

## MODELADO Y SIMULACIÓN DEL EFECTO DE LAS CARGAS MECÁNICAS EN EL CRECIMIENTO ÓSEO LONGITUDINAL

### MODELLING AND SIMULATION OF THE EFFECT OF MECHANICAL LOADS ON LONGITUDINAL BONE GROWTH

M. Gastón Alonso<sup>a</sup>, Graciela M. Bertolino<sup>a</sup> y Alejandro A. Yawny<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*División Física de Metales, CNEA, Avda. Ezequiel Bustillo 9500, 8400 Bariloche, Argentina, CONICET,  
Instituto Balseiro, UNCuyo, marcelo.alonso@cab.cnea.gov.ar,  
<https://fisica.cab.cnea.gov.ar/metales/index.php/es/>*

**Palabras clave:** Crecimiento óseo, modelo mecanobiológico, patologías de crecimiento.

**Resumen.** Durante la infancia pueden ocurrir distintas desviaciones del eje longitudinal de los miembros inferiores. Estas se encuentran asociadas al crecimiento no uniforme de una región de la estructura ósea denominada fisis o cartílago de crecimiento. Se puede actuar sobre este proceso mediante la aplicación de estímulos mecánicos. Esto se consigue a través de la implantación por vía quirúrgica de dispositivos capaces de limitar el crecimiento, p. ej. grampas o tornillos. Ello resulta en una reducción de la velocidad de crecimiento en zonas específicas del cartílago afectado, lográndose una acción correctiva que compensa las asimetrías iniciales. En este trabajo se presenta un modelo mecanobiológico que permite estudiar mediante simulación numérica el efecto de las cargas mecánicas sobre la velocidad de crecimiento y osificación de las células de la fisis. La utilización de dicho modelo tiene el potencial de permitir un desarrollo más específico de nuevos dispositivos ortopédicos.

**Keywords:** Bone growth, mechanobiological model, growth pathologies.

**Abstract.** During childhood, there are several deviations that may appear on the lower limbs. These are due to the non uniform activity of a region of the bone called physis or growth plate. Growth can be modified by the application of a specific mechanical stimulus. In medical practice, this is achieved by the chirurgical implantation of devices such as staples or screws. On this manner, a growth speed reduction on specific zones of the affected bone is achieved, thus correcting the initial deformities. This work presents the implementation of a biomechanical model fit to estimate the effect of mechanical loads over growth and ossification speed. It is expected that the implemented model might contribute a more specific development of new orthopaedic devices.

## 1. INTRODUCCIÓN

Durante la infancia y hasta finalizar la adolescencia dos mecanismos biológicos intervienen en el crecimiento de los huesos largos: la remodelación y el crecimiento longitudinal. La remodelación es el proceso por el cual las distintas regiones de la estructura ósea varían su densidad en respuesta a las cargas mecánicas a las que se ven sometidas. El crecimiento longitudinal ocurre debido a la proliferación y posterior osificación de las células ubicadas en una región próxima a los extremos de los huesos, denominada fisis o placa de crecimiento (Von Pfeil y DeCamp, 2009).

Si los procesos que tienen lugar en dicha región se ven alterados de alguna manera, pueden aparecer desviaciones en los miembros afectados. En particular, cuando esto sucede en la fisis del extremo distal del fémur, las desviaciones originadas se denominan *genu valgo* o *genu varo* según si estas alejan o acercan las rodillas al plano medial (Peterson, 2012).

Desde la antigüedad se sabe que el crecimiento se ve afectado por las cargas mecánicas que actúan sobre los huesos. Por esta razón, en la práctica médica las mencionadas desviaciones se corrigen mediante dispositivos que generan cargas mecánicas de distinto tipo sobre el hueso. Éstos son implantados quirúrgicamente o utilizados por la persona afectada a modo de ortesis (Roesler, 1987; Rozbruch y Ilizarov, 2007; Peterson, 2012; Bonnel et al., 1984; Carter et al., 1996).

Los factores que influyen en el desarrollo de la estructura ósea son de naturaleza diversa y estocástica, comprendiendo variables tales como los niveles hormonales, edad, raza, sexo y estado psicológico de la persona (Bonnel et al., 1984). A pesar de la complejidad que esto significa, se han propuesto diversos modelos que explican tanto el mecanismo de remodelación ósea como el de crecimiento longitudinal sólo en términos de los estados de carga mecánica a los que el hueso se ve sometido.

El proceso de remodelación ósea ha sido extensivamente estudiado por ser un factor importante a considerar en el diseño de implantes para reemplazo de articulaciones. En efecto, la implantación de una prótesis altera el estado de carga del hueso, siendo posible que el tejido se debilite en particular en las regiones próximas a la misma, provocando el fracaso de la intervención (Turner et al., 2005; Orr y Beaupré, 1990).

Por otro lado, si bien se han propuesto modelos de crecimiento que consideran el efecto de las cargas mecánicas, este proceso no ha sido estudiado tan extensivamente como el de remodelación ósea. Conocerlo y poder cuantificarlo resulta de relevancia para el diseño de implantes tales como grampas o placas que se utilizan para la corrección quirúrgica de las desviaciones óseas (Beaupré et al., 1990b; Stokes y Laible, 1990; Piszczatowski, 2012).

En este trabajo se busca desarrollar un modelo de crecimiento óseo que permita simular la aparición de deformidades en la rodilla originadas por distribuciones asimétricas de carga, como un primer paso hacia el desarrollo de una herramienta útil para el diseño de nuevos dispositivos ortopédicos.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Generalidades

Estudiar el crecimiento óseo implica determinar tanto las modificaciones en la geometría ( $\Omega$ ) del hueso como el cambio en las propiedades de los tejidos involucrados. Ello implica caracterizar la distribución de densidad  $\rho$  en el volumen, el tipo de tejido que lo conforma, sea óseo o cartilaginoso

y el campo de desplazamientos  $\bar{u}_i(\vec{x}, t)$  asociado al crecimiento. En este trabajo se propuso un modelo de remodelación y crecimiento para determinar la evolución de la porción distal del fémur, para una geometría bidimensional bajo la hipótesis de estado plano de deformaciones. La geometría se obtuvo a partir del corte de un modelo de rodilla disponible en la literatura (Wangerin, 2013), Fig. 1, mediante el software Salome-mesh (<http://www.salome-platform.org>).

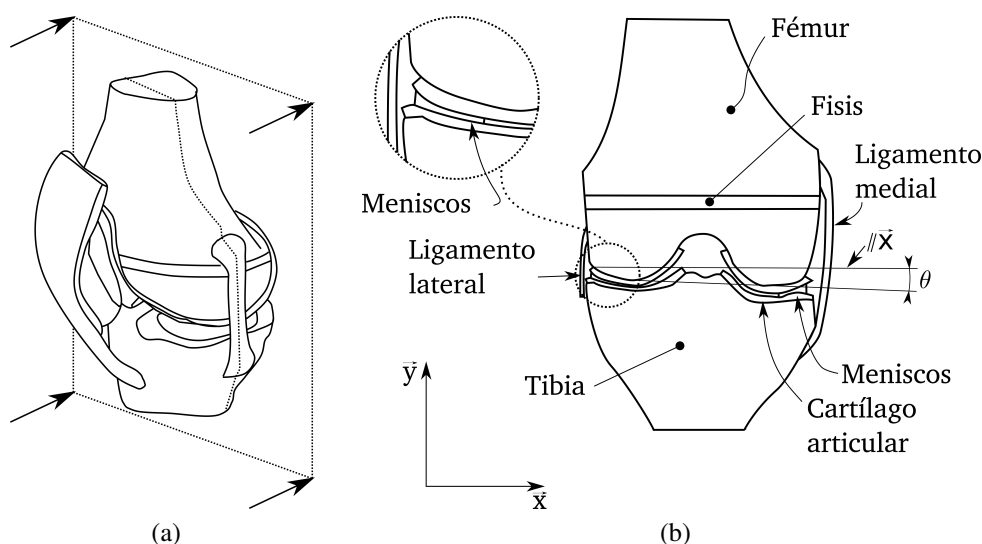


Figura 1: Geometría estudiada. (a) Modelo tridimensional de la rodilla (b) Corte transversal del modelo

## 2.2. Estados de carga

Para estimar las cargas que actúan sobre el fémur, se hizo una analogía entre el miembro inferior y un sistema de vigas simples a partir del que se estimaron las fuerzas y momentos que actúan sobre la rodilla. Se considera que el efecto de dichos estados de carga se superpone a lo largo del día, resultando en un estímulo mecánico al crecimiento. Se fijó el largo de la tibia en  $l_{tibia} = 300$  mm y se evaluaron 6 estados de carga distintos, Fig. 2. Dichos estados de carga se caracterizan por la reacción que ejerce el suelo sobre la pierna  $P_i$ , la cantidad de veces que dicha carga es aplicada en un día,  $n_i$  y el ángulo que forma el eje longitudinal del fémur respecto a un eje normal al suelo,  $\alpha_i$ . Se consideró además un ángulo de desviación lateral  $\theta$  que permite caracterizar la deformidad estudiada.

## 2.3. Modelo de crecimiento

El modelo de crecimiento implementado se basa en la evaluación del tensor de crecimiento, definido de manera análoga al tensor de deformaciones comúnmente utilizado en mecánica de los sólidos,

$$\varepsilon_{ij}(\vec{x}, t) = \frac{1}{2} \left[ \frac{\partial \bar{u}_i(\vec{x}, t)}{\partial x_j} + \frac{\partial \bar{u}_j(\vec{x}, t)}{\partial x_i} \right] \quad (1)$$

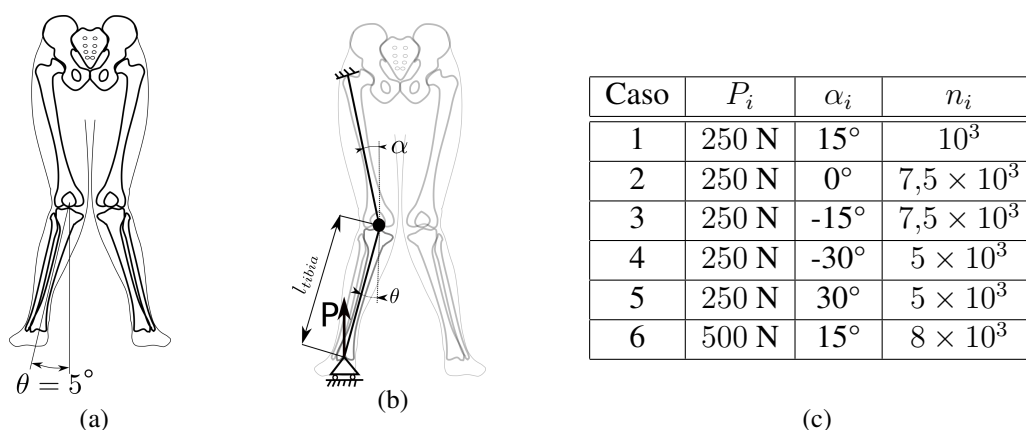


Figura 2: Estados de carga sobre la rodilla. (a) Ángulos de desviación considerados. (b) Modelo simplificado del miembro inferior. (c) Casos de carga definidos.

donde  $\bar{u}(\vec{x}, t)$  es el cambio real en la posición al producirse el crecimiento. Además, se considera el tensor de crecimiento potencial

$$\epsilon_{ij}(\vec{x}, t) = \frac{1}{2} \left[ \frac{\partial u_i(\vec{x}, t)}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j(\vec{x}, t)}{\partial x_i} \right], \quad (2)$$

asociado al desplazamiento  $u(\vec{x}, t)$  que se produciría si sobre el hueso no actuara ninguna restricción mecánica o fuerza externa.

Para caracterizar los distintos tejidos presentes se define una función de madurez, que a cada punto  $\vec{x} \in \Omega$  le asigna un escalar  $M(\vec{x}, t) \in \mathbb{R}^+$ . La madurez es mayor que la unidad en aquellas zonas donde el tejido es hueso, ya sea cortical o trabecular y varía entre cero y la unidad en la zona correspondiente a la placa epifisiaria. Un valor de  $M = 0$  indica que las células del punto en cuestión acaban de reproducirse, mientras que un valor de  $M = 1$  indica que las células en dicho punto acaban de osificarse.

Con el fin de considerar el efecto de las cargas mecánicas sobre el crecimiento longitudinal se propone una dependencia entre la distribución de tensiones  $\sigma_{ij}$ , generada por la  $l$ -ésima carga  $f_i^{(l)}$ , aplicada  $n_l$  veces por día y el tensor de crecimiento potencial dada por la expresión:

$$\dot{\epsilon}_{ij}(\vec{x}, t) = \begin{cases} \epsilon_B \frac{\epsilon_{ij}(\vec{x}, t)}{\epsilon_{kk}(\vec{x}, t)} + k_\sigma n_l \sigma_{ij}^{(l)}(\vec{x}, t) & \text{si } M(\vec{x}, t) < 1 \\ 0 & \text{si } M(\vec{x}, t) \geq 1. \end{cases} \quad (3)$$

En la ecuación 3,  $\epsilon_B$  es una constante que representa la velocidad base de crecimiento, mientras que  $k_\sigma$  es una constante de proporcionalidad que valora el efecto de la tensión mecánica. De esta manera, el término  $\epsilon_B \frac{\epsilon_{ij}(\vec{x}, t)}{\epsilon_{kk}(\vec{x}, t)}$  representa la contribución biológica al crecimiento óseo, mientras que el término  $k_\sigma n_l \sigma_{ij}^{(l)}(\vec{x}, t)$  representa el efecto de las tensiones mecánicas sobre el mismo. Téngase presente que se ha utilizado notación de índices repetidos al hacer referencia a la contracción del tensor  $\epsilon$ ,  $\epsilon_{kk}$ . Consistentemente con publicaciones previas (Beaupré et al., 1990a; Stevens et al., 1999; Piszczatowski, 2012; Yadav et al., 2016), se limitó dicha contribución de manera que

$$|k_\sigma n_l \sigma_{ij}^{(l)}(\vec{x}, t)| \leq 0,5 \cdot \left| \epsilon_B \frac{\epsilon_{ij}(\vec{x}, t)}{\epsilon_{kk}} \right| \quad (4)$$

El crecimiento así evaluado conlleva un cambio en el estado de madurez de las células del hueso, que se cuantifica por la relación

$$\dot{M}(\vec{x}, t) = \begin{cases} k_M \dot{\epsilon}_{kk} & \text{si } M(\vec{x}, t) < 1 \\ C_1 & \text{si } M(\vec{x}, t) \geq 1. \end{cases} \quad (5)$$

Para este trabajo, se analizó el crecimiento con  $\epsilon_B = 0,52 \text{ mes}^{-1}$ , siendo  $k_\sigma = 10^{-6} \text{ MPa}^{-1} \text{ mes}^{-1}$ . Para la evaluación de la tasa de maduración  $\dot{M}(\vec{x}, t)$  se adoptó un valor de  $k_M = 1$ , con  $C_1 = 1$ .

## 2.4. Modelo de remodelación ósea

Para estudiar el efecto de las cargas mecánicas sobre la densidad ósea se utilizó un modelo propuesto previamente (Beaupré et al., 1990b), según el cual la velocidad de cambio de la densidad ósea  $\rho$  se obtiene como

$$\dot{\rho}(\vec{x}, t) = \dot{\rho}_B(\vec{x}, t) + \dot{\rho}_M(\vec{x}, t). \quad (6)$$

En la expresión 6  $\dot{\rho}_B$  es la velocidad de remodelación biológica, dada por  $\dot{\rho}_B = \exp(-k_\rho \frac{M-1}{C_1})$ , mientras que  $\dot{\rho}_M$  es la velocidad de remodelación mecánica cuando actúa un estímulo  $S$ , dada por

$$\dot{\rho}_M = \begin{cases} C_{in}[S - (1+s)S_{ref}] & \text{si } S > (1+s)S_{ref} \\ 0 & \text{si } (1-s)S_{ref} < S < (1+s)S_{ref} \\ C_{dec}[S - (1-s)S_{ref}] & \text{si } S < (1-s)S_{ref} \end{cases} \quad (7)$$

En este conjunto de ecuaciones,  $C_{in}$  representa la tasa de reposición de hidroxapatita sobre la estructura ósea, mientras que  $C_{dec}$  la tasa de deposición de la misma y  $s$  la fracción del valor del estado atractor de tensiones  $S_{ref}$  definido por Beaupré et al. (1990b) en torno al que no ocurren cambios de densidad ósea. Dicho estímulo se cuantificó a partir de la expresión

$$S = (n_i \sigma_i^m)^{1/m}. \quad (8)$$

En la Ec.8,  $n_i$  es el número de veces por día que ocurre el estado de carga cuya tensión de Von Mises máxima es  $\sigma_i$ , mientras que  $m$  es un valor empírico que permite ponderar el efecto relativo de la carga mecánica aplicada frente a la cantidad de ciclos de ésta. Los parámetros de remodelación ósea se adaptaron a partir de los trabajos previamente publicados por Beaupré et al. (1990a) y Turner et al. (2005). Para ello se fijaron los valores  $k_\rho = 0,075 \text{ mes}^{-1}$ ,  $s = 0,6$ ,  $S_{ref} = 70 \text{ MPa}$ ,  $C_{in} = 0,02 \text{ g.cm}^{-3} \text{ mes}^{-1} \text{ MPa}^{-1}$ ,  $C_{dec} = 0,10 \text{ g.cm}^{-3} \text{ mes}^{-1}$  y  $m = 3,5$ .

## 2.5. Propiedades elásticas

En línea con publicaciones previas, a los efectos del presente trabajo se ha despreciado la anisotropía del tejido óseo, considerándolo un material elástico e isotrópico (Gerald y Phyllips, 2014; Abdel-Wahab et al., 2011; Wirtz y Schiffers, 2000). Diversas publicaciones correlacionan mediciones de la densidad ósea con el módulo de elasticidad del tejido (Rice et al., 1988; Turner et al., 2005; Orr y Beaupré, 1990). Las propiedades elásticas asignadas a las regiones donde  $M(\vec{x}, t) \geq 1$  están dadas por:

$$E = \begin{cases} C_1 \rho^{2,5} & \text{para } 0,2 \text{ gcm}^{-3} < \rho \leq 1,2 \text{ gcm}^{-3} \\ C_2 \rho^{3,3} & \text{para } 1,2 \text{ gcm}^{-3} < \rho \leq 1,9 \text{ gcm}^{-3} \end{cases} \quad (9)$$

$$\nu = 0,3.$$

Los valores de  $C_1$  y  $C_2$  se fijaron de manera que el valor máximo del módulo de Young fuera de 14,5 GPa. Para las regiones donde  $M(\vec{x}, t) < 1$  se asignaron los valores  $E = 11$  MPa y  $\nu = 0,495$ .

## 2.6. Implementación

La Fig. 3 resume el procedimiento adoptado. La implementación numérica del modelo se hizo mediante el código de elementos finitos Cast3M (<http://www-cast3m.cea.fr/>). La distribución de tensiones originadas en el fémur por cada uno de los estados de carga considerados se calculó a partir de un modelo mecánico en el que se supuso un contacto perfecto sin rozamiento entre los meniscos y los cartílagos articulares, pasos ① y ③. Para este se utilizaron las propiedades mecánicas validadas y reportadas previamente por Wangerin (2013). Se empleó un modelo mecánico con comportamiento elástico no lineal del tejido considerado. Debe notarse que las propiedades mecánicas del hueso se consideraron uniformes, debido a que el módulo de Young del mismo es tres órdenes de magnitud mayor que el de los cartílagos y meniscos. De esta manera, puede suponerse que se comporta aproximadamente como un sólido rígido, siendo despreciable el efecto de las variaciones del mismo sobre las presiones de contacto calculadas, (Wangerin, 2013).

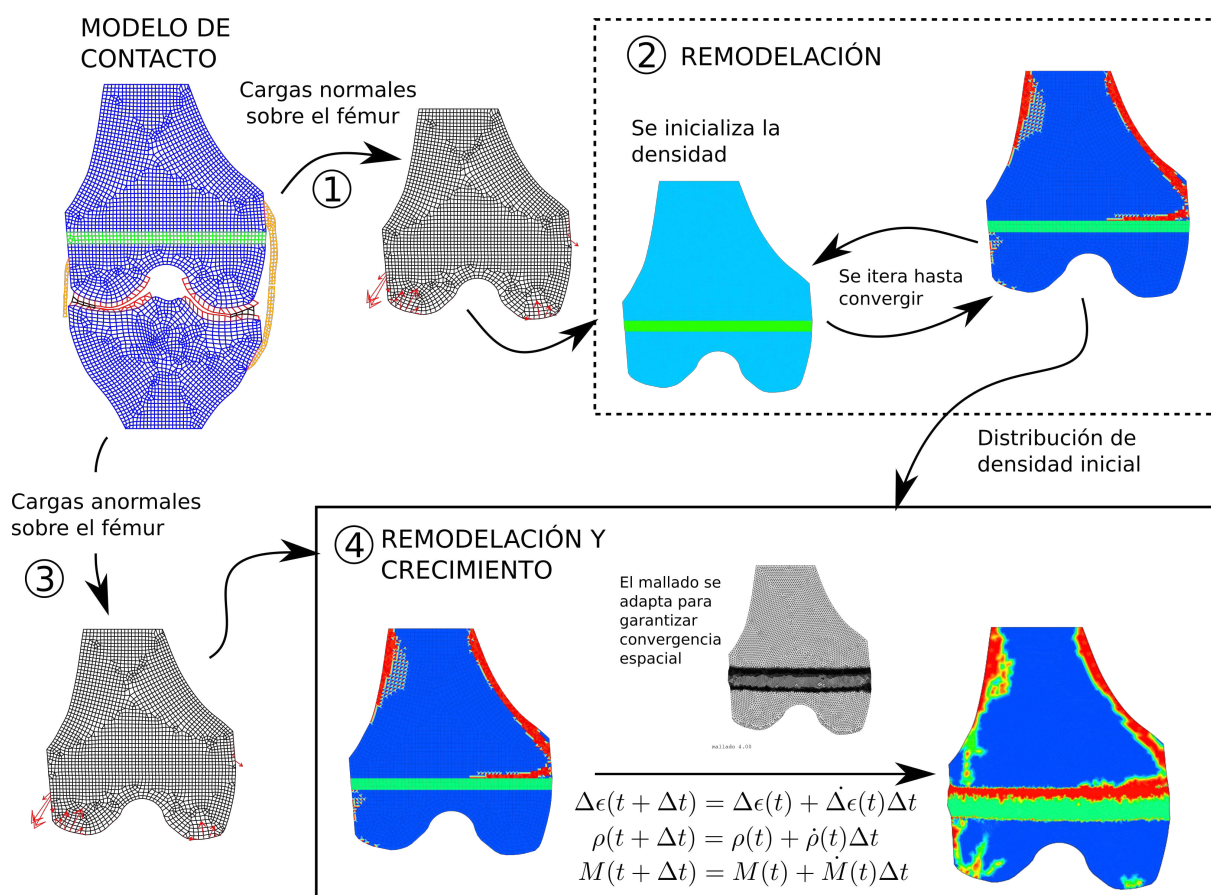


Figura 3: Representación esquemática del algoritmo de resolución implementado.

La distribución inicial de la función de madurez se fijó de manera de reflejar adecuadamente las observaciones histológicas, suponiendo un espesor inicial de la fisis uniforme e igual a 4 mm. Se

obtuvo la distribución de densidad inicial en el fémur a partir de las cargas estimadas con un ángulo de desviación lateral  $\theta = 0^\circ$ , representativo de un hueso sano ②. A partir de esta distribución de densidad y suponiendo la existencia de una deformidad en valgo de  $5^\circ$ , Fig. 2a, se calcularon las cargas sobre el fémur ③ y se simuló la remodelación y el crecimiento óseo ④. Para este segundo caso, se aplicó un algoritmo de integración temporal explícita, asegurando la convergencia temporal del problema mediante la utilización de un paso de tiempo variable. El criterio utilizado consistió en subdividir el paso temporal de manera de limitar el incremento de deformación máxima por paso a 0,0025. El tensor de crecimiento se inicializó considerando un crecimiento uniforme en dirección perpendicular al plano medio de la zona fisiaria. Se utilizaron técnicas de mallado adaptativo para asegurar la calidad de la malla y la convergencia espacial de las soluciones obtenidas.

### 3. RESULTADOS

En la Fig. 4 se muestra la distribución inicial de tensiones debida a cada estado de carga considerado. Puede observarse que se produce una concentración de tensiones en la zona diafisiaria, al igual que en la zona inmediatamente próxima a la fisis. En este último caso, tal concentración de tensiones puede asociarse a un incremento en las tensiones de corte, debidas fundamentalmente a la presencia de una discontinuidad en el módulo de Poisson del modelo ( $\nu = 0,3$  para el hueso frente a  $\nu = 0,495$  para las zonas cartilagosas).

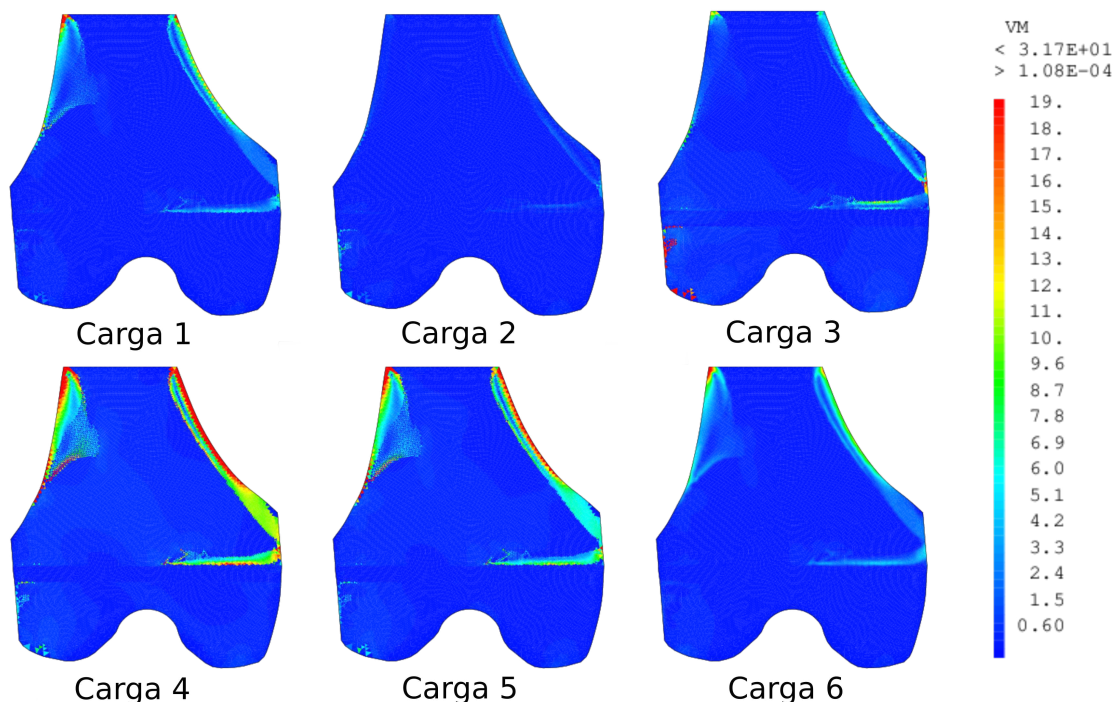


Figura 4: Tensiones de Von Mises [MPa], para  $t = 0$  originadas por cada uno de los estados de carga considerados.

La Fig. 5 muestra el cambio de densidad ósea en función del tiempo, como consecuencia de la

aplicación de dichas cargas. Puede observarse que se predice un aumento en la densidad ósea en las zonas en que el modelo predice una mayor tensión de Von Mises. Dicho aumento de densidad es consistente con las observaciones histológicas, (Beaupré et al., 1990a).

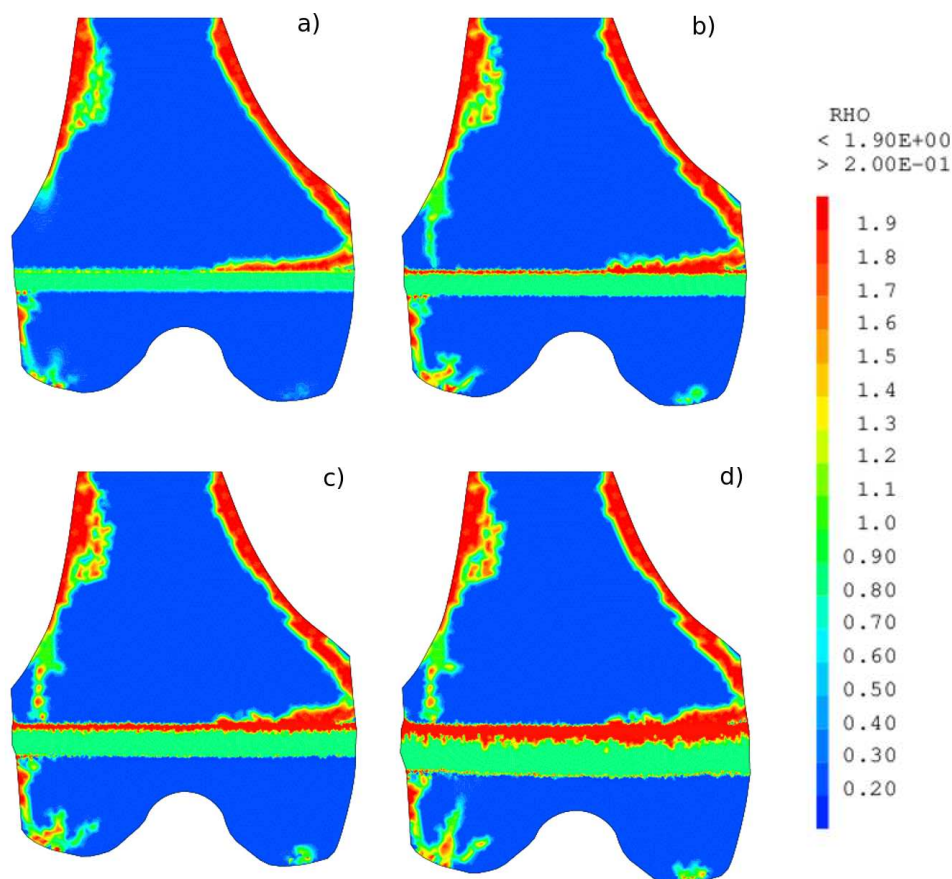


Figura 5: Evolución de la densidad ósea [ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ]. (a)  $t = 0$  (b)  $t = 1$  mes. (c)  $t = 2$  mes. (d)  $t = 4$  mes.

La Fig. 6 muestra la evolución de la geometría ósea para tiempos de 1, 2 y 4 meses. Se representan en color negro los contornos iniciales del hueso y de la fisis. Se han resaltado los elementos correspondientes a esta última. Puede observarse que el modelo predice un aumento en la longitud del hueso, asociado a una traslación de la zona fisiaria.

La Fig. 7 muestra los cambios de longitud  $\Delta L$  y ángulo  $\Delta\theta$  calculados. La velocidad de crecimiento puede estimarse en  $1,561 \pm 0,006 \text{ mm}\cdot\text{mes}^{-1}$ . Este valor es representativo de las velocidades de crecimiento típicas de la fisis distal del fémur (Anderson et al., 1963). Por otro lado, se calculó una velocidad de variación del ángulo lateral de deflexión de la rodilla de  $-0,139 \pm 0,001 \text{ }^\circ/\text{mes}$ , consistente con el desarrollo de genu valgo. A partir de este resultado, puede inferirse que la presencia de una desviación en valgo de  $5^\circ$  es una patología que no se auto-compensa, como ocurre con desviaciones de menor magnitud, sino que de no corregirse se agrava en el tiempo. Dicho resultado es consistente con observaciones clínicas previas, (Peterson, 2012; Miscione, 199-).



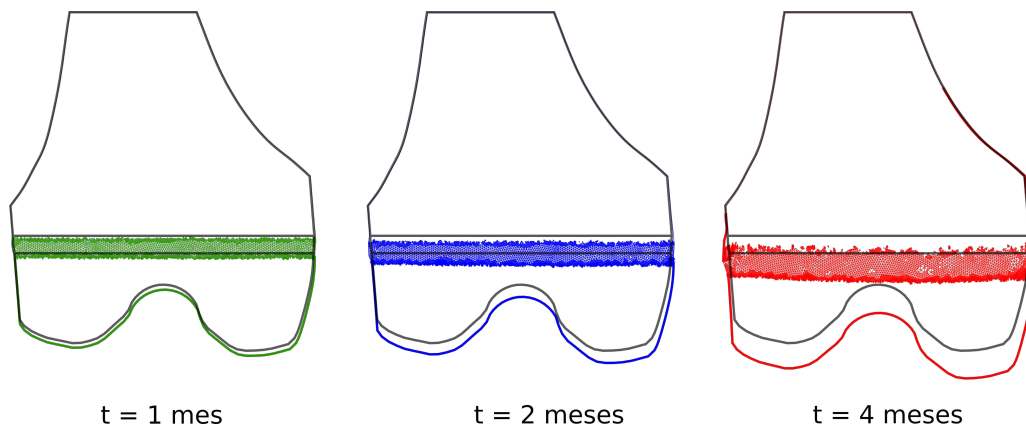


Figura 6: Evolución de la geometría ósea. En gris se representa la geometría inicial. Se han resaltado los elementos correspondientes a la fisis.

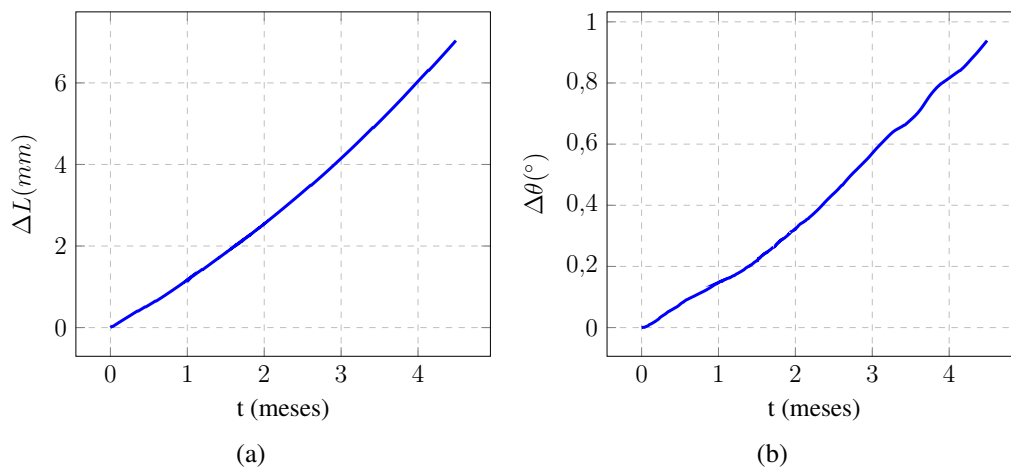


Figura 7: Evolución calculada de la longitud del modelo óseo (a) y el ángulo lateral de desviación del fémur (b).

#### 4. CONCLUSIONES

Se implementó un modelo que permite estimar cuantitativamente el efecto de las cargas mecánicas sobre el crecimiento longitudinal y la remodelación ósea. Una vez caracterizados los estados de carga del hueso, los parámetros básicos que definen la evolución del proceso de remodelación ósea son la tasa de aposición/resorción de calcio  $C_{in}$  y  $C_{dec}$  y el estado atractor de tensiones  $S_{ref}$ . El crecimiento depende fundamentalmente de una tasa de crecimiento biológica  $\dot{\epsilon}_B$  y un factor de sensibilidad a los estímulos mecánicos  $k_\sigma$ . Se mostró que es posible reflejar las variaciones en la densidad y la diferenciación de los tejidos del hueso debidas a una distribución asimétrica de carga sobre el hueso de manera consistente con la reportada en la literatura (Wang et al., 2015; Craig et al., 2004).

Se calculó la velocidad de crecimiento longitudinal del hueso obteniendo valores consistentes con los reportados en la bibliografía (Anderson et al., 1963). Se constató que una carga mecánica

consistente con una deformidad en valgo de  $5^\circ$ , genera una incremento en el ángulo de desviación lateral del fémur del orden de  $2^\circ$ /año para los valores de los parámetros considerados.

## REFERENCIAS

- Abdel-Wahab A., Alam K., y Silbershmidt V.V. Analysis of anisotropic viscoelastoplastic properties of cortical bone tissues. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 4:807–820, 2011.
- Anderson M., Green W., y Messner M. Growth and predictions of growth in the lower extremities. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 45:1–14, 1963.
- Beaupré G.S., Orr T.E., y Carter D.R. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling. application: A preliminary remodeling simulation. *Journal of orthopaedic research.*, 8:662–670, 1990a.
- Beaupré G.S., Orr T.E., y Carter D.R. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling. theoretical development. *Journal of orthopaedic research*, 8:651–661, 1990b.
- Bonnel F., Dimeglio A., Baldet P., y Rabischong P. Biomechanical activity of the growth plate. *Clinical Anatomy*, 6:53–61, 1984.
- Carter D., Van Der Meulen M.C., y Beaupré G.S. Mechanical factors in bone growth and development. *Bone*, 18:5S–10S, 1996.
- Craig J.G., Codi D.D., y van Holsbeeck M. The distal femoral and proximal tibial growth plates mr imaging, three-dimensional modeling and estimation of area and volume. *Skeletal radiology*, 33:337–344, 2004.
- Geraldes D. y Phyllips A.T.M. A comparative study of orthotropic an isotropic bone adaptation in the femur. *International Journal of Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 30:873–889, 2014.
- Miscione H. Curso de estudio de las deformidades y planificación de las correcciones axiales y longitudinales en la infancia. *Hospital de pediatría Dr. Juan P. Garrahan*, 199-.
- Orr T.E. y Beaupré G.S.e.a. Computer predictions of bone remodeling around porous-coated implants. *The Journal of Arthroplasty*, 5:191–200, 1990.
- Peterson H.A. *Physcal injury other than fracture*. Springer, London, 2012. ISBN 978-3-642-22563-5.
- Piszczatowski S. Geometrical aspects of growth plate modelling using carter's and stokes's approaches. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 1:93–106, 2012.
- Rice J.C., Cowin S.C., y Bowman J. On the dependence of the elasticity and strength of cancellous bone on apparent density. *Journal of Biomechanics*, 2:155–168, 1988.
- Roesler H. The history of some fundamental concepts in bone biomechanics. *Biomechanics*, 20:1025–1034, 1987.
- Rozbruch S.R. y Ilizarov S. *Limb lengthening and reconstruction surgery*. Informa healthcare, New York, 2007. ISBN 978-0-8493-4051-2.
- Stevens S.S., Beaupré G.S., y Carter D. Computer model of endochondral growth and ossification in long bones. biological and mechanobiological influences. *Journal of orthopaedic research*, 17:646–653, 1999.
- Stokes I. y Laible J. Three dimensional osseo-ligamentous model of the thorax representing initiation of scoliosis by asymmetric growth. *Journal of Biomechanics*, 23:589–595, 1990.

- Turner A.W.L., Gillies R.M., Sekel R., Morris P., Bruce W., y Walsh W.R. Computational bone remodelling simulations and comparisons with dexa results. *Journal of orthopaedic research*, 23:705–712, 2005.
- Von Pfeil D.J.F. y DeCamp C.E. The epiphyseal plate: Physiology, anatomy and trauma. *Veterinary Learning Systems*, 1:75–88, 2009.
- Wang D., Deeney V., y Roach J. Imaging of physeal bars in children. *Pediatric Radiology*, 2015.
- Wangerin S. *Development and validation of a human knee joint finite element model for tissue stress and strain predictions during exercise*. Faculty of California Polytechnic State University, 2013.
- Wirtz D.C. y Schiffers N.e.a. Critical evaluation of known bone material properties to realize anisotropic fe-simulation of the proximal femur. *Journal of biomechanics*, 33:1325–1330, 2000.
- Yadav P., Shefelbine S., y Gutierrez-Farewick E.M. Effect of growth plate geometry and growth direction on prediction of proximal femoral morphology. *Journal of Biomechanics*, 2016.