Modelamiento Computacional de la Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Tesis para el grado de

Maestría en Ingeniería Biomédica

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

por

Miguel Alejandro Gamboa Márquez

Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia

2013

Aprobada por la Facultad de Medicina en cumplimiento de los requisitos exigidos para otorgar el título de: **Maestría en Biomédica**

PhD. Diego Alexander Garzón Alvarado

Director de la Tesis

Prof. Dr-Ing. Carlos Julio Cortés Rodríguez

Jurado

MSc. Fis. Nancy Stella Landinez Parra

Jurado

Universidad Nacional de Colombia

Bogotá D.C. 2013

Resumen

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (LCPD) es el segundo desorden más frecuente que afecta la articulación de la cadera durante la infancia. Esta enfermedad de etiología idiopática y multifactorial causa necrosis isquémica de la cabeza femoral con subsecuente reabsorción del hueso y remodelamiento de la epífisis. Durante el transcurso de la enfermedad la cabeza femoral se repara por completo, pero la forma final de esta puede variar desde una morfología esférica normal, a formas aplanadas o semejantes a la de un hongo. Cuanto más normal sea la forma final de la epífisis capital, menor es el riesgo de sufrir artrosis en una etapa posterior de la vida del individuo. La gran mayoría de los pacientes afectados por la LCPD requieren un reemplazo de cadera en algún momento de su adultez. Un tratamiento es considerado exitoso cuando la edad a la que se requiere dicha intervención es superior a los 40 años.

A pesar de haber sido descrita por primera vez hace un siglo, los enfoques de tratamiento y teorías sobre la etiología de la LCPD aún suscitan controversia en la actualidad. Dado que la forma que tendrá la cabeza femoral en la madurez es determinante para evaluar la efectividad del proceso reparativo, los esfuerzos terapéuticos se enfocan en preservar la esfericidad y la congruencia articular. La morfología final depende de eventos de naturaleza biológica y mecánica, por lo que la comprensión de estos mecanismos es fundamental para elucidar la patogénesis y desarrollar tratamientos adecuados.

En este trabajo se realizó un estudio computacional de la LCPD, el cual permitió analizar aspectos clave de la fisiopatología de la enfermedad: 1) El cambio del entorno biomecánico en el cartílago de crecimiento y el hueso subcondral; y 2) el proceso de revascularización y reosificación de la lesión necrótica. Para tal fin se utilizaron modelos de elementos finitos del fémur próximal humano correspondientes a edades entre 4 y 14 años. Los parámetros de tamaño y carga aplicada se tomaron de datos antropométricos publicados, cartas de crecimiento e información sobre las cargas en la articulación coxo-femoral durante el ciclo de marcha. Para efectos de comparación se utilizaron mallas topológicamente idénticas y en el caso de las simulaciones bidimensionales se introdujo una *placa lateral* para incluir los efectos del hueso cortical.

El estudio del efecto del entorno biomecánico modificado se realizó mediante el cálculo del índice osteogénico de Carter. Este índice ha sido empleado para predecir patrones de crecimiento endocondral y el espesor del cartílago articular. En este trabajo se empleó para estudiar la tendencia

del tejido lesionado a osificar, así como posibles variaciones en el cartílago articular. El proceso de revascularización y reosificación fue analizado utilizando un modelo de ecuaciones del tipo táxis-reacción-difusión, propuesto por Gómez-Benito et al. y extendido por Geris et al. El modelo biológico se acopló con el entorno biomecánico haciendo uso del algoritmo de diferenciación de Prendergast, el cuál afecta los términos de proliferación y diferenciación celular.

Los resultados de los modelos computacionales permiten por un lado explicar secuelas como la *coxa magna*, y además muestran retraso en el proceso de revascularización después de los 6 años de edad. También se puede hacer una evaluación de algunas alternativas terapéuticas. Por ejemplo, se observa que un tratamiento con factores de crecimiento en exceso puede ser perjudicial.

Abstract

Legg-Calvé-Perthes disease(LCPD) is the second most common disorder of the hip during childhood. This disease has unkown etiology and causes ischemic necrosis of the femoral head with subsequent resorption of bone and epiphyseal remodeling. During the course of the disease the femoral head heals itself completely, but its final shape can be spherical, flattened or mushroom-like. The closer to normal the healed shape of the capital epiphysis, the lesser the risk of developing artrosis in a later stage of the individual's life. Most patients affected by LCPD need a hip replacement at any moment of their adulthood. A treatment is deemed succesful if the aforementioned intervention occurs when the individual is 40 years or older.

In spite of the fact that the first descriptions of the disease were published over a century ago treatment approaches and theories regarding LCPD's etiology still rise controversy. As the femoral head shape at maturity is determining to assess the efficacy of the healing process therapeutical efforts focus on preserving the sphericity and articular congruency. The final morphology depends on events both biological and mechanical in nature. Therefore, a clearer understanding of this mechanisms is paramount to elucidate the patogenesis and develop addecuate treatments.

In this work, a computational study of LCPD was performed, which allowed for the analysis of key aspects of the physiopatology of the disease: 1) The modified biomechanical enviroment of the articular cartilage and the subchondral bone; 2) the revascularization and reossification processes within the necrotic wound. To that end, human proximal femur finite element models were used, comprising ages between 4 and 14 years. Size and load parameters were taken based on reported anthopometric data, growth charts and published information regarding coxo-femoral joint loads during the gait cycle. Topologically identic meshes were used and in the case of 2D simulations a *side plate* was introduced to account for the effects of the cortical bone.

The modified biomechanical environment was studied by means of the *osteogenic index* proposed by Carter and co-workers. This index has been used to predict growth patterns as well as articular cartilage thicknes. In this work, the index was used to assess the tissue tendency to ossify and possible variations in the articular cartilage. The revascularization-reossification process was analyzed by using a system of taxis-diffusion-reaction PDEs as proposed by Gómez-Benito et al. and extended by Geris et al. The biological model was coupled to the biomechanical environment by means of the Predergast's differentiation algorithm, which influences both celular proliferation and differentiation.

The results of the computational models could help explain LCPD sequelae such as *coxa magna*, and also show a delayed revascularization in children older than 6 years. The models are useful as well to assess therapeutic alternatives. For instance, it was observed that a growth-factor-based treatment could have, counter intiution, detrimental effects if these are applied in excess.

Agradecimiento

Quiero agradecer a mi director, PhD. Ing. Diego Garzón, por su aporte, por compartir sus conocimientos, y su asesoría en el desarrollo de este trabajo. Al grupo de Modelado y Métodos Numéricos en Ingeniería GNUM; sus integrantes, seminarios y otros espacios académicos y algunos más informales me han permitido crecer academicamente y a nivel personal. Al grupo de investigación en Biomecánica, GIBM-UN; las actividades desarrolladas dentro del grupo, la diversidad de temas y enfoques, me han hecho un investigador con una visión más amplia y un mejor entendimiento de los problemas que tratamos de resolver y su impacto en la sociedad. Igualmente, la disposición de un equipo para realizar las numerosas simulaciones requeridas en esta tesis es un valioso aporte del GIBM-UN que agradezco enormemente. Agradezco a todas las personas que han sido críticas, me han dado aportes, han solicitado mi opinión y asesoría y con ello también entablado una amistad. Todos ellos han dejado una positiva huella en mí.

Muchas gracias a mi futura esposa, Jennifer Corredor, la mejor amiga que tengo y por quien me siento muy agradecido. Su ayuda con la edición y adaptación de imágenes, sus preguntas, curiosidad, argumentos y alegría siempre me impulsaron a mejorar cada detalle. Aunque ya hubiera buscado la excelencia desde el principio, su encantadora personalidad y riqueza intelectual me han hecho ir cada vez más allá.

Miguel Alejandro Gamboa Márquez
2013

Contenido

1. Introducción **1**

1.1. Definición . . . 1

1.1.1. Antecedentes históricos . . . 2

1.1.2. Epidemiología . . . 2

1.2. Etiología . . . 3

1.2.1. Nutrición de la epífisis femoral capital . . . 3

1.2.2. Factores de predisposición . . . 5

1.3. Patogénesis . . . 6

1.3.1. Cambios Histopatológicos . . . 9

1.3.2. Cambios Radiológicos . . . 9

1.3.3. Correlaciones Radiográficas . . . 10

1.3.4. Cambios patólogicos . . . 11

1.3.5. Experimentos en modelos animales . . . 13

1.4. Diagnóstico y Prognosis . . . 13

1.4.1. Técnicas radiológicas . . . 15

1.4.2. Otras técnicas de imagen . . . 18

1.4.3. Ánalisis de marcha . . . 18

1.5. Enfoques de tratamiento . . . 19

1.5.1. Complicaciones . . . 22

1.5.2. Futuros enfoques . . . 22

2. Conceptos Mecanobiológicos y su Relación con la Enfermedad de Perthes 27

2.1. Biología del Crecimiento Óseo . . . 27

2.1.1. Osificación Endocondral . . . 28

2.1.2. Crecimiento en Grosor y en Longitud . . . 32

2.1.3. Características de los Huesos . . . 34

2.1.4. Origen de los Huesos . . . 34

2.2. Introducción . . . 37

2.3. Etiología y Patogénesis de las Osteocondrosis . . . 37

2.4. Perspectiva General de las Osteocondrosis en Humanos . . . 38

2.5. Teorías Sobre la Etiología de las Osteocondrosis . . . 40

2.6. Enfoque Mecánico . . . 43

2.6.1. Antecedentes Históricos . . . 46

2.6.2. Modelos y Estudios Computacionales . . . 48

2.7. Regulación mecánica de la diferenciación tisular . . . 52

2.8. Análisis biomecánico del fémur proximal . . . 53

2.9. Ingeniería Tisular . . . 54

2.10. Fisiopatología de la LCPD . . . 54

2.11. Discusión . . . 55

2.12. Remodelamiento Óseo . . . 56

2.12.1. Biología del Remodelamiento Óseo . . . 56

2.12.2. Mecanotransducción . . . 59

2.12.3. Modelos Computacionales . . . 61

2.12.4. Discusión . . . 64

3. Modelos de Reparación Ósea, Angiogénesis y Diferenciación Mecanoregulada 67

3.1. Modelo de Táxis-Reaccion-Difusión para la Reparación Ósea . . . 67

3.1.1. Parámetros del modelo . . . 67

3.1.2. Células . . . 68
3.1.3. Matrices extracelulares . . . 70
3.1.4. Factores de Crecimiento . . . 71
3.1.5. Implementación Numérica . . . 72
3.2. Modelo de Diferenciación Celular Regulada Mecánicamente . . . 73

4. Análisis Mecanobiológico de la Cabeza Femoral Necrótica 79
4.1. Introducción . . . 79
4.2. Modelo . . . 80
4.3. Resultados . . . 81
4.4. Discusión . . . 85
4.5. Conclusión . . . 86

5. Análisis de Resultados 89
5.1. Análisis del proceso de revascularización . . . 89
5.1.1. Introducción . . . 89
5.1.2. Materiales y métodos . . . 89
5.1.3. Resultados . . . 90

A. Parámetros de simulación 103
A.1. Edades . . . 103

Lista de Símbolos 104

Referencias 104

Índice de figuras

1.1. Irrigación de la epífisis capital femoral. 4
1.2. Patogénesis propuesta para la LCPD. 7
1.3. Desarrollo de las deformidades causadas por la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. . 9
1.4. Patrones de revascularización. 12
1.5. Cabeza femoral sana (derecha) y cabeza femoral con LCPD en etapa de fragmentación. 12
1.6. Clasificacion de Catterall. 15
1.7. Clasificación del pilar lateral de Herring. 16
1.8. Clasificación de Stulberg 17
1.9. Prognosis en la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes según la edad de inicio del desorden. 17
1.10. Análisis de marcha en el plano frontal. 19
1.11. Órtesis para el tratamiento de la LCPD 22
1.12. Órtesis para el tratamiento de la LCPD 23
1.13. Órtesis para el tratamiento de la LCPD 23
1.14. Esquema de la LCPD. Experimentación en cerdos. 24
1.15. A) Patrón de reosificación conocido como çabeza dentro de la cabeza". B) Fractura subcondral. 25
1.16. Examen físico. 25
1.17. Signo de Trendelenburg. 26

2.1. Placa de crecimiento de 2 μm de espesor de la tibia proximal de rata 30
2.2. Partes de un hueso largo y ubicación del hueso esponjoso y compacto en el mismo . 35

2.3. Proceso de condensación mesenquimal y aparición del centro primario de osificación. 36

2.4. Hipótesis sobre la etiología de osteocondrosis que afecten la placa de crecimiento fisiaria. 41

2.5. Hipótesis sobre la etiología de la osteocondrosis en la placa de crecimiento epifisiaria. 42

2.6. Curvas de esfuerzo vs. deformación para huesos compacto y esponjoso 44

2.7. Proceso de remodelamiento óseo 58

2.8. Factores locales del remodelamiento óseo. 59

2.9. Proceso de modelamiento en mecanobiología 61

2.10. Esquema 2D del modelo de pérdida de hueso durante el remodelamiento en hueso esponjoso 62

2.11. Pérdida de hueso trabecular. 63

2.12. Población de osteoclastos y osteoblastos en el tiempo despues de un incremento súbito en la cantidad de osteoclastos 64

2.13. Modelo de diferenciación de Prendergast 65

3.1. Formas funcionales de los distintos parámetros en el modelo. 73

3.2. Forma de las funciones de Hill con diferentes valores del parámetro n. 74

4.1. Índice osteogénico de Carter. 80

4.2. Materiales en la simulación 81

4.3. Índice osteogénico en la placa trocantérica. 82

4.4. Índice osteogénico del cartílago articular. 83

4.5. Índice osteogénico de la placa de crecimiento epifisiaria. 83

4.6. Cambio en el índice ostegénico en el cartílago articular debido a la variación del módulo de Young del centro secundario de osificación 84

4.7. Cambio en el índice ostegénico en la placa epifisiaria debido a la variación del módulo de Young del centro secundario de osificación 85

4.8. Morfología de la articulación coxo-femoral. 87

5.1. Puntos en los que se analiza de manera detallada el proceso de revascularización. . . 91

5.2. Revascularización en el punto M. 92
5.3. Revascularización en el punto A. 92
5.4. Revascularización en el punto B. 93
5.5. Revascularización en el punto C. 93
5.6. Revascularización en el punto M con factor angiogénico durante 90 días. 94
5.7. Revascularización en el punto A con factor angiogénico durante 90 días. 95
5.8. Revascularización en el punto B con factor angiogénico durante 90 días. 95
5.9. Revascularización en el punto C con factor angiogénico durante 90 días. 96
5.10. Revascularización en el punto M con factor angiogénico durante 30 días. 97
5.11. Revascularización en el punto A con factor angiogénico durante 30 días. 98
5.12. Revascularización en el punto B con factor angiogénico durante 30 días. 98
5.13. Revascularización en el punto C con factor angiogénico durante 30 días. 99
5.14. Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 4 años. 99
5.15. Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 6 años. 100
5.16. Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 8 años. 100
5.17. Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 10 años. 101
5.18. Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 12 años. 101

Índice de cuadros

1.1. Resumen de posibles causas de osteonecrosis juvenil distintas al trauma. 4

1.2. Experimentos con modelos animales. 14

1.3. Estudios de distintos tipos de intervención. 21

2.1. Algunas osteocondrosis descritas en humanos. 38

2.2. Propiedades mecánicas del hueso cortical y esponjoso 43

3.1. Formas funcionales de los parámetros de migración y proliferación. 75

3.2. Diferenciación celular F_{α}^{β}. 75

3.3. Formas funcionales de los factores de crecimiento 76

3.4. Parámetros base 76

3.5. Condiciones iniciales 76

3.6. Condiciones de frontera 76

3.7. Parámetros para las células. 77

3.8. Parámetros para las matrices. 77

3.9. Coeficientes de diferenciación. 77

3.10. Parámetros para los factores de crecimiento. 78

4.1. Propiedades de los materiales 81

4.2. Casos de carga. 82

A.1. Tamaños del fémur proximal en infantes. 103

Capítulo 1

Introducción

La segunda afección que afecta la articulación coxofemoral en niños es la enfermedad de Legg-Calvé Perthes (LCPD por sus siglas en inglés). Esta representa un gran reto debido a la falta de conocimiento sobre su etiología primaria, los procesos biológicos que tienen lugar durante el transcurso de la enfermedad, y la relación de estos con el entorno biomecánico. Si bien la enfermedad fue descrita por primera vez hace algo más de un siglo, y pese al avance en el conocimiento de su patogénesis, sigue suscitando controversia en cuanto a los enfoques de tratamiento, los cuales aun no son totalmente efectivos. De hecho, se considera exitoso el tratamiento cuando el paciente no requiere un reemplazo de cadera antes de los 40 años de edad. Los futuros enfoques de tratamiento incluyen principalmente la utilización de técnicas de ingeniería tisular para acelerar el proceso de absorción y formación de nuevo hueso.

Durante las últimas dos décadas, se han desarrollado modelos mecanobiológicos que buscan explicar la adaptación y reparacion óseas, el crecimiento endocondral, y su relación con el entorno mecánico. El uso de este tipo de modelos, se ha aplicado a condiciones biológicas tanto normales como patológicas, y al diseño de andamios y biorrectores para ingeniería de tejidos. Puesto que los fenómenos modelados ocurren durante la patogénesis de la LCPD, se parte de la premisa de que la aplicación de dichos modelos pueden ayudar al estudio y elucidación de los mecanismos que gobiernan la enfermedad, así como al diseño de alternativas terapéuticas.

1.1. Definición

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es el segundo desorden más frecuente que afecta la articulación de la cadera durante la infancia[1]. Se caracteriza por la necrosis y subsecuente reparación del centro de osificación de la epífisis capital femoral. Los cartílagos metafisiario y epifisiario sufren

una cantidad variable de daño y el cartílago artícular puede presentar modificaciones en su tamaño y forma. Los cambios estructurales del fémur y el acetábulo varían de configuraciones normales a otras bastante irregulares. En este último caso la cadera tendrá predisposición a desarrollar artritis degenerativa durante la etapa adulta.

1.1.1. Antecedentes históricos

Poco después del desarrollo de las técnicas radiográficas, fue posible identificar anormalidades en el fémur proximal de niños que padecían síntomas como claudicación de la marcha y movilidad reducida en la articulación de la cadera. En el periodo de 1909 a 1910 diversos autores describieron sus hallazgos así como hipótesis sobre la etiología: Henning Waldestrom de Suecia, Jacques Calvé de Francia, Arthur Legg de Estados Unidos y Georg Perthes de Alemania. Durante los 25 años siguientes existió una gran controversia acerca de quién merecía el título de descubridor de la enfermedad, la cual a pesar de recibir distintos nombres como trofopatía osteocondral y pseudo-coxalgia, recibió la denominación de enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (LCPD por sus siglas en inglés).

Hasta 1950 había dos hipótesis principales sobre la etiología de la enfermedad. Por un lado se creía que el trauma podía causar una afección de los vasos sanguíneos que nutrían el centro de osificación de la cabeza femoral. De otro lado, se argumentaba que la necrosis tenía origen en una infección. Sin embargo varios autores reconocieron que el carácter autorreparativo de la enfermedad la diferencia de otras afecciones con etiología de origen infeccioso o por dislocación[2].

1.1.2. Epidemiología

En cuanto a la incidencia de la enfermedad se tiene:

- Es el segundo desorden que afecta la articulación de la cadera en niños después de la displasia con una incidencia general de 0,1 % a 1 %.
- Ocurre en una relación aproximada 4:1 en niños respecto a niñas.
- Es bilateral en 10-18 % de los casos.
- Puede darse en niños con edades entre los 2.5 y 13 años. No obstante la gran mayoría de afectados tienen entre 5 y 10 años de edad.

Acosta reporta los siguientes datos [3]:

- Incidencia entre hermanos: 1/35.
- Incidencia general: 1/1200 - 1/12000
- Evolución clínica: 1.5 a 3 años.
- Riesgo 10 veces superior a la población general de desarrollar patología artrósica.

Como se puede observar los estudios no arrojan resultados unificados, ya que otros reportan que la incidencia de la enfermedad es de 1.5 a 4 casos por cada 100.000 habitantes, con una prevalencia en hombres de 6:1 y una incidencia bilateral en el 25 % de los casos, la cual no ocurre simultáneamente. La diferencia de resultados puede atribuirse, sin embargo, a las características propias de las poblaciones tenidas en cuenta por cada estudio, como por ejemplo población urbana o rural o la etnia a la que pertenecen. En raros casos la enfermedad es recurrente [4].

1.2. Etiología

1.2.1. Nutrición de la epífisis femoral capital

Existe una doble fuente de nutrición hacia la cabeza del fémur. La primera es el líquido sinovial que ocupa el espacio articular. La segunda son los canales de cartílago y los vasos intraóseos. Estos vasos se derivan de la arteria femoral circunfleja (Figura 1.1). El 80 % del sumisitro sanguíneo del centro secundario de osificación (SOC - siglas en inglés) se deriva de esta arteria. El líquido sinovial y la arteria obturatriz nutren el cartílago articular y el epifisiario, por esto esta región no pierde su capacidad de crecimiento. Los vasos intraóseos del SOC son los que se ven afectados durante el desarrollo de la enfermedad.

No han existido evidencias concluyentes que permitan identificar un factor o conjunto de factores que predeterminen la predispocisión hacia la enfermedad. Se reconoce actualmente que la necrosis avascular de la cabeza del fémur en crecimiento se debe a dos o más episodios sucesivos de infarto, separados por cierto intervalo de tiempo. Los estudios histológicos realizados a pacientes con la enfermedad y la inducción en animales de un desorden semejante al de Perthes corroboran dicha hipótesis. No obstante, los factores que dan origen a dichos infartos permanecen desconocidos. A continuación se presentan las condiciones sugeridas como posible etiología primaria. El cuadro 1.1 muestra algunas causas propuestas para la osteonecrosis en infantes.

Oclusión vascular
Metabolismo de grasas alterado, o émbolos grasos
Coagulación intravascular
Presión Intracortical elevada
Consecuecia del proceso de reparación
Presión Intracortical elevada
Inhibición de la angiogénesis
Hemorragia intramedular
Esfuerzo mecánico
Muerte celular primaria
Retroversión acetabular[1]

Cuadro 1.1: Resumen de posibles causas de osteonecrosis juvenil distintas al trauma [5].[1] Es una teoría propuesta por Eijer en el caso específico de la LCPD [6].

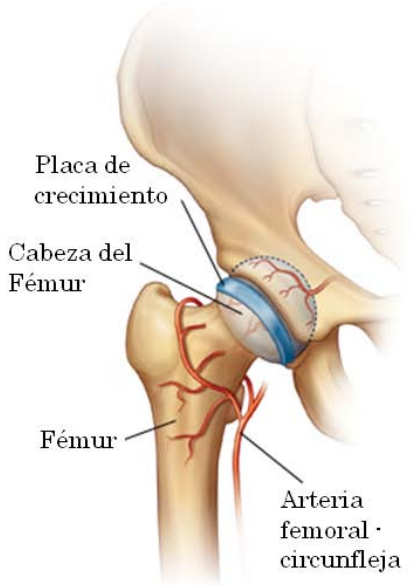

Figura 1.1: Irrigación de la epífisis capital femoral. La arteria circunfleja mediante los vasos retinaculares superiores e inferiores provee de nutrientes al SOC. Rama metafisiaria superior e inferior y epifisiaria externa [3].

1.2.2. Factores de predisposición

Dentro del avance hacia una mejor comprensión de la enfermedad, diversos autores han tratado de correlacionar la ocurrencia de la enfermedad con factores de predisposición. Las hipótesis varían de factores genéticos a factores del entorno. Algunas clasifican la enfermedad como un desorden sistémico y otras como uno local. Sin embargo, ninguna hipótesis en particular ha ganado mayor terreno que las demás, lo que hace que la LCPD no sea prevenible y que sea catalogada como idiopática y multifactorial.

Patrones de crecimiento

Una observación relativa al crecimiento óseo sugiere que los pacientes sufren una desaceleración del crecimiento óseo antes de desatarse la enfermedad. Esto causaría que los afectados tuvieran una edad ósea retrasada respecto a su edad cronológica. De este modo, la enfermedad de Perthes podría ser consecuencia de un desorden generalizado que se manifestaría en la cadera debido a las condiciones de carga propias de esta articulación.

Además de una edad ósea retrasada respecto a la cronológica se ha formulado también como factores de susceptibilidad la presencia de cantidades reducidas de factores de crecimiento como somatomedinas. También se ha encontrado que aunque no se presente bilateralidad en la enfermedad, la cadera contralateral presenta anormalidades, lo que soporta la teoría de un desorden generalizado.

Factores genéticos

La herencia no ha sido identificada inequívocamente como un factor determinante en la etiología de la enfermedad de Perthes. Los estudios genéticos realizados no han logrado establecer un patrón que determine la relación entre la ocurrencia de la enfermedad y la herencia. Sin embargo, Glueck sostiene que la necrosis sucede por ciertos defectos en la coagulación. Como consecuencia, se podrían producir pequeños trombos que taponarían los vasos que irrigan el centro secundario de osificación. Glueck afirma además que estos defectos de la coagulación tendrían un vínculo con el genotipo del individuo.

Entorno

Los factores asociados al entorno tienen que ver más con la condición socioeconómica del afectado. Algunos estudios han correlacionado una mayor incidencia de la enfermedad en poblaciones en con-

diciones de pobreza. Otra relación que se ha encontrado entre afectados es el hecho de ser fumador pasivo, puesto que fumar pasivamente puede disminuir la concentración de activador de plasminógeno en los tejidos o producir una estatura menor y edad ósea retrasada. Una mala nutrición o la intoxicación por humo del cigarrillo conllevaría afecciones del crecimiento como las descritas anteriormente.

Trauma

El trauma localizado o repetitivo fue considerado una de las principales causas de la enfermedad entre las teorías propuestas hasta la década de 1950. Sin embargo, no hay evidencia que soporte este punto.

Trombosis y fibrinólisis

Una mayor cantidad de proteína C y deficiencia de proteína S fueron encontradas en pacientes con la enfermedad en comparación a controles. Ambas condiciones son causa de trombofilia. Otros investigadores han encontrado una mayor viscosidad de la sangre e hipertensión venosa intraósea. No obstante, otros estudios muestran que no existen diferencias significativas y la complejidad asociada al estudio de los patrones de coagulación hace más complicado establecer conclusiones.

1.3. Patogénesis

Aunque se desconoce la etiología primaria de la enfermedad, se sabe que un evento o serie de eventos afectan el suministro sanguíneo a la epífisis capital del fémur. Estos causan una necrosis de magnitud variable en el centro secundario de osificación. Los cambios clínicos y radiológicos observados dependen no solo de la isquemia, sino también de los cambios biomecánicos y biológicos que tienen lugar durante la extendida etapa de reparación. El progreso de la enfermedad ocurre en 4 etapas: Necrosis, Pseudofragmentación, Reosificación, y Remodelado [3].

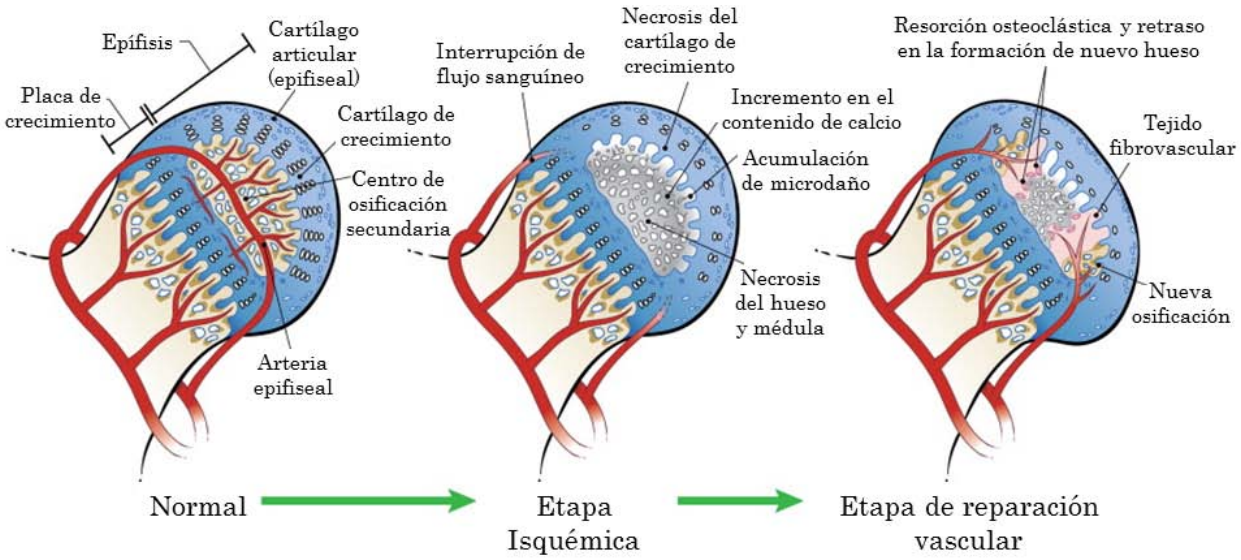

Figura 1.2: Patogénesis propuesta por Harry K.W. Kim y John A. Herring para la LCPD [7].

El evento inicial en la LCPD es una interrupción del suministro sanguíneo al centro secundario de osificación de la epífisis capital femoral. Como consecuencia, se produce osteonecrosis parcial o completa del centro de secundario de osificación. Cuando la necrosis es completa, esta avanza hasta afectar el cartílago de crecimiento de la metáfisis. El hueso y la placa de crecimiento del trocánter mayor se mantienen normales durante todo el proceso de la LCPD. Las radiografías tomadas en este punto no muestran cambios debido a que no ha habido colapso del centro secundario de osificación y la matriz ósea permanece intacta. La radiodensidad no cambia si los osteocitos y la médula están vivos o necróticos. La gammagrafía ósea y la resonancia magnética sí permiten apreciar anormalidades propias de la vascularización de los tejidos.

Con el paso del tiempo, la plantilla cartilaginosa de la cabeza femoral continúa su proceso de crecimiento y mantiene su forma esférica ya que sigue recibiendo nutrientes del líquido sinovial. El centro de osificación interrumpe su crecimiento como consecuencia del estado avascular que interrumpe el proceso de formación de hueso endocondral. Estos primeros eventos son de tipo biológico. En la medida que el niño continúa sus actividades físicas cotidianas, existe una predispocición hacia la fractura subcondral. El cartílago articular intenta mantener su forma original aún después de la fractura creando un espacio entre este y el hueso al que cubre. Esto da lugar a una zona radiolúcida sobre todo en las proyecciones laterales. El espacio radiolúcido corresponde a la ausencia de trabéculas, presencia de tejido fibroso primario y al comienzo de la reabsorción del hueso necrótico.

En este punto, el hueso del centro de osificación se ve aplanado en su porción superior. También se observa una mayor radiodensidad de la zona colapsada debido al entrecruzamiento de las trabéculas hacia un estado más compacto. El aplanamiento de la cabeza femoral se denomina *coxa plana*, el cual, en casos de mayor severidad, puede involucrar también al cartílago. Es necesario el uso de artografía o resonancia magnética para determinar si el cartílago también esta aplanado. Si el cartílago mantiene su forma esférica entonces es posible una recuperación del centro de osificación hacia una morfología normal.

El término *coxa magna* se refiere a una cabeza agrandada, lo cual es una secuela frecuente de la LCPD. En parte, esta es atribuible al ensanchamiento del cartílago de crecimiento epifisiario causado por el colapso biomecánico. Sin embargo, el principal factor en el desarrollo de la *coxa magna* es un mayor crecimiento de la plantilla cartilaginosa en la periferia asociada a la sinovitis que acompaña a la LCPD.

El cuello femoral generalmente es más ancho de lo normal a causa de un exceso de reparación. Este fenómeno tiene su origen en el ensanchamiento biomecánico del cartílago de crecimiento fisiario así como en la aposición de hueso en el periosteo. Otra secuela de la LCPD es la *coxa breva*, es decir el acortamiento del cuello femoral. Este es más evidente cuanto mayor sea la zona afectada por la avascularidad debido a que el crecimiento en la placa metafisiaria se ve disminuído. Dado que el trocánter mayor no se ve afectado, la diferencia en velocidades de crecimiento produce un ángulo menor entre los ejes del cuello femoral y de la diáfisis. Dicha condición se conoce como *coxa vara*(Figura 1.3).

Finalmente ocurre la fragmentación, la cual es descrita radiológicamente como la alternacia de zonas radiolúcidas y radioopacas. Las zonas radioopacas consisten en regiones donde hay entrecruzamiento trabecular y formación de nuevo hueso, y por ende una mayor densidad de matriz ósea. Las zonas radiolúcidas se presentan por la reabsorción de hueso llevada a cabo por osteoclastos, la presencia de tejido fibroso vascularizado, zonas de baja mineralización e islas de cartílago (zonas del cartílago epifisiario que no han sido osificadas apropiadamente).

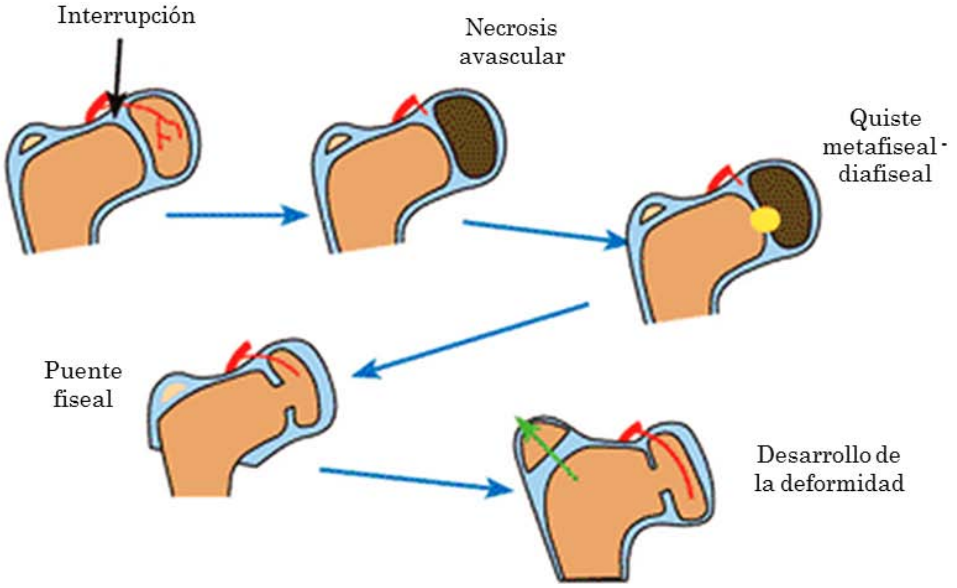

Figura 1.3: Desarrollo de las deformidades causadas por la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes. El trocanter mayor no se ve afectado y sigue su proceso normal de crecimiento. Este fenómeno acentúa la *coxa vara*.

1.3.1. Cambios Histopatológicos

Los primeros reportes de cambios en los tejidos afectados describen el cartílago articular como normal. En el cartílago epifisiario se encontraron irregularidades así como islas cartilaginosas en el hueso. El hueso por su parte es descrito únicamente como duro.

1.3.2. Cambios Radiológicos

Los rayos X permiten observar un aplanamiento de la cabeza femoral en sus secciones lateral y posterior. El cuello femoral puede ser más ancho de lo normal y algo mas corto.

El cambio histopatológico dominante durante la etapa inicial es la osteonecrosis de origen isquémico. La necrosis ósea no afecta inicialmente al centro secundario de osificación, permitiendo la formación de nuevo hueso. Al aplicar y remover carga se crea un espacio entre la zona de osificación y el cartílago. Este espacio es probablemente ocupado por fluido intersticial. Este signo se conoce como fractura subcondral.

En la etapa intermedia es posible observar algunos de los siguientes signos radiológicos:

1. Inflamación de la cápsula articular.

2. Centro secundario de osificación más pequeño que el contralateral.
3. Incremento en el espacio articular medial.
4. Fractura subcondral
5. Lísis de la porción lateral de la epífisis (signo de Catterall).
6. Lísis del margen superolateral del cuello femoral (signo de Gage).
7. Banda radiolúcida en la metáfisis.
8. Área translúcida en la zona medial de la metáfisis.
9. Mayor espesor de la placa de crecimiento metafisiaria.
10. Cuello femoral ensanchado.
11. Ensanchamiento en forma de lágrima de la zona medial de la pelvis.
12. Cambios acetabulares como osteoporosis y pendiente más pronunciada.

1.3.3. Correlaciones Radiográficas

Estado incipiente: Cápsula distendida, espacio cartilaginoso ensanchado, ligero aplanamiento de la cresta de la cabeza y un ensanchamiento moderado de la placa epifisiaria.

Estado activo temprano: Línea radiográfica densa en la cresta o base de la cabeza, y el centro de osificación es más ancho que en la articulación contralateral.

Estado activo tardío: La radiodensidad del cuello es irregular, en la cabeza se observan áreas radiodensas y el espacio articular es mayor. Hay ensanchamiento de la cabeza y el cuello femorales. Ocasionalmente hay descalcificación y protrusión lateral de la cabeza.

Transición de la etapa activa a la reparativa: La densidad de las zonas radiodensas disminuye con apariencia de osificación irregular. Pueden aparecer nuevas zonas de alta densidad ósea. Algunas veces se aprecia la separación de un fragmento de hueso en la superficie de la cabeza debida a la pérdida de textura durante el proceso irregular de osificación.

Etapa reparativa: Las áreas densas son reemplazadas casi en su totalidad por zonas de osificación irregular, adquiriendo un aspecto más homogéneo. La osificación irregular puede dar lugar a cavidades en la cabeza o en la unión cabeza-cuello.

Etapa reparativa tardía: La textura tiende a un aspecto normal. La cabeza presenta una forma menos aplanada, con un contorno redondeado derivado del punto más alto de la cabeza. Hay un acortamiento del cuello debido a un crecimiento longitudinal deficiente y el espacio articular comienza a cerrarse.

Etapa residual: Se desarrolla una línea de alta densidad en el margen lateral de la cabeza, que atraviesa el cuello llegando cerca del trocánter. Este signo radiológico indica que la mayor parte del proceso de reparación ha sido completado y que poca reparación adicional se llevará a cabo. La cabeza habrá tomado una forma redondeada si las condiciones de carga no han sido excesivas.

1.3.4. Cambios patólogicos

La necrosis avascular del centro secundario de osificación no tiene aún una causa demostrada. Los estudios realizados al suministro sanguíneo extraóseo siempre han dado resultados normales [8]. Previo a la avascularidad, el tamaño y densidad del centro secundario de osificación son semejantes a los del fémur opuesto. Para el momento de la necrosis, no existe diferencia radiográfica entre la articulación sana y la afectada. Dado que los pacientes no van a consulta en esta etapa, se puede inferir que en los estadios iniciales la enfermedad es asintomática y la actividad física se ve muy poco afectada.

Técnicas de imagen médica de mayor resolución que las radiografías permiten apreciar otros aspectos de la enfermedad. En la etapa inicial, la gammagrafía ósea evidencia la avascularidad de la epífisis afectada. Ya en la etapa de reparación, se puede observar el proceso de revascularización que acompaña a la reosificación. Sin embargo, la resolución es insuficiente para determinar con exactitud el avance y localización de las zonas de reparación.

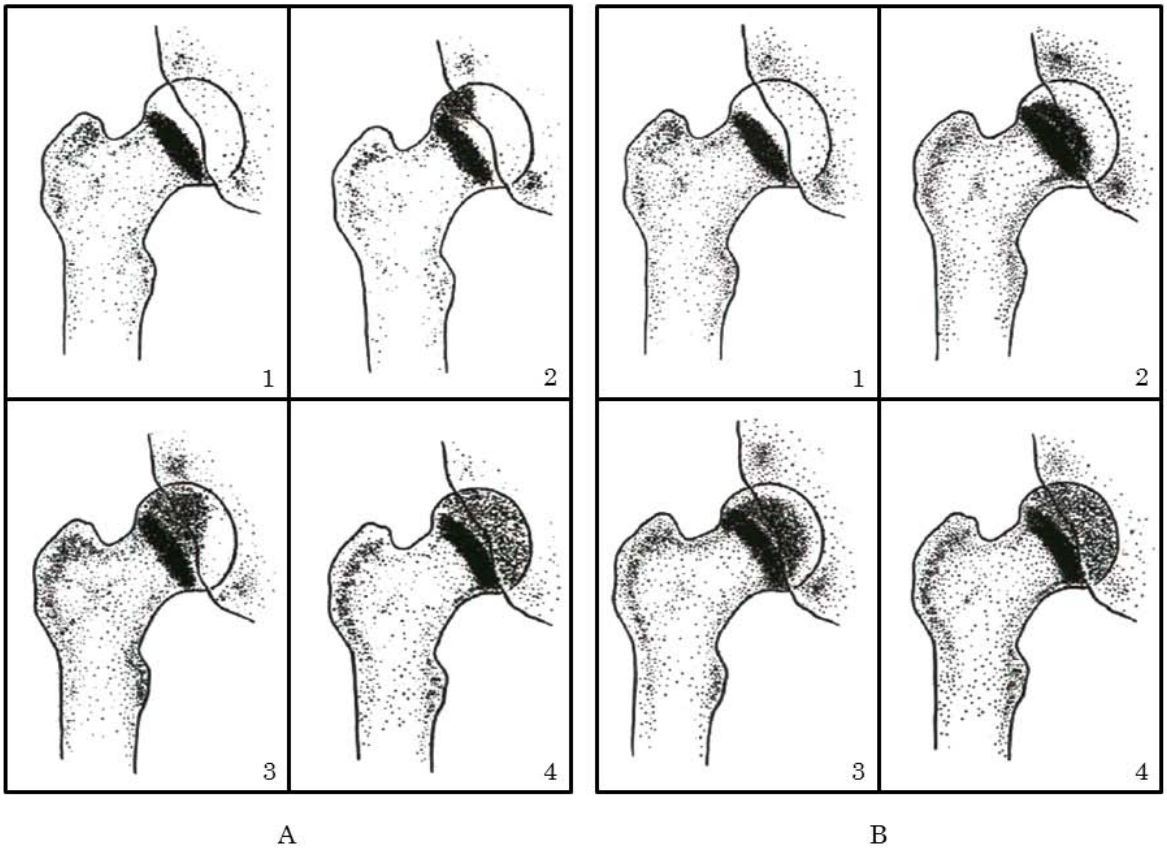

Figura 1.4: Patrones de revascularización.

Figura 1.5: Cabeza femoral sana (derecha) y cabeza femoral con LCPD en etapa de fragmentación.

Es posible, no obstante, incrementar la resolución de la gammagrafía mediante el uso de una cámara estenopeica. Con esta técnica, se puede realizar una clasificación de la reparación en dos rutas, conocida como la clasificación Conway-Dias. La ruta A consta de cuatro etapas (ver figura 1.4). En la etapa 1A no hay actividad en la cabeza femoral. La etapa 2A se caracteriza por actividad en la porción posterolateral de la epífisis capital. En la etapa 3A la columna de actividad gammagráfica se ha desplazado medialmente. En la etapa 4A la revascularización es completa abarcando la totalidad de la epífisis.

La segunda ruta de revascularización, denominada ruta B, coincide en su primer estado, el 1B, con el 1A al mostrar una epífisis desprovista de actividad gammagráfica. La etapa 2B muestra una clara diferencia que caracteriza la ruta B. En esta etapa, la revascularización se extiende por el centro desde la base de la epífisis sin signos de actividad gammagráfica lateral. En el estado 3B continúa la ruta central de revascularización, alcanzando aproximadamente la mitad de la epífiis. El estado 4B coincide con el 4A al revelar una cabeza femoral completamente revascularizada.

Un resultado importante de esta clasificación es que permite determinar el curso de la enfermedad. En el estudio llevado a cabo por Tsao et al., ninguno de los 20 pacientes que presentaron un patrón de reparación tipo A desarrollaron deformidad, mientras que dieciocho de veinte pacientes que presentaron un patrón tipo B sí desarrollaron alguna deformidad. Es de notar además, que en 7 pacientes hubo una transición de la ruta A a la ruta B y que todos ellos tuvieron al final de la enfermedad una cabeza femoral anormal. Los autores de este estudio atribuyeron a la ruta B una velocidad de revascularización menor a la A, lo que se asociaría con mayor potencial de obtener secuelas.

1.3.5. Experimentos en modelos animales

Dado que la enfermedad de Perthes afecta a otras especies además del ser humano, algunos investigadores han inducido la necrosis de la cabeza femoral en animales para poder facilitar la obtencion de análisis histológicos y tener un mejor acercamiento a los mecanismos de la enfermedad. El cuadro 1.2 resume algunos de estos trabajos experimentales y sus hallazgos.

1.4. Diagnóstico y Prognosis

Autor	Modelo Animal	Resultado
Martínez-Álvarez et al.[9]	Corderos	Necrosis evidente desde las 5 semanas postquirúrgicas. Desestructuración de las columnas de condrocitos.
Aruwajoye et al. [10]	Cerdos	Incremento del contenido mineral - mineralización intracelular de células apoptóticas. Cambios en propiedades de nanoindentación muerte celular, imposibilidad de reparar microdaño. Aumento de la densidad de microfracturas.
Alpaslan [11]	Perros	Coxa Magna. Coxa Breva. Ensanchamiento del cartílago articular y del cuello femoral. Osteoporosis en la epífisis. Irregularidades en la placa de crecimiento. Mayor densidad de la epífisis.
Boss [12]	Ratas	Los especímenes tratados con oxígeno hiperbárico, reducción de la carga y enoxaparina, desarrollaron mayor grado de deformidad que aquellos sin tratamiento. El proceso de osteogénesis puede ser dañino al disminuir las propiedades mecánicas del tejido. Se propone un tratamiento con inhibidores del VEGF que reduzca la velocidad de reemplazo del hueso necrótico para minimizar el cambio en propiedades mecánicas.
Bejar [13] [14]	Ratas	Se implementaron 6 opciones de tratamiento descritos en la literatura. Todos ellos apuntan a acelerar el proceso reparativo (osteogénesis y/o revascularización. La remoción de carga no evita significativamente el desarrollo de deformidades. La deformación utilizando oxígeno hiperbárico sin remoción de carga es menor que cuando solo se remueve la carga.

Cuadro 1.2: Experimentos con modelos animales.

1.4.1. Técnicas radiológicas

Los sistemas de clasificación se divide en dos grupos[15]: Aquellos que tienen como objetivo evaluar la severidad de la lesión y aquellos que buscan predecir el resultado a largo plazo. Todos los sistemas están basados en estudios radiológicos y la clasificación para un mismo individuo puede variar en el tiempo de evaluación.

Salter-Thompson

Busca establecer la severidad de la enfermedad en estados tempranos al evaluar la longitud de la línea de fractura subcondral. En el grupo A se encuentran los pacientes con una línea de longitud menor al 50 % del diámetro de la cabeza femoral. Los pacientes con una línea de longitud mayor se clasifican en el grupo B. Este sistema es aplicable a menos de la mitad de los casos.

Catterall

Es un sistema complejo que mediante el uso de radiografías anteroposteriores y laterales determina los signos de riesgo y el tamaño de la lesión. La clasificación se hace en cuatro grados: grupo I entre 0 y 25 % de la cabeza femoral involucrada; grupo II entre 25 % y 50 %; grupo III entre 50 % y 75 %; grupo IV mayor al 75 %.

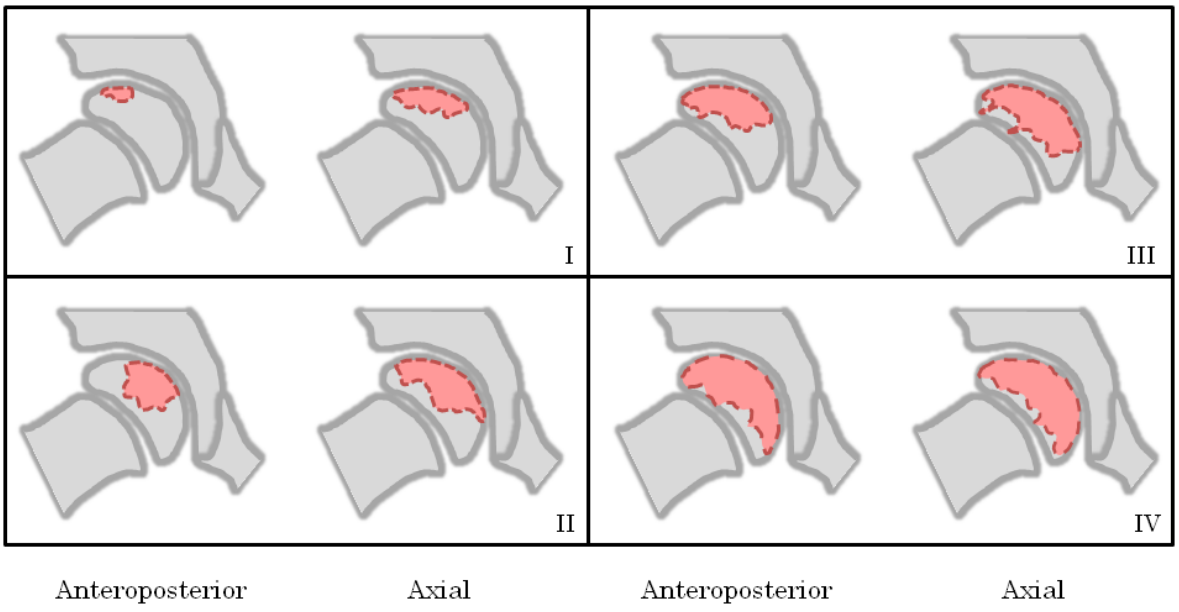

Figura 1.6: Clasificacion de Catterall.

Cho et al. [16] evaluaron la deformidad en pacientes de los grupos III y IV mediante resonancia magnética. Ellos encontraron que la esfericidad de la cabeza femoral se mantiene mejor en el plano sagital que el coronal, a pesar de un mayor colapso.

Pilar lateral (Herring)

Al dividir la cabeza femoral en tres zonas mediante líneas paralelas al eje del cuello del fémur se obtienen tres pilares. El superior y más lateral es el empleado por Herring para determinar tres grados de pronóstico: grado A si la altura del pilar es normal ; grado B cuando más de la mitad de la altura original se mantiene; grado C corresponde a un pilar de altura menor al 50 %.

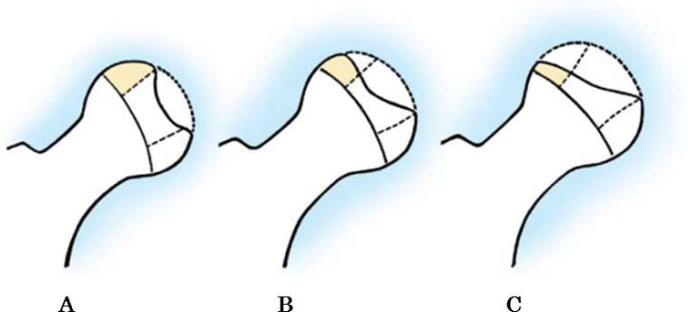

Figura 1.7: Clasificación del pilar lateral de Herring.

Stulberg

Esta clasificación se aplica en la madurez y evalúa la forma y congruencia de la cabeza femoral y el acetábulo. El sistema emplea cinco grados de clasificación, en los que los dos primeros corresponden a forma esférica y congruente. Los dos siguientes incluyen caderas con un fémur no esférico, pero con cambios acetabulares que proporcionan congruencia. En el grado V no hay congruencia, y por lo general la forma de la epífisis es aplanada.

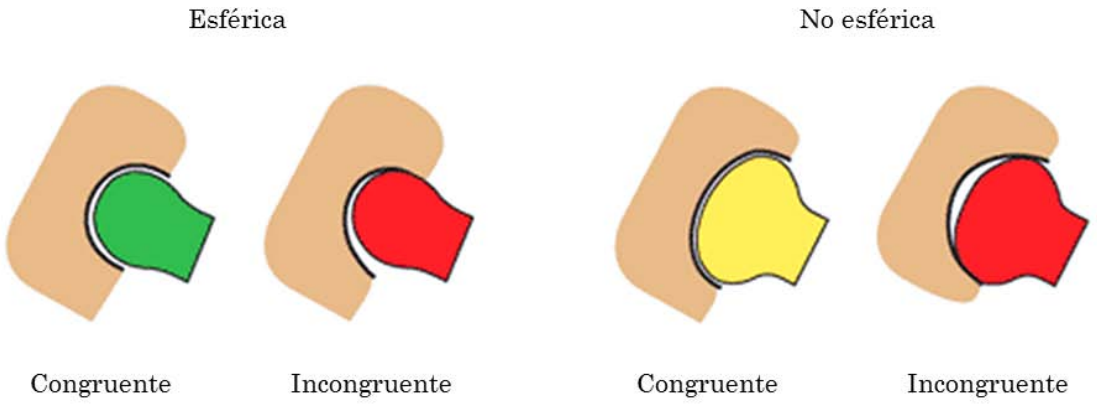

Figura 1.8: Clasificación de Stulberg

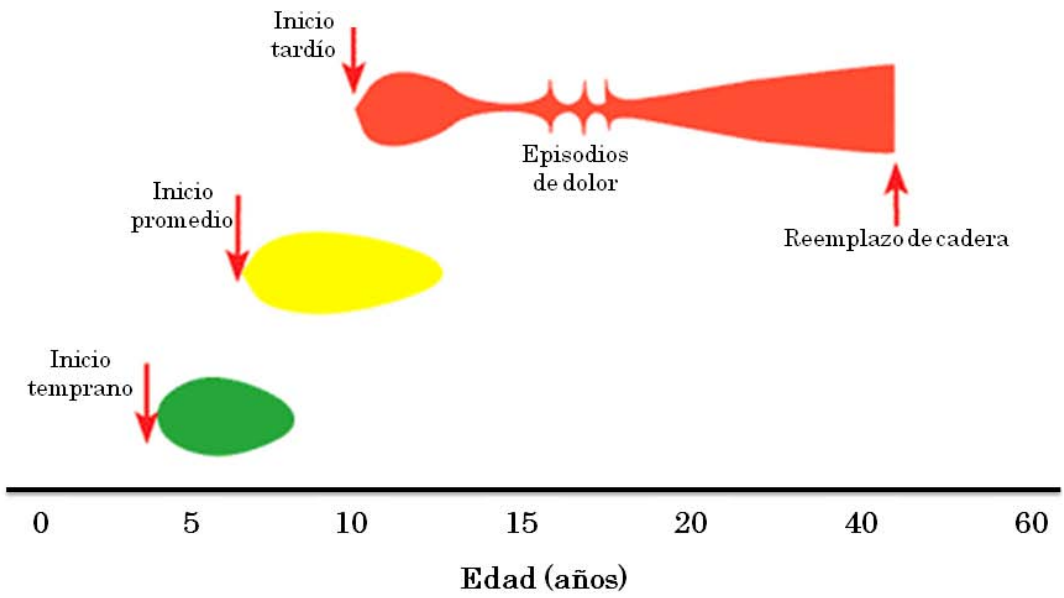

Figura 1.9: Prognosis en la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes según la edad de inicio del desorden. Cuanto mayor la edad del paciente, mayor es la posibilidad de desarrollar deformidades. Después de los diez años de edad es muy probable que la forma de la articulación produzca artrosis degenerativa. Para la cuarta década de vida el paciente necesitará un reemplazo de cadera.

Grado de afectación de la placa de crecimiento

Un índice propuesto por Domzalski et al. [17] procura medir el grado de afectación de la placa de crecimiento (Growth Plate Involvemt - GPI). La forma matemática de dicho índice es:

$$GPI = (W_{involved}/W_{total})_{AP} \times (W_{involved}/W_{total})_{L} \tag{1.1}$$

donde $W_{involved}$ es la longitud de la placa afectada y W_{total} es la longitud total de la placa. Los subíndices AP y L hacen referencia a las vistas anteroposterior y lateral respectivamente.

1.4.2. Otras técnicas de imagen

Resonancia magnética

Egund y Wingstrand [18] muestran en su estudio el valor diagnóstico que tiene la resonancia magnética para evaluar el estado del cartílago en la cabeza femoral. Sin embargo, a pesar de permitir

Ultrasonido

Doria et al. utilizan y analizan el uso de sonografía Doppler multiposicional para evaluar de manera no invasiva la vascularización del fémur proximal en niños con LCPD [19]. La falta de estandarización de este proceso hace difícil el análisis. No obstante los autores consideran que esta técnica tiene el potencial para evaluar el estado de la red vascular, de manera no invasiva y sin el peligro de la radiación ionizante de las radiografías, ni la necesidad de sedación en niños pequeños examinados por resonancia.

1.4.3. Ánalisis de marcha

Análisis computacionales de marcha en el plano frontal y sagital[20, 21] fueron realizados por Westhoff y colaboradores. Ellos identificaron dos patrones de marcha en pacientes con LCPD en el plano frontal. El primero de estos patrones se conoce como patrón de Trendelenburg y no presenta diferencia significativa respecto a un patrón normal en relación a la carga sobre la articulación. Sin embargo, el segundo patrón, caracterizado por un tronco inclinado hacia el miembro afectado, trae consigo una reducción de la carga sobre la cadera afectada. En el plano sagital ocurre una reducción del rango de movimiento, lo que conlleva también menor carga sobre la cadera afectada.

Una observación importante es que debido a la prolongada duración de la enfermedad, muchos pacientes que se han recuperado de la LCPD aun presentan patrones patológicos de marcha. Estos patrones podrían desencadenar también efectos adversos sobre la articulación y generar desgaste temprano de la misma. Otra propuesta de estos autores, pioneros en analizar los patrones de marcha de niños con LCPD, es la modificación terapéutica de los patrones de marcha para guiar el proceso de reparación.

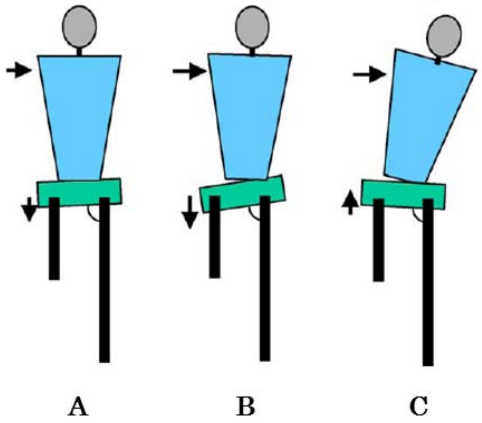

Figura 1.10: Análisis de marcha en el plano frontal. A representa el patrón de marcha de un individuo normal. B y C representan las variaciones en la marcha de un paciente que sufre de la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes.

1.5. Enfoques de tratamiento

El manejo de la LCPD representa uno de los mayores retos debido a la falta de conocimiento de la biología de la enfermedad y la incapacidad de modular el proceso de reparación [22]. El hecho de que la etiología sea desconocida impide prevenir la enfermedad y desarrollar tratamientos más específicos. El panorama clínico es también bastante variable. No hay una clara correlación entre las terapias aplicadas y los resultados obtenidos. Un número considerable de pacientes sanan satisfactoriamente con poca o ninguna intervención. Por otro lado, muchos pacientes que son sometidos a terapias intensivas que incluyen órtesis y cirugías tienen un proceso de curación deficiente. Esto hace que hasta hoy prevalezca una gran incertidumbre sobre la manera adecuada de tratar la enfermedad. El centro de atención en la discusión actual sobre el tratamiento de la LCPD es qué pacientes necesitan tratamiento, el tiempo oportuno y la duración de la intervención.

El enfoque de tratamiento sintomático consiste en la observación cuidadosa de los síntomas como molestia y disminución del grado de movilidad articular. La actividad física libre del paciente solo es interrumpida cuando alguno de estos síntomas se presenta y se le formula al niño descanso, uso de bastón o muletas, y analgésicos. Los resultados estadísticos muestran dos tipos de pacientes que pueden ser tratados de esta manera: Aquellos con una edad de 3 a 4 años al comienzo de la enfermedad y los pertenecientes al grupo I de la clasificación de Catterall.

Otros enfoques de tratamiento incluyen: permanecer en cama por periodos prolongados, con frecuencia de uno a tres años o más; mantener la cabeza femoral dentro de la cavidad acetabular

(método de contención) con o sin carga; la osteotomía femoral innominada o varizante. En general, sin importar el tipo de tratamiento, los resultados son buenos o excelentes en el 60 % de los casos, aceptables en el 25 % y pobres en el 15 %. Esto indica que los distintos tratamientos son comparables en efectividad. Sin embargo, un criterio para seleccionar el mejor tratamiento es la duración del mismo. Así, la osteotomía femoral se destaca por conseguir resultados similares a la contención y disminución de la actividad física en periodos de tiempo menores.

El colapso de la cabeza femoral se debe en su etapa inicial a la pérdida de propiedades mecánicas del tejido necrótico. Sin embargo la deformidad en la etapa de reparación obedece principalmente al efecto biológico de la alteración en los patrones de crecimiento en los cartílagos meta- y epifisiario. Aunque no es definitivo, el valor agregado del método de contención yace en que ayuda a controlar que la formación de nuevo hueso siga un patrón esférico. Además, si se aplica en etapas tempranas ayuda a disminuir el colapso causado por la necrosis.

Muchos estudios evalúan la congruencia articular en periodos en que la epífisis ha sido completamente revascularizada y en los que no se ha finalizado el crecimiento. Sin embargo, en el periodo que sigue hasta la madurez ósea, el acetábulo y la cabeza femoral pueden remodelarse y adquirir una nueva forma congruente. Algunas veces debido a que el paciente parece estar bien no se interviene a tiempo y después de meses de observación se desarrolla una deformidad. Así se pierde un tiempo de intervención valioso por dedicarlo solo a observación. La literatura muestra que no hace falta más intervención después de que el centro secundario de osificación se ha recuperado totalmente. En la actualidad no existe control sobre la necrosis que afecta a la epífisis, pero se deben enfocar los esfuerzos hacia la reparación del hueso necrótico.

Alternativa a la artroplastia de cadera y reemplazo: Resurfacing La reconstrucción superficial es una alternativa a la cirugía de reemplazo [23] [24].

Procedimiento de Staheli[25]: Opción para pacientes mayores a 9 años. El objetivo es mejorar el cubrimiento acetabular, el contenimiento y la congruencia, por lo menos en el corto plazo.

Osteotomía para mejorar el cubrimiento acetabular.[26].

Contenimiento [27].

Estudio en ratas y sugerencias de tratamientos [12]

Osteotomía de Chiari[28]

Autor	Tipo de tratamiento	Objetivos y características del tratamiento
Body et al.[23] Griffiths et al. [24]	Resurfacing	La reconstrucción superficial es una alternativa a la cirugía de reemplazo de cadera. Aplicable a pacientes adultos.
Chang et al.[25]	Procedimiento de Staheli	Opción para pacientes mayores a 9 años. El objetivo es mejorar el cubrimiento acetabular, el contenimiento y la congruencia, por lo menos en el corto plazo.
Domzalski et al. [26]	Osteotomía para mejorar el cubrimiento acetabular.	Estimulación del crecimiento del acetábulo.
Grzegorzewski et al.[27]	Contenimiento	Resultados satisfactorios en 63 % de los casos. Recomendado cuando hay deformación y colapso femoral sin importar la edad del paciente.
Bennet et al.[28]	Osteotomía de Chiari	Aumentar el cubrimiento acetabular. Recomendado para adolescentes que presentad dolor y subluxación de la articulación

Cuadro 1.3: Estudios de distintos tipos de intervención.

1.5.1. Complicaciones[29]

Discrepancia en la longitud de los miembros inferiores. Pérdida del rango de movimiento. Extrusión de la cabeza femoral, lo que se trata con aumento acetabular. Osteocondritis. Osteoartrosis.

Es interesante notar que aun en niños menores de 6 años, se pueden desarrollar deformidades que no mejoran al alcanzar la madurez [30]. Gent y su grupo encontraron además que el mejor método para un diagnóstico desfavorable es el sistema de Herring.

1.5.2. Futuros enfoques

Gran parte de la dificultad en la reparación recae en la extensión de la lesión necrótica y a la baja tasa de reabsorción y aposición de nuevo hueso causada por la insuficiencia vascular. Desde un punto de vista teórico, es de interés la posibilidad de remover quirúrgicamente el hueso necrótico y reemplazarlo con materiales que aceleren el proceso de reparación. Desde luego, la cirugía implica que el hueso será inicialmente más frágil y será necesaria una posterior inmovilización con yeso tipo espica. Esto sería aceptable si la recuperación sucede en un intervalo de tiempo de semanas a unos pocos meses.

Enfoques modernos. Ondas de choque extracorpóreas [31]

Figura 1.11: Órtesis para el tratamiento de la LCPD

Figura 1.12: Órtesis para el tratamiento de la LCPD

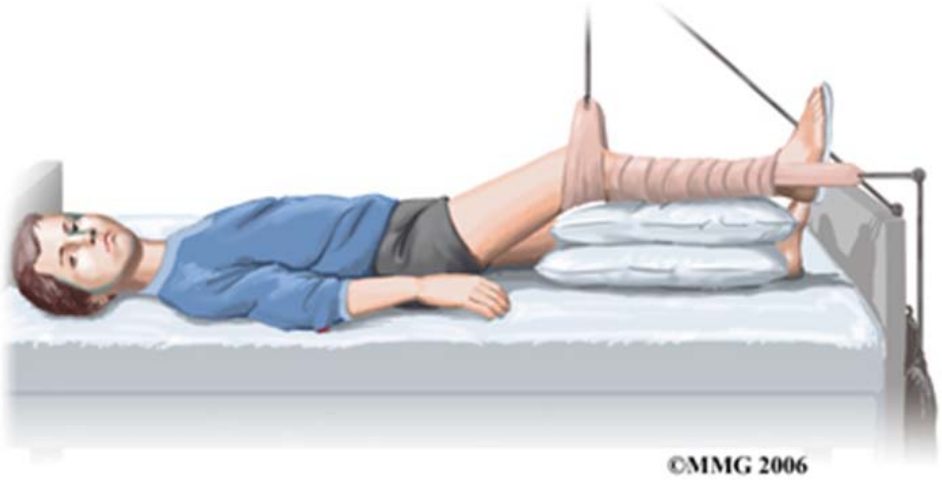

Figura 1.13: Órtesis para el tratamiento de la LCPD

El uso de biomateriales con una función de andamio y medio de liberación controlada de factores de crecimiento tiene que ser primero cuidadosamente comprobada en modelos animales. Una complicación adicional es que no se conoce el origen de los múltiples episodios de isquemia. Si el origen es debido al entorno biomecánico que afecta a los tejidos frágiles, el uso de ingeniería de tejidos no presentaría mayores complicaciones. Si existen otras causas, es probable que el tejido tienda a sufrir necrosis posteriormente. Sin embargo existen varios puntos que favorecen la búsqueda de una solución basada en ingeniería tisular:

1. la LCPD siempre alcanza un estado de reparación Por lo tanto es factible utilizar una técnica que aumente la velocidad de reparación.

2. El suministro arterial extra óseo no es afectado.

3. El taladrado quirúrgico de la metáfisis puede disminuir la hipertensión venosa.

4. Es técnicamente posible la remoción del centro secundario de osificación sin afectar los cartílagos de crecimiento ni el articular.

5. El uso de yeso tipo espica sirve como protección de la epífisis capital para conservar su forma esférica. Sin embargo es crucial que la reparación se lleve a cabo rápidamente.

6. La reparación acelerada puede ser inducida mediante el uso de factores osteo- y anigiogénicos.

7. El uso de andamios puede brindar la estabilidad estructural necesaria para mantener la forma de la plantilla cartilaginosa y guiar el proceso de osificación endocondral.

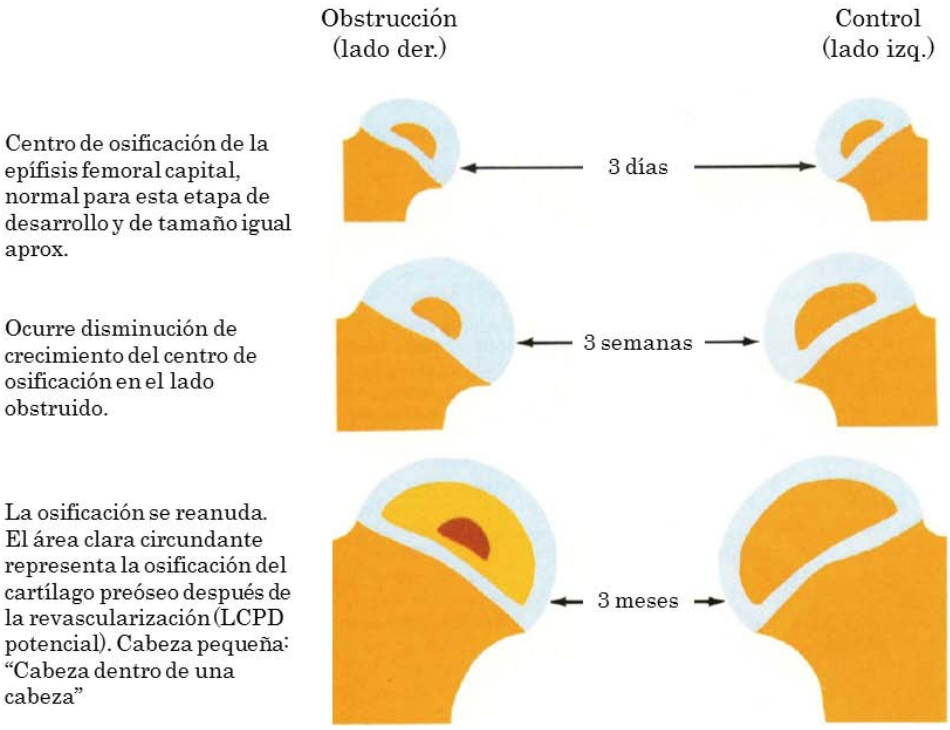

Figura 1.14: Esquema de la LCPD. Experimentación en cerdos.

Figura 1.15: A) Patrón de reosificación conocido como çabeza dentro de la cabeza". B) Fractura subcondral.

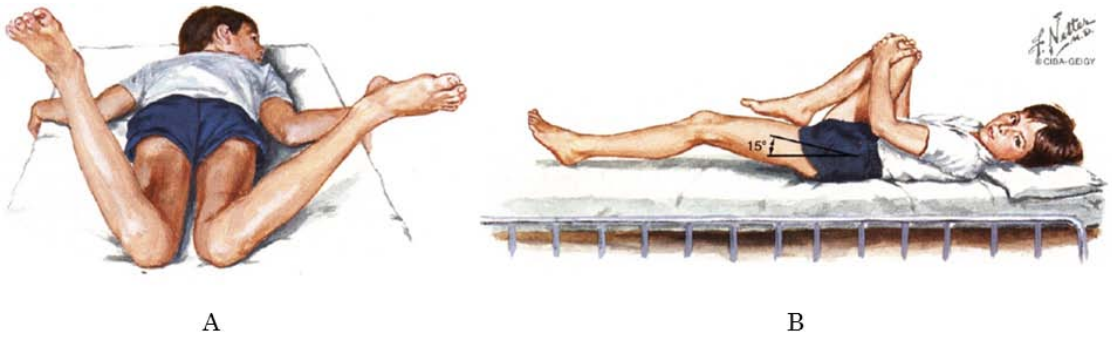

Figura 1.16: Examen físico. La movilidad articular de la cadera afectada se ve disminuida.

Figura 1.17: Signo de Trendelenburg. Al efectuarse apoyo monopodal sobre el lado afectado, se presenta una inclinación de la cadera hacia el lado opuesto.

Capítulo 2

Conceptos Mecanobiológicos y su Relación con la Enfermedad de Perthes

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[32]. En este capítulo 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.

2.1. Biología del Crecimiento Óseo

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 distintas áreas de estudio de la relación entre forma y función [32]. Se sabe que los factores que influencian 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[33, 34]. 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 maneraa que estas ejerzan un efecto biológico. Para la descripción de dicho efecto, se ha acuñado en las últimas décadas el término mecanobiología.

2.1.1. Osificación Endocondral

Antecedentes Históricos

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 [35].

En 1934, Brash resumió en cinco proposiciones la manera en que crecen los huesos largos, las cuales conservan su validez hasta ahora[35]:

- 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 periosteo.
- La forma de los huesos se mantiene gracias a la reabsorción 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 reinsertarlo en posición inversa. Abad observó que la placa mantenía su polaridad, puesto que células hipertrofiadas empezaron a depositar hueso en la metáfisis.

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[35].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[33]. Además, se sabe que la tasa de proliferación no está intrínsecamente ligada a demandas funcionales. De este modo, en ausencia de demandas funcionales, sigue habiendo proliferación celular y consecuentemente crecimiento óseo. Sin embargo, los factores extrínsecos influencian no la capacidad, sino 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 (Figura 2.1):

- 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* contiene células que se dividen activamente. En el cartílago de la fisis las células de esta zona están organizados en columnas, mientras que en el epifiseal 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.

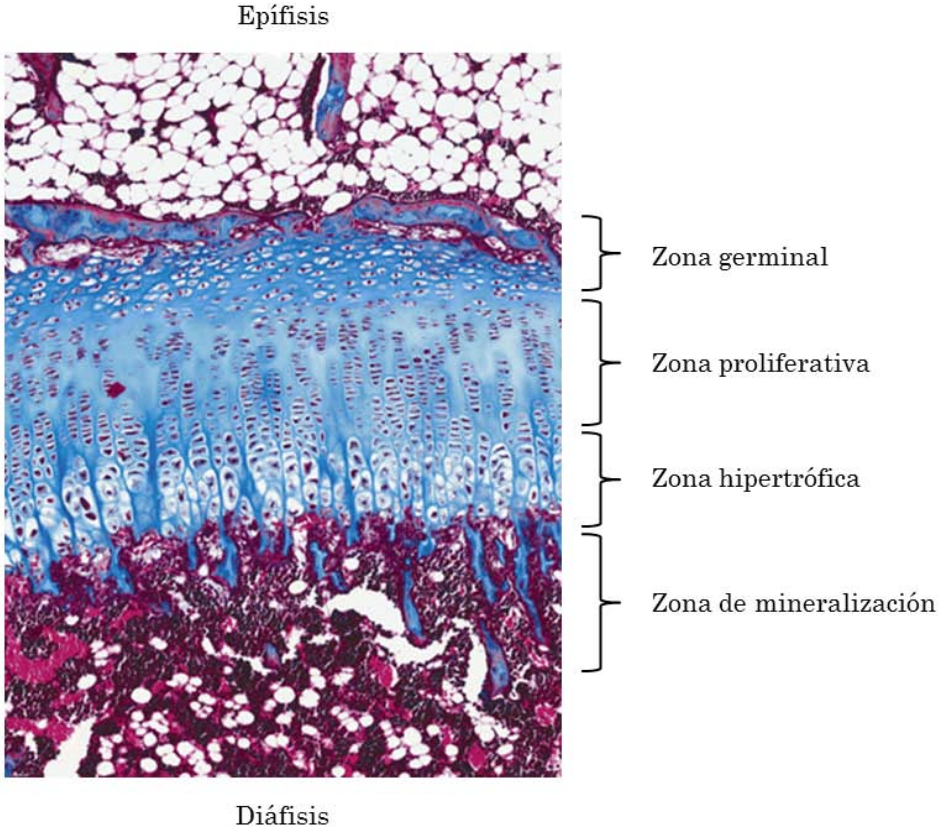

Figura 2.1: Placa de crecimiento de 2 μm de espesor de la tibia proximal de rata

- La *zona de mineralización* está en contacto con el frente de osificación. En ella se formarán los espacios para que células osteoprogenitoras se alojen junto con ramas vasculares.

El crecimiento consiste entonces en el paso de condroprogenitores de la zona de reserva a la proliferativa, reproducción de los mismos 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 agrecano. 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 [33]:

- 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 hace 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 le atribuyen a estos canales tres funciones básicas [36]:

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

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 *condrificación*.Para el momento en que el individuo alcanza la adultez, desaparece totalmente la placa de crecimiento y con ella los canales de cartílago [36].

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 periodos 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 se da 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) [34, 36]. 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, pericondirales 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 pre- 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.

2.1.2. Crecimiento en Grosor y en Longitud [33, 37, 38]

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 crecen en longitud, esto es, los adyacentes a los centros primarios y secundarios de osificación, correspondiendo este crecimiento al proceso de osificación endocondral. El crecimiento en grosor se da por la producción y reabsorción de células y matriz extracelular en el periosteo 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 [33, 35, 37]. 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 trabéculos primarios, que son una mezcla de tejidos cartilaginoso y óseo. Posteriormente le sigue la *spongiosa secundaria* que aparece cuando el material cartilaginoso de la placa de crecimiento se ha removido de la *spongiosa primaria* y quedan únicamente los trabéculos secundarios.

Cuanto más distan de la placa de crecimiento, los trabéculos han sido más reabsorbidos, razón por la cuál la diáfisis está desprovista de trabéculos. En la periferia de la metáfisis también se producen trabéculos, pero, a diferencia de los creados hacia el centro, estos se van haciendo más gruesos hasta que se integran a la corteza metafisiaria. Estos trabéculos periféricos se encargan de transferir la carga de la placa de crecimiento hacia la corteza ósea.

En cuanto al grosor de los huesos, como se mencionó anteriormete, aumenta por la aposición y posterior mineralización de osteoblastos sobre el periosteo. El periosteo 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, periosteo y pericondrio se hallan fuertemente anclados a la epífisis. Dos capas conforman el periosteo. La exterior es prinipalmente tejido fibroso y la interior alberga células osteoprogenitoras.

En los niños, la formación de hueso en el periosteo es continua, lo que es característico del proceso de modelamiento. En adultos, la reabsorción y formación de hueso es cíclica como ocurre en el proceso de remodelamiento. Ya que el remodelamiento es el responsable de la pérdida de hueso durante la osteoporosis, este ha recibido mayor atención que el modelamiento.

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 [33].

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 este 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.

2.1.3. Características de los Huesos [39]

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 esta formada por 90 % colágeno y 10 % glicosaminoglicanos y glicoproteínas. La parte inorgánica consiste en hidroxiapatita 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 el interior.

Un aspecto importante de los huesos es que es un tejido bastante dinámico pues su matriz calcificada esta en constante recambio, lo que le 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 remodelamiento.

La relación área-volumen del hueso trabecular es elevada y su frecuencia (velocidad) de remodelamiento 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 terapeúticas.

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 biológicas que induzcan remodelamiento óseo.

2.1.4. Origen de los Huesos [40]

El hueso de los mamíferos se deriva del tejido mesenquimal primitivo. Durante el desarrollo pre-óseo, 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 (Figura 2.3). 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

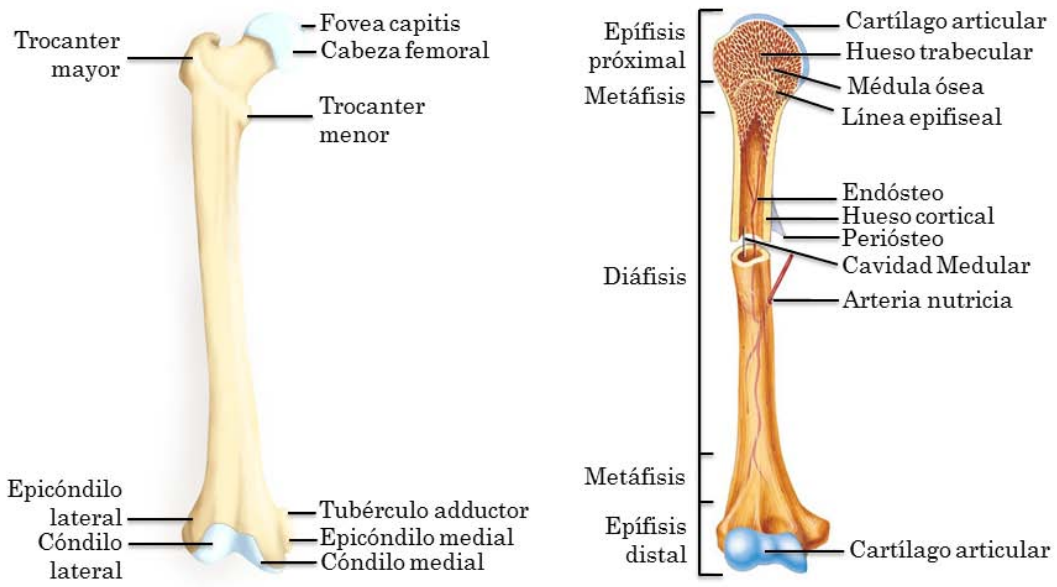

Figura 2.2: Partes de un hueso largo y ubicación del hueso esponjoso y compacto en el mismo

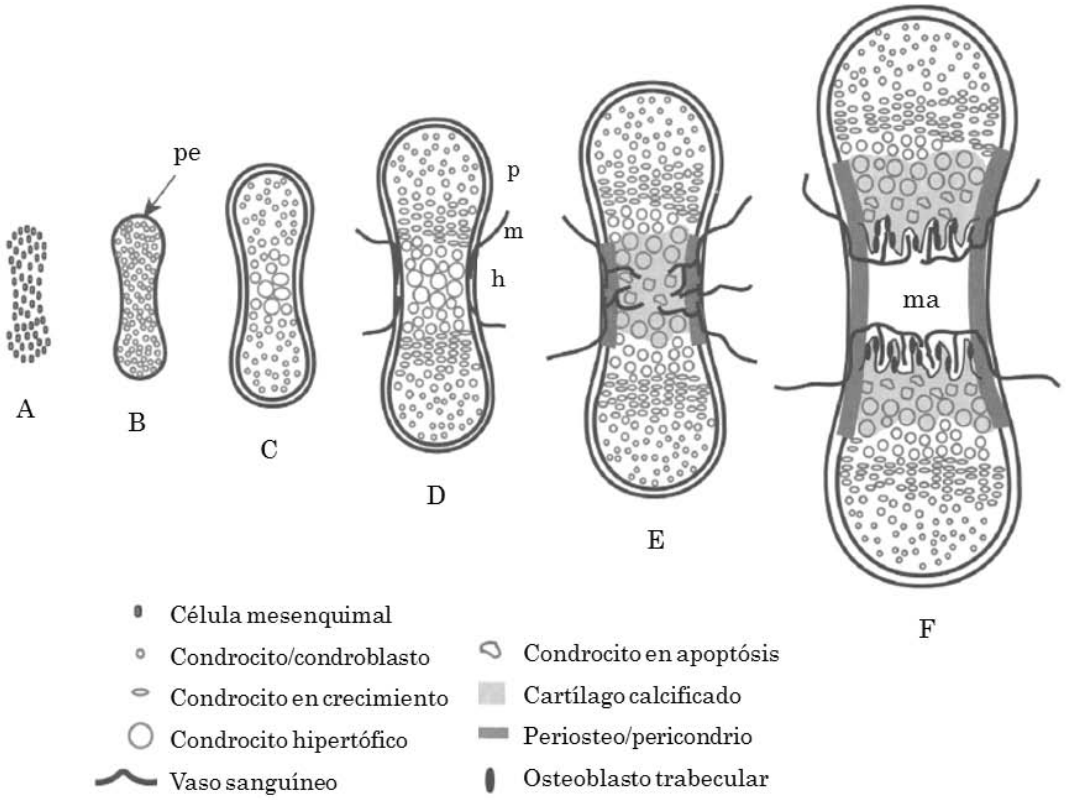

Figura 2.3: Proceso de condensación mesenquimal y aparición del centro primario de osificación. El grupo de células mesenquimales se agrupa de forma ordenada por el efecto de factores de crecimiento. La formación de canales de cartílago y posterior invasión vascular a través de estos da lugar a la formación de los centros de osificación.

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.

A diferencia de los cartílagos articulares, la región de cartílago que es reemplazada por hueso durante el crecimiento necesita de 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.

2.2. Introducción

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. Un hecho del que se tiene conocimiento hace ya varios siglos es que dentro de dichos factores se incluyen las cargas mecánicas a las que están sometidos los huesos.

2.3. Etiología y Patogénesis de las Osteocondrosis

Osteocondrosis, que significa literamente *condición del hueso y el cartílago*, es un término utilizado para denominar un conjunto de patologías que afectan el esqueleto en crecimiento de humanos y otros mamíferos. La enfermedad está caracterizada por consistir en una falla en el proceso de osificación endocondral debida a necrosis isquémica del centro de osificación, y por ser un desorden que se manifiesta de forma local y no generalizada[36]. 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 (Tabla 2.1).

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 debido a confusiones respecto a la definición de la enfermedad y falta de comprensión de su patogénesis[36]. Esto se debe a que la mayoría de los estudios han sido realizados a 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. 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. 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.

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

Cuadro 2.1: Algunas osteocondrosis descritas en humanos.

2.4. Perspectiva General de las Osteocondrosis en Humanos

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. 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 [36].

Durante su transcurso, las 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 nombres epónimos. En el cuadro 2.1 se observan algunas de estas enfermedades.

La enfermedad de *Legg-Calvé-Perthes* se observa principalmente en niños y se evidencia radiológicamente por una cábeza del fémur y cartílago articular con una forma anormal, e incluso con fisuras, que se reparan una vez alcanzada la madurez. Al final de la enfermedad, los resultados varían 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 [41].

La enfermedad de *Sever* es considerada la principal causa de dolor en el talón de los atletas jóvenes [42, 43]. 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 [42, 43]. 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 [36, 44]. 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 al cartílago articular ni al hueso de la diáfisis.

En cuanto a nomenclatura, no se ha hecho una diferenciación entre las lesiones primarias en la placa de crecimiento epifisiaria y las de la físis, 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 [36]. Por otro lado, la nomenclatura tampoco evidencia el estado de la enfermedad, por lo que Ytreus et al. han sugerido la siguiente descripción por lo menos cuando la enfermedad involucra el cartílago epifisiario [36]:

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

2.5. Teorías Sobre la Etiología de las Osteocondrosis [2, 36]

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, que aplica también para la placa epifisiaria, 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 necrótica, estos permanecerían en un estado hipertrófico (Figura 2.4). La segunda hipótesis sugiere que la interrupción del suministro sanguíneo es causada por microtrauma en los vasos de la metáfisis afectando directamente al frente de osificación y evitando también la diferenciación terminal de los condrocitos de la zona hipertrófica (Figura 2.5).

Las hipótesis anteriores explican la patogénesis de la enfermedad, pero las causas subyacentes de por qué se forman dichas lesiones primarias permanecen desconocidas. A la hora de explorar y tratar de establecer dichas causas, los factores más tenidos en cuenta son la alteración del crecimiento, la herencia, características anatómicas, trauma, dieta y defectos del suministro vascular hacia el cartílago epifisiario.

En humanos, cerdos y perros se han descrito características anatómicas que pueden ocasionar una mayor susceptibilidad al desarrollo de osteocondrosis. Dichas características anatómicas 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, hace que sea complejo determinar con exactitud la contribución de estas.

Si bien es cierto que cuando se produce un trauma de magnitud considerable, este puede generar facturas osteocondrales, no se ha encontrado correlación entre este y las osteocondrosis a pesar de que el trauma puede acelerar el progreso de la enfermedad, o la manifestación de los signos clínicos de la misma. 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

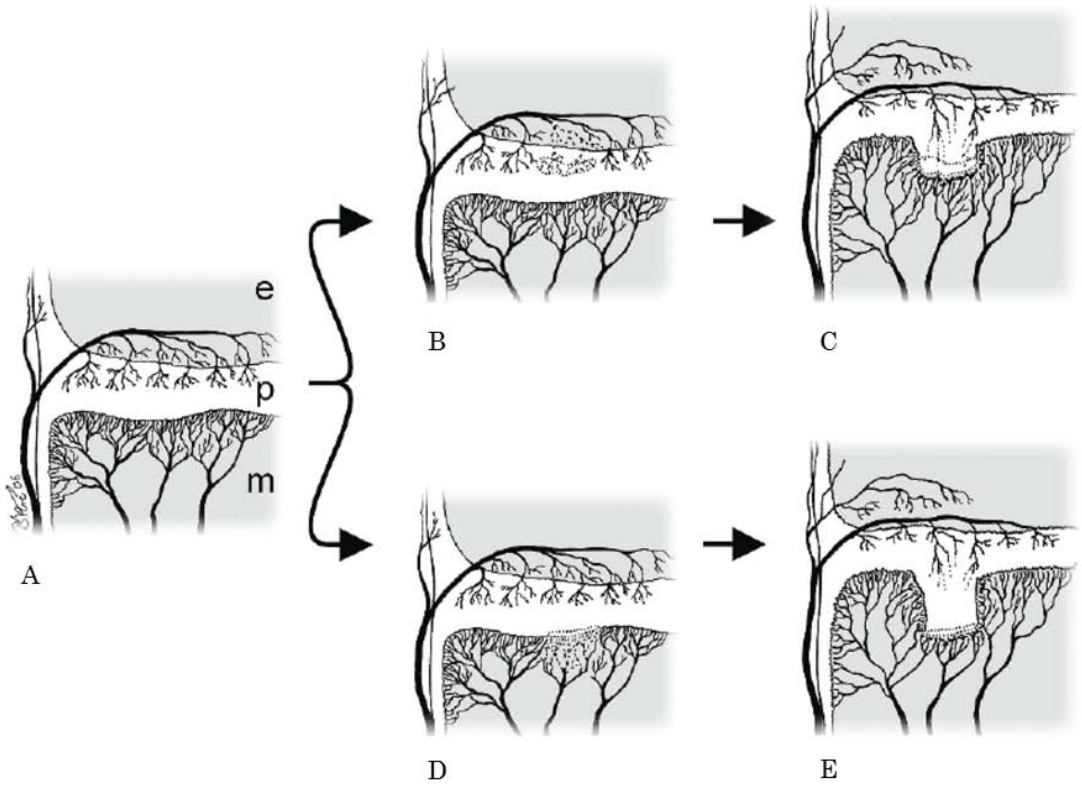

Figura 2.4: Hipótesis sobre la etiología de osteocondrosis que afecten la placa de crecimiento fisiaria. La interrupción de vascularidad local podría ocurrir en la parte superior donde hay canales de cartílago, o en la inferior en los vasos que provienen del frente de osificación

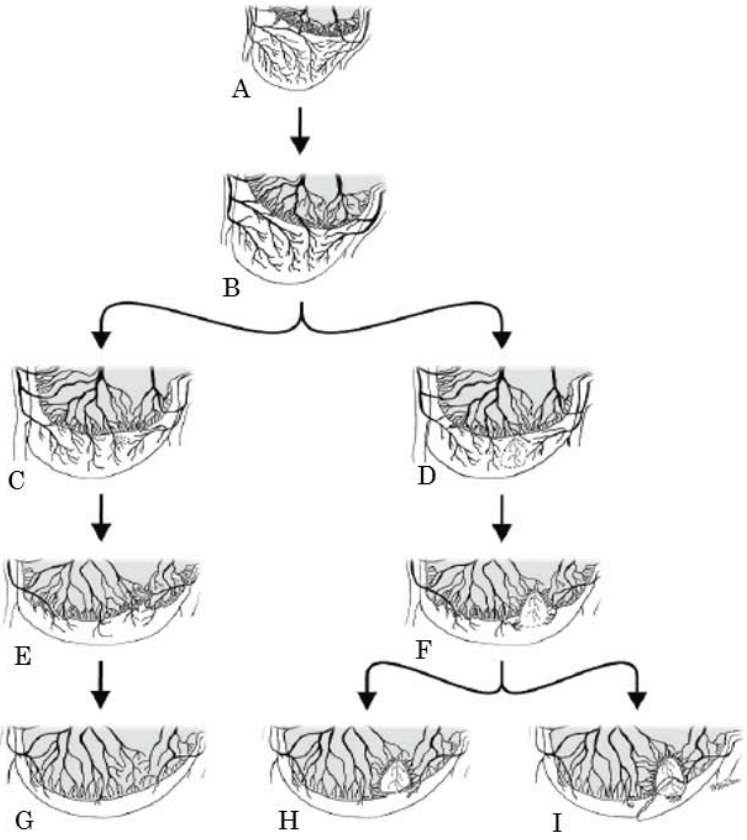

Figura 2.5: Hipótesis sobre la etiología de la osteocondrosis en la placa de crecimiento epifisiaria. El desorden isquémico se atribuye a los vasos situados dentro de los canales de cartílago(B). La lesión puede repararse (G), o persistir y resultar en enfemedad (H,I).

Tipo de hueso	Densidad(g/ml)	Módulo de Young (GPa)
Cortical	1.8 a 2.2	4 a 27
Esponjoso	1.5 a 1.9	1 a 11

Cuadro 2.2: Propiedades mecánicas del hueso cortical y esponjoso

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 tenga su base 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 [8]. 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.

2.6. Enfoque Mecánico

El primer acercamiento hacia el modelamiento mecanobiológico de los huesos consiste en considerar el hueso macroscopicamente, realizando análisis de distribución de cargas mecánicas semejante a los realizados en vigas y otras estructuras estáticas. Dicha consideración ha motivado estudios para examinar propiedades mecánicas del hueso y determinar sus propiedades. En la tabla 2.2 y en la figura 2.6 se observan diferencias en propiedades del hueso compacto y cortical. En las gráficas de esfuerzo 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 [33].

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

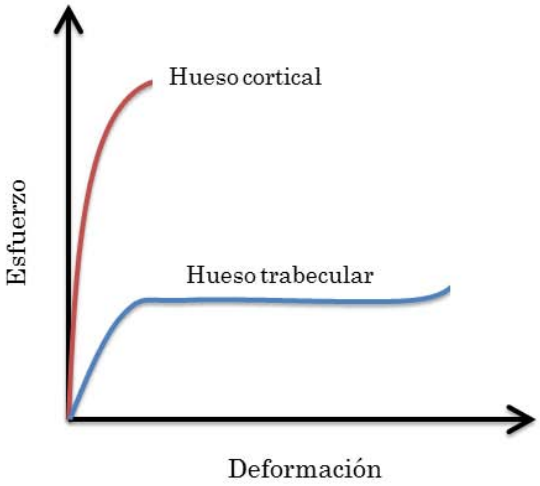

Figura 2.6: Curvas de esfuerzo vs. deformación para huesos compacto y esponjoso

del hueso que más se han tenido en cuenta son el remodelamiento óseo 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 reabsorción 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 el remodelamiento óseo, 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. Esta ley se queda corta ante fenómenos como los observados en los niños que aprenden a caminar. Sus piernas 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 [37]. Algunos estudios han señalado además que la inhibición total del crecimiento en la placa de crecimiento ocurre a cargas compresivas de 0.6 MPa [33].

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 [37].

Experimentalmente pueden encontrarse las influencias mecánicas sobre el crecimiento de huesos largos, con el estudio de los huesos *post mortem* o con el uso de fluorocromos para marcar el frente de osificación. Usando estas técnicas se ha llegado a distintas observaciones [33]: Stokes el al. 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. De otro lado, Noonan et al. 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 et al. 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 [33]:

- 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 alto comparado 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 refinamietno de la ley de Hueter-Volkmann posee implicaciones profundas.
- Stokes et al. en 2005, 2006 y 2007, así como Cancel et al. 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 et al. en 1993 así como Stokes et al. 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 et al. 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 [33].

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 circustancias 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 mecano-biológicos, 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.

2.6.1. Antecedentes Históricos [45, 46]

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 potulados:

- 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 a 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, arguyendo 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 concenso ni aplicabilidad universal. Algunas teorías complementarias como la Pauwels surgieron para explicar el crecimiento, introduciendo el crecimiento desparejo como consecuencia de cargas cíclicas disparejas. También se reconoció que si bien un esfuerzo de tensión o comprensión 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, generlamente normal a la físis. Carter, entre otros, además de proveer evidencia teórica y experimental de la variación del efecto de la presión en el crecimiento, ha señalado el hecho de que los huesos están especialmente adaptados para responder a cargas intermitentes [47]. 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.
- Esfuerzos tensiles elevados causan la diferenciación del tejido fibroso.
- La tensión acompañada de esfuerzo hidrostático compresivo promueve la formación de cartílago fibroso.
- El esfuerzo compresivo hidrostático activa o aumenta el proceso de condrogénesis.
- El esfuerzo o tensión bajos e intermitentes dan origen a la osificación intramembranosa.
- El esfuerzo 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 cartílago articular [46].

El paradigma de la Mecanobiología [48]

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
- Mejores 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.

2.6.2. Modelos y Estudios Computacionales

Crecimiento Lineal de la Placa de Crecimiento [33, 49]

Stokes et al. 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 abajo 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=Gm(1+B(s-sm) con B= 1.71 MPa-1

La altura de la GP está correlacionada con la velocidad de crecimiento (Wilsman et al., 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 [33].

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

$$G = Nh_{max} \tag{2.1}$$

Donde G es la tasa de crecimiento, N es el número de células producidas por día y hmáx 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 et al. 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 et al. 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.

Curva de regresión para el tamaño de los condrocitos de la zona hipertrófica con respecto a su posición: h=a/(1+e(m-y)/s)

Índice Osteogénico [50]

Carter et al. 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.

$$I = S + kD \tag{2.2}$$

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

Modelo Basado en Disipación de Energía [47]

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.

Ley de Potencias para Determinar el Módulo Elástico y la Fuerza Última [51]

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:

$$y = a(BV/TV)^b \alpha^c \tag{2.3}$$

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 cuál esta relacionada directamente con el contenido mineral del hueso.

Hernandez et al. 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 biofosfonatos. 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 osteoporosis.

Relación entre los Esfuerzos Mecánicos y Variaciones del Crecimiento Óseo [52]

Lerner et al. 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 líneales, 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 encontro un valor de $r^2 = 0{,}80$.

Los autores sugieren que, dado que 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.

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 es ilustrar las limitaciones que existen en los modelos teóricos y los cambios que deben efectuarse a la teoría del remodelamiento óseo.

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

Modelo Matemático del Comportamiento Mecánico de un Fragmento de Cartílago Artícular [53]

Landinez et al. 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 un cierto tiempo o es mayor a la fisiológicamente soportable por el cartílago, se puede producir deshidratación local y la zona deshidratada modificará sus propiedades mecánicas y presenta un comportamiento similar al de un sólido. Esto hará que la región afectada sea más vulnerable a lesiones temporales o permanentes.

Hipótesis sobre el Crecimiento de los Canales de Cartílago [54]

2.7. Regulación mecánica de la diferenciación tisular

Las preguntas clave de la mecanobiología son[55]:

- ¿Cómo se transfieren las cargas externas y aquellas ejercidas por los músculos al tejido?
- ¿De qué manera detectan las células dichas cargas?
- ¿Cómo se transducen las señales en la cascada de reacciones bioquímicas que inducen la expresión de genes y la diferenciación celular?

El objetivo es entonces poder hacer predicciones cuantitativas del comportamiento tisular en un entorno biomecánico dado. Experimentalmente, se ha demostrado en caninos que la aplicación de cargas adicionales a las fisiológicas puede causar un aumento de hasta 600 % en el grosor de las trabéculas.

Durante la reparación del esqueleto ocurren 4 procesos clave[55]:

1. Acumulación de células madre mesenquimales (MSC) en el sitio de la lesión.
2. Diferenciación de las MSC y síntesis de colágeno.
3. Calcificación y angiogénesis junto con remodelamiento.
4. Proliferación de osteoblastos y formación de nuevo hueso.

Es de gran interés la capacidad de desarrollar terapias ortopédicas en las que el ambiente bioquímico y biomecánico guían los procesos de diferenciación celular, favoreciendo un tipo particular de tejido.

El trabajo de Carter se basa en los postulados de Pauwels y se ha empleado para el estudio de diferenciación celular en la interfaz cemento-hueso [56].

ejemplos de modelamiento de diferenciación celular

[57] [58] [59] [60]

Modelamiento mecánico y recolección de datos experimentales de femur proximal

[61]

Modelamiento computacional

[62]: Distribución de esfuerzos, aplicación clínica, suministro vascular.

2.8. Análisis biomecánico del fémur proximal

Existen diferencias entre considerar el tejido no homogéneo pero isotrópico y modelarlo como un material ortotrópico. Las diferencias en distribución de esfuerzos alcanzan valores de 7.6 %. Las deformaciones se afectan en mayor magnitud llegando a diferencias de 27 %.[63]. Las cargas empleadas para este análisis corresponden al 10 %, 30 % y 45 %.

Durante la fase de apoyo monopodal del ciclo de marcha, la totalidad del área articular soporta el peso ejercido independientemente de la magnitud de la carga. En la fase de balanceo únicamente la zona anterior y posterior perciben la carga, y el tamaño del área de contacto depende de la carga [64].

Existen modelos CAD que representan de manera genérica la anatomía humana. Uno de ellos es el *Muscle standardised femur* elaborado por Viceconti y colaboradores, y que tiene por objeto facilitar la validación y comparación de resultados de investigaciones numéricas [65]. Este modelo se ha convertido en el modelo *de facto* para análisis biomecánicos del fémur.

Las simulaciones realizadas con elementos tetraédricos de primer orden son bastante cercanos a los teóricos. Sin embargo, los elementos hexaédricos son más estables y menos sensibles al grado de refinamiento[66].

En las simulaciones bidimensionales del fémur proximal es importante tener en cuenta el papel del hueso cortical. Esto se logra mediante la superposición de dos mallas con la misma topología, unidas en el extremo lateral y medial. La malla asociada al hueso trabecular se denomina placa frontal, mientras que la correspondiente al hueso cortical se denomina placa lateral. La descripción de Jacobs et al. [67] es bastante detallada. Sin embargo este enfoque ya había sido empleada por Huiskes [68].

Otros autores proponen el uso de modelos musculoesqueléticos para determinar la carga en la articulación de la cadera[69].

2.9. Ingeniería Tisular

La ingeniería de tejidos en crecimiento [70]:

1. IT puede ser algún día la terapia de rutina para el reemplazo de tejidos y órganos.
2. Los tejidos generados no solo deben crecer e integrarse con el huésped, sino que deben adaptarse a las necesidades del cuerpo.
3. Creación de prótesis biológicas funcionales.
4. Cotransplante de osteoblastos y condrocitos.

2.10. Fisiopatología de la LCPD

Efecto de los factores inducidos por hipoxia Schipani y Khatri (capítulo 7 [71])

- concentraciones normales en los tejidos entre 2 y 9 %. Algunos tejidos como el cartílago y la médula ósea pueden funcionar con concentraciones menores al 1 %.
- HIF-1 es un factor de transcripción que se observa en todos los tejidos y que regula la adaptación celular a la hipoxia.
- Modifican el metabolismo, evitando que la glucosa se convierta en piruvato y favoreciendo su conversión hacia lactato y optimizan la respiración mitocondrial.
- Estimulan la producción de factores angiogénicos como el VEGF-A.
- Inducen la autofagia celular, ayudando a la supervivencia de las células.
- Limita la proliferación de los condrocitos causando un estancamiento del ciclo celular.
- Favorece la diferenciacion de MSCs hacia condrocitos (vía Sox9) e inhibe la diferenciación hacia osteoblastos.
- Son responsables de acople existente entre angiogénesis y formación de nuevo hueso.
- El estímulo mecánico junto con la hipoxia estimula la reparación ósea.

2.11. 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 dados, 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 indice 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 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.

En la formulación de un modelo aplicable para enfermedades osteocondriales, se tienen que tener en cuenta los mismos factores que aplican para el desarrollo normal adicionando las hipótesis sobre la etiología y patogénesis. Estos factores adicionales pueden consistir en un modelado del proceso de condrificación, así se puede tener por ejemplo, que el colapso de los canales de cartílago 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 remodelamiento, pues el segundo puede afectar la distribución de cargas sobre la placa de crecimiento y ser causa de condiciones patológicas.

2.12. Remodelamiento Óseo

El remodelamiento óseo es un tema de bastante interés que ha ganado terreno en los últimos años, ya que es el fenómeno responsable del carácter adaptativo del hueso. La comprensión de dicho fenómeno es clave para el mejoramiento de los enfoques terapeúticos orientados a tratar el sistema esquelético, como en el caso de fracturas, deformidades, enfermedades del metabolismo óseo e incluso cáncer, debido a que los huesos son un tejido bastante propenso a la invasión por metástasis. Una herramienta de ingeniería que ha brindado un gran aporte a estos estudios es el modelamiento computacional, la cual permitirá en el futuro, con máquinas más potentes y modelos más refinados, hacer predicciones de diversos escenarios y la planeación de tratamientos individuales, con un enfoque más racional que empírico.

El tejido esquelético es conocido por su gran habilidad de adaptarse a las condiciones mecánicas a las que es sometido. Es así como, por ejemplo, tenistas profesionales desarrollan un radio y cúbito de mayor grosor que los contralaterales en su extremidad dominante, deportistas de artes marciales adquieren la habilidad de realizar rompimientos con riesgos de fractura más bajos, y los astronautas que permanecen tiempo prolongado en condiciones de microgravedad pierden parte de su masa ósea. Esto se debe a que, aún en la madurez, los huesos se encuentran en constante recambio, siendo degradados en parte y reconstruidos de nuevo. Se cree que este proceso de recambio, denominado remodelamiento óseo, se lleva a cabo por unidades multicelulares óseas (BMU por sus siglas en inglés, aunque también se concen bajo el nombre de unidades básicas de modelamiento) constituidas por osteoblastos y osteoclastos (Frost,1982).

El proceso de remodelamiento óseo a nivel de una BMU tiene una duración de alrededor de tres meses. A un ser humano adulto, le toma aproximadamente tres años remodelar la totalidad de su esqueleto. Cerca de los cuarenta años de edad, la eficiencia del remodelamiento disminuye, y la síntesis de nuevo hueso es incompleta, dando como resultado una pérdida progresiva en la densidad ósea, lo cual puede llegar al nivel de osteoporosis, con elevados riesgos de fractura.

2.12.1. Biología del Remodelamiento Óseo

Etapas en el remodelamiento

Puesto que el primer paso en el recambio de la estructura ósea consiste en la degradación de la estructura actual para sintetizarla nuevamente, este cambio no puede llevarse simultáneamente en todo el hueso ya que la pérdida de densidad y propiedades mecánicas comprometería la integridad estructural del hueso. Por esta razón, Frost postuló que el remodelamiento ocurría en pequeñas zonas del hueso en las que los factores locales serían efectivos para lograr el ciclo completo de remodelación. Este ciclo consta de cuatro fases: Fase latente, fase de degradación, fase de transición y fase de síntesis

Fase latente En esta etapa, el hueso no sufre procesos de síntesis ni degradación. Las células óseas que constituyen el tejido (osteocitos) se hallan inmersas en la densa matriz extracelular del hueso, compuesta en un 80 % de hidroxiapatita, y se nutren gracias a la vascularización del tejido óseo. Una hipótesis establece que los osteocitos estarían en capacidad de actuar como sensores de factores mecánicos y que bajo acción de dichos factores o como parte de su ciclo celular, ejercerían el estímulo que daría inicio a la fase de degradación de matriz.

Fase de degradación Aún no se conoce el estímulo que da inicio a la fase de degradación. Algunos autores lo atribuyen a los osteocitos, como se describió anteriormente, pero el factor de señalización o la acción concreta que da lugar al estímulo permanece incierta. Durante la fase de degradación, células denominadas osteoclastos degradan el tejido óseo, dejando un espacio o laguna en la estructura ósea, que puede ser nuevamente sintetizada.

Fase de transición En esta fase, los osteoclastos mueren por apoptosis finalizando así la degradación de matriz extracelular. Las células responsables de la síntesis de matriz, los osteoblastos, comienzan a sintetizar matriz, regenerando el hueso.

Fase de síntesis Esta fase es de gran importancia en cuanto la diferencia en cantidad y calidad del hueso regenerado, determina si este será más o menos resistente que el que existía previamente. Durante la síntesis, algunos de los osteoblastos quedan inmersos en la matriz convirtiéndose en osteocitos, otros sufren apoptosis y el resto constituye las células superficiales del hueso.

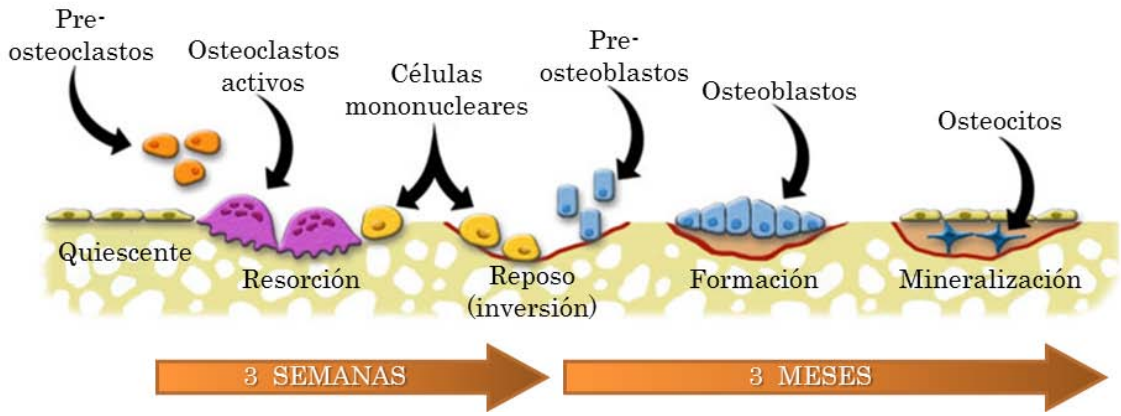

Figura 2.7: Proceso de remodelamiento óseo

Factores que afectan el remodelamiento

Así como los factores mecánicos afectan el proceso remodelamiento, existen factores intrínsecos que hacen que este ocurra naturalmente. Estos factores se dividen en sistémicos y locales. Los sistémicos están relacionados con el hecho de que el hueso además de ser estructura de soporte, actúa como sistema de almacenamiento de iones calcio y fosfato, importantes para el desarrollo de distintos procesos fisiológicos. Los factores locales, por su parte, además de ser los responsables del ciclo natural de remodelamiento, permiten que el hueso responda adecuada y prontamente a lesiones que pueda tener, bien sea por accidentes o inserción de objetos extraños, como tornillos en implantes o placas para el tratamiento de fracturas.

Un avance importante en relación al control sitémico ha sido el descubrimiento de fibras nerviosas, así como neurotransmisores y neuropéptidos que pueden generar una influencia directa sobre el crecimiento, reabsorción y formación de hueso [72]. Las sustancias encontradas en el hueso, dentro de las que se encuentran el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la proteína relacionada con el gen de la calcitonina (CGRP), glutamato y la sustancia P (SP) han demostrado tener una influencia directa sobre ostoblastos y osteoclastos *in vitro*. Desde entonces la evidencia experimental recogida ha indicado que la acción del hipotálamo es clave para el remodelamiento óseo.

Los factores intrínsecos de regulación, actúan mediante el método más frecuente de comunicación celular: señalización química. Así, a nivel sistémico se habla de una acción endocrina, siendo la hormona más estudidada la secretada por la glándula paratiroides, la cual estimula el almacenamiento del calcio. A nivel local, se pueden presentar mecanismos de regulación bastante complejos, en los que existen tanto acciones autocrinas como paracrinas (Figura 2.8).

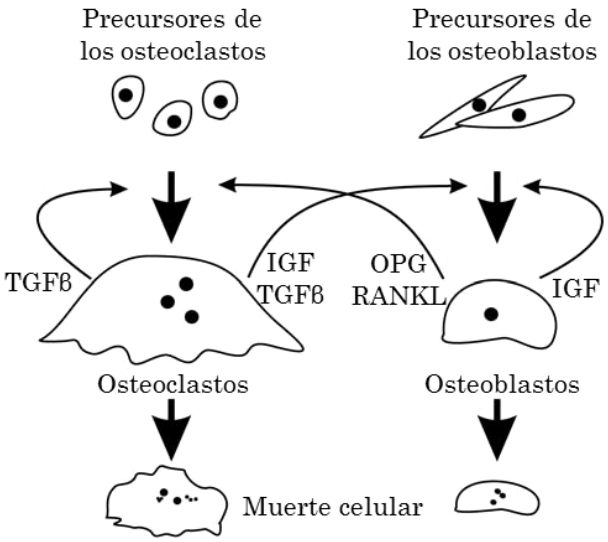

Figura 2.8: Factores locales del remodelamiento óseo. Ciclos complejos de señalización química en los que se relacionan los osteoclastos y los osteoblastos. Cada célula ejerce acciones sobre las de su mismo tipo (autocrinas) así como sobre aquellas que son diferentes (paracrinas)

También existe evidencia de que la orientación en la que las BMU ejercen su acción coincide con la dirección de los esfuerzos principales, lo que optimiza la estructura del hueso. Sin embargo, pequeños daños como fisuras que son causados tanto por carga normal, como excesiva por el esqueleto pueden ser reparados únicamente a través del remodelamiento óseo. Esto implica que las BMU deben desviarse de su dirección natural, para orientarse en sentido a la fisura [73]. De este modo, se tiene que además de los procesos naturales de remodelamiento que involucran tanto factores locales como sistémicos, existe una segunda fuerza impulsora que es el microdaño. En ambos casos, la inducción de la actividad osteoclástica se debe a osteocitos que se encuentran en apoptosis.

2.12.2. Mecanotransducción

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 [74]. Dicha ley establece dos potulados:

- 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 a 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, arguyendo 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.

Actualmente se acepta que ambas leyes son aplicables pero difieren en su ámbito de aplicación. La ley de Wolff es válida para el remodelamiento óseo, mientras que la de Hueter-Volkmann aplica para el proceso de crecimiento de los huesos largos, conocido como osificación endocondral.

Casi un siglo después de estas formulaciones limitadas, ha surgido una nueva disciplina denominada mecanobiología. 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 de los tejidos. Esto se realiza 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 (Figura 2.9. 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
- Mejores en diseño de prótesis
- Osteointegración y manejo de fracturas

Teorías mecanobiológicas

La mecanobiología ha formulado teorías que explican en parte como podría ocurrir la detección del estímulo mecánico por parte de las células. Inicialmente se había propuesto que las células, al ser deformadas, tendrían una respuesta biológica que incidiría de manera directa en el proceso de remodelamiento. Sin embargo, experimentalmente se ha encontrado que las deformaciones celulares

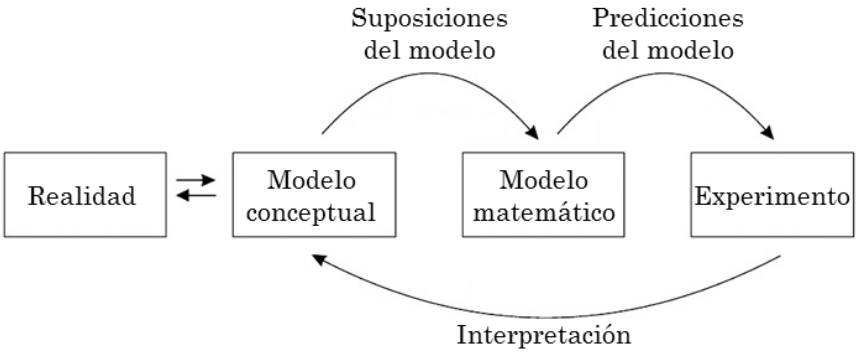

Figura 2.9: Proceso de modelamiento en mecanobiología

que inducen cambios biológicos son mucho mayores a las que se presentan en los tejidos vivos. De este modo, la teoría inicial fue complementada al considerar que el fluido intersticial es desplazado mediante la acción de las cargas y así puede generar esfuerzos cortantes sobre la célula, lo cual amplificaría el estímulo, además de transportar nutrientes y factores de señalización por convección.

2.12.3. Modelos Computacionales [75, 76, 77, 78, 50, 79, 47, 51, 32]

Los modelos computacionales propuestos generalmente abordan un aspecto del remodelamiento óseo, y parten de algunas simplificaciones para facilitar su implementación computacional y la determinación numérica de los parámetros necesarios. Los siguientes modelos presentan distintos enfoques y sirven para ilustrar la aproximación desde la ingeniería a la comprensión del fenómeno biológico del remodelamiento.

Modelos de remodelamiento en hueso cortical En estos modelos, se considera de manera macroscopica la estructrua del hueso, ya que el hueso cortical es compacto. La distribución de esfuerzos en el hueso se analiza por elementos finitos y el cambio de propiedades del hueso al adaptarse se establece después de cierto umbral. Por ejemplo, se puede tomar la densidad aparente del hueso y analizar como cambia esta en el tiempo.

$$\frac{d\rho}{dt} = B((S/\rho) - k) \tag{2.4}$$

$$E = E_0 \rho^r \tag{2.5}$$

donde r equivale a valores entre 5-10 para cortical. El modelo puede ser extendido hacia el hueso trabecular en cuyo caso el valor de r se encuentra entre 2 y 3 para hueso trabecular. $S(x, y, z)$ es el

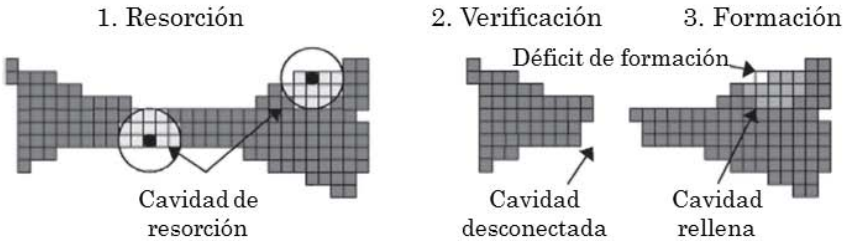

Figura 2.10: Esquema 2D del modelo de pérdida de hueso durante el remodelamiento en hueso esponjoso

estímulo, que puede ser la deformación, el esfuerzo o la energía de deformación. B es una constante que caracteriza la velocidad de remodelamiento.

En modelos más complejos, el estímulo puede ser la combinación de alguna de las características mencionadas arriba y la velocidad del fluido intersticial. Por otra parte, ya que el módulo elástico del hueso varía con la velocidad de deformación está también se incluye en en la ecuación 2.5.

Modelos de remodelamiento en hueso esponjoso La estructura del hueso esponjoso está conformada por trabéculas que se orientan de acuerdo a los esfuerzos sobre este y que dejan varios vacíos en la estructura. Un modelo continuo ignora está propiedad y el hecho de que en el hueso trabecular la pérdida de densidad ósea y propiedades mecánicas está íntimamente ligada a la pérdida de trabéculas. Con imágenes micro-CT, se pueden tener modelos tridimensionales del hues trabecular y se puede aplicar un modelo discreto y estocástico que simule el remodelamiento óseo y la pérdida de trabéculas. En su forma más simple, el modelo no tiene en cuenta los efectos de las cargas mecánicas.

Modelos de la BMU Las complejas interacciones mostradas en la figura 2.8 puedes simplificarse en parámetros que indiquen las acciones autocrinas y paracrinas. Estos parámetros determinarán el cambio en la población de células en un instante dado. Puesto que este modelo no tiene en cuenta la geometría, se trataría de ecuaciones diferenciales ordinarias acopladas.

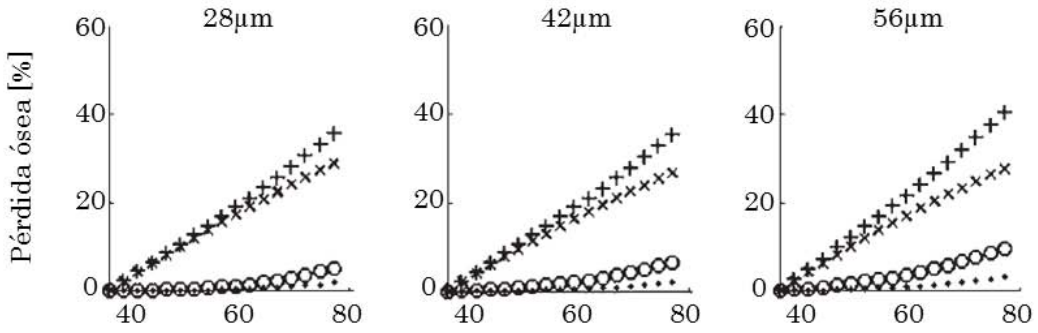

Figura 2.11: Pérdida de hueso trabecular. Pérdida total de másа ósea. El aporte de pérdida por fragmentos sueltos(.) y trabéculas cortadas(°) se suma al de pérdida por deficiencias en el remodelamiento (x). De esta manera, la pérdida total de masa ósea (+) es mayor a la predicha por extensión de modelos para hueso cortical

$$dx_1/dt = \alpha_1 x_1^{g11} x_2^{g21} - \beta_1 x_1 \tag{2.6}$$

$$dx_2/dt = \alpha_2 x_1^{g12} x_2^{g22} - \beta_2 x_2 \tag{2.7}$$

$$dz/dt = -k_1 y_1 + k_2 y_2 \tag{2.8}$$

$$y_i = \begin{cases} x_i - \hat{x}_i & \text{if } x_i > \hat{x}_i \\ 0 & \text{if } x_i < \hat{x}_i \end{cases} \tag{2.9}$$

Aquí, x_1 corresponde a la población de osteoclastos, x_2 a la de osteoblastos, los exponentes corresponden a las acciones paracrinas y autocrinas. En la última ecuación diferencial, z es la densidad del hueso, la cual solo cambia si la población de osteoclastos u osteoblastos es mayor a la de estado estable $\hat{x}_i$. En el estado estable el número de osteoblastos y de osteoclastos no es cero, sino que se llegan a poblaciones de equilibrio, en los cuales la velocidad de síntesis de matriz iguala a la de degradación.

Otro enfoque que busca una teoría unificada es propuesto por van Oers et al. [80]. En su trabajo proponen una hipótesis de adaptación ósea que es implementada en un modelo de elementos finitos. La hipótesis establece que señales inducidas por deformación de los osteocitos inhiben la actividad de los osteoclastos, pero estimulan la de los osteoblastos.

Este modelo representa muy bien el comportamiento de las BMU tanto en hueso cortical como en el trabecular. Por dicha razón se considera que el enfoque es unificado. Los resultados del modelo en cuanto a la acción de las BMU, concuerda con las observaciones experimentales y consiste en cuatro características:

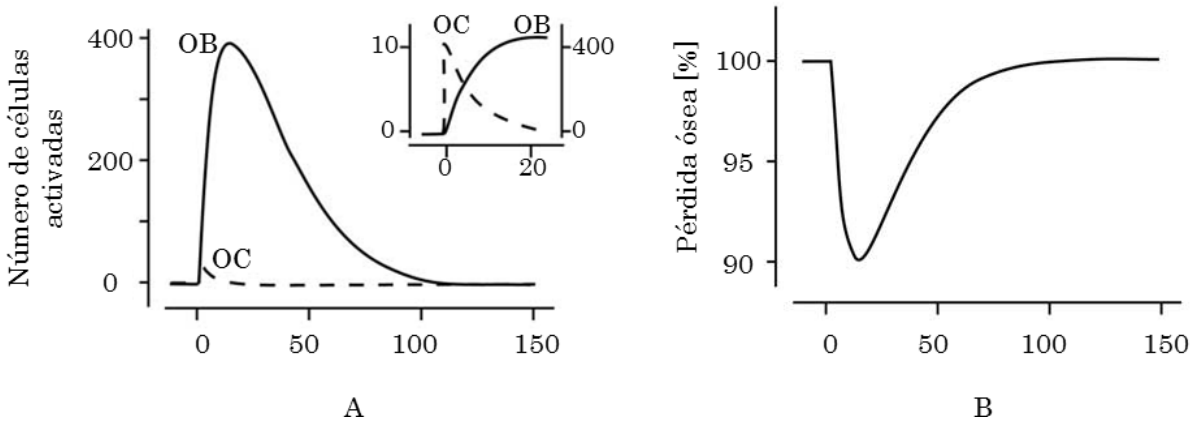

Figura 2.12: Población de osteoclastos y osteoblastos en el tiempo despues de un incremento súbito en la cantidad de osteoclastos

- Las BMU corticales dan origen a osteones alineados en la dirección de la carga.
- El recorrido de las BMU en hueso esponjoso es a lo largo de las trabéculas, en lugar de perforarlas.
- El acople de reabsorción y síntesis de hueso ocurre en respuesta a las deformaciones alrededor de los sitios de reabsorción.
- Los osteoclastos se desplazan en dirección a osteocitos en apoptosis, lo que sirve como mecanismo de reparación ósea.

2.12.4. Discusión

De las secciones anteriores se puede concluir:

- Los modelos que han sido descritos son fenomenológicos.
- Cada uno toma un enfoque particular y obtiene resultados aproximados, coherentes con las observaciones.
- Se concluye de los diferentes enfoques, que la modelación del remodelamiento óseo debe realizarse en múltiples niveles, desde el nivel celular, hasta el macroscópico.
- Para cada nivel, es probable que se requiera de un tipo de modelamiento particular.

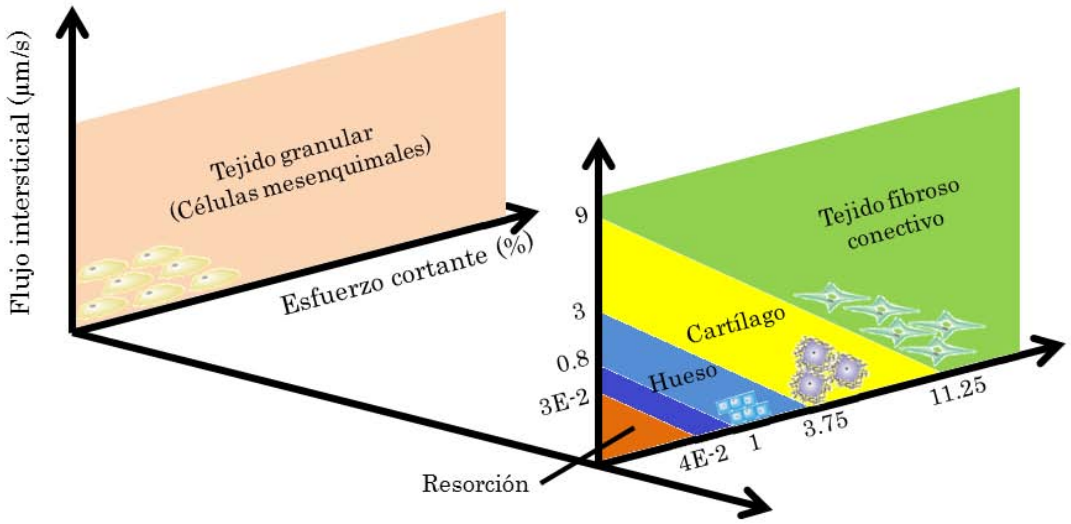

Figura 2.13: Modelo de diferenciación de Prendergast

El siguiente paso en el avance de dichos modelos es poder hacerlos más mecanisistas, es decir que incluyan características físicas correlacionadas directamente con la realidad. Por ejemplo en el modelo mostrado para las BMU, los exponentes g_{ii}, podrían omitirse o derivarse de ecuaciones de difusión reacción de las moléculas que intervienen en la comunicación celular, lo que además implicaría tener en cuenta la geometría. Por otra parte los modelos tienen que estar interrelacionados de manera que no se omita ninguna característica importante o el modelo sea muy limitado.

Capítulo 3

Modelos de Reparación Ósea, Angiogénesis y Diferenciación Mecanoregulada

3.1. Modelo de Táxis-Reaccion-Difusión para la Reparación Ósea

Siguiendo los mismos razonamientos que los propuestos por Bailón-Plaza et al. [58] y la extensión de su modelo como lo proponen Geris et al. [81], se consideran tres tipos de agentes principales en el modelo de reparación ósea: Células, matrices extracelulares y factores de crecimiento. El modelo resultante es un sistema de 12 ecuaciones diferenciales parciales del tipo de taxis-reacción-difusión.

3.1.1. Parámetros del modelo

Algunos parámetros del modelo se consideran constantes, por ejemplo la tasa de síntesis de matriz extracelular. Sin embargo, en concordancia con lo expuesto por Olsen et al. [82], las constantes de migración celular y las tasas de proliferación celular, están mejor descritas por funciones de Hill. Dichas funciones tienen la forma:

Donde K representa el valor del parámetro, K_0 es el valor máximo de K y K_m es un umbral relacionado con el punto donde K tiene su valor máximo. En el caso en que $a = b$, la función tiene una forma sigmoidea que será más pronunciada cuanto mayor sea el valor de los exponentes (Figura S). En el caso particular en que $a = b = 1$, esta función equivale a la de Michaelis-Menten, utilizada para la modelación de síntesis enzimática.

Para el caso $a < b$, la forma funcional da lugar a un pico máximo de saturación, seguido de un

descenso del valor de K que tiende a 0 (Figura P). La cantidad x representa la matriz extracelular cuando K es un parámetro como la tasa de proliferación o la constante de motilidad haptotáctica. Cuando K representa la constante de motilidad quimiotáctica, x corresponde al gradiente quimiotáctico.

3.1.2. Células

En el modelo se consideran 5 tipos de células:

- *Células Madre Mesenquimales (MSC):* Se encuentran en la médula ósea y son las primeras en participar en el proceso de reparación. Además por ser multipotenciales se diferencian en los otros tipos celulares, salvo en células endoteliales
- *Fibroblastos (FB):* Se derivan de la MSC y dan lugar a la matriz fibrosa inicial.
- *Condrocitos (CC):* Forman la plantilla cartilaginosa que permite un mejor soporte mecánico y que será reemplazada por hueso mediante osificación endocondral.
- *Osteoblastos(OB):* Producen la mátriz ósea que constituye la etapa final de la reparación.
- *Células Endoteliales (CE):* Son las responsables del proceso de angiogénesis, fundamental para la osificación.

En general, el comportamiento espacio-temporal de las células puede describirse por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{C_{ii}}()) \tag{3.1}$$

El primer término del lado derecho modela la migración celular teniendo en cuenta movimiento aleatorio, quimiotaxis y haptotaxis. Aquí hay que notar que f es una función de los factores de crecimiento que constituyen el gradiente quimiotáctico para cada tipo celular. El segundo término corresponde a la proliferación celular. Los últimos dos términos corresponden a la apoptosis y diferenciación celular (función h) respectivamente.

Es importante notar que las células endoteliales son independientes del resto de poblaciones celulares. Así que la matriz y población de células que influyen en los términos de migración y crecimiento solo son aquellas que forman los vasos sanguíneos.

Migración Celular

Las células mesenquimales (MSC) migran a través de la red vascular y desde la médula ósea al sitio de la lesión en respuesta a estímulos como hipoxia y factores emitidos por las células en apoptosis. Estas células son de gran importancia para la reparación ya que tienen capacidad de migrar por los tres mecanismos: Movimiento aleatorio, haptotaxis y quimiotaxis. Estás células son sensibles a gradientes quimiotácticos condro- y osteogénicos.

Los fibroblastos (FB) tienen motilidad aleatoria, y son sensibles a gradientes quimiotácticos osteogénicos. Los condrocitos (CC) no presentan capacidad migratoria de ningún tipo. Los osteoblastos solo pueden migrar en presencia de gradientes quimiotácticos osteogénicos.

Las células endoteliales (CE) también cuentan con los tres mecanismos de migración. Sin embargo, la haptotáxis ocurre en relación a la matriz vascular exlusivamente. La quimiotáxis sucede en presencia de gradientes de factores angiogénicos.

Los órdenes de magnitud de las constantes de movimiento aleatorio para células en tejidos vivos están en el intervalo de $10^{-/8} - 10^{-10}$ cm^2/s. Para las constantes de quimiotaxis, se tiene que su comportamiento tiene una forma de campana con su máximo a concentraciones del agente quimiotáctico de 1-10 ng/ml. Debido a la ausencia de información experimental para la haptotaxis, se tomaron valores semejantes a los de las constantes de quimiotaxis.

Proliferación

Todas las células se modelaron con una función de crecimiento logístico, en la que el punto de saturación esta dado por el total de células, excluyendo a las endoteliales. Un máximo de 10^6 *células/ml* se consideró, lo que es un valor típico [58].

Diferenciación Celular

Las MSC pueden diferenciarse hacia fibroblastos, condroblastos y osteoblastos. Los estímulos bioquímicos que inducen la diferenciación hacia condrocitos son los factores condrogénicos. La diferenciación hacia osteoblastos requiere tanto factores osteogénicos como angiogénicos. Por su parte, los fibroblastos provenientes de células mesenquimales tienen origen en un estímulo de carácter mecánico. Por esta razón, los modelos que consideran únicamente factores biológicos toman una tasa de diferenciación constante [81, 83].

Si bien los condrocitos (CC) no pueden diferenciarse hacia condroblastos, durante el proceso de osi-

ficación endocondral hay condrocitos que entran en estado hipertrófico y atraen a los osteoblastos del tejido óseo vecino. Esto se puede modelar con una función de reemplazo endocondral similar a la de diferenciación dependiente de factores osteogénicos. Sin embargo, para introducir el requerimiento de hipertrofia y de una matriz vascular desarrollada, se multiplica además por funciones de Hill con un exponente elevado para aproximar una función tipo escalón. Dichas funciones incluyen a la matriz cartilaginosa y a la matriz vascular, respectivamente.

Apoptosis

Para los osteoblastos(OB) se consideró una tasa de apoptosis constante, correspondiente al ciclo celular. Los fibroblastos (FB) desaparecen de la lesión a medida que ocurre el proceso de osificación edocondral. Para esto se utilizó la función de reemplazo endocondral multiplicada por un factor de proporcionalidad.

3.1.3. Matrices extracelulares

Las concentraciones típicas de colágeno en las matrices extracelulares están por el orden de 0,1 g/ml. !!!

De los 5 tipos de células tenidas en cuenta, 4 pueden sintetizar matriz extracelular. Los fibroblastos sintetizan una matriz fibrosa, la cual reemplaza al tejido necrótico y sirve como soporte mecánico durante las primeras etapas de recuperación de la lesión. Los condrocitos sintetizan cartílago que reemplaza a su vez a la matriz fibrosa y que sirve como plantilla para el hueso que lo reemplazará. El hueso es sintetizado por osteoblastos y las células endoteliales son responsables de la síntesis de la matriz vascular necesaria para el proceso de osificación endoconral (mineralización del cartílago y reemplazo por hueso). La forma diferencial que describe dicho proceso es:

Donde la síntesis de la matriz es de primer orden con respecto a la célula que la sintetiza y además existe un punto de saturación m_{max} en el cual se inhibe la producción de matriz. Así mismo, otras células pueden degradar la matriz lo que se representa mediante la función w. Esta función es nula para el caso de la matriz ósea y la matriz vascular. Es decir, en el modelo se considera que cuando hay formación de estas matrices, no se presenta regresión de las mismas. Por otra parte, dado que la matriz fibrosa es reemplazada durante la formación de hueso en la plantilla cartilaginosa, w es igual al producto de la matriz cartilaginosa y la concentrácion de osteoblastos. Para la matriz cartilaginosa w es simplemente la concentración de osteoblastos.

Al igual que las células endoteliales, la matriz vascular es modelada independientemente con un

punto de saturación propio. Otro detalle importante, es que al no considerar los condrocitos hipertrofiados de manera separada, estos están incluidos en la matriz extracelular cartilaginosa. Por este motivo se utiliza esta en la función de reemplazo endocondral y en la de síntesis de factores de crecimiento angiogénicos.

3.1.4. Factores de Crecimiento

Los factores de crecimiento son moléculas que se difunden a través de los tejidos, son sintetizados por las células para comunicarse entre ellas, y pueden degradarse por descomposición o interacciones irreversibles con la matriz celular o receptores en las membranas celulares. Sus concentraciones típicas son de 10^{-9} M y sus pesos moleculares de 100 kg/mol. Combinando los datos anteriores, se tiene que las concentraciones promedio estan en el orden de 100 ng/ml. La ecuación 3.2 contiene a su lado derecho los términos correspondientes a la difusión, la síntesis, consumo y degradación de estos factores bioquímicos.

Síntesis

Los factores de crecimiento condrogénicos son producidos por los condrocitos hasta un nivel de saturación. Además para densidades de MEC elevadas, la síntesis decae y puede cesar. Esto se incluye con una función de decaimiento. Los factores osteogénicos son producidos por los osteoblastos y a diferencia de los condrogénicos no están limitados por las densidades de matriz extracelular.

Los factores angiogénicos son producidos tanto por condrocitos, como por osteoblastos. En ambos casos se llega a una saturación del tipo Michaelis-Menten. Adicionalmente, existe un decaimiento con respecto a la matriz vascular, y en el caso de la producción por los condrocitos esto ocurre solo por los que están en estado de hipertrofia.

Degradación y Consumo

Para todos los factores se consideró una tasa de degradación constante que incluye la descomposición y las interacciones irreversibles. Para los factores angiogénicos se incluyó además el consumo por parte de las células endoteliales.

La vida media de los factores de crecimiento involucrados en la reparación ósea es menor a 30 min. Un tiempo de vida media de 10 min corresponde a una tasa de decaimiento de 100 días^{-1} (factores condro y osteogénicos). Un tiempo de vida media de 30 min corresponde a una tasa de decaimiento de 30 días^{-1} (factor angiogénico).

Difusión

Para todos los factores se consideró una difusión de tipo Fick con difusividad constante [84]. Valores normales de difusión de moleculas en tejidos vivos son de 10^{-8} cm^2/s. En el caso de factores angiogénicos, su difusividad es mayor por el orden de 10^{-7} cm^2/s.

3.1.5. Implementación Numérica

Discretización y Normalización

El método de elementos finitos (FEM) convierte el sistema de ecuaciones diferenciales en un sistema matricial. Para su resolución, es importante que el orden de magnitud de las componentes de la matriz global sea similar para evitar problemas numéricos. El orden de magnitud de la concentración de células es de 10^6, mientras que el orden de magnitud para la concentración de matriz extracelular es de 0.1. Por dicho motivo, es necesario normalizar el sistema, obteniendo ecuaciones similares a las presentadas, pero con cantidades adimensionales que permiten homogenizar los órdenes de magnitud. La tabla 3.4 contiene los valores de las cantidades utilizadas para la normalización del sistema. Al normalizar, el valor de concentración normalizada de células y matrices extracelulares varía entre 0 y 1. Para los factores se tomaron los mismos parámetros adimensionales que los utilizados por Geris y Peiffer [81, 83]. De este modo, los valores de concentración de factores de crecimiento varían entre 0 y 20.

Condiciones Iniciales

Como condiciones iniciales se tomó una zona de la epífisis femoral necrótica, lo que corresponde a una matriz fibrosa $m_f = 0{,}3$ en la zona necrótica y $m_b = 1{,}0$ en el resto del dominio (figura 1). Debido a la hipoxia en la zona necrótica las células en apoptosis expresan factores condrogénicos, osteogénicos y angiogénicos. Esto se representó con un una concentración inicial de dichos factores de $g_k = 1{,}0$. Finalmente, la matriz vascular es 1.0 en todo el dominio, salvo en la zona necrótica, donde esta es inicialmente cero.

Condiciones de Frontera

Para el ejemplo presentado en las figuras 1 y 2, se tomaron condiciones de frontera alrededor de la zona necrótica similares a las condiciones iniciales. Esto implica que las células alrededor de la

zona de la lesión detectan la hipoxia del tejido y producen a su vez factores biológicos para su reparación.

3.2. Modelo de Diferenciación Celular Regulada Mecánicamente

Al modelar el hueso y el tejido necrótico como materiales poroelásticos, se puede obtener el esfuerzo cortante octaédrico (segundo invariante del tensor de esfuerzos) y la velocidad del fluido intersticial. Así, de acuerdo con el algoritmo de Prendergast[3]:

Donde el esfuerzo octaédrico cortante (SS) está dado en porcentaje y la velocidad del fluido en $\mu m/s$. Este estímulo S es incorporado a la función de diferenciación celular h mostrada en la ecuación (1). El enfoque empleado en [3], al igual que en este trabajo es multiplicar la función de diferenciación por 1 o 0 según el estímulo favorezca o no la prevalencia de un tipo celular específico.

[85] se basa en el algoritmo de diferenciación celular de [86]

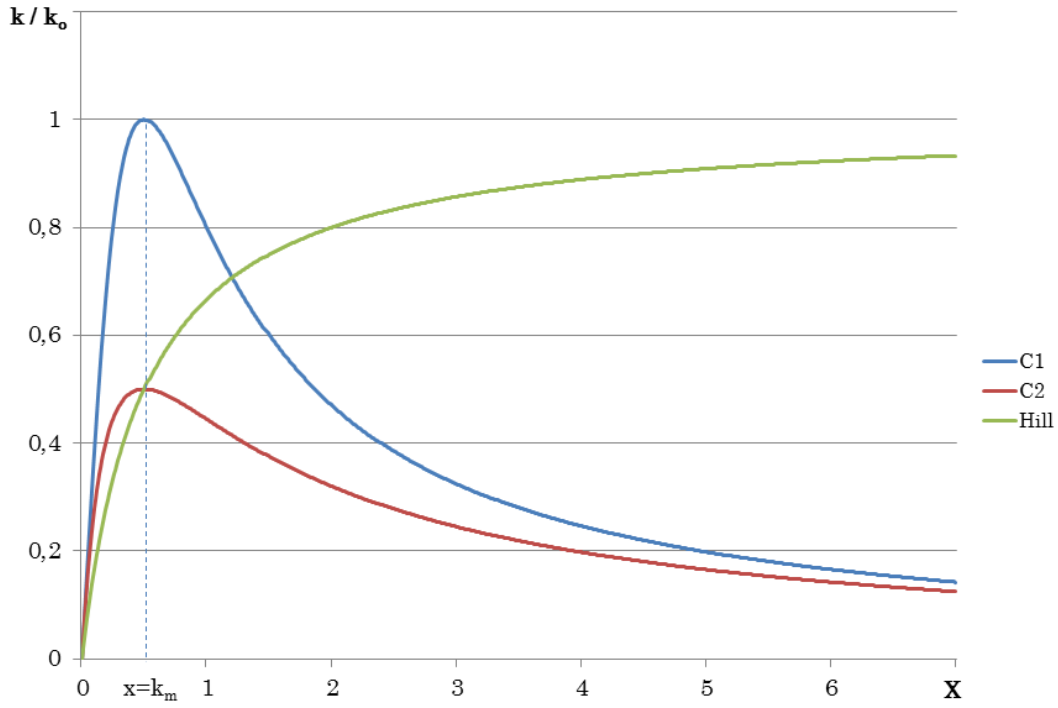

Figura 3.1: Formas funcionales de los distintos parámetros en el modelo.

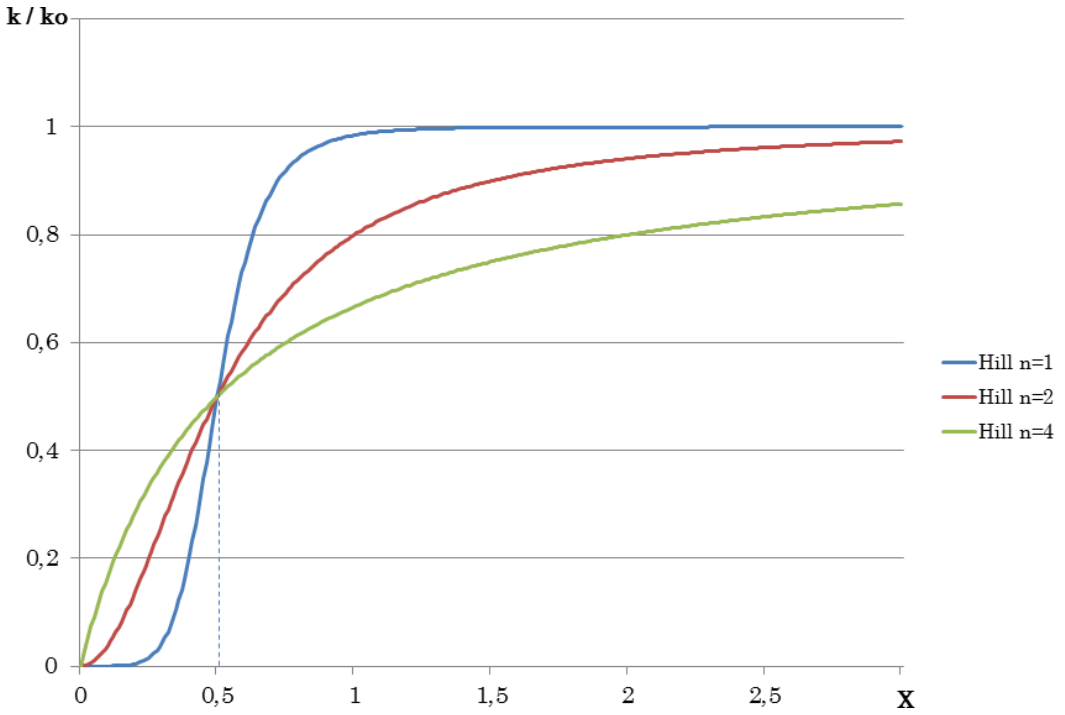

Figura 3.2: Forma de las funciones de Hill con diferentes valores del parámetro n. Cuanto mayor el valor de n, más se asemeja la función a una tipo escalón

Ecuaciones

Células

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = \nabla \cdot (D_i \nabla c_i - C_{CTi} c_i \nabla f(g_p) - C_{HTi} c_i \nabla m) + A_i c_i \left(1 - \frac{c}{c_{max}}\right) - d_i c_i + F_i c_l - F_l c_i \quad (3.2)$$

Matrices

$$\frac{\partial m_j}{\partial t} = P_j c_i \left(1 - \frac{m}{m_{max}}\right) - Q_j w \quad (3.3)$$

Factores de Crecimiento

$$\frac{\partial g_k}{\partial t} = \nabla \cdot (D_k \nabla g_k) + P_k c_i - Q_k g_k c_i - d_k g_k \quad (3.4)$$

Células α	Movimiento aleatorio D_α	Quimiotáxis $C_{\alpha_{CT}}$	Haptotáxis $C_{\alpha HT}$	Proliferación A_α
MSC	$\frac{D_{hm}m}{K_{hm}^2+m^2}$	$\frac{C_{kCTm}(g_b+g_v)}{K_{kCTm}^2+(g_b+g_v)^2}$	$\frac{C_{kHTm}}{(K_{kHTm}+m)^2}$	$\frac{A_{m0}m}{K_m^2+m^2}$
FB	D_f	$\frac{C_{kCTf}g_b}{K_{kCTf}^2+g_b^2}$	–	$\frac{A_{f0}m}{K_f^2+m^2}$
CC	–	–	–	$\frac{A_{c0}m}{K_c^2+m^2}$
OB	–	$\frac{C_{kCTb}g_b}{K_{kCTb}^2+g_b^2}$	–	$\frac{A_{b0}m}{K_b^2+m^2}$
CE	$\frac{D_{hv}m}{K_{hv}^2+m^2}$	$\frac{C_{kCTb}g_v}{K_{kCTb}^2+g_v^2}$	C_{vHT}^*	$\frac{A_{v0}m}{K_v^2+m^2}$

Cuadro 3.1: Formas funcionales de los parámetros de migración y proliferación. **El gradiente haptotáctico corresponde a la red vascular m_v solamente.*

α \ β	FB	CC	OB
MSC	F_4	$\frac{Y_2 g_c}{(H_2+g_c)}$	$\frac{Y_{11}g_b}{(H_{11}+g_b)}\cdot\frac{Y_{12}g_v}{(H_{12}+g_v)}$
CC	–	–	$\left(\frac{m_c^6}{(B_{ec}^6+m_c^6)}\cdot\frac{m_v^6}{(B_v^6+m_v^6)}\cdot\frac{Y_3 g_b}{(H_3+g_b)}\right)^{**}$

Cuadro 3.2: Diferenciación celular F_α^β. ***Función de reemplazo endocondral*

Factores de crecimiento	Síntesis	Consumo
Condrogénico	$E_{gc} = \frac{G_{gc} g_c}{(H_{gc}) + g_c} \cdot \frac{m}{(K_{gc}^3 + m^3)}$	–
Osteogénico	$E_{gb} = \frac{G_{gb} g_b}{(H_{gb}) + g_b}$	–
Angiogénico	$E_{gvb} = \frac{G_{gvb} g_v}{(H_{gv}) + g_v} \cdot \frac{m_v}{(K_{gv}^3 + m_v^3)}$, $E_{gvc} = \frac{G_{gvc} g_v}{(H_{gv}) + g_v} \cdot \frac{m_v}{(K_{gv}^3 + m_v^3)} \cdot \frac{m_c^6}{(B_{ec}^6 + m_c^6)}$	d_{gvc}

Cuadro 3.3: Formas funcionales de los factores de crecimiento

T	1 (días)
L	3.5 (mm)
m_0	1.0 (g/ml)
m_v	1.0E-6
g_0	1.0 (ng/ml)
C_0	1.0 (células/ml)

Cuadro 3.4: Parámetros base

m_f	0.1
g_f	10

Cuadro 3.5: Condiciones iniciales

c_m	0.02	3 (días)
c_f	0.02	3 (días)
c_b	1	4 (días)
c_v	1.0E-4	Siempre
c_c	20	5 (días)
c_b	20	10 (días)

Cuadro 3.6: Condiciones de frontera

	MSC	FB	CC	OB	CE
D_h	0.1715	0.245	–	–	0.08575
K_h	0.25	–	–	–	1
C_{kCT}	0.49	4.9	–	1.72E-7	0.37485
K_{kCT}	0.1	0.1	–	0.01	0.025
C_{kHT}	0.04165	–	–	–	0.1225
K_{kHT}	0.5	–	–	–	–
A_{i0}	1.01	0.202	0.101	0.202	0.202
K	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
d	–	0.1	–	0.1	–

Cuadro 3.7: Parámetros para las células. Ver la ecuación 3.2.

	FB	CC	OB	CE
P	0.2	0.2	2	0.2
K	1	1	1	1
Q	1.5	1.5	–	–

Cuadro 3.8: Parámetros para las matrices. Ver la ecuación 3.2

Y_{11}	10
H_{11}	0.1
Y_{12}	2
H_{12}	0.1
Y_2	50
H_2	0.1
F_4	0.001
Y_3	1000
H_3	0.1
Y_5	50
H_5	0.1
B_v	0.03
B_ec	1.5

Cuadro 3.9: Coeficientes de diferenciación. Ver la tabla 3.2

	CC	OB	CE
D_g	0.06125	0.06125	6.125
G_g	50	500	–
H_g	1	1	1
K_g	0.1	–	1
d_g	100	100	30
G_{gvb}	–	–	0.1
G_{gvc}	–	–	1.0
d_{gvb}	–	–	1000

Cuadro 3.10: Parámetros para los factores de crecimiento. Ver la ecuación 3.2 y la tabla 3.3

Capítulo 4

Análisis Mecanobiológico de la Cabeza Femoral Necrótica

4.1. Introducción

En el capítulo 2 se presentaron algunos modelos mecanobiológicos útiles para el análisis del desarrollo y reparación ósea. Mediante el uso de estos ha sido posible simular condiciones del desarrollo normal y patológico del esqueleto[32, 59]. Aquí se empleará el índice osteogénico postulado por Carter et al. para analizar los efectos de la necrosis de la epifísis capital femoral sobre el cartílago articular y las placas de crecimiento epifisiaria y trocantérica.

El índice osteogénico (**OI**) propuesto por Carter y Beaupré tiene la ventaja de considerar el estado de esfuerzos en el cartílago de crecimiento y no solamente las cargas axiales como lo hicieron Frost y Stokes. La definición formal del índice osteogénico involucra dos invariantes del tensor de esfuerzos:

$$\mathbf{OI} = a \cdot Max(\sigma_s)_i + b \cdot min(\sigma_h)_i \tag{4.1}$$

donde σ_s es el esfuerzo octaédrico cortante y $\sigma_h$la presión hidrostática. El subíndice i hace referencia al caso de carga.

El esfuerzo octaédrico cortante es una cantidad siempre positiva que da una indicación sobre el cambio de forma, mas no en volumen, de un medio. La premisa mecanobiológica es que esta deformación es detectada por el citoesqueleto y transducida en señales bioquímicas para la expresión genética. El estímulo generado de esta manera favorece los procesos de proliferación y osificación característicos del crecimiento endocondral.

Por otro lado, la presión hidrostática es una medida de la tendencia que tiene una porción dada de material a modificar su volumen sin afectar su forma. Esta puede ser positiva o negativa. Cuando la presión es compresiva, el volumen del material disminuye y por lo tanto este tipo de presión tiene valores negativos. Cuando la presión ejerce tensión sobre el material, aumentando su volumen, su valor es positivo. Las células también son sensibles a este tipo de fuerzas pero el efecto de estas puede favorecer o desfavorecer la osificación endocondral. Presiones hidrostáticas positivas estimulan la osificación mientras que las negativas la inhiben.

Los análisis numéricos efectuados por Carter y colaboradores muestran que la relación b/a debe tener valores de entre 0,3 y 1,0 para predecir correctamente el crecimiento endocondral. En la mayoría de estudios posteriores el valor que se ha observado como el más adecuado es de 0,5 [46] y es el empleado en los análisis subsecuentes.

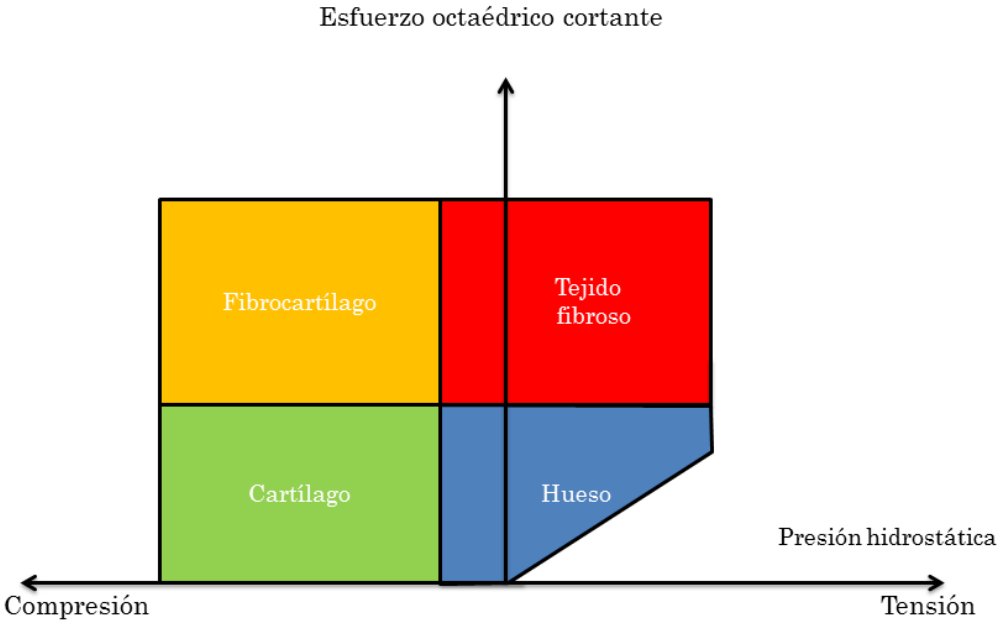

Figura 4.1: Índice osteogénico de Carter.

4.2. Modelo

El análisis del indíce osteogénico de Carter se elaboró sobre un modelo de elementos finitos del fémur proximal humano. El hueso se consideró como un material elástico lineal, lo que es coherente con el comportamiento del tejido en condiciones fisiológicas [87]. Si bien el cartílago exhibe un comportamiento poroelástico, la respuesta instantánea es elástica lineal. Esto concuerda con las cargas cíclicas aplicadas durante actividades cotidianas cuya frecuencia es del orden de 1 Hz[32].

Para el valor de las propiedades mecánicas del tejido óseo fue tomado en cuenta el trabajo experimental de Nazarian et al. [88]. Los casos de carga empleados fueron tres (tabla 4.2), correspondientes a tres fases del ciclo de marcha y semejantes a los utilizados por Gómez-Benito et al. [89]. Se utilizó una malla con elementos tetrahédricos de primer orden con formulación híbrida para simular el comportamiento incompresible del cartílago. La malla resultante contiene 25253 nodos y 140202 elementos.

Para estudiar el efecto del centro secundario de osificación (SOC) necrótico y en fase de reabsorción se varió el módulo de elasticidad de este entre 3 MPa y 250 MPa. Esta variación se aplicó a la totalidad del SOC, lo que corresponde al tipo IV en la clasificación de Catterall. Las propiedades de los demás materiales se mantuvieron constantes durante el análisis.

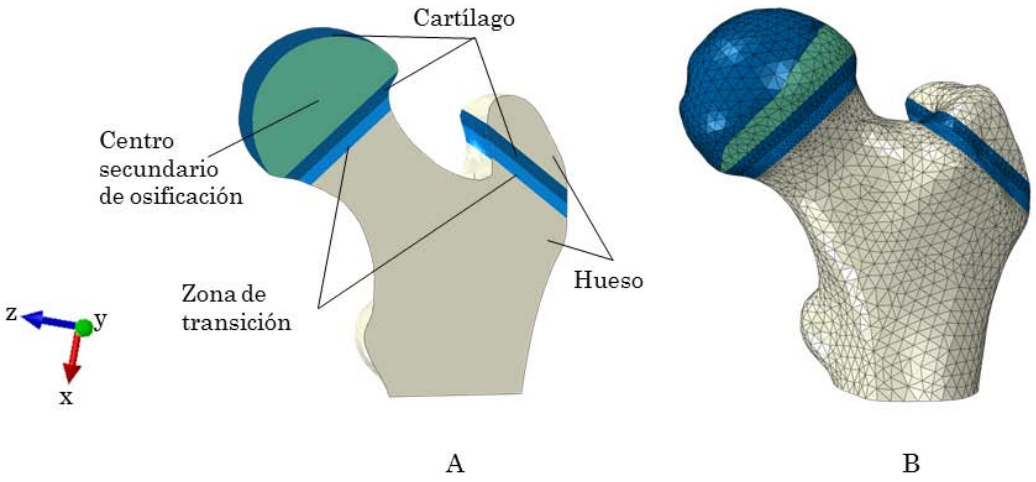

Figura 4.2: Materiales en la simulación

Material	E (MPa)	ν
Hueso trabecular	250	0.30
Cartílago	6	0.49
Centro secundario de osificación	3 a 250	0.30
Zona de transición	6	0.40

Cuadro 4.1: Propiedades de los materiales

4.3. Resultados

En las figuras 4.3, 4.4, y 4.5 se puede observar:

Fase del ciclo de marcha	Carga sobre la cabeza			Carga del abductor		
	x	y	z	x	y	z
Golpe de talón	2.21PC	2.95PC	-0.32PC	-0.76PC	0.14PC	0.78PC
Apoyo unipodal	0.86PC	-0.41PC	0.74PC	-0.05PC	0.02PC	-0.34PC
Despegue del antepié derecho	-0.59PC	1.31PC	-0.36PC	-0.44PC	-0.13PC	0.21PC

Cuadro 4.2: Casos de carga. PC: Peso corporal. Para la dirección de los ejes ver figura 4.2

- El efecto de la variación del módulo de Young del SOC sobre la placa trocantérica es prácticamente nulo.
- A medida que aumenta la rigidez del centro secundario de osificación, el índice osteogénico del cartílago articular disminuye.
- La placa de crecimiento epifisiaria presenta un comportamiento contrario al del cartílago articular. Cuanto mayor es el módulo de Young del centro secundario, mayor es el índice de osificación en la placa.

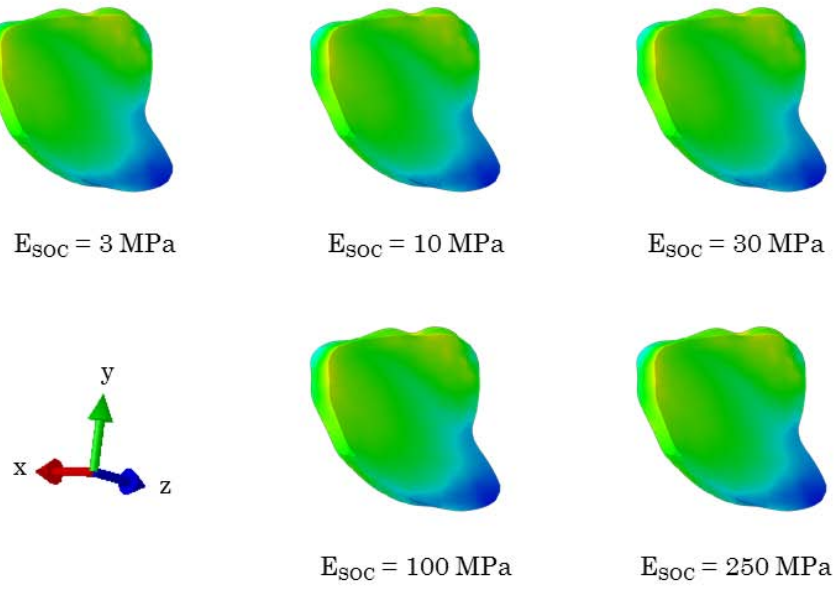

Figura 4.3: Índice osteogénico en la placa trocantérica. El colapso de la epífisis capital femoral no tiene efecto sobre el índice osteogénico de la placa de crecimiento del trocánter mayor.

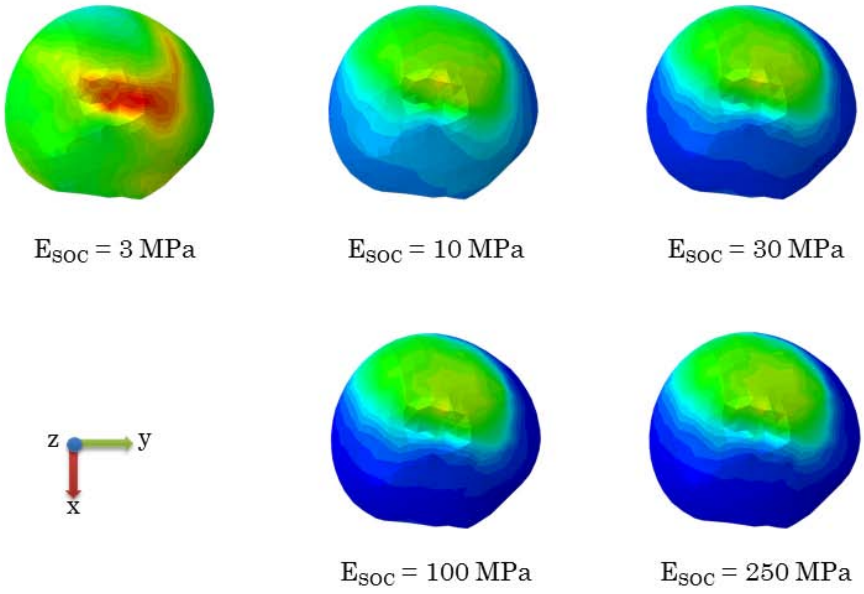

Figura 4.4: Índice osteogénico del cartílago articular. El aumento en el tamaño de la cabeza femoral puede explicarse por la modificación del entorno biomecánico debido a la reabsorción ósea.

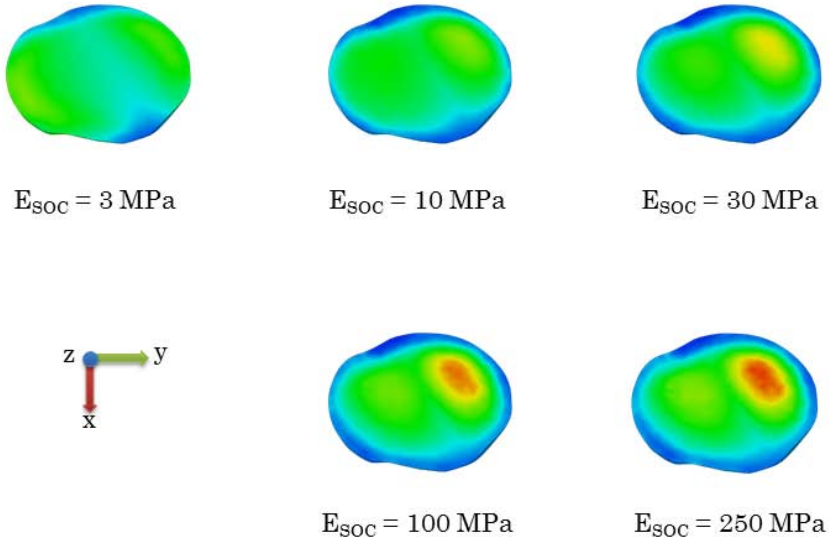

Figura 4.5: Índice osteogénico de la placa de crecimiento epifisiaria. El ensanchamiento también puede ser una consecuencia de la epífisis colapsada.

Estas apreciaciones son válidas a un nivel general. Al analizar con más detalle se ve que no solo la magnitud, sino también la distribución del índice osteogénico cambia. La periferia tanto del cartílago articular como del cartílago epifisiario es pobremente estimulada cuando el hueso subcondral está sano. Sin embargo, cuando el SOC tiene un bajo módulo de elasticidad, el OI en la periferia

se incrementa. En el cartílago articular el OI aumenta en toda la periferia, especialmente en las regiones superior y posterior, donde hay cubrimiento acetabular. Es de notar que el mayor cambio en índice osteogénco en el cartílago articular ocurre en la zona inferior. La placa de crecimiento, por otro lado, se ve estimulada principalmente en las regiones anterior y posterior cuando el SOC es fibroso.

El efecto sobre la zona central es diferente. En el cartílago articular, el índice osteogénico disminuye levemente o permanece casi constante. El cartílago epifisiario presenta un aumento considerable del OI en la zona central e incluso una pequeña región ubicada hacia la parte anterior donde el estímulo es mayor. En las figuras 4.6 y 4.7 se puede ver mejor este comportamiento.

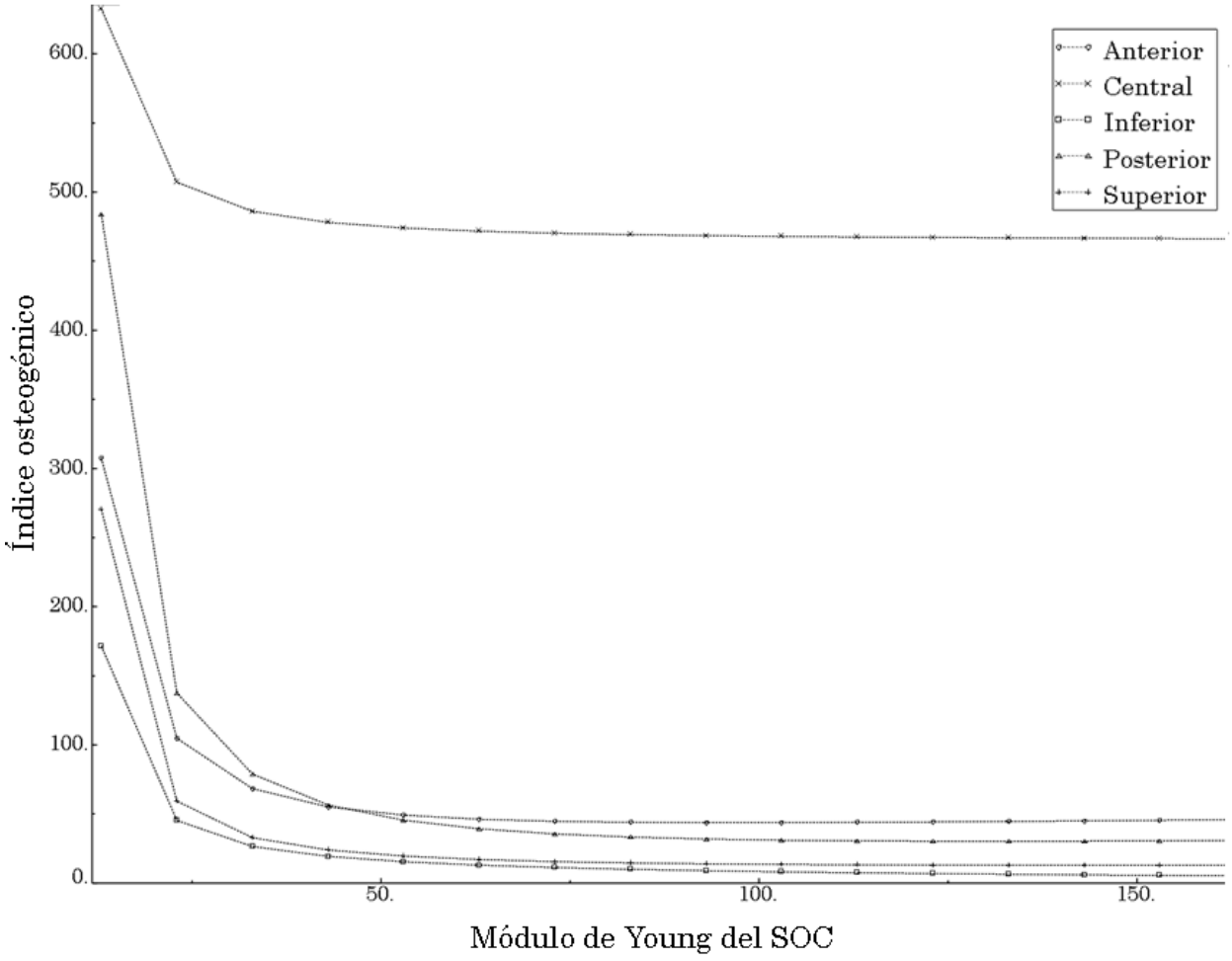

Figura 4.6: Cambio en el índice ostegénico en el cartílago articular debido a la variación del módulo de Young del centro secundario de osificación

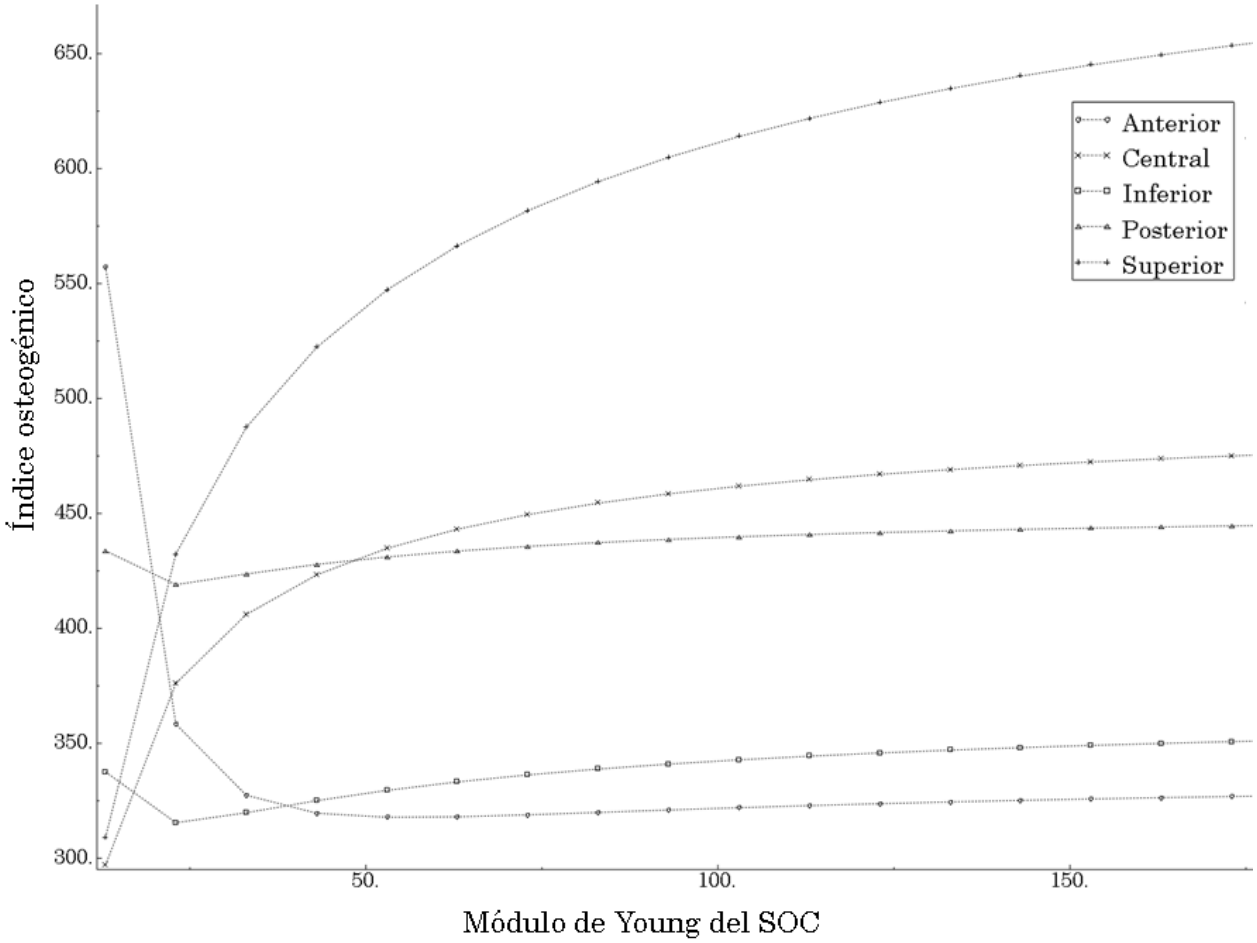

Figura 4.7: Cambio en el índice ostegénico en la placa epifisiaria debido a la variación del módulo de Young del centro secundario de osificación

4.4. Discusión

Se sabe que durante la enfermedad de Perthes el trocánter mayor del fémur no se ve afectado en su crecimiento. Por un lado, esto se debe a que la vascularización del mismo no es afectada. Los resultados de este análisis mecanobiológico muestran además que el patrón de crecimiento no cambia en términos del índice osteogénico.

En cuanto a la cabeza femoral, se observa un estímulo considerable en el cartílago articular cuando el SOC es blando. Esto implica que el crecimiento de la epífisis capital se ve estimulado durante la etapa de reabsorción de la enfermedad, en la cual el hueso necrótico es reemplazado por tejido granular de un módulo de Young bajo. Puesto que el cartílago articular y el hueso subcondral tienen

su vascularización intacta, el crecimiento continúa e incluso excede al del miembro contralateral. Esta situación puede explicar la secuela conocida como *coxa magna*.

Los efectos del estímulo mecánico sobre la placa de crecimiento epifisiaria también son coherentes con las deformidades desarrolladas. Un menor índice osteogénico en la zona central daría lugar a un crecimiento disminuído de la base de la epífisis. Lo anterior implica que el acortamiento del cuello del fémur puede ocurrir no solo como consecuencia del suministro sanguíneo interrumpido, sino también debido al entorno biomecánico modificado. En relación a la zona periférica, siempre que esta esté provista de suministro vascular, el crecimiento estimulado generaría un patrón anormal de ensanchamiento de la epífisis. Esto también es congruente con la deformidad de la cabeza femoral con forma de hongo.

De las figuras 4.6 y 4.7 es posible establecer unos valores críticos para el módulo de elasticidad del SOC. Un módulo de Young por encima de 100 MPa no implica cambios sobre el índice osteogénico en la placa epifisiaria ni en el cartílago articular. La única excepción es la porción central de la placa epifisiaria, la cual tiene un índice osteogénico estable a valores de módulo de Young del SOC superiores a 250 MPa. Por debajo de los 100 MPa, comienzan a presentarse cambios en el patrón de crecimiento, pero estos no son de gran magnitud. Alrededor de 50 MPa, la disminución del módulo de elasticidad del SOC tiene una mayor influencia sobre los patrones de crecimiento, generando cambios del índice osteogénico del cartílago articular de hasta 5000 % (zona inferior) y en la placa epifisiaria de hasta 69 % (zona anterior).

4.5. Conclusión

El índice osteogénico propuesto por Carter, a pesar de la relativa simplicidad de su formulación, permite realizar predicciones de la patogénesis de la enfermedad de Perthes. Estás predicciones son bastante coherentes con la realidad observada y tienen además la ventaja de permitir análisis de carácter cuantitativo. Sin embargo, el desconocimiento de las tazas de crecimiento propias de cada cartílago de crecimiento reduce la exactitud de los resultados, dándoles una validez más cualitativa.

Las curvas de cambio en el índice osteogénico contra el módulo de elasticidad del SOC resultan útiles en dos aspectos: Por un lado, permiten observar la robustez de los patrones de crecimiento del fémur proximal; de otra parte, el diseño de andamios para tratar la enfermedad mediante ingeniería de tejidos debería tener en cuenta estos valores críticos para la estabilidad estructural. Estas observaciones deben ser corroboradas y ampliadas por experimentos *in vivo* e *in vitro*.

No obstante, el desarrollo de modelos que consideren grandes deformaciones debidas no solo al

colapso mecánico, sino también al crecimiento óseo, permitirían mejorar la capacidad predictiva de estos modelos. En este tipo de modelos se tendría en cuenta además la recuperación de la lesión necrótica y su influencia en las propiedades mecánicas, incluyendo la revascularización de los tejidos involucrados.

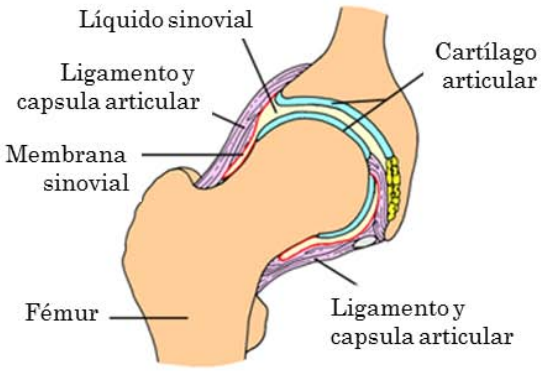

Figura 4.8: Morfología de la articulación coxo-femoral.

Capítulo 5

Análisis de Resultados

5.1. Análisis del proceso de revascularización

5.1.1. Introducción

Uno de los principales factores del proceso de reparación ósea y crecimiento de huesos largos es la angiogénesis. La invasión vascular de la plantilla cartilaginosa es esencial para la mineralizacion y osificación endocondral[90, 91, 92, 93]. Al considerar una lesión a diferentes edades y similar en proporción, se puede intuir que a mayor edad, mayor el tiempo necesario para la reparación. Esto ocurre debido a que en términos absolutos el tamaño de la lesión aumenta, pero las velocidades de los procesos biológicos de reparación (migración, síntesis, degradación) permanecen constantes.

El siguiente análisis estudia la revascularización de una lesión que afecta el 100 % de la cabeza femoral. Para esto, se considera un centro secundario de osificación que ya ha sido reemplazado por tejido fibroso y que está siendo revascularizado desde la base. Esta revascularización es llevada a cabo por células endoteliales con capacidad migratoria (movimiento aleatorio, haptotáxis y quimiotáxis) que sintetizan una matriz vascular. En este modelo se considera la red de vasos sanguíneos como una variable continua, y la resolución de las ecuaciones diferenciales acopladas se hace mediante del método de elementos finitos (FEM) con correción por flujo[94].

5.1.2. Materiales y métodos

El objetivo de este estudio es observar las diferencias en el proceso de revascularización de la epífisis en tres situaciones distintas: Sin estimulación mediante factores angiogénicos; con factores angiogénicos presentes durante todo el proceso; y con presencia de factores angiogénicos solo durante un tiempo del proceso de revascularización. La localización del factor angiogénico genérico durante

el análisis corresponde a la interfaz SOC-Cartílago articular. El tiempo de análisis fue de 90 días, suficiente para garantizar en todos los casos una invasión vascular completa de la epífisis.

Se eligieron cuatro puntos para el análisis de la evolución de la matriz vascular en el tiempo (Figura 5.1). El punto M corresponde al centro de la cabeza femoral. Los puntos A, B y C se encuentran cerca a la periferia de la cabeza femoral y se seleccionaron por ser los últimos puntos en ser revascularizados. El punto A en particular se ve mayormente afectado por la presencia de factores angiogénicos y es el empleado para evaluar la efectividad de los tres tipos de intervención. El punto C es el más periférico y se empleó como referencia para deducir el tiempo más adecuado de emisión de factor angiogénico desde la periferia.

5.1.3. Resultados

Las figuras 5.3 y 5.4 muestran las diferencias en tiempos de revascularización a diferentes edades sin estimulación con factores angiogénicos, en los putos A y B respectivamente. En las figuras se observa que se aplica el principio de un mayor tiempo de revascularización, cuanto mayor la edad del individuo. A pesar de que durante el intervalo de edades tenido en cuenta el crecimiento es lineal, entre las edades de 6 y 8 años hay una diferencia en tiempos de vascularización mayor en comparación a las otras edades.

Al tener una fuente constante de factor angiogénico en la periferia del SOC, esto es en la interfaz con el cartílago articular, la forma de las curvas cambia considerablemente y de una manera poco predecible (figuras 5.7y 5.8). Si se observan los tiempos en que se alcanza un 70 % de revascularización en el punto A, se alcanzaría este punto primero en el fémur de 12 años seguido por los de 14, 8, 6 y 4 años. En el punto B el orden es 4 y 6 años de manera simultánea, seguido por la edad de 8 años; en el tercer lugar se encuentra el fémur de 12 años y el último lugar lo comparten las edades de 10 y 14 años.

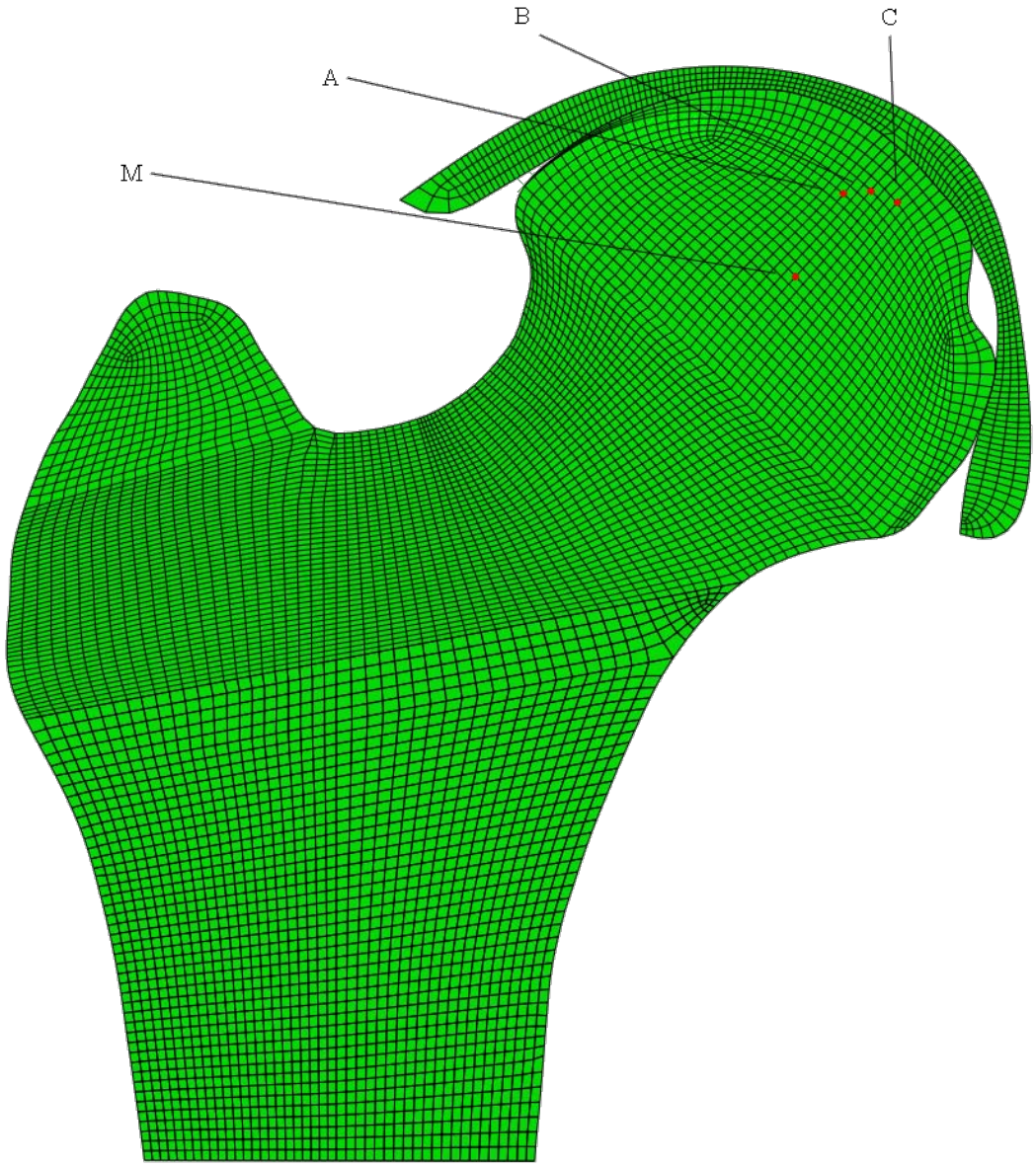

Figura 5.1: Puntos en los que se analiza de manera detallada el proceso de revascularización. M es el centro de la cabeza femoral, mientras que los puntos A, B y C se encuentran hacia la periferia y corresponden a los últimos puntos en ser revascularizados.

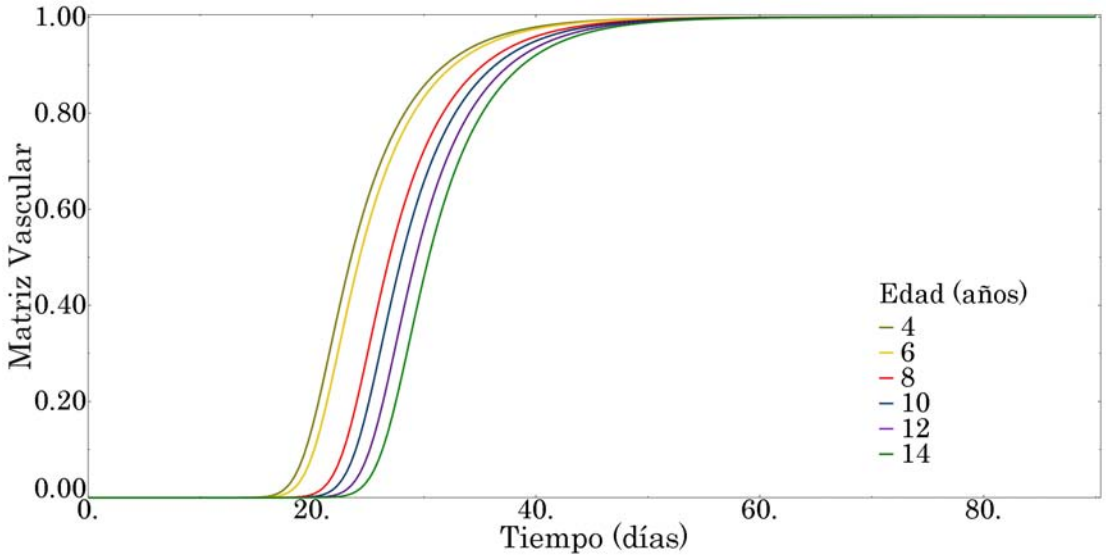

Figura 5.2: Revascularización en el punto M. Las curvas sigmoideas son paralelas y convergen en el punto de revascularización total. Nótese que entre los 6 y 8 años se encuentra la mayor diferencia en tiempo de revascularización.

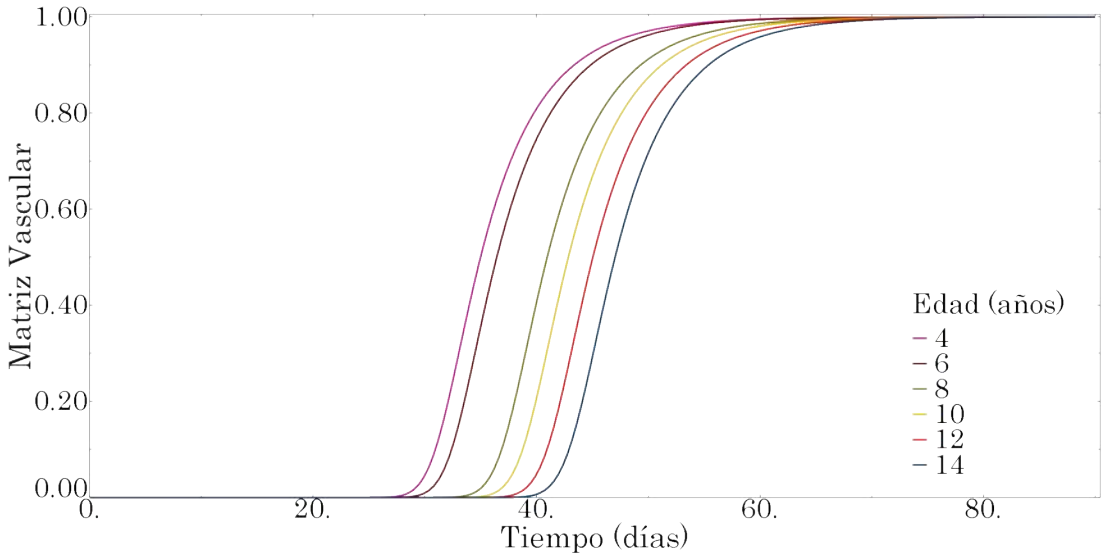

Figura 5.3: Revascularización en el punto A. Las curvas sigmoideas son paralelas y convergen en el punto de revascularización total. Nótese que entre los 6 y 8 años se encuentra la mayor diferencia en tiempo de revascularización.

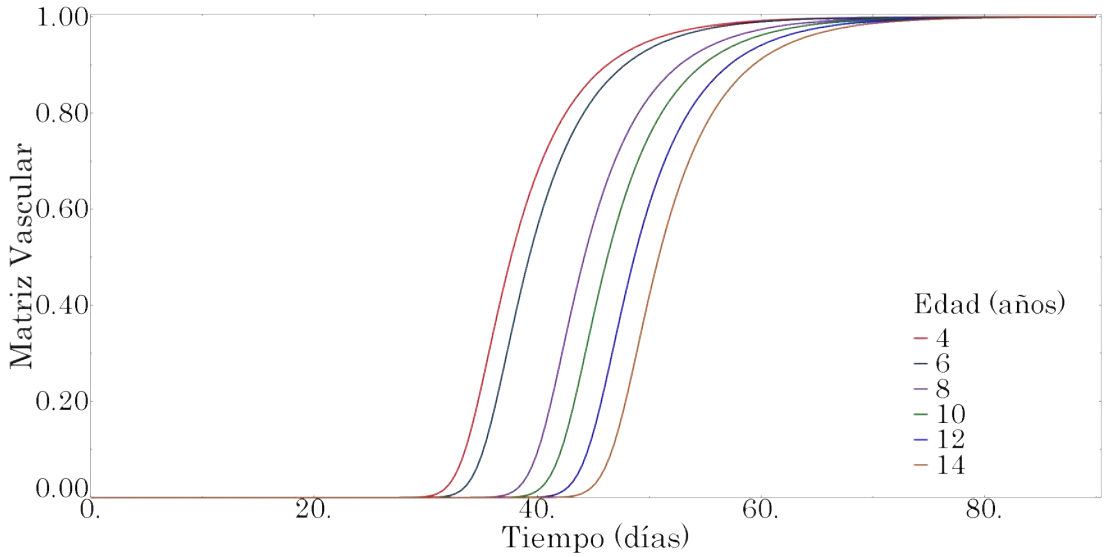

Figura 5.4: Revascularización en el punto B. Las curvas sigmoideas son paralelas y convergen en el punto de revascularización total. Nótese que entre los 6 y 8 años se encuentra la mayor diferencia en tiempo de revascularización.

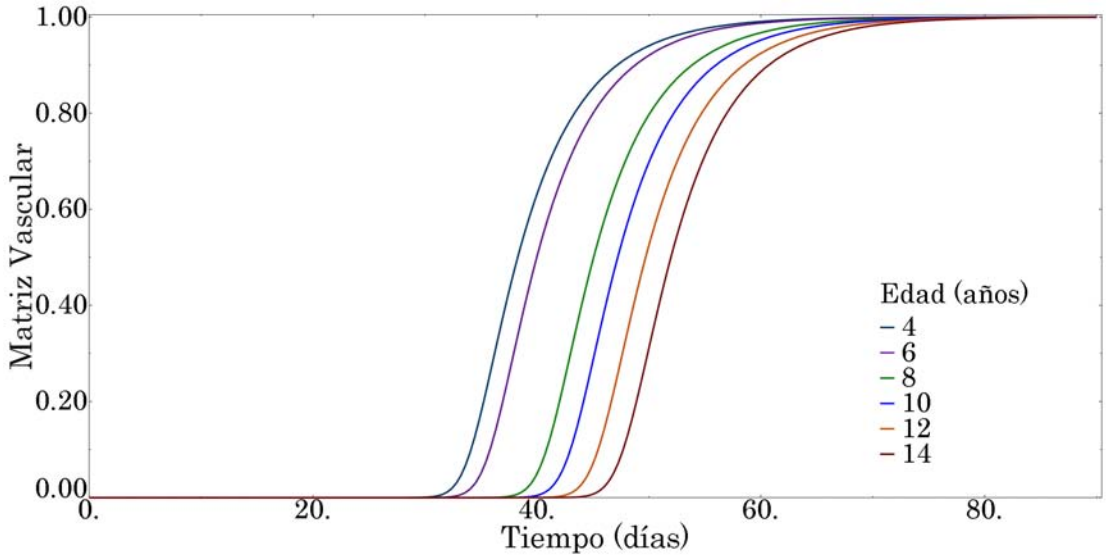

Figura 5.5: Revascularización en el punto C. Las curvas sigmoideas son paralelas y convergen en el punto de revascularización total. Nótese que entre los 6 y 8 años se encuentra la mayor diferencia en tiempo de revascularización.

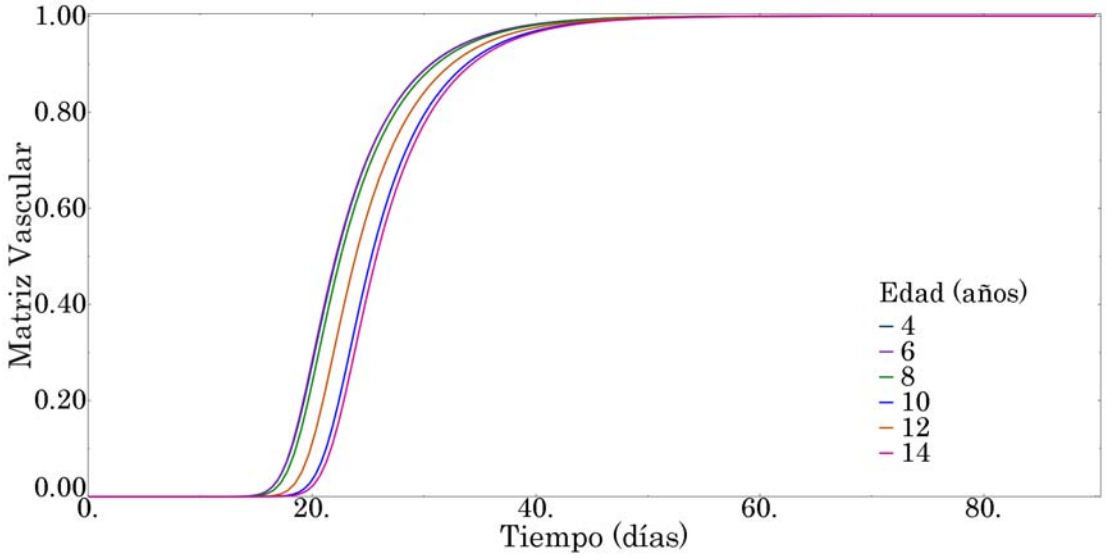

Figura 5.6: Revascularización en el punto M con factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular. El proceso de revascularización comienza más temprano, pero la velocidad a la que este ocurre disminuye (pendiente menos inclinada). En general, a mayor edad, más beneficioso el efecto del factor angiogénico en este punto. Sin embargo, la edad de 10 años se ve negativamente afectada en relación a los 8 y 6 años. El efecto en infantes de 4 años sería mucho más perjudicial en relación a los otros grupos.

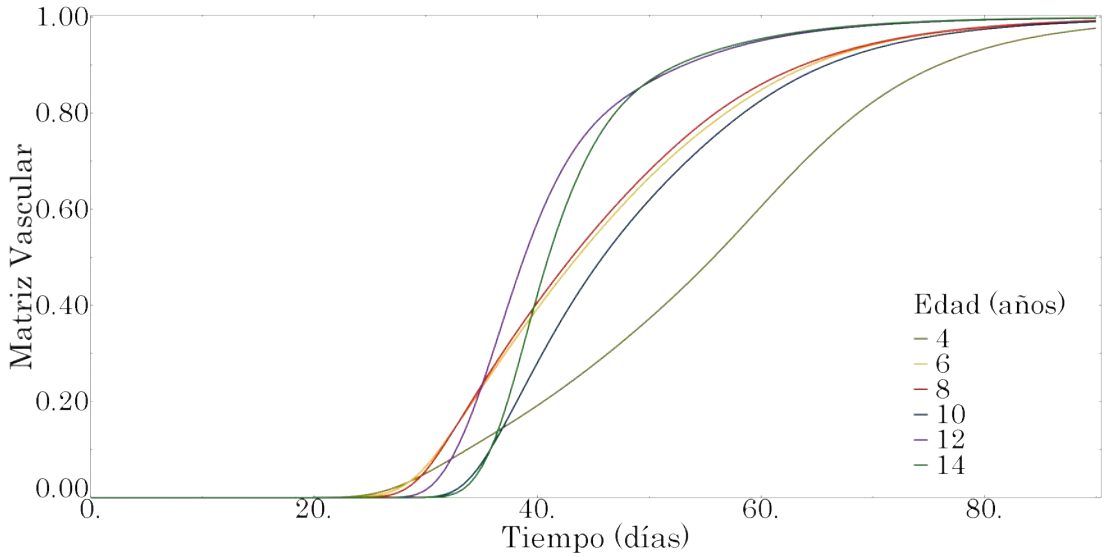

Figura 5.7: Revascularización en el punto A con factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular. El proceso de revascularización comienza más temprano, pero la velocidad a la que este ocurre disminuye (pendiente menos inclinada). En general, a mayor edad, más beneficioso el efecto del factor angiogénico en este punto. Sin embargo, la edad de 10 años se ve negativamente afectada en relación a los 8 y 6 años. El efecto en infantes de 4 años sería mucho más perjudicial en relación a los otros grupos.

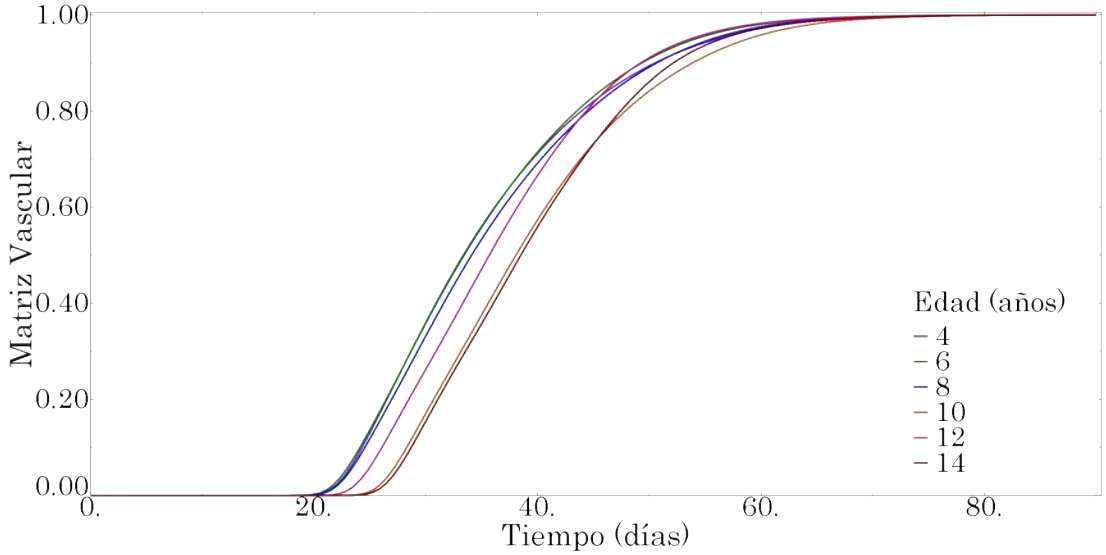

Figura 5.8: Revascularización en el punto B con factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular. El proceso de revascularización comienza más temprano, pero la velocidad a la que este ocurre disminuye (pendiente menos inclinada). A los 6 y 12 años está técnica causaría tiempos de revascularización total similares y menores a los otros grupos de edad. La edad de 10 años resulta menos favorecida. Este resultado muestra que los futuros enfoques no siempre son intuitivos.

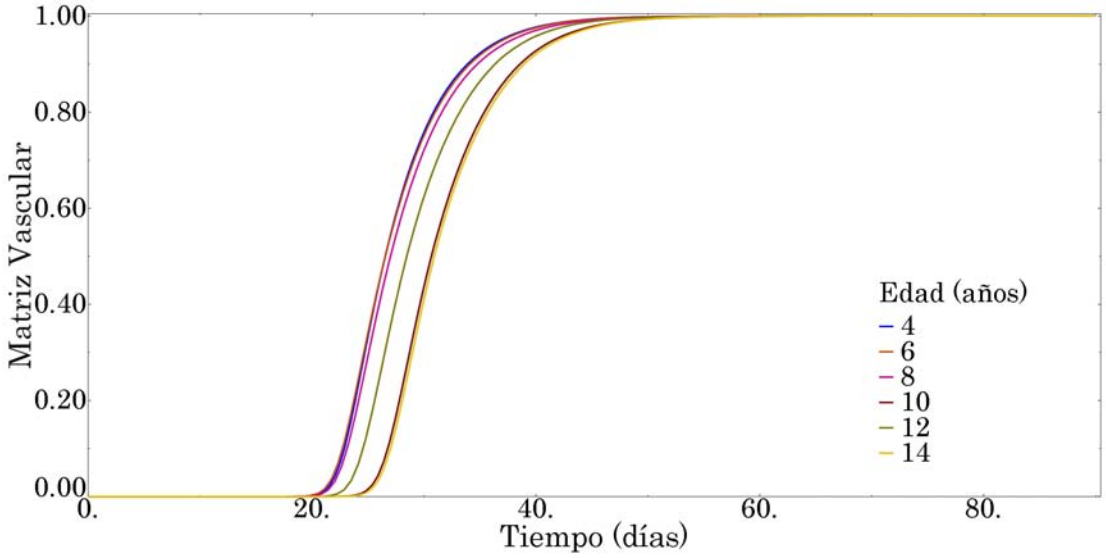

Figura 5.9: Revascularización en el punto C con factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular. El proceso de revascularización comienza más temprano, pero la velocidad a la que este ocurre disminuye (pendiente menos inclinada). En general, a mayor edad, más beneficioso el efecto del factor angiogénico en este punto. Sin embargo, la edad de 10 años se ve negativamente afectada en relación a los 8 y 6 años. El efecto en infantes de 4 años sería mucho más perjudicial en relación a los otros grupos.

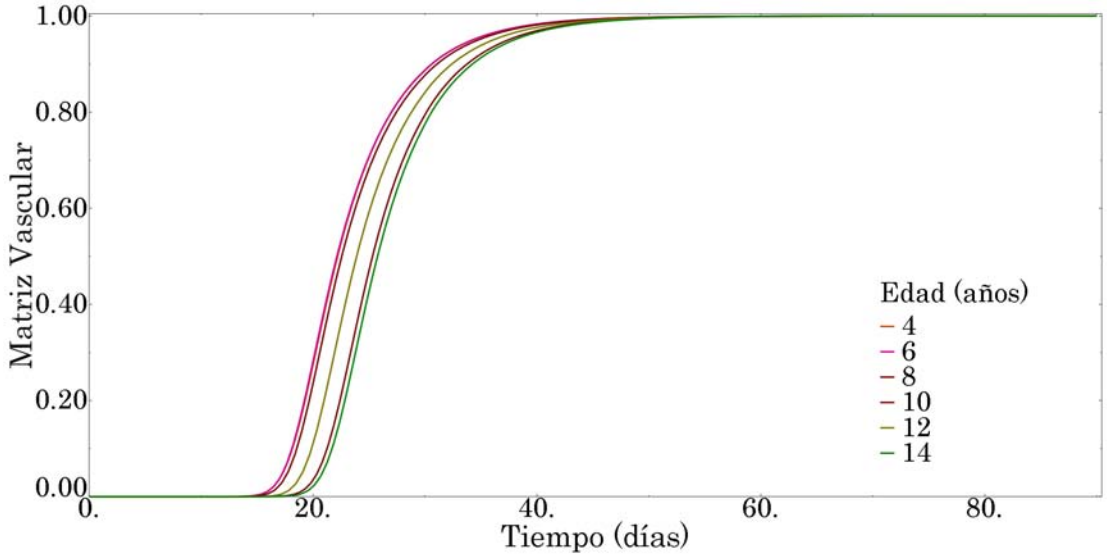

Figura 5.10: Revascularización en el punto M con factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular. El proceso de revascularización comienza más temprano, pero la velocidad a la que este ocurre disminuye (pendiente menos inclinada). En general, a mayor edad, más beneficioso el efecto del factor angiogénico en este punto. Sin embargo, la edad de 10 años se ve negativamente afectada en relación a los 8 y 6 años. El efecto en infantes de 4 años sería mucho más perjudicial en relación a los otros grupos.

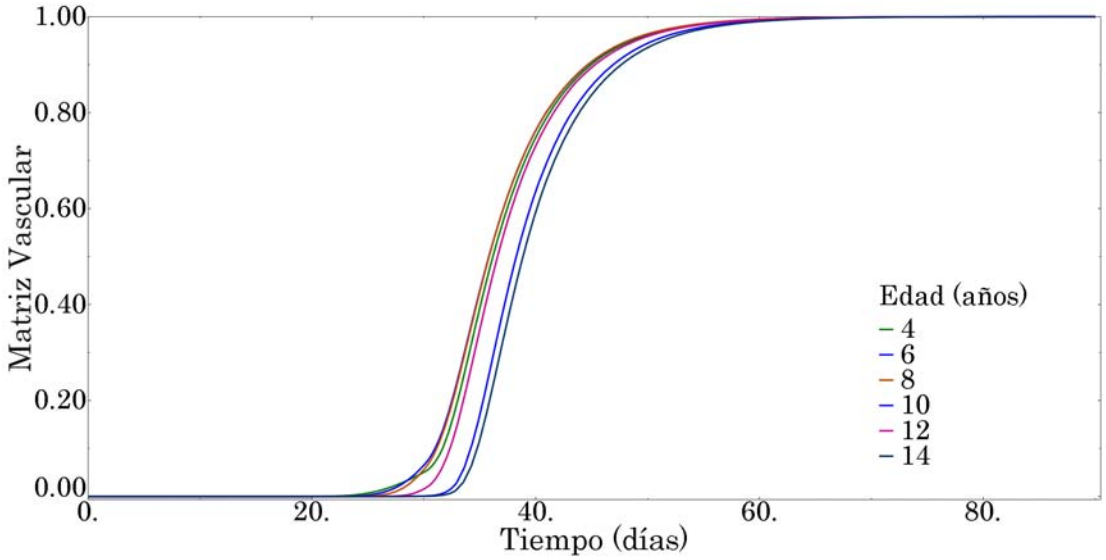

Figura 5.11: Revascularización en el punto A con factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular. El proceso de revascularización comienza más temprano, pero la velocidad a la que este ocurre disminuye (pendiente menos inclinada). En general, a mayor edad, más beneficioso el efecto del factor angiogénico en este punto. Sin embargo, la edad de 10 años se ve negativamente afectada en relación a los 8 y 6 años. El efecto en infantes de 4 años sería mucho más perjudicial en relación a los otros grupos.

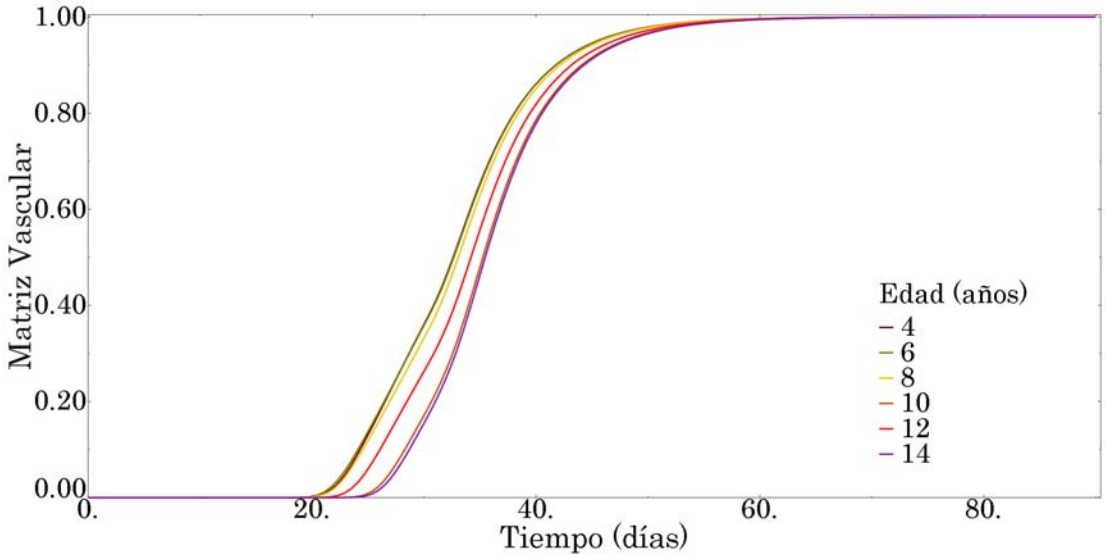

Figura 5.12: Revascularización en el punto B con factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular. El proceso de revascularización comienza más temprano, pero la velocidad a la que este ocurre disminuye (pendiente menos inclinada). A los 6 y 12 años está técnica causaría tiempos de revascularización total similares y menores a los otros grupos de edad. La edad de 10 años resulta menos favorecida. Este resultado muestra que los futuros enfoques no siempre son intuitivos.

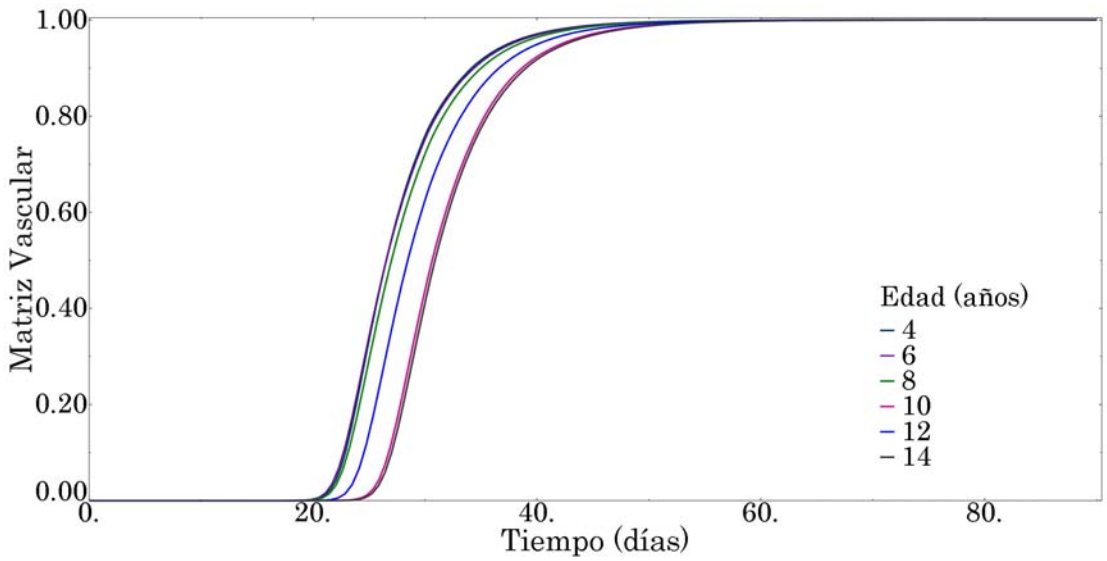

Figura 5.13: Revascularización en el punto C con factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular. El proceso de revascularización comienza más temprano, pero la velocidad a la que este ocurre disminuye (pendiente menos inclinada). En general, a mayor edad, más beneficioso el efecto del factor angiogénico en este punto. Sin embargo, la edad de 10 años se ve negativamente afectada en relación a los 8 y 6 años. El efecto en infantes de 4 años sería mucho más perjudicial en relación a los otros grupos.

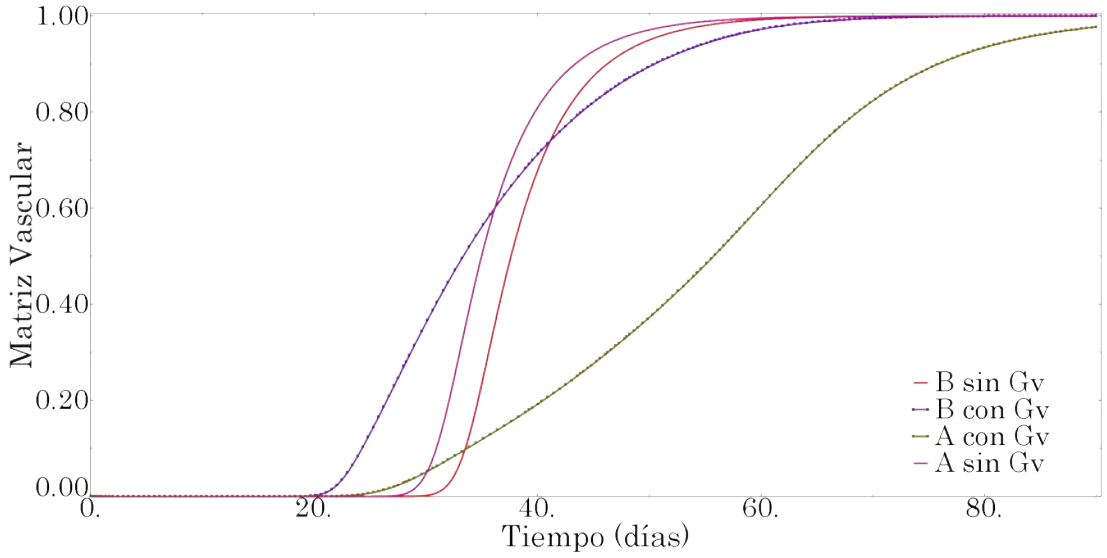

Figura 5.14: Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 4 años.Este tipo de intervención sería perjudicial a esta edad.

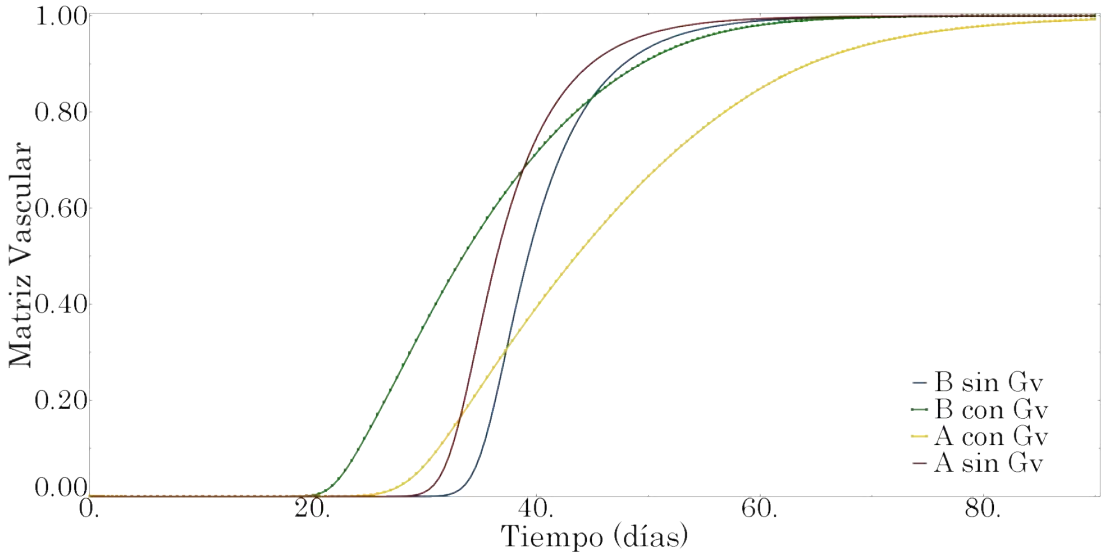

Figura 5.15: Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 6 años.

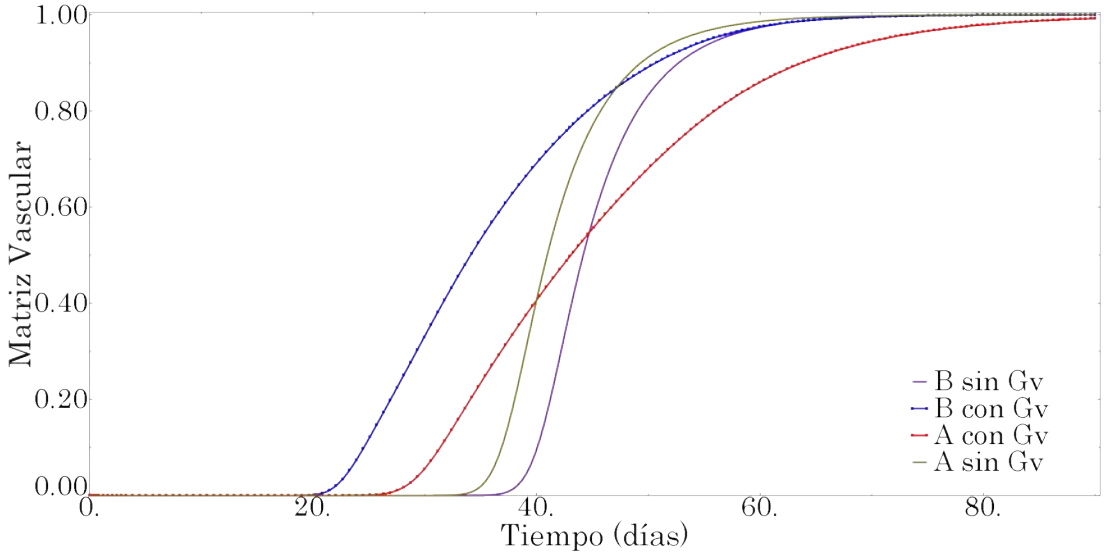

Figura 5.16: Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 8 años.

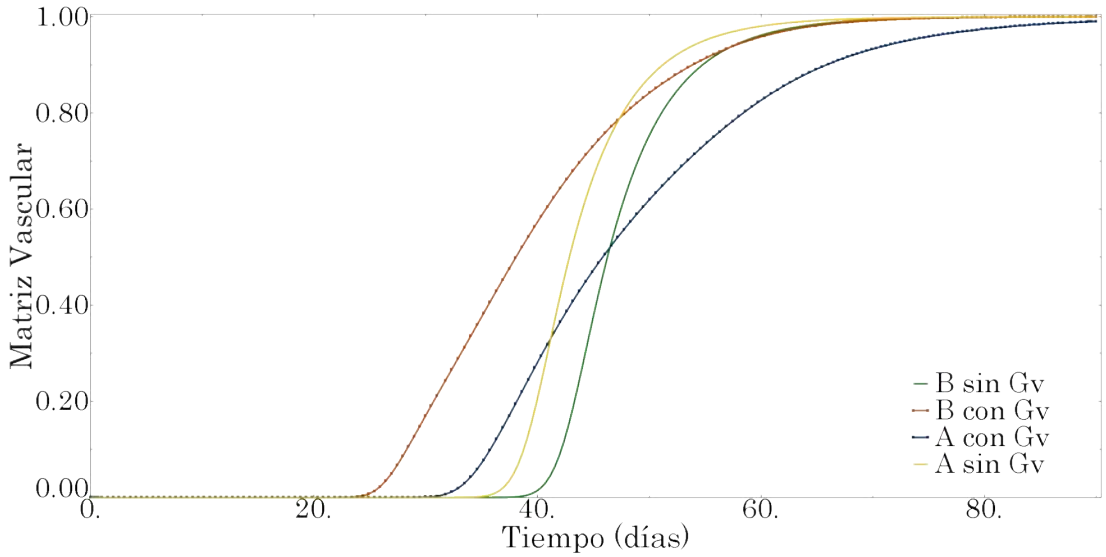

Figura 5.17: Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 10 años.

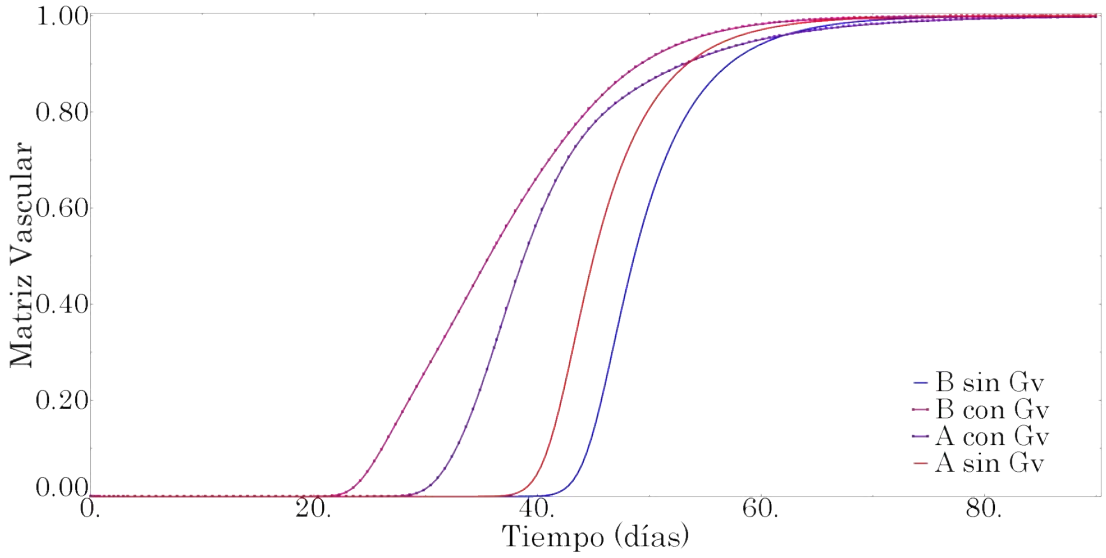

Figura 5.18: Efecto de la emisión de factor angiogénico en la interfaz SOC - Cartílago articular a la edad de 12 años. A partir de esta edad, la intervención exhibe claramente sus ventajas terapéuticas

Apéndice A

Parámetros de simulación

A.1. Edades

Para la simulación se utilizaron geometrías correspondientes el tamaño de fémur de niños de 4, 6, 8, 10, 12 y 14 años de edad. Los valores de longitud se estimaron con la ecuación A.1[95] para los niños menores a 8 años.

$$y = -0{,}0734x^2 + 3{,}1011x + 11{,}299 \tag{A.1}$$

Para los niños de de 8 años en adelante los datos se tomaron de la Tabla del CDC (Center for Disease Control and Prevention) [96], para niños ubicados en el percentil 50, es decir, niños con condiciones normales de estatura y peso.

Fuente	Edad	Longitud del fémur
Ecuación	4	22.5
	6	27.3
CDC	8	30.6
	10	33.5
	12	37.1
	14	40.6

Cuadro A.1: Tamaños del fémur proximal en infantes.

Referencias

[1] M. Szendrói, ed., *Orthopedics*. Budapest: Semmelweis Publisher, 2008.

[2] F. Shapiro, "Legg-Calve-Perthes Disease," in *Pediatric Orthopedic Deformities*, vol. 38, ch. 4, pp. 272–375, June 2001.

[3] M. I. Acosta, M. J. Cañizá, C. A. Grela, and E. M. Araujo, "Sindrome de legg calve perthes," *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, vol. 169, pp. 10–14, 2007.

[4] J. Henner, F. Chotel, V. Cunin, and J. Bérard, "Recurrent Legg-Perthes-Calvé disease," *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*, vol. 96, pp. 480–4, June 2010.

[5] Y. Assouline-dayan, C. Chang, A. Greenspan, Y. Shoenfeld, and M. E. Gershwin, "Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 32, no. 2, pp. 94–124, 2002.

[6] H. Eijer, "Towards a better understanding of the aetiology of Legg-Calvé-Perthes' disease: acetabular retroversion may cause abnormal loading of dorsal femoral head-neck junction with restricted blood supply to the femoral epiphysis.," *Medical hypotheses*, vol. 68, pp. 995–7, Jan. 2007.

[7] H. K. W. Kim and J. A. Herring, "Pathophysiology, classifications, and natural history of Perthes disease.," *The Orthopedic clinics of North America*, vol. 42, pp. 285–95, v, July 2011.

[8] F. Shapiro, "Skeletal dysplasias.," in *Pediatric Orthopedic Deformities*, vol. 295, ch. 9, pp. 733–871, Elsevier, Sept. 2001.

[9] S. Martínez-Álvarez, D. Azorín, T. Epeldegui, and F. Forriol, "Necrosis avascular de la cabeza femoral : estudio experimental en corderos Avascular necrosis of the femoral head : experimental study in lambs," *Trauma Fund MAPFRE*, vol. 22, no. 3, pp. 188–196, 2011.

[10] O. O. Aruwajoye, M. K. Patel, M. R. Allen, D. B. Burr, P. B. Aswath, and H. K. W. Kim, "Microcrack density and nanomechanical properties in the subchondral region of the immature piglet femoral head following ischemic osteonecrosis.," *Bone*, Aug. 2012.

[11] A. M. Alpaslan, M. C. Aksoy, and M. Yazici, "Interruption of the blood supply of femoral head : an experimental study on the pathogenesis of Legg-Calve-Perthes Disease," *Arch Orthop Trauma Surg*, pp. 485–491, 2007.

[12] J. H. Boss, I. Misselevich, J. Bejar, D. Norman, C. Zinman, and D. N. Reis, "Experimentally gained insight ï¿½ based proposal apropos the treatment of osteonecrosis of the femoral head," *Medical hypotheses*, vol. 62, pp. 958–965, 2004.

[13] J. Bejar and J. H. Boss, "Vasculature deprivation-induced osteonecrosis of ratsï¿½ femoral heads associated with the formation of deep surface depressions," *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, vol. 16, pp. 95–102, Feb. 2006.

[14] J. Bejar, E. Peled, and J. H. Boss, "Vasculature deprivation ï¿½ induced osteonecrosis of the rat femoral head as a model for therapeutic trials," *Theoretical Biology and Medical Modelling*, vol. 2, no. 24, 2005.

[15] J. Chell and S. Dhar, "Perthes disease," *Surgery (Oxford)*, vol. 22, pp. 18–20, Apr. 2004.

[16] T.-J. Cho, S. H. Lee, I. H. Choi, C. Y. Chung, W. J. Yoo, and S. J. Kim, "Femoral head deformity in Catterall groups III and IV Legg-Calvé-Perthes disease: magnetic resonance image analysis in coronal and sagittal planes," *Journal of pediatric orthopedics*, vol. 22, no. 5, pp. 601–6, 2002.

[17] M. E. Domzalski, M. Inan, J. T. Guille, J. Glutting, and S. J. Kumar, "The proximal femoral growth plate in Perthes disease.," *Clinical orthopaedics and related research*, vol. 458, pp. 150–8, May 2007.

[18] N. Egund and H. Wingstrand, "Legg-Calvé-Perthes Disease : Imaging with MR," *Radiology*, vol. 179, pp. 89–92, 1991.

[19] A. S. Doria, F. G. Cunha, M. Modena, R. Maciel, L. J. Molnar, C. Luzo, R. Moineddin, and R. Guarniero, "Legg-Calvé-Perthes disease : multipositional power Doppler sonography of the proximal femoral vascularity," *Pediatric Radiology*, vol. 38, pp. 392–402, 2008.

[20] B. Westhoff, A. Petermann, M. a. Hirsch, R. Willers, and R. Krauspe, "Computerized gait analysis in Legg Calvé Perthes disease–analysis of the frontal plane," *Gait & posture*, vol. 24, pp. 196–202, Oct. 2006.

[21] B. Westhoff, F. Martiny, a. Reith, R. Willers, and R. Krauspe, "Computerized gait analysis in Legg-Calvé-Perthes disease–analysis of the sagittal plane.," *Gait & posture*, vol. 35, pp. 541–6, May 2012.

[22] H. K. W. Kim, H. Bian, J. Aya-ay, A. Garces, E. F. Morgan, and S. R. Gilbert, "Hypoxia and HIF-1α expression in the epiphyseal cartilage following ischemic injury to the immature femoral head.pdf," *Bone*, vol. 45, pp. 280–88, 2009.

[23] H. S. Boyd, S. D. Ulrich, T. M. Seyler, G. a. Marulanda, and M. a. Mont, "Resurfacing for Perthes disease: an alternative to standard hip arthroplasty.," *Clinical orthopaedics and related research*, vol. 465, pp. 80–5, Dec. 2007.

[24] D. E. Griffiths, K. Acton, and J. B. Hull, "Hip Resurfacing with Preservation of Femoral Head Blood," *Surgeon*, vol. 6, no. 2, pp. 115–119, 2008.

[25] J.-H. Chang, K. N. Kuo, and S.-C. Huang, "Outcomes in Advanced Legg-Calvé-Perthes Disease Treated With the Staheli Procedure," *The Journal of surgical research*, vol. 6, pp. 1–6, Oct. 2010.

[26] M. E. Domzalski, J. Glutting, J. R. Bowen, and A. G. Littleton, "Lateral acetabular growth stimulation following a labral support procedure in Legg-Calve-Perthes disease.," *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, vol. 88, pp. 1458–66, July 2006.

[27] A. Grzegorzewski, J. R. Bowen, J. T. Guille, and J. Glutting, "Treatment of the collapsed femoral head by containment in Legg-Calve-Perthes disease," *Journal of pediatric orthopedics*, vol. 23, no. 1, pp. 15–19, 2003.

[28] J. T. Bennett, R. T. Mazurek, and J. D. Cash, "Chiari's Osteotomy in the Treatment of Perthes' Disease," *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, vol. 73-B, no. 2, pp. 225–8, 1991.

[29] J. Chell and S. Dhar, "Perthes disease," *Surgery (Oxford)*, vol. 25, pp. 181–183, Jan. 2007.

[30] E. Gent, P. Antapur, R. L. Mehta, V. M. Sudheer, and N. M. P. Clarke, "Predicting the outcome of Legg-Calve-Perthes' disease in children under 6 years old.," *Journal of children's orthopaedics*, vol. 1, pp. 27–32, Mar. 2007.

[31] J. Hausdorf, A. Lutz, S. Mayer-Wagner, C. Birkenmaier, V. Jansson, and M. Maier, "Shock wave therapy for femoral head necrosis ï¿½ Pressure measurements inside the femoral head," *Journal of Biomechanics*, vol. 43, no. 11, pp. 2065–2069, 2010.

[32] S. J. Shefelbine, *Mechanical Regulation of Bone Growth Fronts and Growth Plates*. PhD thesis, Stanford University, 2002.

[33] I. Villemure and I. a. F. Stokes, "Growth plate mechanics and mechanobiology. A survey of present understanding.," *Journal of biomechanics*, vol. 42, pp. 1793–803, Aug. 2009.

[34] B. K. Hall, "Initiating Skeletal Growth," in *Bones and Cartilage*, ch. 30, pp. 385–394, Elsevier, 2005.

[35] B. K. Hall, "Long Bone Growth : A Case of Crying Wolff ?," in *Bones and Cartilage*, ch. 32, pp. 409–415, Elsevier, 2005.

[36] B. Ytrehus, C. S. Carlson, and S. Ekman, "Etiology and pathogenesis of osteochondrosis.," *Veterinary pathology*, vol. 44, pp. 429–48, July 2007.

[37] F. Rauch, "Bone growth in length and width: the Yin and Yang of bone stability.," *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, vol. 5, no. 3, pp. 194–201, 2005.

[38] J. Milton, "Skeletal Development and Ageing," in *Developmental Juvenile Osteology*, no. 1990, ch. 2, pp. 4–17, 1991.

[39] K. Bognadov, "Bone," in *Biology in Physics*, ch. 7, pp. 151–167, Elsevier Academic Press, 2000.

[40] B. St.-Jacques and J. A. Helms, "Prenatal Bone Development," in *Pediatric Bone*, ch. 3, pp. 77–117, Elsevier Science, 2002.

[41] F. Shapiro, "Epiphyseal Disorders of the Knee," in *Pediatric Orthopedic Deformities*, no. 3, ch. 6, pp. 462–516, 2004.

[42] D. R. Patel and T. L. Nelson, "Sports injuries in adolescents," *Adolescent Medicine*, vol. 84, pp. 983–1007,, July 2000.

[43] S. J. Anderson, "Sports injuries.," *Current problems in pediatric and adolescent health care*, vol. 35, pp. 110–64, Apr. 2005.

[44] N. M. Blitz and J. H. Yu, "Freiberg's infraction in identical twins: a case report," *The Journal of foot and ankle surgery : official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, vol. 44, no. 3, pp. 218–21, 2005.

[45] B. K. Hall, "Form, Polarity and Long-Bone Growth," in *Bones and Cartilage*, vol. 51, ch. 31, pp. 395–408, Elsevier, Oct. 2005.

[46] S. J. Shefelbine and D. R. Carter, "Mechanobiological predictions of femoral anteversion in cerebral palsy.," *Annals of biomedical engineering*, vol. 32, pp. 297–305, Feb. 2004.

[47] M. E. Levenston and D. R. Carter, "An energy dissipation-based model for damage stimulated bone adaptation.," *Journal of biomechanics*, vol. 31, pp. 579–586, July 1998.

[48] M. C. H. van der Meulen and R. Huiskes, "Why mechanobiology? A survey article.," *Journal of biomechanics*, vol. 35, pp. 401–14, Apr. 2002.

[49] I. A. F. Stokes, K. C. Clark, C. E. Farnum, and D. D. Aronsson, "Alterations in the growth plate associated with growth modulation by sustained compression or distraction.," *Bone*, vol. 41, pp. 197–205, Aug. 2007.

[50] D. R. Carter, M. C. Van Der Meulen, and G. S. Beaupré, "Mechanical factors in bone growth and development.," *Bone*, vol. 18, pp. 5S–10S, Jan. 1996.

[51] C. J. Hernandez, G. S. Beaupré, T. S. Keller, and D. R. Carter, "The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus," *Bone*, vol. 29, pp. 74–8, July 2001.

[52] A. L. Lerner, J. L. Kuhn, and S. J. Hollister, "Are regional variations in bone growth related to mechanical stress and strain parameters?," *Journal of biomechanics*, vol. 31, pp. 327–35, Apr. 1998.

[53] N. S. Landínez, J. C. Vanegas, and D. A. Garzón, "Modelado matemático del comportamiento mecánico de un fragmento de cartílago articular," *Dyna*, vol. 76, no. 157, pp. 133 – 144, 2009.

[54] D. A. Garzón-alvarado, M. L. Peinado Cortés, and R. P. Cárdenas Sandoval, "A mathematical model of epiphyseal development : hypothesis on the cartilage canals growth," *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, vol. 13, no. 6, pp. 765–772, 2010.

[55] X. Liu, *Application of Mechano-Regulatory Tissue Differentiation Theory in Tendon Attachment Scaffold Design - A Finite Element Study.* PhD thesis, University of Notre Dame, 2006.

[56] N. J. Giori, L. Ryd, and D. R. Carter, "Mechanical Influences on Tissue Differentiation at Bone-Cement Interfaces," *the journal of arthoplasty*, vol. 10, no. 4, pp. 514–522, 1995.

[57] A. Bailón-Plaza and M. C. H. van der Meulen, "Beneficial effects of moderate , early loading and adverse effects of delayed or excessive loading on bone healing," *Journal of biomechanics*, vol. 36, pp. 1069–1077, 2003.

[58] A. Bailón-Plaza and M. C. H. van der Meulen, "A mathematical framework to study the effects of growth factor influences on fracture healing.," *Journal of theoretical biology*, vol. 212, pp. 191–209, Sept. 2001.

[59] G. S. Beaupre, S. S. Stevens, and D. R. Carter, "Mechanobiology in the development , maintenance , and degeneration of articular cartilage," *Journal of Rehabilitation Research and Development*, vol. 37, no. 2, pp. 145–151, 2000.

[60] D. P. Byrne, D. Lacroix, J. A. Planell, D. J. Kelly, and P. J. Prendergast, "Simulation of tissue differentiation in a scaffold as a function of porosity , Young 's modulus and dissolution rate : Application of mechanobiological models in tissue engineering," *Biomaterials*, vol. 28, pp. 5544–5554, 2007.

[61] J. Britton, L. Walsh, and P. Prendergast, "Mechanical simulation of muscle loading on the proximal femur: analysis of cemented femoral component migration with and without muscle loading," *Clinical Biomechanics*, vol. 18, pp. 637–646, Aug. 2003.

[62] T. D. Brown and A. Ferguson, "The Development of a Computational Stress Analysis of the Femoral Head," *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, vol. 60, no. 5, pp. 619–629, 1978.

[63] T. San Antonio, M. Ciaccia, C. Müller-Karger, and E. Casanova, "Orientation of orthotropic material properties in a femur FE model: a method based on the principal stresses directions.," *Medical engineering & physics*, vol. 34, pp. 914–9, Sept. 2012.

[64] A. S. Greenwald and D. W. Haynes, "Weight-Bearing Areas in the Human Hip Joint," *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, vol. 1, no. 1, pp. 157–163, 1972.

[65] M. Viceconti, M. Ansaloni, M. Baleani, and A. Toni, "Letter to the Editor: The muscle standardised femur," *Journal of biomechanics*, vol. 36, pp. 145–146, 2003.

[66] A. Ramos and J. A. Simões, "Tetrahedral versus hexahedral finite elements in numerical modelling of the proximal femur," *Medical engineering & physics*, vol. 28, pp. 916–24, Nov. 2006.

[67] C. R. Jacobs, M. E. Levenston, G. S. Beaupré, J. C. Sirno, and D. R. Carter, "Numerical Instabilities in Bone Remodeling Simulations: The Advantages of a Node-Based Finite Element Approach," *Journal of biomechanics*, vol. 28, no. 4, pp. 449–459, 1995.

[68] R. Huiskes and R. Boeklagen, "The Application of Numerical Shape Optimization to Artificial Joint Design.pdf," *Computer Methods in Bioengineering*, vol. 9, pp. 185–197, 1988.

[69] M. O. Heller, G. Bergmann, J.-P. Kassi, L. Claes, N. P. Haas, and G. N. Duda, "Determination of muscle loading at the hip joint for use in pre-clinical testing," *Journal of biomechanics*, vol. 38, pp. 1155–63, May 2005.

[70] E. Alsberg, K. W. Anderson, A. Albeiruti, J. a. Rowley, and D. J. Mooney, "Engineering growing tissues.," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, pp. 12025–30, Sept. 2002.

[71] F. Bronner, M. C. Farach-Carson, and H. I. Roach, eds., *Bone and Development*. London: Springer, 2010.

[72] J. E. Aubin and J. N. M. Heersche, "Bone Cell Biology: Osteoblasts, Osteocytes, and Osteoclasts," in *Pediatric Bone*, ch. 2, pp. 43–75, Elsevier Science, 2002.

[73] R. B. Martin, "Targeted bone remodeling involves BMU steering as well as activation," *Bone*, vol. 40, pp. 1574–80, June 2007.

[74] J. Wolff, "Das Gesetz der Transformation der Knochen," 1982.

[75] M. L. K. Tate, *Multiscale Computational Engineering of Bones: State-of-the-art and Insights for the future*, ch. 10, pp. 141–160. Springer-Verlag, 2007.

[76] D. R. Carter and G. S. Beupr, *A Continuum Model Aproach for Mechanically Regulated Remodeling*, ch. 6, pp. 140–149. Cambridge University Press, 2001.

[77] J. C. van der Linden, H. Weinans, and J. A. Verhaar, *Computer Simulations of Cancellous Bone Remodeling*, ch. 17, pp. 249–261. Humana Press, 2004.

[78] G. Chen, M. Schuetz, and M. Pearcy, *Mechanobiology of Bone Development and Computational Simulations*, ch. 17, pp. 279–295. Springer-Verlag, 2010.

[79] B. Mikic and D. R. Carter, "Bone strain gage data and theoretical models of functional adaptation," vol. 28, no. 4, pp. 465–469, 1995.

[80] R. F. M. van Oers, R. Ruimerman, E. Tanck, P. A. J. Hilbers, and R. Huiskes, "A unified theory for osteonal and hemi-osteonal remodeling.," *Bone*, vol. 42, pp. 250–9, Feb. 2008.

[81] L. Geris, A. Gerisch, J. V. Sloten, R. Weiner, and H. Van Oosterwyck, "Angiogenesis in bone fracture healing : A bioregulatory model," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 251, pp. 137–158, 2008.

[82] L. Olsen, J. A. Sherratt, P. K. Maini, and F. Arnold, "A mathematical model for the capillary endothelial cell-extracellular matrix interactions in wound-healing angiogenesis," *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology*, vol. 14, pp. 261–281, 1997.

[83] V. Peiffer, A. Gerisch, D. Vandepitte, H. Van Oosterwyck, and L. Geris, "A hybrid bioregulatory model of angiogenesis during bone fracture healing.," *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, vol. 10, pp. 383–395, Sept. 2011.

[84] A. R. A. Anderson and M. A. J. Chaplain, "Continuous and Discrete Mathematical Models of Tumor-induced Angiogenesis," *Bulletin of Mathematica Biology*, vol. 60, pp. 857–900, 1998.

[85] H. Isaksson, C. C. van Donkelaar, R. Huiskes, and K. Ito, "A mechano-regulatory bone-healing model incorporating cell-phenotype specific activity," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 252, pp. 230–246, 2008.

[86] P. J. Prendergast, Huiskes, Rik, and K. Soballe, "Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces," *Journal of Biomechanics*, vol. 30, no. 6, pp. 539–548, 1997.

[87] M. M. Juszczyk, L. Cristofolini, and M. Viceconti, "The human proximal femur behaves linearly elastic up to failure under physiological loading conditions.," *Journal of biomechanics*, vol. 44, pp. 2259–66, Aug. 2011.

[88] A. Nazarian, J. Muller, D. Zurakowski, R. Müller, and B. D. Snyder, "Densitometric, morphometric and mechanical distributions in the human proximal femur," *Journal of biomechanics*, vol. 40, pp. 2573–9, Jan. 2007.

[89] M. J. Gómez-Benito, P. Moreo, M. a. Pérez, O. Paseta, J. M. García-Aznar, C. Barrios, and M. Doblaré, "A damage model for the growth plate: application to the prediction of slipped capital epiphysis.," *Journal of biomechanics*, vol. 40, pp. 3305–13, Jan. 2007.

[90] K. D. Hankenson, M. Dishowitz, C. Gray, and M. Schenker, "Angiogenesis in bone regeneration," *Injury*, vol. 42, no. 6, pp. 556–561, 2011.

[91] R. A. D. Carano and E. H. Filvaroff, "Angiogenesis and bone repair," *Drug Discovery Today*, vol. 8, no. 21, pp. 980–989, 2003.

[92] W. Götz, C. Reichert, L. Canullo, A. Jäger, and F. Heinemann, "Coupling of osteogenesis and angiogenesis in bone substitute healing ï¿½ A brief overview," *Annals of Anatomy*, vol. 194, no. 2, pp. 171–173, 2012.

[93] J. M. Kanczler and R. O. C. Oreffo, "Osteogenesis and Angiogenesis : the Potential for Engineering Bone," *European Cells and Materials*, vol. 15, pp. 100–114, 2008.

[94] D. Kuzmin and S. Turek, "Flux Correction Tools for Finite Elements," *Journal of Computational Physics*, vol. 175, pp. 525–558, Jan. 2002.

[95] K. HHN and L. YH, "Standard growth of lower extremities in children and adolescents in hong kong,"

[96] C. for Disease Control and Prevention, "Anthropometric reference data for children and adults: United states, 2007-2010," pp. 2013–1602, 2012.