

El cartílago de crecimiento: biología y biomecánica del desarrollo

F. Shapiro^a y F. Forriol^b

^aOrthopaedic Research Laboratory. Department of Orthopaedic Surgery. Children's Hospital Boston. Harvard Medical School. Boston. MA. EE.UU.

^bLaboratorio de Ortopedia Experimental. Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Universidad de Navarra. Pamplona.

Introducción. El crecimiento óseo precisa de una intensa actividad anabólica que se centra, sobre todo, en la síntesis proteica. Cualquier alteración que afecte a la multiplicación celular y su diferenciación, la síntesis del colágeno o la formación de proteoglicanos puede producir un cambio patológico.

Revisión de la bibliografía. Los autores han llevado a cabo una profunda revisión bibliográfica referente al cartílago de crecimiento.

Conclusiones. Las hormonas actúan según diferentes patrones sobre el desarrollo esquelético, cambiando el grosor de las fisis y el índice y magnitud de su crecimiento. Hay factores locales en y alrededor de las epífisis unidos a los factores sistémicos (hormona de crecimiento, hormona tiroidea, estrógenos y andrógenos, glucocorticoides y vitamina D) que influyen sobre la función fisaria, sin olvidar que la modificación de los factores mecánicos puede producir importantes alteraciones en la magnitud del crecimiento y en su orientación.

Palabras clave: cartílago crecimiento, hormonas, factores de crecimiento, biomecánica.

Growth cartilage: developmental biology and biomechanics

Introduction. Bone growth requires intense anabolic activity centering mainly on protein synthesis. Any disturbance affecting cell multiplication and differentiation, collagen synthesis, or proteoglycan formation can produce a pathologic disorder.

Literature review. The literature on the growth cartilage has been reviewed in depth.

Conclusions. Hormones act in different ways on skeletal development, changing the thickness of the growth cartilage and the index and magnitude of growth. Local factors act in and around the growth cartilage, together with systemic factors (growth hormone, thyroid hormone, estrogens and androgens, glucocorticoids and vitamin D) that influence growth cartilage function. In addition, modifications in mechanical factors can produce important disturbances in the magnitude and direction of growth.

Key words: growth cartilage, hormones, growth factors, biomechanics.

Los seres vivos crecen desde el momento de la fecundación hasta que alcanzan la madurez, existiendo en el mundo animal una gran variedad de tamaños. Cada ser tiene el tamaño que precisa para conseguir el máximo rendimiento con el mínimo gasto energético. La función impone sus condiciones al tamaño; las aves muy corpulentas pierden la facultad de vuelo, mientras que los grandes mamíferos ma-

rinós alcanzan esas dimensiones por vivir en un medio acuático que los soporta. Sin olvidarnos del dimorfismo sexual, importante en el mundo animal, en la mayoría de los vertebrados el crecimiento de los machos es mayor que el de las hembras¹.

Durante el crecimiento, el tamaño de las diferentes porciones corporales varían en su relación; los brazos de un bebé son más cortos, en relación con el resto del cuerpo, que los brazos de un adulto, pues la velocidad de crecimiento es diferente en cada hueso en un mismo individuo. Así, las epífisis más cercanas a la articulación de la rodilla contribuyen más al crecimiento longitudinal del miembro inferior, mientras que las más alejadas del codo influyen, en mayor medida, en el crecimiento de la extremidad superior². Además, cada individuo lleva su propio ritmo de crecimiento, por lo que no siempre coinciden la edad cronológica con la edad biológica.

Correspondencia

F. Forriol.
Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología.
Clínica Universitaria.
Avda. Pío XII, 32.
31008 Pamplona. Navarra.
Correo electrónico: fforriol@unav.es

Recibido: septiembre de 2004.

Aceptado: septiembre de 2004.

El propósito de este artículo ha sido revisar la bibliografía referente al cartílago de crecimiento.

EL CRECIMIENTO

La fisis o cartílago de crecimiento es una extensión periférica del centro de osificación primario, que produce el crecimiento longitudinal de los huesos largos³ (fig. 1). En la fisis tiene lugar un proceso secuencial de proliferación celular, síntesis de matriz extracelular, hipertrofia celular, mineralización de la matriz, invasión vascular y, eventualmente, apoptosis donde el cartílago es reemplazado continuamente por hueso, aumentando así la longitud del mismo⁴. Simultáneamente, hay un crecimiento radial por la aposición directa de hueso por los osteoblastos en la superficie perióstica y reabsorción de osteoclastos en la superficie endóstica⁵.

Cuando el esqueleto se acerca a su madurez disminuyen el crecimiento longitudinal y la proliferación de los condrocitos. Durante la adolescencia se produce una epifisiodesis fisiológica que cierra el cartílago de crecimiento. Se forman pequeños puentes óseos entre el centro de osificación epifisario y la metáfisis, y al disminuir las células y progresar la invasión vascular metafisaria la fisis desaparece. Al terminar de crecer un hueso no es necesaria la desaparición del cartílago de crecimiento, bastaría con que éste estuviese inactivo, como ocurre en los peces, pero sería un punto de menor resistencia mecánica. Para evitar las solicitaciones a cizallamiento, muchos de los cartílagos de crecimiento presentan ondulaciones que en ciertos puntos puede presentar una inclinación de unos 60° en relación con el eje diafisario⁶.

Cada epífisis tiene su propio patrón de cierre que comienza antes en las chicas que en los chicos, tal vez por efecto de los estrógenos, en ambos sexos, que aceleran la sustitución de cartílago por tejido óseo. Los estrógenos pro-

mueven el envejecimiento programado de los condrocitos del cartílago de crecimiento más que acelerar la invasión vascular o la osificación⁴. Sin embargo, hay preguntas que no se han podido contestar si el cierre del cartílago es por efecto hormonal, ¿por qué cierran los cartílagos a diferentes edades con variaciones de un individuo a otro? y ¿por qué el agente que determina la osificación del cartílago de crecimiento no lo hace sobre el cartílago articular?^{7,8}.

ESTRUCTURA DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

El cartílago de crecimiento de un hueso largo se ha dividido en tres porciones^{3,9-11}: la fisis cartilaginosa, la metáfisis y la zona de Ranvier (figs. 2 y 3). La unidad funcional fisaria es una columna de condrocitos que atraviesa por diferentes situaciones, desde la proliferación, pasando por la hipertrofia hasta llegar a la apoptosis, la muerte programada de la célula, con los consiguientes cambios en el metabolismo celular¹²⁻¹⁵ y regulado por diferentes hormonas y factores de crecimiento¹⁶⁻¹⁸.

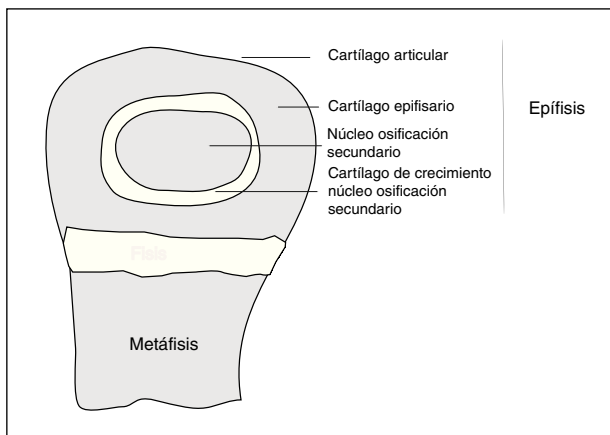


Figura 1. Esquema de la extremidad de un hueso largo en crecimiento.

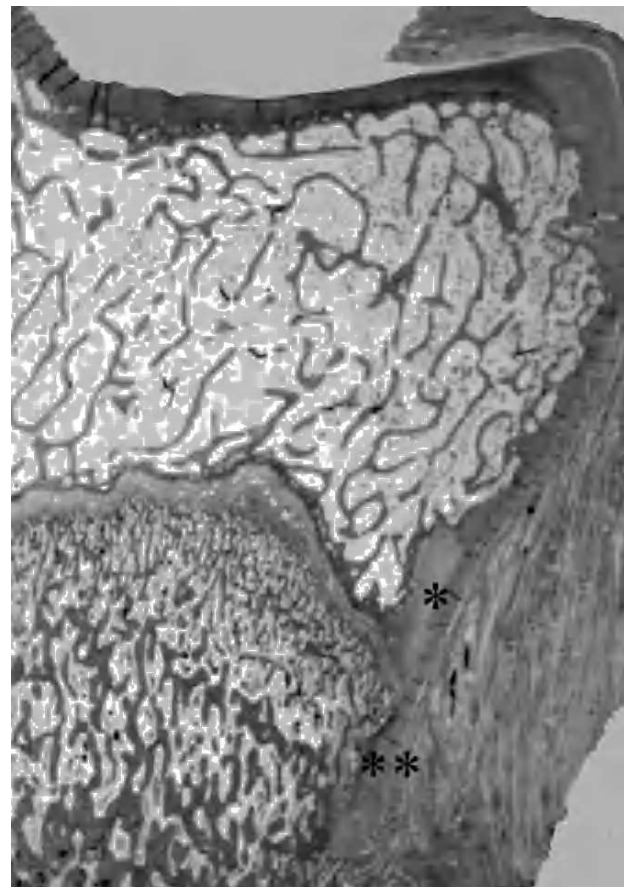


Figura 2. Nódulo de Ranvier (*) en la extremidad proximal de la tibia del cordero. Confluencia del cartílago de crecimiento y articular con la inserción perióstica (**). (Tricrómico de Masson, $\times 0,5$.)

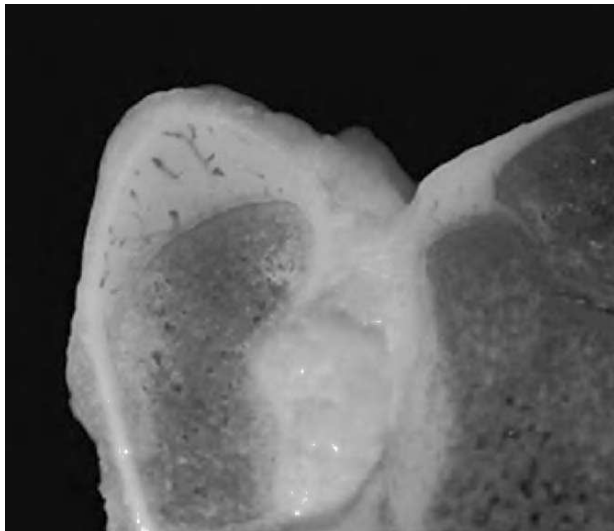


Figura 3. Imagen macroscópica de la unión del cartílago articular, cartílago de crecimiento y cartílago apofisario en la extremidad proximal del fémur del cordero de tres meses.

Microscópicamente, en el cartílago de crecimiento se distinguen cuatro capas, la zona de reserva, la zona proliferativa o en pila de monedas, la zona hipertrófica y la metafisaria. Funcionalmente, se consideran: 1) la zona germinativa, 2) la zona proliferativa con dos capas bien delimitadas, la superior y la baja, 3) la zona hipertrófica que en sus cuatro quintas partes superiores constituye la matriz no mineralizada y la parte inferior restante la matriz mineralizada, y 4) la metafisis. Estas dos últimas, la zona de matriz mineralizada y la metafisis constituyen la zona de calcificación provisional¹⁹. Robertson²⁰ distingue en la zona hipertrófica tres partes: una zona de maduración, otra de degeneración y la última de calcificación provisional (fig. 4).

Por su parte, Jee²¹ y Quacci et al²² consideran en el cartílago de crecimiento seis capas (reserva, proliferativa, de maduración, hipertrófica, degenerativa y de calcificación)

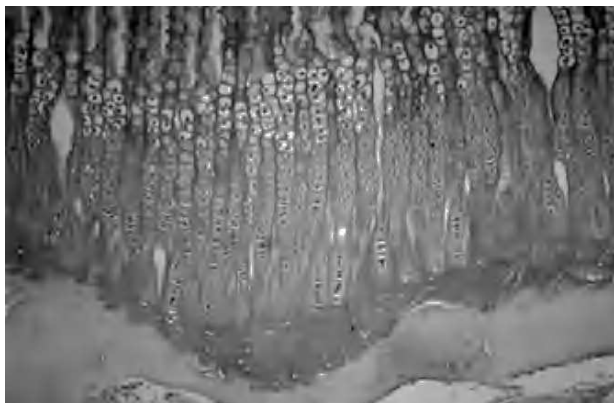


Figura 4. Cartílago de crecimiento proximal de la tibia en el cordero de tres meses. (Azul Alcán PAS, ×10.)

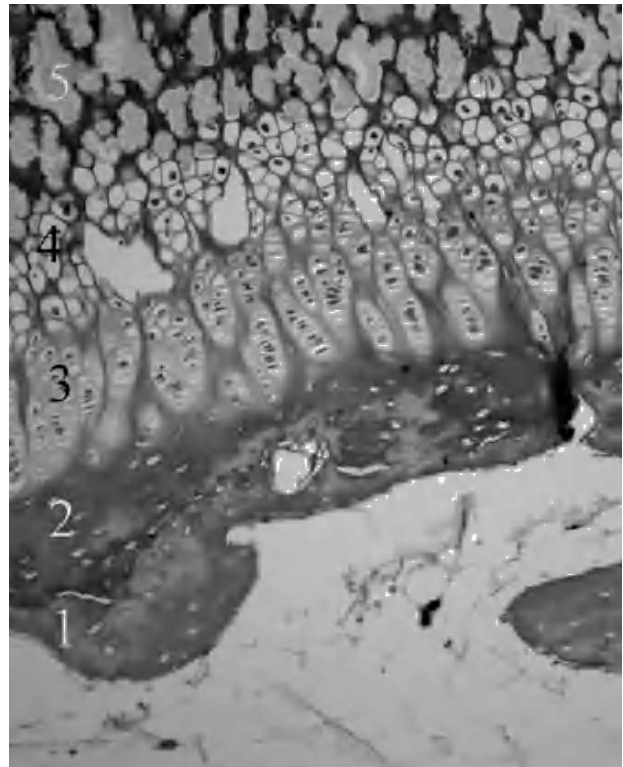


Figura 5. Cartílago de crecimiento proximal de la tibia. 1: Cartílago calcificado epifisario; 2: capa germinativa; 3: capa proliferativa; 4: capa hipertrófica; 5: metafisis. (Tricrómico de Masson, ×20.)

que tienen una traducción funcional. Las tres capas cercanas a la epífisis se encargarían de la proliferación de células cartilaginosas, mientras que las tres más próximas a la metafisis están destinadas a la mineralización de la matriz pericelular²³ (fig. 5).

El crecimiento en longitud de los huesos largos y la altura de las vértebras se debe a la proliferación de los condrocitos de la fisis, en la dirección del crecimiento, y a la síntesis de matriz que eventualmente se calcifica²⁴, además del grosor de la zona de crecimiento y del tamaño de las células cartilaginosas hipertrofiadas²⁵.

La proliferación y la hipertrofia son necesarias para conseguir el crecimiento longitudinal de un hueso. La proliferación inicia el crecimiento longitudinal y produce suficientes células que llegan a la hipertrofia, mientras que el gran aumento en el diámetro celular, por la maduración y la hipertrofia, contribuyen sustancialmente al crecimiento óseo. Durante la diferenciación, los condrocitos aumentan su volumen intracelular, entre 5 y 10 veces, como señal de una gran actividad de los orgánulos intracelulares⁴.

La capa más cercana a la epífisis es la capa germinativa o de soporte y parece la encargada del crecimiento latitudinal. Es un almacén de nutrientes²⁰ con una estructura que recuerda al cartílago hialino, células pequeñas y redondas o elipsoides de distribución irregular^{26,27} que no contribuye al

crecimiento longitudinal^{3,10,11}, pues los condrocitos no proliferan. Los vasos epifisarios llegan a esta zona atravesando múltiples orificios, sin dar ramificaciones, y las fibras de colágeno tipo II actúan como una barrera frente al núcleo secundario de osificación de la epífisis.

La capa proliferativa está formada por condrocitos dispuestos en columnas paralelas al eje longitudinal del hueso, separadas entre sí por septos de colágeno II, ocupando casi la mitad de su longitud. El número de células de cada columna oscila entre 10 y 20 según el momento mitótico²⁶. Los condrocitos sólo se dividen en esta zona del cartílago de crecimiento y su alto grado de división hace que las células sean aplanadas y ligeramente irregulares en su forma. La capa proliferativa tiene un alto contenido de oxígeno, con almacenamiento de glicógeno y elevada producción de adenosina trifosfato (ATP) mitocondrial¹⁰.

La función de la capa hipertrófica es preparar la matriz para su mineralización^{10,11}. Los condrocitos hipertróficos, al aumentar su tamaño, son el motor que consigue el crecimiento óseo²⁸. Además, dirigen la mineralización de la matriz adyacente, atraen vasos al producir factores de crecimiento vasculares y condroclastos, células de la línea macrofágica que digieren la matriz (figs. 6 y 7).

Las células hipertróficas cercanas a las células pericondriales atraen a los osteoblastos que secretan una matriz característica. Siguiendo la secuencia fisaria, las células de la

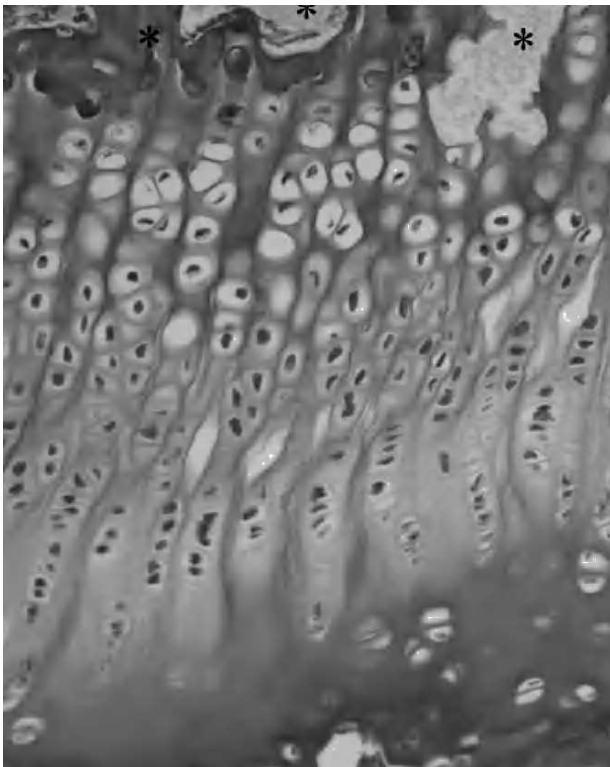


Figura 6. Cartílago de crecimiento. Penetración vascular (*) en la capa hipertrófica (Tricrómico Masson, $\times 10$.)

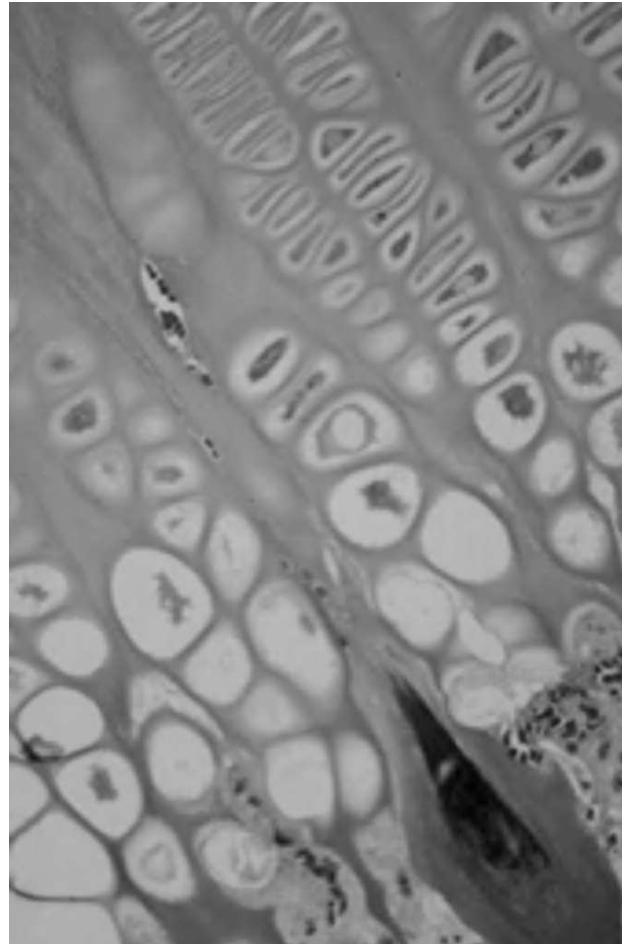


Figura 7. Corte semifino del cartílago de crecimiento. Penetración vascular en los septos de la capa hipertrófica.

capa hipertrófica tienen una tensión de oxígeno baja, niveles de glicógeno bajos hasta llegar a la depleción y no hay formación de ATP mitocondrial³. Los condrocitos hipertróficos van hacia la apoptosis, y la matriz cartilaginosa deja un entramado para la invasión vascular con la llegada de los osteoblastos, formando una matriz ósea que se conoce como esponjosa primaria.

Las enzimas que inician la apoptosis son las caspasas²⁹. El PTHrP es un potente inhibidor de la apoptosis, mientras que los glucocorticoides y la radiación sobre el esqueleto en crecimiento estimulan la apoptosis^{30,31}.

El número de condrocitos hipertróficos se ha considerado la causa de la velocidad de crecimiento que se explica, en parte, por los diferentes grados de hipertrofia³² y por la síntesis de la matriz y del índice de proliferación. Los condrocitos en la fisis de los huesos de crecimiento rápido, como el fémur, aumentan más en tamaño que los de los huesos de crecimiento lento, como el radio^{15,32}.

Las células hipertróficas distales, incluidas entre el colágeno tipo X y otras macromoléculas de la matriz, como la

fibronectina, la fosfatasa alcalina, la colagenasa y la condrocalcina en altas concentraciones, son viables con un metabolismo muy activo¹⁵ para intervenir en la osificación endocondral, preparando la matriz para la calcificación y la vascularización.

La mineralización del cartílago se produce, primero, en la matriz localizada entre las distintas columnas de condrocitos hipertróficos, no entre los condrocitos hipertróficos de una misma columna. Las vesículas de la matriz, en la zona hipertrófica del cartílago de crecimiento, son el punto de inicio de la mineralización, acumulando calcio, y contienen enzimas, fosfatasa alcalina y metaloproteinasas (MMP), la MMP-13 o MMP-3⁴.

LA METÁFISIS

La metáfisis es parte del cartílago de crecimiento, pues en los estadios más tempranos de su formación está íntimamente unida al proceso de osificación endocondral. Por la porción metafisaria del cartílago de crecimiento penetran células y capilares aprovechando los espacios que dejan los condrocitos hipertróficos^{26,33}, constituyendo «la zona degenerativa-osteogénica de la fisis»³⁴ (fig. 8).

Los capilares metafisarios están desprovistos de membrana basal y las células endoteliales están débilmente uni-

das entre sí, dejando grandes poros que permiten la extravasación de plasma y de otros elementos celulares sanguíneos. Los osteoblastos que acompañan a los vasos se adosan en una capa mononuclear sobre los restos de los septos longitudinales calcificados, recubriéndolos de tejido osteoide para formar la esponjosa⁸.

EL ANILLO PERICONDRAL

El nódulo de Ranvier o anillo pericondral de Lacroix³⁵ se dispone en la periferia del cartílago de crecimiento como una estructura celular diferenciada, con fibras dispuestas en tres direcciones, verticales, circunferenciales y oblicuas. Forma un surco circunferencial en la periferia de la fisis, donde confluye el propio cartílago de crecimiento, con el periostio diafisario y el cartílago articular.

Shapiro et al³⁶ distinguen tres capas en el surco de osificación, una capa externa formada por fibroblastos y fibras de colágeno, continuación de las capas fibrosas del periostio y pericondrio, una capa media constituida por células conjuntivas poco diferenciadas y otra interna, constituida por un grupo de células densamente ordenadas que maduran progresivamente a osteoblastos.

Su función es organizar el crecimiento latitudinal del cartílago de crecimiento^{3,10,11,35,36}, aunque también es un elemento de contención y soporte^{10,11,36}, aunque el aumento del diámetro transversal fisario puede producirse por el crecimiento intersticial en la capa de reserva³⁷ o por el crecimiento aposicional desde el pericondrio^{35,36}.

VASCULARIZACIÓN DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

El cartílago de crecimiento es una estructura avascular, cuyas células se nutren por difusión desde las arcadas vasculares localizadas en la metáfisis⁴. Cada uno de los componentes del cartílago de crecimiento tiene su propio sistema de nutrición, aunque no se han descrito anastomosis vasculares, a través del cartílago de crecimiento, entre los vasos epifisarios y metafisarios^{3,10,11,26,38}, siendo las arterias pericondrales la única conexión entre ambos sistemas¹⁰.

La presencia de vasos entre la metáfisis y la epífisis da lugar a la formación de puentes óseos en el cartílago de crecimiento^{36,38-42}.

La capa proliferativa se nutre por la arteria epifisaria, dando pequeñas ramas que atraviesan la capa de reserva para terminar en la capa proliferativa^{3,26,43}.

La parte central de la metáfisis se nutre con ramas de la arteria nutricia, mientras que la periferia lo hace con las arterias metafisarias y periósticas^{3,26,39}. Tampoco las arterias metafisarias llegan a la capa proliferativa^{3,26,39,42,43}.

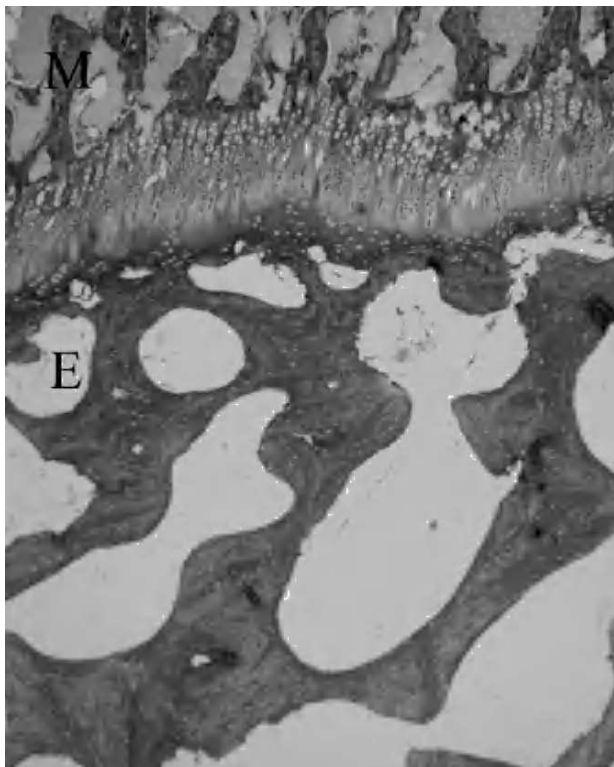


Figura 8. Cartílago de crecimiento del cordero entre las trabéculas óseas epifisarias (E) y metafisarias (M). (Tricrómico de Masson, $\times 4$.)

Las consecuencias que tienen las lesiones vasculares sobre el crecimiento dependen de la localización y de la extensión del daño vascular^{39,44-50}. Si se daña la vascularización epifisaria se produce una necrosis avascular, con el cese del crecimiento y osificación del cartílago de crecimiento^{39,44,45}, mientras que los defectos periféricos producen la invasión vascular y la formación de puentes óseos fisarios⁴⁵⁻⁵⁰.

Es conocido que la interrupción del aporte vascular metafisario aumenta la altura del cartílago de crecimiento^{39,40}, con acumulación de condrocitos en la porción inferior de la capa hipertrófica, al cesar la calcificación de la matriz y la degeneración celular^{38,39,45,50,51}. Esto explica que el implante de materiales en el canal medular estimule el crecimiento óseo^{42,51,52}. Sin embargo, Tomita et al⁵³, tras interrumpir la circulación metafisaria, observaron una inhibición del crecimiento óseo y un cierre fisario prematuro, sugiriendo que los vasos epifisarios nutren el cartílago de crecimiento parcialmente si no existe circulación colateral, además de una ausencia de calcio en los condrocitos hipertróficos y una inhibición de la reabsorción⁵⁴.

En resumen, la lesión de la vascularización epifisaria provoca el cierre fisario y la detención del crecimiento, mientras que la lesión de los vasos metafisarios causa una estimulación transitoria del crecimiento que una vez restituida reanuda el crecimiento.

INERVACIÓN DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

La influencia del sistema nervioso sobre el cartílago de crecimiento es indirecta, actuando sobre los vasos y los músculos, dando lugar a un déficit de la vascularización con la consiguiente hipoxia que afecta a la osteogénesis y a la condrogénesis.

El hueso y el periostio están inervados por fibras nerviosas simpáticas y sensitivas⁵⁵⁻⁵⁷ que regulan el flujo vascular, perióstico y medular sobre las células óseas. El CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) y la sustancia P, descritas en el periostio, alrededor de las arterias y venas medulares, y en las uniones hueso-cartílago fisarios, son vasodilatadores^{57,58}.

Varios trabajos han denervado los huesos de las patas posteriores de conejos, ratas y corderos seccionando el nervio ciático⁵⁸⁻⁶⁰, aunque los trabajos de Hukkanen et al⁶¹ han demostrado que el nervio femoral y el nervio obturador también inervan la rodilla, por lo que la sección aislada del nervio ciático no resulta un modelo fiable.

La denervación de la extremidad tiene efectos sobre el cartílago de crecimiento, disminuye la proliferación condrocítica⁶⁰, mediada por las fibras nerviosas y los neuropéptidos⁶², retrasa la maduración de los condrocitos hipertróficos^{60,63}, inhibe la actividad osteoclástica⁶² y provoca un déficit vascular, desapareciendo las fibras nerviosas con inmunorreactividad al CGRP y la sustancia P⁶⁴.

CONTROL SISTÉMICO DEL CRECIMIENTO ÓSEO

El crecimiento óseo requiere una actividad anabólica intensa basada, fundamentalmente, en la síntesis proteica. Cualquier tipo de trastorno nutritivo o metabólico que afecte a la multiplicación y diferenciación celular, la síntesis de colágeno y la formación de mucopolisacáridos puede alterar el crecimiento óseo. Una alimentación inadecuada durante la primera infancia y, en especial, durante los primeros meses de vida, produce una alteración irreversible en los patrones de crecimiento.

Los factores locales están unidos a factores sistémicos, como la hormona de crecimiento, la hormona tiroidea, las hormonas gonadales, estrógenos y andrógenos, la vitamina D y los glucocorticoides²⁸ (tabla 1 y fig. 9).

La vitamina D es esencial para la mineralización del osteoide y tiene una influencia directa sobre la fisis, aunque los condrocitos y los osteoblastos producen 1,25(OH)2D3 y 24,25(OH)2D3, que producen esteroides locales que actúan como reguladores autocrinos de los fenómenos que ocurren en la matriz^{65,66}. La vitamina D aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina y de las MMP, aunque muchos de los efectos de la vitamina D sobre el cartílago de crecimiento son secundarios a los efectos hormonales y metabólicos. Las alteraciones de la calcificación en fisis raquílicas disminuyen progresivamente con el tratamiento de vitamina D, mientras que las células de cartílago y la matriz recobran sus características normales. Se desconoce si la acción de la vitamina D es por un efecto indirecto, aumenta la calcificación, o una acción directa sobre el metabolismo de los condrocitos y de la matriz cartilaginosa⁶⁷. Amento et al⁶⁸ vieron que la vitamina D estimula los monocitos y produce interleucina 1 (IL-1) que aumenta la actividad enzimática de los condrocitos para degradar la matriz.

Los condrocitos y los osteoblastos producen esteroides locales que funcionan como reguladores autocrinos de los eventos de la matriz, incluyendo la actividad de las enzimas de las vesículas de la matriz y las proteínas de la matriz durante el crecimiento longitudinal, la calcificación y la activación de los factores de crecimiento. Por otra parte, tam-

Tabla 1. Factores que intervienen en el control sistémico y local del cartílago de crecimiento

Intrínsecos	Extrínsecos
Ihh (<i>Indian hedgehog</i>) Parathormona	Hormona de crecimiento Similar a la insulina 1/2 factor de crecimiento (IGF1/2)
Proteínas morfogénicas (BMP)	Tiroxina
Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)	Vitamina D
Metaloproteinasas	Glucocorticoides
Proteínas ciclo celular	Estrógenos

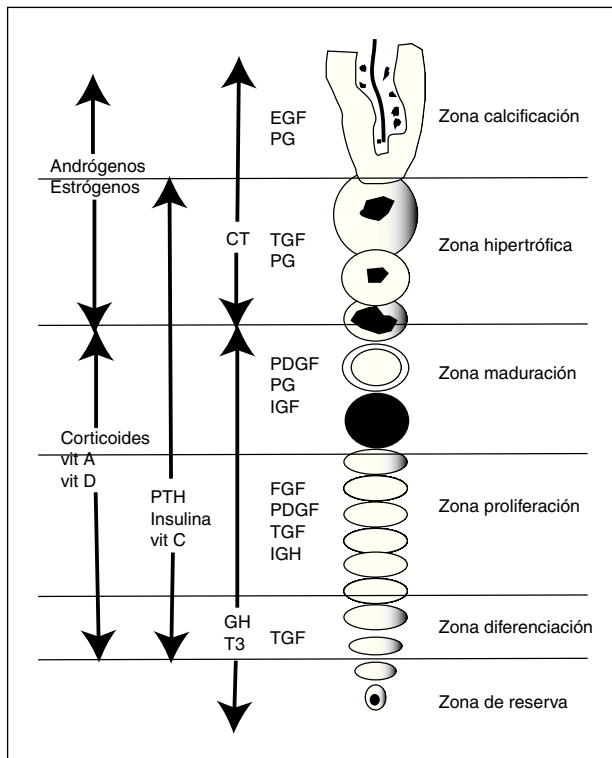


Figura 9. Actuación de factores locales y sistémicos sobre las diferentes zonas del cartilago de crecimiento. CT: calcitonina; EGF: factor de crecimiento epidérmico; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; GH: hormona de crecimiento; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PG: prostaglandinas; PTH: hormona paratiroidea; T3: tiroxina; TGF: factor de crecimiento transformante; Vit: vitamina.

bién los efectos de un andrógeno, como la dihidrotestosterona, y del 1,25(OH)2D3 están mediados localmente por la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)⁶⁹.

Las hormonas actúan de formas muy diversas sobre el desarrollo esquelético, alteran el grosor de la fisis, la velocidad y la magnitud del crecimiento. Tanto la hormona de crecimiento (GH) como la hormona paratiroidea (PTH) muestran su mayor actividad en la porción más alta de la zona proliferativa²⁰. Al extirparse la hipófisis de un animal joven, deja de crecer si no se inyectan extractos hipofisarios, pues las células de la capa de proliferación dejan de dividirse. Sin embargo, la calcificación prosigue y la zona metafisaria continúa osificándose al mismo tiempo que disminuyen las trabéculas y la fisis se convierte en un disco cartilaginoso delgado⁸.

La GH afecta directamente a las células de la zona de reserva que inducen a la división celular y ensanchan la fisis. Es necesario el funcionamiento de la interacción de la GH con el IGF-1. Los nacidos con una deficiencia en la GH presentan crecimiento dentro de los rangos normales, lo que sugiere que otras hormonas controlan el crecimiento

durante la gestación^{70,71}. En ausencia de GH, las hormonas sexuales, la leptina y la insulina activan el sistema IGF fisario que estimula el crecimiento⁷².

En los niños hipotiroideos el crecimiento es defectuoso, mientras que los hipertiroideos presentan un crecimiento esquelético acelerado. La falta de tiroxina produce una pérdida de integridad del cartilago, erosión y aumento de la vascularización de la condroepífisis, con una distribución anormal de los glicosaminoglicanos de la matriz extracelular y disminución de la anchura fisaria que afecta la zona de hipertrofia. La acción de esta hormona es sinérgica con la GH. La tiroxina induce la síntesis de colágeno X *in vitro*, por medio de la inducción de proteínas morfogénicas (BMP-2), un efecto que se puede inhibir añadiendo noggina, un antagonista de la BMP^{70,71}.

Las hormonas sexuales, andrógenos y estrógenos, aumentan la vascularización durante un corto espacio de tiempo, que puede ser el responsable de la aposición de hueso nuevo y de la invasión acelerada del cartilago de crecimiento desde la metafisis produciendo su adelgazamiento y cierre. La testosterona inhibe la GH, reduciendo la actividad de los segmentos germinal y proliferativo⁷³.

La función de los estrógenos tiene lugar gracias a los dos receptores estrogénicos, a y b, presentes en los condrocitos de la fisis. Los estrógenos inhiben el crecimiento longitudinal, disminuyendo la proliferación de los condrocitos y reduciendo la altura del cartilago de crecimiento y, secundariamente, estimulando la invasión vascular. Los estrógenos llevan la proliferación de los condrocitos al límite, disminuyendo el índice de crecimiento, la proliferación y el número de condrocitos. Los estrógenos no son estimuladores de la osificación del cartilago de crecimiento. Por el contrario, disminuyen la función de los condrocitos cuando se produce la osificación secundaria^{72,73}. El efecto de los andrógenos sobre el cartilago puede ser consecuencia de su transformación por los estrógenos. La testosterona inhibe la GH, inhibiendo a su vez la función de las células germinales y proliferativas⁷³.

Durante el estirón puberal, en la adolescencia, hay una intensa acción del cartilago de crecimiento, marcado por la acción de las hormonas sexuales y el incremento de la GH. La testosterona estimula, inicialmente, la división celular en la fisis⁷³. Los estrógenos parecen estimular el crecimiento del tejido óseo diferenciado y pueden frenar el crecimiento cartilaginoso afectando la placa subcondral a cada lado de la fisis.

Aunque es evidente la relación entre crecimiento esquelético y hormonas, desconocemos su mecanismo⁷⁴. Los estrógenos pueden suprimir la actividad del cartilago de crecimiento por un efecto indirecto, por la ausencia de receptores fisarios para derivados moleculares esteroideos o por un efecto directo que aumenta la calcificación de la matriz, un requisito para el cierre fisario. Como efecto adicional se ha considerado un aumento de la rigidez del periostio que

disminuye el crecimiento longitudinal⁷⁵. Las hormonas esteroideas regulan las células diana por los mecanismos nucleares tradicionales y por los mecanismos de membrana.

Los glucocorticoides inhiben el desarrollo de niños y jóvenes⁷⁶⁻⁷⁸ sometidos a tratamiento prolongado⁷⁹. Los cartílagos de crecimiento de conejos tratados con dexametasona muestran canales estrechos y tortuosos que penetran en el cartílago sin presentar capilares⁸⁰. Después del tratamiento con glucocorticoides, las fibras de colágeno tienden a ser menos numerosas y más laxas^{79,81}. Estas observaciones coinciden con los trabajos efectuados en embriones de pollo con inhibición de la síntesis de colágeno⁸² y disminución de la capa de proliferación, por la inhibición de la síntesis de proteínas⁷⁹.

Los glucocorticoides tienen un efecto catabólico sobre el cartílago de crecimiento pues interfieren con el eje GH-IGF-1, estimulan los osteoclastos y suprimen el reclutamiento osteoblástico, reducen la tensión muscular e inhiben la formación vascular⁸².

FACTORES DE CRECIMIENTO FISARIOS

La regulación del crecimiento longitudinal en la fisis se produce por la interacción de las hormonas sistémicas y los factores de crecimiento locales, llevando a cambios en la expresión génica de los condrocitos fisarios⁴. La diferenciación de las células mesenquimales en condrocitos durante la condrogénesis está regulada por la actividad del factor de transcripción Sox9, necesario para la expresión de muchas proteínas de la matriz, como el colágeno II, IX y XI y el agregano⁴.

Un elevado número de proteínas han demostrado tener efectos sobre el cartílago de crecimiento, como son las proteínas de la matriz extracelular, las proteínas que regulan los ciclos celulares (ciclinas, Cdks), citocinas (IL-1, IL-6, IL-10), factores de crecimiento (TGF- β , FGF, BMP), *vertebrate hedgehog family members* (*Indian hedgehog*), MMP y factores angiogénicos y antiangiogénicos (VEGF, *angiopoietin-2*, *METH-1*)^{28,83}.

La proliferación de los condrocitos fisarios está controlada por mecanismos primarios que comprenden tres tipos de moléculas sintetizadas por los propios condrocitos: 1) el péptido recombinante de la hormona paratiroidea (PTHrP), 2) *Indian hedgehog* (Ihh) y 3) los factores transformantes (TGF- β).

Los condrocitos aumentan considerablemente su volumen hasta hipertrofiarse, coincidiendo con la expresión de colágeno tipo X. La mineralización de la matriz cartilaginosa y la invasión vascular introducen precusores de la médula y osteoblastos. Los osteoblastos segregan matriz ósea y proteasas que rompen la matriz de cartílago. El inicio de la proliferación de los condrocitos del cartílago de crecimiento se estimula con el IGF1. La GH aumenta la síntesis local de

IGF-1, en las células del cartílago de crecimiento, que lleva a un aumento de la división celular⁴.

Las BMP promueven y controlan la proliferación y diferenciación de las células del esqueleto y se localizan preferentemente en el citoplasma y, ocasionalmente, en la matriz extracelular del cartílago. Se presentan más frecuentemente en los osteoblastos y en los condrocitos maduros e hipertróficos que en las células perivascuales⁸⁴. Se ha sugerido que la BMP-2 induce localmente la condrogénesis y regula la apoptosis durante el desarrollo esquelético⁸⁵.

Las señales de BMP inducen la expresión de Ihh por los condrocitos prehipertróficos y aumentan tanto la proliferación de los condrocitos como la longitud de las columnas proliferativas. Las BMP y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) tienen efectos antagónicos²⁸.

El Ihh es un regulador del desarrollo óseo que coordina la proliferación y diferenciación de condrocitos y osteoblastos. En el desarrollo endocondral, el Ihh es sintetizado por los condrocitos de la capa proliferativa e hipertróficos iniciales, y las interacciones con la PTHrP son fundamentales para determinar la longitud de las columnas proliferativas en cada hueso y en cada individuo²⁸.

El VEGF es el factor responsable y necesario para el crecimiento vascular en el cartílago de crecimiento. La ausencia de esta proteína produce importantes alteraciones en la arquitectura de la fisis, afectando al crecimiento longitudinal del hueso. Por el contrario, la invasión de los capilares metafisarios regula la morfogénesis del cartílago de crecimiento y remodela el cartílago²⁸. La invasión vascular del cartílago de crecimiento se correlaciona con la expresión, en los condrocitos hipertróficos, de VEGF^{86,87}.

La fibronectina (FN) es un factor de unión célula (célula a célula) matriz extracelular que participa en la organización de la matriz⁸⁸. Por su parte, la laminina es abundante en la zona de reposo y disminuye en la zona proliferativa, esto es interesante para identificar los condrocitos de la zona de reserva y para definir áreas durante la condrogénesis inicial. En la fisis, la distribución homogénea de FN y colágeno II señala una regulación de la diferenciación de los condrocitos desde la zona de reserva a la hipertrófica, aunque la presencia de laminina e integrinas en los condrocitos de la zona de reserva indica que son factores de diferenciación celular.

EFFECTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA SOBRE EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

Si bien los índices de formación y remodelación de hueso están determinados genéticamente, el cartílago de crecimiento es sensible a los cambios de las solicitaciones mecánicas⁸⁹. Las solicitaciones fisiológicas sobre el cartílago de crecimiento son necesarias para alcanzar un correcto desarrollo esquelético.

El cartílago de crecimiento está sometido a solicitaciones provocadas por las fuerzas internas y externas. Entre las fuerzas internas hay que considerar el propio crecimiento fisario y el del núcleo de osificación secundario. Al crecer precisan de espacio y chocan con los huesos vecinos. Entre las fuerzas externas hay que considerar el periostio, el nódulo de Ranvier y los músculos, que crecen y se contraen, con sus tendones que se insertan en el hueso⁴⁶ (fig. 10).

Dentro de los baremos biológicos, el aumento de la tensión o de la compresión acelera el crecimiento, mientras que por debajo de los límites fisiológicos el crecimiento puede verse disminuido o incluso detenido. Estos principios son conocidos como ley de Hueter-Volkmann, propuesta inicialmente por Delphech⁹⁰, que señala la relación inversa entre las solicitaciones a compresión paralelas al eje longitudinal del cartílago epifisario y el índice de crecimiento epifisario⁴⁶. Simon y Papiersky⁹¹ vieron en la fisis de ratas bípedas, normales e hipofisectomizadas, que el aumento de fuerzas a compresión intermitentes prolonga el crecimiento del cartílago fisario y que el estímulo mecánico puede ser un mecanismo que ayude el crecimiento óseo. Stokes et al⁹², estudiando las influencias mecánicas en la cola de la rata, vieron que las variaciones mecánicas actúan sobre la veloci-

dad de crecimiento de la fisis de los vertebrados, modificando la altura de los condrocitos hipertróficos, siendo los efectos de la compresión mayores que los conseguidos con la distracción.

Según Henderson y Carter⁸³ el propio crecimiento genera deformaciones y presiones en el esqueleto en desarrollo, que influyen sobre la morfogénesis por uno o varios de los cuatro patrones siguientes: modulando la velocidad de crecimiento, modulando la diferenciación de los tejidos, influyendo en la dirección del crecimiento o deformando los tejidos.

EFFECTOS DE LA COMPRESIÓN SOBRE EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

La compresión produce una reducción de la zona proliferativa y un aumento de la zona hipertrófica con una desorganización progresiva de las capas y de las columnas de condrocitos^{9,41,93-95}.

Es conocido en clínica el estrechamiento radiológico de la fisis al comprimir con un mecanismo, grapas o fijadores externos, sobre el cartílago de crecimiento⁹⁴. El crecimiento longitudinal se reanuda si desaparece el agente compresor, siempre y cuando el hueso no haya alcanzado la madurez esquelética, aunque el ritmo y la cantidad del crecimiento posterior son impredecibles^{9,93,94}.

Christensen⁹⁴ señaló que, tras el grapado, la fisis persiste en su estructura cartilaginosa durante un período de tiempo después de cesar en su crecimiento, sin aparecer puentes óseos hasta 45 días después, aunque la fisis desaparece si la duración de la compresión es larga^{9,41,94-97}.

El efecto de las solicitaciones a compresión de baja magnitud sobre la fisis es controvertido y algunos autores no creen que fuerzas pequeñas inhiben el crecimiento, si bien Peruchon et al⁹⁸ demostraron que el aumento de la presión disminuía el crecimiento. Con el método de elementos finitos, Lerner et al⁹⁹ vieron que las solicitaciones a compresión elevadas están correlacionadas con menores índices de crecimiento.

Hay un efecto compensatorio del crecimiento de un mismo hueso. El cartílago de crecimiento intacto compensa, en parte, el crecimiento óseo^{100,101}. Además, cuando hay un defecto mecánico parcial sobre el cartílago de crecimiento, la parte no afectada sigue creciendo, por lo que se produce una desalineación axial. También es conocido¹⁰² que las fracturas de un hueso largo en desarrollo pueden producir un hipercrecimiento del mismo. Al efectuar una elongación en conejos, Lee et al¹⁰³ demostraron que una osteotomía sin elongación estimulaba el cartílago de crecimiento. Una elongación del 20% de la longitud del hueso no produjo cambios, mientras que el crecimiento fisario se redujo considerablemente cuando la elongación era superior al 30% y, en la mitad de los casos, se observó un cierre fisario.

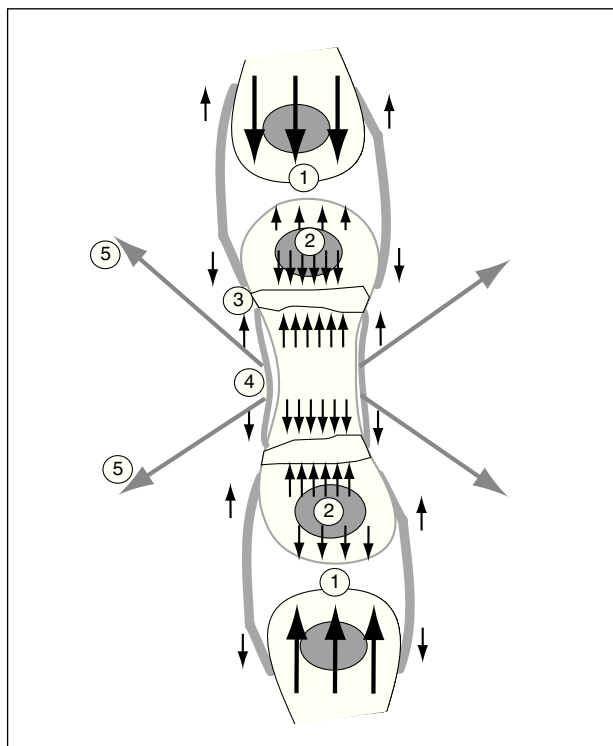


Figura 10. Solicitaciones que actúan sobre el cartílago de crecimiento por las fuerzas intrínsecas y extrínsecas producidas por el crecimiento. 1: Del propio hueso contra los huesos vecinos; 2: del núcleo epifisario; 3: del cartílago de crecimiento; 4: del periostio; 5: por las contracciones de los músculos que se insertan en el hueso.

EFFECTOS DE LA DISTRACCIÓN SOBRE EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

La distracción fisaria es una técnica que se ha utilizado en la corrección de las dismetrías y desviaciones angulares de los huesos largos. En modelos animales, la distracción pequeña y a ritmo lento aumenta la longitud del hueso mediante hiperplasia del cartílago de crecimiento, sin producir una epifisiólisis, con un aumento de la actividad celular fisaria^{101,104,105}. Sin embargo, al efectuar una tensión sobre el cartílago de crecimiento, aunque sea muy pequeña, durante un tiempo lo suficientemente largo, se produce una separación entre la capa hipertrófica y la metafisis.

El aumento en la altura fisaria originada por la tensión, antes de producirse la epifisiólisis, puede deberse a una afectación de la irrigación metafisaria^{60,95,106-109} al acumularse condrocitos en la capa hipertrófica sin aporte vascular y sin la llegada de células óseas por la isquemia metafisaria. Los vasos son elongados y tienen que realizar un mayor recorrido hasta alcanzar la capa hipertrófica del cartílago de crecimiento, disminuyendo su diámetro y el flujo sanguíneo⁹⁵.

Arriola et al⁹⁵ encontraron un aumento de la capa hipertrófica, aunque otros autores han descrito también un aumento de la capa proliferativa^{104,105}.

La respuesta de la fisis a la distracción se relacionó con un aumento de su anchura por hiperplasia celular¹⁰⁴⁻¹¹³ o, probablemente, por el retraso en la mineralización de los condrocitos hipertróficos que produce una mayor acumulación de los mismos⁹⁵ y a una alteración de la calcificación de la matriz.

EFFECTOS DE LA DESPERIOSTIZACIÓN SOBRE EL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO

El periostio tiene una función importante en la formación del hueso cortical y en la reparación de las fracturas y está, como hemos visto, fuertemente adherido a los extremos epifisarios del hueso en crecimiento, sobre el nódulo de Ranvier.

Dimitriou et al¹¹⁴ compararon la sección longitudinal y transversal del periostio viendo que sólo esta última aumenta el crecimiento longitudinal de los huesos largos, apoyando la teoría mecánica de que la disminución de la tensión sobre la fisis tiene un efecto beneficioso en el crecimiento¹⁰¹. La sección circunferencial del periostio reduce la fuerza necesaria para producir la epifisiólisis mientras que su sección parcial en la tibia proximal lleva a una deformación en valgo⁴⁶. La excisión de tiras de periostio de 4 mm de grosor, en la región diafisaria media, en ratas de 4 semanas, aumenta el crecimiento en un 1,5% con respecto al lado control. Haasbeek et al¹¹⁵ señalaron, en dos casos clínicos, deformaciones angulares al tensar el periostio cerca de la fisis.

Tras desperiostizar la diáfisis en ratas, no se vieron diferencias significativas en la estructura fisaria respecto a los grupos control¹¹⁶, hecho que no apoya la teoría vascular pues, según Trueta y Morgan²⁶, las cuatro quintas partes centrales de la vascularización metafisaria del cartílago de crecimiento provienen de la arteria nutricia, y sólo el margen exterior del cartílago de crecimiento está vascularizado por los vasos provenientes de las arterias periósticas.

En conclusión, el crecimiento óseo precisa de una intensa actividad anabólica que se centra, sobre todo, en la síntesis proteica. Cualquier alteración que afecte la biología celular del cartílago de crecimiento producirá una alteración patológica. Las hormonas actúan según diferentes patrones sobre el desarrollo esquelético, cambiando el grosor de las fisis y el índice y magnitud de su crecimiento, pero también hay factores locales, en y alrededor de las epífisis, que unidos a los factores sistémicos (hormona de crecimiento, hormona tiroidea, estrógenos y andrógenos, glucocorticoides y vitamina D) influyen sobre la función fisaria, sin olvidar que la modificación de la mecánica también modifica la magnitud del crecimiento y su orientación.

Los conocimientos sobre el cartílago de crecimiento han mejorado en los últimos años, especialmente su biología molecular, aunque los conocimientos se basan en trabajos clásicos iniciados en la década de los 50 y 60, del siglo XX. Son pocas las soluciones aportadas a los problemas clínicos del crecimiento y desarrollo óseo, pues en el cartílago de crecimiento son muy difíciles de introducir las nuevas estrategias de la llamada ingeniería de tejidos.

Es necesario establecer la relación entre los factores sistémicos, locales y la influencia de la biomecánica para proponer nuevos tratamientos, si bien las mejores técnicas de imagen ayudan a diagnosticar, prevenir y controlar la patología fisaria de origen congénito, infeccioso, tumoral o traumático.

BIBLIOGRAFÍA

1. McMahon JA, Bonner JT. Tamaño y vida. Biblioteca Científica American. Barcelona: Ed Labor, 1986.
2. Prichett JW. Growth and predictions of growth in the upper extremity. J Bone Joint Surg Am 1988;70A:520-5.
3. Brighton CT. Structure and function of the growth plate. Clin Orthop 1978;136:22-32.
4. Ballock RT, O'Keefe RJ. The biology of the growth plate. J Bone Joint Surg Am 2003;85A:715-26.
5. Van der Meulen MC, Huiskes R. Why mechanobiology? A survey article. J Biomech 2002;35:401-14.
6. Cohen B, Chorney GS, Phillips DP, Dick HM, Buckwalter JA, Ratcliffe A, et al. The microstructural tensile properties

- and biochemical composition of the bovine distal femoral growth plate. *J Orthop Res* 1992;10:263-75.
7. Rang M. The growth plate and its disorders. Baltimore: Williams&Wilkins, 1969.
8. Cañadell J. Lesiones del cartilago de crecimiento. Ponencia Oficial SECOT, Torremolinos, 20-24 septiembre 1976.
9. Siffert RS. Experiments in epiphyseal growth and repair. *J Bone Joint Surg Am* 1956;38A:1077-88.
10. Brighton CT. Morphology and biochemistry of the growth plate. *Rheum Dis Clin North Am* 1987;1:75-100.
11. Iannotti JP. Growth plate physiology and pathology. *Orthop Clin North America* 1990;21:1-17.
12. Kember NF, Sissons HA. Quantitative histology of the human growth plate. *J Bone Joint Surg Br* 1976;58B:426-35.
13. Hunziker EB. Mechanism of longitudinal bone growth and its regulation by growth plate chondrocytes. *Microsc Res Tech* 1994;28:505-19.
14. Hunziker EB, Schenk RK, Cruz-Orive LM. Quantitation of chondrocyte performance in growth plate cartilage during longitudinal bone growth. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69-A:162-73.
15. Farnum CE, Wilsman NJ. Converting a differentiation cascade into longitudinal growth: stereology and analysis of transgenic animals as tools for understanding growth plate function. *Curr Opin Orthop* 2001;12:428-33.
16. Kato Y, Gospodarowicz D. Sulfated proteoglycan synthesis by confluent cultures of rabbit costal chondrocytes grown in the presence of Fibroblast Growth Factor. *J Cell Biol* 1985;100:477-85.
17. Iwamoto M, Shimazu A, Nakashima K, Suzuki F, Kato. Reduction in basic Fibroblast Growth Factor receptor is coupled with terminal differentiation of chondrocytes. *J Biol Chem* 1991;266:461-7.
18. Kato Y, Iwamoto M. Fibroblast Growth Factor is an inhibitor of chondrocyte terminal differentiation. *J Biol Chem* 1990;265:5903-9.
19. Shapiro F. Developmental patterns in lower-extremity length discrepancies. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64A:639-51.
20. Robertson WW. Newest knowledge of the growth plate. *Clin Orthop* 1990;253:270-8.
21. Jee WSS. The skeletal tissues. En: Weiss L, editor. *Cell and tissue biology*. Baltimore, Urban&Schwarzenberg, 1988; p. 213-53.
22. Quacci D, Dell'Orbo C, Pazzaglia UE. Morphological aspects of rat metaphyseal cartilage pericellular matrix. *J Anat* 1990;171:193-205.
23. Hinchliffe JR, Johnson DR. Growth of cartilage. En: May BK, editor. *Cartilage*. New York: Academic Press, 1983; p. 255-95.
24. Stokes IA, Mente PL, Iatridis JC, Farnum CE, Aronsson DD. Enlargement of growth plate chondrocytes modulated by sustained mechanical loading. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84A:1842-8.
25. Seinsheimer F, Sledge CB. Parameters of longitudinal growth rate in rabbit epiphyseal growth plates. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63A:627-30.
26. Trueta J, Morgan JD. The vascular contribution to osteogenesis. I. Studies by the injection method. *J Bone Joint Surg Br* 1960;42B:97-109.
27. Hall BK. The embryonic development of bone. *American Scientist* 1988;76:174-81.
28. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature* 2003;423:332-6.
29. Salvesen GS, Dixit VM. Caspases: intracellular signaling by proteolysis. *Cell* 1997;91:443-6.
30. Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli FR, Mocetti P, DiGrazia R, Wedard BM, et al. Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth and metaphyseal bone cells of rats after high-dose treatment with corticosterone. *Bone* 2000;26:33-42.
31. Pader DB, Eliseev RA, O'Keefe RJ, Schwarz EM, Okunieff P, Constine LS, et al. The role of autocrine growth factors in radiation damage to the epiphyseal growth plate. *Radiat Res* 2001;155:847-57.
32. Wilsman NJ, Farnum CE, Leiferman EM, Fry M, Barreto C. Differential growth by growth plates as a function of multiple parameters of chondrocytic kinetics. *J Orthop Res* 1996;14:927-36.
33. Howlett CR. The fine structure of proximal growth plate and metaphysis of the avian tibia-enchondral osteogenesis. *J Anat* 1980;130:745-68.
34. Baltadjev G. Stereological characteristics of the mesenchymal complex in the degenerative-osteogenic zone of the growth cartilage of the tibia of premature neonates. *Anat Anz, Jena* 1987;163:243-8.
35. Lacroix P. The organization of bone. New York, McGraw-Hill Book Co, 1951.
36. Shapiro F, Holtrop ME, Glimcher MJ. Organization and cellular biology of the perichondrial ossification groove of Ranvier. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59A:703-23.
37. Langeskiöld A, Edgren W. Imitation of chondrodysplasia by localized roentgen ray injury. An experimental study of bone growth. *Acta Chir Scand* 1950;99:353-73.
38. Siffert RS. The growth plate and its affections. *J Bone Joint Surg Am* 1966;48A:546-63.
39. Dale GG, Harris WR. Prognosis of epiphyseal separation. An experimental study. *J Bone Joint Surg Br* 1958;40B:116-22.
40. Trueta J, Amato VP. The vascular contribution to osteogenesis. III. Changes in the growth cartilage caused by experimentally induced ischaemia. *J Bone Joint Surg Br* 1960;42B:571-87.
41. Trueta J, Trias A. The vascular contribution to osteogenesis. IV. The effect of pressure upon the epiphyseal cartilage of the rabbit. *J Bone Joint Surg Br* 1961;43B:800-13.
42. Langeskiöld A. The possibilities of eliminating premature partial closure of an epiphyseal plate caused by trauma or disease. *Acta Orthop Scand* 1967;38:267-79.
43. Trueta J, Little K. The vascular contribution to osteogenesis. II. Studies with the electron microscope. *J Bone Joint Surg Br* 1960;42B:367-76.
44. Harris WR, Hobson KW. Histological changes in experimentally displaced upper femoral epiphysis in rabbits. *J Bone Joint Surg Br* 1956;38B:914-21.
45. Kim HKW, Su PH, Qiu YS. Histopathologic changes in growth-plate cartilage following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83A:688-97.
46. Shapiro F. Pediatric orthopedic deformities. Basic science, diagnosis, and treatment. New York: Academic Press, 2001.
47. Wattenbarger JM, Gruber HE, Phieffer LS. Physeal fractures, part I: Histologic features of bone, cartilage, and bar formation in a small animal model. *J Pediatr Orthop* 2002;22:703-9.
48. Salter RB, Harris WR. Injuries involving the epiphyseal plate. *J Bone Joint Surg Am* 1963;45A:587-622.
49. Gruber HE, Phieffer LS, Wattenbarger JM. Physeal fractures, part II: Fate of interposed periosteum in a physeal fracture. *J Pediatr Orthop* 2002;22:710-6.

50. Kuijpers-Jagtman AM, Maltha JC, Bex JHM, Daggers JG. The influence of vascular and periosteal interferences on the histological structure of the growth plates of long bones. *Anat Anz Jena* 1987;164:245-54.
51. Trueta J. The influence of the blood supply in controlling bone growth. *Bull Hosp Joint Dis* 1953;14:147-57.
52. Taillard W, Morscher E. Die Beinlängenunterscheide. Basel, Karger, 1965.
53. Tomita Y, Tsai T-M, Steyers C, Ogden L, Jupiter JB, Kutz JE. The role of the epiphyseal and metaphyseal circulations on longitudinal growth in the dog: An experimental study. *J Hand Surg* 1986;11A:375-82.
54. Iannotti JP, Naidu S, Noguchi Y, Hunt RM, Brighton CT. Growth plate matrix vesicle biogenesis. The role of intracellular calcium. *Clin Orthop* 1994;306:222-9.
55. Bjurholm A, Kreicberg A, Terenius L, Goldstein M, Schultzberg M. Neuropeptide Y-tyrosine hydroxylase- and vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive nerves in bone and surrounding tissues. *J Auton Nerv Syst* 1988;25:119-25.
56. Hill EL, Elde R. Distribution of CGRP-, VIP-, DBH, SP- and NPY-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. *Cell Tiss Res* 1991;264:469-80.
57. Hukkanen M, Kontinen YT, Rees RG, Santavirta S, Terenghi G, Polak JM. Distribution of nerve endings and sensory neuropeptides in rat synovium, meniscus and bone. *Int J Tissue React* 1992;15:1-10.
58. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, Mac Intyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 1985;313:54-6.
59. Garcés GL, Santandreu ME. Longitudinal bone growth after sciatic denervation in rats. *J Bone Joint Surg Br* 1988;70B:315-8.
60. Arriola F, Forriol F, Cañadell J. Comportamiento morfológico del cartilago de crecimiento sometido a diferentes condiciones mecánicas (compresión, tensión y neutralización). Estudio experimental en corderos. *Rev Ortop Traumatol* 1999;43:149-57.
61. Hukkanen M, Kontinen YT, Santavirta S, Nordsletten L, Madsen JE, Almas R, et al. Effect of sciatic nerve section on neural ingrowth into the rat tibial fracture callus. *Clin Orthop* 1995;311:247-57.
62. Hara-Irie F, Amizuka N, Ozawa H. Immunohistochemical and ultrastructural localization of CGRP-positive nerve fibers at epiphyseal trabeculae facing the growth plate of rat femurs. *Bone* 1996;18:29-39.
63. Thesingh CW, Groot CG, Wassenaar AM. Transdifferentiation of hypertrophic chondrocytes into osteoblasts in murine fetal metatarsal bones, induced by co-cultured cerebrum. *Bone Miner* 1991;12:25-40.
64. Edoff K, Hildebrand C. Neuropeptide effects on rat chondrocytes and perichondrial cells in vitro. *Neuropeptides* 2003;37:316-8.
65. Boyan BD, Dean DD, Sylvia VL, Schwartz Z. Steroid hormone action in musculoskeletal cells involves membrane receptor and nuclear receptor mechanisms. *Connect Tissue Res* 2003;44(Suppl 1):130-5.
66. Boudreau NJ, Jones PL. Extracellular matrix and integrin signalling: the shape of things to come. *Biochem J* 1999;339:481-8.
67. Uchida A, Shimomura Y. Effect of vitamin D3 on proteoglycan degradation of growth cartilage. *Clin Orthop* 1988;230:245-50.
68. Amento EP, Bhalla AK, Kurnik JT, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces maturation of the human monocyte cell line, U 937, and in association with a soluble lymphocyte factor augments mononuclear cell factor production. *J Clin Invest* 1984;73:731-9.
69. Krohn K, Haffner D, Hugel U, Himmele R, Klaus G, Mehls O, et al. 1,25(OH)(2)D(3) and dihydrotestosterone interact to regulate proliferation and differentiation of epiphyseal chondrocytes. *Calcif Tissue Int* 2003;73:400-10.
70. Robson H, Siebler T, Shalet SM, Williams GR. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth. *Pediatr Res* 2002;52:137-47.
71. Van der Eerden BCJ, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. *Endocrine Rev* 2003;24:782-801.
72. Philip M, Moran O, Lazar L. Growth without growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(Suppl 5):1267-72.
73. Weise M, De-Levi S, Barnes K, Gafni RI, Abad V, Baron J. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2001;98:6871-6.
74. Kan KW, Cruess RL, Posner BI, Guyda HJ, Solomon S. Hormone receptors in the epiphyseal cartilage. *J Endocrinol* 1984;103:125-31.
75. Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth. *Horm Res* 2002;58(Suppl 1):33-8.
76. Balough K, Kunin AS. The effect of cortisone on the metabolism of epiphyseal cartilage. *Clin Orthop* 1971;80:208-15.
77. Butenandt O. Rheumatoid arthritis and growth retardation in children: treatment with human growth hormone. *Eur J Pediatr* 1979;130:15-28.
78. Erlich MG, Armstrong AL, Newman GR, Davis MW, Mankin HJ. Patterns of proteoglycan degradation by a neutral protease from human growth plate epiphyseal cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64A:1350-4.
79. Dearden LC, Mosier HD, Espinosa T. Cortisone induced alterations of costal cartilage in single and in parabiosed rats. *Cell Tissue Res* 1978;189:67-89.
80. Brown RA, Rees JA, McFarland CD, Lewinson D, Ali SY. Microvascular invasion of rabbit growth plate cartilage and the influence of dexamethasone. *Bone Mineral* 1990;9:35-47.
81. Bonucci E, Dearden LC. Matrix vesicles in aging cartilage. *Fed Proc* 1976;35:163-8.
82. Blumenkrantz N, Asboe-Hansen G. Cortisol effects on collagen biosynthesis in embryonic explants and in vitro hydroxylation of procollagen. *Acta Endocrinol* 1976;83:665-72.
83. Henderson JH, Carter DR. Mechanical induction in limb morphogenesis: the role of growth-generated strains and pressures. *Bone* 2002;31:645-53.
84. Zoricic S, Maric I, Bobinac D, Vukicevic S. Expression of bone morphogenetic proteins and cartilage-derived morphogenetic proteins during osteophyte formation in humans. *J Anat* 2003;202:269-77.
85. Sato M, Ochi T, Nakase T, Hirota S, Kitamura Y, Nomura S, et al. Mechanical tension-stress induces expression of bone morphogenetic protein BMP-2 and BMP-4, but not BMP-6, BMP-7, and GDF-5 mRNA, during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res* 1999;14:1084-95.
86. Carlevaro MF, Cermelli S, Cancedda R, Cancedda F. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage neovascularization and chondrocyte differentiation: auto-paracrine role during endochondral bone formation. *J Cell Sci* 2000;113:59-69.
87. Gerber HP, Ferrara N. Angiogenesis and bone growth factor. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:223-8.
88. Hausler G, Helmreich M, Marlovits S, Egerbacher M. Integrins and extracellular matrix in the human childhood and adolescent growth plate. *Calcif Tissue Int* 2002;71:212-8.

89. Biewener AA, Swartz SM, Bertram JEA. Bone modeling during growth: dynamic strain equilibrium in the chick tibiotarsus. *Calcif Tissue Int* 1986;39:390-5.
90. Delpech JM. De L'Orthomorphie. 2 vol. Paris: Gabon, 1828.
91. Simon MR, Papierski P. Effects of experimental bipedalism on the growth of the femur and tibia in normal and hypophysectomized rats. *Acta anat* 1982;114:321-9.
92. Stokes IA, Mente PL, Iatridis JC, Farnum CE, Aronsson DD. Enlargement of growth plate chondrocytes modulated by sustained mechanical loading. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84A:1842-8.
93. Gelbke H. The influence of pressure and tension on growing bone in experiments with animals. *J Bone Joint Surg Am* 1951;33A:947-54.
94. Christensen NO. Growth arrest by stapling. *Acta Orthop Scand* 1973;(Suppl): 151.
95. Arriola F, Forriol F, Cañadell J. Histomorphometric study of growth plate subjected to different mechanical conditions (compression, tension and neutralization). An experimental study in lambs. *J Pediatr Orthop-Part B* 2001;10:334-8.
96. Blount WP, Clark GR. Control of bone growth by epiphyseal stapling. Preliminary report. *J Bone Joint Surg Am* 1949;31-A:464-78.
97. Campbell CJ, Grisolia A, Zanconato G. The effects produced in cartilaginous epiphyseal plate of immature dogs by experimental surgical traumata. *J Bone Joint Surg Am* 1959;41A:1221-42.
98. Peruchon E, Bonnel F, Baldet P, Rabischong P. Evaluation and control of growth activity of epiphyseal plate. *Med Biol Eng Comput* 1980;18:396-400.
99. Lerner AL, Kuhn JL, Hollister SJ. Are regional variations in bone growth related to mechanical stress and strain parameters? *J Biomech* 1998;31:327-35.
100. Hall-Crags ECB, Lawrence CA. The effect of epiphyseal stapling on growth in length of the rabbit's tibia and femur. *J Bone Joint Surg Br* 1969;51B:359-65.
101. Wilson-Mac Donald J, Houghton GR, Bradley J, Morscher E. The relationship between periosteal division and compression or distraction of the growth plate. An experimental study in the rabbit. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72B:303-8.
102. Blount WP. A mature look at epiphyseal stapling. *Clin Orthop* 1971;77:158-63.
103. Lee SH, Szöke G, Simpson H. Response of the physis to leg lengthening. *J Pediatr Orthop, Part-B* 2001;10:339-43.
104. De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G. Chondrodiastasis. Controlled symmetrical distraction of the epiphyseal plate. Limb lengthening in children. *J Bone Joint Surg Br* 1986;66B:550-6.
105. Sledge CB, Noble J. Experimental limb lengthening by epiphyseal distraction. *Clin Orthop* 1978;136:111-9.
106. Connolly JF, Huurman WW, Lippello L, Pankaj R. Epiphyseal traction to correct acquired growth deformities. *Clin Orthop* 1986;202:258-68.
107. De Pablos J, Villas C, Cañadell J. Bone lengthening by physal distraction. An experimental study. *Int Orthop* 1986;10:163-70.
108. De Pablos J, Cañadell J. Experimental physal distraction in immature sheep. *Clin Orthop* 1990;250:73-80.
109. Alberty A, Peltonen J, Ritsilä V. Effects of distraction and compression on proliferation of growth plate chondrocytes. A study on rabbits. *Acta Orthop Scand* 1993;64:449-55.
110. Noble J, Diamond R, Stirrat CR, Sledge CB. Breaking force of the rabbit growth plate and its application to epiphyseal distraction. *Acta Orthop Scand* 1982;53:13-6.
111. Spriggins AJ, Bader DL, Cunningham JL, Kenwright J. Distraction ephysiolysis in the rabbit. *Acta Orthop Scand* 1989;60:154-8.
112. Kenwright J, Spriggins AJ, Cunningham JL. Response of the growth plate to distraction close to skeletal maturity. Is fracture necessary? *Clin Orthop* 1990;250:61-72.
113. Peltonen J, Alitalo I, Karaharju E, Heliö H. Distraction of the growth plate. *Acta Orthop Scand* 1984;55:359-62.
114. Dimitriou CG, Kapetanios GA, Symeonides PP. The effect of partial periosteal division on growth of long bones. An experimental study in rabbits. *Clin Orthop* 1988;236:265-9.
115. Haasbeek JF, Rang MC, Blackburn N. Periosteal tether causing angular growth deformity: Report of two clinical cases and an experimental model. *J Pediatr Orthop* 1995;15:677-81.
116. Hernández JA, Serrano S, Mariñoso ML, Aubia J, Lloreta J, Marrugat J, et al. Bone growth and modeling changes induced by periosteal stripping in the rat. *Clin Orthop* 1995;320:211-9.

Conflicto de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado ni pagará a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.