

F. ARRIOLA
F. FORRIOL

Estudios experimentales de los efectos mecánicos sobre la biología del cartílago de crecimiento

Experimental studies of mechanical effects on the biology of growth cartilage

Resumen

El cartílago de crecimiento es la estructura encargada del crecimiento en longitud de los huesos largos. En el hombre los diferentes cartílagos de crecimiento cumplen su función durante un tiempo determinado hasta desaparecer. Cada cartílago de crecimiento tiene una velocidad de crecimiento y un tiempo de evolución determinado por factores que nos resultan desconocidos si bien se sabe que son tanto sistémicos o generales como mecánicos.

En este trabajo se presenta una revisión de trabajos experimentales que tienen como objetivo el análisis de la influencia de las sollicitaciones mecánicas y el efecto de la neutralización, eliminación de fuerzas, la compresión y la tensión sobre el cartílago de crecimiento.

Palabras clave: Cartílago. Crecimiento. Compresión. Distracción fisaria.

Summary

Growth cartilage is the structure involved in the longitudinal growth of the long bones. In humans, the different growth cartilages satisfy their function for a certain time and then disappear. Each growth cartilage has its own growth rate and duration, which are determined by factors that are as yet unknown, although they are systemic, or general, and mechanical in nature.

A review was made of experimental studies for the purpose of analyzing the influence of mechanical demands and the effect of neutralization, elimination of forces, compression and tension on the growth cartilage.

Key words: Cartilage. Growth. Compression. Physal traction.

Crecimiento de los huesos largos

El conocimiento del crecimiento de los huesos largos comienza con las observaciones de Hales, quien en 1727, realizando agujeros en la tibia del pollo demostró que éste se producía en los extremos óseos. DuHamel¹³ confirmó el lugar de crecimiento longitudinal y demostró que el crecimiento latitudinal se produce mediante aposición diafisaria. Hunter²⁸, por su parte, mostró que hay un remodelado continuo en el hueso mediante un proceso de aposición y resorción, durante toda la vida.

Correspondencia:

F. FORRIOL. Laboratorio de Ortopedia Experimental. Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

La fisis o cartílago de crecimiento es una extensión periférica del centro de osificación primaria, que produce el crecimiento longitudinal en el hueso largo⁷ y puede ser dividido en tres porciones, la fisis cartilaginosa, la metáfisis y la zona de Ranvier. La unidad funcional del cartílago de crecimiento consiste en una columna de condrocitos que atraviesa una serie de fases, proliferación, hipertrofia y muerte, con los consiguientes cambios en el metabolismo celular que está regulado por diferentes hormonas y factores de crecimiento^{29,30,33} (Fig. 1).

Hoy en día se acepta que el crecimiento longitudinal del hueso se realiza exclusivamente a nivel del cartílago de crecimiento pero, en algunas circunstancias, el crecimiento fisario puede ser asimétrico en algunas circunstancias. Ryöppy y Karaharju⁴⁶ y Karaharju y cols.³², demostraron, en ratas y perros, que desviaciones angulares postraumáticas se corregían

mediante un crecimiento fisario asimétrico y remodelación diafisaria. También Peltonen⁴² observó que durante el crecimiento del cordero, el remodelado y el crecimiento fisario asimétrico corregían deformidades angulares siempre que no excediesen de 20° de desviación.

El crecimiento latitudinal del cartílago de crecimiento y del centro secundario de osificación (epífisis) con su cartílago articular, se realiza proporcionalmente al crecimiento longitudinal y latitudinal de todo el hueso³⁵ aunque las opiniones difieren en sí el aumento de diámetro transversal se consigue por el crecimiento intersticial en la capa de reserva³⁶ o por el crecimiento aposicional desde el pericondrio^{35,49}.

Durante el crecimiento fisario se produce una osificación endcondral, observada y descrita, por primera vez, por Miescher³⁸. En la metafisis, entre la capa germinal del cartílago de crecimiento y la diáfisis (Fig. 2) ocurren los siguientes fenómenos. Las células germinales fisarias se dividen para producir nuevos condroblastos y se disponen en columnas ya que sintetizan y se rodean de una matriz nueva que separa a cada célula de su vecina y septos verticales que las disponen en columnas.

Las células más viejas se mineralizan mientras los capilares y los condroclastos desde la médula metafisaria reabsorben los septos horizontales mineralizados entre los condrocitos, para formar túneles verticales que llegan hasta el cartílago mineralizado formando el hueso reticular o esponjosa primaria que

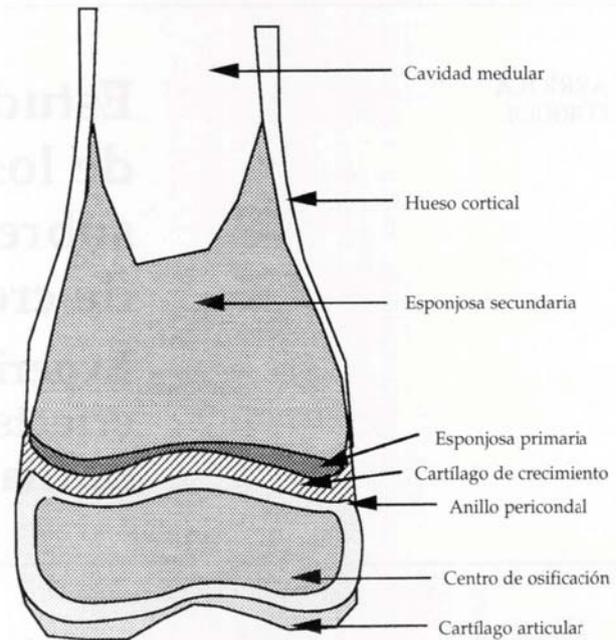


FIG. 2.

necesita tiempo para mineralizarse y adquirir resistencia constituyendo el hueso esponjoso secundario, cuyas trabéculas son más finas, menos numerosas y con mayor separación entre sí.

Si seguimos la vida de un condrocito en el cartílago de crecimiento el esquema quedaría como se señala en la figura 3, donde se muestran cuatro momentos diferentes de su ciclo vital: la aparición del condrocito en la capa de reserva (1) que se multiplica (2) y se dispone, por la falta de espacio y la formación de una matriz extracelular con abundantes septos transversales y verticales, en columnas. Cada una de las células apiladas en la columna se hipertrofia de forma gradual (3) hasta constituir una vacuola que será invadida por vasos acompañados de osteoblastos que irán mineralizando la matriz (4). Por ello, el crecimiento longitudinal del hueso es un fenómeno que se produce por la multiplicación, crecimiento y mineralización, por oleadas, de un gran número de condrocitos.

Estudios experimentales sobre el cartílago de crecimiento

Las fuerzas mecánicas pueden modificar la estructura y función del cartílago de crecimiento. Hueter²⁷ y Volkman⁶¹ describieron el efecto inhibitorio de la compresión y el efecto estimulador de la descompresión sobre el crecimiento longitudinal del hueso. La influencia de los factores mecánicos se manifiesta

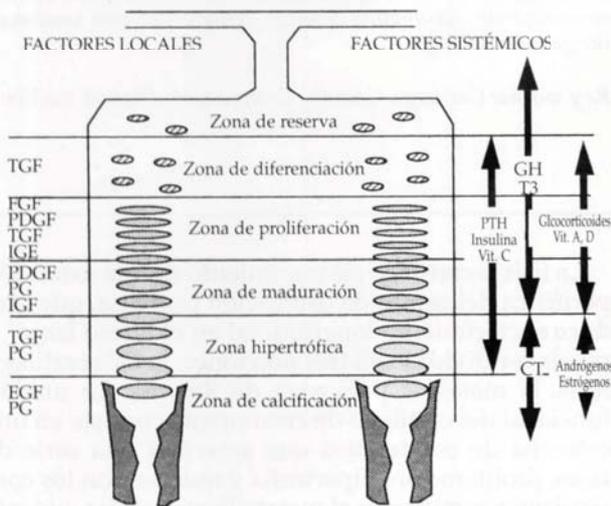


FIG. 1.—CT: calcitonina. EGF: factor de crecimiento epidérmico. FGF: factor de crecimiento de fibroblastos. GH: hormona de crecimiento. IGF: factor de crecimiento similar a insulina. PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas. PG: prostaglandinas. PTH: hormona paratiroidea. T3: tiroxina. TGF: factor de crecimiento transformante. Vit: vitamina.

sobre el desarrollo del centro de osificación secundario estableciendo que las sollicitaciones intermitentes de cizcallamiento tienden a acelerar el proceso de osificación endocral, mientras que las sollicitaciones intermitentes de compresión tienden a inhibirlo^{1,29}. Arkin y Katz² demostraron que al aplicar presiones externas mediante escayolas sobre las tibias de conejos, las sollicitaciones afectaban al ritmo y/o a la dirección de crecimiento del cartílago de crecimiento.

Traumatismos experimentales y efectos vasculares

Para comprender el comportamiento fisario ha sido muy importante ver la evolución de las fracturas de los huesos durante la etapa del crecimiento y estudiar experimentalmente las consecuencias de los traumatismos sobre el cartílago de crecimiento. Ollier⁴¹, en 1867, fue el primero en publicar los efectos de lesiones experimentales sobre el cartílago de crecimiento, concluyendo que incisiones superficiales a través del cartílago de crecimiento no afectaban a su crecimiento, si bien incisiones profundas daban lugar a acortamientos y deformidades.

En la epifisiolisis experimental, Haas²¹ observó que la fractura se producía en la porción metafisaria del cartílago de crecimiento, entre la capa hipertrófica y la proliferativa. Dale y Harris¹⁰ y Salter y Harris⁴⁷ confirmaron estos hallazgos y observaron un aumento temporal en la altura del cartílago de crecimiento tras la epifisiolisis.

Por su parte, Bidder⁵, en 1893, descubrió que una lesión parcial del cartílago de crecimiento era seguida por un puente óseo, una osificación entre la epífisis y la metafisis, produciendo igualmente un retraso de crecimiento y una deformidad. Más tarde, se conoció que un puente óseo siempre va precedido por una conexión vascular entre la epífisis y la metafisis¹⁸⁵.

Ford y Key¹⁶ mostraron que pequeños orificios a través del cartílago de crecimiento no afectan a su desarrollo, si bien grandes orificios causan retrasos de crecimiento, y la destrucción completa del centro o de la periferia del cartílago de crecimiento da lugar a un cese del crecimiento o a una deformidad si la lesión es excéntrica.

Las consecuencias que tienen las lesiones vasculares sobre el crecimiento óseo dependen de la extensión del daño vascular epifisario. Si se daña la vascularización epifisaria, en la epífisis se produce una necrosis avascular, acompañada por un cese del crecimiento y osificación del cartílago de crecimiento¹⁰. Defectos locales más periféricos conllevan la invasión vascular y la formación de puentes óseos en el cartílago de crecimiento⁵⁹. La interrupción del aporte vascular metafisario aumenta la altura del cartílago de crecimiento^{10,59,60} con un acúmulo de condrocitos en la porción inferior de la capa hipertrófica, por el cese de la calcificación de la matriz y la degeneración celular.

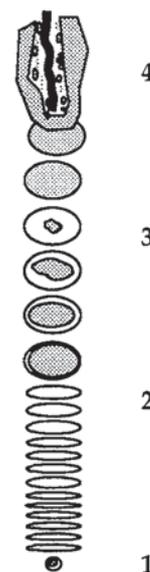


FIG. 3.—Proceso de osificación endocral a partir de un condrocito (ver texto).

El implante de distintos materiales en el canal medular estimula el crecimiento óseo y especialmente el crecimiento endocral por el aumento del aporte vascular en la cavidad medular^{37,60}. Sin embargo, Hanson²⁴ encontró que tras el taponamiento de la parte proximal del canal medular de la tibia en conejos, dejando intactos los vasos distales, el crecimiento tiene lugar en la epífisis distal y no en la proximal, por lo que dedujo que el efecto estimulador es el resultado de un aumento del flujo vascular en los vasos epifisarios, metafisarios y pericondrales de la porción distal.

Otro sistema de estimulación del crecimiento es la desperiostización, Yabsley y Harris⁶² investigaron su efecto junto con el bloqueo de la vascularización metafisaria observando la invasión de la capa de reserva por los capilares epifisarios y el aumento de los mismos junto con el engrosamiento del cartílago de crecimiento. La alteración de la vascularización metafisaria no repercute en la proliferación celular, aunque a menudo se ha observado una estimulación temporal del crecimiento explicada por el aumento del flujo vascular epifisario^{31,62}. Tras la normalización de la vascularización metafisaria, se reinició la calcificación y la altura del cartílago de crecimiento se normalizó rápidamente, permaneciendo la porción central adelgazada persistiendo, a menudo, como cartílago^{60,62}.

Gatewood y Mullen¹⁸ mostraron que la destrucción del aporte vascular extrínseco de la epífisis, llevada a cabo mediante la exéresis del periostio adjunto y del cartílago articular, aceleraba el cierre fisario. Tomita y cols.⁵⁸, tras la interrupción de la circulación metafisaria observaron una inhibición sustancial del crecimiento junto con un cierre fisario prematuro. Estos autores sugieren que los vasos epifisarios no pueden

nutrir el cartílago de crecimiento completamente, por lo que se precisa de una circulación colateral.

En resumen, la lesión de la vascularización epifisaria provoca el cierre del cartílago de crecimiento y la detención de su crecimiento, mientras que la lesión de los vasos metafisarios causa una estimulación transitoria del crecimiento, tras lo cual, una vez restituida la vascularización se recupera el ritmo del crecimiento.

Efectos de la denervación sobre el cartílago de crecimiento

En los mamíferos los estudios de denervación ofrecen resultados contradictorios, se considera que los huesos de las extremidades de ratas denervadas a las cuatro semanas de edad disminuye su crecimiento longitudinal durante las 4-15 semanas que siguen a la denervación^{3,14,17} y que la dismetría observada es inversamente proporcional a la edad en la cual se realiza la denervación.

El déficit en el crecimiento longitudinal puede ser debido a los efectos secundarios de la denervación. Según Shim y cols.⁵⁰ el flujo vascular aumenta en las extremidades de los conejos tras neurotomías del ciático o por la propia descarga de la extremidad tras la intervención²⁰.

En nuestro estudio efectuado sobre corderos jóvenes⁴, no encontramos diferencias radiológicas significativas entre las tibias denervadas y las control, como tampoco en los trabajos de Selye y Bajusz⁴⁸, en conejos de 30 días de edad. Esto puede explicarse bien por la madurez ósea en el momento de la denervación o por haberse realizado una denervación incompleta.

Microscópicamente la denervación del cartílago de crecimiento no parece afectar a la capa de reserva, aunque hemos observado un descenso de la altura de la capa proliferativa y un aumento en la capa hipertrófica en relación al grupo control⁴, lo cual puede explicarse por un descenso de la proliferación condrocítica, mediada por fibras nerviosas y neuropéptidos²⁵. El aumento en la capa hipertrófica lo atribuimos al retraso en la maduración del condrocito hipertrófico⁵⁷, la inhibición de la actividad osteoclástica²⁵ y el déficit vascular propio de la denervación.

Efecto de la neutralización de cargas en el cartílago de crecimiento

Los efectos experimentales de la neutralización, eliminación de cargas, sobre el cartílago de crecimiento han sido poco estudiados. Está demostrado que mientras que la carga estática inhibe el crecimiento fisario, la carga dinámica puede estimular el crecimiento del cartílago fisario en los metatarsianos de las ratas, y que una disminución de la compresión conlleva una aceleración del crecimiento⁵¹. En un grupo de corderos portador de fijador externo en neutralización

(carga estática), puenteando la articulación de la rodilla y evitando las cargas que pasan por los cartílagos de crecimiento distal del fémur y proximal de la tibia, no observamos diferencias significativas con el cartílago de crecimiento contralateral, lo que nos hace pensar que si el crecimiento longitudinal esquelético estuviera predominantemente determinado por la carga ósea, los corderos portadores del fijador externo en neutralización deberían haber presentado un menor crecimiento en la pata intervenida respecto de la pata control⁴. Sin embargo, en este grupo de animales vimos histomorfométricamente un descenso de la capa proliferativa y un aumento de la capa hipertrófica, que podrían explicarse por medio de dos mecanismos, el posible estímulo vascular metafisario por la colocación de los clavos del fijador externo, y la inhibición del crecimiento longitudinal por la descarga que produce el fijador externo²⁰.

Compresión fisaria

La compresión fisaria puede establecerse con un alambre que atraviese el cartílago de crecimiento^{19,21}, con instrumentación a tensión entre la epífisis y la diáfisis⁵⁵, con grapas^{6,9,23}, con tornillos a través del cartílago de crecimiento o por medio de un fijador externo⁵⁹. El término «compresión estática» se utiliza para describir los procedimientos pasivos (v. g. alambres, grapas) mientras que la «compresión progresiva» se utiliza cuando la fuerza de compresión es incrementada activa y progresivamente (v. g. fijación externa).

El uso clínico de grapas para conseguir compresión fisaria fue publicado por Blount y Clarke⁶. Las grapas son utilizadas para obtener una epifisiodesis temporales, para la corrección de deformidades angulares de la rodilla y para la corrección de dismetrías. El crecimiento se reanuda tras su retirada, con un ritmo parecido al del lado contralateral, pero los cartílagos de crecimiento comprimidos, normalmente, se fusionan de dos a seis meses antes de lo normal⁶.

La compresión genera una reducción o detención del crecimiento longitudinal^{6,9,19,21,23,59} y si se realiza durante un período suficientemente largo se produce el cese permanente del crecimiento. Morfológicamente, el cartílago de crecimiento reduce su altura como resultado de una inhibición de la condrogénesis, mientras continúa la maduración de los condrocitos en la capa hipertrófica. El cartílago de crecimiento aunque reducido permanece durante algún tiempo, aun cuando ya ha cesado su crecimiento.

La compresión estática conlleva un estrechamiento del cartílago de crecimiento. Trueta y Trías⁵⁹ demostraron que la compresión progresiva producía en un primer momento un aumento transitorio de la altura fisaria con un engrosamiento de la capa hipertrófica, un deterioro de la calcificación y extensas necrosis en el cartílago de crecimiento epifisario, concluyendo que la compresión afectaba a la circulación sanguínea

a ambos lados del cartílago de crecimiento. Tras el grapado no se observaron los cambios descritos ni tampoco daño vascular²³. Christensen⁹ observó alteraciones en la mineralización, pero sólo durante la primera semana tras el grapado. El cartílago de crecimiento se va sellando gradualmente por placas óseas en los lados epifisarios y metafisarios, sin mostrar puentes óseos ni signos de invasión vascular hasta pasados 45 días del grapado ya que la osificación endocranal continúa en la periferia, en sentido transversal, durante cierto tiempo una vez que ha finalizado el crecimiento longitudinal, lo cual produce un aumento del diámetro transversal del extremo del hueso.

Tras la compresión dinámica observamos⁴ una reducción de la zona proliferativa y una desorganización progresiva de las capas y de las columnas de condrocitos. La pérdida de la distribución columnar y la fusión de las capas se debe, probablemente, a la presión que se ha ejercido sobre la fisis. Así, la hipótesis de que el estrechamiento de la fisis es el resultado de un cese o disminución en la proliferación de los condrocitos de la capa proliferativa, junto con una disminución de la calcificación en la capa hipertrófica y la consiguiente acumulación de condrocitos hipertróficos, parece la más probable y aceptada^{9,19,59}.

Christensen⁹ señaló, que tras el grapado, la fisis persistía en su estructura cartilaginosa durante un largo período tras haber cesado su crecimiento, sin observar puentes óseos hasta 45 días tras el cese del crecimiento. La fisis eventualmente puede destruirse, y desarrollarse una epifisiodesis si la duración de la compresión es lo suficientemente larga, si bien no se conoce la duración exacta de la compresión para que esto se produzca^{6,9,19,59}.

El efecto de fuerzas bajas de compresión sobre la fisis es controvertido. Así, algunos autores no creen que fuerzas pequeñas inhiban el crecimiento^{6,21,55}, si bien Peruchón y cols.⁴⁴, estudiando el efecto de pequeñas fuerzas de compresión sobre la fisis, demostraron que a medida que aumentaba la presión el crecimiento disminuía. A pesar de la desorganización de la distribución columnar y el estrechamiento⁴, la fisis parece ser una estructura bastante resistente a la compresión. Ello explica el potencial de recuperación de la fisis una vez cesa el mecanismo de compresión por lo que se sitúa en un estado de latencia, reversible durante un tiempo.

La cantidad y velocidad con la cual se afecta el crecimiento depende de la rigidez del medio de compresión. Haas²¹ y Gelbke¹⁹ observaron el cese del crecimiento, sólo una vez que el alambre que rodeaba el cartílago de crecimiento se había tensado por el crecimiento. Thomas⁵⁷, estudiando la influencia de la presión sobre el cartílago de crecimiento, llegó a la conclusión de que se requiere un mínimo de 6,6 g/mm² para estimular el crecimiento en longitud de los huesos largos del hombre. Por otra parte, Strobino y cols.⁵⁵, en experimentos en los que los cartílagos de

crecimiento de terneras jóvenes eran comprimidos con un sistema de clavos y muelles, mostraron que se requerían presiones de 500-560 libras sobre el cartílago de crecimiento para obtener un retardo apreciable de la actividad del cartílago de crecimiento. Según estos datos, por debajo de 6,6 g/mm² no hay estímulo y por encima de 37 g/mm² el estímulo es excesivo y actúa inhibiendo el cartílago.

Distracción fisaria

La distracción fisaria es una técnica que permite efectuar elongaciones produciendo una epifisiolisis provocada y controlada para conseguir una elongación ósea o una corrección axial, aunque se pueden hacer distracciones fisarias sometiendo el cartílago a tensión sin pretender una elongación (Fig. 4).

Los primeros experimentos sobre distracción fisaria pretendían evitar las fuerzas de compresión que actúan normalmente sobre el cartílago de crecimiento, en un intento de estimular el crecimiento fisario. Gelbke¹⁹ aplicó tracción de las apófisis en conejos en crecimiento, sin observar cambios histológicos en el área distraída. Smith y Cunningham⁵³ produjeron distracción fisaria en terneros observando un aumento en la altura, tanto radiológica como histológica de la fisis, sin producir epifisiolisis y con un mínimo aumento en la longitud del hueso. Hert²⁶ demostró, mediante un distractor, una aceleración inicial del crecimiento fisario en conejos y un posterior cierre fisario prematuro que condujo a una pérdida de lo elongado. Porter⁴⁵ con muelles distractores en ovejas y terneros obtuvo una leve estimulación del crecimiento fisario sin separación del cartílago de crecimiento.

La respuesta de la fisis a la distracción produce un aumento de la altura, y puede ser explicado parcialmente por producirse una hiperplasia celular. Encontramos un aumento de la altura de la fisis en todos los animales sometidos a tensión. Este aumento en la altura ha sido descrito bajo ritmos lentos de distracción y con pequeñas fuerzas que encontramos en la capa hipertrófica⁴, si bien otros autores lo han descrito, además, en la capa proliferativa^{11,52}. Así, pensamos que el aumento en la altura fisaria puede deberse a una afectación de la irrigación metafisaria^{8,12}, al acumularse condrocitos en la capa hipertrófica sin aporte vascular y por lo tanto sin llegada de células óseas debido a la isquemia metafisaria. Trueta y cols.⁵⁹ demostraron que la oclusión de las arterias metafisarias producían una acumulación de condrocitos hipertróficos. Noguchi y cols.⁴⁰, por su parte, vieron que la interrupción del flujo vascular metafisario profoca, además de una ausencia de calcio en los condrocitos hipertróficos, una inhibición de la reabsorción mientras De Bastiani y cols.¹¹ sugirieron que la causa podía ser la afectación de la maduración de los condrocitos. La hipovascularización metafisaria probablemente afecte la calcificación de

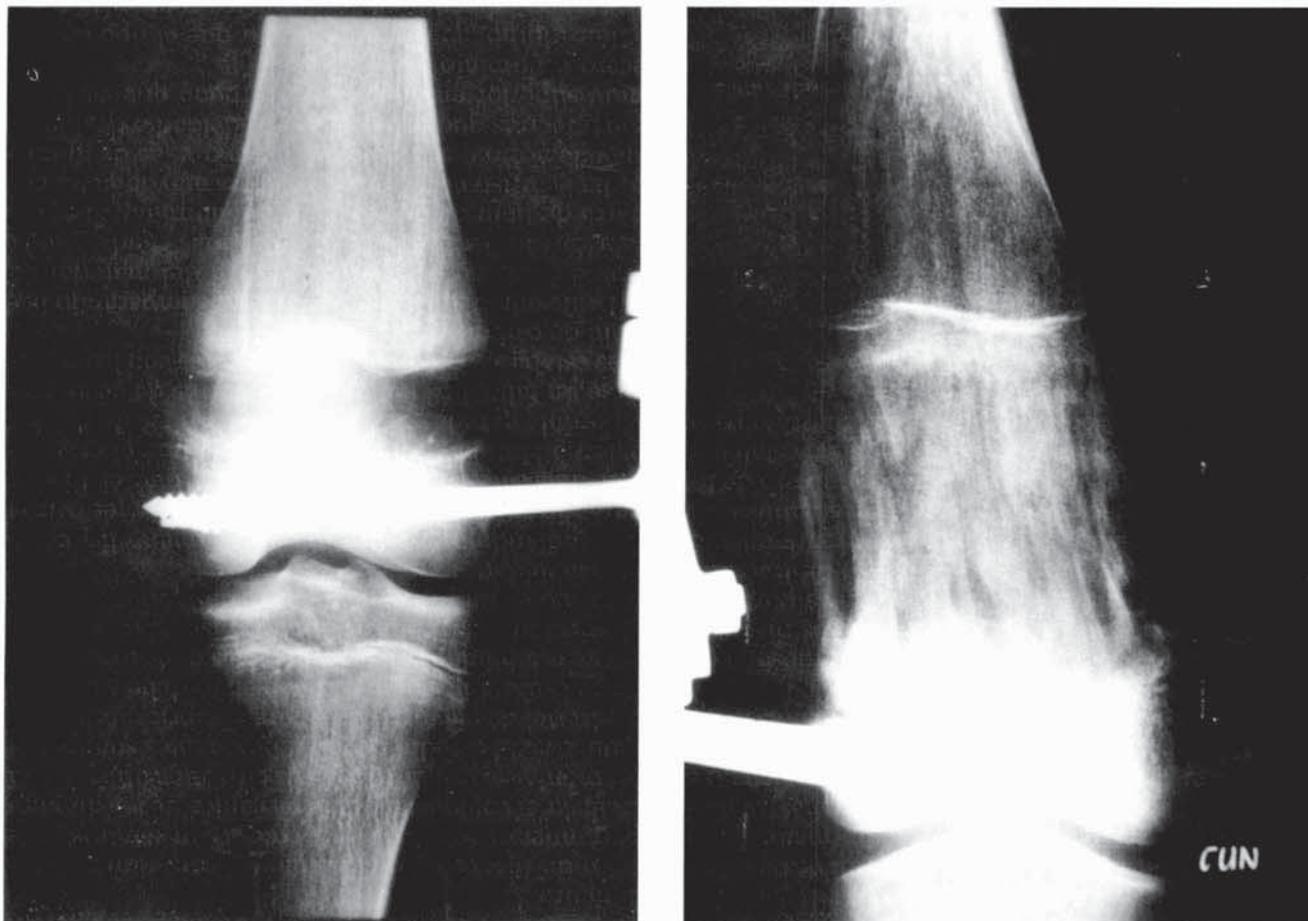


FIG. 4.—Distracción fisaria. a) separación epifiso-metafisaria. b) ocupación del espacio de separación por regenerado óseo.

la matriz, lo cual explica el aumento de la altura de la capa hipertrófica. Desde nuestro punto de vista, al efectuar una tensión, aunque sea muy pequeña hace que los vasos tengan que realizar un mayor recorrido hasta alcanzar la capa hipertrófica del cartílago de crecimiento, con el consiguiente estiramiento de los vasos que disminuyen su diámetro y también su flujo sanguíneo.

Los cambios metabólicos que se producen durante la distracción fisaria no están totalmente esclarecidos. Sledge y Noble⁵² demostraron un aumento del contenido proteico, de la síntesis de polisacáridos y de la síntesis de matriz en los cartílagos de crecimiento distraídos.

Hay pocos estudios sobre cómo afecta la distracción a la proliferación celular en el cartílago de crecimiento y no se han observado localizaciones anómalas de mitosis, demostrándose condrocitos proliferantes en la capa proliferativa principalmente y, ocasionalmente, en la capa de reserva^{15,34}.

La fuerza requerida para la separación y el nivel de la fractura fisaria dependen de la edad del animal. En el animal joven la fuerza requerida es menor y la fractura suele producirse en la capa hipertrófica y cuando los animales son mayores la fractura puede exten-

derse desde la capa hipertrófica hasta la capa proliferativa o hasta la metafisis⁴²⁻⁴³. De Bastiani y cols.¹¹ refieren que la epifisiolisis puede evitarse utilizando un ritmo de distracción de 0,25 mm cada 12 horas por lo que introdujo el término «condrodiastasis» para definir el fenómeno de la elongación del cartílago sin separación. Sin embargo, se ha observado separación con el mismo ritmo de distracción de De Bastiani e incluso con ritmos inferiores a 0,25 mm/24 horas⁵⁴.

Las fuerzas necesarias para la separación son mayores *in vitro* que las medidas *in vivo* seguramente por el debilitamiento del cartílago de crecimiento durante la distracción³⁹.

Bibliografía

1. 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.
2. Arkin AM, Katz JF. The effects of pressure on epiphyseal growth. *J Bone Joint Surg* 1956;38A:1056-76.
3. Armstrong WD. Bone growth in paralyzed limbs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1946;61:358-62.

4. Arriola F. Comportamiento morfológico del cartílago de crecimiento sometido a diferentes condiciones biológicas y mecánicas (denervación, capsulotomía, compresión, tensión y neutralización). Estudio experimental en corderos [tesis doctoral]. Universidad de Navarra; 1998.
5. Bidder A. Experimente über die Künstliche Hemmung des Längswachstums von Röhrenkochen durch Reizung und Zerstörung des Epiphysenknorpels. *Naunyn-Schmiedeberg's. Arch Exp Path Pharmacol* 1893;1:248-63.
6. Blount WP, Clarke GR. Control of bone growth by epiphyseal stapling. *J Bone Joint Surg* 1949;31A:464-78.
7. Brighton CT, Magnuson PB, Iannotti JP. Growth and development of bone: the growth plate and its abnormalities. *AAOOS, Instructional Course Lecture*; 1992. pág. 105.
8. Connolly JF, Huurman WW, Lippello K, Pankaj R. Epiphyseal traction to correct acquired deformities. An animal and clinical investigation. *Clin Orthop* 1986;202:258-68.
9. Christensen NO. Growth arrest by stapling. *Acta Orthop Scand* 1973;151Supl:1-75.
10. Dale GG, Harris WR. Prognosis of epiphyseal separation. An experimental study. *J Bone Joint Surg* 1958;40B:116-22.
11. De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G. Limb lengthening by distraction of the epiphyseal plate. *J Bone Joint Surg* 1986;66B:545-9.
12. De Pablos J, Cañadell J. Experimental physeal distraction in immature sheep. *Clin Orthop* 1990;250:73-80.
13. Du Hamel AL. Sur le développement et la crûe des os des animaux. *Mem Acad Roy Sci* 1742;55:354-70. Loc cit. Trueta y Morgan 1960.
14. Dysart PS, Harkness EM, Herbison GP. Growth of the humerus after denervation. An experimental study in the rat. *J Anat* 1989;167:147-59.
15. Elmer EB, Ehrlich MG, Zaleske DJ, Polsky C, Mankin HJ. Chondrodiastasis in rabbits: a study of the effect of transphyseal bone lengthening on cell division, synthetic function, and microcirculation of the growth plate. *J Ped Orthop* 1992;12:181-90.
16. Ford LT, Key JA. A study of experimental trauma to the distal femoral epiphysis in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1956;38A:84-92.
17. Garcés GL, Santandreu ME. Longitudinal bone growth after sciatic denervation in rats. *J Bone Joint Surg* 1988;70B:315-8.
18. Gatewood, Mullen BP. Experimental observations on the growth of long bones. *Arch Surg* 1927;15:215-21.
19. Gelbke H. The influence of pressure and tension on growing bone in experiments with animals. *J Bone Joint Surg* 1951;33A:947-54.
20. Golding JSR. The mechanical factors which influence bone growth. *Eur J Clin Nutr* 1994;1Supl 1:178-185.
21. Haas SL. Retardation of bone growth by a wire loop. *J Bone Joint Surg* 1945;27:25-36.
22. Hales S:1727. loc cit Trueta y Morgan.
23. Hall-Craggs ECB, Lawrence CA. The effect of epiphyseal stapling on growth in length of the rabbit's tibia and femur. *J Bone Joint Surg* 1969;51B:359-65.
24. Hansson LI. Daily growth in length of diaphysis measured by oxitetracycline in rabbit normally and after medullary plugging. *Acta Orthop Scand* 1967;101Supl:1-199.
25. 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.
26. Hert J. Acceleration of growth after decrease of load on epiphyseal plates by means of a spring distractor. *Folia Morphol (Praga)* 1969;17:194-203.
27. Hueter C. Anatomische Studien and der Extremitätengelenken Neugeborenen und Erwachsener. *Virchow Arch Path Anat* 1862;25:572-99.
28. Hunter J. En: Palmer JF, editor. *The Works of John Hunter*. London: Longman; 1837.
29. Iannotti JP. Growth plate physiology and pathology. *Orthop Clin North America* 1990;21:1-17.
30. Iwamoto M, Shimazu A, Nakashima K, Suzuki F, Kato Y. Reduction in basic fibroblast growth factor receptor is coupled with terminal differentiation of chondrocytes. *J Biol Chem* 1991;266:461-7.
31. Jenkins DHR, Cheng DHF, Hodgson AR. Stimulation of bone growth by periosteal stripping. A clinical study. *J Bone Joint Surg* 1975;57B:482-4.
32. Karaharju EO, Ryöppy SA, Mäkinen RJ. Remodelling by asymmetrical epiphyseal growth. An experimental study in dogs. *J Bone Joint Surg* 1976;58B:122-6.
33. Kato Y, Iwamoto M. Fibroblast growth factor is an inhibitor of chondrocyte terminal differentiation. *J Biol Chem* 1990;265:5903-9.
34. Kenwright J, Apte S, Kershaw CJ. Biologic responses of the normal and bridged physis to distraction. *Acta Orthop Scand* 1990;61Suppl 237:64.
35. Lacroix P. The organization of bone. Traducido por Gilder S. J. & A. Churchill Ltd. London; 1951. pp. 12-29.
36. Langenskiöld A, Heikel HVA, Nevalainen T, Österman K, Wideman T. Regeneration of the growth plate. *Acta Anat* 1989;134:113-23.
37. Langenskiöld A. The possibilities of eliminating premature partial closure of an epiphyseal plate caused by trauma or disease. *Acta Orthop Scand* 1967;38:267-79.
38. Miescher JF. *De inflammatione ossium eorumque anatome generali*. Berlin: G Eichler 1936. Loc cit Trueta y Morgan 1960.
39. 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.
40. Noguchi Y, Yamaguchi T, Sugioka Y. Interruption of the metaphyseal blood supply to the growth plate inhibits accumulation of calcium in proliferative chondrocytes: an ultrastructural study. *Orthop Trans* 1994;17:856-7.
41. Ollier L. *Traité expérimental et clinique de la regeneration des os et de la production artificielle du tissu osseux*. Masson et fils. Paris; 1867.
42. Peltonen J, Aalto K, Karaharju E, Alitalo I, Grönbald M. Experimental epiphyseal separation by torsional force. *J Ped Orthop* 1984;4:546-9.
43. Peltonen J, Karaharju E, Alitalo I. Experimental epiphyseal distraction producing and correcting angular deformities. *J Bone Joint Surg* 1984;66B:589-602.
44. Peruchón E, Bonnel F, Baldet P, Rabischong P. Evaluation and control of growth activity of epiphyseal plate. *Med Biol Eng Comput* 1980;18:396-400.
45. Porter RW. The effect of tension across a growing epiphysis. *J Bone Joint Surg* 1978;10B:252-6.
46. Ryöppy SA, Karaharju EO. Alteration of epiphyseal growth by an experimentally produced angular deformity. *Acta Orthop Scand* 1974;45:490-8.
47. Salter RB, Harris WR. Injuries involving the epiphyseal plate. *J Bone Joint Surg* 1963;45:587-622.
48. Selye H, Bajusz E. Effect of denervation on experimentally induced changes in the growth of bone and muscle. *Am J Physiol* 1958;192:297-300.
49. Shapiro F, Holtrop ME, Glimcher MJ. Organization and cellular biology of the perichondrial ossification groove of Ranvier. A morphological study in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1997;59A:703-23.
50. Shim SS, Copp DH, Pattersson FP. Bone blood flow in the limb following complete sciatic nerve section. *Surg Gynecol Obstet* 1966;123:333-5.
51. Simon MR. The effect of dynamic loading on the growth of epiphyseal cartilage in the rat. *Acta Anat* 1978;102:176-83.
52. Sledge CB, Noble J. Experimental limb lengthening by epiphyseal distraction. *Clin Orthop* 1978;136:111-9.
53. Smith WS, Cunningham JB. The effect of alternating distracting forces on the epiphyseal plates of calves, a preliminary report. *Clin Orthop* 1957;10:125-30.
54. Spriggins AJ, Bader DL, Cunningham JI., Kenwright J. Distraction physiolysis in the rabbit. *Acta Orthop Scand* 1989;60:154-8.
55. Strobino L, French G, Colonna P. The effect of increasing tension on the growth of epiphyseal bone. *Surg Gynecol Obstet* 1952;95:694-700.

