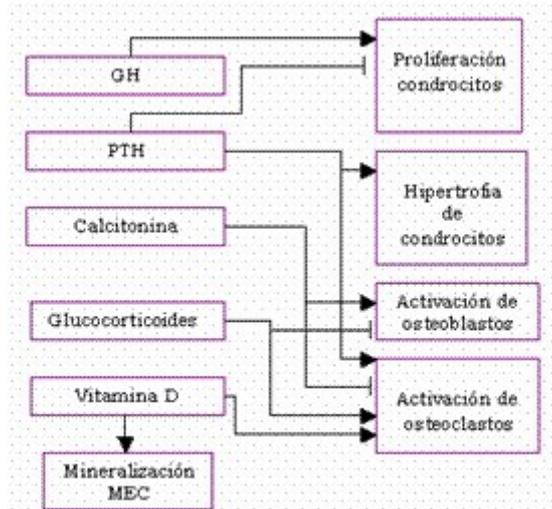


Figura 7. **Mecanismos de acción de los factores sistémicos.** Las flechas indican activación y los extremos truncados de las líneas muestran inhibición.

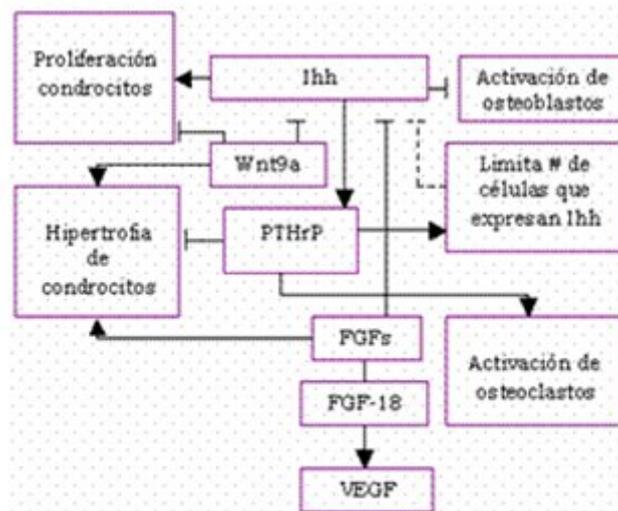


Figura 8. **Mecanismos de acción de los factores reguladores secretados localmente.** Las flechas indican activación y los extremos truncados de las líneas muestran inhibición. La línea punteada sugiere una acción indirecta de PTHrP sobre Ihh.

El proceso de desarrollo epifisario continúa con la expansión lateral de los canales

([figura 6: d](#)).<sup>28</sup> Los espacios existentes ocasionados por la muerte de las células dentro del cartílago epifisario facilita este crecimiento lateral de canales de cartílago.<sup>8</sup> Cuando los canales alcanzan la mitad de la epífisis, comienzan a extenderse no lateralmente sino transversalmente y se fusionan con otros canales para formar una cavidad central (etapa V) ([figura 6: e](#)) que crecerá centrífugamente de manera isotrópica.<sup>11</sup> En esta cavidad medular se presenta proliferación celular y mineralización de la matriz extracelular que induce la formación de la PC-CSO.<sup>29</sup> Así mismo, comienza a tomar lugar la formación de la médula hematopoyética (roja) dentro de esta cavidad.<sup>32</sup> Después de la expansión del CSO, aparece en la cavidad medular el tejido medular graso, también llamado médula amarilla (etapa VIII).<sup>4</sup> En esta cavidad persisten durante esta etapa los dos tipos de tejido medular (rojo y amarillo).

*Álvarez y cols.*<sup>28</sup> proponen tres etapas espaciales del desarrollo de los canales de cartílago: superficial, intermedia y profunda. En la etapa superficial, se forman canales cortos, la matriz de cartílago no está calcificada y los condrocitos no están en estado de hipertrofia. En la etapa intermedia, los canales aumentan su longitud, la matriz no está mineralizada y los condrocitos alcanzan su nivel de hipertrofia. Finalmente, en la etapa profunda la matriz se encuentra mineralizada.<sup>28</sup>

En esta etapa espacial profunda, los canales conllevan capilares, los cuales en sus extremos terminales se encuentran desprovistos de membrana basal y las células endoteliales que los conforman son débiles, formando poros para extravasación de plasma y otros elementos sanguíneos.<sup>21</sup> De esta manera, las moléculas liberadas desde el pericondrio tienden a permanecer concentradas dentro de los espacios más permisivos. Estos espacios se hallan entre las zonas creadas por la transición de la última etapa de proliferación y la primera etapa de hipertrofia de condrocitos.<sup>33</sup> Por lo tanto, estos espacios o lagunas se invaden de células mesenquimales y preosteoblastos.<sup>9</sup>

### **Flujo intersticial proveniente de la invasión vascular**

El flujo sanguíneo y el flujo de estos factores y moléculas liberados desde los canales de cartílago son requeridos para el mantenimiento del hueso.<sup>37</sup> El transporte molecular de estas sustancias necesarias desde el torrente sanguíneo hacia adentro del cartílago, implica una presión diferencial entre la vasculatura de los canales y la matriz de cartílago. Williams y cols.<sup>33</sup> sugieren que el flujo presente en la fisis metafisaria sea centrífugo hacia el pericondrio, precisamente en la zona de Ranvier, desde la unión condro-ósea de su extremo proximal y distal ([figura 9](#)).<sup>33</sup> Según *Kelly y Bronk*<sup>37</sup> el incremento de la presión sanguínea produce un incremento del fluido extracelular y por lo tanto un estímulo para la formación ósea.

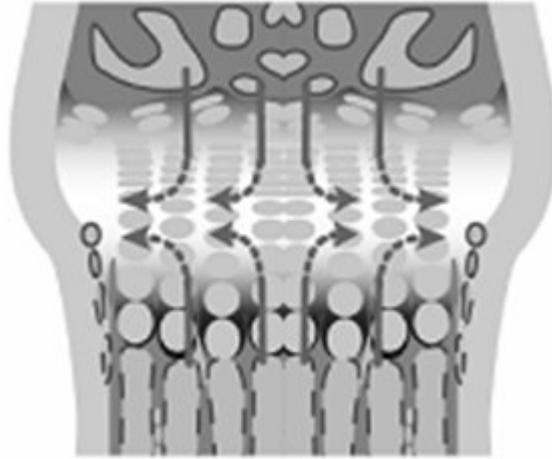


Figura 9. Se muestran las rutas de flujo centrifugo de factores biológicos transportados por los vasos sanguíneos desde los canales hacia la matriz extracelular por la zona más permisiva de la PC-metafisario.<sup>33</sup>

Este transporte para pequeños solutos como nutrientes, factores de crecimiento, hormonas y células indiferenciadas, se realiza mediante difusión como resultado de gradientes de potenciales químicos existentes,<sup>44</sup> y por los gradientes de presión transcortical producidos por la presión hidrostática y carga mecánica.<sup>37</sup> Estos gradientes ocasionan un flujo de fluidos que ocurre a través de los espacios intersticiales del hueso y del sistema lacunar-canalicular.<sup>37</sup> Un ejemplo de la carga mecánica son los esfuerzos y tensiones creados por contracciones de los músculos circundantes en etapa prenatal y posnatal que modulan el crecimiento y la osificación.<sup>31</sup>

### Proceso de osificación endocondral

En una siguiente etapa, después de la formación de la cavidad medular se produce un aumento en la extensión del CSO (etapa VI). Como se había mencionado, esta expansión uniforme de la cavidad medular causa un crecimiento circunferencial del CSO.<sup>11</sup> De esta forma, luego de la invasión vascular, los eventos posteriores son similares a la angiogénesis que se presenta en la placa de crecimiento metafisario,<sup>8</sup> donde las células mesenquimales transportadas en este caso por los vasos sanguíneos dentro de los canales de cartílago, se diferencian en células de resorción y en preosteoblastos, los cuales se liberan en la matriz calcificada y se diferencian en condroclastos y osteoblastos, respectivamente.

Según, *Blumer* y cols.<sup>5,14</sup> afuera del CSO las células mesenquimales transportadas por los canales expresan periostin. El periostin es una proteína marcadora de diferenciación osteoblástica. El periostin está presente durante la diferenciación de estas células a preosteoblastos. Los preosteoblastos migran al CSO y alteran patrones de proteínas. *Horiuchi* y cols. reportan que el periostin es un marcador de preosteoblastos,<sup>14</sup> y es una proteína fundamental para la adhesión, migración y diferenciación de preosteoblastos. Por el contrario, de acuerdo con *Cole y Cole* (1989), dentro de los canales de cartílago se diferencian incluso células degenerativas que degradan los proteoglicanos y el colágeno.<sup>28</sup> Adicionalmente, *Álvarez* y cols.<sup>28</sup> proponen que también se liberan condrocitos no degenerativos que suplen células para el desarrollo del CSO.

De esta manera, las células diferenciadas en condroclastos resorben la matriz calcificada dejando un andamio para la secreción de la matriz ósea.<sup>8</sup> Luego, los osteoblastos depositan dicha matriz ósea formando de esta manera un hueso primario (osteoide).<sup>5,8,21,35</sup> La matriz extracelular del osteoide se calcifica y las células atrapadas dentro de ella se llaman *osteocitos*.<sup>14</sup> Los osteocitos extienden procesos a través del sistema de comunicación intercelular del hueso conocido como *sistema canalicular-lacunar*<sup>13</sup> hacia otros osteocitos y hacia osteoblastos por uniones de tipo *gap* (*gap junctions*). Estas uniones pueden ser el mecanismo por el cual los osteoblastos y osteocitos realizan el remodelamiento óseo.<sup>37</sup>

En resumen, el reemplazo de cartílago por hueso ocurre mediante una interacción sincronizada entre condroclastos y precursores de células óseas. La actividad de los condroclastos en la placa de crecimiento está regulada por un amplio arreglo de factores autocrinos y factores paracrinos; éstos últimos son producidos en sitios distantes de su lugar de acción.<sup>33</sup>

### **Cambio de orientación de la PC-CSO**

Sin embargo, mientras todo el proceso de osificación endocondral evoluciona en el tiempo, la expansión del CSO continúa. De este modo, al igual que se presenta una regresión de los canales de cartílago conocido como *condrificación*, por el cual, los canales son reemplazados por matriz extracelular,<sup>14</sup> también existe un cambio estructural fundamental en la estructura de la PC-CSO en cierta etapa del desarrollo epifisario. Este cambio se denomina *polaridad epifisaria*, en la cual la expansión de la zona distal del CSO se detiene, mientras que, la zona proximal y lateral sigue creciendo; entonces la cavidad central toma forma hemisférica.<sup>29</sup> Es decir, hay un cambio de orientación en la PC-CSO de esférica a hemisférica (etapa VII) (figura 6: f).<sup>9</sup>

El desarrollo de esta polaridad epifisaria se presenta por las diferencias en la progresión de la osificación en la zona distal en comparación con la zona proximal y lateral causado por los cambios en la expresión de las MMP y el VEGF.<sup>5</sup> Estas diferencias se basan en el decremento de los niveles de expresión de MMP9, MMP13 y MMP14 y en la nula expresión de VEGF en el lado distal del CSO que causan modificaciones en la microvascularización del CSO, cambios en la deposición mineral y la disminución de cartílago hipertrófico en la zona distal, con lo que produce su detención. Este proceso de detención en el lado distal y de crecimiento invariable lateral y proximal, permite a la PC-CSO cambiar su patrón de crecimiento de esférico a hemisférico.<sup>11</sup>

### **Formación del plato óseo epifisario**

Dichas modificaciones en la microvasculatura consisten en un proceso de crecimiento y ramificación de vasos sanguíneos desde el CSO hacia el área superficial de la zona de reserva de la PC-metafisario.<sup>9</sup> Estos vasos conllevan a una migración de osteoblastos en el lado distal del CSO. De esta forma, las vesículas matriciales de los osteoblastos mineralizan la matriz extracelular por deposición de hidroxapatita, comprimido de calcio y fosfato, lo que genera dichos cambios en la deposición mineral.<sup>7</sup>

Estos cambios en la deposición mineral en la zona distal provocan una mineralización extensiva que conlleva a un proceso de resorción parcial y reemplazo por hueso.<sup>19</sup> Este proceso de osificación produce como resultado la

formación de una trabécula ósea transversa en el borde distal, conocida como *plato óseo epifisario* (etapa VIIIA) ([figura 6: g](#)).

El plato óseo epifisario conforma una barrera física entre el CSO y la PC-metafisario.<sup>21</sup> De esta forma, el plato óseo epifisario forma una base rígida que soporta mecánicamente a la PC-CSO. Además, este plato contiene canales por los cuales pasan vasos sanguíneos desde la epífisis hacia la PC-metafisario. La formación del plato óseo epifisario señala el fin de la resorción del cartílago en la zona distal.<sup>29</sup> No obstante, la resorción se mantiene de forma continua en el cartílago hipertrófico en la zona proximal y en las zonas laterales.<sup>11,22</sup>

Durante las etapas finales del desarrollo epifisario, cuando el esqueleto se aproxima a la madurez, se observa un adelgazamiento de la fisis metafisaria (etapa IX). Este adelgazamiento se presenta como resultado en la disminución de la zona de proliferación y de hipertrofia de condrocitos, así como por la disminución del tamaño celular de los condrocitos hipertróficos y de su densidad columnar, ocasionada por diversos factores autocrinos y paracrinos que regulan este proceso. De esta manera, ocurre un descenso de la tasa de crecimiento longitudinal asociada a estos cambios estructurales en la fisis.<sup>10</sup>

De forma simultánea a los cambios en la PC-metafisario, se presenta un adelgazamiento de la fisis del CSO (etapa IXa). Debido a la acción de diversos factores biológicos, se presenta un incremento de la cantidad de tejido óseo secretado y por consiguiente la reducción de cantidad de matriz de cartílago, de modo similar a lo ocurrido en la fisis metafisaria.<sup>9,13</sup>

### **Formación del plato de hueso subcondral**

Cuando la osificación del CSO cesa, la permeabilidad del cartílago epifisario disminuye drásticamente y una capa de cartílago calcificado aparece bajo el cartílago articular.<sup>19</sup> Comienza de esta forma, la resorción osteoclástica de una capa profunda de este cartílago calcificado, formando un túnel. Dentro de este túnel, se crea un nuevo hueso denominado *capa o plato de hueso subcondral* (etapa IXb) ([figura 6: h](#)) mediante un proceso osteoblástico.<sup>19</sup> El plato de hueso subcondral es una capa de hueso ubicado debajo del cartílago articular.<sup>15,38</sup> El hueso subcondral tiene dos funciones principales: absorción de esfuerzo y la conservación de forma de la articulación. El hueso subcondral provee amortiguamiento a la articulación y posee un bajo módulo de elasticidad.<sup>15</sup>

Este hueso subcondral junto con el cartílago articular forman una entidad funcional.<sup>18,39</sup> El cartílago articular es un cartílago de tipo hialino que se encarga de recubrir las caras articulares de los huesos. Para lograr reducir la fricción entre estas caras existe un líquido sinovial que cubre su superficie libre y actúa como lubricante. El principal objetivo funcional de esta entidad es resistir las fuerzas cortantes y compresivas generadas por la locomoción y transmitir esas fuerzas al hueso subyacente.<sup>39</sup>

La capa de cartílago calcificado ubicada debajo del hueso subcondral se comunica con el hueso trabecular de la epífisis mediante canales vasculares. Estos canales forman una unión entre el fluido extracelular del hueso y el cartílago hialino. Mediante esta unión, se nutren las capas más profundas del cartílago articular que no son alimentadas por el líquido sinovial.<sup>15,19</sup> Además, estos canales alimentan a los osteocitos del plato óseo subcondral.<sup>15</sup>

## La fusión epifisaria

Después de la formación del plato subcondral, en algunos mamíferos, incluidos los seres humanos, se resorbe el plato de crecimiento en el tiempo de maduración sexual, lo cual permite la unión (denominada *circulación transfisaria*) de la circulación sanguínea epifisaria con la circulación metafisaria (etapa X) ([figura 6: i](#)). La unión de estos vasos sanguíneos induce la culminación de la osificación endocondral en la epífisis. Este proceso de fusión epifisario termina el crecimiento longitudinal del hueso.<sup>40,41</sup>

La fusión epifisaria es un proceso acelerado en el cual los condrocitos remanentes son rápidamente reemplazados por células óseas e invadidos por vasos sanguíneos. La fusión aparece cuando se agota el potencial de proliferación de los condrocitos en la placa de crecimiento.<sup>40,41</sup> El proceso por el cual se agota ese potencial de proliferación consiste básicamente en la acción, no muy bien definida, que ejerce el estrógeno en el envejecimiento de los condrocitos.<sup>41</sup> *De-Levi* y cols., *Michael* y cols., y *Bell* y cols. enuncian que el estrógeno promueve la fusión por la aceleración del envejecimiento de la placa de crecimiento (PC-CSO y PC-metafisario).<sup>40-43</sup> Sin embargo, el estrógeno puede actuar directamente sobre la placa de crecimiento agotando su capacidad de proliferación o indirectamente a través de señales biológicas estimulando la osificación para su posterior fusión.<sup>41</sup>

El tiempo en el cual se presenta la fusión epifisaria difiere de acuerdo al sitio anatómico, distal o proximal y de acuerdo al hueso, fémur, tibia, etc. Por tanto, según lo mencionado anteriormente, el estrógeno es el pivote principal para la fusión epifisaria en hombres y mujeres.<sup>40,41</sup>

Después de la fusión, debido a la previa calcificación de la zona inferior del cartílago articular, se forma la línea de calcificación o *tidemark* (etapa Xa).<sup>13</sup> *Simkin*<sup>34</sup> presenta una hipótesis que sugiere que los condrocitos provenientes del cartílago articular (CA), considerado tejido posmitótico, viajan hacia abajo por un flujo de fluido a través de las guías de colágeno de la matriz cartilaginosa como consecuencia de la aplicación de una carga cíclica, formando una trayectoria arqueada ([figura 10](#)).

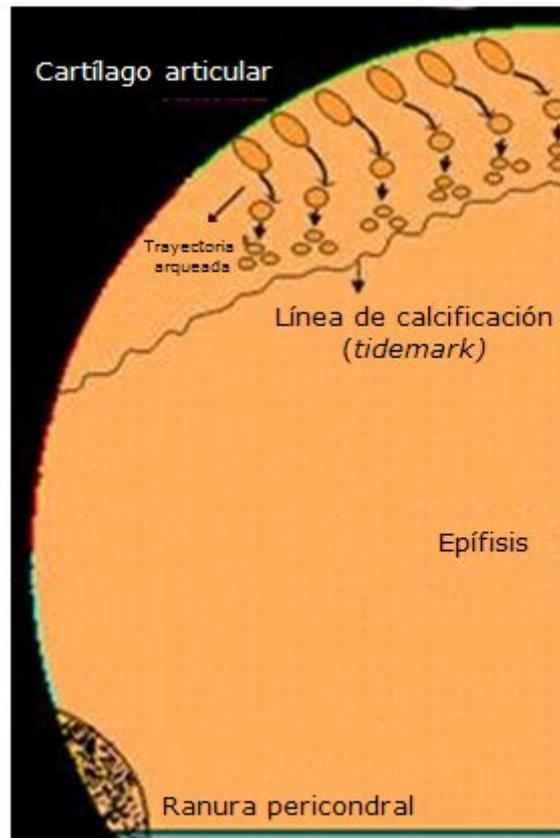


Figura 10. En la mitad de una cabeza epifisaria se muestra la trayectoria arqueada de los condrocitos provenientes del cartílago articular y la formación de la línea de calcificación o *tidemark*.

Los condrocitos viajeros experimentan una muerte programada. Los restos de mayor extensión de estos condrocitos muertos son conocidos como *línea de calcificación* o *tidemark* (figura 10). Dichos restos se ubican entre el cartílago no calcificado y el calcificado. Esta interfaz entre estos dos cartílagos es una barrera semipermeable que permite el paso de fluido (agua y pequeños solutos) y retiene grandes restos resultantes de la muerte de nuevos condrocitos.<sup>34</sup>

El *tidemark* es la característica más notable en la observación del desarrollo epifisario.<sup>34</sup> Es una estructura con espesor de 3  $\mu\text{m}$ , que da acople mecánico intermedio entre el cartílago poroelástico y el hueso.<sup>44</sup> El *tidemark* es un depósito extracelular de macromoléculas intercelulares. Estas moléculas son antígenos potenciales.<sup>34</sup>

El límite inferior de la zona de *tidemark* se conoce como la *línea de cemento*; ésta marca un cambio en el tipo de colágeno del medio y la orientación de sus fibras. El *tidemark* y el cartílago mineralizado son permeables a solutos de bajo peso molecular.<sup>44</sup>

## VALORACIÓN GENERAL

El desarrollo epifisario es un proceso dinámico que involucra diferentes etapas de cambios estructurales. El centro de osificación secundaria se forma dentro de la epífisis del hueso y mediante una osificación endocondral realiza su transformación a tejido óseo.

En este artículo se describen las etapas histológicas de los eventos que se presentan en la aparición y formación del CSO dentro de las epífisis de los huesos largos.

En conclusión, la formación del plato óseo se asocia con el decremento en la expresión de MMP y VEGF en la zona distal, mientras que, dichos factores fueron mantenidos en la zona proximal y en las zonas laterales, en las cuales, persistía el cartílago hipertrófico.<sup>11</sup> La [figura 11](#) muestra las relaciones existentes entre las etapas histológicas del desarrollo epifisario.

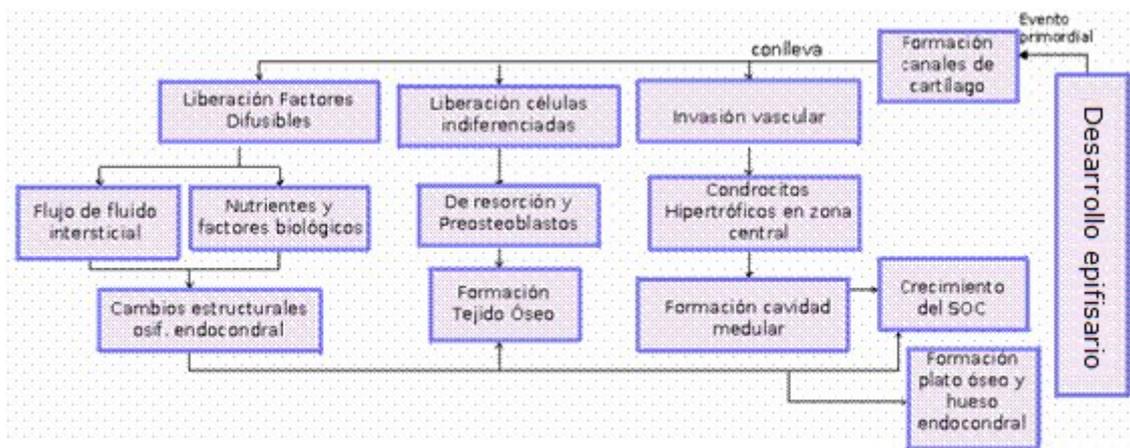


Figura 11. **Relación entre eventos histológicos del desarrollo epifisario.**

En este artículo se realizó una revisión de los conocimientos actuales y resultados de investigaciones existentes sobre los procesos biológicos involucrados en las diversas etapas de todo el desarrollo epifisario. Se revisó desde la penetración de los canales de cartílago que conllevan a la hipertrofia de condrocitos centrales, hasta la resorción de la placa de crecimiento metafisario que permite la unión de la circulación epifisaria y la metafisaria.

Sin embargo, como se había mencionado, la literatura sobre la formación del CSO es escasa y no está bien entendida. Así pues, se ignora la razón de algunos sucesos histológicos como: la formación de canales en regiones específicas del pericondrio, la resorción de cartílago en ciertas áreas específicas del CSO y el mecanismo por el cual la osificación es subsecuentemente inhibida en el cartílago articular y en la placa de crecimiento del CSO.<sup>11</sup> Por el contrario, la documentación sobre el desarrollo de la placa de crecimiento metafisario y el centro primario de osificación en huesos largos es bastante extensa y bien estudiada. Por los anteriores motivos, la principal intención de este trabajo consistió en realizar una recopilación de información existente, en un artículo en español, que sintetizara teóricamente los procesos biológicos involucrados en la aparición y formación del CSO dentro de la condroepífisis. Asimismo, esta focalización de información establecerá una base de referencia para trabajos futuros en el campo de la investigación teórica y el modelado matemático del proceso de desarrollo epifisario.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geris L, Gerisch A, Vander Sloten J, Weiner R, Hans Van Oosterwyck H. Angiogenesis in bone fracture healing: A bioregulatory model [seriada en science direct] [citado 02 feb 2009] *Journal of Theoretical Biology*. 2007;251(1):137-58.
2. Johns Hopkins. Cartilage morphogenesis: Role of bone and cartilage morphogenetic proteins, homeobox genes and extracellular matrix. *Matrix Biology* 1995;14:599-606.
3. Abad V, Meyers JL, Weise M, Gafni RI, Barnes KM, Nilsson O, *et al*. The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology*. 2002;143(5):1851-7.
4. Rhinelander FW. *The Biochemistry and Physiology of Bone*. 2a. ed. New York: Editorial Bourne GH; 1972. Pp. 2-77.
5. Blumer M, Longato S, Fritsch H. Structure, formation and role of cartilage canals in the developing bone. *Ann Anat* 2008;190(4):305-15.
6. Owen HC. *The cellular and molecular mechanisms of glucocorticoid-induced growth retardation* [Tesis Doctoral]. Ucrania: The University of Glasgow Faculty of Medicine; 2007.
7. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L, Chen KS, Mirams M. Endochondral ossification: How cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Journal Biochemistry & Cell Biology* 2008;40(1):4662.
8. Roach H, Baker J, Clarke N. Initiation of the bony epiphysis in long bones: chronology of interactions between the vascular system and the chondrocytes. *Journal Bone Mineral Research* 1998;13(6):950-61.
9. Rivas R, Shapiro F. Structural stages in the development of the long bones and epiphyses A study in the New Zealand white rabbit. *Journal Bone Joint Surgery*. 2002;84-A(1):85-100.
10. Ballock R, O'Keefe R. The biology of the growth plate. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85(4):715-26.
11. Álvarez J, Costales L, Serra R, Balbín M, López J. Expression patterns of matrix metalloproteinases and vascular endothelial growth factor during epiphyseal ossification. *Journal Bone Mineral Research* 2005;20(6):1011-21.
12. Byers PD, Brown RA. Cell columns in articular cartilage physes questioned: a review. *OsteoArthritis Research Society International* 2005;14(1):3-12.
13. Shapiro F. Bone development and its relation to fracture repair: The role of mesenchymal osteoblasts and surface osteoblasts. *European Cells Materials* 2008;15:53-76.
14. Blumer M, Schwarzer Ch, Pérez MT, Zeynep Konakci K, Fritsch H. Identification and location of bone-forming cells within cartilage canals on their course into the secondary ossification centre. *J Anat* 2006;208(6):695-707.

15. Kawcak Ch, McIlwraith C, Park R, James SP(*ed*). The role of subchondral bone in joint disease: a review. *Equine Vet J*. 2001;33:120-6.
16. Provot S, Schipani E. Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;328(3):658-65.
17. Iannotti JP, Goldstein S, Kuhn J, Lipiello L, Kaplan FS, Zaleske DJ. The formation and growth of skeletal tissues. En: Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR. *Orthopaedic Basic Science*. 2a. ed. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000. Pp. 77-109.
18. Qiu YS, Shahgaldi BF, Revell WJ, Heatley FW. Observations of subchondral plate advancement during osteochondral repair: a histomorphometric and mechanical study in the rabbit femoral condyle. *OsteoArthritis and Cartilage* 2003;11(11):81020.
19. Boyde A, Firth EC. Articular calcified cartilage canals in the third metacarpal bone of 2-year-old thoroughbred racehorses. *J. Anat* 2004;205(6):491-500.
20. Shapiro F, Holtrop ME, Glimcher MJ. Organization and cellular biology of the perichondrial ossification groove of Ranvier: a morphological study in rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59A(6):703-23.
21. Shapiro F, Forriol F. El cartílago de crecimiento: biología y biomecánica del desarrollo. *Rev Ortopedia Traumatología* 2004;49(1):55-67.
22. Speer DP. Collagenous architecture of the growth plate and perichondrial ossification groove. *J. Bone Joint Surg Am* 1982;64(3):399-407.
23. Fenichel I, Evron Z, Nevo Z. The perichondrial ring as a reservoir for precartilaginous cells In vivo model in young chicks' epiphysis. *International Orthopaedics (SICOT)* 2006;30(5):353-6.
24. Calvente A. Reparación del ligamento cruzado anterior en rodillas con alto potencial de crecimiento: Estudio experimental [Tesis Doctoral]. Valencia, España: Universitat de Valencia; 2005.
25. Martín HC. Estudio mecánico, histológico e histomorfométrico del regenerado de cartílago a partir de injertos de periostio invertido [Tesis Doctoral]. Barcelona, España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2002.
26. Calmar E, Vinc R. The anatomy and physiology of bone fracture and healing. *Clin Ped Emerg Med* 2002;3(2):85-93.
27. Morini S, Contineza MA, Ricciardi G, Gaudio E, Pannarale L. Development of the microcirculation of the secondary center in rat humeral head. *The Anatomical Record Part A* 2004;278(1):419-27.
28. Álvarez J, Costales L, López-Muñiz A, López JM. Chondrocytes are released as viable cells during cartilage resorption associated with the formation of intrachondral canals in the rat tibial epiphysis. *Cell Tissue Res* 2005;320(3):501-7.
29. Herrero MA, López JM. Bone formation: Biological aspects and modeling problems. *Journal of Theoretical Medicine* 2005;6(1):41-55.

30. Thomas J, Melton K, Clarke N, Roach H. Matrix metalloproteinase-9 induces the formation of cartilage canals in the chondroepiphysis of the neonatal rabbit. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(3):155-61.
31. Carter D, Wong M. Modeling cartilage mechanobiology. *Phil. Trans. R. Soc. Lond* 2003;358:1461-71.
32. Kanczler JM, Oreffo ROC. Osteogenesis and angiogenesis: The potential for engineering bone. *European Cells and Materials* 2008;15:100-14.
33. Williams R, Zipfel W, Tinsley M, Farnumz C. Solute transport in growth plate cartilage: In vitro and in vivo. *Biophysical Journal* 2007;93(3):1039-50.
34. Simkin PA. A biography of the chondrocyte. *Ann Rheum Dis* 2008;67(8):1064-8.
35. Cowell HR, Hunziker EB, Rosenberg L. The role of hypertrophic chondrocytes in endochondral ossification and in the development of secondary centers of ossification. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69A(2):159-61.
36. Floyd WE, Zaleske DJ, Schiller AL, Trahan C, Mankin HJ. Vascular events associated with the appearance of the secondary center of ossification in the murine distal femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69A(2):185-90.
37. Hillsley MV, Frangos JA. Review: Bone tissue engineering: The role of interstitial fluid flow. *Biotechnology and Bioengineering* 1994;43(7):573-81.
38. Shibakawa A, Yudoh K, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K, Nakamura H. The role of subchondral bone resorption pits in osteoarthritis: MMP production by cells derived from bone marrow. *OsteoArthritis and Cartilage* 2005;13(8):679-87.
39. Holopainen JT, *et al.* Changes in subchondral bone mineral density and collagen matrix organization in growing horses. *J. Bone.* 2008;43(6):1108-14.
40. Weise M, De-Levi S, Barnes K, Gafni R, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *PNAS* 2001;98(12):6871-6.
41. Nilsson O, Baron J. Impact of growth plate senescence on catch-up growth and epiphyseal fusion. *Pediatr Nephrol* 2005;20(3):31922.
42. Michael H, Härkönen P, Kalervo Väänänen H, Hentunen T. Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption. *Journal Bone Mineral Research* 2005;20(12):2224-32.
43. Bell K, Loveridge N, Lindsay P, Lunt M, Garrahan N, Compston J, Reeve J. Cortical remodeling following suppression of endogenous estrogen with analogs of gonadotrophin releasing hormone. *J Bone Mineral Research* 1997;12(8):1231-40.
44. Arkill KP, Winlove CP. Solute transport in the deep and calcified zones of the articular cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008;16(6):708-14.

Recibido: 6 de abril de 2009.  
Aprobado: 12 de mayo de 2009.

*Liliana Mabel Peinado Cortés*. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de  
Colombia. Colombia.  
Correo electrónico: [lmpeinadoc@unal.edu.co](mailto:lmpeinadoc@unal.edu.co)