

Proyecto Fin de Carrera
Ingeniería de las Tecnologías Industriales

Modelo Avanzado de Remodelación Ósea Basado en Agentes. Influencia del TGF- β y del Daño Microestructural.

Autor: Montserrat Ranchal Montes

Tutor: Francisco Javier Martínez Reina

Dpto. de Ingeniería Mecánica y Fabricación
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla

Sevilla, 2022



Proyecto Fin de Carrera
Ingeniería de las Tecnologías Industriales

Modelo Avanzado de Remodelación Ósea Basado en Agentes. Influencia del TGF- β y del Daño Microestructural.

Autor:

Montserrat Ranchal Montes

Tutor:

Francisco Javier Martínez Reina

Catedrático de Universidad

Dpto. de Ingeniería Mecánica y Fabricación

Escuela Técnica Superior de Ingeniería

Universidad de Sevilla

Sevilla, 2022

Autor: Montserrat Ranchal Montes

Tutor: Francisco Javier Martínez Reina

El tribunal nombrado para juzgar el Proyecto arriba indicado, compuesto por los siguientes miembros:

Presidente:

Vocales:

Secretario:

Acuerdan otorgarle la calificación de:

Sevilla, 2022

El Secretario del Tribunal

A mi familia

A mis maestros

Resumen

La remodelación ósea es un proceso esencial en la vida del hueso, donde éste se encuentra en un bucle de constante formación y reabsorción gracias a la acción de determinadas células óseas que actuarán en función de las cargas a las que se encuentre sometido.

Por su parte, los modelos basados en agentes (MBA) son una serie de novedosos modelos computacionales que permiten modelar sistemas complejos y simular su evolución en el tiempo de forma simplificada.

En este proyecto se ha pretendido analizar y simular el proceso de remodelación ósea aplicando los modelos basados en agentes empleando para ello el programa NetLogo. Se ha partido de un estudio anterior, ampliándolo para simular una serie de modelos más complejos. Sobre cada modelo se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad para estudiar la influencia de los distintos parámetros sobre la evolución de la fracción volumétrica de hueso, la cual se ha comparado con la realidad. Los resultados han sido más próximos a la realidad a medida que ha aumentado el grado de complejidad del modelo.

Abstract

Bone remodelling is an essential process in the bone lifetime, where it is in a constant loop of absorption and regrowth due to the bone cells response to the loads to which it is subjected.

On the other hand, agent-based models (ABM) are a series of computational methods that allow the modelling of complex systems and the analysis of their evolution over time in a much simpler way.

This project aims to analyse as well as simulate the process of bone remodelling using agent-based models, in particular the program NetLogo, to implement them. This study is based on a previous work, which has been developed further through the simulation of more complex models. A sensitivity analysis was carried out on each model to study the influence of the different parameters on the evolution of the bone volume fraction, which was compared with reality. The results obtained have proven to be closer to reality in the more complex models.

Resumen	9
Abstract	11
Índice	12
Índice de Tablas	14
Índice de Figuras	17
1 Introducción	23
1.1 Motivación	23
1.2 Objetivos	24
1.3 Estructura	24
2 Biología ósea	27
2.1. <i>El tejido óseo</i>	27
2.1.1 Funciones del tejido óseo	27
2.1.2 Composición del tejido óseo	27
2.1.3 Tipos de tejido óseo	28
2.2. <i>Tipos de huesos</i>	29
2.3. <i>Células óseas</i>	30
2.3.1 Osteoclastos	31
2.3.2 Osteoblastos	31
2.3.3 Osteocitos	32
2.3.4 Células de borde	32
2.4. <i>Remodelación ósea</i>	32
2.4.1 Unidad multicelular básica	33
2.4.2 Remodelación ósea interna	33
2.4.3 Etapas de la remodelación ósea	33
2.5. <i>Teoría del mecanostato</i>	35
2.6. <i>Influencia de elementos no mecánicos</i>	35
2.6.1 Proceso de generación de células	36
2.6.2 Teoría de la convergencia	36
2.6.3 Acción del TGF- β	36
2.7. <i>Influencia del daño</i>	37
3 Introducción a los modelos basados en agentes	39
3.1. <i>Modelación basada en agentes</i>	39
3.1.1 Agentes	39
3.1.2 Modelo	40
3.1.3 Ciclo de modelado	40
3.1.4 Modelos basados en agentes	41
3.1.5 Ventajas e inconvenientes	42
3.2. <i>NetLogo</i>	42
3.2.1 Conceptos básicos	43
3.3. <i>Ejemplo: Modelo presa-depredador adaptado</i>	45
3.3.1 Enfoque clásico	45
3.3.2 Enfoque con MBA	46

3.3.3	Conclusiones	49
3.4	<i>Ejemplo: Modelo remodelación ósea</i>	49
3.4.1	Conceptos teóricos	49
3.4.2	Enfoque mediante MBA	50
3.4.3	Resultados del modelo	51
4	Modelos de Remodelación Ósea con MBA	52
4.1	<i>Introducción</i>	52
4.2	<i>Modelos</i>	53
4.2.1	Modelo A	53
4.2.2	Modelo B	61
4.2.3	Modelo AB	62
4.2.4	Modelo C	75
4.2.5	Modelo D	84
4.2.6	Modelo ABCD	94
5	Futuros modelos	112
5.1	<i>Estados de maduración de las células óseas</i>	112
5.2	<i>Análisis por medio de elementos finitos</i>	112
	Referencias	114
	Anexo	118
	<i>Modelo A</i>	118
	<i>Modelo B</i>	122
	<i>Modelo AB</i>	126
	<i>Modelo C</i>	131
	<i>Modelo D</i>	136
	<i>Modelo ABCD</i>	141

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4-1. Valores nominales de los parámetros del modelo A.	54
Tabla 4-2. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo A.	55
Tabla 4-3. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo A.	57
Tabla 4-4. Valores de los parámetros para el ensayo 3 del modelo A.	58
Tabla 4-5. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo A.	59
Tabla 4-6. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo A.	60
Tabla 4-7. Valores nominales de los parámetros del modelo AB.	62
Tabla 4-8. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo AB.	63
Tabla 4-9. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo AB.	64
Tabla 4-10. Valores de los parámetros para el ensayo 3a del modelo AB.	66
Tabla 4-11. Valores de los parámetros para el ensayo 3b del modelo AB.	67
Tabla 4-12. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo AB.	68
Tabla 4-13. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo AB.	70
Tabla 4-14. Valores de los parámetros para el ensayo 6 del modelo AB.	71
Tabla 4-15. Valores de los parámetros para el ensayo 7 del modelo AB.	72
Tabla 4-16. Valores nominales de los parámetros del modelo C.	76
Tabla 4-17. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo C.	77
Tabla 4-18. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo C.	79
Tabla 4-19. Valores de los parámetros para el ensayo 3 del modelo C.	80
Tabla 4-20. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo C.	81
Tabla 4-21. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo C.	82
Tabla 4-22. Valores nominales de los parámetros del modelo D.	85
Tabla 4-23. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo D.	86
Tabla 4-24. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo D.	88
Tabla 4-25. Valores de los parámetros para el ensayo 3 del modelo D.	90
Tabla 4-26. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo D.	91
Tabla 4-27. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo D.	93
Tabla 4-28. Valores nominales de los parámetros del modelo ABCD.	94
Tabla 4-29. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo ABCD.	95
Tabla 4-30. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo ABCD.	97
Tabla 4-31. Valores de los parámetros para el ensayo 3a del modelo ABCD.	98
Tabla 4-32. Valores de los parámetros para el ensayo 3b del modelo ABCD.	99
Tabla 4-33. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo ABCD.	100

Tabla 4-34. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo ABCD.	101
Tabla 4-35. Valores de los parámetros para el ensayo 6 del modelo ABCD.	102
Tabla 4-36. Valores de los parámetros para el ensayo 7 del modelo ABCD.	104
Tabla 4-37. Valores de los parámetros para el ensayo 8 del modelo ABCD.	105
Tabla 4-38. Valores de los parámetros para el ensayo 9 del modelo ABCD.	107
Tabla 4-39. Valores de los parámetros para el ensayo 10 del modelo ABCD.	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Imagen 2.1. Composición de la matriz ósea.	28
Imagen 2.2. Hueso compacto y hueso trabecular. Tomada de [3].	29
Imagen 2.3. Estructura del hueso largo.	29
Imagen 2.4. Representación de la sección de un hueso plano.	30
Imagen 2.5. Ejemplos de distintos tipos de huesos presentes en el cuerpo humano. Tomada de [4].	30
Imagen 2.6. Osteoclastos sobre la superficie ósea. Tomada de [5].	31
Imagen 2.7. Osteoblastos y osteocitos. Tomada de [6].	31
Imagen 2.8. Representación de osteocitos y células de borde.	32
Imagen 2.9. Representación de osteocitos y células de borde.	34
Imagen 2.10. Teoría del mecanostato de Frost. Tomada de [11].	35
Imagen 2.11. Proceso de maduración de las células óseas. Tomada de [13].	36
Imagen 3.1. Esquema del ciclo de modelado. Tomada de [16].	41
Imagen 3.2. Interfaz de NetLogo.	44
Imagen 3.3. Fluctuaciones del tamaño de las poblaciones de depredadores y presas	46
Imagen 3.4. Interfaz del modelo <i>Wolf Sheep Predation</i> .	46
Imagen 3.5. Respuestas del modelo básico.	47
Imagen 3.6. Resultados del modelo completo.	49
Imagen 3.7. Interfaz de NetLogo para el modelo analizado. Tomada de [23].	51
Imagen 3.8. Variación de la fracción volumétrica para tensiones de 5, 10 y 15 MPa. Tomada de [23].	51
Imagen 3.9. Variación de las poblaciones de OC y OB para tensiones de 5, 10 y 15 MPa. Tomada de [23].	51
Imagen 4.1. Interfaz del modelo.	55
Imagen 4.2. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 15.	55
Imagen 4.3. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 30.	56
Imagen 4.4. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 15.	56
Imagen 4.5. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 30.	56
Imagen 4.6. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 50.	57
Imagen 4.7. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 10.	57
Imagen 4.8. Resultados ensayo para OC iniciales con valor 50.	58
Imagen 4.9. Resultados ensayo para OB iniciales con valor 50.	58
Imagen 4.10. Resultados ensayo para energía inicial OC con valor 40.	59
Imagen 4.11. Resultados ensayo para energía inicial OB con valor 30.	59
Imagen 4.12. Resultados ensayo para psitL de valor 10.	60
Imagen 4.13. Resultados ensayo para psitL de valor 40.	60

Imagen 4.14. Resultados ensayo para psitU de valor 40.	60
Imagen 4.15. Resultados ensayo para psitU de valor 70.	60
Imagen 4.16. Interfaz del modelo.	62
Imagen 4.17. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.	63
Imagen 4.18. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 40.	63
Imagen 4.19. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 60.	64
Imagen 4.20. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.	65
Imagen 4.21. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 40.	65
Imagen 4.22. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 60.	65
Imagen 4.23. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 50.	66
Imagen 4.24. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 60.	66
Imagen 4.25. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 70.	66
Imagen 4.26. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 25.	67
Imagen 4.27. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 15.	67
Imagen 4.28. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 5.	67
Imagen 4.29. Resultados ensayo para número inicial de OC de 35.	68
Imagen 4.30. Resultados ensayo para número inicial de OC de 20.	69
Imagen 4.31. Resultados ensayo para número inicial de OC de 5.	69
Imagen 4.32. Resultados ensayo para número inicial de OB de 35.	70
Imagen 4.33. Resultados ensayo para número inicial de OB de 20.	70
Imagen 4.34. Resultados ensayo para número inicial de OB de 5.	70
Imagen 4.35. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 60.	71
Imagen 4.36. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 40.	71
Imagen 4.37. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 20.	72
Imagen 4.38. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 60.	73
Imagen 4.39. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 40.	73
Imagen 4.40. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 20.	73
Imagen 4.41. Resultados para nuevas-OC y nuevas-OB de valor 10.	74
Imagen 4.42. Resultados para nuevas-OC y nuevas-OB de valor 20.	74
Imagen 4.43. Resultados para sigma-inicial de valor 15.	74
Imagen 4.44. Resultados para energíaOC y energíaOB de valor 30 y nuevasOC y nuevasOB con valor 5.	75
Imagen 4.45. Resultados para energíaOC y energíaOB de valor 30 y nuevasOC y nuevasOB con valor 15.	75
Imagen 4.46. Interfaz del modelo.	76
Imagen 4.47. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 40.	77
Imagen 4.48. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.	77
Imagen 4.49. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 10.	78
Imagen 4.50. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 2.	78
Imagen 4.51. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 40.	79

Imagen 4.52. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 10.	79
Imagen 4.53. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 30.	80
Imagen 4.54. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 30.	80
Imagen 4.55. Resultados ensayo para energía inicial OC con valor 50.	81
Imagen 4.56. Resultados ensayo para energía inicial OB con valor 50.	81
Imagen 4.57. Resultados ensayo para energía inicial OB con valor 45.	81
Imagen 4.58. Resultados ensayo para energía inicial de TGF- β de valor 1.	82
Imagen 4.59. Resultados ensayo para energía inicial de TGF- β de valor 10.	82
Imagen 4.60. Mundo para energía inicial de TGF- β de valor 1.	83
Imagen 4.61. Mundo para energía inicial de TGF- β de valor 10.	83
Imagen 4.62. Interfaz del modelo.	86
Imagen 4.63. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 10.	86
Imagen 4.64. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 20.	87
Imagen 4.65. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 10.	87
Imagen 4.66. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.	87
Imagen 4.67. Mundo para nuevas OC con valor 20.	88
Imagen 4.68. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 40.	88
Imagen 4.69. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 10.	89
Imagen 4.70. Energía de deformación para sigma inicial con valor 40.	89
Imagen 4.71. Energía de deformación para sigma inicial con valor 10.	89
Imagen 4.72. Resultados ensayo para OC iniciales con valor 20.	90
Imagen 4.73. Resultados ensayo para OB iniciales con valor 20.	90
Imagen 4.74. Resultados ensayo para energía OC de valor 50.	91
Imagen 4.75. Resultados ensayo para energía OB de valor 30.	91
Imagen 4.76. Energía de deformación para energía OC de valor 50.	92
Imagen 4.77. Energía de deformación para energía OB de valor 30.	92
Imagen 4.78. Resultados ensayo para límite de daño de valor 60.	93
Imagen 4.79. Resultados ensayo para límite de daño de valor 98.	93
Imagen 4.80. Interfaz del modelo.	95
Imagen 4.81. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 5.	95
Imagen 4.82. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 20.	96
Imagen 4.83. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 40.	96
Imagen 4.84. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 1.	97
Imagen 4.85. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 10.	97
Imagen 4.86. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.	97
Imagen 4.87. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 30.	98
Imagen 4.88. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 40.	98
Imagen 4.89. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 50.	98
Imagen 4.90. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 10.	99

Imagen 4.91. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 5.	99
Imagen 4.92. Resultados ensayo para número inicial de OC de 5.	100
Imagen 4.93. Resultados ensayo para número inicial de OC de 20.	100
Imagen 4.94. Resultados ensayo para número inicial de OC de 40.	100
Imagen 4.95. Resultados ensayo para número inicial de OB de 1.	101
Imagen 4.96. Resultados ensayo para número inicial de OB de 20.	101
Imagen 4.97. Resultados ensayo para número inicial de OB de 40.	102
Imagen 4.98. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 90.	103
Imagen 4.99. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 50.	103
Imagen 4.100. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 40.	103
Imagen 4.101. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 90.	104
Imagen 4.102. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 70.	104
Imagen 4.103. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 50.	105
Imagen 4.104. Resultados ensayo para psitL de valor 10.	106
Imagen 4.105. Resultados ensayo para psitL de valor 30.	106
Imagen 4.106. Resultados ensayo para psitU de valor 30.	106
Imagen 4.107. Resultados ensayo para psitU de valor 60.	106
Imagen 4.108. Resultados ensayo para energía de tgf-B de valor 1.	107
Imagen 4.109. Resultados ensayo para energía de tgf-B de valor 5.	108
Imagen 4.110. Resultados ensayo para energía de tgf-B de valor 20.	108
Imagen 4.111. Resultados ensayo para energía de tgf-B de valor 50.	108
Imagen 4.112. Resultados ensayo para límite de daño de valor 98.	109
Imagen 4.113. Resultados ensayo para límite de daño de valor 70.	109
Imagen 4.114. Resultados ensayo para límite de daño de valor 50.	110
Imagen 5.1. Etapas en la generación de OC y OB activos.	112
Imagen 5.2. Distribución de densidad en la cabeza del fémur	113

1 INTRODUCCIÓN

En este primer capítulo se expondrán cuáles son los motivos tras la realización del trabajo, se presentará un resumen del del contenido del documento, incluyendo un análisis de los objetivos a cumplir, y, finalmente, se comentará la estructura de los capítulos posteriores.

1.1 Motivación

El remodelado óseo es un proceso vital que permite mantener las características mecánicas del esqueleto, sustituir y reparar el tejido óseo deteriorado, mantener la homeostasis general y producir factores de crecimiento que favorecen la función de la médula ósea. Conocer los detalles de este proceso es importante para multitud de tratamientos de patologías relacionadas con los huesos, como la osteoporosis o la enfermedad de Paget, las cuales están atribuidas a desajustes en el proceso de remodelación ósea. En el caso de la osteoporosis, esta afecta a un alto porcentaje de la población, siendo especialmente frecuente en mujeres, y se caracteriza por disminuir la resistencia ósea. Este trastorno puede derivar en fracturas, dolores crónicos o incluso en un incremento de la mortalidad, por lo que se pone en evidencia la necesidad de nuevas vías de investigación. Se trata de un campo de estudio que puede ser complejo y que está en constante expansión, realizándose hoy en día diversos estudios y análisis de detalles y comportamientos aún desconocidos para mejorar un amplio número de procedimientos terapéuticos.

El proceso de remodelación ósea es susceptible a ser modelado de varias maneras, siendo una de ellas el empleo de ecuaciones complejas en programas como Matlab. En este trabajo se expone otra forma para modelar este proceso mediante modelos basados en agentes (MBA). Se caracterizan por simular sistemas complejos compuestos de varios agentes individuales cuya relación influye en la respuesta del sistema mediante el uso de reglas sencillas que modelan a los agentes y regulan las interacciones entre ellos. Por lo tanto, se distinguen tres elementos en un modelo basado por agentes: una colección de agentes individuales, un conjunto de reglas de comportamiento y un entorno. Las tres entidades juntas forman lo que se conoce como “mundo”. Los MBA se han considerado una buena alternativa a utilizar en este estudio ya que la remodelación ósea es un proceso complejo en el que se pueden identificar claramente los agentes que participan en ella, como son las distintas células responsables de la reabsorción y formación de hueso y los factores implicados en el proceso. Además, el uso de estos modelos constituye una tendencia metodológica que se encuentra en expansión, siendo una técnica empleada con éxito hoy en día en campos como la ecología, biología, ciencias sociales y economía, entre otros.

Algunas de las múltiples ventajas asociadas a la utilización de los MBA a este caso son:

- La posibilidad de modelar un sistema complejo como la remodelación ósea de manera más sencilla evitando las ecuaciones matemáticas complejas.
- La capacidad de describir de forma más natural los sistemas ya que los agentes modelados poseen conocimientos limitados y eso les proporciona mayor realidad.
- La posibilidad de analizar la influencia de los agentes y relaciones entre estos en la respuesta del sistema global.
- Facilidad para programar el sistema mediante reglas de comportamiento para cada agente.
- La posibilidad de analizar minuciosamente la dinámica del sistema y poder cambiar fácilmente el nivel de análisis.
- Facilidad para analizar la influencia de los distintos parámetros del sistema sobre la variable de estudio.

Por tanto, resulta interesante, además de innovador, estudiar el proceso de remodelación ósea mediante modelos basados en agentes. En este contexto, los agentes principales del sistema son los osteoblastos, osteoclastos y el hueso, y la variable a analizar en cada modelo será la fracción volumétrica de hueso.

1.2 Objetivos

El objeto de este trabajo es poder simular y analizar el proceso de remodelación ósea mediante una serie de modelos basados en agentes. En todos ellos se estudiará la influencia de varios factores que participan en el proceso de remodelación real en la fracción volumétrica de hueso y en las poblaciones de células óseas.

Se establecen, por lo tanto, los siguientes objetivos concretos:

- Programar seis modelos en NetLogo, definiendo las reglas para cada agente, sus propiedades y las del mundo. En estos, se debe obtener un estado tal que la fracción volumétrica de hueso sea estable y coherente.
- Realizar análisis de sensibilidad a los modelos con el objetivo para analizar las reacciones a variaciones de sus parámetros, comprobando que se ajusten al comportamiento que cabría esperar en cada caso.
- Extraer conclusiones tras realizar el análisis de cada modelo.

1.3 Estructura

En primer lugar, en el capítulo 2, se desarrollarán un conjunto de nociones básicas sobre biología ósea que serán necesarias para la comprensión del estudio. Estas incluyen la definición, composición y tipos del tejido óseo, así como los tipos de huesos existentes. Además, se definirá el proceso de remodelación ósea, sus partes y componentes principales. Para finalizar se expondrá la teoría del mecanostato de Frost y la influencia de otros factores no mecánicos en el proceso de remodelación.

A continuación, en el capítulo 3, se presentarán los modelos basados en agentes. Inicialmente, se introducirán los conceptos de agente, modelo y ciclo. En este apartado también se definirán los modelos basados en agentes, comentando brevemente sus ventajas e inconvenientes. Después, se expondrá el programa NetLogo, con el cual se han desarrollado los modelos de este estudio. Para concluir, se ejemplificará lo explicado en este capítulo por medio del análisis de un modelo de población presa-depredador desde un punto de vista clásico, mediante ecuaciones diferenciales, y desde el punto de vista de los modelos basados en agentes. Además, también se presentará un estudio previo que también analiza la remodelación ósea bajo estas condiciones.

A lo largo del capítulo 4 se desarrolla el contenido principal de este estudio. En él se mostrarán los distintos modelos realizados para estudiar el proceso de remodelación ósea, incluyendo una descripción básica y los análisis y conclusiones correspondientes.

Finalmente, en el capítulo 5, se recogen las posibles perspectivas de mejora que podrían considerarse en estudios próximos. El estudio, además, cuenta con un anexo en el que se incluyen los códigos de todos los modelos desarrollados en NetLogo.

2 BIOLOGÍA ÓSEA

EL sistema óseo o sistema esquelético es uno de los principales sistemas que conforman el cuerpo humano. Los huesos que lo componen son vitales para la protección de órganos internos, dan soporte a las masas blandas y, junto a la acción de los músculos, permiten el movimiento del cuerpo. A la hora de generar movimiento también es importante la función de las articulaciones, las cuales unen a los huesos formando el sistema esquelético.

Un hueso no está compuesto por un único tejido óseo, sino que son varios los que lo forman, cada uno con propiedades adecuadas a las necesidades de este. La función más evidente de los huesos es componer la estructura resistente del cuerpo y darle forma, sirviendo de apoyo rígido a los músculos para permitir movimientos rápidos y controlados a la vez que soporta cargas constantes. Este esfuerzo al que se ven sometidos hace que los huesos vayan sufriendo pequeñas fisuras, que pueden evolucionar en fracturas u otros daños mayores. El proceso de regeneración ósea permite al sistema esquelético lidiar con este desgaste, adaptándose a las cargas que experimenta día a día.

Cabe mencionar que el sistema óseo tiene otras funciones importantes, entre ellas destacan su actuación de alojamiento de médula ósea, encargada de generar células madre y células sanguíneas, y la reserva de calcio y fósforo, elementos vitales para aportar rigidez a los huesos y para permitir el correcto funcionamiento de los músculos.

En este capítulo se introducirán el tejido óseo, la estructura de los huesos y el proceso de remodelación ósea.

2.1. El tejido óseo

2.1.1 Funciones del tejido óseo

El tejido óseo es una variedad de tejido conectivo caracterizado por su rigidez y su gran resistencia a la tracción como a la compresión. Entre otras, sus funciones principales son proporcionar soporte interno al cuerpo y proteger los órganos vitales contra impactos. Este tejido toma un papel especialmente importante en la generación de movimiento, posibilitándolo gracias a la interacción entre músculos, articulaciones y huesos.

Otras funciones relevantes son el almacenaje de varios minerales, destacando el calcio y el fósforo, y el alojamiento de la médula ósea, fuente de células madre y células sanguíneas.

2.1.2 Composición del tejido óseo

No se debe olvidar que el tejido óseo es un componente vivo, formado por células y una matriz ósea.

La matriz ósea está formada principalmente por tres partes: una fase orgánica, una fase inorgánica y agua (10 %).

- La fase orgánica constituye el 20% en masa. En ella se pueden distinguir dos grupos, los colágenos y las proteínas no colágenas. Entre los colágenos destaca el colágeno tipo I, siendo éste el que se encuentra en mayor cantidad debido a su mayor predisposición a ser mineralizado, aunque también se pueden encontrar colágenos tipo III y IV en menor cantidad. Con respecto a las proteínas no colágenas, éstas se encargan de activar o inhibir el proceso de regeneración del hueso.
- La fase inorgánica o mineral constituye el 70% en masa. Se forma debido a la mineralización del cartílago presente en el osteoide. El mineral comienza a precipitar entre los tropocolágenos que componen el colágeno en forma de hidroxiapatita.
- El agua representa el 10% en masa de la matriz ósea. Se encuentra dentro de la médula ósea y también impregnando al tejido. Los poros que se encuentran entre la estructura sólida del hueso contienen agua en su interior. El conjunto de fase orgánica y agua es conocido como osteoide.

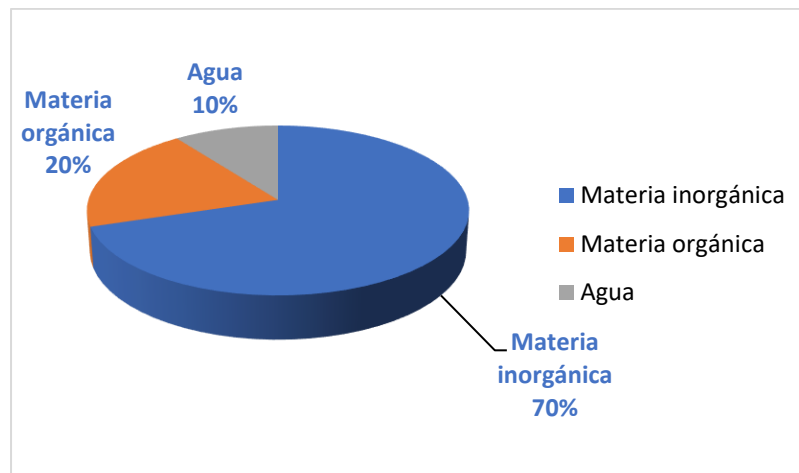


Imagen 2.1. Composición de la matriz ósea.

2.1.3 Tipos de tejido óseo

El tejido óseo puede ser categorizado de distintas maneras. A continuación, se muestra una de las posibles clasificaciones a nivel macroscópico. Se pueden diferenciar dos tipos de tejido según su porosidad:

2.1.3.1 Tejido óseo compacto o cortical

Se caracteriza por tener una matriz ósea con alta densidad y poca porosidad, siendo especialmente compacta y con pocos poros. Debido a esta elevada densidad constituye el 80% en masa del sistema esquelético. Es especialmente rígido y resistente frente a esfuerzos longitudinales de compresión. Sus propiedades han demostrado ser muy homogéneas.

El tejido óseo compacto está formado por fibras agrupadas en forma de lamelas, las cuales se disponen de forma concéntrica formando la osteona. Por su interior discurren los canales de Havers y de Volkman los cuales contienen a las venas, arterias y capilares necesarios para satisfacer las necesidades de las células del tejido. [1]

2.1.3.2 Tejido óseo esponjoso o trabecular

A diferencia del hueso cortical, el tejido óseo trabecular tiene una porosidad elevada y se encuentra frecuentemente en los extremos de los huesos largos, los huesos cortos y los huesos planos. Al ser menos rígido su función principal es la de absorber los impactos y distribuir las fuerzas a través de sus trabéculas. Al igual que el tejido compacto, responde mejor a esfuerzos a compresión que a tracción, aunque sus propiedades sí varían considerablemente según el sitio anatómico en el que se estudien debido a las variaciones entre el grado de porosidad de los distintos huesos.

El tejido óseo trabecular está formado por una serie de trabéculas y poros que no sigue una distribución concéntrica. [2]

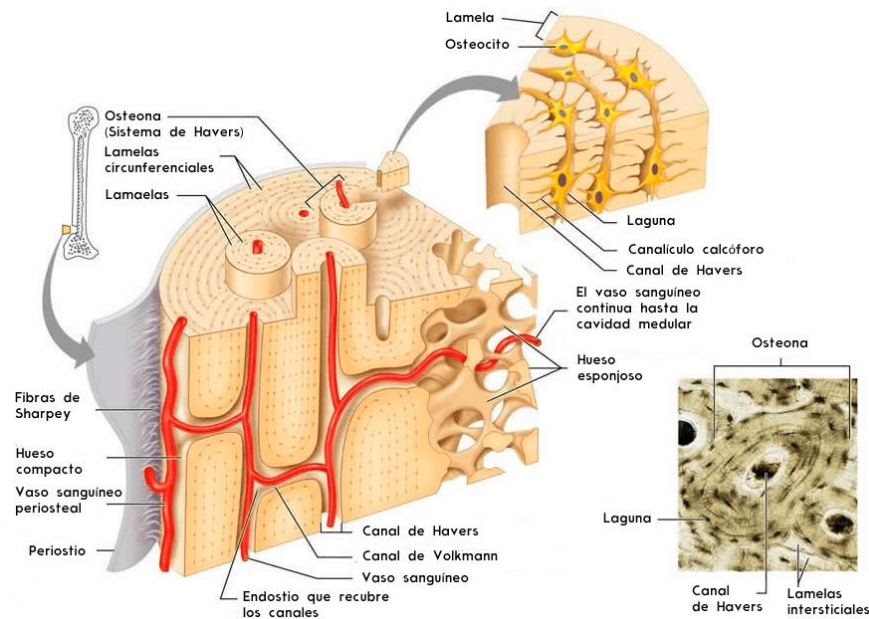


Imagen 2.2. Hueso compacto y hueso trabecular. Tomada de [3].

2.2. Tipos de huesos

- **Huesos largos:** están preparados para soportar el peso del cuerpo y permitir el movimiento. Se caracterizan por tener una dimensión considerablemente mayor que las otras dos. Están compuestos por tres regiones bien diferenciadas:
 - La epífisis, formada por hueso trabecular. Se sitúa en ambos extremos del hueso.
 - La diáfisis, formada por tejido óseo cortical. Se trata de un cilindro hueco y de grosor considerable que aloja la médula ósea.
 - La metáfisis, parte de la diáfisis próxima a los extremos donde ésta se ensancha. Está separada de la epífisis por la placa epifisaria.

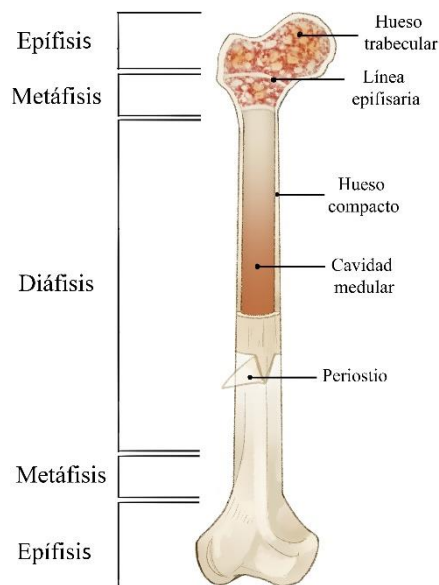


Imagen 2.3. Estructura del hueso largo.

- **Huesos cortos:** tienen un ancho y alto similares. Buscan dar sostén y soportar cargas, por ello están formados por una zona central de tejido óseo trabecular protegida por una capa externa de hueso compacto.
- **Huesos planos:** como su nombre indica tienen forma aplanada. Esto se debe a que su objetivo principal es proteger los órganos internos. Apenas soportan cargas y están formados de una capa de hueso esponjoso recubierto por una capa delgada de hueso compacto.

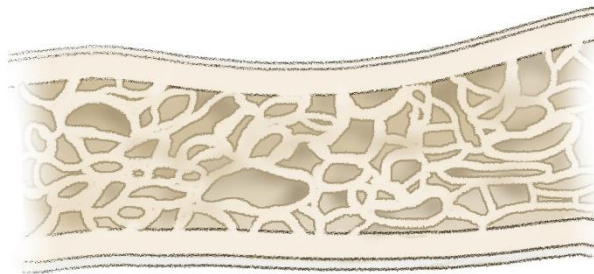


Imagen 2.4. Representación de la sección de un hueso plano.

- **Huesos sesamoideos:** engloban a los huesos que se encuentran incluidos en tendones. Su función es protegerlos del estrés y el deterioro, facilitando su labor.
- **Huesos irregulares:** aquellos que no se pueden clasificar en ninguno de los tipos explicados anteriormente.

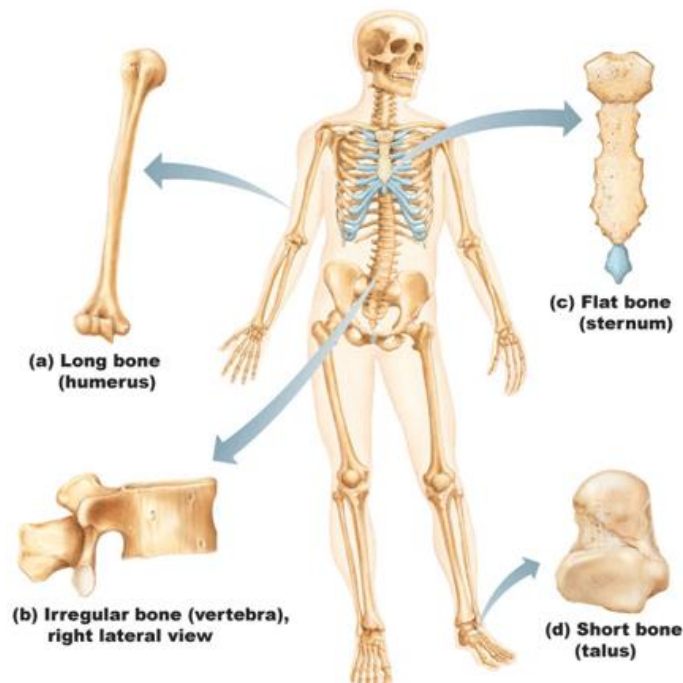


Imagen 2.5. Ejemplos de distintos tipos de huesos presentes en el cuerpo humano. Tomada de [4].

2.3. Células óseas

En su etapa madura, existen cuatro tipos de células óseas especializadas, los osteoclastos, los osteoblastos, los osteocitos y las células de borde. Los osteoclastos y los osteoblastos serán las células principales en el proceso de remodelación ósea.

2.3.1 Osteoclastos

Son las células óseas encargadas de reabsorber al hueso. Se caracterizan por ser células multinucleadas, conteniendo entre diez y veinte núcleos en su interior, y, por lo tanto, destacan por su gran tamaño. Surgen tras la fusión de osteoclastos precursores.

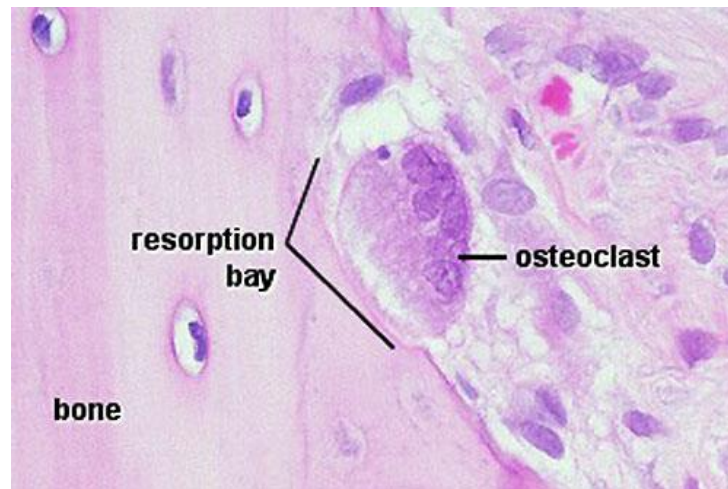


Imagen 2.6. Osteoclastos sobre la superficie ósea. Tomada de [5].

Una vez que se adhieren a la superficie del hueso segregan ácidos y enzimas a través de un contacto rugoso que disuelven el mineral y cortan las cadenas de colágeno. Una vez terminada su acción rápida y en grupo sufren apoptosis o muerte celular programada. Tras haber realizado su función se da la aparición de un hueco en la matriz ósea. El calcio, colágeno y otros elementos que ocupaban dicho espacio serán evacuados por la sangre hasta un lugar donde sean necesarios.

2.3.2 Osteoblastos

Son las células óseas responsables de la generación de hueso. A diferencia de los osteoclastos son células mononucleadas y pequeñas con forma similar a la de un cubo. Se diferencian de las células madre mesenquimales tras recibir un cierto nivel de estímulo mecánico.

Los osteoblastos se encargan de generar osteoide de forma ordenada, por lo que el proceso de regeneración de matriz ósea será más lento que el de absorción. Una vez han realizado su acción pueden sufrir apoptosis o diferenciarse en osteocitos o en células de borde.



Imagen 2.7. Osteoblastos y osteocitos. Tomada de [6].

2.3.3 Osteocitos

Los osteoblastos realizan su función por capas, de forma que irán generando osteoide sobre los osteoblastos que les precedieron. De esta forma cuando la matriz se mineralice los osteoblastos se quedarán atrapados en su interior. Unos sufrirán apoptosis y otros se diferenciarán en osteocitos.

Los osteocitos tienen una forma más esbelta que los osteoblastos y se caracterizan por poseer una serie de prolongaciones con forma de dendritas. Los osteocitos están encerrados en la matriz ósea, pero al mismo tiempo son capaces de comunicarse con otros osteocitos por medio de canaliculos. Su función es vigilar el correcto funcionamiento del hueso, asegurando que la matriz ósea esté cargada correctamente. En el caso de que se dé sobrecarga o desuso en la matriz, los osteocitos mandarían una señal a las células de borde para que comience la remodelación.

2.3.4 Células de borde

Proviene de los osteoblastos situados en la última capa de osteoide. Éstos se aplanan y endurecen para proteger la matriz ósea de los estímulos químicos externos.

Las células de borde están conectadas con las dendritas de los osteocitos. Cuando es necesario, los osteocitos envían la señal de comenzar la remodelación ósea y son las células de borde las que liberan la señal bioquímica que llaman a los osteoclastos para que comience el proceso. Una vez éste inicia las células de borde se retiran de la superficie.

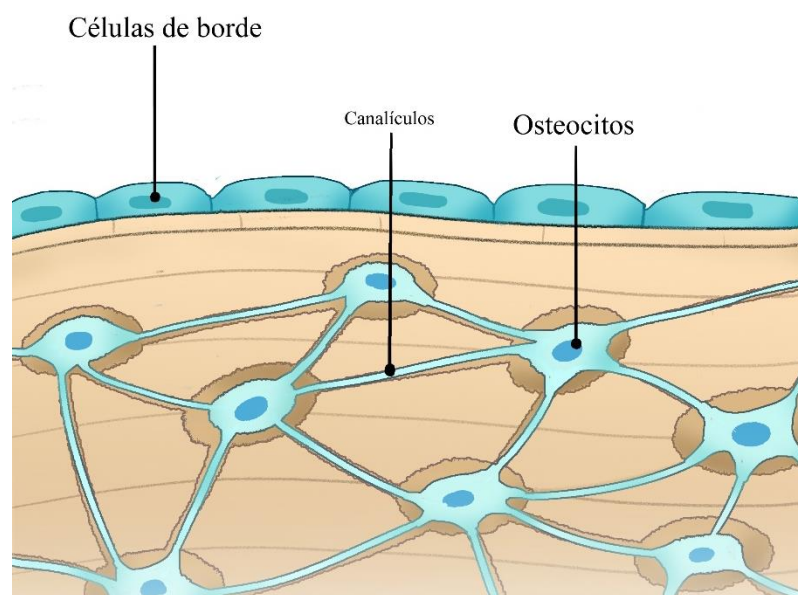


Imagen 2.8. Representación de osteocitos y células de borde.

2.4. Remodelación ósea

El hueso es un tejido vivo que sufre daños constantemente en forma de pequeñas fisuras como consecuencia del estímulo mecánico al que se encuentra sometido. El mecanismo de remodelación ósea es el proceso que el hueso emplea para adaptarse a las cargas que soporta. Para ello elimina el tejido dañado y genera nuevas células para sustituirlo y cumplir la función necesaria del sistema óseo. [7]

La remodelación ósea está formada por dos etapas, la reabsorción y la regeneración de hueso. Se activará una u la otra dependiendo del nivel de estímulo que experimente el tejido óseo, considerando dicho estímulo como deformaciones en un ciclo de tracción compresión. Si el estímulo mecánico percibido es bajo se considerará que el tejido está en estado de desuso y se dará una reabsorción neta, si por otro lado el estímulo es alto se presenta un estado de sobrecarga para al que se activará un proceso de formación neta. El estado de equilibrio deseado entre la reabsorción y la formación ósea se denomina homeostasis.

2.4.1 Unidad multicelular básica

La unidad multicelular básica, más frecuentemente conocida como BMU, o “Basic Multicelular Unit” [8] en inglés, es una población formada por múltiples grupos de células que actúan conjuntamente. Está formada por osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células de borde. Las células que componen la BMU permiten controlar y realizar la remodelación ósea de forma secuencial y organizada. La homeostasis controla el número de células necesarias.

Cada BMU está compuesta por osteoclastos y por una cantidad elevada de osteoblastos.

2.4.2 Remodelación ósea interna

Se pueden distinguir dos subprocesos de remodelación ósea (RO), la remodelación ósea externa (ROE) y la remodelación ósea interna (ROI). La ROE produce cambios en el exterior del hueso modificando su grosor y se da en momentos específicos, principalmente en casos de fracturas y en las etapas de crecimiento y senectud. En la ROI los cambios se dan en el interior del hueso, modificando la densidad del hueso, y, a diferencia de la ROE, sucede constantemente. Este trabajo se centrará en la ROI.

La ROI se produce a lo largo de toda la vida del individuo. Su función principal es mantener el tejido en buen estado y preservar su estructura óptima. Esta remodelación no afecta ni al tamaño ni a la forma del tejido, además ocurre de manera circunstancial, donde se distingue un comienzo y un final.

Este proceso se lleva a cabo gracias al mecanismo BMU, cuya acción ordenada y sucesiva es imprescindible para la ROI. Esta secuencia de operaciones es conocida como ARF, Activación-Reabsorción-Formación [9], y en ella se pueden distinguir seis etapas.

2.4.3 Etapas de la remodelación ósea

El proceso de remodelación ósea está conformado por una serie de etapas que se suceden de forma secuencial, realizando la reabsorción del hueso y su posterior regeneración. Sin embargo, este procedimiento contiene otras etapas vitales que se detallan a continuación.

2.4.3.1 Activación

Los osteocitos desempeñan un papel fundamental en esta etapa, ya que al ser muy sensibles a los efectos tangenciales pueden detectar variaciones en la carga mecánica experimentada por el tejido. Al mismo tiempo, según la teoría inhibitoria de Martin, emiten una señal inhibitoria a las células de borde para evitar que se lleve a cabo la remodelación ósea.

El tejido óseo contiene en su interior una red de osteocitos conectados entre sí y, a su vez, a las células de borde por medio de sus dendritas, las cuales discurren entre los canalículos que atraviesan los poros. Por esos huecos fluye el riego sanguíneo responsable de proporcionar nutrientes y retirar desechos del tejido.

El hueso está continuamente sometido a cargas que generan deformaciones en el tejido óseo. Las deformaciones producidas por los esfuerzos tangenciales afectan a los canalículos, permitiendo un flujo periódico de nutrientes que sustenta a los osteocitos. Una combinación de cargas poco adecuada, provocada por una tendencia al desuso o sobrecarga, durante un periodo de tiempo altera el flujo de nutrientes haciendo que los osteocitos dejen de percibir las tensiones tangenciales. Llegado a este caso dejan de transmitir la señal bioquímica que mandan a las células de borde, permitiendo que se lleve a cabo la remodelación ósea.

2.4.3.2 Reabsorción

La tendencia general de las células de borde es promover la remodelación ósea en todo momento, pero una señal inhibitoria proveniente de los osteocitos se lo impide. Al detenerse dicha señal de los osteocitos por una alteración en los ciclos de carga comienza el proceso de remodelación.

En ese momento las células de borde comienzan a segregar una sustancia química denominada RANK-L. Estas proteínas se unirán a sus receptores naturales presentes en la superficie de los osteoclastos, favoreciendo la generación de osteoclastos maduros. Simultáneamente las células de borde se contraen, dejando libre la superficie del hueso que los osteoclastos deben eliminar. Estas células reabsorben el tejido óseo disolviendo la

matriz celular, primero solubilizan el mineral y, a continuación, la matriz orgánica. Este proceso de reabsorción de hueso variará dependiendo del tipo de hueso, si es cortical se origina un túnel circular que atraviesa el tejido mientras que si es trabecular el hueso se retira formando una cavidad superficial. Cuando han cumplido su función los osteoclastos sufren apoptosis.

2.4.3.3 Inversión

Engloba el periodo de transición entre el fin de la actividad de los osteoclastos y el comienzo de la acción de los osteoblastos. Estos últimos no se activan de forma inmediata, en el ser humano transcurren 30 días desde la activación de los osteoclastos hasta que se activen los osteoblastos. Aparentemente es una fase inactiva.

2.4.3.4 Formación

Los osteoblastos activos se posicionan en la superficie de las cavidades originadas por los osteoclastos y las rellenan con lamelas de osteoide, formadas por colágeno y agua. Este proceso es llevado a cabo por capas y toma más tiempo que la reabsorción, debido principalmente a la necesidad de reconstruir la matriz ordenadamente. Una vez han finalizado su función los osteoblastos sufren apoptosis o se diferencian en células de borde y osteocitos.

2.4.3.5 Mineralización

El osteoide depositado en la fase de formación está formado por colágeno y agua, necesita mineralizarse para obtener la rigidez propia de la matriz ósea. Para ello se da lugar un proceso de mineralización iniciado en la interfase entre el osteoide y el hueso que se extiende hasta el exterior. Al avanzar deja una matriz ósea ya mineralizada gracias a la generación de cristales de hidroxapatita en el seno del colágeno. El proceso consta de dos fases:

- **Fase primaria:** se trata de una fase muy rápida en la que se consigue alcanzar el 70% de contenido mineral.
- **Fase secundaria:** es una fase más lenta en la que la velocidad de deposición decrece exponencialmente hasta llegar al 95% de contenido mineral.

2.4.3.6 Fin del proceso

Finalmente, los osteoblastos sufren apoptosis y la BMU se detiene. Los osteoblastos terminan de llenar la cavidad y sufren apoptosis o se diferencian. La mineralización continúa, aunque la remodelación se haya detenido.

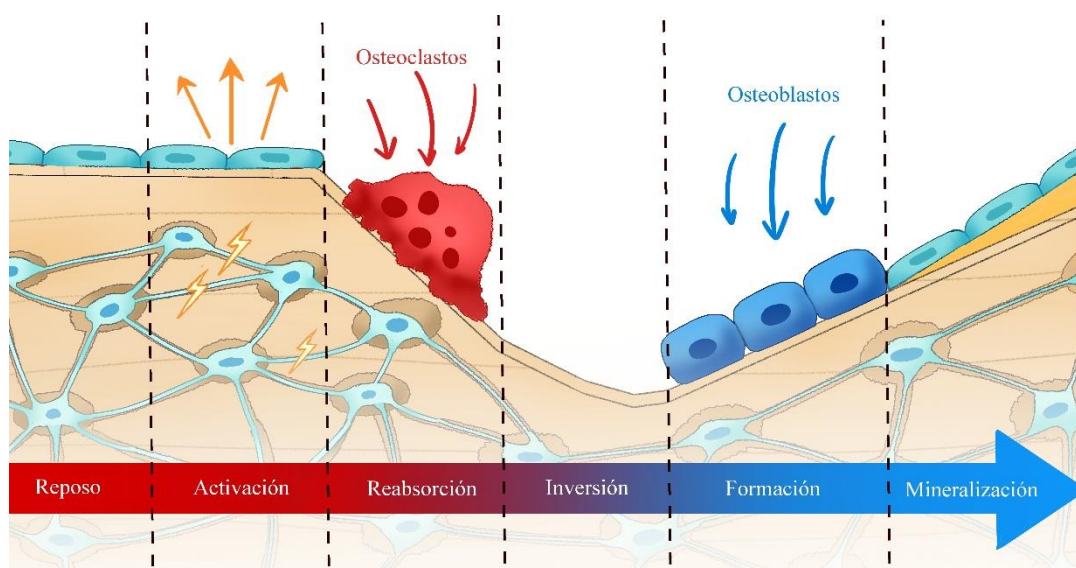


Imagen 2.9. Representación de osteocitos y células de borde.

2.5. Teoría del mecanostato

La teoría del mecanostato de Frost [10] defiende que el tejido óseo posee un mecanismo intrínseco cuya función es regular la densidad ósea, siendo este mecanismo llamado “mecanostato” por Harold Frost. Este mecanismo será el encargado de regular la creación y la pérdida de masa ósea, adecuándose a las necesidades que el hueso presente según los excesos o ausencias de carga a los que sea sometido.

El mecanostato es similar en su funcionamiento básico a un termostato que controla la temperatura de una habitación. La velocidad con la que varía la temperatura es proporcional a la diferencia entre la temperatura de la estancia y la temperatura de control del termostato. Siendo la velocidad de variación de la densidad ósea lo mismo que la velocidad de remodelación ósea, a partir de esta comparación se puede deducir que la velocidad de remodelación será proporcional a la diferencia entre la deformación real que soporta el tejido y una deformación de referencia, siendo esta última la misma para cualquier tipo de hueso.

$$\frac{\partial T}{\partial t} = -k_1 \cdot (T - T_0) \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -k_2 \cdot (\xi(\rho) - \xi_0) \quad (2.2)$$

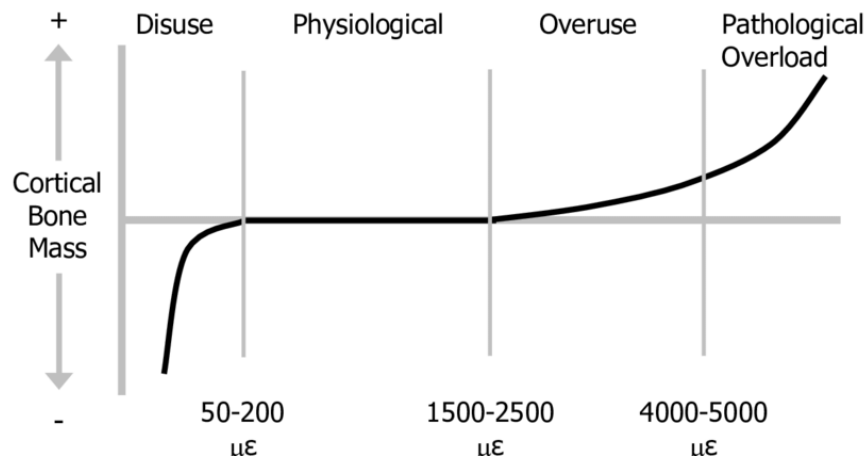


Imagen 2.10. Teoría del mecanostato de Frost. Tomada de [11].

Pese a todo, hay situaciones en las que no se cumple esta teoría. De ser así, en los huesos planos en los que apenas se experimenta deformación el tejido óseo tendería a reabsorberse hasta desaparecer, dejando a los órganos que protegen sin protección.

Para corregir este defecto de la teoría de Frost, Turner propone una modificación mediante el principio de acomodación celular [12]. Con esta teoría defiende que la deformación de referencia no es una constante global del tejido óseo, sino que varía de un hueso a otro para adaptarse a la deformación que el tejido soporta, es decir, el tejido se ajusta a la deformación que experimenta.

$$\frac{\partial \xi_0}{\partial t} = -\emptyset \cdot (\xi - \xi_0) \quad (2.3)$$

Donde ξ_0 es la deformación de referencia, ξ , la deformación experimentada y \emptyset , el parámetro que controla la velocidad de adaptación. Con esta corrección, ante un estímulo bajo no se producirá una reabsorción infinita si no que se llevará a cabo hasta que el estímulo se adapte al valor del estímulo exterior.

2.6 Influencia de elementos no mecánicos

Las células óseas se caracterizan por tener un proceso de maduración por el que deben pasar antes de poder realizar la función para la que son generados. Este proceso de diferenciación está influenciado por la acción de una serie de proteínas, como son las que participan en el mecanismo RANK-RANKL-OPG, y será distinto para los osteoclastos y los osteoblastos.

2.6.1 Proceso de generación de células

La generación de células y su dinámica de población dependen en todo momento de mecanismos bioquímicos en los que determinados elementos se unen a los receptores presentes en la superficie de las células. Será imposible analizar y distinguir todas las etapas en el proceso de maduración de las células óseas. Para este análisis se considerarán las estudiadas por Pivonka et al. [13], las cuales se representan a continuación:

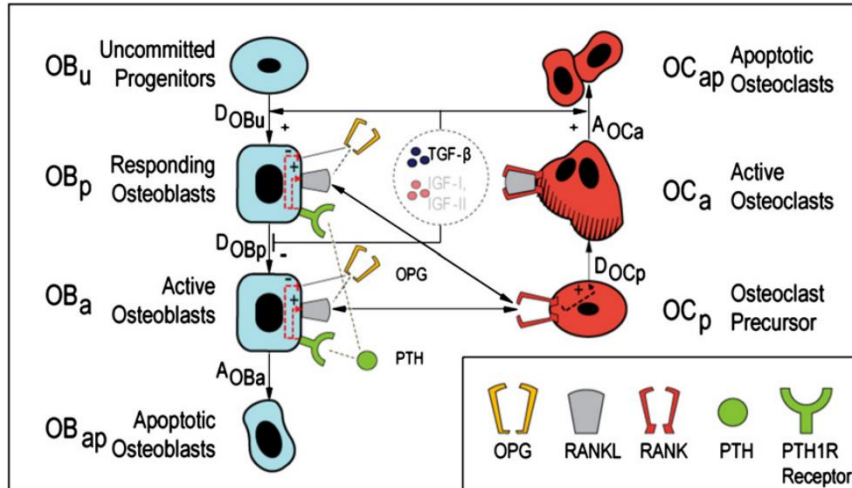


Imagen 2.11. Proceso de maduración de las células óseas. Tomada de [13].

Los osteoblastos surgen a partir de células mesenquimales, presentes en el interior de la médula ósea, el hígado o el bazo, que podrán diferenciarse en una gran multitud de células. Este conjunto de células base reciben el nombre de osteoblastos progenitores no comprometidos o “uncommitted osteoblast progenitors”. Aquellas susceptibles a seguir el proceso de diferenciación de los osteoblastos son conocidas como pre-osteoblastos. Ambos tipos de osteoblastos reaccionan favorablemente a la influencia de factores del crecimiento, desarrollándose hasta alcanzar el estado de osteoblastos maduros capaces de realizar su función.

Los osteoclastos, por su parte, se desarrollan de las células progenitoras hematopoyéticas, que pasarán a llamarse osteoclastos progenitores no comprometidos. Su proceso de diferenciación inicial dependerá de la acción de los M-CFS, “macrophage colony stimulating factor”, y su posterior desarrollo estará asociado a la interacción de las proteínas RANKL con los receptores RANK.

2.6.2 Teoría de la convergencia

El sistema RANK-RANKL-OPG, hace referencia a tres elementos:

- RANKL, proteína generada por los osteoblastos.
- RANK, receptores naturales del RANKL que se encuentran en la superficie de los osteoclastos.
- OPG, proteína que impide la unión de RANKL y RANK.

Las RANKL en acción conjunta con los receptores RANK favorecen la acción de los osteoclastos y estimulan al proceso de maduración de los osteoclastos precusores hasta pasar a osteoclastos activos, facilitando el proceso de absorción de hueso. Si la OPG inhibe esta acción, favorecerá entonces la fase generación de matriz ósea. Así se puede concluir que el sistema RANK-RANKL-OPG es uno de los elementos que controlan la estabilización del proceso regeneración ósea, recibiendo el nombre de teoría de la convergencia [14].

Las proteínas de RANKL se liberan como parte del proceso de maduración de los osteoblastos y los receptores de RANK se hacen presentes en los osteoclastos precusores. Las proteínas OPG también son generadas por los osteoblastos.

2.6.3 Acción del TGF-β

La matriz ósea actúa como una reserva de factores de crecimiento, entre los que destaca el TGF-β. Cuando los osteoclastos disuelven la matriz ósea, éstos son liberados y comienzan a interactuar con las distintas células

óseas, regulando el proceso de remodelación ósea.

Los efectos del TGF- β variarán según el estado de maduración de las células. El TGF- β favorecerá la diferenciación de los osteoblastos progenitores no comprometidos, pero inhibirá el mismo proceso en los osteoblastos precursores. Así generará una gran reserva de osteoblastos precursores que, una vez que el TGF- β desaparezca, se convertirán en osteoblastos activos que pasarán a regenerar el hueso eliminado. Por otro lado, el TGF- β actúa mermando la población de osteoclastos activos, fomentando su apoptosis.

2.7 Influencia del daño

El proceso de remodelación ósea está inevitablemente ligado a la existencia de microgrietas. Una de las funciones principales de la ROI es reparar el tejido óseo, eliminando las zonas dañadas y sustituyéndolas por tejidos nuevos. En este contexto es necesario estudiar cómo afecta realmente el daño al hueso y sus propiedades, así como su influencia en la remodelación.

Son varios los estudios previos que consideran la acumulación de daño como mecanismo de diferenciación entre los procesos de envejecimiento y reparación, aunque no todos incluyen la variación de las propiedades mecánicas asociadas a este parámetro. García-Aznar et al. (2004) [15] profundizan en esta cuestión, realizando un análisis sobre la relación entre la degradación mecánica macroscópica y la medida microscópica del valor de la densidad de microgrietas.

La densidad de microgrietas se puede cuantificar relacionando el volumen de tejido dañado frente al volumen real, siendo representada mediante un parámetro adimensional h .

$$h = \frac{\text{Volumen dañado}}{\text{Volumen total}} \quad (2.4)$$

Por otro lado, la variable asociada a la degradación mecánica macroscópica se representa a través de su relación con la pérdida de rigidez que provoca en el tejido óseo:

$$d = 1 - \frac{E}{E_0} \quad (2.5)$$

Donde E representa el módulo de Young del tejido estudiado y E_0 representa el valor de referencia de un tejido ideal libre de daño. García-Aznar et al. proponen una relación lineal entre ambos parámetros, relacionados entre sí por una constante experimental k .

$$h = k \cdot d \quad (2.6)$$

El daño también afectará al proceso de remodelación ósea de forma directa. Como se ha mencionado anteriormente, los osteocitos son los encargados de iniciar el proceso al emitir la señal bioquímica que llamará a los osteoclastos a eliminar tejido óseo. Esta señal se libera en casos de sobrecarga y desuso debido a la rotura de los canalículos a través de los cuales se alimentan los osteocitos. El deterioro de estos canales también está asociado al crecimiento de las microgrietas existentes en la matriz, las cuales aumentan con el daño. Así los osteoclastos podrán eliminar las zonas más dañadas, encargándose los osteoblastos de generar una matriz ósea libre de daño.

3 INTRODUCCIÓN A LOS MODELOS BASADOS EN AGENTES

Los modelos basados en agentes (MBA) conforman una serie de métodos computacionales capaces de modelar un sistema complejo, así como simular su evolución dinámica en un determinado intervalo de tiempo. Actualmente este es un ámbito aún en desarrollo que ya se aplica en diversos campos de estudio, aunque aún carece de la popularidad de otros métodos más convencionales.

En este capítulo se introducirán los modelos basados en agentes y se explicará el programa de modelado empleado en el estudio, NetLogo. Para finalizar se ejemplificará lo explicado empleando para ello un modelo perteneciente al estudio previo del que parte este trabajo.

3.1 Modelación basada en agentes

En muchas ocasiones es necesario estudiar un sistema real compuesto por elementos interconectados, cada uno de ellos con sus propias características y su propia dinámica, a menudo generando con ello una dinámica global en el sistema. Esto se da al trabajar con un sistema complejo, en el cual cualquier cambio de un elemento supondrá una alteración en el sistema. Los fenómenos de tal complejidad normalmente sólo podrán ser estudiados mediante modelos, aunque algunos casos específicos puedan ser resueltos analíticamente [16].

Los sistemas complejos son cada vez más empleados para resolver problemas reales y para entender el funcionamiento de nuestro mundo. Los modelos basados en agentes proporcionan una forma intuitiva de visualizar y representar un fenómeno complejo mediante la división de elementos complejos en otros más pequeños y sencillos de modelar. Así para estudiar el comportamiento de una población, por ejemplo, ésta se disgregaría en agentes más sencillos, es decir, en los individuos que la conforman. Esto ha permitido utilizar este tipo de modelos en ámbitos como las ciencias sociales, la ecología, la biología o las finanzas.

3.1.1 Agentes

El término “agente” en este contexto carece de una definición aceptada universalmente, pese a ello, sí existen algunas definiciones con una aceptación extendida en el ámbito de la computación que pueden ser utilizadas como referencia.

Jennings et al. (1998), define un agente como *un dispositivo hardware o un sistema software, situado en un determinado entorno, que es capaz de exhibir un comportamiento autónomo flexible, con el propósito de conseguir los objetivos para los que fue diseñado.*

Siendo más específicos, un agente inteligente se define como *una entidad de software que, situada en un entorno, es capaz de exhibir un comportamiento autónomo flexible con el propósito de conseguir unos objetivos propios* (Wooldridge y Jennings, 1995). Bajo esta definición, un agente debe mostrar las siguientes propiedades [17]:

- **Autonomía:** los agentes operan sin la intervención directa de humanos u otros agentes y tienen un determinado control sobre sus acciones y estados internos.
- **Habilidad social:** los agentes interactúan con otros agentes a través del lenguaje de comunicación de agentes.
- **Reactividad:** los agentes perciben su entorno y responden a los cambios que ocurren en él.
- **Proactividad:** los agentes no simplemente actúan en respuesta del entorno, sino que son capaces de exhibir comportamientos dirigidos a objetivos tomando iniciativa.

Finalmente, se define un sistema multiagente como aquél que se caracteriza por comprender un número de agentes autónomos y heterogéneos, independientes, interrelacionados entre sí y con el entorno, cada uno con

sus propias metas y objetivos (Torsum, 1995). Los sistemas multiagentes se desarrollaron para abordar problemas intrínsecamente complejos y distribuidos.

3.1.2 Modelo

Un modelo es una representación de un sistema real empleado para resolver problemas o responder a una serie de preguntas básicas. Los sistemas reales son frecuentemente demasiado complejos para ser estudiados de forma experimental, por lo que se pretende aproximar una representación similar al sistema utilizando para ello ecuaciones matemáticas, normalmente diferenciales, o modelos computacionales, que actúan como simuladores [16].

A la hora de simplificar un sistema real es vital conocer qué elementos del sistema son prescindibles y cuáles deben ser implementados en el modelo. Es difícil ser capaz de distinguirlos con antelación, por ello se emplean los modelos para formular e implementar distintas consideraciones, para luego analizar las consecuencias de las simplificaciones tomadas y así permitir conocer la influencia de los distintos elementos en el sistema real.

3.1.3 Ciclo de modelado

La creación de un modelo sigue una serie de pasos sujetos a posteriores modificaciones en un ciclo iterativo. Todo modelo inicial es susceptible a ser mejorado, siempre siguiendo el llamado “Ciclo de modelado” [16]. Los pasos del ciclo de modelado son:

- **Formulación de la pregunta.** Se comienza una pregunta clara que sirva como guía para diseñar el modelo. En el estudio de los sistemas complejos puede ocurrir que esta pregunta no esté planteada correctamente en el instante inicial, por lo que es posible que posteriormente deba reformularse la pregunta.
- **Ensamblaje de hipótesis.** Los MBA permiten una representación directa de los agentes y de su comportamiento. Los agentes son definidos y a continuación se dejan en un mundo virtual para poder estudiar el modelo. Para realizar un análisis adecuado el primer modelo debe ser sencillo, garantizando así un proceso de comprensión gradual. Primero se implementarán los factores estrictamente necesarios, añadiendo el resto de los elementos del sistema real de forma progresiva. El propio modelo permitirá obtener el conocimiento necesario del sistema para estimar los factores más relevantes.
- **Elección de escalas, entidades, variables de estado, procesos y parámetros.** Tras considerar las hipótesis y simplificaciones empleadas para modelar el sistema real es necesario continuar el desarrollo del modelo, trabajando en los detalles. Este paso consiste en la producción de una formulación escrita del modelo y actualizarla conforme a las modificaciones necesarias. Es imprescindible detallar una serie de cuestiones, como son: qué objetos hay en el modelo, cuáles son las reglas que deben seguir esos objetos, cómo es el espacio en el que se encuentran o cuáles son las características intrínsecas de los agentes.
- **Implementación del modelo.** Comienza la parte más técnica del ciclo, en la cual el modelo toma forma y es simulado en el programa que se considere adecuado, en este caso NetLogo.
- **Realización de análisis, pruebas y revisiones del modelo.** Tras su implementación, el modelo debe ser analizado. En este trabajo se realizará un análisis de sensibilidad en el cual se estudiará la influencia de los variables que lo dominan, modificando su valor y estudiando las respuestas que generan en el sistema.

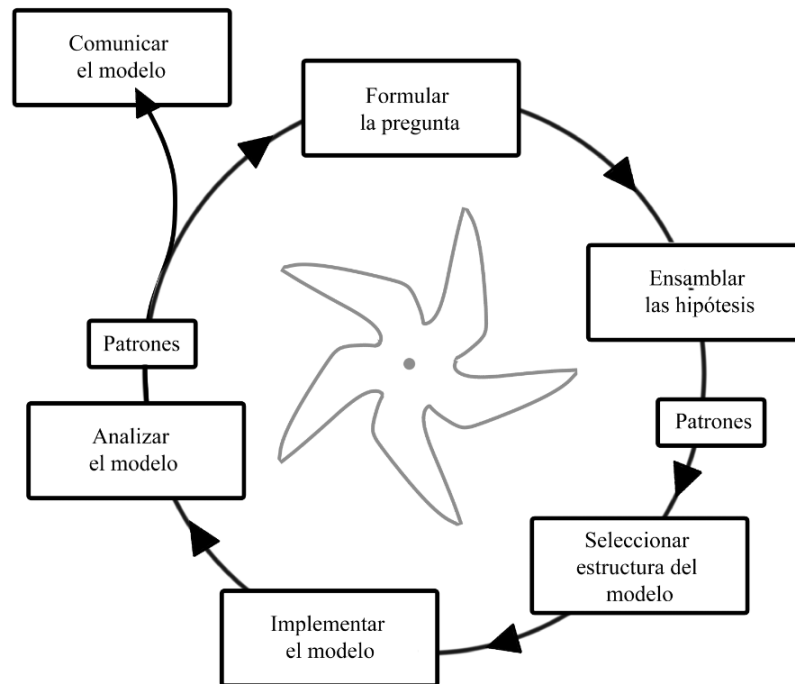


Imagen 3.1. Esquema del ciclo de modelado. Tomada de [16].

3.1.4 Modelos basados en agentes

Tradicionalmente, la complejidad de los modelos científicos estaba reducida debido a las limitaciones de los métodos de modelado, principalmente las dificultades derivadas de la resolución matemática de problemas de cálculo diferencial para sistemas complejos. Los avances tecnológicos y la simulación computacional permiten solventar estas limitaciones, abriendo una puerta al estudio de problemas menos simplificados y, por tanto, más similares a la realidad.

La “Modelación Basada en Agentes” (MBA), o “Agent Based Modeling” (ABM) en inglés, es una nueva técnica que permite simular cómo las conductas individuales determinan la evolución de un sistema. Este modelado se caracteriza por tratar de establecer una correspondencia directa entre las entidades que se identifican como participantes en el sistema observado, modelo real, y los agentes que constituyen el modelo abstraído, modelo computacional. Además de la identificación de entidades, es necesario garantizar la correspondencia de las interacciones entre éstas. Este tipo de abstracción conduce a descripciones más naturales del sistema observado, permiten modelar de una forma más heterogénea, permitiendo el estudio de la relación bidireccional entre individuos y grupos, y facilitando la representación explícita del entorno y las interacciones de las entidades con el mundo y entre sí. Todas estas ventajas suponen un aumento de la complejidad del modelo, impidiendo su implementación matemática y dejando a la simulación computacional como único método de estudio de estos sistemas.

Estos modelos se componen de una colección de agentes individuales, un conjunto de reglas de comportamiento y un entorno. El sistema no es descrito con variables que regulen su estado global, sino que son sus agentes individuales los que son modelados. Por ello, en los MBA los individuos o agentes son descritos como únicos y autónomos, además interactúan entre sí y con su entorno local. Un agente representa la unidad elemental del sistema, consta de un propósito y responde actuando conforme a las reglas de comportamiento impuestas. Las reglas de comportamiento diferencian a cada agente, definen las relaciones de los agentes con el entorno y entre sí y establecen la secuencia de acciones que deben seguir en el tiempo. Los agentes interactúan localmente, sólo relacionándose con los agentes que se encuentran en su entorno cercano dentro del espacio geográfico definido en el modelo. Con respecto a su comportamiento, los agentes son autónomos, actúan de forma independiente al resto de agentes y tienen una capacidad de tomar decisiones por sí mismos. Los agentes, por lo tanto, utilizan un comportamiento adaptativo, ajustando su comportamiento según el estado actual del entorno, el de los otros agentes y el suyo propio.

Este tipo de modelado presenta el concepto de emergencia. Un fenómeno es emergente si requiere el empleo

de nuevas categorías para su descripción, siendo éstas no requeridas para describir el estado de los componentes que lo subyacen. En el contexto de los MBA, los agentes son emergentes. Los MBA ofrecen estudiar las macro propiedades que emergen del sistema a partir de las micro definiciones de los comportamientos de los agentes que lo componen, es decir, estudiar las relaciones micro-macro. El objetivo final es identificar aquellos comportamientos que se dan a nivel de sistema y que no son evidentes si sólo se conocen las propiedades individuales de los agentes.

Las acciones de los agentes influyen en el entorno, el cual se va actualizando hasta alcanzar un estado de equilibrio en el que se produce un patrón general de comportamiento que ya no cambia. Es decir, un MBA se realiza en base a un tiempo, representado mediante un contador de “ticks”. En cada tick los agentes realizarán las instrucciones que se les hayan proporcionado por medio de reglas, como pueden ser, por ejemplo, interactuar con otro agente, moverse, reproducirse...y a través de estas acciones el mundo representado en el modelo va cambiando.

Un ejemplo de los distintos sistemas de modelado puede ser el estudio del desarrollo de una ciudad. Un modelo matemático de ecuaciones diferenciales se centraría en el análisis directo de la evolución de la ciudad, considerando un todo, mientras que otros modelos más novedosos estudiarían los agentes que influyen en ese desarrollo, es decir, las personas, empresas o instituciones que forman la ciudad. Los MBA estudiarán la evolución de la ciudad por lo que hacen sus individuos y estudiarán el desarrollo de los individuos según el estado de la ciudad. Por lo tanto, estos modelos deben focalizarse en los agentes y, al mismo tiempo, deben observar y comprender el comportamiento del sistema que éstos influncian.

3.1.5 Ventajas e inconvenientes

Como ya se ha explicado previamente, la principal ventaja de los MBA es la capacidad para identificar los distintos elementos que participan en un sistema e implementarlas con sus propias normas de comportamiento capturando la heterogeneidad del sistema real. Esto permite una descripción más natural de los sistemas, dotando a los agentes de cierta racionalidad y un conocimiento limitado, aproximándose más a los individuos “reales” que intenta imitar. Otras ventajas destacadas es que permiten el estudio minucioso de la dinámica del sistema y también facilitan el cambio del nivel de análisis realizado.

Por otro lado, gran parte de los sistemas modelados por MBA son considerablemente complejos, ya que no pueden ser resueltos matemáticamente y por ello se recurre a la simulación. Además, todo modelo requiere de una comprobación final formada por dos pasos, verificación y validación. La verificación consiste en comprobar que el código computacional funcione de acorde a las especificaciones del modelo, mientras que la validación garantiza que el modelo simulado represente adecuadamente al sistema real, lo que puede resultar más difícil. Igualmente, en muchas ocasiones la descripción del modelo puede estar incompleta o ser errónea, por lo que dificulta la replicabilidad de los resultados. [18]

En el caso particular de los MBA, uno de los mayores inconvenientes viene dado por las propias limitaciones económicas y técnicas que tenga el proceso de modelado. Los MBA se basan en la programación de los agentes a nivel individual, por lo que trabajar con un excesivo número de agentes en un mismo modelo es poco factible. Por ello, los sistemas estudiados mediante modelado basado en agentes se tendrán que analizar a pequeña escala, por muy extenso que sea el sistema real que se pretende simular.

3.2 NetLogo

NetLogo es un entorno de modelado programable y abierto que permite simular sistemas complejos y su evolución en el tiempo. Permite el análisis de sistemas de distintos ámbitos, estando especializado en el modelado de fenómenos naturales y sociales. Los modeladores programan instrucciones para los distintos agentes que compongan el modelo, dotándoles de reglas para que puedan operar “independientemente”. [19]

Gracias a su lenguaje de programación simple y su interfaz intuitiva, NetLogo facilita el modelado de sistemas complejos y la simulación de los centenares de elementos que los conforman en un intervalo de tiempo. Además, permite explorar las relaciones existentes entre el comportamiento a nivel micro de los individuos y las repercusiones a nivel macro que dichos agentes pueden generar.

NetLogo incluye una extensa Biblioteca de Modelos, que ofrece multitud de simulaciones pre-generadas para que el usuario se familiarice con el entorno de trabajo y el funcionamiento de los modelos basados en agentes. Así se pueden modificar los modelos proporcionados, cambiando el valor de los parámetros que gobiernan su comportamiento o alterando el código de programación para ayudar en el aprendizaje o en el estudio de este tipo de simulaciones.

3.2.1 Conceptos básicos

De acuerdo con lo explicado anteriormente, el objetivo de NetLogo es simular sistemas complejos formados por individuos que interactúan entre sí y con el medio. Para ello se basa en el paradigma de modelado por agentes. Éste afirma que [20]:

- Un agente es un individuo sintético, autónomo y dotado de reglas y características que gobiernan su comportamiento y su capacidad de tomar decisiones.
- Los agentes interactúan entre sí y con su entorno, siguiendo un conjunto de reglas.
- Los agentes son flexibles, tienen capacidad de aprender y adaptar su comportamiento en base a la experiencia.

El entorno de NetLogo con el que se ha realizado este estudio trabaja con un mundo, en principio, 2D formado por una red mallada de divisiones cuadradas.

Para el control de modelo, la interfaz de NetLogo permite el empleo de botones, interruptores o deslizadores. Además, cuenta con una herramienta de centro de comandos, a través de la cual se pueden ejecutar comandos sobre una simulación en marcha.

3.2.1.1 Tipos de agentes

NetLogo está dotado con cuatro tipos de agentes [20]:

- **Agentes móviles (tortugas):** tienen permitido su movimiento por el mundo.
- **Agentes inmóviles (parcelas):** son cada una de las divisiones cuadradas que forman el mundo. Tienen una posición fija durante toda la simulación.
- **Agentes conectores (links):** permiten conectar entre sí a los agentes móviles.
- **Agente observador:** no tiene localización específica en el entorno e interactúa con todos los elementos del mundo.

3.2.1.2 Propiedades y variables globales

NetLogo permite la asignación de propiedades a parcelas y a tortugas, estando muchas de ellas preasignadas a cada clasificación de agentes. Este es el caso de *pcolor* para parcelas y *color* para tortugas, siendo éstas las propiedades que controlan el color de cada tipo de agente en la simulación. El usuario puede definir nuevas variables y establecerlas como variables globales (si representan una propiedad global del sistema), variables de parcelas empleadas para representar atributos de memoria de cada partícula de terreno o variables que pertenecen a tortugas y que recogen los atributos de cada una de ellas.

3.2.1.3 Conjuntos de agentes y especies

Las propiedades diferenciarán unos agentes de otros, incluso si se encuentran dentro del mismo tipo de agente. Así se pueden ejecutar acciones determinadas sobre subconjuntos de agentes que tengan una determinada propiedad, como, por ejemplo, las tortugas que sean de color blanco se muevan mientras que las negras se quedan estáticas.

Sin embargo, NetLogo ofrece una función adicional más allá de la diferenciación de tortugas en subgrupos, las especies. La especie predeterminada de agentes móviles en el programa son las tortugas, pero se pueden generar tantas especies como se desee, cada una con sus propios atributos y comportamientos. De esta forma se podría simular, por ejemplo, un ecosistema con varias especies o una economía con distintos tipos de empresas. Al definir una nueva especie se genera un conjunto de agentes asociados a ella, que funcionan de la misma forma que lo hacen las tortugas.

3.2.1.4 Interfaz

3.2.1.4.1 Ejecutar

NetLogo permite el modelado de sistemas en un intervalo de tiempo, el cual es representado mediante un contador de pasos, o de “ticks” en el lenguaje del programa, que se puede apreciar en la parte superior de esta pestaña.

Más allá del contador de pasos, la interfaz presente en *Ejecutar* permite añadir una multitud de botones, botones deslizantes, gráficos o monitores, por ejemplo. El objetivo principal de estos elementos es facilitar el control del modelo desde la propia interfaz, modificándolo sin tener que reescribir el código programado. Cada tipo de botón tiene asociado una instrucción proveniente del código que será ejecutada cuando éste se presiona en la interfaz.

En la gran totalidad de los modelos de NetLogo se mantiene constante el uso de dos botones, los de *setup* y *go*, encargados tanto de preparar como de iniciar el modelo. Los modelos cuentan como mínimo con un botón de *setup* para configurar el estado inicial del mundo y otro de *go* para que el modelo se ejecute, aumentando el número de ticks. También destaca la función de los botones deslizantes, que permiten alterar el valor de los parámetros del modelo desde la interfaz permitiendo cambiarlos rápidamente cada vez que se vaya a realizar un ensayo.

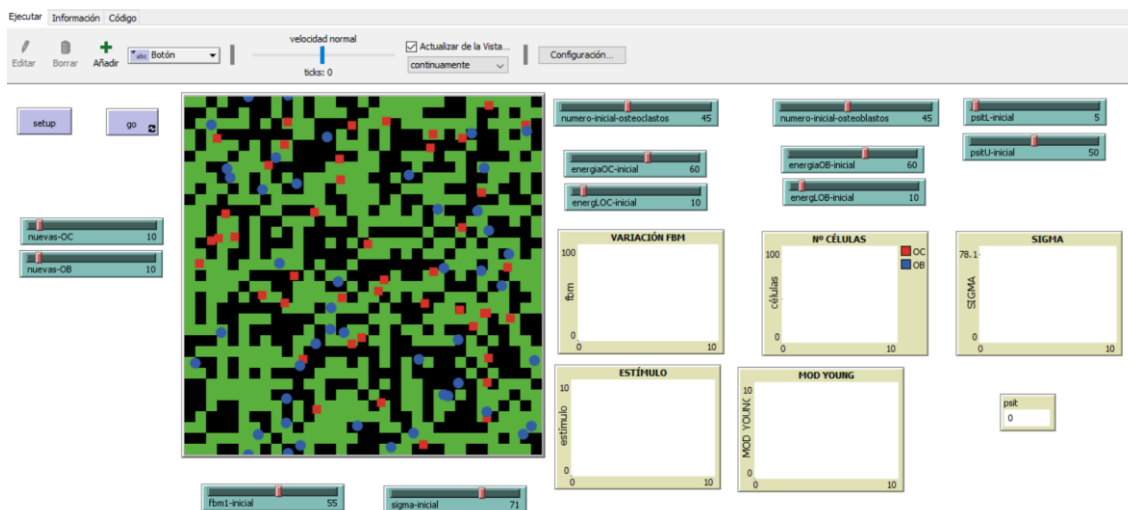


Imagen 3.2. Interfaz de NetLogo.

3.2.1.4.2 Información

Esta pestaña permite registrar la información básica del modelo en el propio archivo de programa. Para ello, NetLogo ofrece una serie de preguntas a ser completadas por el usuario en el caso de que este quiera hacer uso de esta función.

Las preguntas que aparecen en la interfaz son las siguientes, estando todas ellas referidas al modelo:

- ¿Qué es?
- ¿Cómo funciona?
- ¿Cómo se usa?
- ¿Qué se debe apreciar?
- Sugerencias de pruebas que realizar.
- Sugerencias de ampliación.
- Características particulares de NetLogo que presenta.
- Modelos similares.
- Créditos y referencias.

En cualquier caso, rellenar esta información es completamente opcional, ya que el modelo se puede simular sin ninguna traba en el caso de omitir este paso.

3.2.1.4.3 Código

Anteriormente se ha mencionado cómo NetLogo funciona creando instrucciones determinadas que los distintos agentes que participan en el modelo deben seguir. Cada agente ejecutará las acciones que se le hayan asignado, modificando así el estado de su entorno. Los agentes serán denominados ‘tortugas’ si se pueden mover en el mundo y ‘parcelas’ si se refieren a las cuadrículas que forman el mundo bidimensional. Las tortugas pueden interactuar con las parcelas y entre sí. La aleatoriedad de ciertos parámetros, la posición de las tortugas y las distintas propiedades de cada una de ellas generan una gran variedad de resultados.

NetLogo trabaja mediante el uso de reporteros e instrucciones. Los reporteros son procedimientos predefinidos que transmiten instrucciones a los agentes para obtener alguna información, que luego el agente reportará al mismo reportero que le dio la orden. Las instrucciones y reporteros se pueden diferenciar en primitivos, los integrados en NetLogo, y los procedimientos, aquellos que son definidos por el modelador. Todas las instrucciones y reporteros primitivos se pueden encontrar en un diccionario del programa. En el caso de los procedimientos, cada uno de ellos está precedido por las palabras clave *to* o *to-report* para distinguir si se trata de un procedimiento de instrucciones o de reportero.

En esta sección se crearán y adjudicarán propiedades a los agentes, se definirán los procedimientos de *setup* y *go* y se realizarán los distintos subprogramas para controlar el sistema.

3.3 Ejemplo: Modelo presa-depredador adaptado

El análisis de las dinámicas entre presas y depredadores ha sido estudiado en múltiples ocasiones en el ámbito de la biología. Tras múltiples estudios se ha podido observar cómo existe una relación entre las variaciones de la población de ambas entidades, principalmente, que cuando una aumenta el otro tiende a reducirse y viceversa. Este comportamiento ha sido tradicionalmente estudiado por medio de modelos matemáticos, aunque recientemente se ha implementado mediante MBA. La librería de NetLogo recoge un modelo sobre esta temática. A continuación, se analizará su funcionamiento.

La información correspondiente a este apartado está adaptada de [21].

3.3.1 Enfoque clásico

Alfred Lotka y Vito Volterra fueron los primeros en mostrar interés en el estudio de las variaciones de poblaciones mediante ecuaciones diferenciales acopladas, aunando así elementos propios de la física y las matemáticas con el ámbito de la biología. El modelo Lotka-Volterra representa las velocidades de variación de las poblaciones con las siguientes expresiones:

$$\frac{\partial N_1}{\partial t} = b_1 \cdot N_1 - k_1 \cdot N_1 \cdot N_2 \quad (3.1)$$

$$\frac{\partial N_2}{\partial t} = k_2 \cdot N_1 \cdot N_2 - d_2 \cdot N_2 \quad (3.2)$$

Así la ecuación (3.1) representará la evolución de la población de las presas (N_1), siendo b_1 su tasa de natalidad. La ecuación (3.2), por su parte, modela los cambios en la población de los depredadores, empleando d_2 como su tasa de defunción. Tanto k_1 como k_2 son constantes matemáticas del sistema.

Al analizar las ecuaciones se puede observar cómo existe una relación entre la evolución de las presas y los depredadores. El crecimiento de la población de presas equivale a los nuevos nacimientos de presas menos el número de presas eliminadas por los depredadores, el cual será mayor cuanto mayor sean el número de presas y el número de depredadores. Por otro lado, la evolución del número de depredadores viene dado por su multiplicación, relacionado con el número de presas disponibles, menos aquellos que mueran, asociado a su tasa de defunción.

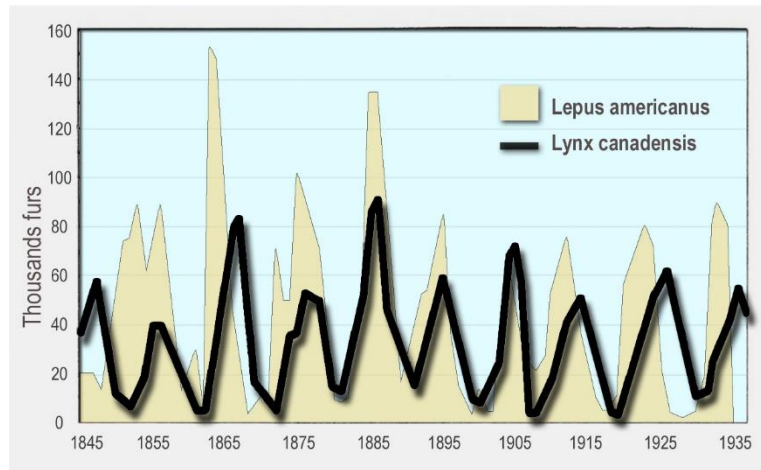


Imagen 3.3. Fluctuaciones del tamaño de las poblaciones de depredadores y presas en el norte de Canadá desde 1845 hasta 1935. Tomada de [22].

3.3.2 Enfoque con MBA

El modelo que ofrece NetLogo plantea el problema empleando dos especies de tortugas, lobos y ovejas, para representar depredadores y presas, respectivamente. Las parcelas se utilizarán para representar la hierba que las ovejas necesitan para ganar energía y multiplicarse.

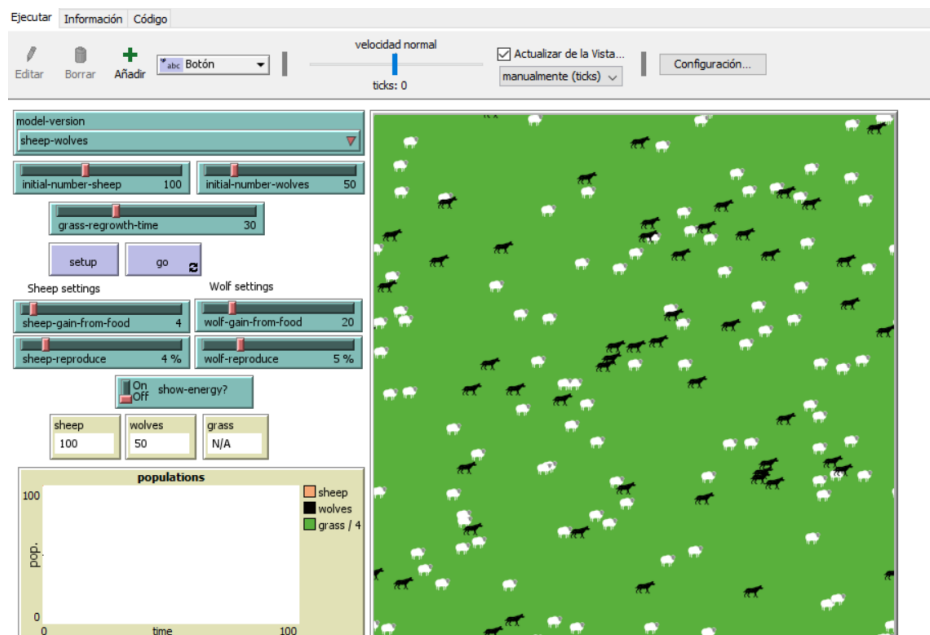


Imagen 3.4. Interfaz del modelo *Wolf Sheep Predation*.

Estudiando la interfaz del modelo *Wolf Sheep Predation* se distingue un desplegable en la esquina superior. Este permitirá estudiar dos modelos distintos, uno básico, en el que sólo se considera la actividad de lobos y ovejas, y otro más complejo que incorpora al césped como una tercera especie también capaz de variar su población.

En cualquier caso, los lobos y las ovejas tendrán el siguiente comportamiento:

- Lobos
 - Tortugas. Se mueven por el mundo en busca de ovejas.
 - Se pueden reproducir aleatoriamente.
 - Tienen un nivel de energía que desciende cada vez que se mueve.
 - Si su energía se agota, muere.

- Puede recuperar energía comiendo ovejas.
- Ovejas
 - Tortugas. Se mueven por el mundo.
 - Se pueden reproducir aleatoriamente.
 - No tienen energía asociada. Mueren cuando un lobo las devora.

3.3.2.1 Modelo básico

El objeto del modelado basado en agentes es controlar los cambios de estado del sistema global mediante la definición de las propiedades y las instrucciones para cada uno de los individuos que lo componen. En el ejemplo analizado, se definen las siguientes instrucciones de NetLogo para cada depredador y presa:

- Lobos en cada tick
 - Moverse a una parcela adyacente de forma aleatoria. Pierde energía.
 - Si hay una oveja en esa parcela, se come a esa oveja. Aumenta energía.
 - Si energía es menor que cero, muere.
 - Tiene probabilidad R2 de reproducirse.
- Ovejas en cada tick
 - Moverse a una parcela adyacente de forma aleatoria.
 - Tiene probabilidad R1 de reproducirse.

Se han tomado una serie de simplificaciones tanto para la reproducción como para la muerte de los agentes. Mientras que la muerte de los lobos depende de una pérdida de energía, y, por lo tanto, destinados a desaparecer tras un determinado intervalo de tiempo, las ovejas sólo pueden morir debido a su interacción con los lobos. Este comportamiento puede provocar, como se demostrará a continuación, que las ovejas sean virtualmente inmortales siempre que no existan depredadores en su entorno.

La interfaz permite modificar los parámetros para estudiar los distintos resultados que se obtienen del modelo *Wolf Sheep Predation*. Tras variar sus valores y probar distintas simulaciones se llega a la conclusión de que este modelo sólo puede ofrecer dos comportamientos:

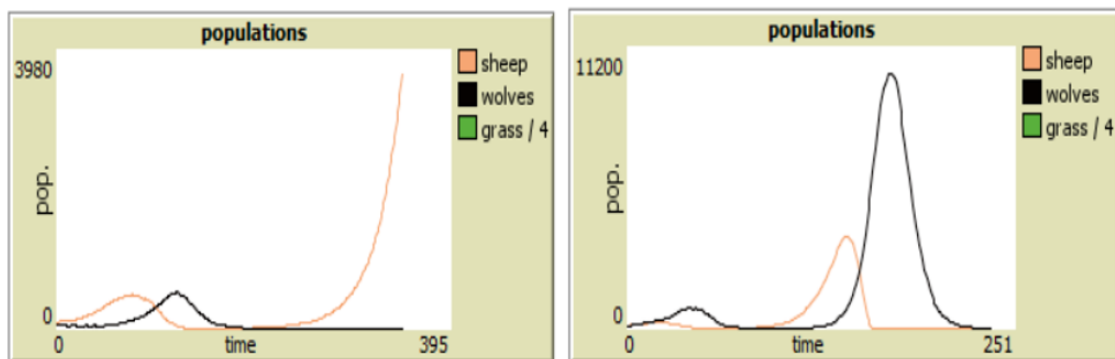


Imagen 3.5. Respuestas del modelo básico.

- a) La población de ovejas crece indefinidamente. b) Ambas poblaciones se extinguen.

El primer resultado es el que se sospechaba anteriormente, en un determinado momento la población de lobos desaparece por falta de alimento, las ovejas dejan de morir y se siguen reproduciendo hasta colapsar el modelo. En el segundo caso, son las ovejas las que fallecen primero al ser cazadas en exceso, poco después los lobos morirán de hambre al haberse agotado su presa y, al final, ambas especies desaparecen por completo.

Es evidente que los resultados de este modelo no se corresponden con los obtenidos en los estudios de Lotka-Volterra, por lo que deberán ser revisados y corregidos. Para ello, conviene analizar las características comunes en las gráficas de ambos modelos:

- Las ovejas crecen primero. Sus picos de población siempre están seguidos de picos en la población de lobos.
- Cuanto mayor sea el pico de las ovejas, mayor será el pico sucesivo de la población de lobos.
- Cuanto mayor sea el crecimiento de una población, mayor será su descenso posterior.

Estos tres comportamientos están relacionados entre sí, a mayor número de ovejas mayor será la posibilidad de que un lobo aumente su energía y de que estos se multipliquen. El aumento de la cantidad de ovejas supondrá un crecimiento en el número lobos, lo que provocará un descenso más brusco en el número de presas. En el caso de los lobos, si existe un exceso de población de depredadores no habrá suficiente alimento para todos, por lo que su descenso de población también se agravará.

Tras identificar estas características se puede deducir que la inestabilidad del modelo yace en la amplitud excesiva de las oscilaciones de la población. Si se pudiera limitar la amplitud de algún modo, sería posible realizar una mejor aproximación a los estudios de Lotka-Volterra.

Una profundización en la literatura científica, concretamente en la teoría de las dos especies para sistemas depredador-presa, demuestra que en un primer momento se obtuvieron resultados similares a los dados por NetLogo al ser probados en un laboratorio por GF Gause (1934). Los modelos computacionales no fueron capaces de representar la dinámica que se da en la naturaleza, aunque aproximen su comportamiento experimental. Esto se debe a que el sistema no tiene en cuenta dos circunstancias que se producen en la naturaleza. En primer lugar, el modelo no considera las posibles restricciones que pueden actuar sobre el crecimiento de la población de presas, siendo la más importante de ellas la limitación de los recursos alimentarios. La segunda razón, en el modelo un lobo siempre tendrá éxito al tratar de comer una oveja, eliminándola siempre que coincida con ella en la misma parcela. En la realidad, existe una posibilidad de que la presa evite al depredador y de que, por lo tanto, la población de ovejas se mantenga constante.

Se concluye entonces que se deberá establecer algún tipo de restricción al crecimiento de la población de presas, por ejemplo, limitando el número de recursos naturales de los que dispone para alimentarse. Esta corrección es la que se considera en el siguiente modelo.

3.3.2.2 Modelo completo

La segunda opción que ofrece NetLogo para este modelo permite controlar las propiedades de la hierba para limitar el crecimiento de la población de presas. En este caso las ovejas sí tendrán un nivel de energía que se verá reducido a medida que se mueven y deberán comer hierba para mantenerlo y sobrevivir. Cada vez que una oveja coma césped, la parcela pasará a ser marrón y no podrá servir de alimento a más ovejas hasta que la hierba vuelva a crecer en ella. La reaparición de alimento vendrá dada por una cuenta regresiva que se inicia en el instante en que la parcela se vuelve marrón, una vez que se agote, ésta volverá a su color verde original. Tras estas modificaciones, las nuevas reglas para cada agente serán:

- Lobos en cada tick
 - Moverse a una parcela adyacente de forma aleatoria. Pierde energía.
 - Si hay una oveja en esa parcela, se come a esa oveja. Aumenta energía.
 - Si energía es menor que cero, muere.
 - Tiene probabilidad R2 de reproducirse.

- Ovejas en cada tick
 - Moverse a una parcela adyacente de forma aleatoria. Pierde energía.
 - Si está en una parcela con hierba (parcela verde), se la come (parcela marrón). Aumenta energía.
 - Si energía es menor que cero, muere.
 - Tiene probabilidad R1 de reproducirse.

- Parcelas en cada tick
 - Si es marrón, debe esperarse un determinado número de ticks antes de tomar su color verde original.

Al probar distintas combinaciones de los parámetros del modelo y ejecutarlo, se puede comprobar que las oscilaciones toman la siguiente forma:

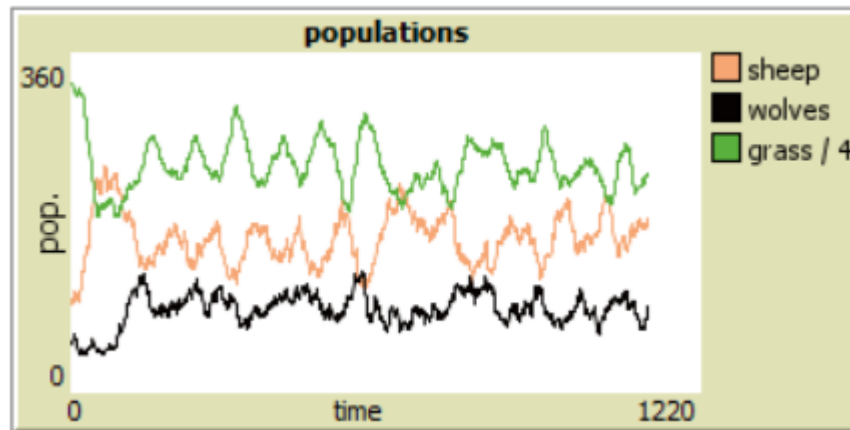


Imagen 3.6. Resultados del modelo completo.

Las poblaciones de ovejas y lobos muestran un comportamiento estable bajo estas condiciones. La limitación del alimento de las ovejas y su programación como un agente con energía evita que se alcancen números extremos de una especie u otra, manteniendo el equilibrio de forma indefinida.

Paradójicamente, al dar a las presas nuevas formas de morir se aumentan sus posibilidades de supervivencia. Si las ovejas pueden crecer indefinidamente, también lo harán sus depredadores al tener una cantidad de comida aparentemente infinita. Este comportamiento, como se ha podido ver en el primer modelo, desemboca en la desaparición de ambas poblaciones o en el crecimiento exponencial de las presas.

3.3.3 Conclusiones

Una vez analizado este ejemplo, se ha podido ver en evidencia la utilidad de los modelos basados en agentes en el estudio de sistemas complejos. Además, se ha demostrado el funcionamiento básico de NetLogo para sistemas de presa-depredador, los cuales, pese a sus diferencias, se asemejan al proceso de remodelación ósea estudiado.

3.4 Ejemplo: Modelo remodelación ósea

El análisis de la remodelación ósea mediante MBA ha sido analizado previamente en un trabajo previo [23], el cual servirá de base para este proyecto.

El estudio analizado buscaba simular de forma básica el proceso de regeneración ósea interna mediante MBA. Para ello se modeló a las células óseas como tortugas y al propio hueso como parcelas, debido a la movilidad de las primeras en la extensión de tejido óseo, el cual permanece inmóvil. Su estudio está centrado en realizar una simulación sencilla que sea capaz de obtener la fracción volumétrica de hueso (fbm) y su relación con los distintos parámetros asociados a la ROI. Se evaluaron distintas perspectivas a la hora de seleccionar el estímulo que gobernaba el proceso, aunque en este contexto se va a profundizar en uno de los últimos ensayos realizados, el cual estimaba que este estímulo era la deformación experimentada por el hueso.

3.4.1 Conceptos teóricos

La fracción volumétrica de hueso es, por definición, el porcentaje de tejido óseo que existe en un determinado volumen de hueso. Por ello, en la realidad se calcula como:

$$fbm(\%) = \frac{\text{Volumen de tejido}}{\text{Volumen total}} \cdot 100 = 100 - \text{porosidad}(\%) \quad (3.3)$$

A su vez, el hueso experimenta una tensión macroscópica constante, σ . Según la teoría del mecanostato de Frost, el hueso se encuentra en equilibrio con un determinado valor de deformación, la cual estará relacionada con la tensión como:

$$\xi = \frac{\sigma}{E} \quad (3.4)$$

Para obtener la deformación es necesario conocer la rigidez. Se emplea la correlación Hernández, la cual relaciona el módulo de Young con la fracción volumétrica y de ceniza:

$$E(MPa) = 84370 \cdot \left(\frac{fbm}{100}\right)^{2.58} \cdot \alpha^{2.74} \quad (3.5)$$

3.4.2 Enfoque mediante MBA

El modelado del proceso de remodelación ósea mediante MBA se centra en la programación de cada uno de los elementos que participan en la simulación, en lugar de programar la actuación global del sistema compuesto. A continuación, se describirá el comportamiento atribuido a cada especie.

- Hueso

Queda representado mediante parcelas, es decir, casillas inmóviles que conforman el mundo bidimensional donde se desarrolla la simulación. El hueso estará compuesto mediante zonas de tejido óseo y poros. Para simplificar el proceso se consideró emplear únicamente dos tipos de parcelas para representar el hueso, estas son:

- Parcelas verdes: están compuestas por un 100% de tejido óseo, es decir, tienen una porosidad del 0%.
- Parcelas negras: representan a los poros. No tienen tejido óseo, su porosidad es del 100%.

- Células óseas

Los osteoclastos y osteoblastos son simulados como tortugas, agentes móviles con características e instrucciones propias. Cada célula o tortuga tiene un determinado nivel de energía, la cual puede aumentar o disminuir durante la simulación. La función que cada tortuga deberá realizar dependerá de su especie:

- Osteoclastos: disuelven la matriz ósea.
- Osteoblastos: regeneran la matriz ósea.

Como ya se ha explicado anteriormente, este modelo considera a la deformación experimentada por el hueso como el estímulo mecánico que controla la activación de la BMU. En el caso de que la deformación sea excesiva se estará dando un estado de sobrecarga, por lo que se generarán osteoblastos para distribuir mejor los esfuerzos y reducir el nivel de deformación. Por otro lado, de tener un nivel de deformación muy bajo se dará un estado de desuso y, en consecuencia, se crearán osteoclastos para obtener un nivel de estímulo adecuado. Para definir los estados de desuso y sobrecarga se definirán unos umbrales de deformación, representados como ξ_U y ξ_L para el umbral superior e inferior, respectivamente.

Así las instrucciones que se definen en NetLogo para cada agente son:

- Osteoclastos en cada tick:
 - Moverse a una parcela adyacente de forma aleatoria.
 - Si hay una parcela de hueso (verde) la transforma en parcela de poro (negra).
 - Pierden energía si $\xi > \xi_U$.
 - Ganan energía si $\xi < \xi_L$.
 - Nace una cantidad limitada si $\xi < \xi_L$.
 - Mueren si $Energía_{OC} < Energía_{OC}^L$.
- Osteoblastos en cada tick:
 - Moverse a una parcela adyacente de forma aleatoria. Pierde energía.
 - Si hay una parcela de poro (negra) la transforma en parcela de hueso (verde).
 - Pierden energía si $\xi < \xi_L$.
 - Ganan energía si $\xi > \xi_U$.
 - Nace una cantidad limitada si $\xi > \xi_U$.
 - Mueren si $Energía_{OB} < Energía_{OB}^L$.

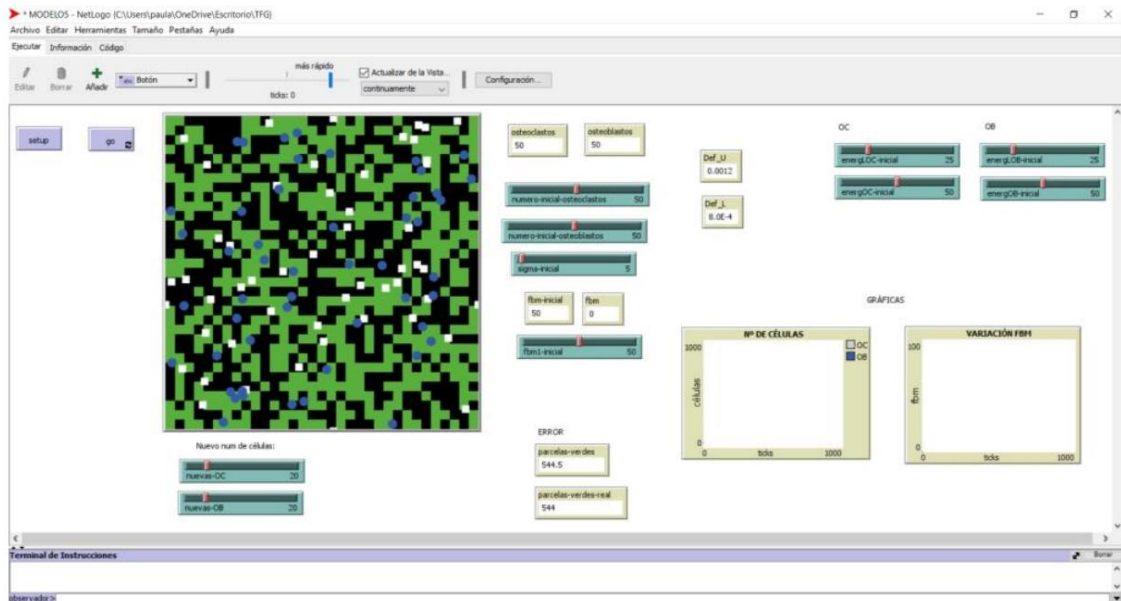


Imagen 3.7. Interfaz de NetLogo para el modelo analizado. Tomada de [23].

3.4.3 Resultados del modelo

En un principio lo que se debía observar era una relación de proporcionalidad entre la tensión y la fracción volumétrica. A su vez, se debería mantener una fracción volumétrica de hueso constante y relativamente estable. En el estudio se presentaron los siguientes resultados:

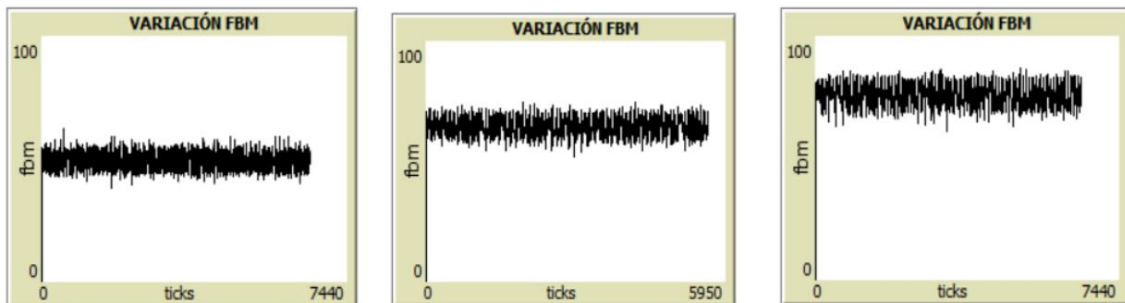


Imagen 3.8. Variación de la fracción volumétrica para tensiones de 5, 10 y 15 MPa. Tomada de [23].

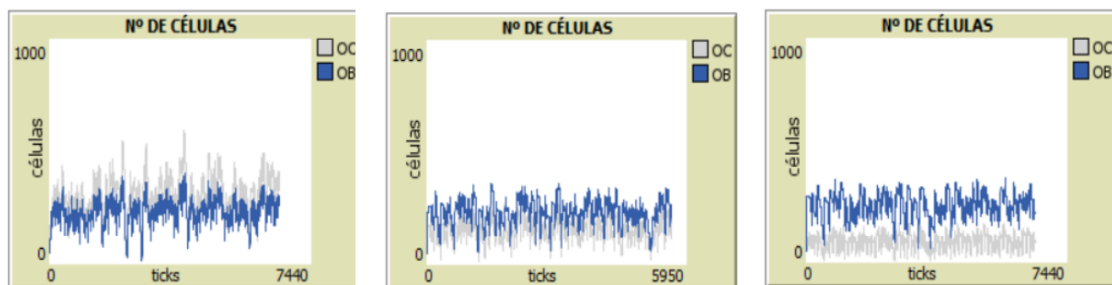


Imagen 3.9. Variación de las poblaciones de OC y OB para tensiones de 5, 10 y 15 MPa. Tomada de [23].

Se puede apreciar cómo el comportamiento que presentan las gráficas se ajusta a las predicciones realizadas, por lo que se puede confirmar que el modelo funciona correctamente.

Tras haber realizado este breve análisis se procederá a ampliar la complejidad de los modelos, estudiando distintas hipótesis y añadiendo una serie de factores que, por simplicidad, se habían omitido hasta ahora. Este será el objeto del capítulo 4.

4 MODELOS DE REMODELACIÓN ÓSEA CON MBA

En este capítulo se presentarán los distintos modelos basados en agentes realizados para estudiar el proceso de remodelación ósea. Para ello se expondrán los rasgos que caracterizan a cada uno de ellos, se realizará una descripción básica de su comportamiento y, a continuación, se llevará a cabo un análisis de sensibilidad y un comentario de los resultados obtenidos. Los códigos correspondientes a cada modelo quedarán recogidos en el anexo.

4.1 Introducción

Tras haber presentado el proceso de remodelación ósea interna (ROI) y los modelos basados en agentes (MBA) en los capítulos 2 y 3, respectivamente, en este capítulo se van a implementar ambos conceptos a través del programa NetLogo. Los agentes que intervendrán en este estudio serán el hueso y las células óseas, principalmente los osteoclastos (OC) y osteoblastos (OB).

La ROI distingue entre los papeles de las células y el tejido óseo. Las primeras serán las responsables activas de la remodelación, eliminando hueso en el caso de los osteoclastos o generándolo en el caso de los osteoblastos. Ambos tipos de células tomarán el papel de tortugas en el modelo de NetLogo, ya que su función requiere que éstas sean libres de moverse en el mundo de la simulación. Por otra parte, el hueso quedará representado mediante las parcelas, al tener una serie de propiedades internas al mismo tiempo de que carece de movilidad.

El resultado principal que se deberá analizar en cada uno de los modelos es la fracción volumétrica de hueso (fbm). Este parámetro representa el porcentaje de tejido óseo existente en el hueso, siendo calculada como:

$$fbm(\%) = \frac{\text{Volumen de tejido}}{\text{Volumen total}} \cdot 100 = 100 - \text{porosidad}(\%) \quad (4.1)$$

Se estudiará como una variable global, es decir, tendrá un único valor para todo el mundo.

El análisis realizado en este estudio parte del trabajo desarrollado en el apartado 4 del capítulo 3, en el que también se había estudiado la ROI mediante modelos basados en agentes a través del programa NetLogo. En favor de la continuidad, se respetarán las concesiones empleadas en el modelo base. Así en todos los modelos se tomarán las siguientes hipótesis:

- Con respecto a las parcelas:
 - Las parcelas verdes representan zonas donde existe hueso. Equivalen a $fbm = 100\%$.
 - Las parcelas negras representan zonas libres de hueso. Equivalen a $fbm = 0\%$.
- Con respecto a las tortugas:
 - Los OC serán identificados como tortugas de color rojo, los OB, de azul.
 - Si un OC se detiene en una parcela con hueso, éste reabsorberá el tejido óseo. La parcela pasará a color negro tras esta interacción.
 - A su vez, en el caso de que un OB caiga en una parcela sin hueso, la célula ósea generará matriz ósea. La parcela pasará a color verde tras esta interacción.
- Con respecto a los parámetros del modelo:
 - El mundo estará afectado por una tensión efectiva constante σ , la cual vendrá dada como dato mediante un deslizador. Está relacionada con la densidad de energía de deformación mediante la expresión:

$$\sigma = \sqrt{\frac{2U}{E}} \quad (4.2)$$

- Cada célula ósea en el modelo es generada con un determinado nivel de energía, el cual dependerá de su acción y del estado del hueso. Si desciende por debajo de un umbral, la célula en cuestión morirá.
 - o OC mueren si $Energía_{OC} < Energía_{OC_L}^{OC}$
 - o OB mueren si $Energía_{OB} < Energía_{OB_L}^{OB}$

Los valores $Energía_{OC_L}^{OC}$ y $Energía_{OB_L}^{OB}$ se seleccionarán en la interfaz del modelo.

- El mundo partirá con una fracción volumétrica inicial, la cual será definida en la interfaz del modelo a través de un botón tipo deslizador. Este parámetro permitirá controlar la proporción de parcelas verdes y negras al comienzo de la simulación.
 - o A partir de este momento la fbm del modelo en cada instante se calculará como:

$$fbm(\%) = \frac{N^{\circ} \text{ parcelas verdes}}{N^{\circ} \text{ parcelas totales}} \cdot 100 \quad (4.3)$$

Una vez conocidos estos conceptos básicos, se procede a exponer los modelos desarrollados y analizar sus resultados.

4.2 Modelos

4.2.1 Modelo A

4.2.1.1 Descripción

En este primer modelo de remodelación ósea se pretende continuar el estudio de modelado por agentes, buscando usar el nivel de la energía de deformación que experimenta el hueso para modelar el comportamiento de las células óseas.

Para ello partimos de la fórmula empleada en el estudio previo, la cual relaciona la rigidez con la fracción volumétrica de hueso:

$$EE = 31751 \cdot \left(\frac{fbm}{100}\right)^{2.58} \quad (4.4)$$

Se definirá la energía de deformación, psit, como:

$$\psi = \frac{\sigma^2}{2 \cdot EE} \cdot \left(\frac{fbm}{100}\right)^{-2.58} \quad (4.5)$$

Para la muerte de las células se supondrá que poseen un cierto nivel de energía que aumentará o disminuirá según su comportamiento. Cuando desciendan por debajo de un cierto valor límite las células morirán, siendo eliminadas del modelo.

Por lo tanto, el comportamiento de los osteoclastos y osteoblastos seguirá las siguientes pautas:

- Osteoclastos:
 - Estado de desuso: $\text{psit} < \text{psit}_L \rightarrow$ Ganan energía
 - Estado de sobrecarga: $\text{psit} > \text{psit}_u \rightarrow$ Pierde energía
 - Se generan si $\text{psit} < \text{psit}_L$
 - Mueren si $Energía_{OC} < Energía_{OC_L}^{OC}$
- Osteoblastos:
 - Estado de desuso: $\text{psit} < \text{psit}_L \rightarrow$ Pierden energía
 - Estado de sobrecarga: $\text{psit} > \text{psit}_u \rightarrow$ Ganan energía
 - Se generan si $\text{psit} > \text{psit}_u$

- Mueren si $Energía_{OB} < Energía_{L}^{OB}$

Los umbrales de energía de deformación, $psit_L$ y $psit_u$, serán un dato de partida seleccionable en la interfaz del modelo.

Declaraciones:

El primer paso en la programación del modelo es definir las variables y las especies a emplear en el modelo. Estas variables podrán ser globales, si afectan a todo el sistema, o locales, si pertenecen a un tipo específico de agentes.

Las variables globales añadidas son:

- *psi*: hace referencia a la energía de deformación global.
- *psit*: será la energía de deformación local.
- *psitL*: límite inferior de la energía de deformación.
- *psitU*: límite superior de la energía de deformación.

Por otro lado, las variables locales se distinguirán entre aquellas asociadas a las parcelas y las que pertenecen a las tortugas. Las variables asociadas a tortugas serán el nivel de energía de los OC y OB y el valor límite de energía para cada uno de ellos. Por otro lado, las parcelas tendrán las variables locales correspondientes a la tensión y a la fbm local de cada una de ellas.

Procedimiento de instrucción “set up”:

Se han añadido las líneas de código que adjudican el valor seleccionado a las variables $psit_L$ y $psit_U$. Dichos valores serán seleccionados por el usuario mediante botones deslizadores en la interfaz del modelo.

Procedimiento de instrucción “go”:

En esta parte del procedimiento de instrucción se realizan modificaciones en las siguientes funciones:

- *fracción-vol-patch*: se define el valor de la energía de deformación para cada tick.
- *energía-variación*: en esta función se sustituye la deformación por la energía de deformación como método para determinar los estados de desuso y sobrecarga del hueso. Así si $psit$ es menor que $psit_L$ los OC ganarán energía y los OB la perderán, mientras que si supera el valor de $psit_U$ se dará el caso contrario.
- *nuevas-células*: si $psit$ es menor que $psit_L$ se crearán nuevos OC, mientras que si supera el valor de $psit_U$ se generarán nuevos OB.

4.2.1.2 Análisis de sensibilidad

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	25	psitU	50
Fbm inicial	50	Sigma inicial	30
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	3	Nuevas OB	6
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	60
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	10

Tabla 4-1. Valores nominales de los parámetros del modelo A.

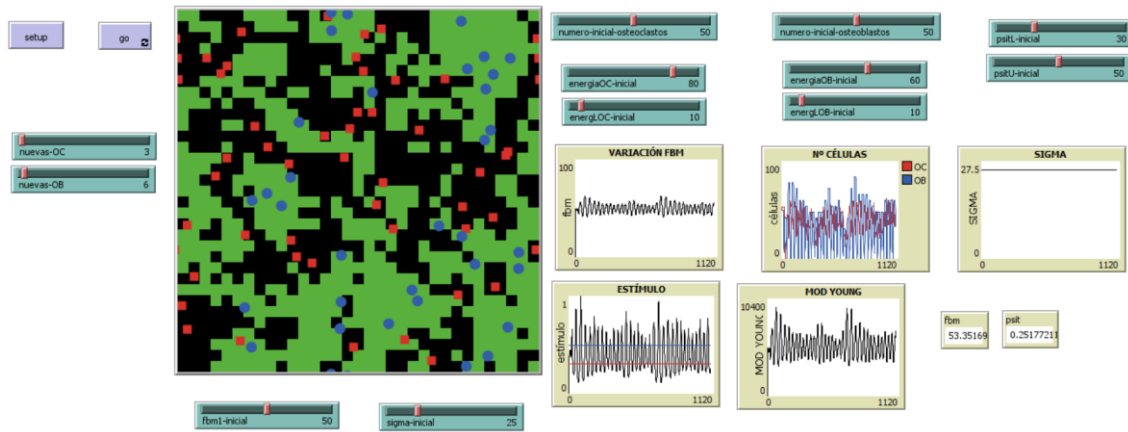


Imagen 4.1. Interfaz del modelo.

Con estos parámetros se ha obtenido una fracción volumétrica que oscila entre un 40 y un 60% y un valor de energía de deformación entre 0.10 y 0.80.

4.2.1.2.1 VARIACIÓN DEL NÚMERO DE OC y OB GENERADOS

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	25	psitU	50
Fbm inicial	50	Sigma inicial	30
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	3	Nuevas OB	6
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	60
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	10

Nuevas OC	Nuevas OB	Variación psit	Variación fbm
3	6	0.10 – 0.80	40 – 60%
15	6	0.20 – 10.2	25 – 65%
30	6	0.20 – 19.8	20 – 65%
3	15	0.05 – 1.35	40 – 65%
3	30	0.01 – 1.35	45 – 75%

Tabla 4-2. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo A.

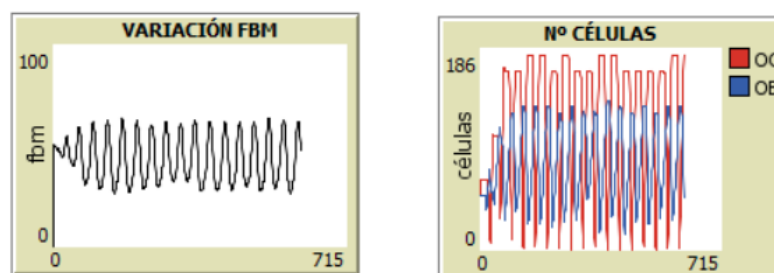


Imagen 4.2. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 15.

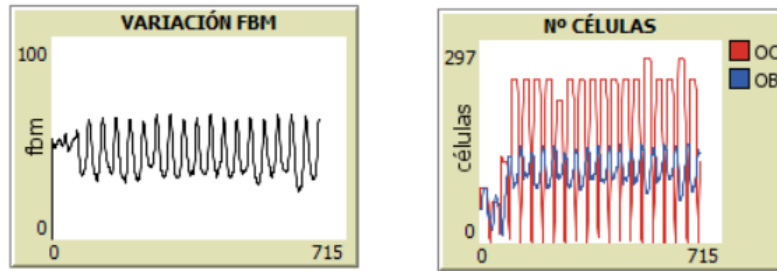


Imagen 4.3. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 30.

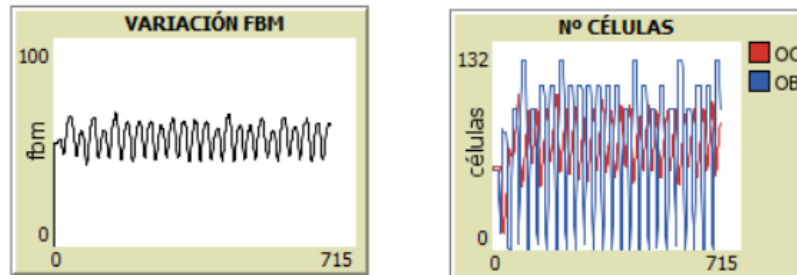


Imagen 4.4. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 15.

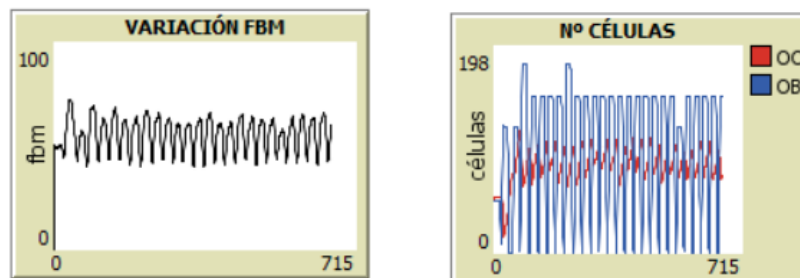


Imagen 4.5. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 30.

Al aumentar el número de OC generados se puede apreciar un crecimiento en las oscilaciones de la fbm, obteniéndose valores más bajos debido al incremento de la acción eliminadora de hueso. Además, como era de esperar, el número de OC activos en el modelo será superior mientras mayor sea el valor dado al parámetro de *nuevas-OC*.

A su vez, el incremento de la cantidad de OB generados supone un aumento en los valores superiores de la fbm, alcanzándose porcentajes próximos al 70%. También se puede observar un crecimiento de la población de OB.

4.2.1.2.2 VARIACIÓN DE TENSIÓN APLICADA

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	25	psitU	50
Fbm inicial	50	Sigma inicial	30
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	3	Nuevas OB	6
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	60
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	10

Sigma	Variación psit	Variación fbm
30	0.10 – 0.80	40 – 60%
50	0.15 – 1.60	50 – 80%
10	0.05 – 1.40	25 – 45%

Tabla 4-3. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo A.

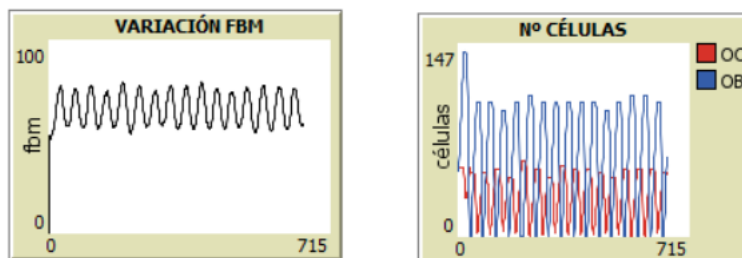


Imagen 4.6. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 50.

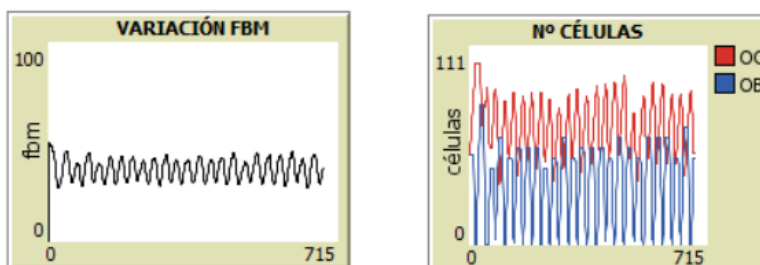


Imagen 4.7. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 10.

Si se aumenta la tensión que experimenta el modelo se observa un incremento en la fracción volumétrica media. Este comportamiento se ve justificado al estudiar la gráfica que muestra la variación en las poblaciones de células óseas durante la simulación. Esta gráfica muestra cómo en todo momento los OB predominan sobre los OC, incentivándose así la fase de regeneración por encima de la de absorción.

En el caso contrario se presentará una situación opuesta, en la cual la fbm se ve reducida a la vez que los OC dominan la simulación.

La generación de un tipo de células u otras dependerá de si la energía de deformación es superior o inferior a los umbrales establecidos. Por lo tanto, este ensayo pone en evidencia cómo la energía de deformación y la tensión en el mundo están estrechamente relacionadas. A mayor tensión, mayor será la energía de deformación y viceversa.

4.2.1.2.3 VARIACIÓN DEL NÚMERO INICIAL DE OC Y OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	25	psitU	50
Fbm inicial	50	Sigma inicial	30
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	3	Nuevas OB	6
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	60
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	10

OC iniciales	OB iniciales	Variación psit	Variación fbm
50	50	0.10 – 0.80	40 – 60%
50	10	0.15-0.80	40-60%
15	50	0.10-0.85	40-60%

Tabla 4-4. Valores de los parámetros para el ensayo 3 del modelo A.

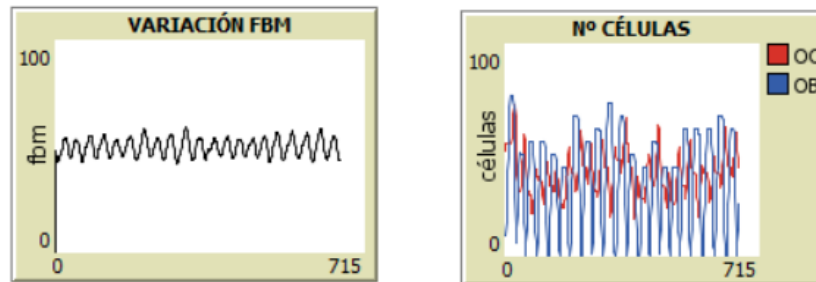


Imagen 4.8. Resultados ensayo para OC iniciales con valor 50.

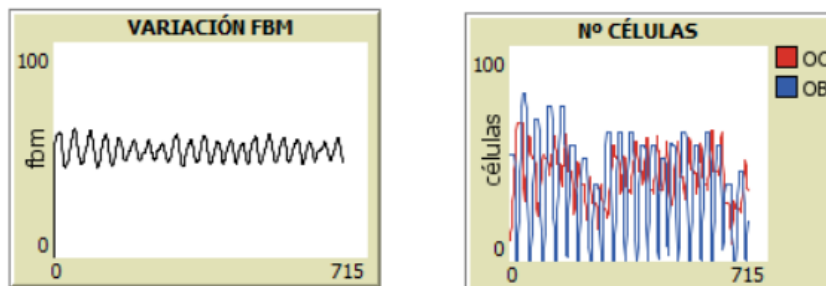


Imagen 4.9. Resultados ensayo para OB iniciales con valor 50.

El valor inicial de células óseas en el modelo, al igual que su proporción, sólo produce alteraciones al inicio de la simulación. Si en el instante inicial hay un exceso considerable de OC sobre OB se observará un decrecimiento inicial de la fracción volumétrica, mientras que, si hay más OB que OC, la fbm crecerá al principio de la simulación.

4.2.1.2.4 DISMINUCIÓN DE LA ENERGÍA INICIAL DE OC Y OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	25	psitU	50
Fbm inicial	50	Sigma inicial	30
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	3	Nuevas OB	6
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	60
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	10

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
80	60	0.10 – 0.80	40 – 60%

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
40	60	0.15 – 0.80	45 – 65%
80	30	0.20 – 0.80	40 – 60%

Tabla 4-5. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo A.

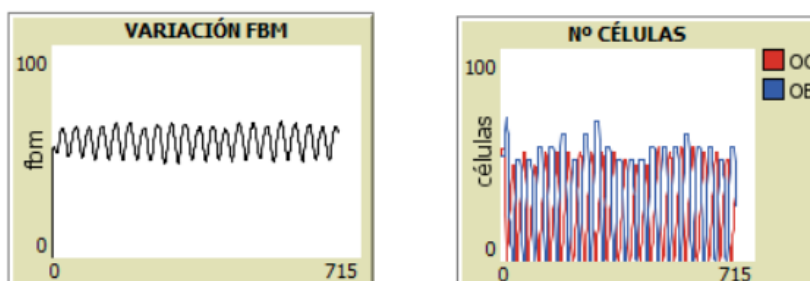


Imagen 4.10. Resultados ensayo para energía inicial OC con valor 40.

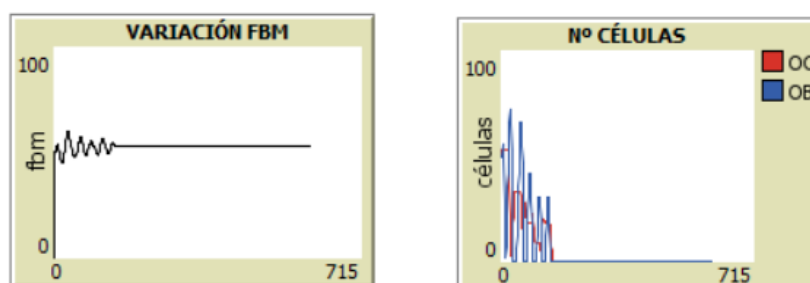


Imagen 4.11. Resultados ensayo para energía inicial OB con valor 30.

Al reducir la energía de partida de los OC se puede observar cómo estos desaparecen más rápidamente. Aunque la fracción volumétrica apenas experimente cambio alguno, sí se distingue cómo en la gráfica del número de células los OC desaparecen periódicamente, mientras que en los casos anteriores su número se veía reducido, pero no llegaba a ser nulo. Esto se debe a que, en este ensayo, un OC muere antes de que otro pueda sustituirlo.

Si se disminuye la energía de los OB, éstos también sufrirán apoptosis antes de lo previsto. En este caso, sin embargo, la desaparición de OB provocará que la regeneración llevada a cabo por los OB restantes no sea lo suficiente como para activar la aparición de OC para contrarrestarla. Por lo tanto, el proceso de reabsorción-generación se detendrá y la fbm será constante.

4.2.1.2.5 VARIACIÓN DE LOS UMBRALES DE PSIT

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	25	psitU	50
Fbm inicial	50	Sigma inicial	30
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	3	Nuevas OB	6
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	60
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	10

psitL	psitU	Variación psit	Variación fbm
25	50	0.10 – 0.80	40 – 60%
10	50	0.10 – 0.70	45 – 65%
40	50	0.10 – 0.75	40 – 60%
30	40	0.10 – 0.75	45 – 65%
30	70	0.10 – 1.30	40 – 60%

Tabla 4-6. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo A.

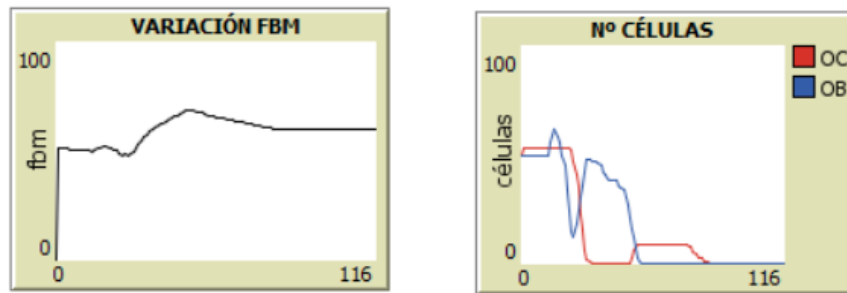


Imagen 4.12. Resultados ensayo para psitL de valor 10.

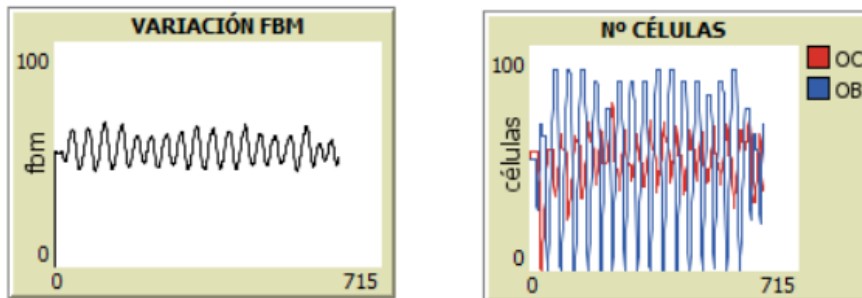


Imagen 4.13. Resultados ensayo para psitL de valor 40.

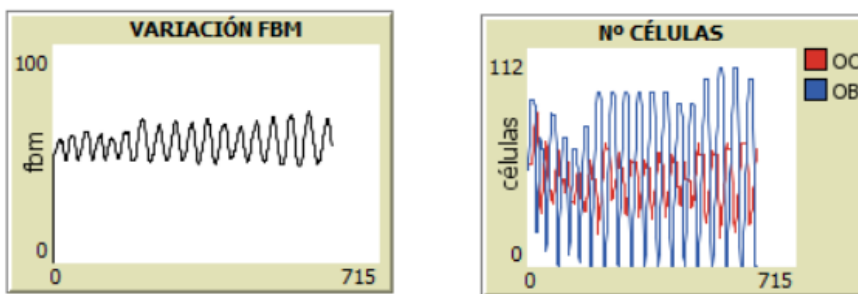


Imagen 4.14. Resultados ensayo para psitU de valor 40.

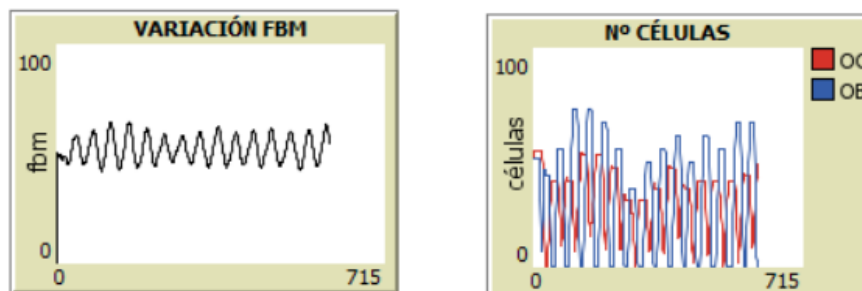


Imagen 4.15. Resultados ensayo para psitU de valor 70.

Los valores de psitL y psitU influyen en la generación de OC y de OB en el modelo, respectivamente.

Al reducir psitL , como se puede ver en el primer ensayo, se estará dificultando la creación de nuevos OC, ya que la energía de deformación tendrá que reducirse más. En el primer ensayo sucede que no se llega a alcanzar dicho valor, por lo que el proceso de remodelación se detiene. Si se aumenta, el rango existente entre los dos umbrales se reduce, lo que resulta en la reducción del período de las variaciones de la fbm .

La reducción de psitU también generará unos resultados similares a los obtenidos en la tercera prueba, ya que también se estarán acercando los dos valores que determinan la generación de las células óseas.

Finalmente, de dotar de un valor superior a psitU se generará un número menor de OB, ya que será más difícil sobrepasar el umbral de energía de deformación. Sin embargo, en este caso no se detendrá la regeneración, ya que el modelo tiende a generar valores elevados de psit , los cuales garantizarán una producción mínima de OB para psitU elevados.

4.2.1.3 Conclusiones

Una vez se han realizado las pruebas correspondientes se puede confirmar que el modelo A muestra un comportamiento adecuado de la fracción volumétrica frente a las variaciones de la energía de deformación. En un primer momento se esperaba obtener una fbm estable mientras que el proceso de remodelación se mantiene en el tiempo, es decir, en todo momento las células oscilan sin que desaparezcan ninguna de las dos poblaciones.

Sin embargo, el modelo sigue estando limitado. Las células únicamente pierden energía debido a los estados de sobrecarga y de desuso, además de por existir, por lo que aún se podrían añadir múltiples condiciones de pérdida de energía adicionales para acercar el modelo a la realidad. Por otro lado, se ha observado cómo las células no se ajustan a las casillas del modelo al ser creadas. Idealmente, las células óseas deben moverse de centro a centro de las parcelas para que su acción sea más controlada, pero en la simulación las tortugas no cumplen esta premisa cuando se generan. Estos errores se corregirán en un modelo paralelo, para analizar su comportamiento de forma aislada.

4.2.2 Modelo B

4.2.2.1 Descripción

Tras estudiar el modelo base y el modelo A, este modelo trata de ampliar el espectro de posibles variaciones de energía que experimentan las células óseas y, además, pretende corregir el error encontrado en el posicionamiento de las tortugas en el mundo.

En ambos modelos una célula, sea OC u OB, perdía energía exclusivamente debido al estado del hueso y por existir. A partir de este modelo se añaden las siguientes condiciones:

- La energía de un OC disminuirá por 2 en cada tick si se mueve a una parcela verde.
- La energía de un OB disminuirá por 2 en cada tick si se mueve a una parcela negra.
- Cuando una célula ósea realice su actividad, sea eliminando hueso en el caso de los OC o generando hueso si se trata de un OB, ésta su valor de energía se reducirá en 2.

También se ha programado el modelo para que en un tick cada célula se mueva a una parcela adyacente en la que no exista otra célula de la misma especie. Esto evita que los OC y OB realicen tareas redundantes, aumentando la eficacia del proceso y haciendo que se asemeje más a la realidad.

Procedimiento de instrucción “GO”:

Sólo será necesario realizar modificaciones en esta instrucción del código.

- *mover-células*: se añade la condición de que una célula no se mueva a aquellas casillas en las que ya exista una célula del mismo tipo. Además, se incluye la pérdida de energía por moverse a una parcela de un tipo determinado.
- *interacción-hueso*: se ha incluido la pérdida de energía resultante de la actividad de las células.
- *nuevas-células*: el código se ha modificado para garantizar que las células se generen en el centro de una parcela.

4.2.3 Modelo AB

4.2.3.1 Descripción

Se parte de un modelo de remodelación ósea que considera las siguientes hipótesis para su funcionamiento:

- Las células no se podrán mover a una casilla que ya esté ocupada por una célula de su mismo tipo.
- Las células pierden energía debido a su actividad, al movimiento y simplemente por existir. Si su energía es menor que un determinado valor las células morirán.
- Las células además responderán al estado de sobrecarga y desuso en función de la energía de deformación. Responderán de acuerdo con las siguientes expresiones:
 - Osteoclastos:
 - Estado de desuso: $psit < psitL \rightarrow$ Ganan energía
 - Estado de sobrecarga: $psit > psitU \rightarrow$ Pierden energía
 - Osteoblastos:
 - Estado de desuso: $psit < psitL \rightarrow$ Pierden energía
 - Estado de sobrecarga: $psit > psitU \rightarrow$ Ganan energía
- Si $psit$ cae por debajo de $psitL$ se generarán nuevos osteoclastos, si supera el umbral de $psitU$ se generarán nuevos osteoblastos.

En lo que respecta al código del modelo, éste será la combinación del programado en los modelos A y B.

4.2.3.2 Análisis de sensibilidad

Modificando los parámetros presentes en el modelo hemos obtenido un estado nominal que produzca una fbm estable. Los valores de estos son:

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	30
Fbm inicial	62.5	Sigma inicial	35
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	5	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	5

Tabla 4-7. Valores nominales de los parámetros del modelo AB.

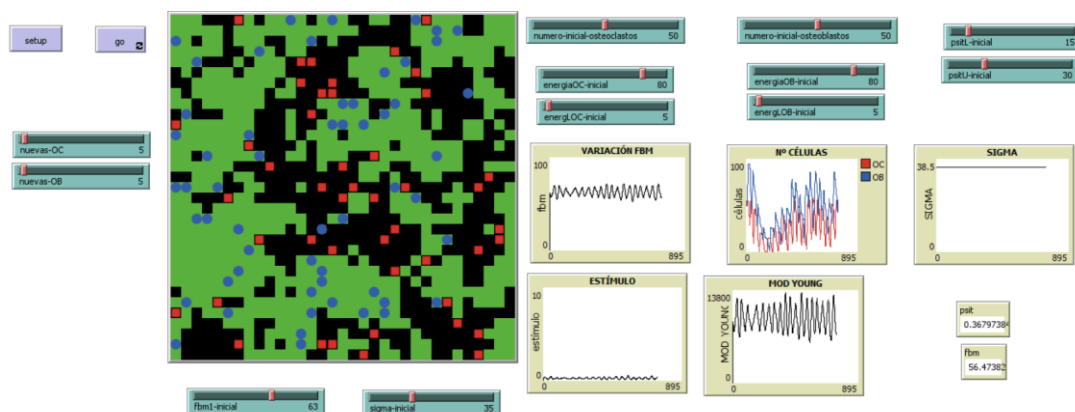


Imagen 4.16. Interfaz del modelo.

4.2.3.2.1 Aumento del número de OC generados

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	30
Fbm inicial	62.5	Sigma inicial	35
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	5	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	5

Nuevas OC	Nuevas OB	Variación psit	Variación fbm
5	5	0.10 – 0.80	55 – 70%
20	5	0.1 – 0.5	50 – 70%
40	5	0.1 – 1.0	45 – 70%
60	5	0.1 – 1.5	40 – 70%

Tabla 4-8. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo AB.

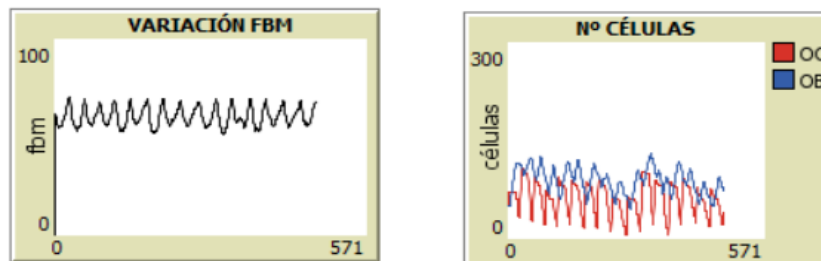


Imagen 4.17. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.

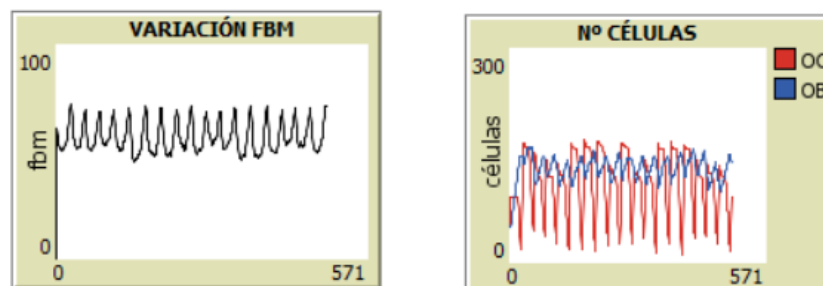


Imagen 4.18. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 40.

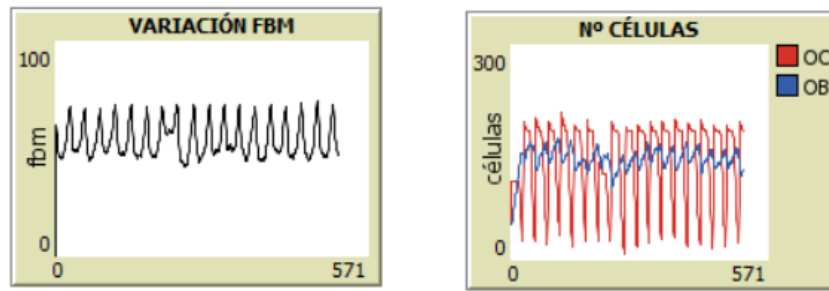


Imagen 4.19. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 60.

Al aumentar el número de osteoclastos generados se puede apreciar, además del incremento del máximo número de OC en el modelo, que la fbm experimenta unas variaciones mayores. Éstas coinciden en su frecuencia con las oscilaciones que se pueden apreciar en el incremento de OC e irán creciendo a medida que se aumente la cantidad de OC generados.

Este comportamiento tiene sentido, ya que al aumentar el número de OC se reduce el porcentaje de matriz ósea en el mundo, lo que hará que aumente la energía de deformación registrada. Cuando alcance un cierto umbral superior se fomentará la creación de OB, lo que volverá a regular la fracción volumétrica de hueso y provocará el descenso de la psit. Este proceso se repetirá de forma cíclica.

Cabe mencionar que no se superará el umbral del 70% para la fbm debido a que el aumento de OCs generados dificultará que la psit descienda por debajo de 0.1 por mucho tiempo. Debido a la adición de grandes cantidades de OC la psit aumentará enseguida, haciendo que la fbm se reduzca con la misma rapidez.

4.2.3.2.2 Aumento del número de OB generados

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	30
Fbm inicial	62.5	Sigma inicial	35
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	5	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	5

Nuevas OC	Nuevas OB	Variación psit	Variación fbm
5	5	0.10 – 0.80	55 – 70%
5	20	0.05 – 0.35	55 – 75%
5	40	0.05 – 0.35	55 – 80%
5	60	0.00 – 0.40	55 – 85%

Tabla 4-9. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo AB.

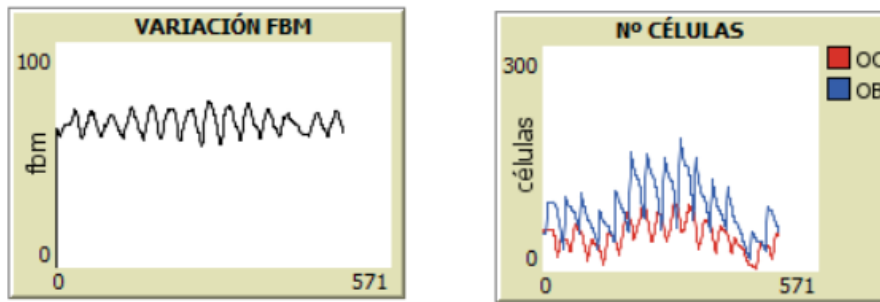


Imagen 4.20. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.

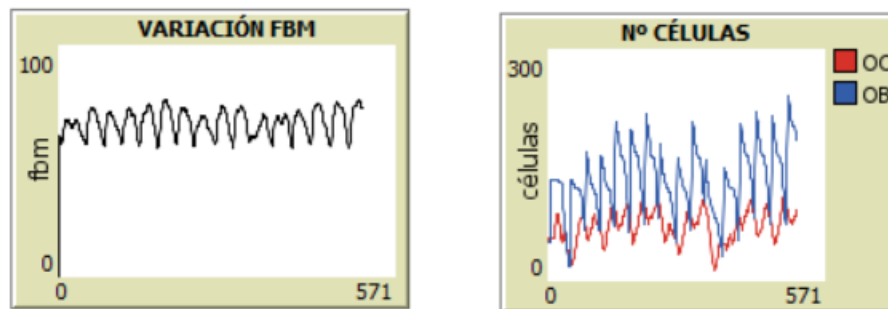


Imagen 4.21. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 40.

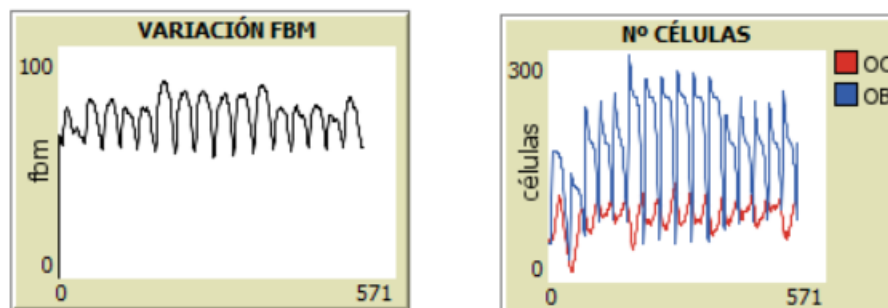


Imagen 4.22. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 60.

Si se aumenta el número de osteoblastos generados manteniendo el resto de los parámetros constantes se puede observar una gran diferencia entre el número total de OC y OB en el modelo. El exceso prácticamente constante de OB sobre OC hace que las oscilaciones en la fbm tiendan a alcanzar valores superiores. Con respecto a la energía de deformación se apreciarán valores más reducidos, oscilando entre 0.03 a 0.1 en sus mínimos y manteniéndose alrededor de 0.35 en su máximo. Mientras mayor sea el porcentaje de la fbm, lo que aumenta con el número de OB, menores valores tendrá la psit.

Al contrario que el caso anterior, el límite inferior de la fbm permanecerá prácticamente constante en los tres ensayos, al estar regulado por el número de OC.

4.2.3.2.3 Variación de tensión aplicada

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	30
Fbm inicial	62.5	Sigma inicial	35
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	5	Nuevas OB	5

Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	5

4.2.3.2.3.1 Aumento tensión aplicada

Sigma	Variación psit	Variación fbm
35	0.10 – 0.80	55 – 70%
50	0.10 – 0.90	60 – 80%
60	0.12 – 0.85	60 – 85%
70	0.12 – 1.19	60 – 90%

Tabla 4-10. Valores de los parámetros para el ensayo 3a del modelo AB.

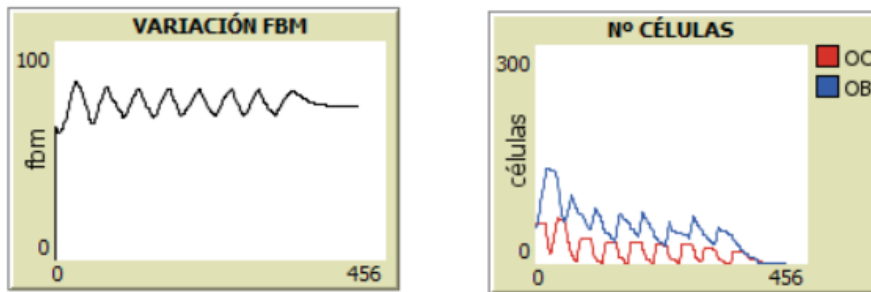


Imagen 4.23. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 50.

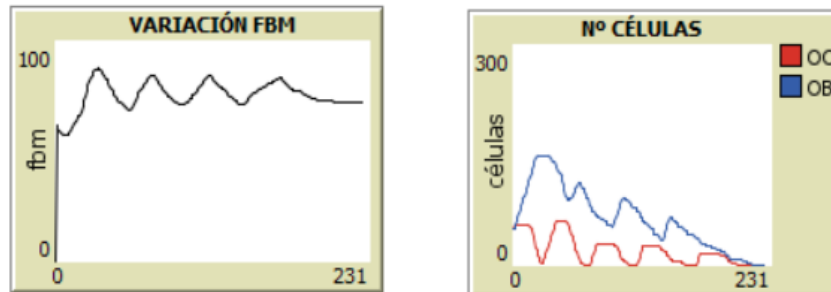


Imagen 4.24. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 60.

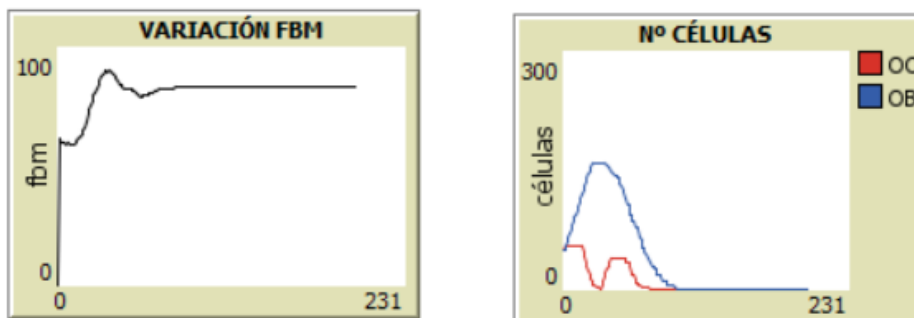


Imagen 4.25. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 70.

Al elevar la tensión aplicada se observa un aumento de la fracción de hueso volumétrica, la cual se estabiliza a un menor número de ticks a medida que la tensión crece. En estos casos se puede apreciar a simple vista que se

ha producido una gran desviación de la fbm objetivo establecida.

Esto se debe a que la tensión es directamente proporcional a la energía de deformación, por lo que, al tener la primera un valor mayor, la energía de deformación media también crecerá, aunque su valor puntual siga oscilando. Esta elevación de la energía de deformación media se refleja en una tendencia que favorece la producción de OB y reduce la generación de OC, ya que se podrá alcanzar sin dificultad el umbral superior de ψ_{itU} pero será cada vez más difícil obtener valores de ψ_{it} menores que ψ_{itL} , lo que impedirá la aparición de nuevos OC. Finalmente la ausencia de OC afectará a los OB, que no podrán generarse al mantenerse un ψ_{it} intermedio, haciendo que la fbm se estabilice al desaparecer las células óseas principales.

4.2.3.2.3.2 *Disminución de tensión aplicada*

Sigma	Variación ψ_{it}	Variación fbm
35	0.10 – 0.80	55 – 70%
25	0.05 – 0.45	45 – 65%
15	0.05 – 0.73	35 – 60%
5	0.05 – 1.00	20 – 35 %

Tabla 4-11. Valores de los parámetros para el ensayo 3b del modelo AB.

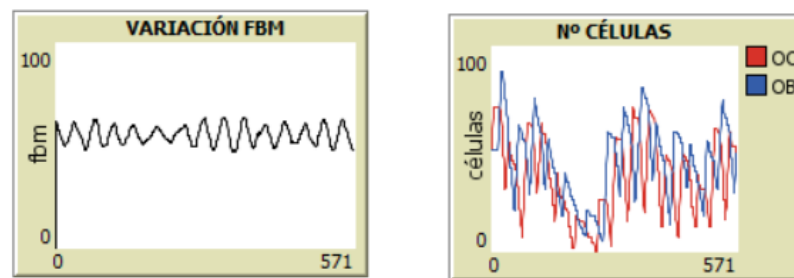


Imagen 4.26. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 25.

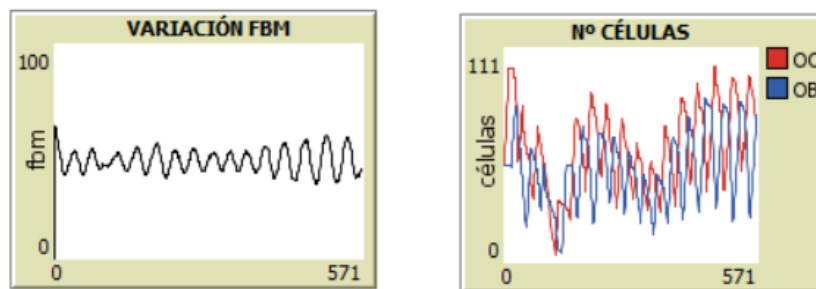


Imagen 4.27. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 15.

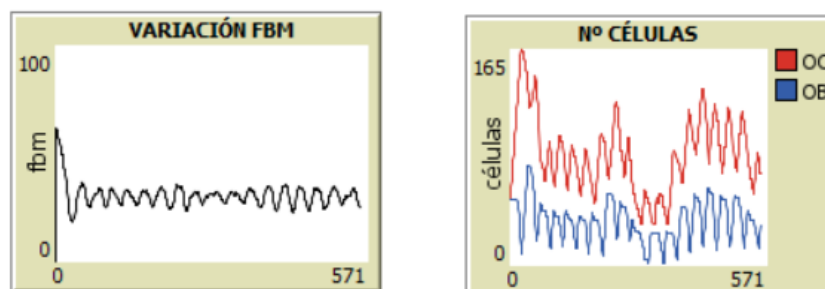


Imagen 4.28. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 5.

Si se reduce la tensión aplicada se puede apreciar un comportamiento en principio opuesto al observado en el caso anterior. En estos ensayos se produce una reducción de la fracción de hueso volumétrica, sin embargo, en

este caso ésta no se estabiliza como pasaba anteriormente. Independientemente de esto, es evidente que se también aquí se produce una desviación considerable de la fracción volumétrica objetivo.

El hecho de que no se produzca una muerte celular completa se debe a que, en el modelo con el que se está trabajando, mientras menor sea la tensión a la que se somete más parece oscilar el valor de ψ_{it} . Debido a las grandes variaciones de este parámetro, es más fácil que se estén generando constantemente tanto OB como OC.

4.2.3.2.4 Disminución del número inicial de OC

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
ψ_{itL}	15	ψ_{itU}	30
Fbm inicial	62.5	Sigma inicial	35
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	5	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	5

OC iniciales	OB iniciales	Variación ψ_{it}	Variación fbm
50	50	0.10 – 0.80	55 – 70%
35	50	0.10 – 0.40	55 – 70%
20	50	0.10 – 0.40	55 – 70%
5	50	0.10 – 0.40	55 – 70%

Tabla 4-12. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo AB.

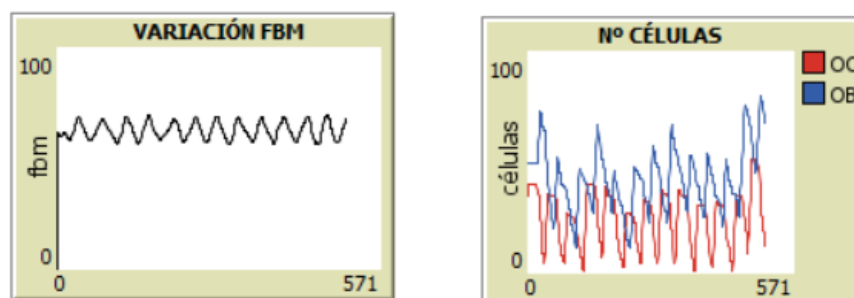


Imagen 4.29. Resultados ensayo para número inicial de OC de 35.

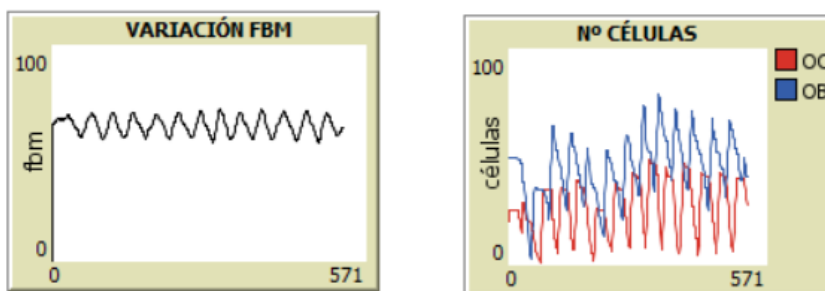


Imagen 4.30. Resultados ensayo para número inicial de OC de 20.

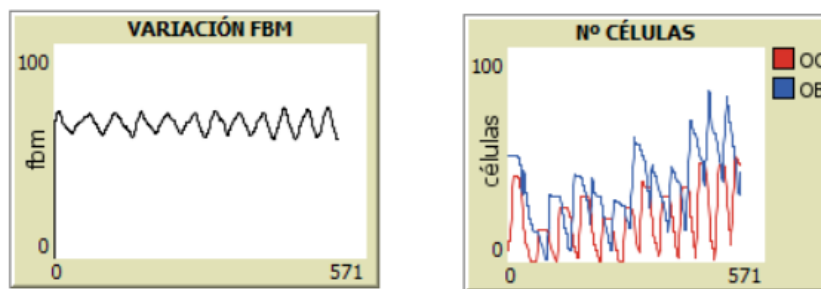


Imagen 4.31. Resultados ensayo para número inicial de OC de 5.

En las gráficas se puede apreciar que el número inicial de OC sólo afecta a la fracción volumétrica de hueso en los primeros ticks del modelo.

En el primer ensayo, en el que la diferencia entre el número inicial de OC y OB es menor, la fbm se mantiene en un principio próxima al valor fbm objetivo, ya que los procesos de regeneración y de reabsorción se compensan entre sí en los primeros instantes.

Por otra parte, si se observa el tercer ensayo, cuya diferencia entre OC y OB es más drástica, se puede ver que en los primeros ticks la fbm adquiere una tendencia a crecer debido a la predominancia del proceso de regeneración sobre el de reabsorción.

Tras una primera fase inicial, la fbm adquiere valores similares en los tres ensayos debido a la acción del resto de parámetros los cuales son iguales para todos los casos.

4.2.3.2.5 Disminución del número inicial de OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	30
Fbm inicial	62.5	Sigma inicial	35
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	5	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	5

OC iniciales	OB iniciales	Variación psit	Variación fbm
50	50	0.10 – 0.80	55 – 70%
50	35	0.10 – 0.40	55 – 70%

OC iniciales	OB iniciales	Variación psit	Variación fbm
50	20	0.10 – 0.45	50 – 70%
50	5	0.10 – 0.80	45 – 75%

Tabla 4-13. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo AB.

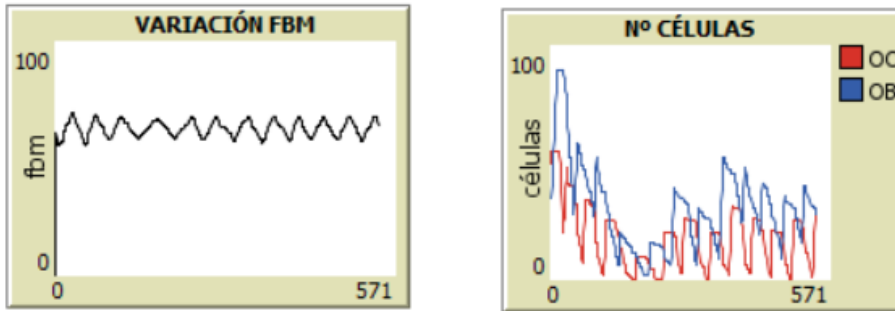


Imagen 4.32. Resultados ensayo para número inicial de OB de 35.

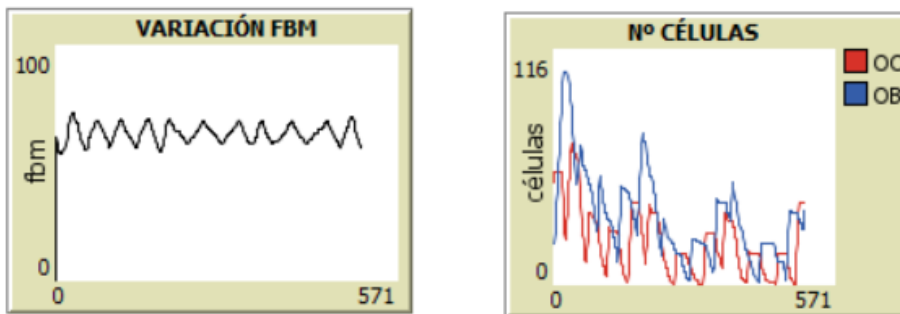


Imagen 4.33. Resultados ensayo para número inicial de OB de 20.

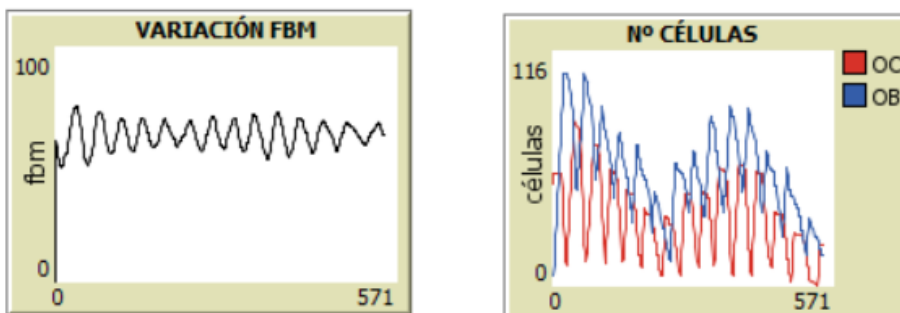


Imagen 4.34. Resultados ensayo para número inicial de OB de 5.

Si se modifica el valor inicial de los OB se puede apreciar el efecto contrario que en el caso anterior, al disminuir el número de OB iniciales se observa una tendencia que favorece el proceso de reabsorción en los primeros instantes de la simulación. Esta reabsorción se agravará cuanto menor sea el parámetro.

Cabe mencionar que, en el último caso en el cual los OB iniciales son prácticamente nulos, se observa unas oscilaciones mayores de la fbm debido a que al reducirse excesivamente al principio de la simulación, psit aumenta por encima del límite superior, generándose muchos OB para regular la fbm. Este exceso de OB se verá reflejado inmediatamente después en una fbm bastante elevada, correspondiente al primer pico de la tercera gráfica.

4.2.3.2.6 Disminución de la energía inicial de OC

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	30
Fbm inicial	62.5	Sigma inicial	35
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	5	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	5

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
80	80	0.10 – 0.80	55 – 70%
60	80	0.10 – 0.40	55 – 70%
40	80	0.10 – 0.40	55 – 75%
20	80	0.15 – 0.40	55 – 70%

Tabla 4-14. Valores de los parámetros para el ensayo 6 del modelo AB.

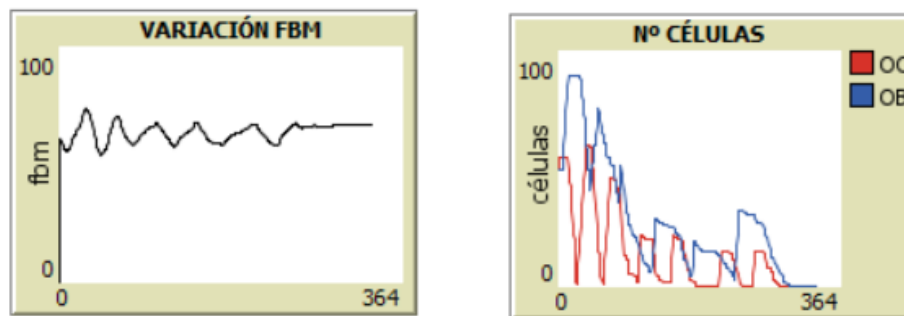


Imagen 4.35. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 60.

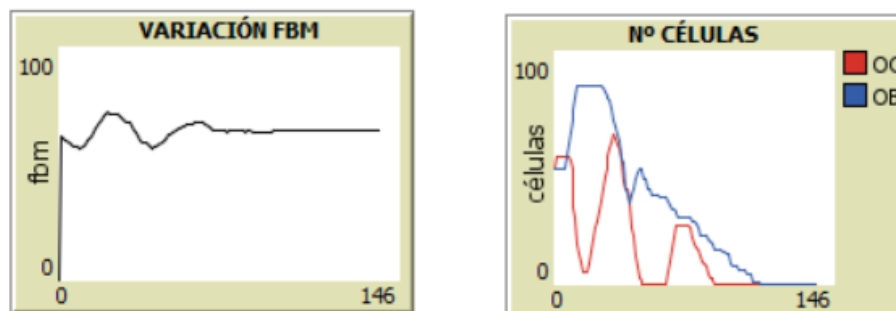


Imagen 4.36. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 40.

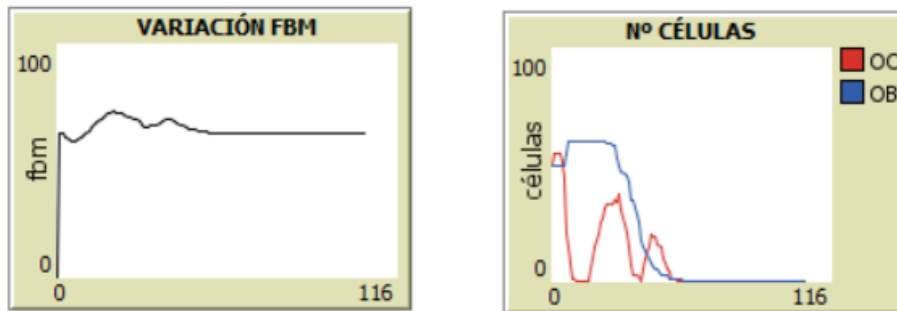


Imagen 4.37. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 20.

Al modificar la energía inicial de los OC al ser generados se puede apreciar que éstos sufren apoptosis más rápidamente. Por lo tanto, el hecho de que tengan menos energía inicial se traduce en un menor número de OC que de OB, provocando una tendencia que favorece ligeramente a la regeneración de fbm.

Es necesario destacar que la desaparición de OC conlleva una menor reducción de la fbm, lo que a su vez impedirá la generación de nuevas OB al mantenerse la psit menor que el umbral que activa la creación de células regenerativas. Esta situación evoluciona hasta un punto en el que ambos tipos de células óseas desaparecen, haciendo que la fbm se establezca en un valor fijo.

4.2.3.2.7 Disminución de la energía inicial de OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	30
Fbm inicial	62.5	Sigma inicial	35
Número inicial OC	50	Número inicial OB	50
Nuevas OC	5	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	5

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
80	80	0.10 – 0.80	55 – 70%
80	60	0.10 – 0.60	50 – 75%
80	40	0.10 – 0.40	55 – 70%
80	20	0.10 – 0.65	50 – 65%

Tabla 4-15. Valores de los parámetros para el ensayo 7 del modelo AB.

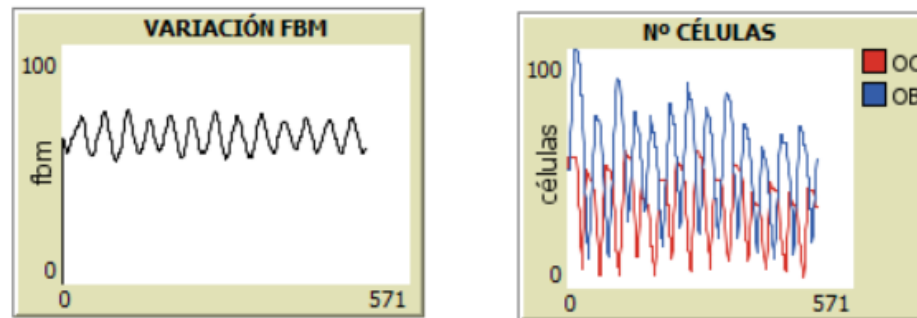


Imagen 4.38. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 60.

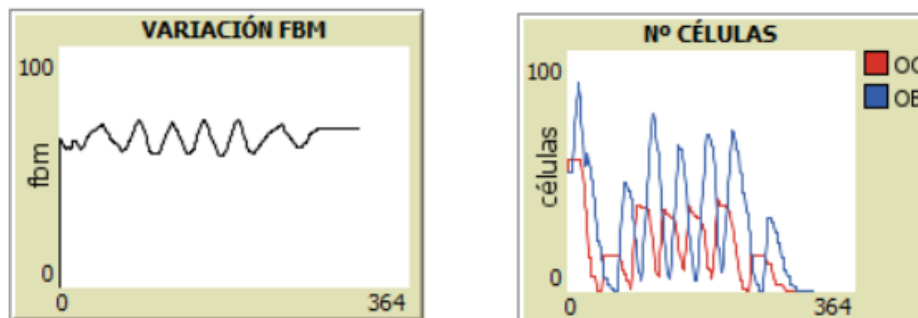


Imagen 4.39. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 40.

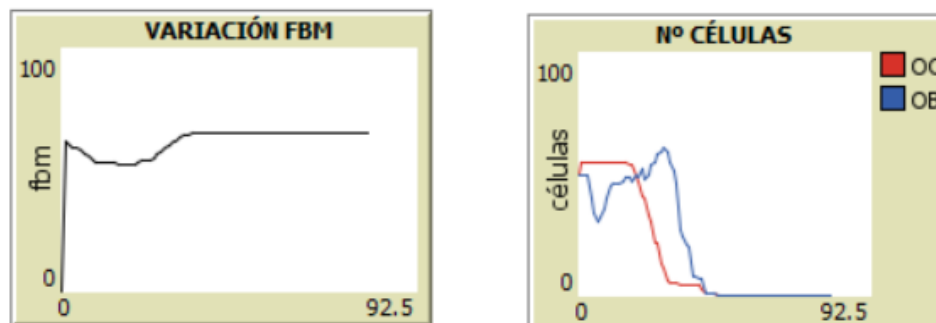


Imagen 4.40. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 20.

En esta prueba se puede ver que el número de OB se reduce más rápido que en los casos anteriores, haciendo que la fbm tienda más a reducirse.

A diferencia de las gráficas obtenidas al reducir la energía de los OC, si la energía de OB no es especialmente baja se pueden seguir obteniendo resultados similares a los del estado nominal debido a que la psit tiende más crecer en estos modelos así que es más frecuente que los OB ganen energía antes de que lo hagan los OC, mitigando así el efecto que podría tener reducir la energía inicial de los OB.

Si la energía inicial de los OB es demasiado baja se produce el resultado inverso del tercer modelo del apartado anterior, la fbm se reduce inicialmente debido a la desaparición de OB lo que aumenta la energía de deformación impidiendo la generación de nuevos OC. Al final la fbm se estabiliza al no tener una energía de deformación lo suficientemente baja como para crear nuevos OC ni lo suficientemente alta como para generar OB.

4.2.3.3 Conclusiones

Tras las diferentes pruebas realizadas al modelo podemos concluir que bajo condiciones favorables es capaz de proporcionar una respuesta próxima a la fracción volumétrica deseada, aunque dependiendo del valor de ciertos parámetros ésta puede presentar oscilaciones mayores o menores.

En las dos primeras pruebas se ha podido comprobar que la variación en el número de nuevas células

generadas afecta principalmente a las variaciones en el número de células y a las oscilaciones presentes en la fracción volumétrica. La variación en la fbm se debe principalmente a la diferencia entre el número total de OB y OC que las nuevas condiciones implementan. Esto se puede ver reflejado en las siguientes gráficas, las cuales reflejan la variación en la fbm y el número de células para dos casos en los que los parámetros *nuevas-OC* y *nuevas-OB* coinciden. Idealmente el valor de los parámetros será lo más bajo posible, ya que permitirá que la variación de la fracción volumétrica sea lo más suave posible.

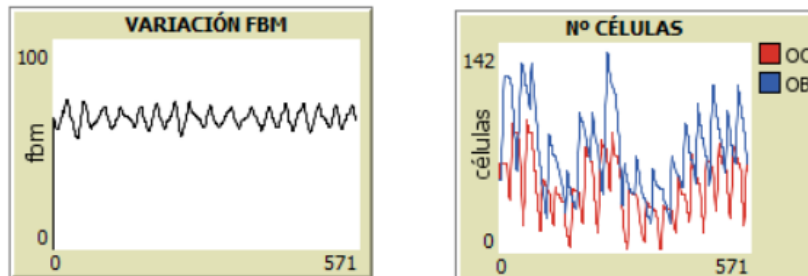


Imagen 4.41. Resultados para nuevas-OC y nuevas-OB de valor 10.

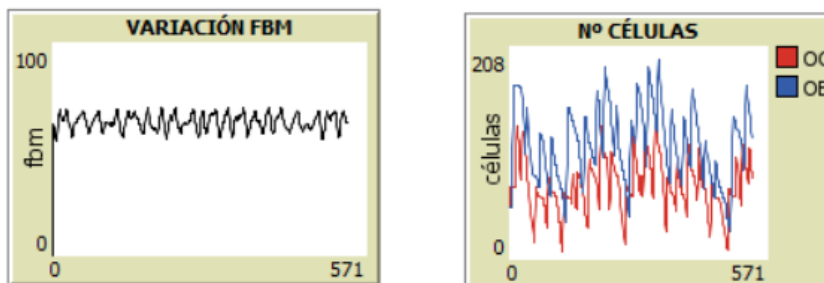


Imagen 4.42. Resultados para nuevas-OC y nuevas-OB de valor 20.

De la tercera prueba se puede concluir que la tensión inicial afecta considerablemente a la fracción volumétrica, mostrando una tendencia a que su valor medio supere el objetivo a medida que se aumenta el parámetro. En el caso contrario, en el cual reducimos la tensión aplicada, se puede apreciar cómo la fbm evoluciona de forma opuesta en la que la media de sus oscilaciones se encuentra en un valor por debajo del deseado, tal como se puede ver en la siguiente gráfica. Por lo tanto, el valor ideal del parámetro será un intermedio.

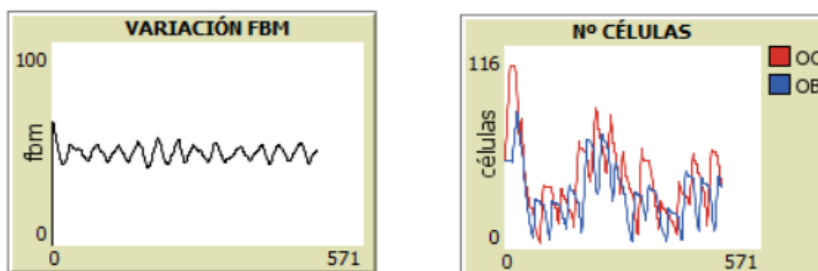


Imagen 4.43. Resultados para sigma-inicial de valor 15.

En las pruebas cuatro y cinco se concluye que las variaciones en el número inicial de OC y OB apenas tienen consecuencias en la evolución de la fracción volumétrica más allá de los primeros ticks de la simulación. Para eliminar completamente esas variaciones iniciales es más favorable que ambos tipos de células tengan la misma cantidad inicial. Por las limitaciones propias del modelo a nivel de programación interesa que dicho número no sea especialmente alto, pero tampoco puede ser muy bajo porque podría estabilizar la fracción volumétrica de hueso demasiado pronto. Entonces, se puede concluir que un valor intermedio para estos parámetros producirá el mejor resultado.

De las dos últimas pruebas se puede extraer que la energía inicial de los osteoclastos y osteoblastos afecta a la duración del proceso de remodelación ósea, haciendo que se detenga antes a medida que se disminuye su valor

debido a la reducción del tiempo de vida de las células. Por lo tanto, el valor para un resultado óptimo será uno relativamente alto. Si quisiéramos reducir el valor de ambas sería necesario aumentar el número de células generadas para que no se produjera una muerte celular total, como se puede ver en las gráficas siguientes.

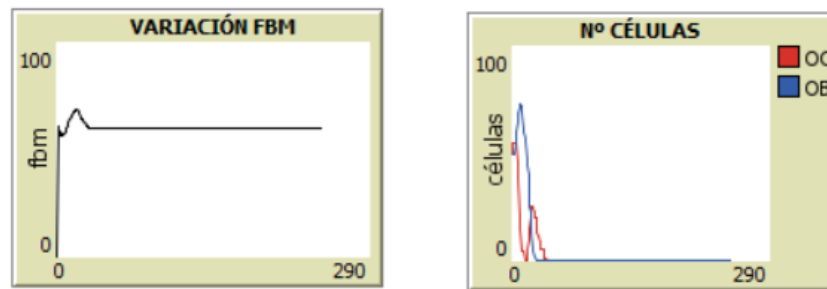


Imagen 4.44. Resultados para energíaOC y energíaOB de valor 30 y nuevasOC y nuevasOB con valor 5.

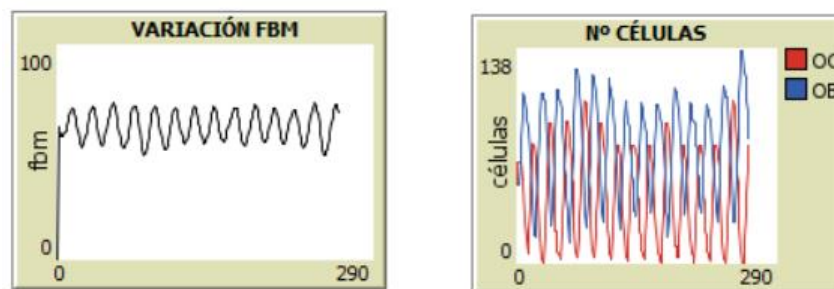


Imagen 4.45. Resultados para energíaOC y energíaOB de valor 30 y nuevasOC y nuevasOB con valor 15.

Finalmente, se establece que este modelo responde como se esperaba, adaptándose a las distintas variaciones de parámetros de forma razonable y lo suficientemente aproximada a la respuesta natural que cabría de esperar en el caso de la remodelación ósea real.

4.2.4 Modelo C

4.2.4.1 Descripción

En este modelo pretende completar el modelo AB añadiendo la función del TGF- β , o *transforming growth factor beta*. Como su nombre indica, se trata de un factor de crecimiento influyente en distintos procesos celulares que se llevan a cabo en el cuerpo humano, incluyendo el proceso de remodelación ósea.

La función del TGF- β simplificada que se considerará para el siguiente modelo será la siguiente:

- El TGF- β se encuentra en la matriz ósea. Cuando un osteoclasto la disuelve, éste es liberado.
- El TGF- β tiene un valor de energía asociado, el cual disminuye con el tiempo.
- El TGF- β favorece la generación de osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Su comportamiento será el siguiente:
 - Si un OB interactúa con el TGF- β , es decir, si se encuentran en la misma casilla, se generará otro OB.
 - Si un OC se cruza con el TGF- β , el OC sufrirá apoptosis.
- Tras realizar su función, o si su nivel de energía es nulo, la partícula de TGF- β desaparecerá.

En NetLogo, el TGF- β estará representado mediante una nueva raza de tortugas, que serán activadas cada vez que un OC elimine una parcela de matriz ósea. Se considerarán inmóviles y tendrán un nivel de energía que se reducirá en cada tick. Un TGF- β morirá si su nivel de energía llega a cero o si interactúa con una célula ósea. El resto de los elementos se comportarán tal y como lo hacen en el modelo AB.

Declaraciones:

Se crea una nueva raza de tortugas para acomodar al TGF- β en el modelo. Además, se añade la propiedad *energiatgfB* en las variables locales asociadas a las tortugas.

Procedimiento de instrucción “set up”:

El TGF- β no está presente cuando se crea el modelo, ya que se liberará cuando los OC comiencen a disolver el tejido óseo. Por lo tanto, no se debe alterar el código correspondiente al set up.

Procedimiento de instrucción “go”:

En este procedimiento de instrucción se añade una nueva función:

- *interacción-tgf β* : recoge los dos procedimientos que se deben seguir si una célula coincide con una partícula de TGF- β , dependiendo de si se trata de un OC o un OB.

También se modifican las siguientes secciones del código:

- *interacción-hueso*: se ha modificado para que cada vez que un OC elimine una parcela de hueso se cree un TGF- β en dicha parcela. Este TGF- β será de color blanco, cuadrado y tiene un nivel de energía dado por el usuario.
- *energía-variación*: la variación de energía del TGF- β se incluye en este apartado.
- *morir-células*: se añade la condición de desaparición del TGF- β , lo que sucederá si su valor de energía se hace nulo.

4.2.4.2 Análisis de sensibilidad

Se han modificado los parámetros que controlan el modelo hasta alcanzar un estado nominal que garantice una variación aceptable del valor de la fbm. Los valores empleados serán los siguientes:

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	25
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	15	Número inicial OB	10
Nuevas OC	20	Nuevas OB	7
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	30
Energía inicial tgf- β	3		

Tabla 4-16. Valores nominales de los parámetros del modelo C.

Con estos parámetros, el modelo C tiene una fbm que oscila entre los valores de 40 - 60 % y una energía de deformación entre 0.10 - 0.35.

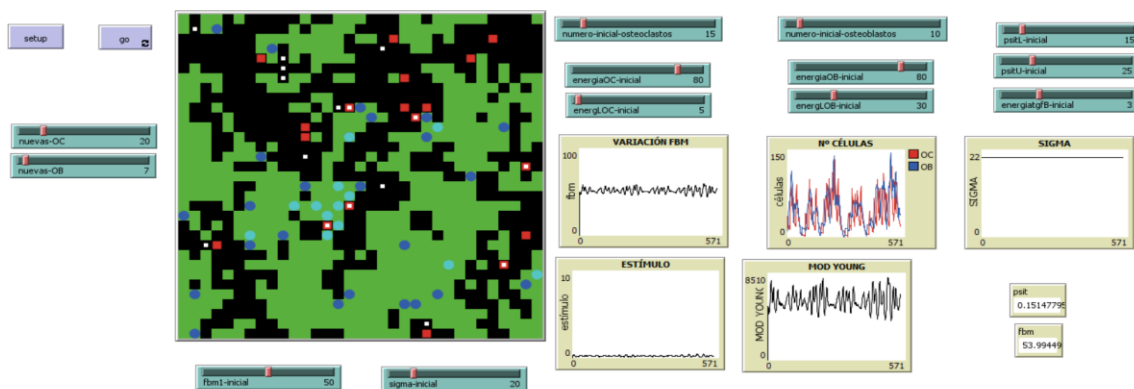


Imagen 4.46. Interfaz del modelo.

4.2.4.2.1 Variación del número de OC y OB generados

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	25
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	15	Número inicial OB	10
Nuevas OC	20	Nuevas OB	7
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	30
Energía inicial $\text{tgf-}\beta$	3		

Nuevas OC	Nuevas OB	Variación psit	Variación fbm
20	7	0.10 – 0.35	40 – 60%
40	7	0.05 – 0.35	40 – 60%
20	20	0.01 – 0.35	40 – 75%
10	7	0.10 – 0.25	45 – 55%
20	2	0.10 – 0.20	45 – 55%

Tabla 4-17. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo C.

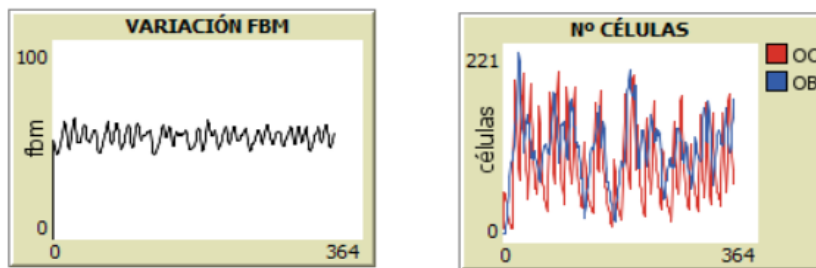


Imagen 4.47. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 40.

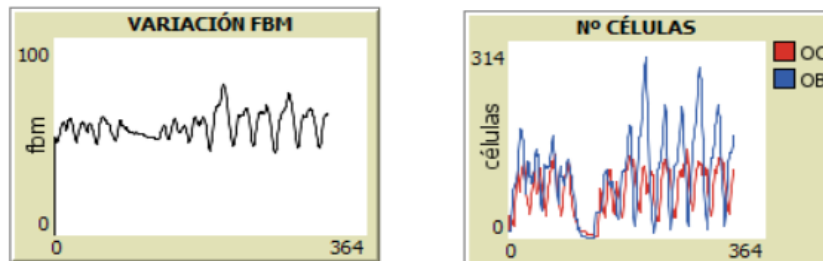


Imagen 4.48. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.

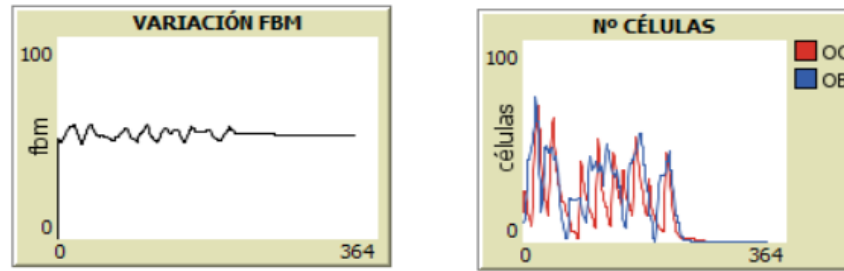


Imagen 4.49. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 10.

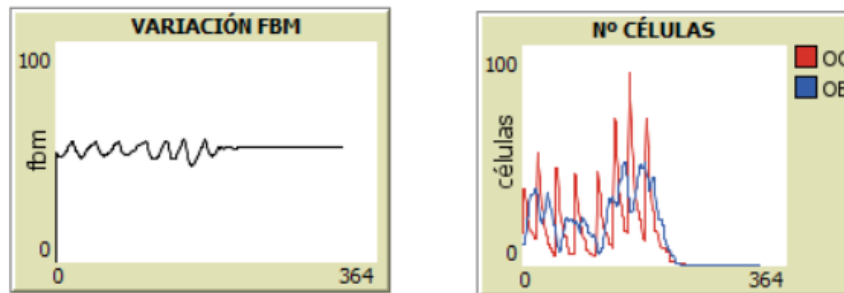


Imagen 4.50. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 2.

Al aumentar el número de OC generados se produce, además del evidente aumento del número de OC en el modelo, un ligero aumento del rango de la fbm. El descenso de la fracción de hueso era esperable debido a la función de los OC de eliminar matriz ósea. Por otro lado, también se producirá un aumento de la fbm debido a la mayor cantidad de TGF- β liberado por todos estos nuevos OC, que derivará en un aumento de la población de OB y, por lo tanto, en un mayor porcentaje de hueso en el mundo.

Al contrario, si se aumenta el número de nuevos OB, se puede observar un crecimiento mucho mayor de la fbm. Conociendo que este modelo presenta de base una tendencia a favorecer la proliferación de OB frente a OC, si se generan más OB se romperá el equilibrio y las oscilaciones de la fbm se dispararán considerablemente. Los OC se activarán periódicamente para contrarrestar este efecto, aunque la acción del TGF- β les dificultará reducir la fbm media.

Finalmente, si se redujeran el número de OC o de OB creados se produciría una estabilización más temprana en la simulación. En cualquiera de los dos casos, las poblaciones de células no serán capaces de alterar la fracción volumétrica de hueso lo suficiente como para que se generen nuevas células.

4.2.4.2.2 Variación de tensión aplicada

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	25
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	15	Número inicial OB	10
Nuevas OC	20	Nuevas OB	7
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	30
Energía inicial tgf- β	3		

Sigma	Variación psit	Variación fbm
20	0.10 – 0.35	40 – 60%
40	0.10 – 0.30	60 – 75%
10	0.05 – 0.25	30 – 45%

Tabla 4-18. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo C.

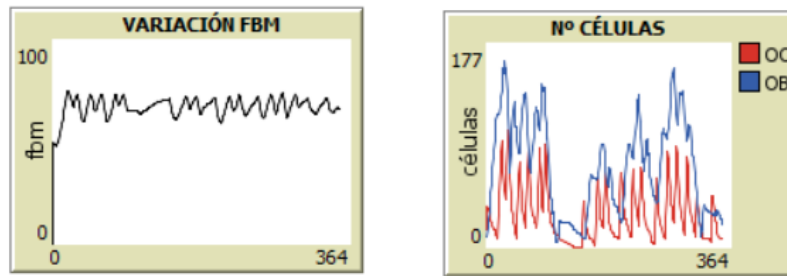


Imagen 4.51. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 40.

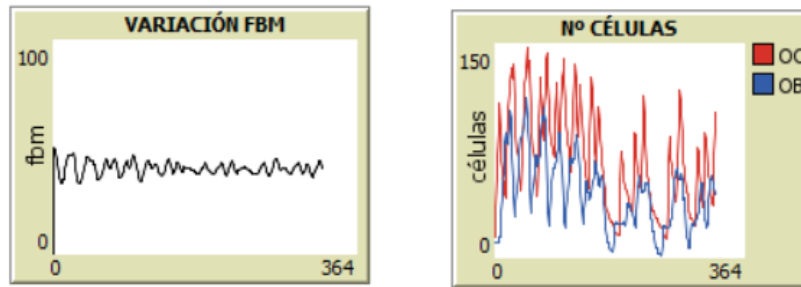


Imagen 4.52. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 10.

Si se eleva la tensión aplicada se puede apreciar un aumento de la fracción de hueso volumétrica, obteniendo una fbm media superior a la deseada. En general, la energía de deformación media será mayor cuanto mayor sea la tensión aplicada, por lo que se fomentará la creación de OB al ser más sencillo superar el umbral superior del estímulo.

En caso contrario, al disminuir la tensión aplicada se producirá un descenso general de la energía, lo que favorecerá la generación de OC y la reducción de la fracción de hueso volumétrica media.

4.2.4.2.3 Variación del número inicial de OC y OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	25
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	15	Número inicial OB	10
Nuevas OC	20	Nuevas OB	7
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	30
Energía inicial $\text{tgf-}\beta$	3		

OC iniciales	OB iniciales	Variación psit	Variación fbm
15	10	0.10 – 0.35	40 – 60%
30	10	0.10-0.35	45-60%
15	30	0.10-0.30	45-60%

Tabla 4-19. Valores de los parámetros para el ensayo 3 del modelo C.

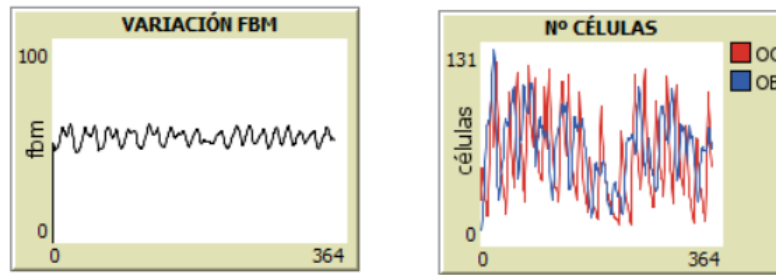


Imagen 4.53. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 30.

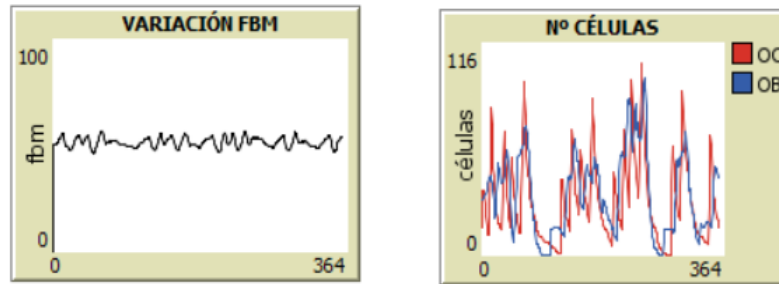


Imagen 4.54. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 30.

El efecto de la variación de las poblaciones iniciales de células óseas sólo será apreciable al principio de la simulación, donde se podrá observar que la fbm es decreciente en un primer momento si se han aumentado los OC iniciales o que es creciente si se han modificados los OB.

4.2.4.2.4 Disminución de la energía inicial de OC y OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	25
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	15	Número inicial OB	10
Nuevas OC	20	Nuevas OB	7
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	30
Energía inicial $tgf- \beta$	3		

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
80	80	0.10 – 0.35	40 – 60%

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
50	80	0.05 – 0.30	45 – 60%
80	50	0.10 – 0.35	45 – 60%
80	45	0.10 – 0.30	45 – 55%

Tabla 4-20. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo C.

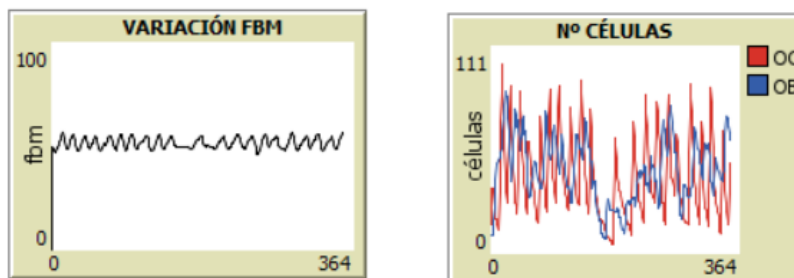


Imagen 4.55. Resultados ensayo para energía inicial OC con valor 50.

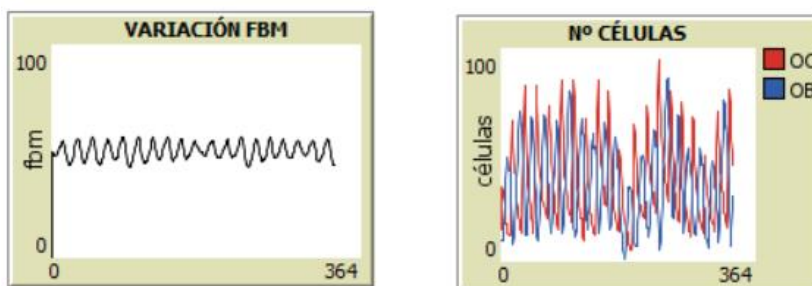


Imagen 4.56. Resultados ensayo para energía inicial OB con valor 50.

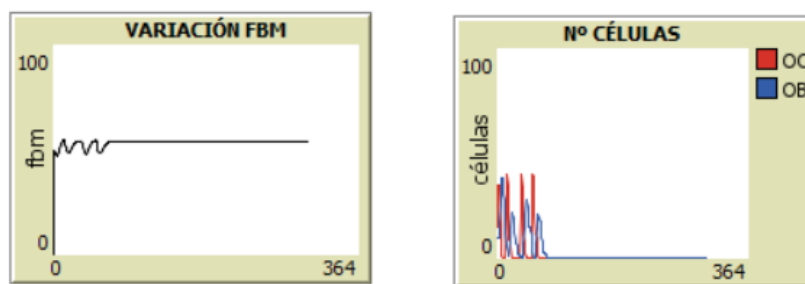


Imagen 4.57. Resultados ensayo para energía inicial OB con valor 45.

Se puede ver que la modificación de la energía inicial de los OC no afectará de forma considerable a la fbm. Esto demuestra lo que se podría suponer en un primer momento, que la principal causa de desaparición de OC es su interacción con el *tgf-B*, siendo ésta más influyente que la pérdida de energía de las células. Sin embargo, en situaciones puntuales puede producirse una estabilización no deseada si la energía es muy baja, por lo que es recomendable mantener un nivel de energía elevado.

Por otro lado, si se disminuye la energía de partida de los OB se producirá unas variaciones más rápidas del número de OB en el modelo, al producirse una apoptosis más acelerada. Si este parámetro desciende más allá de un determinado umbral se generará un estado del modelo en el que los OB no podrán actuar lo suficiente antes de desaparecer, impidiendo la generación de nuevos OC para continuar los ciclos de reabsorción-regeneración y haciendo que la fbm se mantenga constante.

4.2.4.2.5 Variación de la energía inicial

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	15	psitU	25
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	15	Número inicial OB	10
Nuevas OC	20	Nuevas OB	7
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	5	EnergíaLOB	30
Energía inicial $\text{tgf-}\beta$	3		

Energía $\text{tgf-}\beta$ inicial	Variación psit	Variación fbm
3	0.10 – 0.35	40 – 60%
1	0.10 – 0.35	45 – 60%
10	0.05 – 0.45	40 – 60%

Tabla 4-21. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo C.

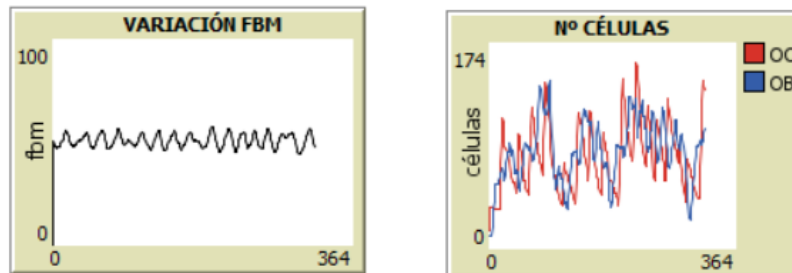


Imagen 4.58. Resultados ensayo para energía inicial de TGF- β de valor 1.

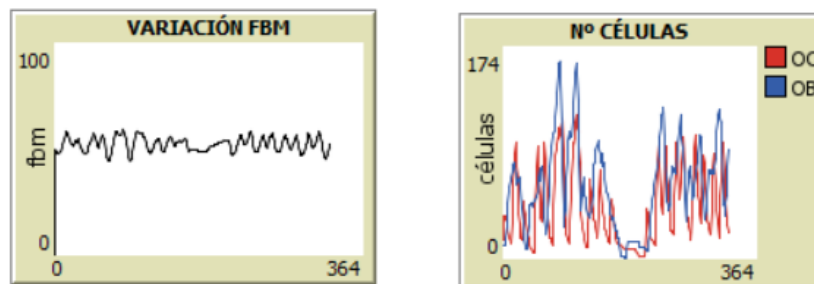


Imagen 4.59. Resultados ensayo para energía inicial de TGF- β de valor 10.

Si se modifica la energía inicial del $\text{tgf-}\beta$ se pueden apreciar una serie de variaciones en las gráficas resultantes. Por un lado, al reducir el valor del parámetro apenas se produce cambio alguno en la fbm con respecto a la gráfica original. En la simulación se observa cómo las tortugas que representan el $\text{tgf-}\beta$ desaparecen un tick después de haber sido creadas, apenas teniendo tiempo de afectar al modelo.

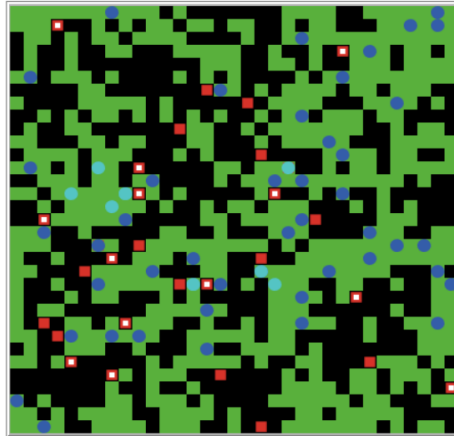


Imagen 4.60. Mundo para energía inicial de TGF- β de valor 1.

Por otro lado, si se aumenta el valor de energía inicial del $\text{tgf-}\beta$, se dará el caso contrario. La fracción volumétrica de hueso seguirá siendo bastante similar a la de empleada de referencia, aunque sí se podrá ver un cambio en la simulación. En este caso el $\text{tgf-}\beta$ permanecerá en el mundo durante un mayor intervalo de tiempo, existiendo así un mayor número de probabilidades de que desaparezcan OC y se generen más OB debido a su interacción.

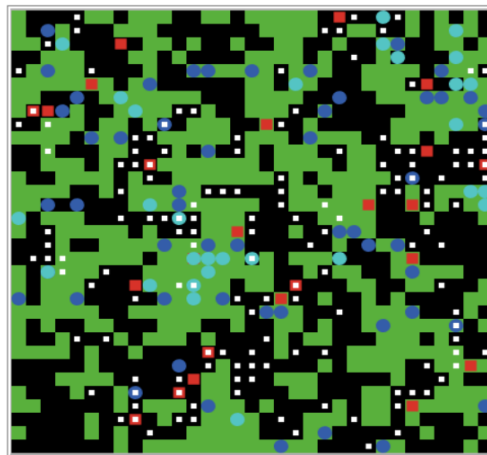


Imagen 4.61. Mundo para energía inicial de TGF- β de valor 10.

4.2.4.3 Conclusiones

A la vista de los resultados obtenidos, se puede considerar que el modelo C consigue adecuarse a los requisitos establecidos, simulando de forma correcta la remodelación ósea incorporando los efectos derivados de la acción del TGF- β en las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos.

La primera prueba ha puesto en evidencia el mismo comportamiento que se producía en el modelo AB, salvando la diferencia de que un aumento del número de OC en este caso generará a su vez un posterior aumento de la población de OB, gracias a la influencia añadida del TGF- β . Para las demás modificaciones se generan las situaciones que habría que esperar, aumentando la fbm si se generan más OB y manteniéndola estable si no se crea un número de células suficiente para producir un cambio significativo en la fracción volumétrica de hueso.

El segundo ensayo no aporta resultados novedosos, aunque se realiza ya que siempre es de interés verificar la influencia de todos los parámetros que afectan el funcionamiento del modelo.

En la tercera prueba se puede identificar cuál es el mecanismo principal de desaparición de osteoclastos, siendo éste su interacción con el TGF- β . Al disolver parcelas de matriz ósea los OC liberan moléculas de TGF- β , que los eliminarán en caso de entrar en contacto. De esta forma, un OC producirá inevitablemente TGF- β en su entorno cercano, teniendo grandes posibilidades de sufrir apoptosis por su proximidad.

Este modelo se aproxima un paso más a la realidad, aunque aún sería de interés añadir otros efectos para

conseguir una mayor semejanza. Para ello, en el siguiente modelo se incorporará otro elemento importante: el daño de la matriz ósea.

4.2.5 Modelo D

4.2.5.1 Descripción

El objetivo principal de la remodelación ósea interna es mantener la integridad del hueso, conservando al tejido en buen estado y preservando su estructura óptima. En este contexto es vital conocer el estado de la matriz ósea y el nivel de daño local que presenta. Una sección de tejido óseo recién creada no tendrá las mismas características que una envejecida, especialmente en lo que respecta a su rigidez, ya que los esfuerzos a los que ha sido sometida la segunda habrán generado un cierto nivel de daño.

El daño experimentado por la matriz ósea puede manifestarse en forma de microfisuras que con el tiempo pueden derivar en una rotura. La ROI elimina las zonas de matriz ósea dañadas y las sustituye por tejido óseo nuevo, permitiendo que continúe cumpliendo con su funcionalidad. Así, los OC disolverán el tejido dañado y los OB crearán uno nuevo en su lugar, libre de daño.

La rigidez local de la matriz ósea, a su vez, estará relacionada con el daño que ésta presente de la siguiente forma:

$$E = E_0 \left(1 - \frac{d}{100}\right) \quad d \in [0, 100] \quad (4.6)$$

Por otro lado, la fracción volumétrica de hueso local tendrá gran importancia en la velocidad de crecimiento del daño. Una sección de matriz que se encuentre más aislada, es decir, cuya fbm local sea más baja, tendrá que soportar cargas mayores que otra que esté rodeada por una mayor cantidad de hueso, por lo que las microfisuras se propagarán más rápidamente.

En este modelo se pretende representar el efecto del daño en la matriz ósea, suponiendo las siguientes premisas:

- Todas las parcelas de hueso tienen asociado un nivel de daño. Las parcelas vacías tienen daño 0.
 - Para facilitar su identificación gráfica, se asociará un rango de colores asociado al nivel de daño. Mientras mayor sea, más oscuro será el verde de la parcela de hueso.
- Una parcela de hueso recién creada tiene daño 0.
- El daño de una parcela de hueso irá aumentando con el tiempo según su fracción volumétrica local. La expresión que regule el crecimiento del daño será:

$$d(t) = d(t-1) + \frac{1}{fbm_{local}} \quad (4.7)$$

- Si el nivel de daño de una parcela de hueso supera un determinado umbral de daño, se generará un OC para que la elimine, reiniciando así su nivel de daño.

Para analizar los efectos del daño de forma aislada, se ha decidido usar el modelo AB como base para este modelo. Por lo tanto, en el modelo D no se incluyen los efectos del TGF- β .

Declaraciones:

Al comienzo de los procedimientos se han añadido las siguientes propiedades y variables:

- *par-verdes-i* (para $i = 1, 2, 3, 4, 5$): variables globales. Se emplean para calcular las parcelas de cada tonalidad de verde presente en el modelo, estando cada una de ellas asociada a un nivel de daño.
- *par-neg*: propiedad local de las parcelas. Contabiliza las parcelas negras que existen alrededor de la parcela estudiada. Se emplea para facilitar el cálculo de la fbm local.
- *daño*: propiedad local de las parcelas. Permite contabilizar el nivel de daño existente en cada una de ellas.
- *veldaño*: propiedad local de las parcelas. Será el parámetro utilizado para modelar el aumento del daño en cada tick.

Procedimiento de instrucción “set up”:

El modelo D pretende mostrar de forma gráfica el nivel de daño de la matriz ósea, por lo que se debe alterar el código de creación de parcelas para que pueda reflejar esta utilidad.

La instrucción *setup-patches* ahora incluirá un procedimiento que adjudique un nivel de daño de partida a cada parcela de hueso, siendo su valor aleatorio, y otro que modifique sus colores dependiendo de dicho nivel. Mientras más alto sea su valor de daño, más oscura será la tonalidad de verde de la parcela.

Procedimiento de instrucción “go”:

La adición del daño al sistema requiere generar dos nuevos procedimientos:

- *var-daño*: controla el crecimiento del daño en cada tick según la expresión dada anteriormente. Se define *veldaño* como la inversa de la fbm local. En esta sección también se modelará la variación de color de la parcela si se superan ciertos niveles de daño. Este procedimiento sólo afectará a las parcelas verdes.
- *res-daño*: se encarga de programar los efectos resultantes del daño. Si se supera el valor seleccionado para límite de daño de la parcela de hueso, se generará un OC en esa parcela.

También se modifican las siguientes secciones del código:

- *interacción-hueso*: se ha alterado el código para que OC actúen en todas las parcelas verdes, independientemente de su tonalidad. Aparte de esto, se establece que tras la acción de un OC la parcela negra tendrá un nivel de daño nulo, al igual que una parcela de hueso recién creada por un OB.

4.2.5.2 Análisis de sensibilidad

Para realizar el análisis del modelo, se ha obtenido un estado nominal con los siguientes valores para los parámetros principales.

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	5	Número inicial OB	5
Nuevas OC	3	Nuevas OB	4
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	40	EnergíaLOB	10
Límite daño	85		

Tabla 4-22. Valores nominales de los parámetros del modelo D.

Se produce una fbm entre 40 y 60% y una psit entre 0.15 y 0.45. Cabe mencionar cómo la respuesta general de la fracción volumétrica para este modelo va a presentar períodos de estabilidad puntuales, seguidos de un leve descenso de esta a medida que se generan OC por el daño. Llegado a un determinado momento, en el que se superen los umbrales del estímulo, se producirán las oscilaciones esperadas. Este proceso se repetirá de forma relativamente cíclica.

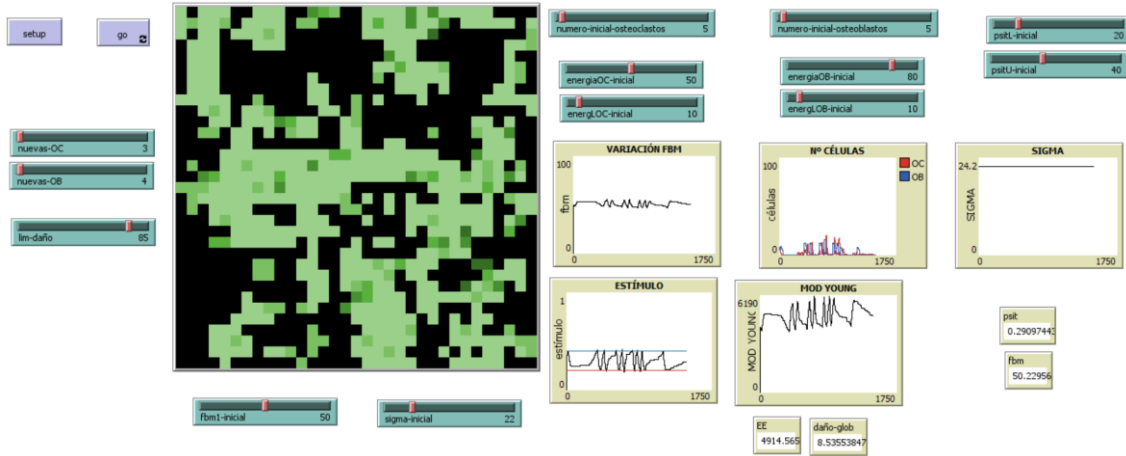


Imagen 4.62. Interfaz del modelo.

4.2.5.2.1 Aumento del número de OC y OB generados

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	5	Número inicial OB	5
Nuevas OC	3	Nuevas OB	4
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	40	EnergíaLOB	10
Límite daño	85		

Nuevas OC	Nuevas OB	Variación psit	Variación fbm
3	4	0.15 – 0.45	40 – 60%
10	4	0.10 - 0.55	40 - 55%
20	4	0.10 – 1.40	35 - 55%
3	10	0.05 - 0.55	40 - 60%
3	20	0.01 - 0.20	40 - 70%

Tabla 4-23. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo D.

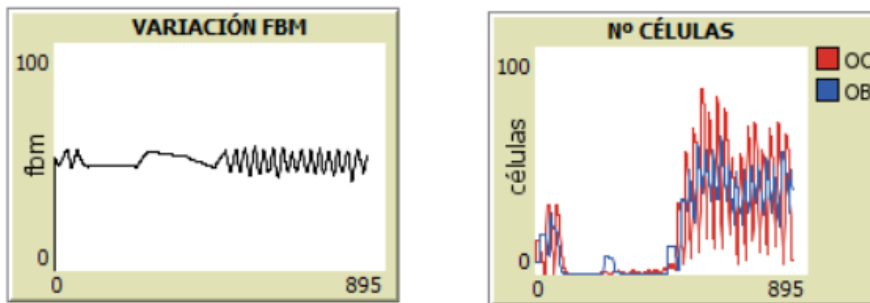


Imagen 4.63. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 10.

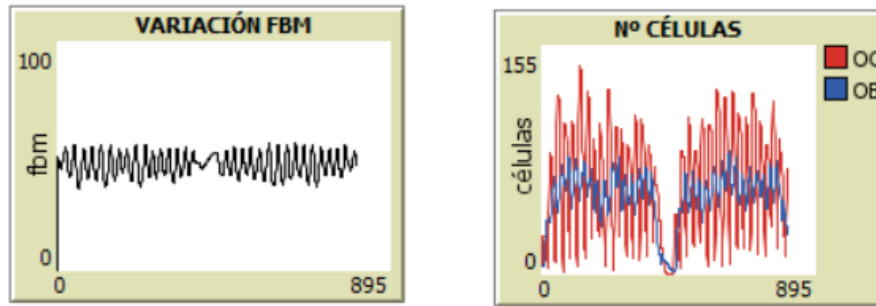


Imagen 4.64. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 20.

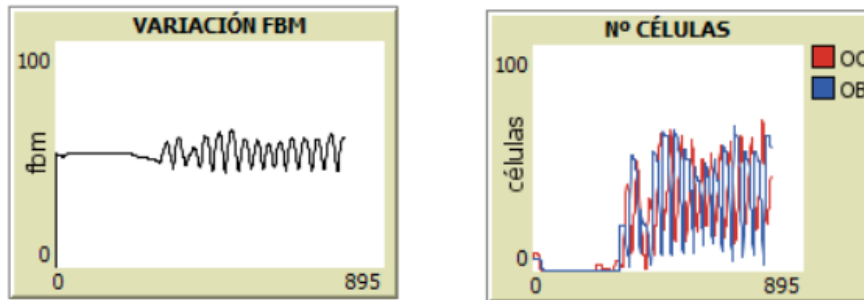


Imagen 4.65. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 10.

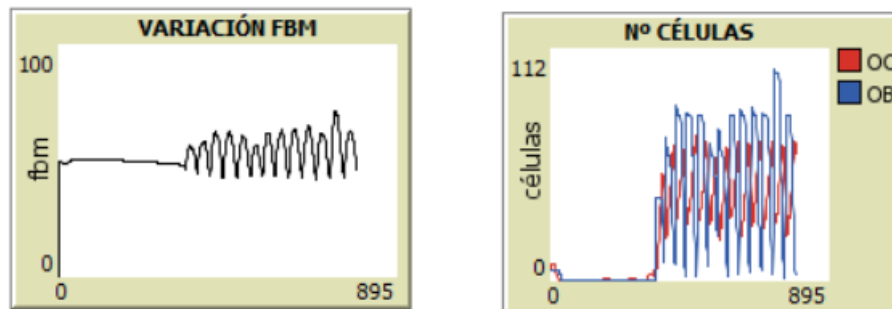


Imagen 4.66. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.

Si se aumenta el número de OC creados apenas se produce una variación en la fbm frente a la obtenida originalmente. En este caso el rango de la fracción volumétrica de hueso se reduce ligeramente en cuanto a su límite superior, no siendo capaz de superar el 55%, mientras que el límite inferior va descendiendo a medida que se aumenta el número de OC generados. Otra consecuencia apreciada a elevado número de OC generados es que será más difícil encontrar zonas de estabilidad de la fracción volumétrica, ya que al aumentar el número de OC que se generan se logra vencer la tendencia general de la energía de deformación a estabilizarse entre los umbrales establecidos.

Por otro lado, si se modifica la cantidad de OB generados la fbm aumenta progresivamente debido a la prevalencia de la etapa de regeneración sobre la de absorción. Los OC seguirán realizando su función, aunque no será suficiente como para mantener el rango de fbm obtenido originalmente.

Una última consideración a tener en cuenta en estos casos es que el aumento excesivo de las poblaciones de células óseas al modificar estos parámetros genera una simulación en la que el nivel de daño de las parcelas puede tomar una importancia secundaria. Esto se puede apreciar en el segundo ejemplo dado, donde la frecuente eliminación y creación de parcelas de hueso hace que la gran mayoría de estas apenas tengan un valor de daño reseñable.

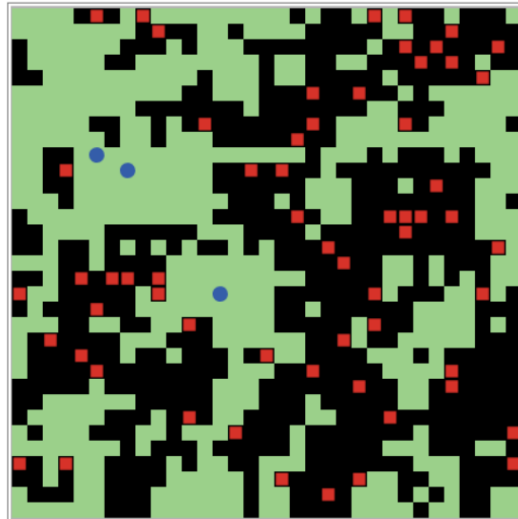


Imagen 4.67. Mundo para nuevas OC con valor 20.

4.2.5.2.2 Variación de tensión aplicada

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	5	Número inicial OB	5
Nuevas OC	3	Nuevas OB	4
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	40	EnergíaLOB	10
Límite daño	85		

Sigma	Variación psit	Variación fbm
4	0.15 – 0.45	40 – 60%
40	0.10 – 1.20	50 – 75%
10	0.05 – 0.65	30 – 45%

Tabla 4-24. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo D.

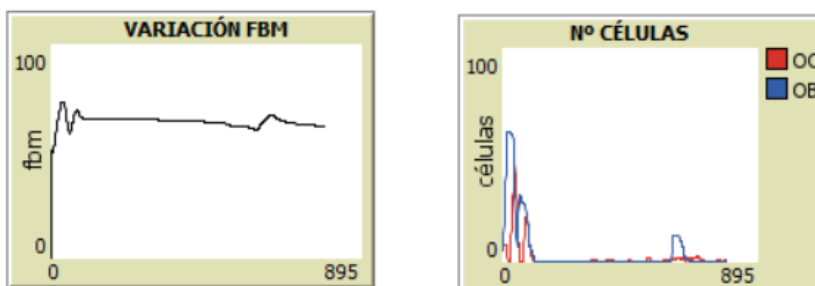


Imagen 4.68. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 40.

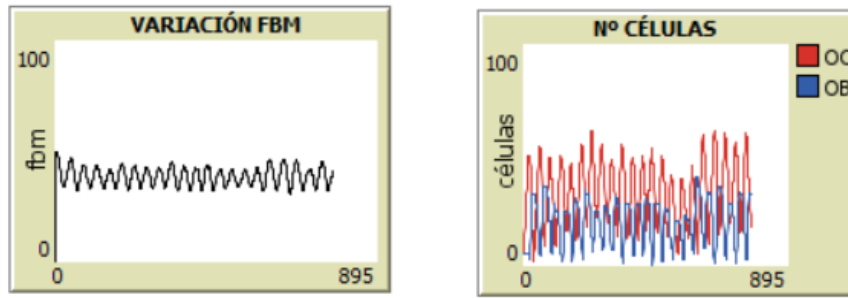


Imagen 4.69. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 10.

Como en los modelos anteriores, al alterar el nivel tensión aplicada se observa una modificación de la fbm media. En el caso de aumentar la tensión, la fracción volumétrica crecerá, haciendo que su valor medio se aleje del original. En caso contrario, es decir, si la tensión disminuye, la fbm se reducirá.

La tensión sigue siendo proporcional a la energía de deformación, permitiendo esta aumentarla o disminuirla, facilitando superar los umbrales superior e inferior del estímulo. A su vez, ello favorecerá la creación de OC y OB para regular la variación de la fbm.

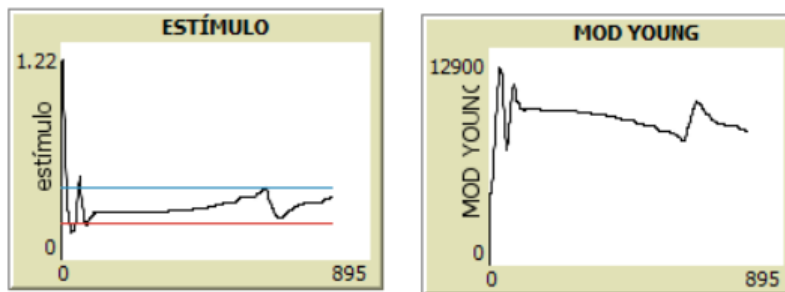


Imagen 4.70. Energía de deformación para sigma inicial con valor 40.

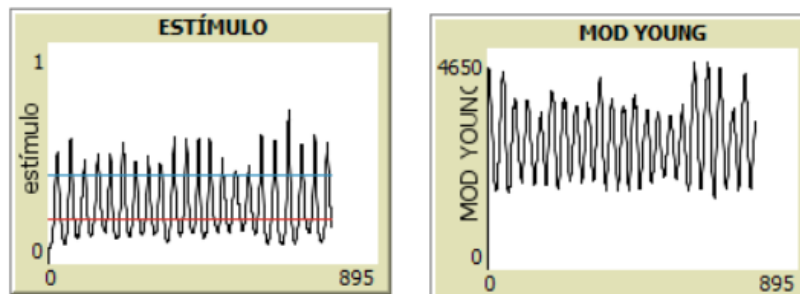


Imagen 4.71. Energía de deformación para sigma inicial con valor 10.

La presencia de un mayor o menor número de oscilaciones de la fracción volumétrica se debe a que, para una tensión reducida, la respuesta generada en la energía de deformación es más drástica y garantiza que se superen los umbrales en todo momento.

4.2.5.2.3 Variación del número inicial de OC y OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	5	Número inicial OB	5
Nuevas OC	3	Nuevas OB	4
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
EnergíaLOC	40	EnergíaLOB	10
Límite daño	85		

OC iniciales	OB iniciales	Variación psit	Variación fbm
5	5	0.15 – 0.45	40 – 60%
20	5	0.10 – 0.50	40 – 55 %
5	20	0.10 – 0.50	40 – 55 %

Tabla 4-25. Valores de los parámetros para el ensayo 3 del modelo D.

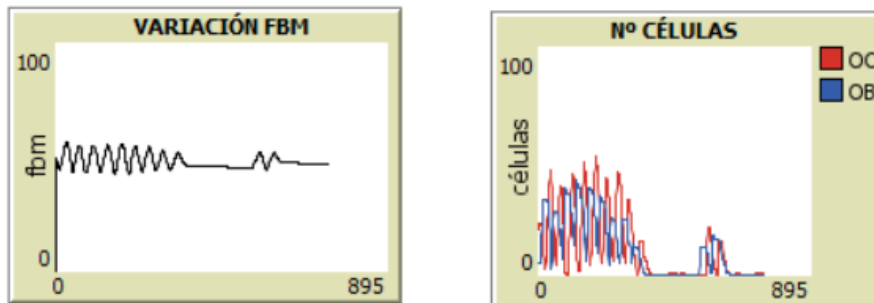


Imagen 4.72. Resultados ensayo para OC iniciales con valor 20.

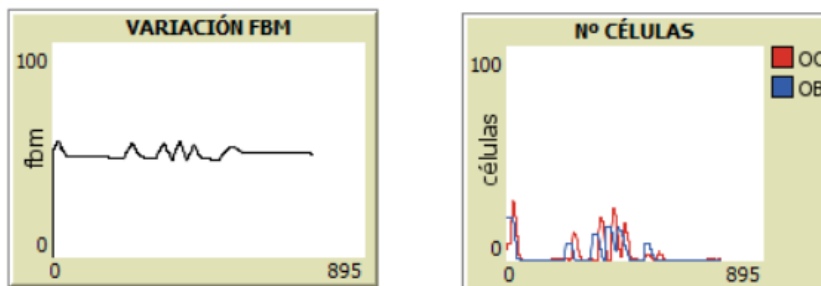


Imagen 4.73. Resultados ensayo para OB iniciales con valor 20.

Se puede apreciar que la modificación de los parámetros asociados al número inicial de OC y OB sólo produce alteración en los primeros instantes de la simulación.

Como cabría esperar, si se aumenta el número de OB con los que se crea el modelo, la fbm comenzará a variar con una pendiente positiva, es decir, aumentando. En el caso contrario, si hay más OC en los primeros ticks, la fbm comenzará a disminuir.

Además, en el caso de que la población inicial de OC sea mayor que la de OB, la fracción volumétrica oscilará más acusadamente durante un mayor intervalo de tiempo. La justificación tras este comportamiento se encuentra en que, al partir de un estado que favorece la eliminación de hueso, se producirá una respuesta tal que el modelo intentará contrarrestar este efecto lo más rápido posible. Así la energía de deformación variará rápidamente en los primeros ticks hasta que el modelo se estabilice.

Este último efecto no ocurre si los OB son los predominantes, ya que el modelo favorece el proceso de eliminación por lo que es más difícil romper el equilibrio si se aumenta la tendencia a generación de hueso.

4.2.5.2.4 Disminución de la energía inicial de OC y OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	5	Número inicial OB	5
Nuevas OC	3	Nuevas OB	4
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	40	EnergíaLOB	10
Límite daño	85		

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
80	80	0.15 – 0.45	40 – 60%
50	80	0.10 – 0.45	45 – 55
80	30	0.15 – 0.50	40 – 55

Tabla 4-26. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo D.

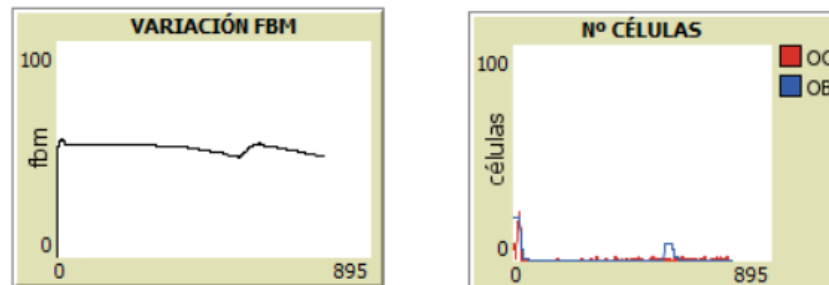


Imagen 4.74. Resultados ensayo para energía OC de valor 50.

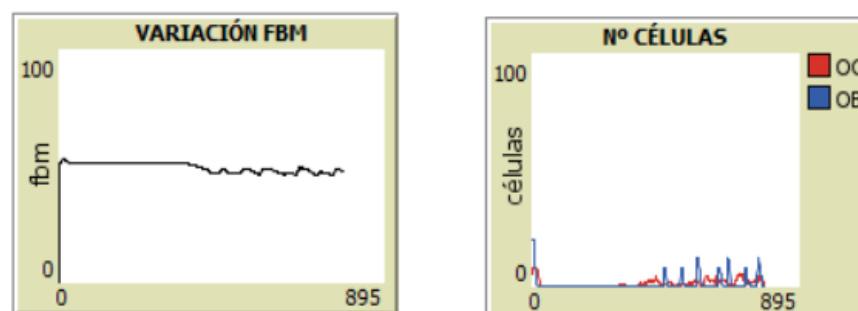


Imagen 4.75. Resultados ensayo para energía OB de valor 30.

Si se disminuye la energía con la que los OC son creados, se observa un menor número de descensos puntuales de la fbm. En este caso los OC desaparecerán más rápidamente al quedarse sin energía tras realizar un menor número de sus acciones básicas, lo que provocará que la gráfica de la fracción volumétrica presente menos oscilaciones. Pese a todo, no se puede evitar su descenso aproximadamente constante debido a los osteoclastos generados por el daño.

Si los OC tienen menor energía que gastar antes de sufrir apoptosis, la acción de eliminación se verá mermada

y tomará un tiempo mayor para que disminuya lo suficiente como para activar la creación de OB y el aumento de la fracción volumétrica. Pese a todo, la generación de OC por daño evita que el proceso se detenga completamente.

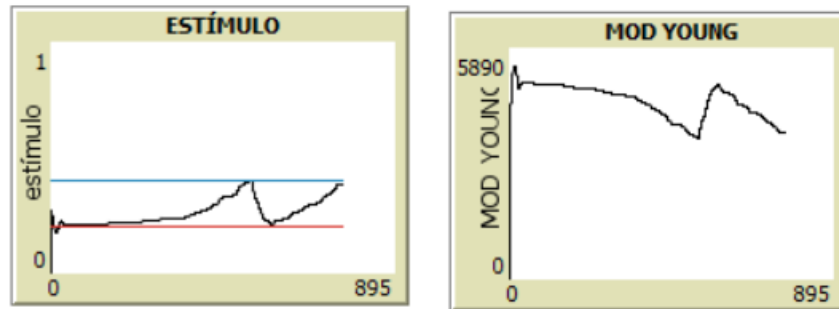


Imagen 4.76. Energía de deformación para energía OC de valor 50.

Al reducir la energía de los OB, se puede observar el caso contrario. Los OB sufrirán apoptosis sin ser capaz de superar completamente la acción de los OC, lo que resultará en una reducción general de la fbm. En las gráficas asociadas al estímulo se puede observar como la rápida degradación del proceso de generación de hueso hace que sea más difícil que se rebase el umbral inferior para activar la creación de OC por influencia de la energía de deformación.

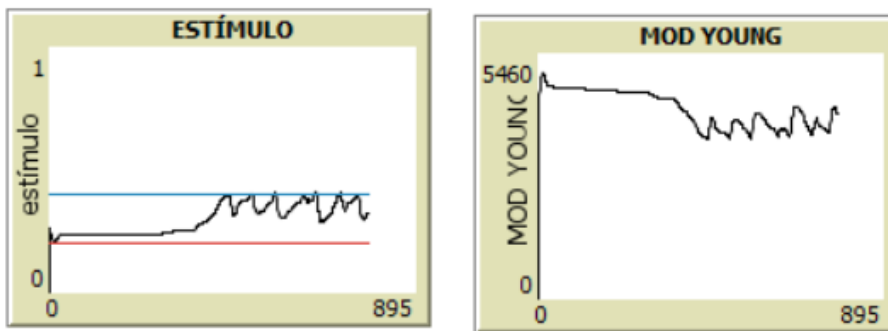


Imagen 4.77. Energía de deformación para energía OB de valor 30.

4.2.5.2.5 Variación del límite de daño

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	5	Número inicial OB	5
Nuevas OC	3	Nuevas OB	4
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	40	EnergíaLOB	10
Límite daño	85		

Límite de daño	Variación psit	Variación fbm
85	0.15 – 0.45	40 – 60%

Límite de daño	Variación psit	Variación fbm
60	0.05 – 6.95	25 – 70%
98	0.15 – 0.45	45 – 55%

Tabla 4-27. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo D.

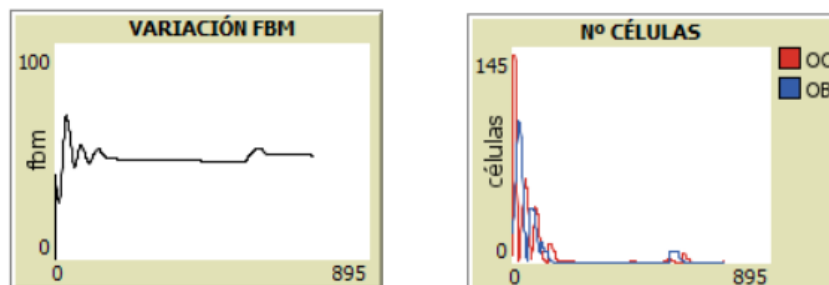


Imagen 4.78. Resultados ensayo para límite de daño de valor 60.

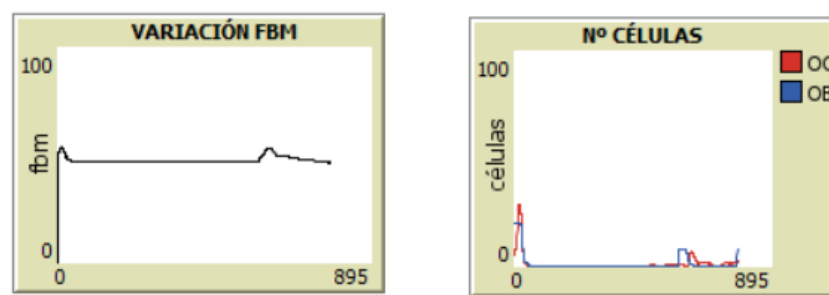


Imagen 4.79. Resultados ensayo para límite de daño de valor 98.

Tras reducir el valor establecido como límite de daño se producirá en primer momento un descenso súbito de la fracción volumétrica de hueso. Esto se debe a la programación realizada en el modelo, la cual otorga un valor de daño aleatorio entre 0 y 100. Mientras menor sea el valor límite, mayor será la probabilidad de que se genere un alto número de OC al iniciar la simulación para eliminar las parcelas más dañadas. Este efecto se observa fácilmente en la primera figura.

Si se aumenta el valor límite se podrá apreciar el efecto contrario. En un primer momento se crearán menos OC generados por daño y, además, las parcelas nuevas tardarán más en alcanzar el nivel de daño requerido, por lo que la pendiente de descenso de la fracción volumétrica será menor y tomará más tiempo para que se vuelva a activar la creación de OB.

4.2.5.3 Conclusiones

Tras haber realizado distintos ensayos, se puede confirmar el correcto funcionamiento del modelo D. Este modelo es capaz de representar adecuadamente los efectos del daño en el proceso de regeneración ósea, siendo éste especialmente importante en la generación de OC para eliminar las zonas de la matriz ósea que se encuentran dañadas.

El comportamiento del modelo estudiado se asemeja considerablemente al analizado en el modelo AB, salvando una pequeña diferencia derivada de la adición de los efectos del daño. El mecanismo que se acaba de describir resulta bastante práctico en el entorno que se está realizando el modelo, ya que, a diferencia de los casos anteriores, la fbm no podrá ser constante indefinidamente. En los modelos realizados previamente, era posible alcanzar un punto en el que no se superase ninguno de los umbrales de energía de deformación, deteniéndose la BMU por el resto de la simulación. Sin embargo, de darse esta circunstancia en el modelo D, llegaría un momento en el que el daño superaría un valor límite que fomentaría la aparición de nuevos OC, reiniciando así el proceso de regeneración ósea.

Habiendo comprobado entonces que el modelado del daño de la matriz ósea funciona de la forma esperada, es

necesario realizar un último modelo que incorpore los efectos del daño y los derivados del TGF- β .

4.2.6 Modelo ABCD

4.2.6.1 Descripción

Este modelo combina todos los modelos estudiados anteriormente, es decir, considera que:

- Las células no se podrán mover a una casilla que ya esté ocupada por una célula de su mismo tipo.
- Las células pierden energía debido a su actividad, al movimiento y simplemente por existir. Si su energía es menor que un determinado valor las células morirán.
- Las células además responderán al estado de sobrecarga y desuso en función de la energía de deformación.
- Si la energía de deformación cae por debajo de un umbral inferior se generarán nuevos osteoclastos, si supera el umbral superior se generarán nuevos osteoblastos.
- El TGF- β se encuentra en la matriz ósea. Cuando un osteoclasto la disuelve, éste es liberado. Favorece la generación de osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos.
- La matriz ósea se daña con el tiempo, generándose microfisuras en su interior. Si se supera un cierto nivel de daño se procederá a eliminarla y sustituirla por un tejido nuevo.
- El envejecimiento del tejido óseo reducirá la rigidez de este.
- Una sección de matriz ósea se dañará antes cuanto menor sea su fracción volumétrica de hueso local.

4.2.6.2 Análisis de sensibilidad

Se han alterado los parámetros que gobiernan al modelo hasta obtener una fracción volumétrica de hueso estable. Los valores de partida de este análisis serán:

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial tgf- β	10	Límite daño	85

Tabla 4-28. Valores nominales de los parámetros del modelo ABCD.

Esta combinación de parámetros resulta en una fbm comprendida entre un 45 % y un 55 %, y unos valores de psit de 0.15 a 0.45.

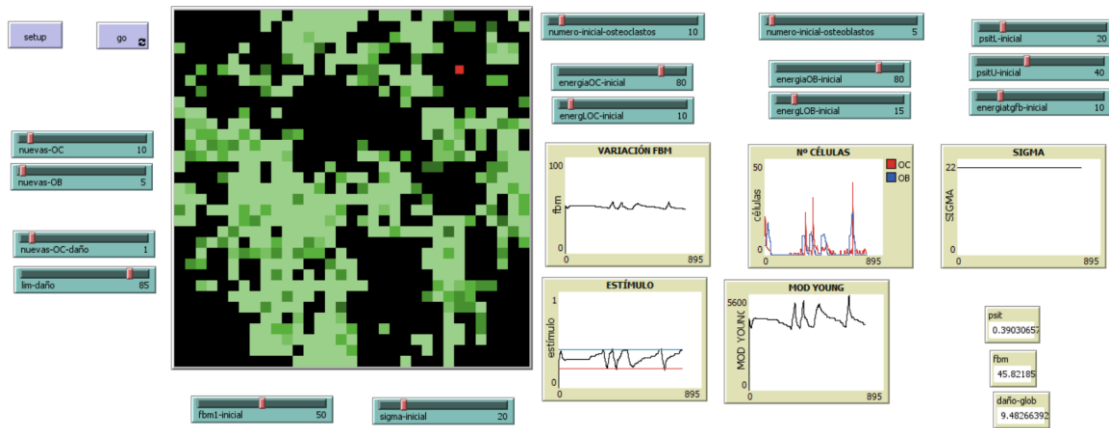


Imagen 4.80. Interfaz del modelo.

4.2.6.2.1 Variación del número de OC generados

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial $\text{tgf-}\beta$	10	Límite daño	85

Nuevas OC	Nuevas OB	Variación psit	Variación fbm
10	5	0.15 – 0.45	45 – 55%
5	5	0.15 – 0.45	45 – 55%
20	5	0.10 – 0.55	40 – 60%
40	5	0.05 – 1.00	35 – 65%

Tabla 4-29. Valores de los parámetros para el ensayo 1 del modelo ABCD.

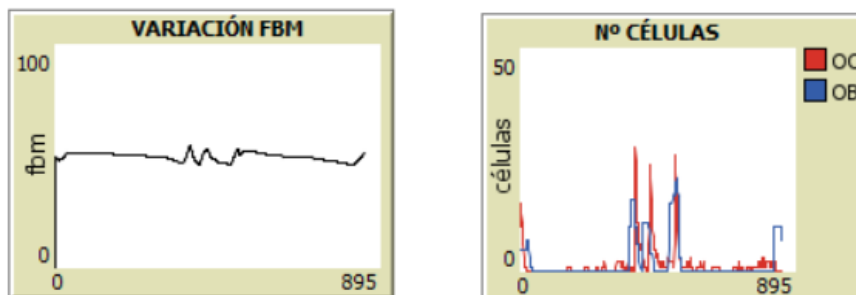


Imagen 4.81. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 5.

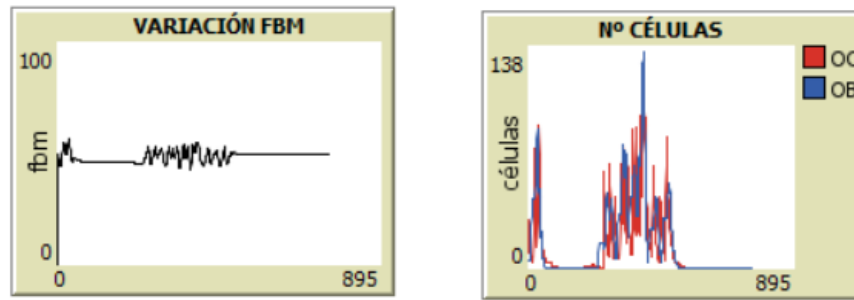


Imagen 4.82. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 20.

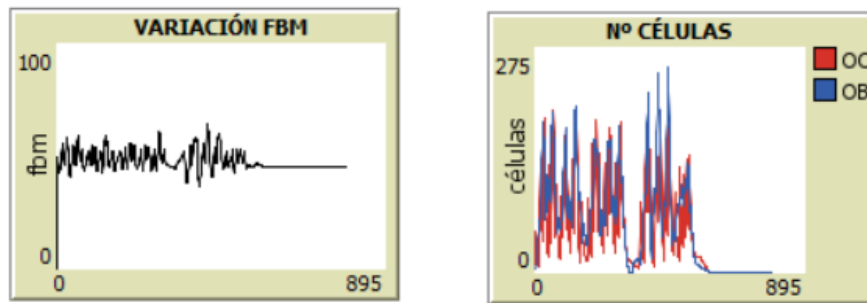


Imagen 4.83. Resultados ensayo para nuevas OC con valor 40.

Si se aumenta el número de nuevos OC que se crean al rebasar el umbral de energía de deformación establecido se observa principalmente un aumento de la población de osteoclastos en el mundo. Al estudiar las gráficas correspondientes al número de células activas en el modelo respecto al tiempo se puede apreciar cómo en los momentos en los que el estímulo mecánico sea demasiado reducido se producirá una cantidad creciente de OC, los cuales eliminarán parte de la matriz ósea para hacer que aumente hasta unos valores aceptables.

Estudiando los resultados obtenidos para la fbm, se observa el comportamiento esperado. Se producirá una reducción acusada de la fbm en los instantes en que se rebase el límite inferior de la energía de deformación debido a la acción de los OC generados. Pese a todo, esta reacción será puntual, ya que los OC tendrán una gran probabilidad de desaparecer en los instantes posteriores por la presencia del TGF- β . A mayor número de OC activos se generará una mayor cantidad de TGF- β , existiendo entonces una mayor probabilidad de que los OC desaparezcan, frenando así el descenso de la fbm. Además, ese mismo TGF- β fomentará la aparición de OB que sustituirán la matriz ósea reabsorbida, devolviendo a fracción volumétrica de hueso a su valor previo. Este comportamiento se podrá observar en forma de oscilaciones más acusadas mientras mayor sea el parámetro asociado a la generación de OC.

4.2.6.2.2 Aumento del número de OB generados

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial tgf- β	10	Límite daño	85

Nuevas OC	Nuevas OB	Variación psit	Variación fbm
10	5	0.15 – 0.45	45 – 55%
10	1	0.25 – 0.45	45 – 50%
10	10	0.10 – 0.45	45 – 55%
10	20	0.10 – 0.45	45 – 60%

Tabla 4-30. Valores de los parámetros para el ensayo 2 del modelo ABCD.

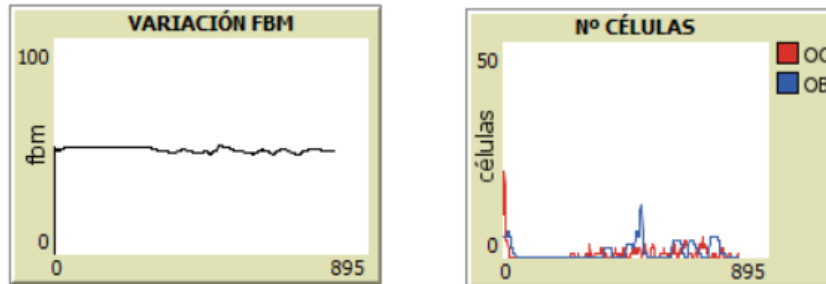


Imagen 4.84. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 1.

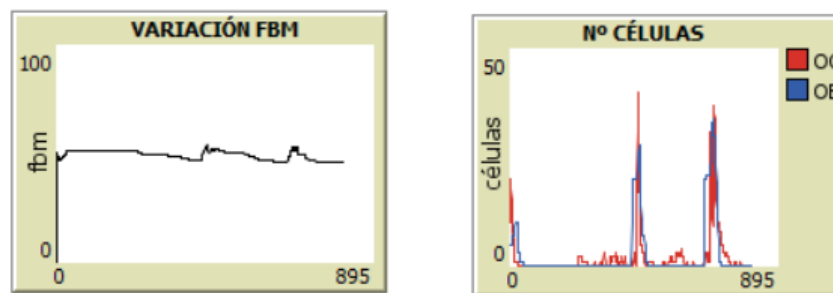


Imagen 4.85. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 10.

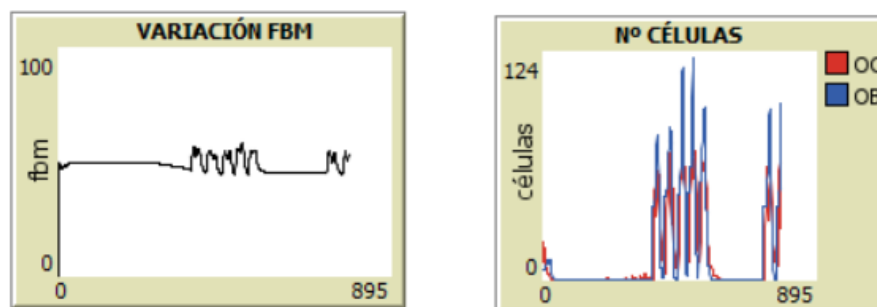


Imagen 4.86. Resultados ensayo para nuevas OB con valor 20.

Al incrementar la cantidad de OB que se crean por la influencia de la energía de deformación se produce un cambio menos drástico en el aspecto de la gráfica de la fbm. En este caso, la predominancia de los OB no tendrá ninguna limitación inmediata, aunque el modelo presenta una tendencia inherente a la eliminación de hueso debido a la influencia del daño en el modelo. Por lo tanto, el aumento de la fracción volumétrica consecuente se producirá en instantes puntuales y será contrarrestado rápidamente. Independientemente, el valor máximo de la fracción volumétrica de hueso será mayor mientras más elevado sea el número de osteoblastos generados, ya que la amplitud de las oscilaciones de la gráfica también crecerá en estos casos.

Como cabría esperar, el crecimiento de OB deriva en un posterior aumento de OC. Este comportamiento explica por qué los límites inferiores de la fbm toman valores similares en los tres ensayos realizados. La justificación tras este proceso se encuentra en que un exceso de matriz ósea provocará un descenso de la energía de deformación del modelo, lo que activará la creación de nuevos OC para reducir la fbm y así garantizar que el estímulo retorne a un valor adecuado.

4.2.6.2.3 Variación de tensión aplicada

4.2.6.2.3.1 Aumento de tensión aplicada

Sigma	Variación psit	Variación fbm
20	0.15 – 0.45	45 – 55%
30	0.10 – 0.70	55 – 70%
40	0.10 – 1.30	60 – 75%
50	0.10 – 2.20	65 – 80%

Tabla 4-31. Valores de los parámetros para el ensayo 3a del modelo ABCD.

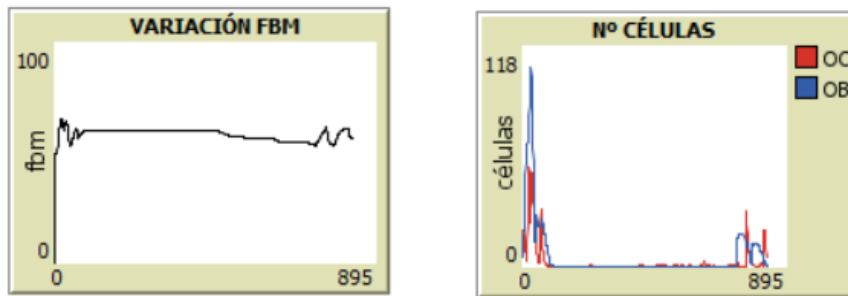


Imagen 4.87. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 30.

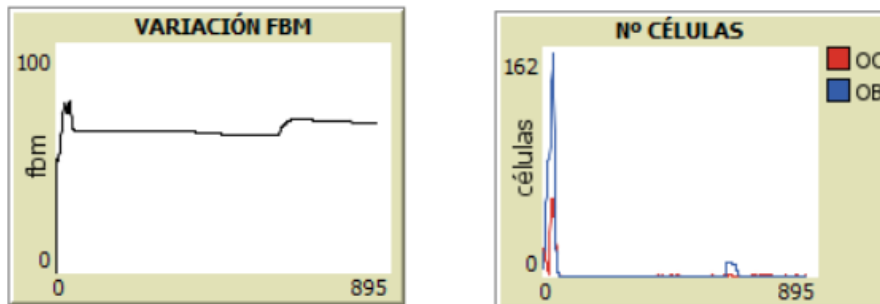


Imagen 4.88. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 40.

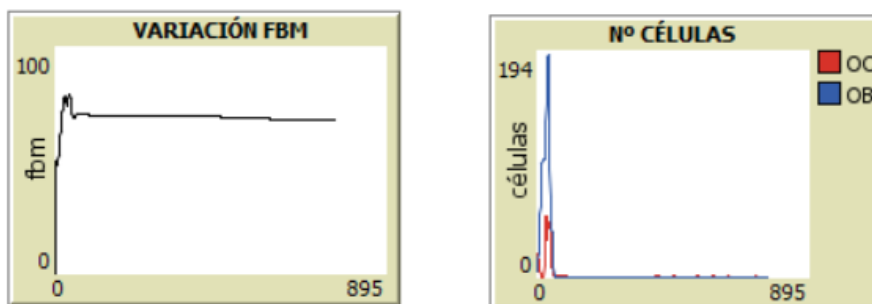


Imagen 4.89. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 50.

Si se aumenta la tensión del modelo la fracción de hueso volumétrica media tiende a crecer, aunque su amplitud se siga manteniendo aproximadamente constante. Se produce una desviación de la fbm de partida, la cual será mayor a medida que crezca la tensión.

Al observar las gráficas correspondientes al número de OC y OB en el modelo se puede comprobar que la población de OB es, durante la gran mayoría de la simulación, considerablemente mayor que la de OC. Esta diferencia de magnitudes origina el crecimiento de la fbm. Al ser la tensión directamente proporcional a la

energía de deformación, al aumentar la primera será más sencillo superar el umbral superior del estímulo, favoreciendo entonces la generación de OB sobre OC. Este comportamiento es especialmente intenso en los primeros instantes de la simulación.

4.2.6.2.3.2 *Disminución de tensión aplicada*

Sigma	Variación psit	Variación fbm
20	0.15 – 0.45	45 – 55%
10	0.05 – 0.50	30 – 45
5	0.01 – 0.60	20 – 40

Tabla 4-32. Valores de los parámetros para el ensayo 3b del modelo ABCD.

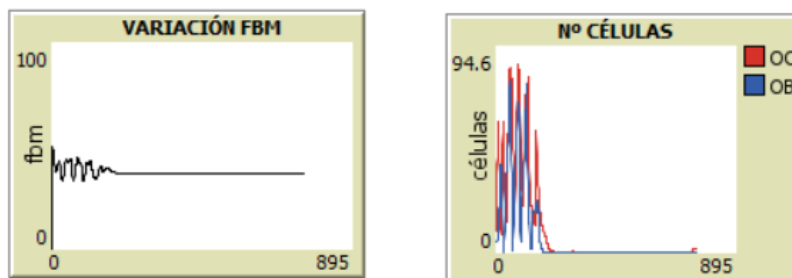


Imagen 4.90. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 10.

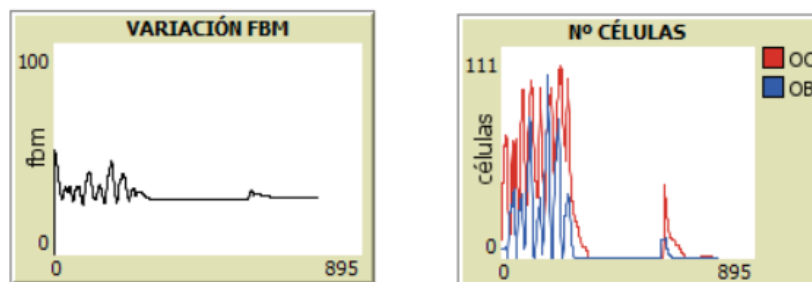


Imagen 4.91. Resultados ensayo para sigma inicial con valor 5.

En el caso de que se reduzca la tensión aplicada, la conducta del modelo es la opuesta. La fracción de hueso volumétrica media se verá reducida, siendo menor cuanto menor sea el valor dado al parámetro sigma. En esta situación los OC predominan sobre los OB durante el período de tiempo estudiado

4.2.6.2.4 *Variación del número inicial de OC*

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial tgf- β	10	Límite daño	85

OC iniciales	OB iniciales	Variación psit	Variación fbm
10	5	0.15 – 0.45	45 – 55%
5	5	0.15 – 0.45	45 – 55%
20	5	0.15 – 0.45	45 – 55%
40	5	0.05 – 0.60	40 – 65%

Tabla 4-33. Valores de los parámetros para el ensayo 4 del modelo ABCD.

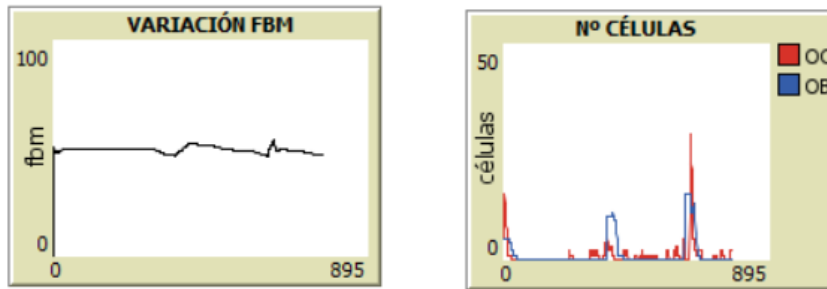


Imagen 4.92. Resultados ensayo para número inicial de OC de 5.

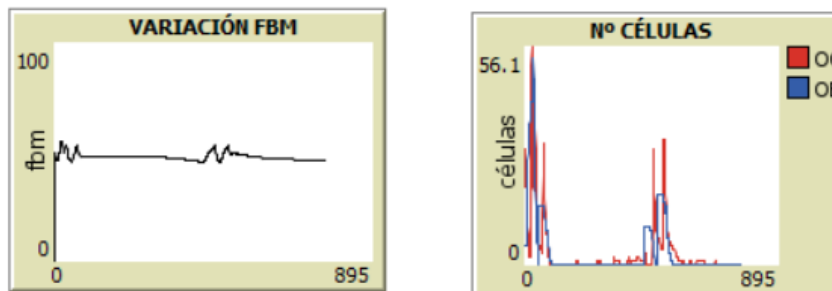


Imagen 4.93. Resultados ensayo para número inicial de OC de 20.

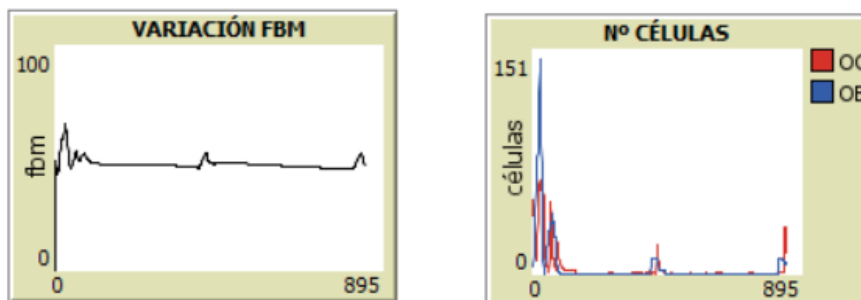


Imagen 4.94. Resultados ensayo para número inicial de OC de 40.

El cambio en el número inicial de OC sólo produce alteraciones en la fbm en los primeros ticks de la simulación, tal como se había estudiado en los modelos previos.

En el primer ensayo, en el que se reduce la población inicial de OC con respecto a su valor original, se puede apreciar un pequeño incremento inicial de la fracción volumétrica de hueso. Éste no será especialmente importante debido a la escasa diferencia entre los dos valores, trabajando únicamente con 5 OC menos.

Sin embargo, en los dos ensayos posteriores, en los cuales se trabaja aumentando el número inicial de OC, sí se puede percibir un cambio mayor al principio de la gráfica de la fbm. La fracción volumétrica se reducirá en los primeros ticks debido al notable exceso preliminar de OC sobre OB.

Independientemente de la alteración de los OC iniciales que se haya realizado, tras estas variaciones en el

comienzo de la simulación, la fbm se estabilizará y volverá a oscilar en el rango que se obtuvo en el modelo nominal.

4.2.6.2.5 Variación del número inicial de OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial $\text{tgf-}\beta$	10	Límite daño	85

OC iniciales	OB iniciales	Variación psit	Variación fbm
10	5	0.15 – 0.45	45 – 55%
10	1	0.15 – 0.45	45 – 55%
10	20	0.15 – 0.45	45 – 55%
10	40	0.10 – 0.45	40 – 60%

Tabla 4-34. Valores de los parámetros para el ensayo 5 del modelo ABCD.

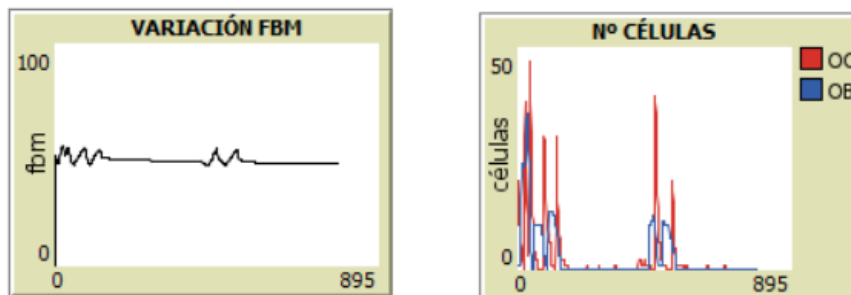


Imagen 4.95. Resultados ensayo para número inicial de OB de 1.

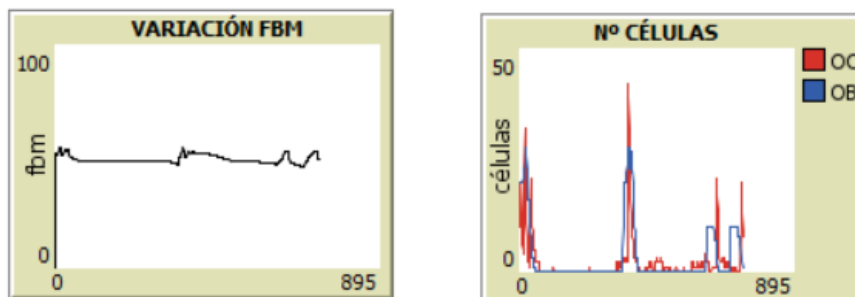


Imagen 4.96. Resultados ensayo para número inicial de OB de 20.

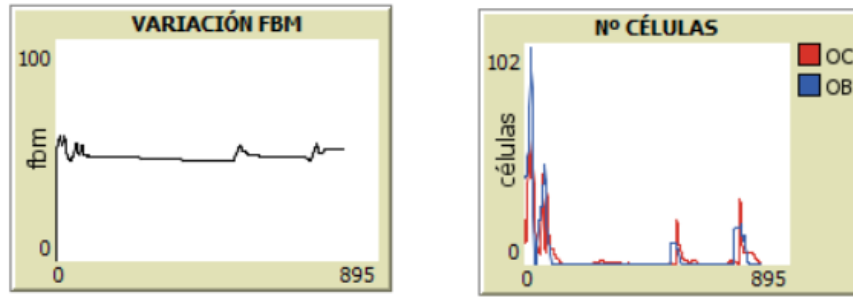


Imagen 4.97. Resultados ensayo para número inicial de OB de 40.

Al alterar el parámetro de los OB iniciales se produce el efecto opuesto al del ensayo previo, aunque la alteración de la fbm seguirá produciéndose exclusivamente al principio del ensayo.

En la primera prueba se reduce el número de partida de los OB, obteniéndose un resultado similar al sucedido al aumentar los OC iniciales. Esto pone en evidencia que la modificación de la fracción volumétrica estudiada está desencadenada más por la propia diferencia existente entre las poblaciones de OB y OC que por sus valores individuales.

A su vez, al aumentar el parámetro del número inicial de OB se puede apreciar un crecimiento inmediato de la fbm desde el instante de partida de la simulación, debido a la predominancia de la etapa de regeneración sobre la de absorción.

4.2.6.2.6 Variación de la energía inicial de OC

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial $\text{tgf-}\beta$	10	Límite daño	85

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
80	80	0.15 – 0.45	45 – 55%
90	80	0.15 – 0.45	45 – 55%
50	80	0.15 – 0.45	45 – 55%
20	80	0.15 – 0.45	45 – 55%

Tabla 4-35. Valores de los parámetros para el ensayo 6 del modelo ABCD.

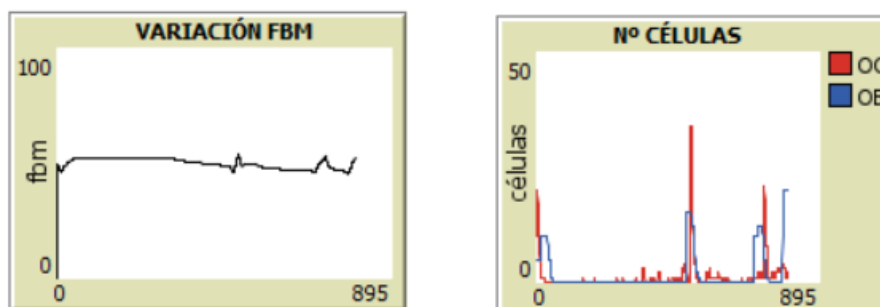


Imagen 4.98. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 90.

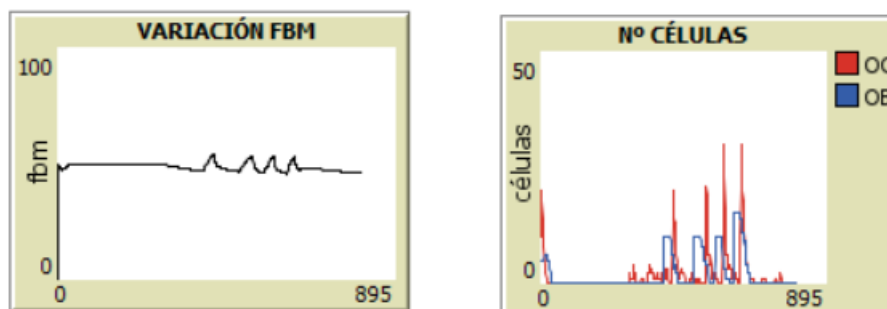


Imagen 4.99. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 50.

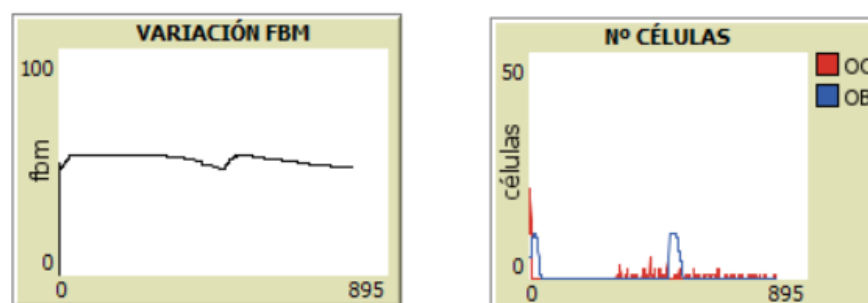


Imagen 4.100. Resultados ensayo para energía inicial de OC de valor 40.

La disminución de la energía inicial de los OC hace que ésta se agote antes, provocando que los OC sufran apoptosis más rápidamente. En este caso se puede apreciar cómo la fbm sufre oscilaciones ligeramente menores mientras más reducido sea el valor del parámetro que regule la energía de los osteoblastos. Este comportamiento está justificado en que los OC tendrán menos oportunidades para realizar su función antes de desaparecer, por lo que será más difícil que la fracción volumétrica de hueso sufra un descenso severo.

En el primer ensayo se ha aumentado la energía de los OC y se ha podido comprobar que, al igual que en los otros dos ensayos, apenas se producen cambios con respecto a la gráfica original de la fbm.

El hecho de que la diferencia entre las tres gráficas no sea considerable plantea la hipótesis de que la principal causa de desaparición de los OC sea su interacción con el TGF- β , por lo que su nivel de energía no influirá tanto como se podría esperar.

4.2.6.2.7 Disminución energía inicial de OB

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial $\text{tgf-}\beta$	10	Límite daño	85

Energía inicial OC	Energía inicial OB	Variación psit	Variación fbm
80	80	0.15 – 0.45	45 – 55%
80	90	0.15 – 0.45	45 – 55%
80	60	0.15 – 0.45	45 – 55%
80	30	0.25 – 0.45	45 – 55%

Tabla 4-36. Valores de los parámetros para el ensayo 7 del modelo ABCD.

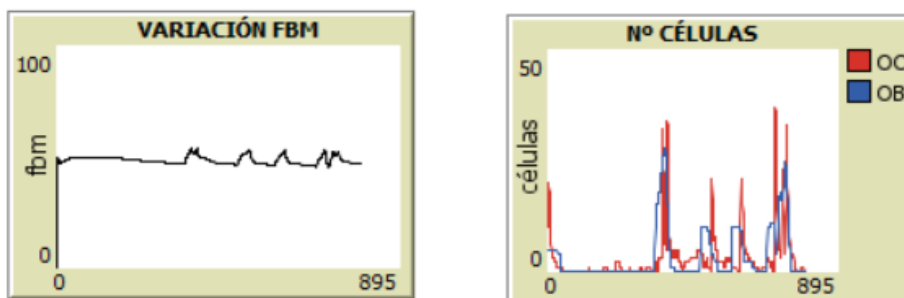


Imagen 4.101. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 90.

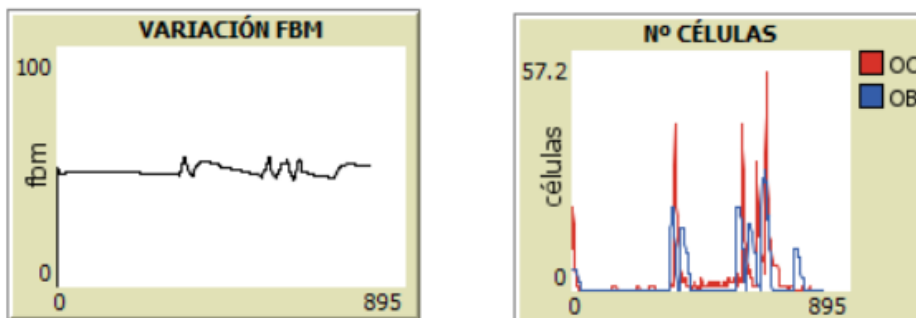


Imagen 4.102. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 70.

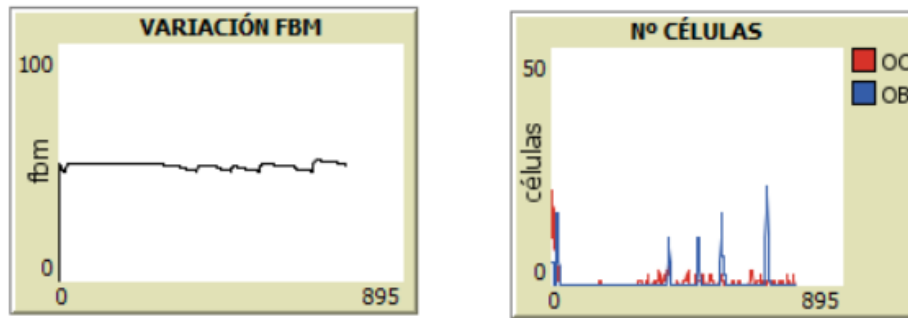


Imagen 4.103. Resultados ensayo para energía inicial de OB de valor 50.

En el primer ensayo se ha aumentado la energía inicial de los OB creados, haciendo que las oscilaciones de la fbm sean más acusadas. Al aumentar su energía, los OB podrán generar matriz ósea durante un mayor intervalo de tiempo, lo que a su vez aumenta la amplitud de la gráfica de la fbm.

En los dos ensayos posteriores, en los cuales se reduce el valor de dicho parámetro, se puede observar cómo la fbm media desciende. Esto se justifica en que, al contrario que en el caso anterior, los OB sufrirán apoptosis más rápidamente y, por lo tanto, la matriz ósea reabsorbida no podrá ser regenerada completamente.

El hecho de que la variación de la energía de los OB sí tenga efectos reconocibles a simple vista en la gráfica de la fbm apoya la teoría considerada en el apartado anterior sobre los OC y la influencia del TGF- β .

4.2.6.2.8 Variación umbrales de estímulo

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial tgf- β	10	Límite daño	85

psitL	psitU	Variación psit	Variación fbm
20	40	0.15 – 0.45	45 – 55%
10	40	0.20 – 0.45	45 – 55%
30	40	0.05 – 0.55	40 – 60%
20	30	0.10 – 0.35	45 – 60%
20	60	0.15 – 0.65	40 – 55%

Tabla 4-37. Valores de los parámetros para el ensayo 8 del modelo ABCD.

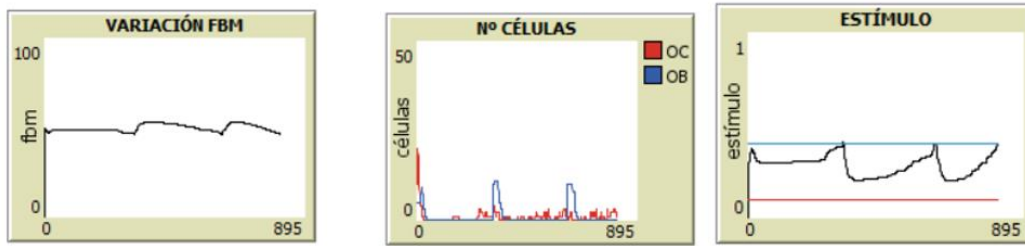


Imagen 4.104. Resultados ensayo para psitL de valor 10.

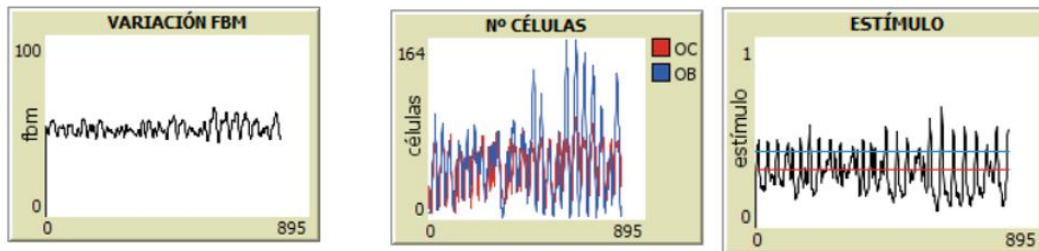


Imagen 4.105. Resultados ensayo para psitL de valor 30.

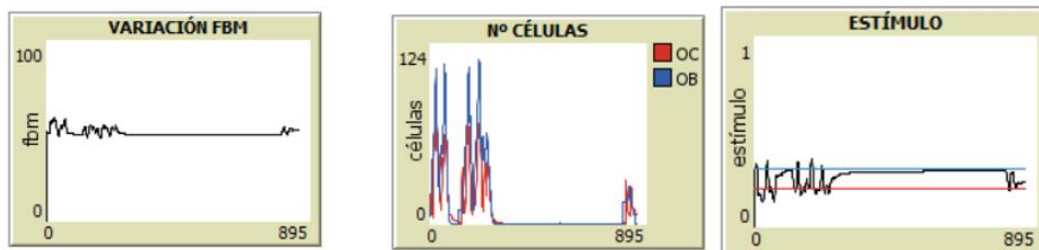


Imagen 4.106. Resultados ensayo para psitU de valor 30.

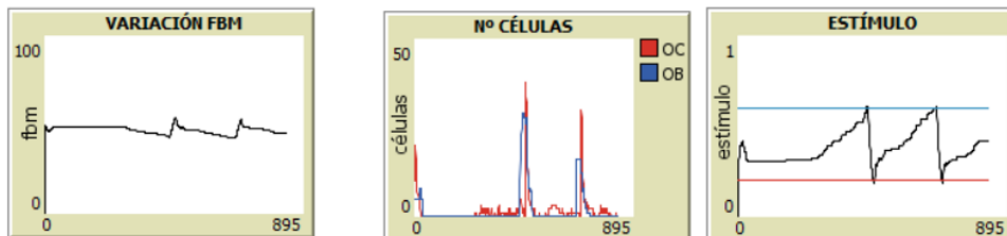


Imagen 4.107. Resultados ensayo para psitU de valor 60.

Al modificar los umbrales de energía de deformación se producirán una serie de variaciones en las gráficas del modelo, las cuales dependerán de las diferencias entre ambos umbrales y el valor que tengan.

En el primer ensayo se ha reducido el umbral inferior del estímulo empleado, lo que disminuye la probabilidad de generación de nuevos OC por el nivel de deformación del modelo. Esto se traduce en un ligero aumento de la amplitud de la fbm al principio del ensayo, aunque éste no se prolongará debido a la creación posterior de OC a medida que se supere el nivel de daño.

A continuación, se estudia el efecto que aumentar el umbral inferior tiene en el modelo. En este caso los dos umbrales estarán bastante próximos el uno del otro y, por lo tanto, la energía de deformación sólo se podrá mover en un rango estrecho sin que se generen ningún tipo de células. Esta proximidad provoca que las oscilaciones de la fbm tengan un período más reducido, ya que apenas transcurren unos pocos ticks entre que se supera un umbral y se rebasa el siguiente.

En la tercera prueba se obtienen unos resultados similares a la segunda, con la única diferencia de que donde antes se producían descensos puntuales de la fmb, en este caso se pueden observar cómo la fracción volumétrica crece. No obstante, en este caso se puede ver como sí se producen intervalos de estabilidad entre las zonas de oscilaciones. Esto se debe a que al bajar el umbral superior del estímulo no da tiempo a que la

energía de deformación crezca lo suficiente como para generar un número elevado de OB. Este comportamiento derivará en la estabilización de la energía de deformación entre ambos umbrales, tal y como se puede apreciar en la gráfica correspondiente.

Las gráficas obtenidas en el cuatro ensayo ponen en evidencia un comportamiento parecido al obtenido en la primera prueba. La justificación de estos resultados está en que el modelo presenta una tendencia a la generación de OB debido a la relación entre el nivel de daño y el módulo de Young, el cual está presente en el cálculo de la energía de deformación. A medida que el daño aumenta, se generarán valores más elevados de psit.

4.2.6.2.9 Variación energía TGF-β

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial tgf- β	10	Límite daño	85

Energía tgf-B	Variación psit	Variación fbm
10	0.15 – 0.45	45 – 55%
1	0.10 – 0.90	35 – 60%
5	0.15 – 0.45	45 – 55%
20	0.15 – 0.35	45 – 55%
50	0.15 – 0.45	45 – 55%

Tabla 4-38. Valores de los parámetros para el ensayo 9 del modelo ABCD.

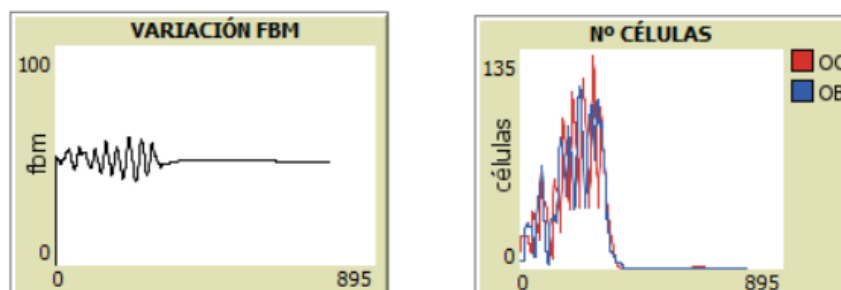
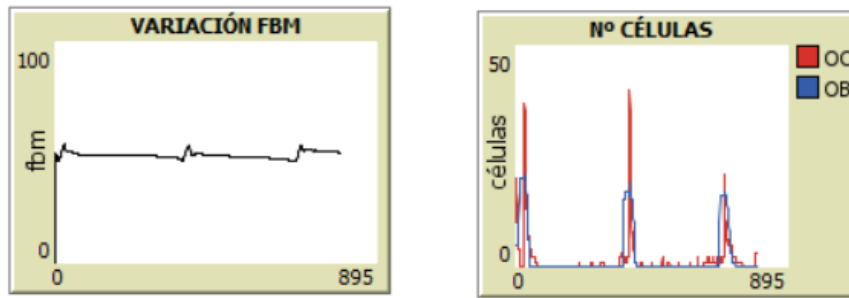
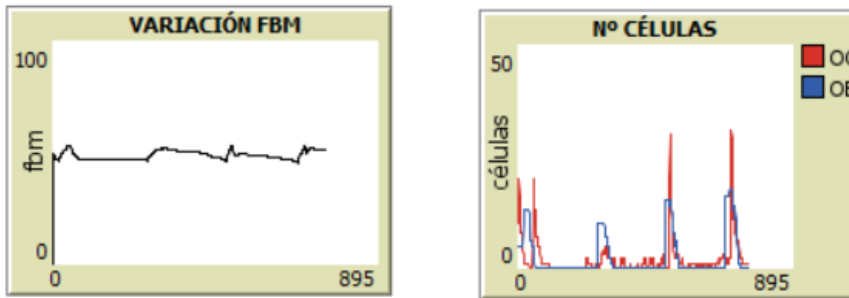
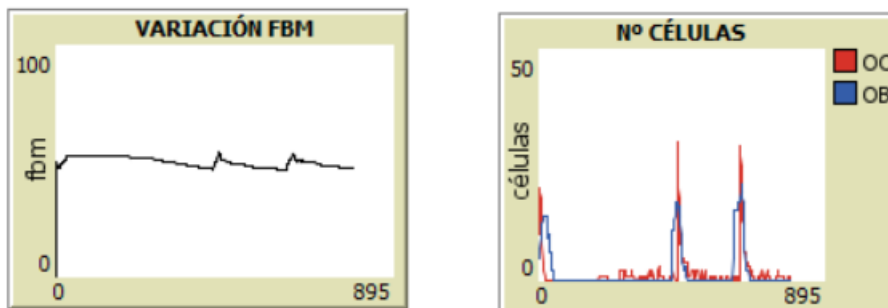


Imagen 4.108. Resultados ensayo para energía de tgf-B de valor 1.

Imagen 4.109. Resultados ensayo para energía de tgf-B de valor 5.Imagen 4.110. Resultados ensayo para energía de tgf-B de valor 20.Imagen 4.111. Resultados ensayo para energía de tgf-B de valor 50.

Si reducimos el valor de la energía de $\text{TGF-}\beta$ hasta 1 se obtendrá un modelo que actuará de forma independiente al $\text{TGF-}\beta$, ya que éste desaparecerá nada más ser creado, por lo que no podrá desempeñar su función. Este caso se ha estudiado en el primer ensayo, donde se puede apreciar cómo la fbm se reduce con más frecuencia debido a que los OC no son eliminados al interactuar con el $\text{TGF-}\beta$. Al observar la gráfica correspondiente al número de células se observa una mayor población de OC a lo largo de la simulación.

En la segunda prueba se ha reducido el parámetro en cuestión con respecto a su valor original, sin embargo, en este caso el $\text{TGF-}\beta$ sí produce efectos en la simulación, aunque estos sean reducidos. Al comparar sus resultados con el ensayo anterior se aprecia una leve reducción del número de OC y OB.

Si se aumenta la energía del $\text{TGF-}\beta$, éste podrá actuar en el modelo durante un mayor intervalo de tiempo. Esto se ve reflejado en la tercera y cuarta prueba, en las que se puede identificar cómo las poblaciones de OC se mantienen reducidas durante la mayor parte de la simulación, mientras que las de OB alcanzan valores más elevados.

4.2.6.2.10 Variación límite de daño

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
psitL	20	psitU	40
Fbm inicial	50	Sigma inicial	20
Número inicial OC	10	Número inicial OB	5

NOMBRE PARÁMETRO	VALOR	NOMBRE PARÁMETRO	VALOR
Nuevas OC	10	Nuevas OB	5
Energía inicial OC	80	Energía inicial OB	80
EnergíaLOC	10	EnergíaLOB	15
Energía inicial $\text{tgf-}\beta$	10	Límite daño	85

Límite daño	Variación psit	Variación fbm
85	0.15 – 0.45	45 – 55%
98	0.25 – 0.45	45 – 55%
70	0.05 – 1.60	30 – 70%
50	0.01 – 26.50	15 – 75%

Tabla 4-39. Valores de los parámetros para el ensayo 10 del modelo ABCD.

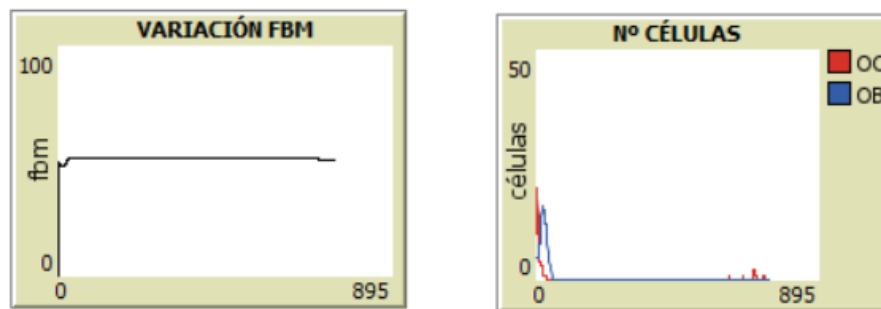


Imagen 4.112. Resultados ensayo para límite de daño de valor 98.

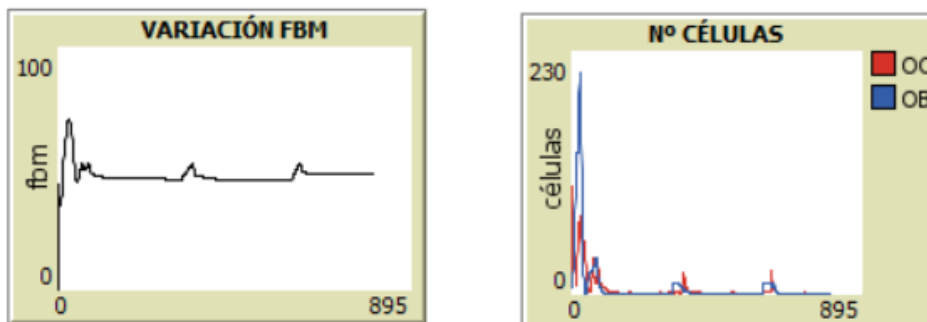


Imagen 4.113. Resultados ensayo para límite de daño de valor 70.

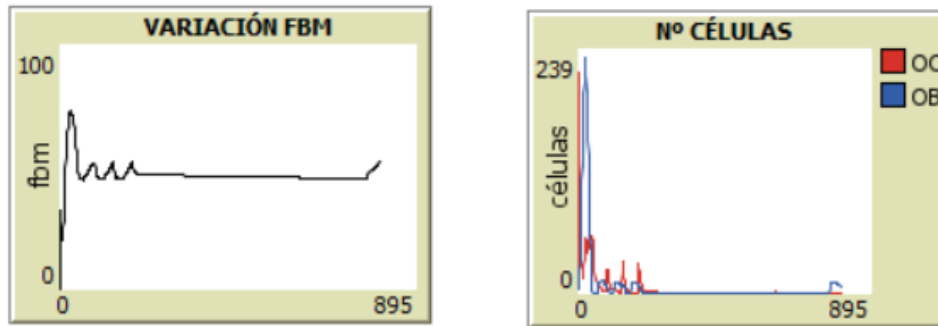


Imagen 4.114. Resultados ensayo para límite de daño de valor 50.

Si se aumenta el límite de daño se está aumentando el tiempo que tardará una parcela en generar un OC para que la elimine. Como consecuencia de este proceso, la fbm media permanecerá estable durante un mayor intervalo antes de que se vuelvan a generar OC por daño.

Por otro lado, al reducir el valor límite de daño se producirá una variación casi inmediata. La fbm sufrirá un descenso brusco al empezar la simulación, el cual será mayor cuanto menor sea el límite de daño seleccionado. La justificación tras este comportamiento es la misma que la estudiada en el análisis del modelo D, siendo ésta, principalmente, la asignación de daño en el set-up del modelo.

Una diferencia presente en este ensayo con respecto al realizado en el modelo D se encuentra en el orden de las oscilaciones de la fbm. La influencia del TGF- β en este modelo provoca una recuperación más rápida de la fracción volumétrica de hueso, ya que en este caso el exceso de OC creados en el primer instante de la simulación generarán a su vez una gran cantidad de TGF- β , que acelerará la propagación de OB y, por lo tanto, el crecimiento de la fbm.

4.2.6.3 Conclusiones

Una vez realizadas las pruebas necesarias y habiendo comprobado la influencia de todos los parámetros que actúan en el modelo, se concluye que este permite obtener un resultado estable para la fracción volumétrica. Dicho resultado se ajusta al valor inicial proporcionado, siempre que la tensión esté ajustada a la misma.

Este modelo, por lo tanto, es capaz de mostrar una versión simplificada del proceso de remodelación ósea interna de forma correcta. Permite simular la acción e influencia de los estímulos que inician la BMU, el comportamiento de las células óseas y su interacción con la matriz ósea según el estado en el que ésta se encuentre. Pese a todo, el programa empleado presenta una serie de limitaciones que impiden recrear de forma realmente precisa la ROI, aunque sí que ha permitido realizar un estudio básico de los efectos de los distintos factores que intervienen en ella y profundizar en los procesos de modelado por agentes.

5 FUTUROS MODELOS

Los modelos realizados en este estudio han ampliado los estudios previos sobre remodelación ósea a través de MBA, aunque aún distan de tener en cuenta todos los procesos y factores cuya influencia es importante. Se han considerado múltiples simplificaciones y se han omitido ciertos factores al realizar el modelado. Algunas posibles ampliaciones para este trabajo podrían ser distinguir entre tejido compacto o trabecular, o alterar las características del modelo para adecuarse a un tipo de hueso específico.

5.1 Estados de maduración de las células óseas

Una de las mejoras más interesantes sería poder diferenciar los distintos estados de maduración de las células óseas en los modelos, incluyendo cada una de ellas como distintas especies. En el modelo C se introdujeron la influencia del factor TGF- β en el proceso de remodelación ósea, aunque para ello sus funciones se vieron simplificadas. El TGF- β , como se explicó en el apartado 2.5.1, fomenta la acumulación de osteoblastos precursores, apoyando la diferenciación de osteoblastos progenitores no comprometidos y frenando la conversión de osteoblastos precursores en activos. Para este análisis sólo se han modelado osteoclastos y osteoblastos en su forma activa, por lo que la acción de este factor de crecimiento no se ajusta a la realidad.

De cara a futuros proyectos sería interesante trabajar con las familias completas de osteoclastos y osteoblastos, añadiendo, como mínimo, su forma inicial como progenitores no comprometidos y su estado intermedio como precursores.

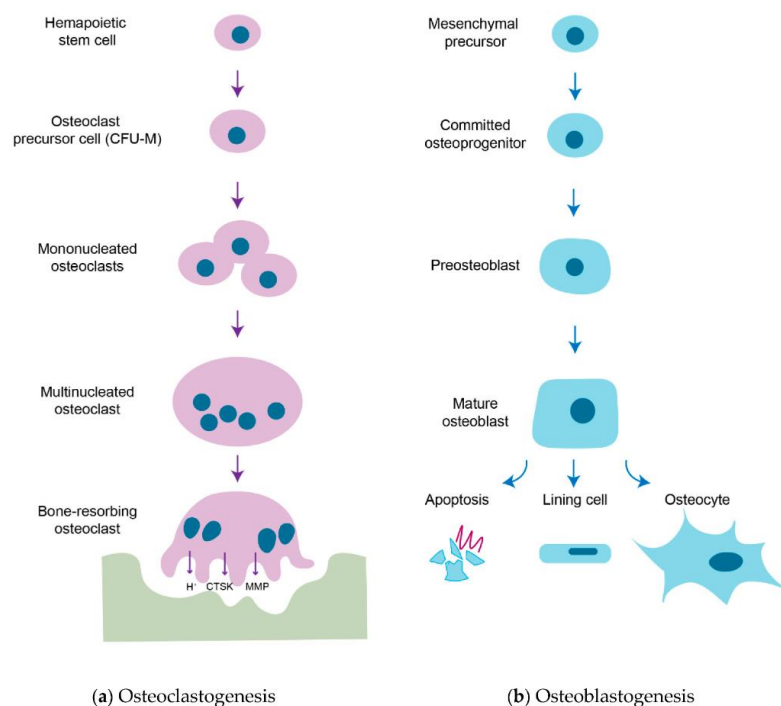


Imagen 5.1. Etapas en la generación de OC y OB activos.

5.2 Análisis por medio de elementos finitos

En este estudio se ha trabajado con propiedades globales al sistema, tanto para tensiones como para deformaciones. Incluso para los casos en los que se han calculado a nivel local, siempre ha sido en el entorno comprendido por varias parcelas.

De cara a investigaciones posteriores sería interesante complementar estos modelos con otros de elementos finitos, los cuales permitirían calcular las tensiones y deformaciones en cada punto. Al mismo tiempo, el control de la distribución de los puntos en la superficie a estudiar permitiría trabajar con superficies específicas e incluso distinguir entre distintos tipos de huesos para ajustarse mejor a sus propiedades. Este procedimiento aportaría resultados más precisos y próximos a la realidad, aunque la complejidad de los modelos aumentaría considerablemente.

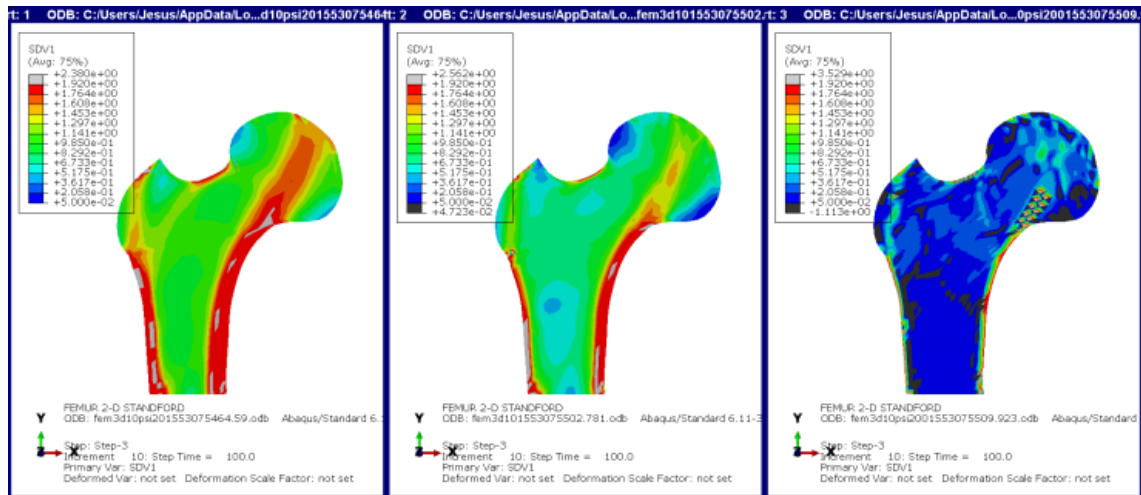


Imagen 5.2. Distribución de densidad en la cabeza del fémur estudiada mediante elementos finitos. Tomada de [24].

REFERENCIAS

- [1] «fisioonline,» [En línea]. Available: <https://www.fisioterapia-online.com/glosario/hueso-cortical>. [Último acceso: 09 07 2021].
- [2] «fisioonline,» [En línea]. Available: <https://www.fisioterapia-online.com/glosario/hueso-esponjoso>. [Último acceso: 09 07 2022].
- [3] «Curiosoando,» 18 02 2020. [En línea]. Available: <https://curiosoando.com/tejido-oseo-compacto-y-esponjoso#&gid=1&pid=1>. [Último acceso: 09 07 2022].
- [4] «Anatomy & Physiology,» 11 07 2014. [En línea]. Available: <https://anatomyandphysiology.com/function-and-classification-of-bones/>. [Último acceso: 09 07 2022].
- [5] «Embryology,» 08 07 2022. [En línea]. Available: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Bone_Histology. [Último acceso: 09 07 2022].
- [6] «Divulgades,» 03 08 2014. [En línea]. Available: <http://www.divulgades.es/cerveza-para-regenerar-huesos/osteoblastos/#gallery>. [Último acceso: 09 07 2022].
- [7] «fisioonline,» [En línea]. Available: <https://www.fisioterapia-online.com/glosario/remodelacion-osea>. [Último acceso: 09 07 2022].
- [8] H. Frost, *Bone Remodelling and its Relationship to Metabolic Diseases*, Springfield IL.: Charles C. Thomas, 1973.
- [9] A. Parfitt y R. R. Recker, «The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data,» de *Bone Histomorphometry Techniques and Interpretation*, Boca Raton, FL, USA, CRC Press, 1983, pp. 143-223.
- [10] H. Frost, «The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effect of mechanical and non-mechanical agents,» *Bone Mineral*, nº 2, pp. 73-85, 1987.
- [11] «ResearchGate,» [En línea]. Available: https://www.researchgate.net/figure/Frosts-Mechanostat-Theory-Adaptation-of-bone-to-mechanical-stimuli_fig1_27529980. [Último acceso: 09 07 2022].
- [12] C. Turner, «Toward a mathematical description of bone biology: The principle of cellular,» *Calcified Tissue Int.*, nº 65, pp. 466-471, 1999.
- [13] P. Pivonka, J. Zimak, D. W. Smith, B. S. Gardiner, C. R. Dunstan, N. A. Sims, T. J. Martin y G. R. Mundy, «Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study,» *Elsevier*, 2008.
- [14] J. Neyro Bilbao, A. Cano Sánchez y S. Palacios Gil-Antuñano, «Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG,» *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, vol. 3, nº 2, pp. 105-112, 2011.

- [15] J. M. García-Aznar, T. Rueberg y M. Doblare, «A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU-activity,» *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, vol. IV, pp. 147-167, 2005.
- [16] A. Meléndez, «Bookdown,» [En línea]. Available: <https://bookdown.org/jamelende/LibroMobaBookDown/construyendo-modelos-basados-en-agentes.html>. [Último acceso: 09 07 2022].
- [17] N. R. Jennings y M. Wooldridge, «Intelligent Agents: Theory and Practice,» *The Knowledge Engineering Review*, vol. X, nº 2, pp. 115-152, 1994.
- [18] A. Quezada y E. Canessa, «Modelado basado en agentes: una herramienta para,» *Avances en Psicología Latinoamericana*, vol. XXVIII, nº 2, pp. 226-238, 2010.
- [19] «NetLogo Home Page,» 09 2018. [En línea]. Available: <https://ccl.northwestern.edu/netlogo/resources/Que%20es%20NetLogo.pdf>. [Último acceso: 09 07 2022].
- [20] «Fernando Sancho Caparrini,» 10 10 2019. [En línea]. Available: <http://www.cs.us.es/~fsancho/?e=179>. [Último acceso: 09 07 2022].
- [21] K. Reisman, «Thinking Like a Wolf, a Sheep, or a Firefly: Learning Biology Through Constructing,» *Cognition and Instruction*, vol. XXIV, nº 2, pp. 171-209, 2006.
- [22] Lamiot, «Milliers fourrures vendues en environ 90 ans odum 1953,» [En línea]. Available: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=45036611>.
- [23] P. Gil Gracia, Modelado de la remodelación ósea mediante modelos basados en agentes., Sevilla: Departamento de Ingeniería Mecánica y Fabricación. Escuela Técnica Superior de Ingeniería., 2021.
- [24] «La Factoría de Tesla,» 21 05 2019. [En línea]. Available: <https://lafactoriadetesla.wordpress.com/2019/05/21/simulacion-por-elementos-finitos-en-abacus-de-la-remodelacion-osea-y-criterios-de-fractura/>. [Último acceso: 09 07 2022].

ANEXO

En este anexo se recogen los códigos de NetLogo de todos los modelos desarrollados en el capítulo 4.

Modelo A

globals [

sigma

sigmat

fbm

fbmt

fbm-inicial

fbm-patch-min

par-negras

par-verdes

parcelas-verdes

parcelas-verdes-real

EE

psi

psit

psitL

psitU

]

breed [osteoclastos osteoclasto]

breed [osteoblastos osteoblasto]

turtles-own [

energiaLOC

energiaLOB

energiaOC

energiaOB

]

patches-own [

fbm-patch

sigmat-patch

```
]

to setup
  clear-all
  set fbm-inicial fbm1-inicial
  set fbm-patch-min 3
  set parcelas-verdes ((fbm-inicial * (count patches)) / 100)
  setup-patches
  setup-turtles
  set sigma sigma-inicial
  set psitL psitL-inicial / 100
  set psitU psitU-inicial / 100
  set parcelas-verdes-real count patches with [pcolor = green]
  reset-ticks
end

to setup-patches
  ask n-of parcelas-verdes patches [set pcolor green]
  ask patches[
    set fbm-patch 0
    set sigmat-patch 0
    set fbm-patch-min 3
  ]
end

to setup-turtles
  create-osteoclastos numero-inicial-osteoclastos [
    set shape "square"
    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
    set energiaLOC energLOC-inicial
    ;set energiaUOC energUOC-inicial
    ;set sigmaLOC sigmaLOC-inicial
    ;set sigmaUOC sigmaUOC-inicial
    setxy random-xcor random-ycor
  ]
  create-osteoblastos numero-inicial-osteoblastos [
    set shape "circle"
```

```

set color blue
set energiaOB energiaOB-inicial
set energiaLOB energLOB-inicial
;set energiaUOB energUOB-inicial
;set sigmaLOB sigmaLOB-inicial
;set sigmaUOB sigmaUOB-inicial
setxy random-xcor random-ycor
]
end

to go
mover-celulas
interaccion-hueso
nuevas-celulas
morir-celulas
energia-variacion
fraccion-vol-patch
tick
end

to fraccion-vol-patch
ask patches [
set par-verdes count patches with [pcolor = green]
set par-negras count patches with [pcolor = black]
set fbm-patch (((count patches in-radius 2 with [pcolor = green]) / (count patches in-radius 2)) * 100)
if fbm-patch < fbm-patch-min [set fbm-patch fbm-patch-min]
set sigmat-patch (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
set fbm (((count patches with [pcolor = green]) / (count patches)) * 100)
set sigmat (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
set EE (31751 * (fbm / 100) ^ 2.58)
set psit ((0.5 * sigma ^ 2) / EE) * (fbm / 100) ^ -2.58
]
end

to mover-celulas
ask osteoclastos [
rt random 360
lt random 50

```



```
fd 1
  set energiaOC (energiaOC - 1) ; Gasto de energía por moverse
]
ask osteoblastos [
  rt random 360
  lt random 360
  fd 1
  set energiaOB (energiaOB - 1) ; Gasto de energía por moverse
]
end

to interaccion-hueso
  ask osteoclastos [if pcolor = green [set pcolor black set energiaOC (energiaOC - 2) ]]
  ask osteoblastos [if pcolor = black [set pcolor green set energiaOB (energiaOB - 2) ]]
end

to energia-variacion
  ask osteoclastos [
    set energiaOC (energiaOC - 1) ; Gasto de energía "por vivir"
    if psit < psitL [set energiaOC (energiaOC + 2)] ; Incremento energía por desuso
    if psit > psitU [set energiaOC (energiaOC - 1)]
  ]
  ask osteoblastos [
    set energiaOB (energiaOB - 1) ; Gasto de energía "por vivir"
    if psit > psitU [set energiaOB (energiaOB + 2)] ; Incremento energía por sobrecarga
    if psit < psitL [set energiaOB (energiaOB - 1)]
  ]
end

to nuevas-celulas
  if psit < psitL [create-osteoclastos nuevas-OC
  [
    set shape "square"
    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
    set energiaLOC energLOC-inicial
    rt random 360
    lt random 360
```

```

    fd 1
    setxy random-xcor random-ycor
  ]
]

if psit > psitU [create-osteoblastos nuevas-OB
[
  set shape "circle"
  set color blue
  set energiaOB energiaOB-inicial
  set energiaLOB energLOB-inicial
  rt random 360
  lt random 360
  fd 1
  setxy random-xcor random-ycor
]
]

end

to morir-celulas
  ask osteoclastos [if energiaOC < energiaLOC [die]]
  ask osteoblastos [if energiaOB < energiaLOB [die]]
end

```

Modelo B

```

globals [
  fbm
  fbm-inicial
  sigma
  sigmat
  parcelas-verdes
  sigmaLOC
  sigmaUOC
  sigmaLOB
  sigmaUOB
]

```

```
breed [osteoclastos osteoclasto]
```

```
breed [osteoblastos osteoblasto]
```

```
turtles-own [
```

```
  energiaLOC
```

```
  energiaUOC
```

```
  energiaOC
```

```
  energiaLOB
```

```
  energiaUOB
```

```
  energiaOB
```

```
]
```

```
to setup
```

```
  clear-all
```

```
  set fbm-inicial fbm1-inicial
```

```
  set parcelas-verdes ((fbm-inicial * (count patches)) / 100)
```

```
  setup-patches
```

```
  setup-turtles
```

```
  set sigma sigma-inicial
```

```
  reset-ticks
```

```
end
```

```
to setup-patches
```

```
  ask n-of parcelas-verdes patches [set pcolor green]
```

```
end
```

```
to setup-turtles
```

```
  create-osteoclastos numero-inicial-osteoclastos [
```

```
    set shape "square"
```

```
    set color red
```

```
    set energiaOC energOC-inicial
```

```
    set energiaLOC energLOC-inicial
```

```
    set energiaUOC energUOC-inicial
```

```
    set sigmaLOC sigmaLOC-inicial
```

```
    set sigmaUOC sigmaUOC-inicial
```

```
    setxy int random-xcor int random-ycor
```

```

]
create-osteoblastos numero-inicial-osteoblastos [
  set shape "circle"
  set color blue
  set energiaOB energOB-inicial
  set energiaLOB energLOB-inicial
  set energiaUOB energUOB-inicial
  set sigmaLOB sigmaLOB-inicial
  set sigmaUOB sigmaUOB-inicial
  setxy int random-xcor int random-ycor
]

end

to go
  mover-celulas
  interaccion-hueso
  frac-vol
  energia-variacion
  nuevas-celulas
  morir-celulas
  tick
end

to mover-celulas
  ask osteoclastos [

    move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoclastos-here ]
    if pcolor = green [
      set energiaOC (energiaOC - 2)
    ]

  ]

  ask osteoblastos [

    move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoblastos-here ]
    if pcolor = black [
      set energiaOB (energiaOB - 2)
    ]

  ]

```

```
]

end

to interaccion-hueso
  ask osteoclastos [if pcolor = green [set pcolor black set energiaOC (energiaOC - 2)]]
  ask osteoblastos [if pcolor = black [set pcolor green set energiaOB (energiaOB - 2)]]
end

to frac-vol
  set fbm (((count patches with [pcolor = green]) / (count patches)) * 100)
  set sigmat (sigma / (fbm / 100) ^ 2)
end

to energia-variacion
  ask osteoclastos [
    if sigmat < sigmaLOC [set energiaOC (energiaOC + 2)]
    if sigmat > sigmaUOC [set energiaOC (energiaOC - 1)]
    set energiaOC (energiaOC - 1)
  ]
  ask osteoblastos [
    if sigmat > sigmaLOB [set energiaOB (energiaOB + 2)]
    if sigmat < sigmaUOB [set energiaOB (energiaOB - 1)]
    set energiaOB (energiaOB - 1)
  ]
end

to nuevas-celulas
  if sigmat < sigmaLOC [ create-osteoclastos nuevas-OC
    [ set shape "square"
      set color red
      set energiaOC energOC-inicial
      set energiaLOC energLOC-inicial
      set energiaUOC energUOC-inicial
      set sigmaLOC sigmaLOC-inicial
      set sigmaUOC sigmaUOC-inicial
      setxy int random-xcor int random-ycor
    ]
  ]
```

```

]
if sigmat > sigmaUOB [create-osteoblastos nuevas-OB
[ set shape "circle"
  set color blue
  set energiaOB energOB-inicial
  set energiaLOB energLOB-inicial
  set energiaUOB energUOB-inicial
  set sigmaLOB sigmaLOB-inicial
  set sigmaUOB sigmaUOB-inicial
  setxy int random-xcor int random-ycor
]
]
end

```

```

to morir-celulas
  ask osteoclastos [if energiaOC < energiaLOC [die]]
  ask osteoblastos [if energiaOB < energiaLOB [die]]
end

```

Modelo AB

```

globals [
  sigma
  sigmat
  fbm
  fbmt
  fbm-inicial
  fbm-patch-min
  par-negras
  par-verdes
  parcelas-verdes
  parcelas-verdes-real
  EE
  psi
  psit
  psitL
  psitU
]

```

```
breed [osteoclastos osteoclasto]
```

```
breed [osteoblastos osteoblasto]
```

```
turtles-own [  
  energiaLOC  
  energiaLOB  
  energiaOC  
  energiaOB  
]
```

```
patches-own [  
  fbm-patch  
  sigmat-patch  
]
```

```
to setup  
  clear-all  
  set fbm-inicial 62.5  
  set fbm-patch-min 3  
  set parcelas-verdes ((fbm-inicial * (count patches)) / 100)  
  setup-patches  
  setup-turtles  
  set sigma sigma-inicial  
  set psitL psitL-inicial / 100  
  set psitU psitU-inicial / 100  
  set parcelas-verdes-real count patches with [pcolor = green]  
  reset-ticks  
end
```

```
to setup-patches  
  ask n-of parcelas-verdes patches [set pcolor green]  
  ask patches [  
    set fbm-patch 0  
    set sigmat-patch 0  
    set fbm-patch-min 3  
  ]  
end
```

```

to setup-turtles
  create-osteoclastos numero-inicial-osteoclastos [
    set shape "square"
    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
    set energiaLOC energLOC-inicial
    setxy int random-xcor int random-ycor
  ]
  create-osteoblastos numero-inicial-osteoblastos [
    set shape "circle"
    set color blue
    set energiaOB energiaOB-inicial
    set energiaLOB energLOB-inicial
    setxy int random-xcor int random-ycor
  ]
end

to go
  mover-celulas
  interaccion-hueso
  nuevas-celulas
  morir-celulas
  energia-variacion
  fraccion-vol-patch
  tick
end

to fraccion-vol-patch
  ask patches [
    set par-verdes count patches with [pcolor = green]
    set par-negras count patches with [pcolor = black]
    set fbm-patch (((count patches in-radius 2 with [pcolor = green]) / (count patches in-radius 2)) * 100)
    if fbm-patch < fbm-patch-min [set fbm-patch fbm-patch-min]
    set sigmat-patch (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
    set fbm (((count patches with [pcolor = green]) / (count patches)) * 100)
    set sigmat (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
    set EE (31751 * (fbm / 100) ^ 2.58)
  ]
end

```



```
set psit ((0.5 * sigma ^ 2) / EE) * (fbm / 100) ^ -2.58
]
end

to mover-celulas
ask osteoclastos [

    move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoclastos-here ]
    if pcolor = green [
        set energiaOC (energiaOC - 2)
    ]

]

ask osteoblastos [
    move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoblastos-here ]
    if pcolor = black [
        set energiaOB (energiaOB - 2)
    ]
]
end

to interaccion-hueso
ask osteoclastos [if pcolor = green [set pcolor black set energiaOC (energiaOC - 2) ]]
ask osteoblastos [if pcolor = black [set pcolor green set energiaOB (energiaOB - 2) ]]
end

to energia-variacion
ask osteoclastos [
    set energiaOC (energiaOC - 1)
    if psit < psitL [set energiaOC (energiaOC + 1)]
    if psit > psitU [set energiaOC (energiaOC - 1)]
]
ask osteoblastos [
    set energiaOB (energiaOB - 1)
    if psit > psitU [set energiaOB (energiaOB + 1)]
    if psit < psitL [set energiaOB (energiaOB - 1)]
]
end
```

```
to nuevas-celulas
  if psit < psitL [create-osteoclastos nuevas-OC
    [
      set shape "square"
      set color red
      set energiaOC energiaOC-inicial
      set energiaLOC energLOC-inicial
      rt random 360
      lt random 360
      fd 1
      setxy int random-xcor int random-ycor
    ]
  ]

  if psit > psitU [create-osteoblastos nuevas-OB
    [
      set shape "circle"
      set color blue
      set energiaOB energiaOB-inicial
      set energiaLOB energLOB-inicial
      rt random 360
      lt random 360
      fd 1
      setxy int random-xcor int random-ycor
    ]
  ]

end

to morir-celulas
  ask osteoclastos [if energiaOC < energiaLOC [die]]
  ask osteoblastos [if energiaOB < energiaLOB [die]]
end
```

Modelo C

```
globals [  
  sigma  
  sigmat  
  fbm  
  fbmt  
  fbm-inicial  
  fbm-patch-min  
  par-negras  
  par-verdes  
  parcelas-verdes  
  parcelas-verdes-real  
  EE  
  psi  
  psit  
  psitL  
  psitU  
]
```

```
breed [osteoclastos osteoclasto]  
breed [osteoblastos osteoblasto]  
breed [tgfB tgfBs]
```

```
turtles-own [  
  energiaLOC  
  energiaLOB  
  energiaOC  
  energiaOB  
  energiatgfB  
]
```

```
patches-own [  
  fbm-patch  
  sigmat-patch  
]
```

```

to setup
  clear-all
  set fbm-inicial fbm1-inicial
  set fbm-patch-min 3
  set parcelas-verdes ((fbm-inicial * (count patches)) / 100)
  setup-patches
  setup-turtles
  set sigma sigma-inicial
  set psitL psitL-inicial / 100
  set psitU psitU-inicial / 100
  set parcelas-verdes-real count patches with [pcolor = green]
  reset-ticks
end

```

```

to setup-patches
  ask n-of parcelas-verdes patches [set pcolor green]
  ask patches[
    set fbm-patch 0
    set sigmat-patch 0
    set fbm-patch-min 3
  ]
end

```

```

to setup-turtles
  create-osteoclastos numero-inicial-osteoclastos [
    set shape "square"
    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
    set energiaLOC energLOC-inicial
    setxy int random-xcor int random-ycor
  ]
  create-osteoblastos numero-inicial-osteoblastos [
    set shape "circle"
    set color blue
    set energiaOB energiaOB-inicial
    set energiaLOB energLOB-inicial
    setxy int random-xcor int random-ycor
  ]
end

```

```
end
```

```
to go
```

```
  mover-celulas
```

```
  interaccion-tgfB
```

```
  interaccion-hueso
```

```
  nuevas-celulas
```

```
  morir-celulas
```

```
  energia-variacion
```

```
  fraccion-vol-patch
```

```
  tick
```

```
end
```

```
to interaccion-tgfB
```

```
  ask tgfB [ if any? osteoclastos-here [ask osteoclastos-here [die] ask tgfB-here [die] ]]
```

```
  ask tgfB [ if any? osteoblastos-here [ask osteoblastos-here [hatch 1 [set color cyan]] ask tgfB-here [die]]]
```

```
end
```

```
to fraccion-vol-patch
```

```
  ask patches [
```

```
    set par-verdes count patches with [pcolor = green]
```

```
    set par-negras count patches with [pcolor = black]
```

```
    set fbm-patch (((count patches in-radius 2 with [pcolor = green]) / (count patches in-radius 2)) * 100)
```

```
    if fbm-patch < fbm-patch-min [set fbm-patch fbm-patch-min]
```

```
    set sigmat-patch (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
```

```
    set fbm (((count patches with [pcolor = green]) / (count patches)) * 100)
```

```
    set sigmat (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
```

```
    set EE (31751 * (fbm / 100) ^ 2.58)
```

```
    set psit ((0.5 * sigma ^ 2) / EE) * (fbm / 100) ^ -2.58
```

```
  ]
```

```
end
```

```
to mover-celulas
```

```
  ask osteoclastos [
```

```
    move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoclastos-here ]
```

```
    if pcolor = green [
```

```
      set energiaOC (energiaOC - 2)
```

```

]

]
ask osteoblastos [
  move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoblastos-here ]
  if pcolor = black [
    set energiaOB (energiaOB - 2)
  ]
]
]
end

to interaccion-hueso
  ask osteoclastos [if pcolor = green [set pcolor black set energiaOC (energiaOC - 2)
    ask patch-here [sprout-tgfB 1 [
      set shape "square"
      set color white
      set size 0.5
      set energiatgfB energiatgfB-inicial
    ]]
  ]
]
ask osteoblastos [if pcolor = black [set pcolor green set energiaOB (energiaOB - 2) ]]
end

to energia-variacion
  ask osteoclastos [
    set energiaOC (energiaOC - 1) ; Gasto de energía "por vivir"
    if psit < psitL [set energiaOC (energiaOC + 1)] ; Incremento energía por desuso
    if psit > psitU [set energiaOC (energiaOC - 1)]
  ]
  ask osteoblastos [
    set energiaOB (energiaOB - 1) ; Gasto de energía "por vivir"
    if psit > psitU [set energiaOB (energiaOB + 1)] ; Incremento energía por sobrecarga
    if psit < psitL [set energiaOB (energiaOB - 1)]
  ]
  ask tgfB [
    set energiatgfB (energiatgfB - 1)
  ]

```

```
]
end

to nuevas-celulas
  if psit < psitL [create-osteoclastos nuevas-OC
    [
      set shape "square"
      set color red
      set energiaOC energiaOC-inicial
      set energiaLOC energLOC-inicial
      rt random 360
      lt random 360
      fd 1
      setxy int random-xcor int random-ycor
    ]
  ]

  if psit > psitU [create-osteoblastos nuevas-OB
    [
      set shape "circle"
      set color blue
      set energiaOB energiaOB-inicial
      set energiaLOB energLOB-inicial
      rt random 360
      lt random 360
      fd 1
      setxy int random-xcor int random-ycor
    ]
  ]

end

to morir-celulas
  ask osteoclastos [if energiaOC < energiaLOC [die]]
  ask osteoblastos [if energiaOB < energiaLOB [die]]
  ask tgfB [if energiategfB = 0 [die]]
```

end

Modelo D

```
globals [  
  sigma  
  sigmat  
  fbm  
  fbmt  
  fbm-inicial  
  fbm-patch-min  
  par-negras  
  par-verdes  
  par-verdes-1  
  par-verdes-2  
  par-verdes-3  
  par-verdes-4  
  par-verdes-5  
  parcelas-verdes  
  parcelas-verdes-real  
  EE  
  psi  
  psit  
  psitL  
  psitU  
  daño-glob  
]
```

breed [osteoclastos osteoclasto]

breed [osteoblastos osteoblasto]

```
turtles-own [  
  energiaLOC  
  energiaLOB  
  energiaOC  
  energiaOB  
]
```



```
patches-own [  
  fbm-patch  
  sigmat-patch  
  daño  
  veldañó  
  par-neg  
]  
  
to setup  
  clear-all  
  set fbm-inicial fbm1-inicial  
  set fbm-patch-min 3  
  set parcelas-verdes ((fbm-inicial * (count patches)) / 100)  
  setup-patches  
  setup-turtles  
  set sigma sigma-inicial  
  set psitL psitL-inicial / 100  
  set psitU psitU-inicial / 100  
  set parcelas-verdes-real count patches with [pcolor = green]  
  reset-ticks  
end  
  
to setup-patches  
  ask n-of parcelas-verdes patches [  
    set pcolor green  
    set daño (1 + random(79))  
    if daño <= 20 [set pcolor green + 2]  
    if 21 < daño and daño <= 40 [set pcolor green + 1]  
    if 41 < daño and daño <= 60 [set pcolor green]  
    if 61 < daño and daño <= 80 [set pcolor green - 1]  
  ]  
  ask patches[  
    set fbm-patch 0  
    set sigmat-patch 0  
    set fbm-patch-min 3  
  ]  
end
```

```

to setup-turtles
  create-osteoclastos numero-inicial-osteoclastos [
    set shape "square"
    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
    set energiaLOC energLOC-inicial
    setxy int random-xcor int random-ycor
  ]
  create-osteoblastos numero-inicial-osteoblastos [
    set shape "circle"
    set color blue
    set energiaOB energiaOB-inicial
    set energiaLOB energLOB-inicial
    setxy int random-xcor int random-ycor
  ]
end

to go
  mover-celulas
  res-daño
  interaccion-hueso
  nuevas-celulas
  morir-celulas
  energia-variacion
  fraccion-vol-patch
  var-daño
  tick
end

to fraccion-vol-patch
  ask patches [
    set par-verdes-1 count patches with [pcolor = green + 2]
    set par-verdes-2 count patches with [pcolor = green + 1]
    set par-verdes-3 count patches with [pcolor = green]
    set par-verdes-4 count patches with [pcolor = green - 1]
    set par-verdes-5 count patches with [pcolor = green - 2]
    set par-verdes (par-verdes-1 + par-verdes-2 + par-verdes-3 + par-verdes-4 + par-verdes-5)
    set par-negras count patches with [pcolor = black]
  ]
end

```

```

set par-neg count patches in-radius 3 with [pcolor = black]
set fbm-patch (((count patches in-radius 3 - par-neg) / (count patches in-radius 3)) * 100)
if fbm-patch < fbm-patch-min [set fbm-patch fbm-patch-min]
set sigmat-patch (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
set fbm (((par-verdes) / (count patches)) * 100)
set sigmat (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
]
set daño-glob ((sum [daño] of patches / (count patches)))
set EE (31751 * (fbm / 100) ^ 2.58)
set EE (EE * (1 - (daño-glob / 100)))
set psit ((0.5 * sigma ^ 2) / EE) * (fbm / 100) ^ -2.58
end

to var-daño
ask patches with [pcolor != black] [
set veldaño (fbm-patch) ^ -1
set daño (daño + veldaño)
if daño <= 20 [set pcolor green + 2]
if 21 < daño and daño <= 40 [set pcolor green + 1]
if 41 < daño and daño <= 60 [set pcolor green]
if 61 < daño and daño <= 80 [set pcolor green - 1]
if 81 < daño and daño <= 100 [set pcolor green - 2]

]
end

to mover-celulas
ask osteoclastos [

move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoclastos-here ]
if pcolor = green or pcolor = (green + 1) or pcolor = (green + 2) or pcolor = (green - 1) or pcolor = (green -
2)[
set energiaOC (energiaOC - 2)
]

]
ask osteoblastos [
move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoblastos-here ]

```

```

    if pcolor = black [
      set energiaOB (energiaOB - 2)
    ]
  ]
end

to interaccion-hueso
  ask osteoclastos [if pcolor = green or pcolor = (green + 1) or pcolor = (green + 2) or pcolor = (green - 1) or
pcolor = (green - 2) [set pcolor black set energiaOC (energiaOC - 2)
  ask patch-here [set daño 0]]]
  ask osteoblastos [if pcolor = black [set pcolor (green + 2) set energiaOB (energiaOB - 2) ask patch-here [set
daño 0]]]
end

to energia-variacion
  ask osteoclastos [
    set energiaOC (energiaOC - 1)
    if psit < psitL [set energiaOC (energiaOC + 1)]
    if psit > psitU [set energiaOC (energiaOC - 1)]
  ]
  ask osteoblastos [
    set energiaOB (energiaOB - 1)
    if psit > psitU [set energiaOB (energiaOB + 1)]
    if psit < psitL [set energiaOB (energiaOB - 1)]
  ]
end

to nuevas-celulas
  if psit < psitL [create-osteoclastos nuevas-OC
  [
    set shape "square"
    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
    set energiaLOC energLOC-inicial
    rt random 360
    lt random 360
    fd 1
    setxy int random-xcor int random-ycor
  ]
  ]

```

```

]
]

if psit > psitU [create-osteoblastos nuevas-OB
[
  set shape "circle"
  set color blue
  set energiaOB energiaOB-inicial
  set energiaLOB energLOB-inicial
  rt random 360
  lt random 360
  fd 1
  setxy int random-xcor int random-ycor
]
]

end

to res-daño
  ask patches [ if daño > lim-daño [sprout-osteoclastos 1[
    set shape "square"
    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
    set energiaLOC energLOC-inicial
    setxy int pxcor int pycor
  ]
]
]

end

to morir-celulas
  ask osteoclastos [if energiaOC < energiaLOC [die]]
  ask osteoblastos [if energiaOB < energiaLOB [die]]
end

```

Modelo ABCD

```

globals [

```

sigma
sigmat
fbm
fbmt
fbm-inicial
fbm-patch-min
par-negras
par-verdes
par-verdes-1
par-verdes-2
par-verdes-3
par-verdes-4
par-verdes-5
parcelas-verdes
parcelas-verdes-real
EE
psi
psit
psitL
psitU
daño-glob
]

breed [osteoclastos osteoclasto]
breed [osteoblastos osteoblasto]
breed [tgfB tgfBs]

turtles-own [
 energiaLOC
 energiaLOB
 energiaOC
 energiaOB
 energiatgfB
]

patches-own [
 fbm-patch
 sigmat-patch

```
daño
veldaño
par-neg
]

to setup
  clear-all
  set fbm-inicial fbm1-inicial
  set fbm-patch-min 3
  set parcelas-verdes ((fbm-inicial * (count patches)) / 100)
  setup-patches
  setup-turtles
  set sigma sigma-inicial
  set psitL psitL-inicial / 100
  set psitU psitU-inicial / 100
  set parcelas-verdes-real count patches with [pcolor = green]
  reset-ticks
end

to setup-patches
  ask n-of parcelas-verdes patches [
    set pcolor green
    set daño (1 + random(79))
    if daño <= 20 [set pcolor green + 2]
    if 21 < daño and daño <= 40 [set pcolor green + 1]
    if 41 < daño and daño <= 60 [set pcolor green]
    if 61 < daño and daño <= 80 [set pcolor green - 1]
  ]
  ask patches[
    set fbm-patch 0
    set sigmat-patch 0
    set fbm-patch-min 3
  ]
end

to setup-turtles
  create-osteoclastos numero-inicial-osteoclastos [
    set shape "square"
```

```

    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
    set energiaLOC energLOC-inicial
    setxy int random-xcor int random-ycor
]
create-osteoblastos numero-inicial-osteoblastos [
    set shape "circle"
    set color blue
    set energiaOB energiaOB-inicial
    set energiaLOB energLOB-inicial
    setxy int random-xcor int random-ycor
]
end

to go
    mover-celulas
    res-daño
    interaccion-tgfB
    interaccion-hueso
    nuevas-celulas
    morir-celulas
    energia-variacion
    fraccion-vol-patch
    var-daño
    tick
end

to fraccion-vol-patch
    ask patches [
        set par-verdes-1 count patches with [pcolor = green + 2]
        set par-verdes-2 count patches with [pcolor = green + 1]
        set par-verdes-3 count patches with [pcolor = green]
        set par-verdes-4 count patches with [pcolor = green - 1]
        set par-verdes-5 count patches with [pcolor = green - 2]
        set par-verdes (par-verdes-1 + par-verdes-2 + par-verdes-3 + par-verdes-4 + par-verdes-5)
        set par-negras count patches with [pcolor = black]
        set par-neg count patches in-radius 3 with [pcolor = black]
        set fbm-patch (((count patches in-radius 3 - par-neg) / (count patches in-radius 3)) * 100)
    ]
end

```



```

if fbm-patch < fbm-patch-min [set fbm-patch fbm-patch-min]
set sigmat-patch (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
set fbm (((par-verdes) / (count patches)) * 100)
set sigmat (sigma / (fbm-patch / 100) ^ 2)
]
set daño-glob ((sum [daño] of patches / (count patches)))
set EE (31751 * (fbm / 100) ^ 2.58)
set EE (EE * (1 - (daño-glob / 100)))
set psit ((0.5 * sigma ^ 2) / EE) * (fbm / 100) ^ -2.58
end

to interaccion-tgfB
ask tgfb [ if any? osteoclastos-here [ask osteoclastos-here [die] ask tgfb-here [die] ]]
ask tgfb [ if any? osteoblastos-here [ask osteoblastos-here [hatch 1 [set color cyan]] ask tgfb-here [die]]]
end

to var-daño
ask patches with [pcolor != black] [
set veldaño (fbm-patch) ^ -1
set daño (daño + veldaño)
if daño <= 20 [set pcolor green + 2]
if 21 < daño and daño <= 40 [set pcolor green + 1]
if 41 < daño and daño <= 60 [set pcolor green]
if 61 < daño and daño <= 80 [set pcolor green - 1]
if 81 < daño and daño <= 100 [set pcolor green - 2]

]
end

to mover-celulas
ask osteoclastos [

move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoclastos-here ]
if pcolor = green or pcolor = (green + 1) or pcolor = (green + 2) or pcolor = (green - 1) or pcolor = (green -
2)[
set energiaOC (energiaOC - 2)
]

```

```

]
ask osteoblastos [
  move-to one-of patches in-radius 1 with [ not any? osteoblastos-here ]
  if pcolor = black [
    set energiaOB (energiaOB - 2)
  ]
]
end

to interaccion-hueso
  ask osteoclastos [if pcolor = green or pcolor = (green + 1) or pcolor = (green + 2) or pcolor = (green - 1) or
  pcolor = (green - 2) [set pcolor black set energiaOC (energiaOC - 2)
  ask patch-here [
    set daño 0
    sprout-tgfB 1 [
      set shape "square"
      set color white
      set size 0.5
      set energiatgfB energiatgfB-inicial
    ]
  ]
]
  ask osteoblastos [if pcolor = black [set pcolor (green + 2) set energiaOB (energiaOB - 2) ask patch-here [set
  daño 0]]]
end

to energia-variacion
  ask osteoclastos [
    set energiaOC (energiaOC - 1)
    if psit < psitL [set energiaOC (energiaOC + 1)]
    if psit > psitU [set energiaOC (energiaOC - 1)]
  ]
  ask osteoblastos [
    set energiaOB (energiaOB - 1)
    if psit > psitU [set energiaOB (energiaOB + 1)]
    if psit < psitL [set energiaOB (energiaOB - 1)]
  ]
  ask tgfB [

```

```
    set energiatgfB (energiatgfB - 1)
  ]
end

to nuevas-celulas
  if psit < psitL [create-osteoclastos nuevas-OC
    [
      set shape "square"
      set color red
      set energiaOC energiaOC-inicial
      set energiaLOC energLOC-inicial
      rt random 360
      lt random 360
      fd 1
      setxy int random-xcor int random-ycor
    ]
  ]

  if psit > psitU [create-osteoblastos nuevas-OB
    [
      set shape "circle"
      set color blue
      set energiaOB energiaOB-inicial
      set energiaLOB energLOB-inicial
      rt random 360
      lt random 360
      fd 1
      setxy int random-xcor int random-ycor
    ]
  ]

end

to res-daño
  ask patches [ if daño > lim-daño [sprout-osteoclastos nuevas-OC-daño[
    set shape "square"
    set color red
    set energiaOC energiaOC-inicial
```

```
    set energiaLOC energLOC-inicial
    setxy int pxcor int pycor
  ]
]
]
end
```

```
to morir-celulas
  ask osteoclastos [if energiaOC < energiaLOC [die]]
  ask osteoblastos [if energiaOB < energiaLOB [die]]
  ask tgfB [if energiategfB = 0 [die]]
end
```