

Trabajo Fin de Máster

Máster en Ingeniería Industrial

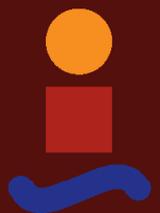
Activación discreta de BMUs en modelos de remodelación ósea interna

Autor: Elena Ramírez Solano

Tutor: Javier Martínez Reina

**Departamento de Mecánica Escuela Técnica
Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla**

Sevilla, 2017



Trabajo de Fin de Máster
Máster en Ingeniería Industrial

Activación discreta de BMUs en modelos de remodelación ósea interna

Autor:

Elena Ramírez Solano

Tutor:

Javier Martínez Reina

Profesor Contratado Doctor

Departamento de Mecánica
Escuela Técnica Superior de Ingeniería
Universidad de Sevilla
Sevilla, 2017

INDICE

| | |
|---|-----------|
| INDICE | 5 |
| 1 Introducción | 7 |
| 2 Biología ósea | 9 |
| 2.1. INTRODUCCIÓN | 9 |
| 2.2. COMPOSICIÓN DEL HUESO | 9 |
| 2.2.1. Matriz ósea | 9 |
| 2.2.2. Células óseas | 12 |
| 2.3. TIPOS DE TEJIDO | 13 |
| 2.3.1. Cortical y trabecular | 13 |
| 2.3.2. Lamelar y fibroso | 15 |
| 2.4. ESTRUCTURA DEL HUESO | 16 |
| 2.5. REMODELACIÓN ÓSEA | 18 |
| 2.5.1. Remodelación ósea externa | 18 |
| 2.5.2. Remodelación ósea interna | 19 |
| 2.6. PROPIEDADES MECÁNICAS | 23 |
| 3 Modelos de remodelación ósea interna | 27 |
| 3.1 INTRODUCCIÓN | 27 |
| 3.2 MODELOS FENOMENOLÓGICOS ISÓTROPO DE STANFORD | 27 |
| 3.3 MODELO MECANOBIOLOGICO ISÓTROPO DE REMODELACIÓN ÓSEA BASADO EN LA ACTIVIDAD DE LAS BMUS | 32 |
| 3.3.1 Introducción | 32 |
| 3.3.2 Descripción matemática de la actividad de las BMUs | 34 |
| 3.3.3 Crecimiento el daño | 40 |
| 3.3.4 Activación de BMUs | 42 |
| 3.3.5 Reabsorción y formación ósea | 45 |
| 3.3.6 Proceso de mineralización | 46 |
| 3.3.7 Degradación de las propiedades a fatiga con el contenido de mineral | 49 |
| 3.4 MODELO MECANOBIOLOGICO ANISÓTROPO DE REMODELACIÓN ÓSEA CON TRATAMIENTO DIFUSIVO DE LAS BMUS | 51 |
| 3.4.1 Introducción | 51 |

| | | |
|----------|--|------------|
| 3.4.2 | Variables básicas del modelo | 51 |
| 3.4.3 | Actividad de las osteonas. Variación del tensor MIL en el hueso cortical | 56 |
| 3.4.4 | Balance local direccional de hueso | 60 |
| 3.4.5 | Evolución del daño en el caso anisótropo | 62 |
| 3.4.6 | Avance de las BMUs | 63 |
| | Reparto de la actividad de las BMUs | 67 |
| 3.4.7 | Propiedades elásticas del hueso | 68 |
| 4 | Modificación del modelo mecanobiológico isótropo | 71 |
| 4.1 | INTRODUCCIÓN | 71 |
| 4.2 | MODIFICACIONES PRINCIPALES | 71 |
| | Evolución del daño | 71 |
| | Constantes experimentales | 72 |
| | Cálculo malla MEF | 73 |
| 4.3 | RESULTADOS | 73 |
| 4.3.1 | Daño localizado a tracción | 73 |
| 4.3.2 | Daño aleatorio a tracción | 76 |
| 4.3.3 | Daño homogéneo a flexión | 78 |
| 5 | Modificación del modelo mecanobiológico anisótropo | 81 |
| 5.1 | INTRODUCCIÓN | 81 |
| 5.2 | ACTIVIDAD DISCRETA DE LAS BMUS | 82 |
| 5.3 | DEFINICIÓN DE VARIABLES | 86 |
| 5.3.1 | CANDIDATOS | 86 |
| 5.3.2 | BMUPG | 88 |
| 5.3.3 | SEÑAL1 | 89 |
| 5.4 | CONDICIONES DE ACTIVACIÓN DISCRETA | 89 |
| 5.5 | RESTRICCIONES Y PROBLEMÁTICA DEL MODELO | 92 |
| 5.6 | RESULTADOS | 94 |
| 6 | Conclusiones y desarrollos futuros | 103 |
| 6.1 | CONCLUSIONES | 103 |
| 6.2 | DESARROLLOS FUTUROS | 104 |
| | Referencias | 107 |

1 INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la ingeniería ha ido tomando un papel de gran importancia en muchos ámbitos médicos. Con recursos ingenieriles es cada vez más frecuente dar respuesta a problemas relacionados con la salud y más usual emplear herramientas y planteamientos extraídos de la ingeniería para enfocar u optimizar distintos aspectos y cuestiones de la medicina.

Un ejemplo de lo expuesto anteriormente y tema principal de este proyecto surge de la necesidad de conocer y prever el comportamiento del hueso y de sus propiedades mecánicas en el tiempo. Conocer estas variaciones incrementa de forma considerable las probabilidades de éxito en el diseño y la operación de una prótesis a un ser vivo. Esta prótesis tendrá una u otras características que dependerá de la evolución que vaya a seguir el hueso, evitando con estos conocimientos que este sea dañado.

Para conocer el comportamiento del hueso es importante comprender todos los factores que afectan e influyen en la remodelación ósea interna, proceso mediante el cual el hueso va regenerando las grietas y el daño que surge en él tras estar sometido a diversas cargas o tras un tiempo de desuso. Son varios los modelos matemáticos creados en los últimos tiempos para plasmar este fenómeno. Estos modelos se implementan informáticamente en forma de lo que conocemos como subrutina, que no es más que un código informático que sirve de medio para resolver numéricamente el problema de la evolución del hueso. Una vez resuelto, con los modelos actuales se siguen observando diferencias entre la evolución de las propiedades del hueso que nos dicta la resolución numérica del modelo y aquellas que experimentalmente sabemos que tienen lugar.

El presente proyecto surge como una propuesta de Trabajo de Fin de Máster con el objetivo de aproximar un poco más a la realidad los resultados aportados por los modelos de remodelación ósea interna, eliminando algunas hipótesis establecidas que inicialmente simplificaban los cálculos pero que no representan de manera fiel el comportamiento del hueso, por lo que se distorsionan los resultados obtenidos de los modelos. El objetivo principal de este proyecto es discretizar la acción de las BMUs, el conjunto de células que efectúa el proceso de remodelación ósea. Es decir, si en un punto del hueso se requiere la puesta en marcha de la actividad de estas células esto se realizará por una única BMU y exclusivamente ahí, inhibiendo la posibilidad de que se activen y acudan fracciones de BMU de otras zonas cercanas, como se establecía en modelos previos.

Este proyecto tiene un antecedente claro y es el Trabajo Fin de Grado llamado “Modelo de remodelación ósea interna discreto de BMUs” [64]. El objetivo de este trabajo era el mismo que el citado previamente, discretizar la actividad de las BMUs, pero sobre un modelo de remodelación ósea interna isótropo, es decir, que considera que el comportamiento del hueso es igual en todas las direcciones. En este proyecto, se hicieron grandes avances sobre la materia sin embargo los resultados

obtenidos no fueron del todo representativos respecto a lo que se pretendía obtener, por ello, en este trabajo se ha mejorado la rutina que plasmaba este modelo y depurado los errores de esta pudiendo obtenerse unos resultados más fieles para distintas casuísticas del estado del hueso.

Por otra parte, considerar el hueso isótropo es en sí misma otra hipótesis que aleja algo más los resultados de la realidad que se sucede en el hueso, por ello el principal objeivo de este proyecto se ha ejecutado sobre un modelo de remodelación ósea interna que considera, por una parte que el hueso es anisótropo y su comportamiento varía según la dirección, y que, a diferencia del modelo usado en el TFG [64] las BMUs no son entidades estáticas, si no que a lo largo de su vida van desplazándose hacia zonas que requieran o vayan a requerir reparar su daño. Este modelo, es un modelo mucho más complejo, en el que intervienen numerosas variables y para el cual su programación se caracteriza por tener un nivel de dificultad elevado. Pero tras la ejecución de las modificaciones se obtendrá un modelo mecanobiológico, que considera el hueso anisótropo, el movimiento de las BMUs, y que estas actúan de una manera discretizada, lo cuál se traduce en una versión más representativa que las rutinas que plasmaban esto previamente y por tanto un gran paso respecto a la previsión realista del comportamiento del hueso a largo plazo.

A lo largo de este trabajo se hará en primer lugar (capítulo 2) una introducción a la biología ósea en la que se hablará sobre la composición del hueso y su estructura, los tipos de tejidos, el proceso de remodelación ósea y las propiedades mecánicas del hueso.

A continuación (capítulo 3) se hará un repaso de algunos de los distintos modelos de remodelación ósea interna que se han expuesto a lo largo del tiempo y que han servido de antecedentes y puntos de partida del trabajo actual, pasando por los fenomenológicos, que no tienen en cuenta los procesos biológicos, y por los modelos mecanobiológicos que si tratan de incluir las dependencias de dichos procesos. Se hará especial hincapié en dos de los modelos mecanobiológicos: aquel que considera el hueso como un material isótropo y en el que la actividad de las BMUs está discretizada y aquel que considera el hueso anisótropo y la difusión de las BMUs.

En el capítulo 4 se expondrá y se explicarán con detalle cuales han sido las modificaciones implementadas sobre el Modelo de Remodelación Ósea Interna discreto de BMUs para obtener resultados más certeros, así como se muestran dichos resultados para algunos casos de carga y daño del hueso.

A lo largo del capítulo 5 se desarrollará cómo se ha modificado el modelo de remodelación ósea anisótropo que considera la difusión de las BMUs para discretizar la actividad de estas. Cuáles han sido las condiciones establecidas y las bases de dichas condiciones. Así como las variables que se han creado y las subrutinas de trabajo principales del modelo. Se mostrarán los resultados obtenidos tras las modificaciones y los problemas y limitaciones encontradas en el transcurso de la investigación.

Finalmente, en el capítulo 6 se hará un resumen sobre las conclusiones finales a las que se han llegado. Además, se desglosarán las posibles líneas de trabajo a seguir en un futuro.

2 BIOLOGÍA ÓSEA

2.1. INTRODUCCIÓN

El cuerpo humano está constituido por 206 huesos que forman parte del sistema musculoesquelético. Junto con los músculos y los ligamentos permiten la locomoción del cuerpo.

Las funciones principales de los huesos pueden resumirse en las siguientes:

- a) Estructural: proporcionan estructura y forma al cuerpo, dando soporte y protegiendo los órganos vitales.
- b) Locomotora: con la interacción de huesos, músculos y articulaciones haciendo posible el movimiento.
- c) Reserva de fósforo y calcio y almacén de médula ósea: esta última se encuentra rellenando los poros y es la principal fuente de glóbulos rojos y blancos de nuestro organismo.

Pese a las ideas preconcebidas que podamos tener por su apariencia estática los huesos son componentes muy dinámicos de nuestro cuerpo que están en continuo proceso de desgaste y regeneración. En este capítulo se hablará con detalle de este fenómeno, pasando antes por una breve descripción de las características básicas del tejido óseo: su composición, las células óseas y su función, los distintos tipos de tejido y su estructura. Tras hablar de de esto y del proceso de remodelación ósea se hará un recorrido por las distintas propiedades mecánicas de los huesos y sobre la influencia de algunos parámetros como la cantidad de mineral, la porosidad o la microestructura en ellas.

2.2. COMPOSICIÓN DEL HUESO

El tejido óseo es el tejido conjuntivo que forma los huesos. Es un tejido duro constituido por una matriz extracelular mineralizada conocida como matriz ósea y por las células óseas.

2.2.1. Matriz ósea

La matriz ósea se divide en tres componentes principales: una componente orgánica, otra inorgánica y agua. La componente inorgánica o mineral representa en torno a un 65% del total en peso, la componente orgánica un 20% y el agua el 10% restante [1]. Según el tipo de hueso que tengamos (en los apartados que siguen se explicará con más detalle la variedad que existe) las composiciones citadas antes pueden variar como muestra la figura 2.1 a continuación.

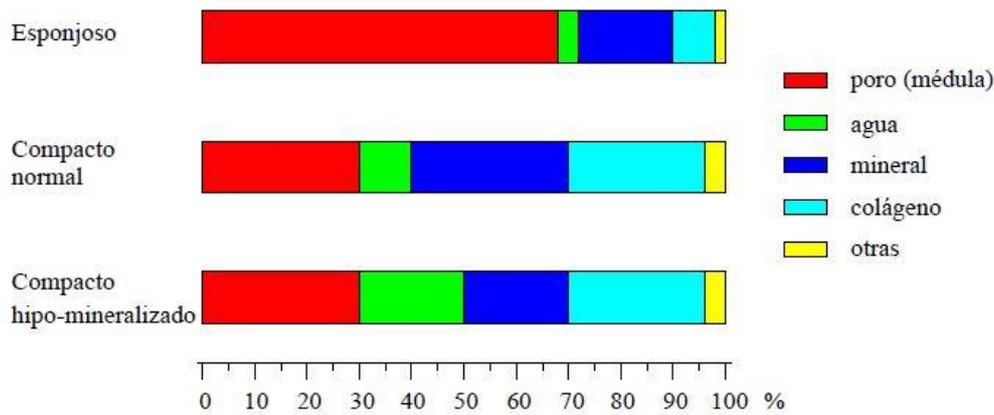


Figura 2.1. Composición volumétrica aproximada de tres tipos de hueso.

La componente orgánica es principalmente colágeno de tipo I, aunque también posee colágeno de tipo III y VI junto con otras proteínas no colágenas como la osteocalcina, la osteonectina, la osteopontina o la sialoproteína ósea. El colágeno constituye el 90% de la componente orgánica y se dispone en fuertes fibras que se reúnen en cadenas. Esta componente del tejido óseo es la que le confiere resistencia a la tracción y una cierta flexibilidad.

La componente inorgánica es hidroxiapatita, formada por fosfato de calcio cristalino, $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. El cristal de la hidroxiapatita puro tiene una simetría hexagonal, pero agrupándose con otros forma una superceldilla con simetría ortorrómbica. Esta componente da resistencia, principalmente a compresión, rigidez y hace las funciones de reserva de iones. El 90% del calcio, el 85% del fósforo y en torno al 50% de sodio y de magnesio están almacenados en el hueso gracias a esta componente.

El agua que compone los huesos podemos encontrarla ligada al colágeno en lo que es el tejido o junto con la médula ósea relleno los poros. Cuando se forma hueso nuevo, osteoide, inicialmente contiene solo componente orgánica y agua, esta última va convirtiéndose en mineral durante la mineralización ósea.

Ahora se definen una serie de parámetros usados para describir cuantitativamente la composición de la matriz ósea que servirán más adelante en la comprensión de los modelos matemáticos de remodelación ósea que se explicarán. En primer lugar el volumen de hueso, V_t , se descompone en volumen de matriz ósea, V_b , y volumen de poros, V_v , ocupados por médula ósea:

$$V_t = V_b + V_v \quad (2.1)$$

Se define la fracción volumétrica de hueso, v_b , como:

$$v_b = \frac{V_b}{V_t} \quad (2.2)$$

y la porosidad, p , complementaria de la anterior,

$$\rho = \frac{V_v}{V_t} = 1 - v_b \quad (2.3)$$

La densidad aparente del hueso, ρ_h , es:

$$\rho_h = \frac{\rho \cdot V_b + \rho_v \cdot V_v}{V_t} \quad (2.4)$$

donde ρ es la densidad aparente de la matriz ósea, y ρ_v la densidad de la médula.

La matriz ósea se divide en componente orgánica, V_o , componente mineral, V_m y agua, V_a ,

$$V_b = V_o + V_m + V_a \quad (2.5)$$

siendo la densidad de la matriz ósea

$$\rho = \frac{\rho_o \cdot V_o + \rho_m \cdot V_m + \rho_a \cdot V_a}{V_b} \quad (2.6)$$

donde ρ_o , ρ_m y ρ_a son respectivamente las densidades de la componente orgánica, la componente mineral y el agua.

Si un espécimen de hueso se seca en un horno hasta que se evapora todo el agua, su peso se denomina “masa seca”, m_d ,

$$m_d \cong \rho_o \cdot V_o + \rho_m \cdot V_m = m_o + m_m \quad (2.7)$$

El signo en la anterior ecuación no es de igualdad estricto porque en el horno se evapora no sólo el agua que ocupa los poros, contenida en la médula ósea, sino también la que se encuentra en el tejido, ligada al colágeno. Si a continuación se introduce el espécimen de nuevo en el horno y se mantiene a 800°C durante 24 horas, se evapora la componente orgánica quedando sólo la “masa de ceniza”, $m_m = \rho_m \cdot V_m$. Se define la fracción de ceniza como la relación entre la masa de ceniza y la masa seca

$$\alpha = \frac{m_m}{m_m + m_o} \quad (2.8)$$

y suele estar en torno a $0,65 \pm 0,03$ [2].

2.2.2. Células óseas

Las células óseas son cuatro: osteoclastos, osteoblastos, células de borde y osteocitos. Los osteoclastos reabsorben el hueso, los osteoblastos lo forman y las células de borde y los osteocitos ya han formado hueso. Manteniendo estas células su función es como se consigue que la matriz ósea se forme y perdure en buen estado.

Osteoclastos

Los osteoclastos son las células óseas encargadas de reabsorber el hueso cuando es necesario. Se forman a partir de la unión de osteoclastos precursores, de ahí que los osteoclastos sean células multinucleadas de 3 hasta 20 núcleos. En la cara que se encuentra pegada a la superficie del hueso segregan ácidos lo cual hace que el pH descienda notablemente y que se disuelva así el mineral. Por otro lado, la fase orgánica la disuelven mediante enzimas. La velocidad de la reabsorción ronda las decenas de micra por día. Cuando esta se completa los osteoclastos sufren apoptosis, un suicidio celular programado.

Osteoblastos

Los osteoblastos cumplen la función de formar hueso nuevo, el osteoide, que contiene componente orgánica y agua, pero aún no mineral. El espesor de la capa de osteoide crece a una velocidad de 1 $\mu\text{m}/\text{día}$ aproximadamente. Los osteoblastos son células mononucleadas que tras un cierto nivel de estímulo mecánico se diferencian de las células madre mesenquimales. Este proceso por el cual tiene lugar esta diferenciación dura en torno a 2 y 3 días.

Por otra parte los osteoblastos son receptores de hormonas como la vitamina D, el estrógeno y la hormona paratiroidea (PTH) y también segregan una sustancia llamada RANK-ligado (RANK-L) que les permite comunicarse con otras células, en concreto, el RANK-L activa la fusión de osteoclastos precursores.

Cuando finalizan su cometido a los osteoblastos les puede suceder tres cosas: que mueran por apoptosis, como sucedía con los osteoclastos; que queden atrapados en la matriz ósea pasando a ser osteocitos o que se queden en la superficie del hueso convirtiéndose así en células de borde.

Osteocitos

Los osteocitos son la célula ósea más abundante del cuerpo de un adulto. Alrededor del 90% de las células óseas son osteocitos. Como ya se ha mencionado son el resultado de los osteoblastos que se quedan encerrados en la matriz ósea al terminar su labor de formar el osteoide. Estas células cambian su forma al quedar atrapadas estirándose y apareciendo en ellas unas prolongaciones que se extienden por estrechos túneles de la matriz ósea llamados canículos. Mediante los canículos y las lagunas, que son los huecos en los que se asientan los osteoblastos para convertirse en osteocitos, se produce el intercambio de mineral y la comunicación entre osteocitos. Esta comunicación es necesaria pues gracias a ella se permite el mantenimiento del hueso en buen estado. Esto se debe a que los osteocitos tienen la capacidad de sentir la deformación mecánica del entorno, y mandan un señal que confirma

que todo va bien. Cuando dejan de hacerlo alertan al organismo. Gracias a las lagunas y a los canículos esta señal llega a las células de borde que, si es necesario, dan pie al comienzo de la remodelación ósea.

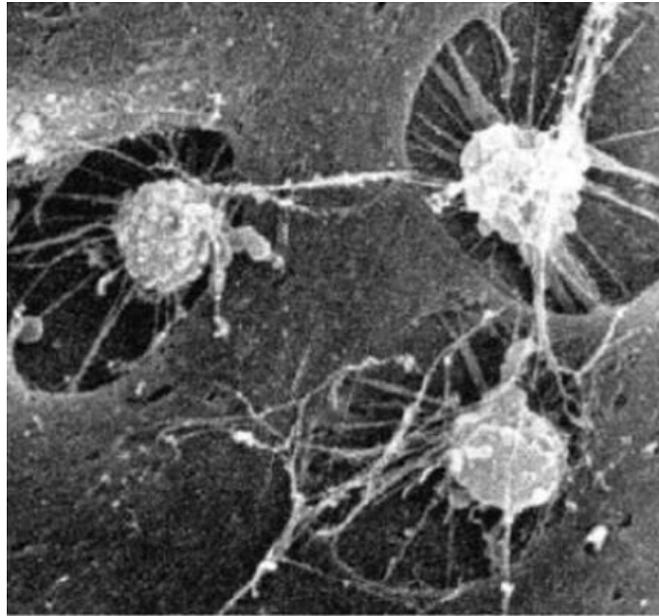


Figura 2.2. Tres osteocitos con conexión entre sus prolongaciones. Aumento x1600. Tomado de Jee [4].

Células de borde

Las células de borde también provienen de los osteoblastos, que al finalizar su función se quedan cubriendo la superficie ósea. Tras esto cambian su forma a una más plana y alargada. Las funciones principales de las células de borde son: mantener la comunicación con los osteocitos, iniciar la remodelación ósea cuando procede mediante "mensajeros químicos" y proteger la matriz ósea de agentes químicos que hay en la sangre con la capacidad de disolver el mineral. Además tienen un papel muy importante en la homeostasis del calcio transfiriéndolo de la matriz ósea a la médula si la concentración en sangre desciende.

2.3. TIPOS DE TEJIDO

Son varias las clasificaciones del tejido óseo que se pueden hacer según las características que se valoren. En este apartado se diferenciará según la porosidad (hueso cortical o trabecular) y según la velocidad y la disposición con la que se forman (lamelar o fibroso).

2.3.1. Cortical y trabecular

Según como de poroso sea el hueso se tendrá hueso cortical o hueso trabecular. El hueso trabecular lo encontramos en los huesos cortos, en los huesos planos y en los extremos de los huesos largos. Su porosidad (variable conocida como el volumen de poros entre el volumen total) ronda entre 0,75 y 0,95. Esta estructura consiste en trabéculas que son placas y barras de tejido mineralizado y duro unidas entre sí dejando huecos que los rellena la médula ósea. El hueso trabecular es más activo que el compacto renovándose con mayor frecuencia. Es más sensible a cambios bioquímicos,

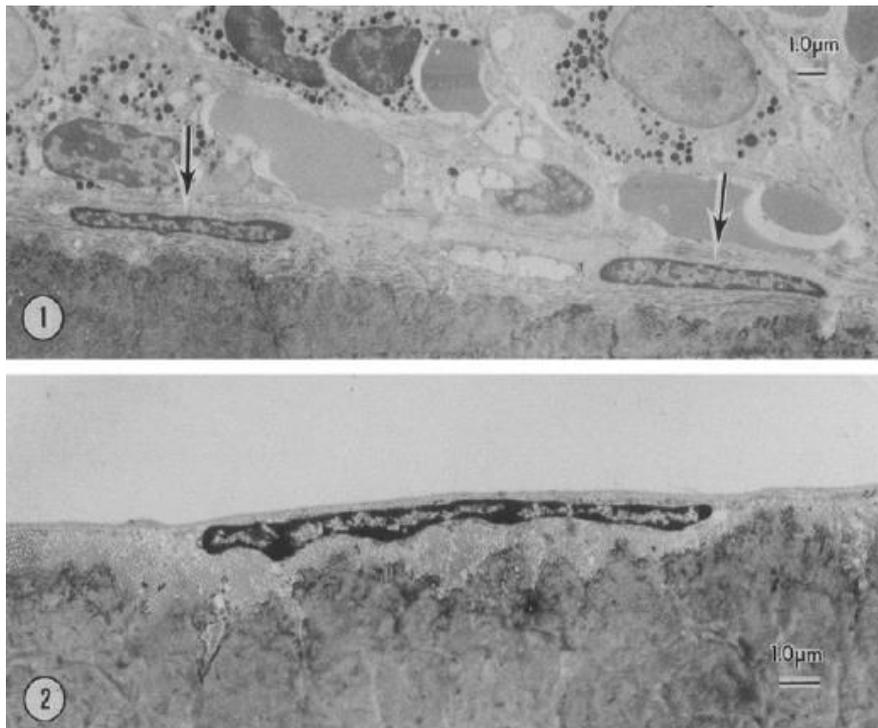


Figura 2.3 Células de borde

hormonales y nutricionales y por ello la mayoría de las fracturas derivadas de la osteoporosis se dan en huesos con más cantidad de tejido trabecular: las vértebras y la zona superior del fémur.

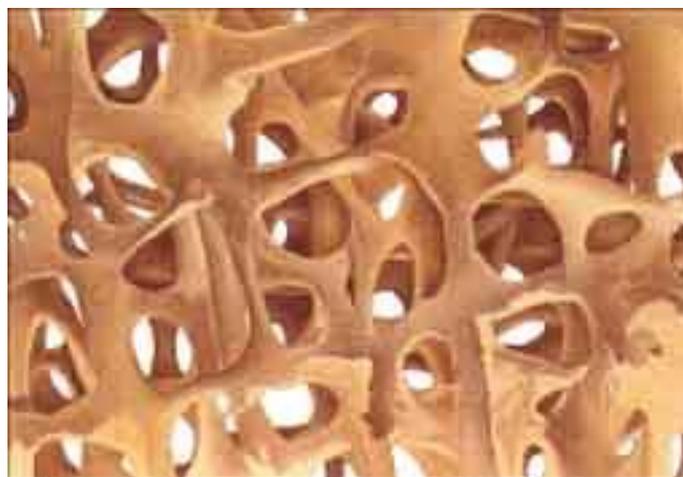


Figura 2.4 Hueso trabecular

El hueso cortical, conocido también como hueso compacto, es denso y sólido y constituye la mayor parte del esqueleto humano, un porcentaje del orden del 80%. Su porosidad ronda entre el 0,05 y el 0,1 y podemos encontrarlo en la parte central de los huesos largos y envolviendo el trabecular como una corteza. Los huecos que dan la porosidad de este tipo de tejido óseo pueden ser de tres tipos:

- a) Canales de Havers, aproximadamente paralelos al eje del hueso, de unos 50µm de diámetro y que contienen nervios y capilares.
- b) Canales de Volkmann, más cortos y dispuestos en dirección transversal, conectan los canales de Havers entre sí y con la capa exterior del hueso, el periostio. También se encuentran vascularizados.

c) Cavidades de reabsorción. Son huecos temporales creados por los osteoclastos durante la fase inicial de la remodelación. Tienen un diámetro aproximado de 200 μm .

Por otra parte se denomina osteona a lo sistemas que se forman en el hueso cortical con apariencia a cilindros enrollados que se llaman lamelas alrededor del canal de Havers.

En la siguiente imagen se ve una sección de hueso con (1) hueso cortical y (2) hueso trabecular. También observamos lo que en (3) sería un ejemplo de osteona, en (5) canales de Havers, en (6) canales de Volkmann, en (7) lamelas en disposición cilíndrica concéntrica, en (8) el periostio y en (9) vasos y nervios.

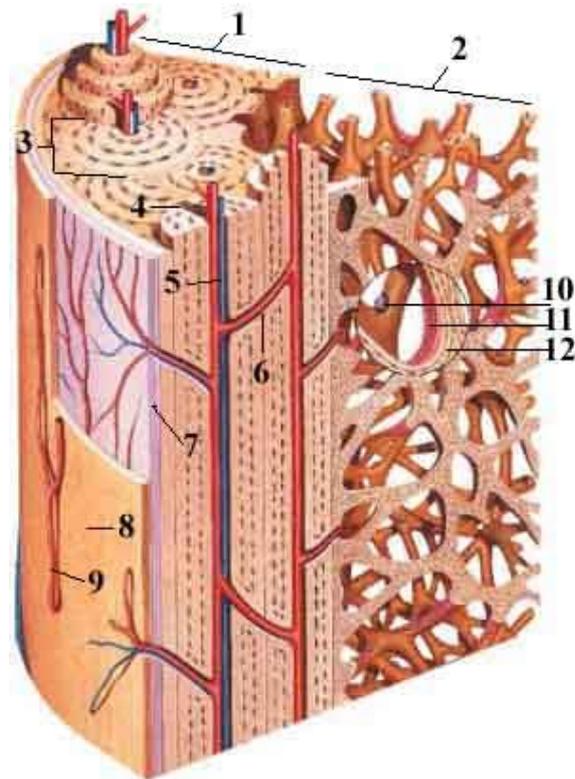


Figura 2.5 Sección de un hueso largo. Adaptado de Kahle [5].

2.3.2. Lamelar y fibroso

En los propios huesos corticales y trabeculares diferenciamos dos tipos de tejido:

- a) Lamelar, formado lentamente y de manera organizada. Consiste en una serie de lamelas formadas por una matriz de cristales de mineral y fibras de colágeno. Según Giraud-Guille [6] y dependiendo de las cargas que tengan que soportar existen dos tipos de disposición de las lamelas según la orientación de las fibras de colágeno: alternando las lamelas la orientación de sus fibras a 90° (ver figura 2.6) o variando la orientación de forma progresiva de una lamela a otra obteniendo una disposición helicoidal. (ver figura 2.7).

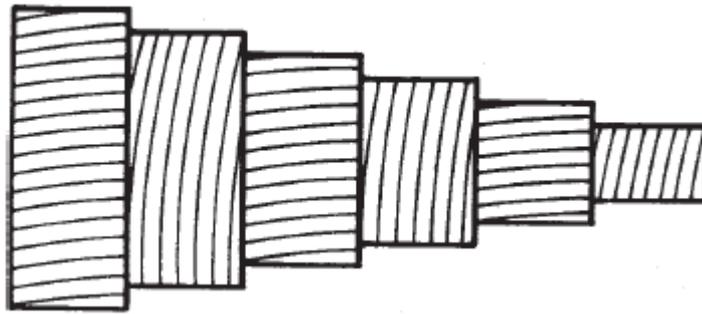


Figura 2.6 Osteona en la que las sucesivas lamelas alternan la dirección de las fibras de colágeno 90°. Tomada de Martin et al. [2].

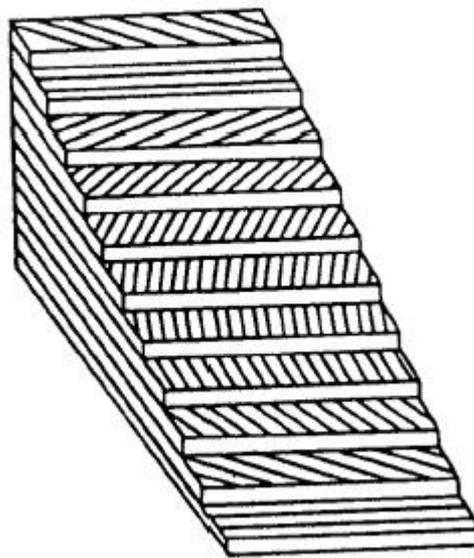


Figura 2.7 Lamelas sucesivas que cambian la dirección de las fibras de colágeno progresivamente con un aspecto helicoidal. Tomada de Martin et al. [2].

- b) Fibroso, formado rápidamente y de una forma poco organizada. Menos rígido y resistente porque las fibras de colágeno y los cristales de mineral están dispuestos aleatoriamente. Para compensar esto contienen más mineral que el lamelar

2.4. ESTRUCTURA DEL HUESO

Atendiendo a su forma y sus funciones existen tres tipos principales de huesos: huesos largos, huesos cortos y huesos planos. En los huesos largos una dimensión predomina respecto a las otras dos, en los huesos cortos todas las dimensiones son del mismo orden y en los huesos planos dos dimensiones predominan frente a la tercera.

Los huesos cortos suelen encontrarse agrupados y permiten fundamentalmente el movimiento de las extremidades. Algunos ejemplos de huesos cortos serían el tarso, las vértebras, etc.

Los huesos planos tienen como función proteger zonas más delicadas como en el caso del cráneo el cerebro, por lo tanto, apenas soportan carga. Otros ejemplos de huesos planos serían el omóplato y las crestas del ilion.

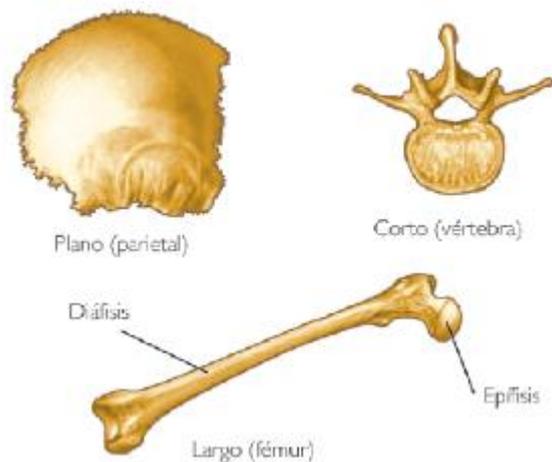


Figura 2.8 Tipos de hueso.

Los huesos largos como el fémur, la tibia y el húmero soportan normalmente cargas muy elevadas y de muchos tipos según el hueso: flexión-compresión, flexión-tracción o flexión predominante. Fue Borelli [7], en el siglo XVII, el que explicó por qué estas cargas podían llegar a ser tan elevadas y es debido a que gracias a la contracción de los músculos que tiran de los huesos es posible el movimiento de las extremidades, pero la contracción que producen estos es muy limitada y es necesario amplificarla para obtener movimientos normales. Por ello los huesos hacen de palanca, pero no con ganancia mecánica si no todo lo contrario y por ejemplo, para levantar algo con la mano el bíceps, que se inserta en el radio debe ejercer una fuerza unas 9 veces mayor que el peso a levantar.

Los huesos largos se diferencian en varias zonas como se puede ver en la siguiente imagen. Transversalmente se observa una capa exterior llamada periosteo y una capa que recubre el tejido óseo interiormente, el endosteo. Longitudinalmente se diferencian tres zonas: la epífisis que son los dos extremos y la diáfisis que es toda la zona central. La diáfisis está formada por hueso cortical mientras que la epífisis es principalmente hueso trabecular.

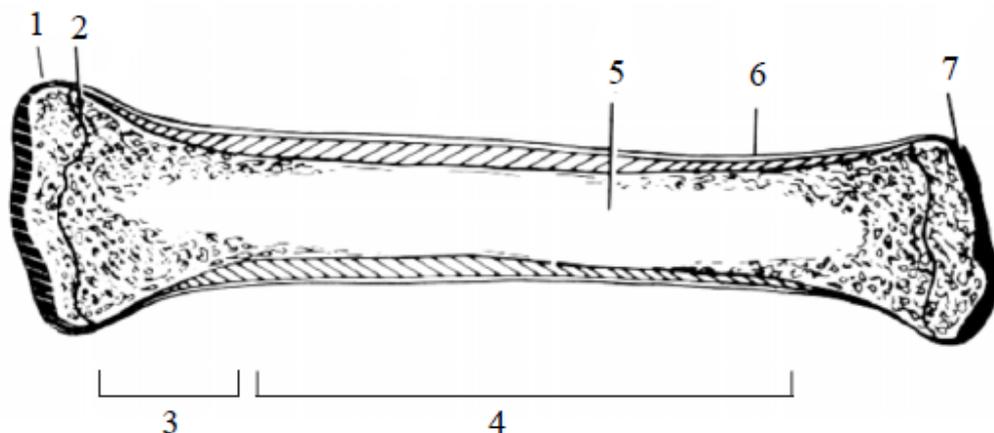


Figura 2.9 Partes de un hueso largo: (1) epífisis, (2) placa epifisaria, (3) metáfisis, (4) diáfisis, (5) cavidad medular, (6) periostio, (7) cartilago articular. Adaptado de Fung [8].

2.5. REMODELACIÓN ÓSEA

Los huesos se encuentran en continua renovación. Son estructuras dinámicas que desde que nacemos hasta que morimos van cambiando su forma, o regenerándose mediante el fenómeno que se conoce como remodelación ósea. Existen dos tipos de remodelación ósea: la remodelación ósea externa y la remodelación ósea interna. Nuestro interés se centra fundamentalmente en la interna, aún así antes de profundizar sobre ella se darán unas nociones básicas sobre la remodelación ósea externa.

2.5.1. Remodelación ósea externa

La remodelación ósea externa es aquella que se da cuando los huesos durante la infancia aumentan su tamaño y van esculpiendo la forma que tendrán cuando sean adultos y también cuando debido a algún trauma o fractura el hueso necesita reabsorberse en algunas zonas y formarse en otras.

A diferencia de la remodelación ósea interna en la externa la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos es necesaria pero de forma independiente, la velocidad de la ROE decrece con la edad mientras que la ROI ocurre durante toda la vida y la externa produce cambios de forma y tamaño pero la interna no afecta a esos aspectos.

Algunos ejemplos de remodelación ósea externa podemos verlos en la figura 2.10:

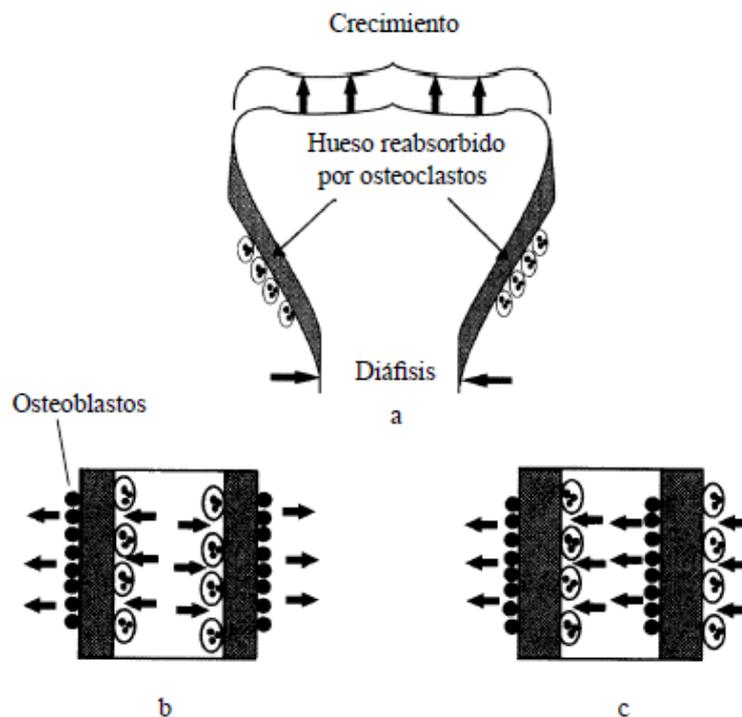


Figura 2.10 Ejemplos de ROE: (a) Reducción del diámetro de la metáfisis. (b) Aumento del diámetro de la diáfisis. (c) Modificación de la curvatura de la diáfisis. Tomada de Martin et al. [2].

2.5.2. Remodelación ósea interna

La remodelación ósea interna es un proceso biológico que variará según el trabajo y las cargas a las que esté sometido el hueso y según las condiciones mecánicas que afecten a sus diferentes partes.

El hueso es una estructura óptima, es decir, consigue la máxima rigidez con el mínimo peso [9]. La función de la remodelación ósea interna es preservar esta forma de optimización y además reparar el daño que el hueso sufre a causa de la actividad diaria a la que se encuentra sometido.

Esta regeneración o renovación del hueso tiene lugar gracias a una asociación de células que llamada BMU, Basic Multicellular Unit [10]. Las BMUs son conjuntos de osteoclastos y osteoblastos que de una forma secuencial y organizada que se explicará a continuación realizan todo el proceso de remodelación ósea. Una BMU está formada por unos 10 osteoclastos y por varios cientos de osteoblastos [2].

Tanto en el hueso cortical como en el hueso trabecular el proceso de remodelación es similar con la diferencia de que la forma de las BMUs es diferente en el cortical y que mientras que en el hueso trabecular el proceso tiene lugar solo en la superficie de la matriz ósea en el cortical puede llegar a atravesarla en su avance posterior. En las siguientes figuras se observa el avance y proceso de una BMU tanto en el hueso cortical como en el trabecular.

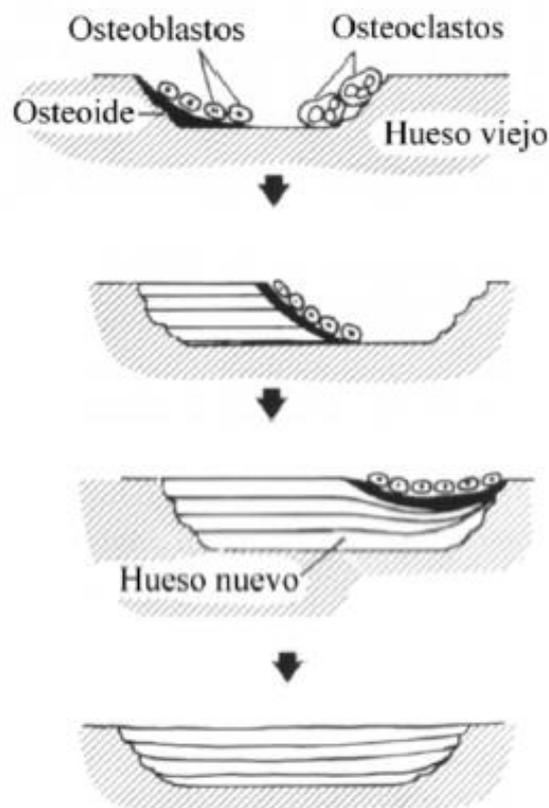


Figura 2.11 BMUs de hueso esponjoso. Adaptada de Parfitt [11].

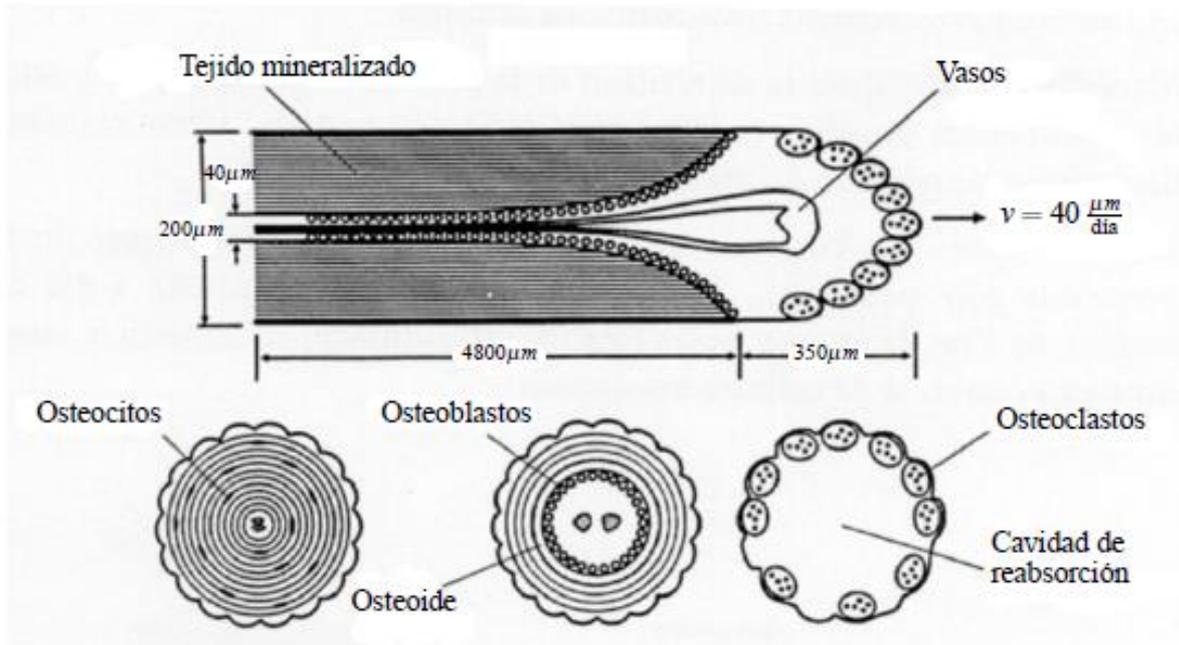


Figura 2.12 Esquema de una BMU de hueso cortical. Se observa en varias secciones la formación del canal de Havers. Adaptada de Fridez [13].

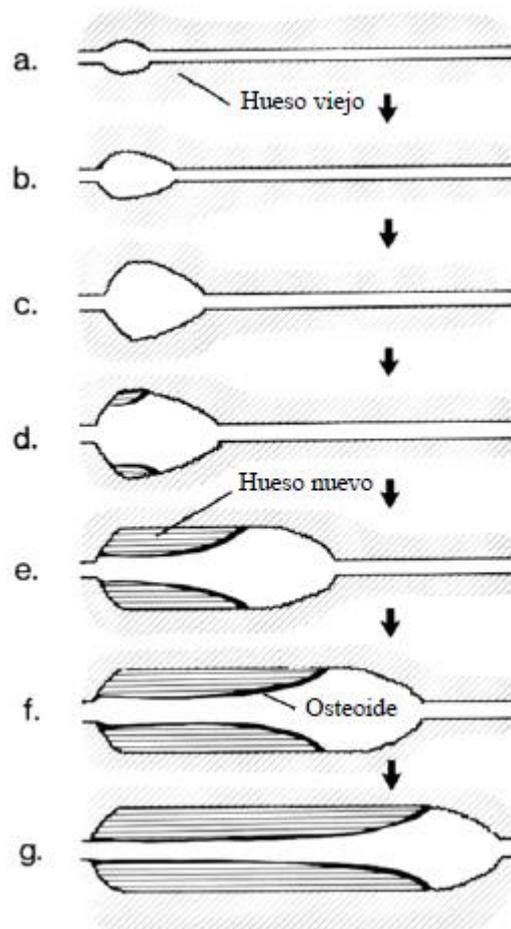


Figura 2.13 Esquema de la progresión de un BMU de hueso cortical. Tomada de García [14].

El proceso de remodelación ósea se considera una secuencia invariable de fases ARF (activación, reabsorción y formación), [11], aunque realmente el proceso tiene más fases a saber: activación, reabsorción, inversión, formación, mineralización y fin de la adaptación (figura 2.14).

Activación

La activación es la fase más importante de la remodelación ósea. Durante ella se mandan las señales necesarias para que los osteoclastos precursores se diferencien y se fusionen, dando lugar a las grandes células multinucleadas que son los osteoclastos maduros.

Los osteocitos son protagonistas de esta fase puesto que como ya se ha mencionado ellos "sienten" la carga mecánica a la que está sometido el hueso y según la teoría inhibitoria de Martin, [15], transmiten una señal bioquímica a las células de borde que impide que se active la actuación de las BMUs. En el momento en el que se genera alguna anomalía y los osteocitos dejan de transmitir esa señal inhibitoria a las células de borde se da comienzo a la remodelación ósea activando BMUs.

Cuando se dice que los osteocitos "sienten" la carga mecánica se hace referencia a que estos son muy sensibles a los esfuerzos tangenciales. Por los canículos y las lagunas que conforman el entramado óseo y donde se alojan los osteocitos circulan nutrientes que vienen del torrente sanguíneo. La carga a la que se somete el hueso produce unas deformaciones que genera unas diferencias de presiones en los canículos, dando lugar así a un flujo de nutrientes que los osteocitos detectan como tensiones tangenciales. Si se da el caso de que el flujo se vea afectado, ya sea por desuso o por haber acumulado mucho daño, los osteocitos dejan de sentir las tensiones tangenciales puesto que el flujo se interrumpe y dejan de enviar la señal a las células de borde que inhibe la activación de BMUs.

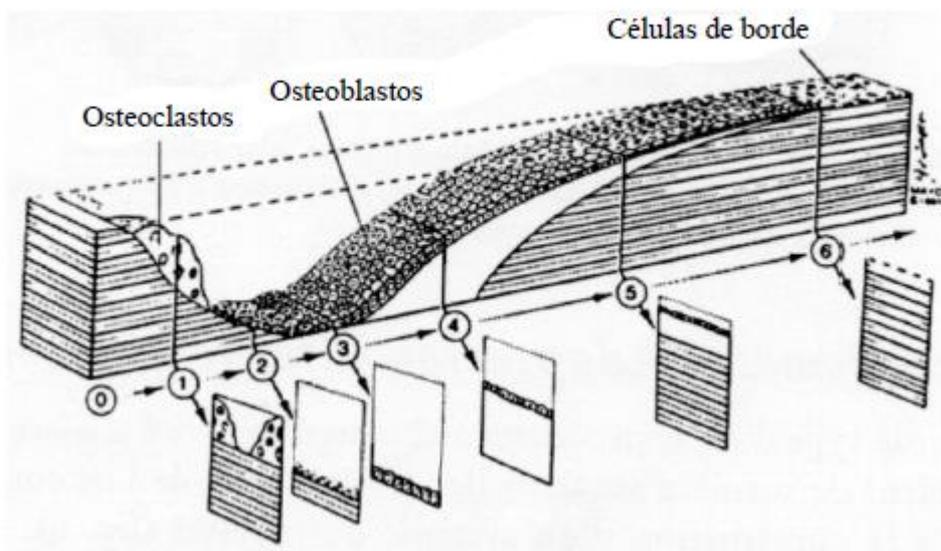


Figura 2.14 Fases de la actividad de una BMU de hueso trabecular: (0) Activación, (1) Reabsorción, (2) Inversión, (3) Comienzo de la formación, (4) Formación de osteoide, (5) Mineralización, (6) Fin de la adaptación. Adaptada de Fridez [13].

Reabsorción ósea

Cuando a las células de borde deja de llegarles la señal transmitida por los osteocitos en ese punto, llamado foco de la BMU, da comienzo la remodelación ósea.

Las células de borde se encargan de segregar unas sustancias llamadas RANK-L que interaccionando con el RANK de los osteoclastos precursores permiten que estos se diferencien y se fusionen dando lugar a los osteoclastos maduros que forman parte de la BMU que actúa en ese punto. Las células de borde además en el momento previo al inicio de la reabsorción cambian su forma aplanada de manera que se encogen y aumentan su espesor dejando libre parte de la superficie ósea para que los osteoclastos puedan comenzar el proceso.

Los osteoclastos reabsorben dando lugar a formas distintas según el tipo de hueso en el que se este produciendo la remodelación. Si es un hueso cortical se origina un túnel de sección aproximadamente circular mientras que si es un hueso trabecular el hueco es lo conocido como laguna de Howship.

En unos estudios hechos por Jaworski y Lok, [16], se midió la velocidad de avance de las BMUs en costillas de perro obteniendo $39 \pm 14 \mu\text{m}/\text{día}$. El frente de reabsorción tiene forma prácticamente elipsoidal, con un semieje mayor de $300 \mu\text{m}$ (en costillas de perro) y un semieje menor (el radio de la osteona) de $100 \mu\text{m}$. Eso quiere decir que en un determinado punto de remodelación se tardan $300/39$, aproximadamente 8 días, en abrir por completo la cavidad. A dicho lapso de tiempo se le denomina período de reabsorción, T_R . La velocidad de erosión de los osteoclastos en dirección perpendicular a la de avance de la BMU, sería entonces $100/8 \approx 12 \mu\text{m}/\text{día}$.

Respecto a cuanto dura el periodo de vida de los osteoclastos no es un tema que esté muy claro pero se cree que los osteoclastos continúan reabsorbiendo hueso y renovando sus núcleos durante todo el tiempo que está activa la BMU. Por lo tanto la apoptosis de los osteoclastos no llega hasta el fin de la actividad de las BMUs.

Inversión

La inversión es la fase durante la que tiene lugar la transición de actividad entre osteoclastos y osteoblastos. Este período en el ser humano dura unos 30 días.

Formación ósea

La fase de formación ósea comienza cuando los osteoblastos se sitúan sobre la zona que han reabsorbido los osteoclastos y depositan las primeras lamelas de osteoide.

Los osteoblastos tienen su origen en las células mesenquimales, [17], y según Roberts et al. [18] los preosteoblastos se dividen por mitosis. Tras esta división y en función del nivel de tensiones una parte de los preosteoblastos se diferenciarán en osteoblastos. Estos volverán a dividirse por mitosis dando lugar a los osteoblastos definitivos. El proceso de diferenciación dura en torno a 60 horas. Si la BMU avanza a una velocidad de unos $40 \mu\text{m}/\text{día}$, durante la diferenciación, el cono de reabsorción de la BMU ha avanzado $100 \mu\text{m}$. Teniendo en cuenta el avance de la BMU durante otros procesos que tienen lugar antes de la formación el cono de reabsorción habrá avanzado entre $100-200 \mu\text{m}$.

A diferencia de los osteoclastos se ha demostrado que los osteoblastos no avanzan con la BMU, si no que permanecen estacionarios en la sección de BMU, [19], rellenándola y cuando terminan se diferencian en osteocitos, células de borde o bien sufren apoptosis. Se calcula que durante el proceso de formación son necesarios unos 120 osteoblastos diarios para cada BMU.

En el hueso cortical durante la formación ósea se va cerrando el hueco cilíndrico que los osteoclastos crearon y por ello la superficie en la que apoyan los osteoblastos es cada vez menor. Esto no sucede en el hueso trabecular puesto que en él la superficie de apoyo de los osteoblastos no tiene que disminuir necesariamente.

Mineralización

Durante la formación ósea lo que depositan los osteoblastos es osteoide, y este no tiene más que fase orgánica y agua. Por ello es necesario una posterior mineralización. Entre 10 y 20 días después de depositar el osteoide es cuando comienzan a aparecer los primeros cristales de hidroxapatita desplazando parte del agua del osteoide.

La mineralización se distingue en una fase primaria en la que se llega al 70% del contenido de mineral máximo, muy rápida y que dura unos pocos días y en una fase secundaria en la que se llega al 95% que puede durar entre 6 meses, según Parfitt, [20], y varios años, según Frost [21]. Durante esta fase la velocidad de deposición del mineral decrece exponencialmente.

Fin de la adaptación

Finalmente los osteoclastos sufren apoptosis y la BMU se detiene. Aún durante un cierto tiempo los osteoblastos seguirán rellenando las cavidades que correspondan de osteoide y luego sufrirán apoptosis, se convertirán en osteocitos o en células de borde. El osteoide depositado irá poco a poco mineralizándose aún cuando la BMU haya dejado de estar activa.

2.6. PROPIEDADES MECÁNICAS

Las propiedades mecánicas del hueso, como era de esperar van a depender del tipo de hueso que se trate y por lo tanto de la microestructura que posea, la cual dependerá de las cargas que el hueso normalmente soporte.

En este apartado se va a tratar la influencia de distintos parámetros en las propiedades mecánicas, exponiendo distintas correlaciones experimentales que representan dicha dependencia de estos parámetros en las propiedades mecánicas.

Influencia del contenido de mineral

Fueron Vose y Kubala, [23], los que observaron que el aumento de la fracción de ceniza en un pequeño porcentaje (del 63% al 71%) aumenta en casi 4 veces la resistencia del hueso.

Según Currey, [24], cuando se da un aumento excesivo de la fracción de ceniza el hueso se vuelve más frágil, sus propiedades a fatiga empeoran, es más débil a altas velocidades de deformación lo cual aumenta el riesgo de rotura. Se estima que la fracción de ceniza óptima oscile entre el 66-67%.

Hernandez [22] obtuvo las siguientes correlaciones en humanos, que incluyen también la dependencia con la cantidad de material a través de la fracción volumétrica de hueso, v_b :

$$E(MPa) = 84370 v_b^{2,58} \cdot \alpha^{2,74} \quad (2.9a)$$

$$\sigma_{ult}(MPa) = 794,33 v_b^{1,92} \cdot \alpha^{2,79} \quad (2.9b)$$

Influencia la porosidad

La porosidad es un factor que afecta de forma considerable a las propiedades mecánicas de los huesos. Esta claro que cuanto mayor sea el volumen de poros en la estructura más débil será esta.

Se suelen encontrar diferentes relaciones entre la porosidad y las propiedades mecánicas para el hueso cortical y para el trabecular. De hecho para un mismo valor de la porosidad el hueso cortical tendría mejores características que el hueso trabecular. Esto se debe a que la disposición del tejido no es la misma puesto que la estructura de las osteonas es mejor desde el punto de vista resistente. También se diferencian en el grado de mineralización debido a que el hueso trabecular tiene mayor tendencia remodelarse y por ello no cuenta con el tiempo suficiente para alcanzar un grado de mineralización alto. De esta forma el hueso trabecular tiene una rigidez y una resistencia menor que el trabecular.

Beaupré et al., [25], obtuvieron experimentalmente unas expresiones del módulo elástico y del coeficiente de Poisson poniendo el límite de distinción entre hueso cortical y trabecular en una densidad aparente de

$$\rho = 1,2 \text{ g/cm}^3.$$

$$E = \begin{cases} 2014\rho^{2,5} & \text{si } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3 \\ 1763\rho^{3,2} & \text{si } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (2.10)$$

$$v = \begin{cases} 0,2 & \text{si } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3 \\ 0,32 & \text{si } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (2.11)$$

Influencia de la microestructura

Según el tipo de hueso la microestructura y su influencia en las propiedades mecánicas serán de una forma u otra

En el hueso cortical el comportamiento de la capa de tejido es transversalmente isótropo y en la dirección longitudinal de mayor rigidez y resistencia. Esto se debe a que la dependencia principal de la microestructura es por la orientación de las osteonas que en los huesos largos lo están normalmente de forma longitudinal. También la orientación de las fibras de colágeno dentro de las osteonas. En las zonas donde predomina la tracción las fibras se orientarán longitudinalmente, mientras que en las de compresión predominante serán más frecuentes las de orientación transversal.

En el hueso trabecular la microestructura está definida por la forma y orientación de los poros. El volumen de los mismos ya está recogido en la porosidad.

Influencia del daño

El nivel de daño es otro factor que afecta a las propiedades mecánicas del hueso. Cuando se habla de daño se hace referencia a una medida de las microgrietas que puede tener un hueso debido a la actividad diaria. El nivel de daño se considera un factor fundamental poner en marcha o no la remodelación ósea, lo cual es lógico puesto que si el hueso tiene más grietas será necesario remodelarlo con más apremio.

Si el daño es elevado por lo tanto el hueso estará en continua remodelación evitando que se mineralice lo suficiente y haciendo esto que sea menos resistente. Hernandez et al. (2001) obtuvieron experimentalmente:

$$E(MPa) = 84370v_b^{2,58}\alpha^{2,74}(1 - d) \quad (2.12)$$

3 MODELOS DE REMODELACIÓN ÓSEA INTERNA

3.1 INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han planteado distintos modelos que buscaban plasmar de forma matemática el proceso de remodelación ósea interna. El interés de encontrar uno fiel y adecuado radica en la utilidad de poder prever el comportamiento del hueso frente a distintos niveles de cargas y distintas circunstancias mediante cálculo numérico con una programación y un simulador adecuado.

A continuación se expondrán una serie de modelos de los ya existentes escogidos por su interés y aplicabilidad a las simulaciones computacionales que se realizan en este trabajo. Existen dos tipos fundamentales de modelos de remodelación ósea interna: los modelos fenomenológicos, de los cuales se hablará sobre el modelo isótropo Stanford y los modelos mecanobiológicos, de los cuales se profundizará sobre el modelo isótropo de remodelación ósea discreto de BMUs y sobre el modelo anisótropo de remodelación ósea con tratamiento difusivo de las BMUs. Se hará especial hincapié en estos últimos por ser sobre los cuales se ha trabajado en este proyecto.

3.2 MODELO FENOMENOLÓGICO ISÓTROPO DE STANFORD

Los modelos fenomenológicos son aquellos que para describir el comportamiento del hueso frente a una serie de cargas no tienen en cuenta los procesos biológicos que tienen lugar en el organismo. Son modelos que tratan de explicar la evolución de las propiedades mecánicas del hueso teniendo únicamente en cuenta las cargas aplicadas. Es decir solo se estudia una relación directa causa-efecto, sin incluir los factores biológicos que interfieren.

El modelo isótropo de Stanford se desarrolló a finales de la década de los 80 y principios de los 90 bajo la dirección de Dr. Dennis Carter. Establece que el tejido óseo posee unos mecanismos para autorregularse. Con estos mecanismos se pretende modificar la densidad ósea y las propiedades mecánicas y mantener el estímulo mecánico local. Este estímulo está relacionado con las cargas y tiene en cuenta los distintos casos de carga que conforma la actividad diaria a la que está sometida el hueso. Se define Ψ_t de la siguiente forma:

$$\Psi_t = \left(\sum_{i=1}^N n_i \bar{\sigma}_{ti}^m \right)^{1/m} \quad (3.1)$$

siendo N el número de casos de carga, n_i el número promedio de ciclos diarios del caso de carga i , $\bar{\sigma}_{ti}$ la tensión efectiva local para el caso de carga i , parámetro escalar que representa la intensidad del estado tensional local en el tejido mineralizado y m exponente experimental que Whalen y Carter, [26], estiman entre 3 y 8, dependiendo del tipo de actividad.

De cara a facilitar el uso de esta ecuación, Jacobs, [27], introdujo una simplificación sobre como expresar los números de ciclos y las tensiones producidas por cada actividad diaria. Esta simplificación consiste en sustituir las tensiones instantáneas que producen cada actividad por unas promedios representativas de lo que está sufriendo el hueso. Esto es ventajoso porque las tensiones varían continuamente, en el orden de segundos, lo cual eleva el coste computacional enormemente. Sin embargo, la actividad remodelatoria es mucho más lenta, puede comenzar semanas después de que se produzcan las actividades, por eso se pueden promediar las tensiones máximas de actividades de esfuerzo similar y agruparlas sumando sus ciclos ya que el orden de aplicación de las cargas no es especialmente relevante. La figura 3.1 muestra cómo se agruparían las cargas según niveles de tensión similares.

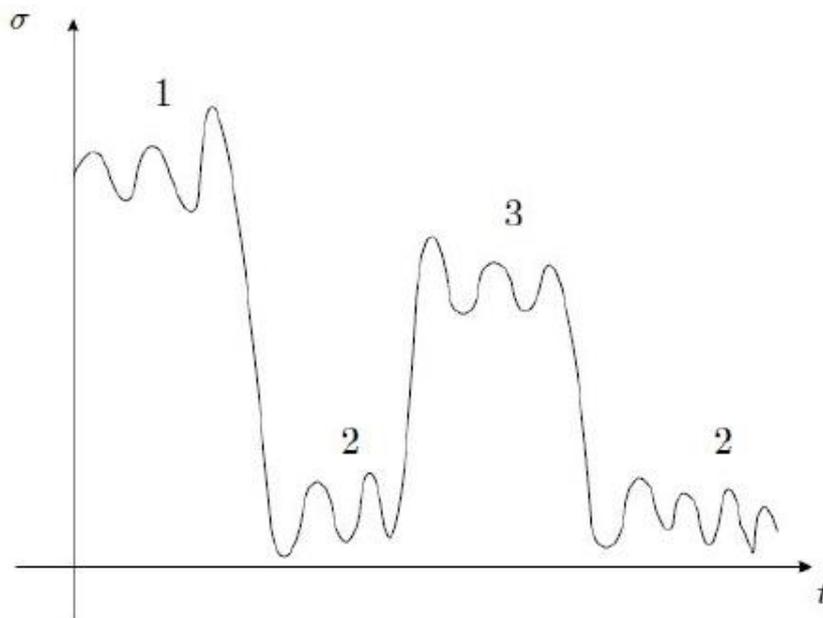


Figura 3.1 Evolución temporal de las tensiones en una actividad genérica. Cada una de las actividades con rangos de tensiones similares se agrupan en un caso de carga, como los señalados en la gráfica: 1, 2 y 3.

De esta forma las actividades quedarían como un conjunto de acciones asociadas a una tensión promedio repetidas un número de ciclos determinados cada una día tras día. En la figura 3.2 se puede observar una representación gráfica de esto.

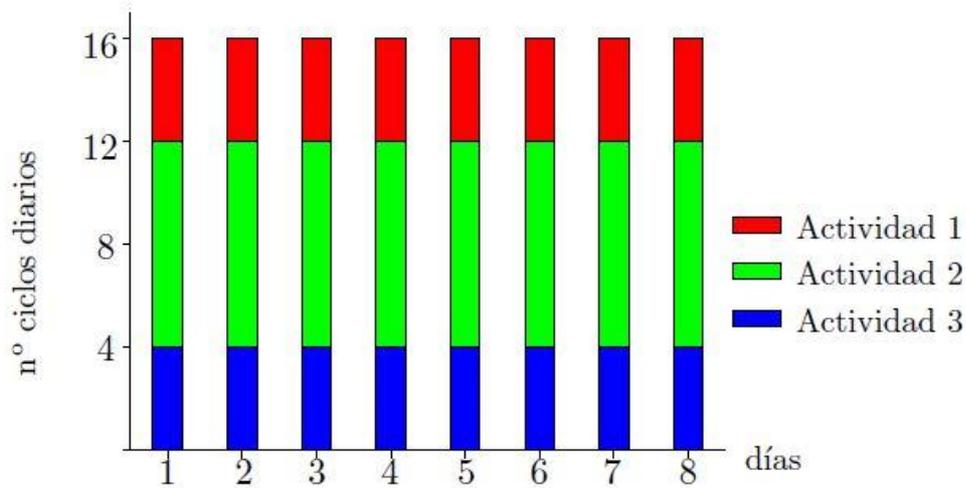


Figura 3.2 Distribución del número de ciclos correspondiente a cada caso de carga a lo largo del tiempo, antes de realizar la simplificación propuesta por Jacobs.

Para hacer más sencillos los cálculos, Jacobs introdujo una simplificación más basada en modificar el histograma de actividades aplicando cada día una sola actividad, secuencialmente y repitiendo algunas si es necesario para que guarde la proporción de número de ciclos respecto a las otras actividades. Esta hipótesis será válida según los experimentos de Jacobs siempre que el tiempo de cada secuencia no sea muy elevado. De esta forma el nuevo histograma quedará como la figura 3.3.

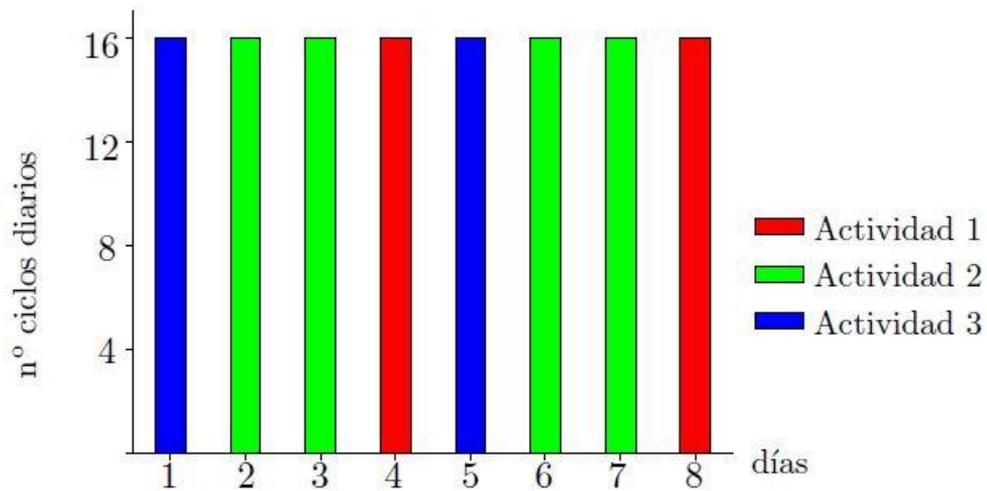


Figura 3.3 Distribución del número de ciclos correspondiente a cada caso de carga a lo largo del tiempo, después de realizar la simplificación.

Así, implementando estas simplificaciones se obtiene una ecuación del estímulo mecánico mucho más sencilla que se puede aplicar para cada actividad siendo la unidad de tiempo el día, y repitiéndola durante varios días si fuera necesario.

$$\Psi_t = n_c^{1/m} \bar{\sigma}_t \quad \text{donde } n_c = \sum_{i=1}^N n_i, \quad (3.2)$$

Por otra parte, se realiza también la hipótesis de que la matriz ósea está completamente mineralizada teniendo todos los puntos la misma densidad local, $\hat{\rho}$. Así, la densidad aparente del tejido, ρ , depende únicamente de la porosidad local, n , pues se considera que el grado de mineralización es constante en este modelo.

$$n = 1 - \frac{V_m}{V_T} = 1 - \frac{\rho}{\hat{\rho}} \quad (3.3)$$

Para tratar el hueso como un medio continuo hay que pasar de la escala microscópica en la que el tejido es heterogéneo al nivel continuo. Esto se lleva a cabo relacionando las resistencias últimas a nivel continuo y a nivel de tejido óseo del hueso trabecular. Con la colaboración de Gibson, [28], y una serie de evidencias experimentales [29] se establece que estas magnitudes se relacionan mediante una función de la densidad aparente de la siguiente forma.

$$\bar{\sigma}_{ult}(\rho) = \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^2 \bar{\sigma}_{ult_t} \quad (3.4)$$

Esta relación se debe cumplir para todas las tensiones, también para la tensión efectiva. De esta forma se puede expresar el estímulo mecánico a nivel de tejido como función de la densidad aparente y del estímulo mecánico a nivel continuo si se sustituye la tensión efectiva a nivel de tejido despejándola de la ecuación (3.4) relativa a las tensiones efectivas. Así se obtendrá:

$$\Psi_t = \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^2 \Psi \quad (3.5)$$

Y se podrá, simplificando, expresar el estímulo a nivel continuo de forma análoga al estímulo a nivel tisular:

$$\Psi = n_c^{1/m} \bar{\sigma} \quad (3.6)$$

Para este modelo es necesario obtener la distribución de tensiones y deformaciones a nivel continuo mediante, por ejemplo el método de los elementos finitos, usando la ecuación (3.7) para calcular la tensión efectiva, siendo E el módulo de Young y U_i la energía de deformación para cada caso de carga, que es función del tensor de tensiones local, σ_i .

$$\bar{\sigma}_i = \sqrt{2 E(\rho) U_i(\sigma_i)} \quad (3.7)$$

Tras esto se calcula el estímulo tensional tisular diario para determinar con este, cuán lejos está el tejido de cumplir el equilibrio homeostático, calculando una variable conocida como error de remodelación e , que mide la diferencia entre el estímulo tensional tisular, Ψ_t , y un estímulo tisular de referencia que representa el equilibrio, Ψ_t^* .

$$e = \Psi_t - \Psi_t^* \quad (3.8)$$

Cuando este error está dentro de un rango determinado se produce una variación en la densidad aparente del hueso a nivel local. Se define una nueva variable, que relaciona el error y la densidad denominada velocidad de remodelación superficial, \dot{r} . En la figura 3.4 se puede ver como la variable \dot{r} está relacionada directamente con el estímulo tensional al que esté sometido el tejido.

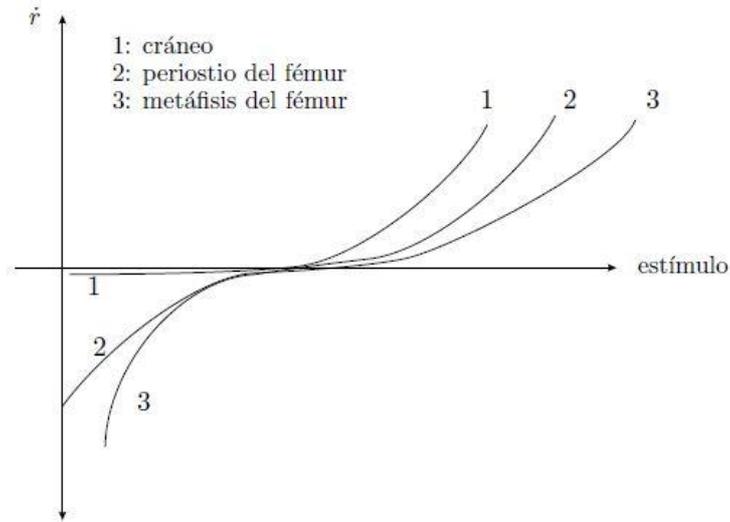


Figura 3.4 Curvas que relacionan \dot{r} con el estímulo tensional tisular para tres regiones de hueso diferentes. Figura tomada de Beaupré et al. [25].

Se observa que existe una zona muerta entorno al estímulo de equilibrio en la que la remodelación no tiene apenas efecto y se aprecia que el comportamiento frente a la actividad ósea no es el mismo según el tipo de hueso que se trate y la parte de éste en la que estemos mirando. Puesto que este modelo se creó para predecir la variación de la densidad ósea en la extremidad proximal del fémur por lo que se usan las curvas 2 y 3 de manera simplificada y expresadas como en la ecuación 3.9.

Puesto que es lógico pensar que el hueso no se estará formando o reabsorbiendo de manera indefinida, algunos autores han propuesto una mejora que consiste en limitar los valores de \dot{r} con un valor máximo y uno mínimo. Pero a efectos prácticos, dado que el estímulo mecánico normalmente se mantiene cerca de la zona de equilibrio, no varían muchos los resultados con esta mejora.

$$\dot{r} = \begin{cases} c_1(e + \omega) & \text{si } e < -\omega \\ 0 & \text{si } -\omega \leq e \leq \omega \\ c_2(e - \omega) & \text{si } e > \omega \end{cases} \quad (3.9)$$

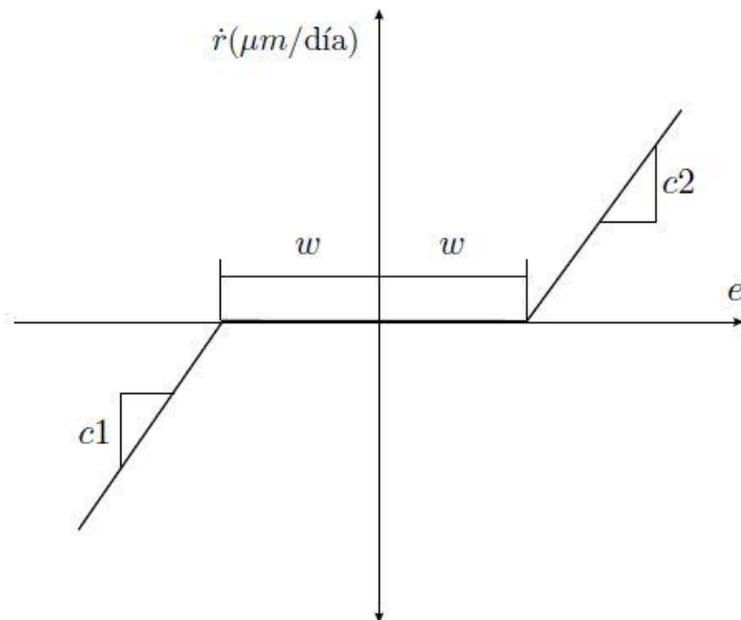


Figura 3.5 Ley de remodelación usada por Jacobs [27].

Puesto que \dot{r} es un valor que depende del tiempo y de la superficie disponible en la que tener lugar la remodelación Martin, [36], definió una variable llamada superficie específica, S_v , que cuantifica en función de la porosidad local el valor de este parámetro, habiéndose encontrado un polinomio de quinto grado que parece ajustarse a las medidas experimentales.

$$S_v = 32,3n - 93,9n^2 + 134n^3 - 101n^4 + 28,8n^5 \quad (3.10)$$

Según todo lo expuesto y recordando que este modelo considera que la matriz ósea está totalmente mineralizada, la variación de densidad aparente se define según la ecuación 3.11, teniendo en cuenta que k es el porcentaje de superficie disponible que está activa para la remodelación y que normalmente se considera igual a la unidad.

$$\dot{\rho} = k \dot{r} S_v \hat{\rho} \quad (3.11)$$

Por lo tanto la ley de variación de la densidad aparente en el tiempo sería la siguiente:

$$\rho(t + \Delta t) = \rho(t) + \dot{\rho}(t)\Delta t \quad (3.12)$$

Obteniendo esta densidad en cada instante se determina el módulo de elasticidad y el coeficiente de Poisson siguiendo las correlaciones experimentales que se muestran a continuación.

$$E = \begin{cases} 2014\rho^{2,5} & \text{si } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3 \\ 1763\rho^{3,2} & \text{si } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (3.13)$$

$$v = \begin{cases} 0,2 & \text{si } \rho \leq 1,2 \text{ g/cm}^3 \\ 0,32 & \text{si } \rho > 1,2 \text{ g/cm}^3 \end{cases} \quad (3.14)$$

Finalmente para obtener el tensor de comportamiento usamos la fórmula habitual.

$$\mathbf{C} = \frac{E}{1+v} \left(\frac{v}{1-2v} \mathbf{1} \otimes \mathbf{1} + \mathbf{I} \right) \quad (3.15)$$

3.3 MODELO MECANOBIOLOGICO ISÓTROPO DE REMODELACIÓN ÓSEA BASADO EN LA ACTIVIDAD DE LAS BMUS

3.3.1 Introducción

Los modelos mecanobiológicos de remodelación ósea interna, a diferencia de los fenomenológicos, tratan de tener en cuenta los procesos biológicos que participan en este fenómeno cuantificando su influencia para mejorar los resultados y ser más fieles de cara a representar el comportamiento real del hueso. Respecto al modelo fenomenológico explicado se hará más hincapié en este por ser uno de los que se usará en el resto del proyecto y aquel se pretende mejorar e introducir en él modificaciones.

Este modelo parte de un antecesor que tiene en cuenta las diferentes células óseas, el concepto de BMU y la secuencia de actividad ARF. Algunas de las innovaciones que introduce García-Anar et al. [30] respecto a otros anteriores es que considera que el microdaño cambia las propiedades elásticas del hueso, que no solo dependen de la porosidad. Además, analiza los casos de desuso prolongado teniendo en cuenta que no se produce una pérdida total de hueso como proponen otros modelos, si no que antes de eso se alcanza una situación de equilibrio. Como ya se ha mencionado este modelo incluye las

Antes de entrar a detallar el modelo es importante hacer un repaso por los parámetros definidos anteriormente para cuantificar la composición de la matriz ósea y definir algunos nuevos necesarios para comprender el modelo. En una muestra de hueso el volumen total, V_t , se define como la suma de los distintos volúmenes que lo conforman: el de los poros, V_v , más la suma de los distintos componentes que forman la matriz ósea, V_b , que son un volumen de tejido dañado, V_d , el volumen de la componente orgánica V_o y el volumen del componente inorgánico V_m .

$$V_t = V_b + V_v = V_m + V_o + V_d + V_v \quad (3.16)$$

La fracción volumétrica de hueso, v_b , se define como:

$$v_b = \frac{V_b}{V_t} \quad (3.17)$$

Para medir el grado de mineralización usamos la fracción de ceniza, α :

$$\alpha = \frac{m_m}{m_m + m_o} \quad (3.18)$$

Para medir el nivel de daño al que está sometido el hueso hay dos enfoques. El primero consiste en medir la degradación de las propiedades mecánicas del hueso, como la rigidez. En la ecuación 3.19 se ve como se define la variable degradación, d según esta interpretación:

$$d = 1 - \frac{E}{E_0} \quad (3.19)$$

Siendo E el módulo de Young y E_0 el módulo de Young del material virgen [31, 32, 33,34].

El segundo enfoque para la medida del daño consiste en cuantificar la densidad de microgrietas dentro del material definiendo una variable, h , densidad de daño, como la fracción de volumen dañado por volumen total.

$$h = \frac{V_d}{V_t} \quad (3.20)$$

La relación entre h y d depende de muchos factores pero estudios experimentales han observado cierta linealidad en la cantidad de microgrietas en un hueso y la pérdida de propiedades mecánicas por lo que en este modelo se toma esta relación como lineal:

$$h = k d \quad (3.21)$$

donde k es una constante a determinar experimentalmente. Como variable independiente hay dos opciones: usar la fracción volumétrica de hueso v_b , o bien la densidad aparente, relacionándose ambas de la siguiente manera:

$$\rho = \rho_t(v_b - h) \quad (3.22)$$

donde ρ_t es la densidad del tejido óseo y se relaciona con el grado de mineralización. Hernandez et al. [22, 35] hallaron la siguiente relación experimental:

$$\rho_t \left(\frac{g}{cm^3} \right) = 1,41 + 1,29\alpha \quad (3.23)$$

Los resultados son mejores cuando se usa la v_b como variable independiente. La correlación entre E y v_b usada inicialmente era:

$$E(MPa) = 84370v_b^{2,58}\alpha^{2,74} \quad (3.24)$$

Posteriormente se ha introducido la influencia del daño usando la correlación expuesta al final del capítulo 2.

$$E(MPa) = 84370v_b^{2,58}\alpha^{2,74}(1 - d) \quad (3.25)$$

El coeficiente de Poisson se considera constante pues su variación es poco importante ($\nu = 0,3$).

En el resto de este capítulo se hará una breve descripción matemática sobre términos básicos del modelo y a continuación se explicará como afronta cada fase del proceso este modelo, que hipótesis plantea, cuales son sus fundamentos y las variables y expresiones matemáticas que rigen el fenómeno de remodelación ósea. Se hará además, un balance de masa ósea para explicar como varía la densidad aparente del hueso bajo ciertos estímulos. Partiendo de la expresión (3.22) y derivando con respecto al tiempo de forma que se obtenga:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = \frac{\partial \rho_t}{\partial t}(v_b - h) + \rho_t \frac{\partial v_b}{\partial t} - \rho_t \frac{\partial h}{\partial t} = \Pi^b \quad (3.26)$$

Esta expresión sirve para determinar como evoluciona la masa ósea. El primer término describe cómo se mineraliza el osteoide, el segundo representa la evolución de la masa ósea por reabsorción y formación por parte de las BMUs y el tercero representa el efecto que sobre la masa ósea tiene la evolución del daño.

3.3.2 Descripción matemática de la actividad de las BMUs

Como ya se ha explicado anteriormente las BMUs, están formadas por osteoblastos y osteoclastos que se encargan de formar y reabsorber hueso respectivamente a unas velocidades \dot{v}_F y \dot{v}_R . De tal forma la velocidad a la que cambia la fracción volumétrica se rige por la siguiente ecuación:

$$\dot{v}_b = \dot{v}_F - \dot{v}_R \quad (3.27)$$

En una situación de equilibrio la velocidad de cambio de la fracción volumétrica es igual a cero porque

\dot{v}_F es igual a \dot{v}_R pero eso no quiere decir que no esté teniendo lugar la remodelación ósea, el tejido está en continua renovación.

El valor de estas velocidades va a depender en modelos previos del número de BMUs que se encontraran activas. Sin embargo, tras la discretización no es necesaria esta consideración puesto que será una la BMU que actúe en cada momento y no hay que cuantificarla. Una vez activada la BMU actúa a una velocidad v_{BMU} , recorren una longitud L_{BMU} antes de morir de forma que $L_{BMU} = \sigma_L v_{BMU}$ siendo σ_L la vida de la BMU. Las velocidades de reabsorción y de formación pueden expresarse de coincidirán con $\dot{A}(x)$. Siendo x la dirección de avance de la BMU y $\dot{A}(x)$ la velocidad con la que varía el volumen por unidad de longitud en x debido a la acción de las BMUs.

Esta variación de la sección del hueso toma valores distintos para la zona de reabsorción y de formación Debido a que el número de osteoblastos y osteoclastos que actúan no es constante y va variando en el tiempo el valor de $\dot{A}_F(x)$ y el de $\dot{A}_R(x)$ tampoco lo será y en función de la fase en la que se esté tendrán unos valores u otros. Inicialmente se asumían valores constantes de las variaciones de secciones de la siguiente forma:

$$\dot{A}(x) = \begin{cases} \frac{A_{BMU}}{T_R} f_c & \text{en la zona de reabsorción} \\ 0 & \text{en la zona de inversión} \\ \frac{A_{BMU}}{T_F} f_b & \text{en la zona de formacion} \end{cases} \quad (3.28)$$

T_R y T_F son los tiempos que duran, en una sección las fases de reabsorción y formación respectivamente. f_b y f_c son variables cuyo valor oscila entre 0 y 1 y representan el nivel de actividad de los osteoblastos y los osteoclastos. A_{BMU} es el área de la sección de una BMU, distan para el hueso trabecular y para el cortical.

$$A_{BMU} = \begin{cases} \left(\frac{d_o^2}{4} - \frac{d_h^2}{4} \right) \pi \\ \frac{\pi}{4} d_e d_{BMU} \end{cases} \quad (3.29)$$

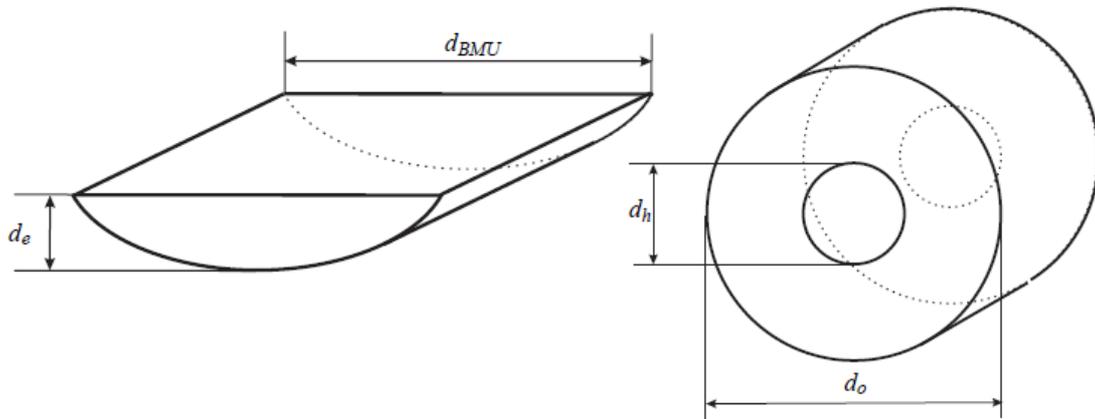
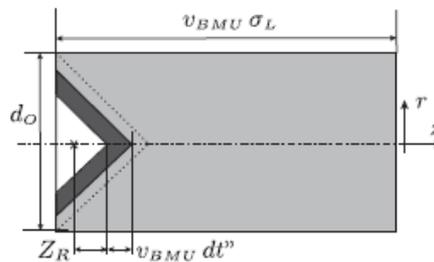


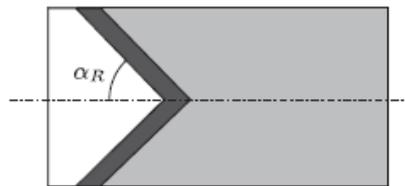
Figura 3.6 Forma simplificada del volumen remodelado por una BMU, en hueso trabecular (izquierda) y en hueso cortical (derecha).

Fueron Martínez-Reina et al. [37] quienes obtuvieron unas expresiones de $\dot{A}_R(t'')$ y $\dot{A}_F(t'')$ para el hueso cortical más fieles a la realidad y que inicialmente se aplicaron al modelo anisótropo pero que se usan en este proyecto por ser perfectamente válidas para el modelo isótropo. Estas nuevas expresiones tienen en cuenta todas las fases durante la reabsorción y formación, sin olvidar que no todos los osteoblastos ni los osteoclastos trabajan simultáneamente.

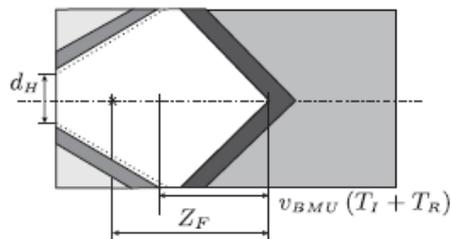
Phase 1: Development of the resorption front
 $t'' \leq T_R$



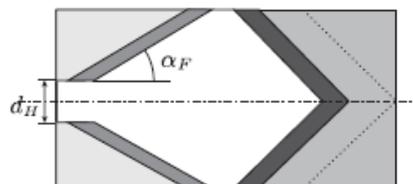
Phase 2: Only resorption
 $T_R < t'' \leq T_R + T_I$



Phase 3: Development of the formation front
 $T_R + T_I < t'' \leq T_R + T_I + T_F$



Phase 4: Resorption + formation
 $T_R + T_I + T_F < t'' \leq \sigma_L$



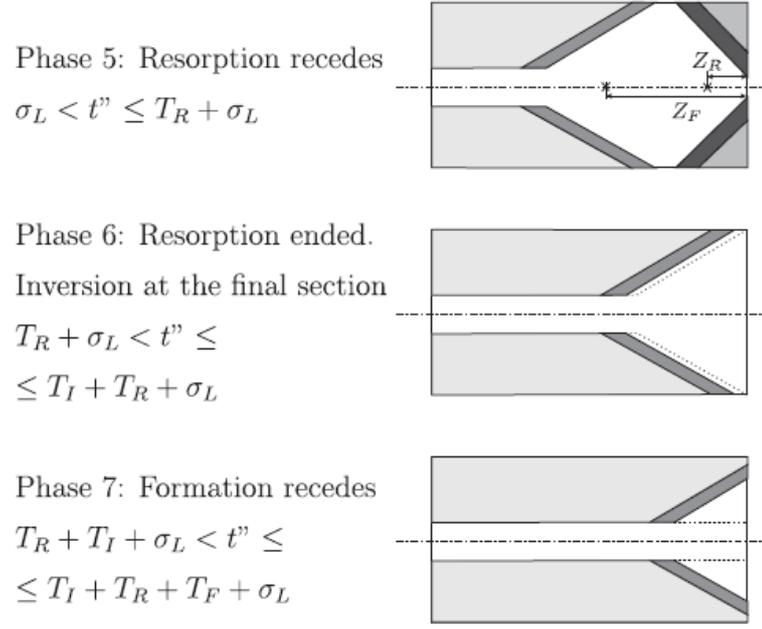


Figura 3.7 Fases de la actividad de una BMU en el hueso cortical.

$$\dot{A}_R(x) = \begin{cases} \frac{\pi d_o^2}{4} \left(\frac{t''}{T_R}\right)^2 & \text{Fase 1} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} & \text{Fase 2-4} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} \left[1 - \frac{t'' - \sigma_L}{T_R}\right]^2 & \text{Fase 5} \end{cases} \quad (3.30)$$

$$\dot{A}_F(x) = \begin{cases} \frac{\pi d_o^2}{4} (1 - f_1^2(t'')) & \text{Fase 3} \\ \frac{\pi(d_o^2 - d_H^2)}{4} & \text{Fase 4-6} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} \left(f_1^2(t'') - \frac{d_H^2}{d_o^2}\right) & \text{Fase 7} \end{cases} \quad (3.31)$$

donde las funciones f_1 y f_2 vienen dadas por las siguientes expresiones:

$$f_1(t'') = 1 - \left(1 - \frac{d_H}{d_o}\right) \cdot \frac{t'' - T_I - T_R}{T_F} \quad (3.32)$$

$$(3.33)$$

$$f_2(t'') = 1 - \left(1 - \frac{d_H}{d_o}\right) \cdot \frac{t'' - T_I - T_R - \sigma_L}{T_F}$$

T_I representa la duración de la fase de inversión.

Combinando las distintas ecuaciones obtendremos el valor de los volúmenes de reabsorción y de formación en cada momento de la vida de la BMU según su edad que hace variar A_F y A_R :

$$v_F = A_F v_{BMU} f_b \quad (3.34a)$$

$$v_R = (1 - p) A_R v_{BMU} f_c \quad (3.34a)$$

Donde el factor $(1 - p)$ se introduce para tener en cuenta el hecho de que las BMUs reabsorben un tejido poroso con una porosidad de valor p .

Por otra parte, otro factor que controla la cantidad de hueso remodelado es el *balance local de hueso (focal bone balance)* [22]. Esta variable registra el balance de actividad entre osteoclastos y osteoblastos, y se define: $f_{bb} = (f_b/f_c)$. Es función del estímulo mecánico ξ [38, 39, 40, 43], el cual ya se ha mencionado en apartados anteriores, y de la edad [2, 44]. Entre f_{bb} y ξ se establece una relación que se puede observar en la figura 3.8, similar a la que ya se vió cuando se definió el estímulo mecánico en el modelo isótropo de Stanford. La dependencia con la edad resulta difícil de establecer. Según García-Aznar [30] el hueso de una persona adulta tiene un balance local de hueso neutro, es decir, $f_{bb,max} = f_{bb,min} = 1,0$, mientras que en un hueso en crecimiento o en un hueso viejo $f_{bb,max} > 1$ y $f_{bb,min} < 1$ pudiendo producirse cambios significativos en la masa ósea.

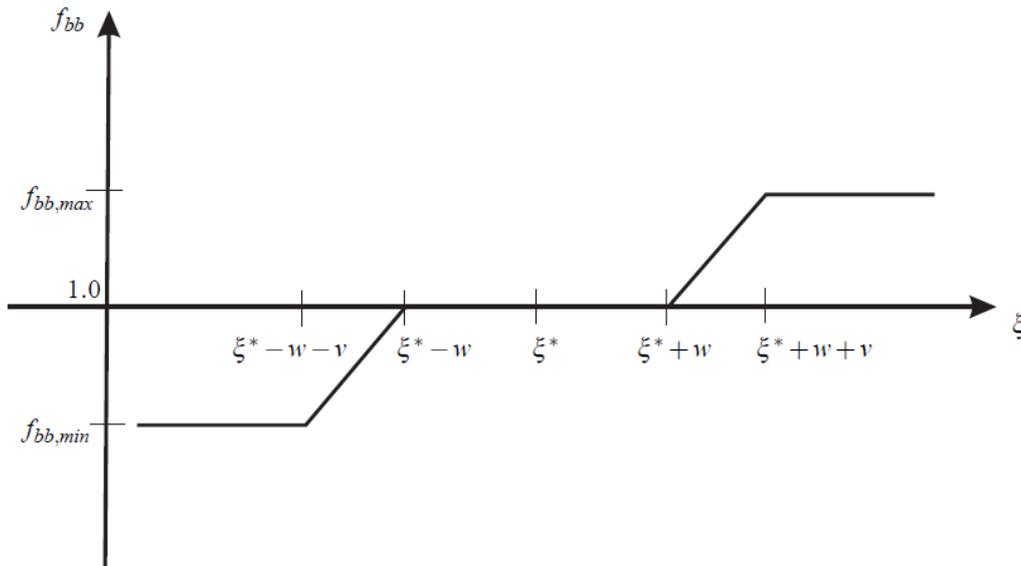


Figura 3.8 Balance local de hueso en función del estímulo mecánico.

El estímulo mecánico que influye en el balance local de hueso se define como un escalar que depende del nivel de deformaciones y del número de ciclos que corresponden a cada caso de carga i . Esta propuesta hecha por Mikic y Carter, [41], es análoga a la del modelo isótropo de Stanford, salvo que en esta se relaciona directamente con las deformaciones en lugar de con el nivel de tensiones. En la ecuación 3.35 se plasma la definición del estímulo mecánico de este modelo, teniendo en cuenta que n_i es el número de ciclos que actúa el caso de carga i , $\bar{\varepsilon}_i$ la deformación efectiva correspondiente a ese caso de carga y m el exponente que mide la importancia del número de ciclos y del nivel de deformaciones y cuyo valor típico se ha determinado experimentalmente y es $m = 4$.

$$\xi = \left(\sum_i n_i \bar{\varepsilon}_i^m \right)^{1/m} \quad (3.35)$$

La deformación efectiva para cada caso de carga, $\bar{\varepsilon}_i$, se define en función de la densidad de energía de deformación que provoca el caso de carga correspondiente U_i y del módulo de Young del tejido óseo, E .

$$\bar{\varepsilon}_i = \sqrt{\frac{2U_i}{E}} \quad (3.36)$$

En la figura 3.8, se observa que en una zona entorno al estímulo de equilibrio el *balance local de hueso* toma valor unitario. Esto se debe a que para ese estímulo la actividad de las BMUs no tiene efecto neto sobre el volumen de hueso a largo plazo. Un valor típico del estímulo de equilibrio es $\xi^* = 2,5 \times 10^{-3} \text{ ciclos}^{\frac{1}{4}} \text{ mm/mm}$. Éste es el valor del estímulo en el hueso cortical que soporta una tensión de 50 [25] a razón de 10000 ciclos diarios. Sin embargo, este valor parece ser aplicable sólo a huesos cuya misión sea la de soportar carga, como el fémur. Huesos menos cargados, como el cráneo y otros huesos planos, cuya misión es principalmente de protección, no soportan valores tan altos.

La diferencia de comportamiento entre huesos largos y huesos planos se obtiene en el modelo considerando que el valor de ξ^* no es una constante característica de un hueso, sino que varía con el tiempo, adaptándose al valor del estímulo externo aplicado, según el principio de acomodación celular propuesto por Turner [42]. Éste sostiene que el tejido se acomoda a la deformación que soporta. De esta forma la deformación de referencia tiende hacia la deformación normal de uso:

$$\frac{d\varepsilon_o}{dt} = \varphi(\varepsilon - \varepsilon_o) \quad (3.37)$$

Adaptando la expresión al estímulo mecánico para este modelo, la ecuación queda totalmente análoga:

$$\frac{d\xi^*}{dt} = \varphi(\xi - \xi^*) \quad (3.38)$$

φ es el parámetro que controla la velocidad de adaptación y que toma en el modelo un valor de 0.002días^{-1} .

Con esta teoría un estímulo muy bajo, como el que sufren los huesos planos, no produce reabsorción indefinida, sólo hasta que el estímulo de equilibrio se adapte a esa carga tan baja que produce un estímulo exterior pequeño. Así se explica el hecho de que en huesos no muy cargados, como el cráneo, no se pierda masa ósea como consecuencia de un desuso prolongado.

3.3.3 Crecimiento el daño

Las cargas diarias a las que están sometidos los huesos provocan que se acumule un daño que acaba dando lugar al crecimiento de grietas. En este proceso no hay aportación de hueso, Π_b , ni varía la densidad del tejido, $\frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$, con lo que del balance de masa de la ecuación (3.26) se deduce que:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \frac{\partial v_b}{\partial t} \quad (3.39)$$

Esta ecuación establece que el aumento del daño por acumulación de microgrietas desemboca en un aumento de la cantidad de tejido. Para comprender esto es importante recordar que el hueso dañado forma parte del tejido óseo y no de los huecos. La ecuación (3.40) indica que al abrirse las grietas, el volumen asociado expande el tejido completo, disminuyendo la proporción de volumen ocupada por los poros.

Para saber como se relacionan el daño acumulado en el hueso con las cargas a las que éste está sometido hay que estudiar el comportamiento a fatiga del hueso. Este ha sido estudiado de manera exhaustiva por diversos autores [32, 33, 31, 45, 46]. Como se explicó antes, una de las maneras de medir el daño acumulado por fatiga es a través de la degradación del módulo de Young con la variable d . Análogamente a la ecuación 3.21 la variación de esta variable y la del volumen dañado cumplen la siguiente relación lineal:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = k \frac{\partial d}{\partial t} \quad (3.40)$$

Lemaitre y Chaboche expresaron el crecimiento de daño por fatiga de forma genérica [47]. Usaron expresiones del tipo

$$\frac{\partial d}{\partial t} = G(d, \bar{\varepsilon}) \quad (3.41)$$

donde n es el número de ciclos. Por otro lado, la vida a fatiga, n_F , se suele aproximar por expresiones del tipo:

$$n_F = C \bar{\varepsilon}^\delta \quad (3.42)$$

La evolución del daño y la expresión de la vida a fatiga siguen leyes distintas en función si las cargas a las que el hueso está sometido son de tracción o de compresión. García-Aznar et al. [30] proponen las siguientes leyes de evolución del daño para cada caso:

$$\frac{\partial d_c}{\partial n} = G_c(d_c, \bar{\varepsilon}) = \frac{C_1}{\gamma_1} e^{\gamma_1 d_c} \bar{\varepsilon}^{\delta_1} \quad \text{en compresión} \quad (3.43a)$$

$$\frac{\partial d_t}{\partial n} = G_t(d_t, \bar{\varepsilon}) = \frac{C_2}{C_3 \gamma_2} (1 - d_t)^{1-\gamma_2} e^{-C_3(1-d_t)^{\gamma_2}} \bar{\varepsilon}^{\delta_2} \quad \text{en tracción} \quad (3.43b)$$

donde d_c y d_t son los parámetros de degradación del módulo de Young en compresión y tracción, respectivamente; N es el número de ciclos y $C_1, C_2, C_3, \gamma_1, \gamma_2, \delta_1$ y δ_2 son parámetros del modelo. La forma particular de las funciones anteriores fue elegida por García-Aznar et al. para ajustar los resultados experimentales obtenidos por Pattin et al. [33].

La integración de las ecuaciones (3.43) conduce a las siguientes expresiones:

$$d_c = -\frac{1}{\gamma_1} [\ln(1 - C_1 \bar{\varepsilon}^{\delta_1} n)] \quad (3.44a)$$

$$d_t = -1 - \sqrt[\gamma_2]{\frac{1}{C_3} \ln(e^{C_3} - C_2 \bar{\varepsilon}^{\delta_2} n)} \quad (3.44b)$$

que tienen la forma representada en la figura 3.9.

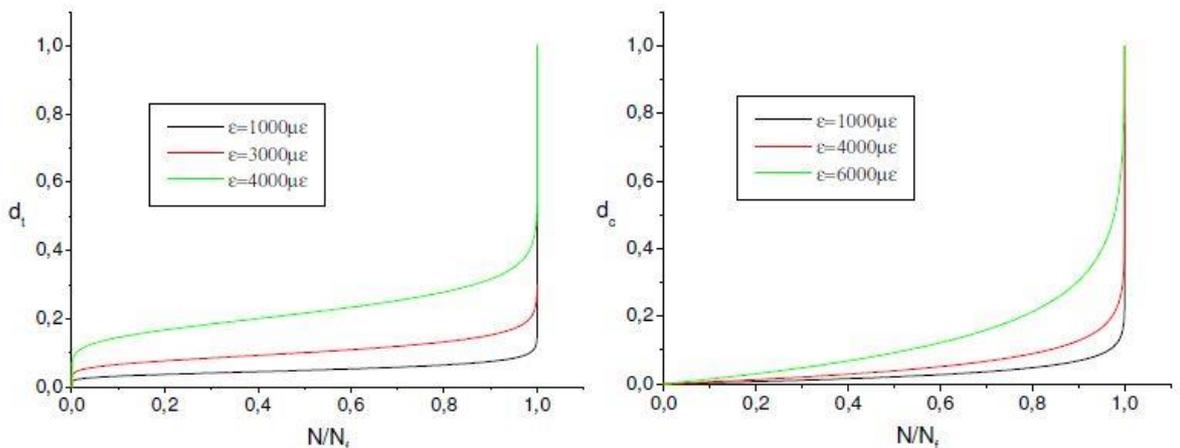


Figura 3.9 Evolución del daño en el tejido óseo, en tracción (izquierda) y compresión (derecha).

Una vez definido el tipo de carga que se está aplicando se hace un ajuste de parámetros obteniendo C_i , γ_i y δ_i de forma que las curvas reproduzcan los referidos resultados experimentales de Pattin et al. Estos autores sometieron probetas de hueso cortical a ciclos de amplitud constante en la deformación, hasta la rotura, obteniendo las siguientes correlaciones entre la vida a fatiga y la amplitud de la deformación:

$$n_F = \frac{(9,333 \cdot 10^{40})}{\bar{\epsilon}^{10,3}} \quad \text{en compresión} \quad (3.45a)$$

$$n_F = \frac{(1,445 \cdot 10^{53})}{\bar{\epsilon}^{14,1}} \quad \text{en tracción} \quad (3.45b)$$

Haciendo $d = 1$, sustituyendo n por n_F en las ecuaciones (3.45) y comparando con (3.46) se identifican δ_1 y δ_2 se obtiene una relación para C_1 y C_2 . El resto de parámetros se obtiene ajustando las ecuaciones (3.45) a las curvas $d - n$ obtenidas en los ensayos, similares a las de la figura 3.9. Haciendo esto resulta:

$$\delta_1 = 10,3; \gamma_1 = -5,238 (\bar{\epsilon} - 6100)10^{-3} + 7; C_1 = \frac{1 - e^{\gamma_1}}{9,333 \cdot 10^{40}} \quad (3.46a)$$

$$\delta_2 = 14,1; \gamma_2 = -0,018 (\bar{\epsilon} - 4100) + 12; C_2 = \frac{e^{C_3} - 1}{1,445 \cdot 10^{53}}; C_3 = -20; \quad (3.46b)$$

Como se acaba de decir, Pattin et al. [33] realizaron sus ensayos en hueso cortical. Para poder aplicar estos resultados a hueso trabecular, García-Aznar et al. generalizaron las ecuaciones anteriores minorando las deformaciones del hueso trabecular. Para ello introdujeron un módulo de Young de referencia, E^* , y sustituyeron $\bar{\epsilon}$ por $(\frac{E}{E^*} \bar{\epsilon})$ en las ecuaciones anteriores, donde E es el módulo de Young del hueso considerado. Para el hueso cortical el cociente $\frac{E}{E^*}$ es la unidad y no hay minoración, puesto que no es necesario hacer la adaptación de los resultados experimentales. Para el hueso trabecular se toma $E^* = E$ ($v_b = 0,95$; $\alpha = 0,69$) según la ecuación (3.24).

3.3.4 Activación de BMUs

Las BMUs se encuentran continuamente activándose y cesando su actividad. Por una parte cuando terminan con su cometido las BMUs efectúan un fenómeno conocido como apoptosis. Este fenómeno sucede de forma automática y transcurrido un tiempo σ_L , conocido como vida de la BMU. Para continuar con el modelo es necesario establecer cómo aparecen las BMUs y como es el proceso de activación según este modelo, ya que no es un el proceso igual de automático que la apoptosis, para

que se de tiene que haber una sería de factores intercediendo por ello. A continuación, se analizarán algunos de estos factores.

Este modelo sigue la teoría inhibitoria que propuso Martin [15]. Esta teoría establece que la señal que los osteocitos emiten de forma continua hasta las células de borde es la que se encarga de evitar la continua activación de BMUs, puesto que las células de borde tienen tendencia natural a activarlas. Esta señal se llama señal inhibitoria s , y tiene un valor normalizado entre 0 y 1. Esta señal se genera con la deformación que sienten los osteocitos como consecuencia de la carga. La a activación de BMUs se produce por cualquier perturbación de esta señal, ya sea por un nivel de deformaciones excesivamente bajo, ya porque la transmisión de dicha señal se ve dificultada, por ejemplo, por la existencia de microgrietas que rompen la conectividad del entramado celular. Se propone en este modelo una señal inhibitoria que depende del estímulo mecánico, ξ , y del nivel de daño, d :

$$s(\xi, d) = \frac{\xi}{\xi + c} (1 - d)^a \quad (3.47)$$

donde c y a son dos parámetros del modelo. En la siguiente figura se muestra una representación tridimensional de esta señal inhibitoria frente al estímulo y al daño.

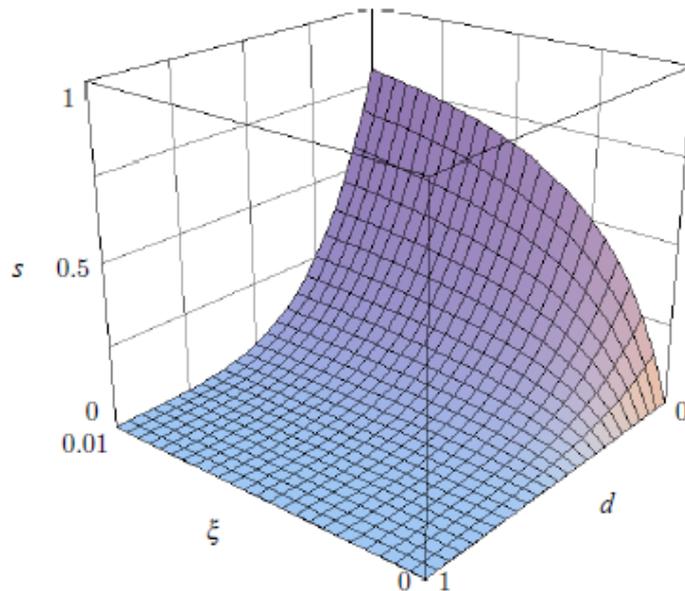


Figura 3.10 Representación de la señal inhibitoria frente al daño y al estímulo.

Esta función tiene las siguientes propiedades:

- a) $s(0, d) = 0$, es decir, no se produce señal inhibitoria en un caso patológico de desuso total,
- b) $s(\xi, 1) = 0$, lo que implica que también es imposible la transmisión de la señal inhibitoria en un tejido totalmente dañado, lo que parece lógico si esa señal tiene que atravesar el entramado celular,

c) en caso de sobrecarga muy alta la señal inhibitoria tiende a 1. De hecho $\lim_{\xi \rightarrow \infty} s(\xi, 0) = 1$ y no se activarían BMUs, si no fuera porque una sobrecarga produce a posteriori un daño apreciable que induce la activación.

Cuando en un punto del hueso el daño es demasiado elevado se activa en ese lugar una BMU para repararlo y este hecho inhibe la posibilidad de que se activen más BMUs alrededor de esta hasta que muera.

Para que se efectue la activación correcta de una BMU cuando sea necesario y se de comienzo al proceso de remodelación se deben dar cuatro condiciones de activación.

- No haya BMUs activas en el elemento. Es decir, se podrá activar una BMU en el punto del hueso a analizar si no hay ya una BMU activada ejerciendo su actividad ahí. Si la hay habrá que esperar a que la BMU muera (pasen 196 días, vida de la BMU) para que vuelva a existir la posibilidad de que se active ahí una BMU.
- La señal inhibitoria del punto analizado sea menor que un valor límite llamado señal mínima. Se podrá activar una BMU en el punto del hueso a analizar si la señal inhibitoria es menor que un cierto valor. Este valor, s_{min} , es un parámetro del modelo que trata de representar si la necesidad de remodelación en el punto es elevada.
- No haya BMUs activas en los elementos que forman parte de la zona de influencia. Se podrá activar una BMU en el punto del hueso a analizar si en el entorno cercano (delimitado por un factor biológico llamado Radio de Influencia) no hay ya una BMU ejerciendo su acción.
- La señal inhibitoria del elemento sea menor que todas las de los elementos que forman parte de su zona de influencia. Se podrán activar una BMU en el punto del hueso a analizar si el valor de su señal inhibitoria es el menor de todas las señales inhibitorias de los puntos del hueso que se encuentran en su entorno cercano. Es decir, se podrá activar, si es el punto con más necesidad remodelación del entorno.

Para que se active la BMU deben cumplirse las 4 condiciones en el mismo momento.

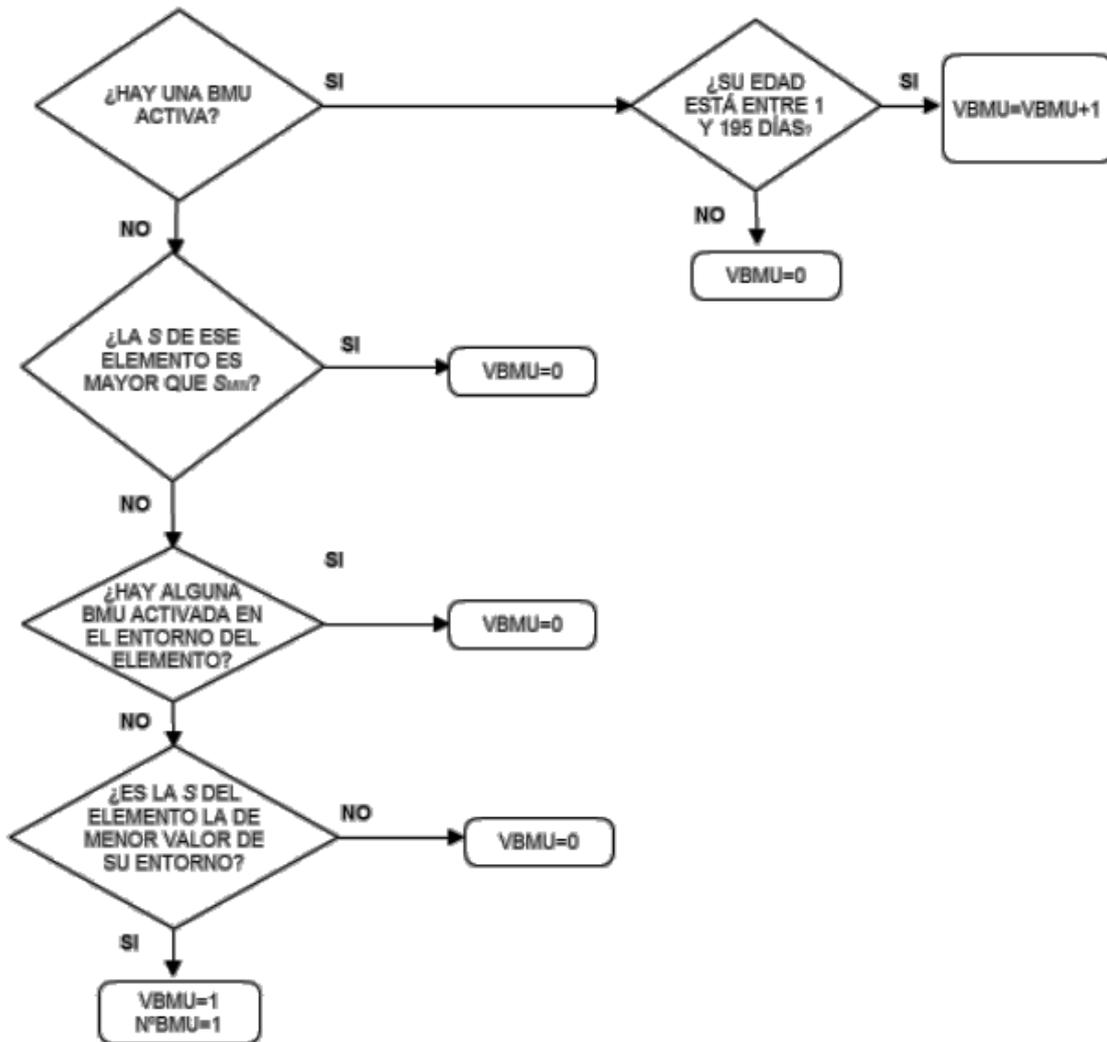


Figura 4.11 Diagrama de flujo de la activación de BMUs. Donde VBMU es la variable que mide si en un punto del hueso hay una BMU activa y qué edad tiene.

3.3.5 Reabsorción y formación ósea

La reabsorción ósea es la forma en la que el hueso se repara. Frente a un gran daño acumulado las BMUs reabsorben el tejido dañado para luego depositar hueso nuevo y en buen estado. Así se va reduciendo el daño manteniéndolo en unos niveles aceptables.

En este modelo se toma la hipótesis de que el volumen dañado, V_d , se encuentra uniformemente distribuido por todo el volumen de tejido, V_b . De esta forma, V_d y V_b disminuyen de la misma forma durante el proceso de reabsorción, es decir:

$$\frac{1}{V_t} \frac{\partial V_d}{\partial t} = \frac{1}{V_b} \frac{\partial V_b}{\partial t} \quad (3.48)$$

Recordando que $h = \frac{V_d}{V_t}$ y teniendo en cuenta que V_t no varía en el proceso de reabsorción:

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \frac{1}{V_t} \frac{\partial V_d}{\partial t} = \frac{1}{V_t} \frac{\partial V_b}{\partial t} \frac{V_d}{V_b} = -\dot{v}_R \frac{h}{v_b}, \quad (3.49)$$

Como durante el proceso de reabsorción no varía la densidad del tejido óseo ($\frac{\partial \rho_t}{\partial t} = 0$), de (3.26) se deduce que el hueso eliminado será

$$\Pi^b = -\rho_t \dot{v}_b \left(1 - \frac{h}{v_b}\right) \quad (3.50)$$

Durante el proceso de formación ósea las BMUs, en concreto los osteoblastos, depositan nuevo tejido óseo denominado osteoide que está formado por colágeno y agua. Este nuevo tejido no contiene nada de hidroxapatita por lo que con el paso del tiempo se va mineralizando.

3.3.6 Proceso de mineralización

El proceso de mineralización se divide en dos fases: la fase primaria y la fase secundaria. La primera dura unos pocos días, [11], y da lugar a la mayor parte de la mineralización del hueso, el 70%. La fase secundaria puede durar años hasta conseguir alcanzar el máximo contenido de mineral en el hueso. En este modelo se supone que la fase primaria ocurre instantáneamente, una vez formado el nuevo tejido, y que en la fase secundaria la velocidad de mineralización decrece exponencialmente como podemos ver en la ecuación 3.54.

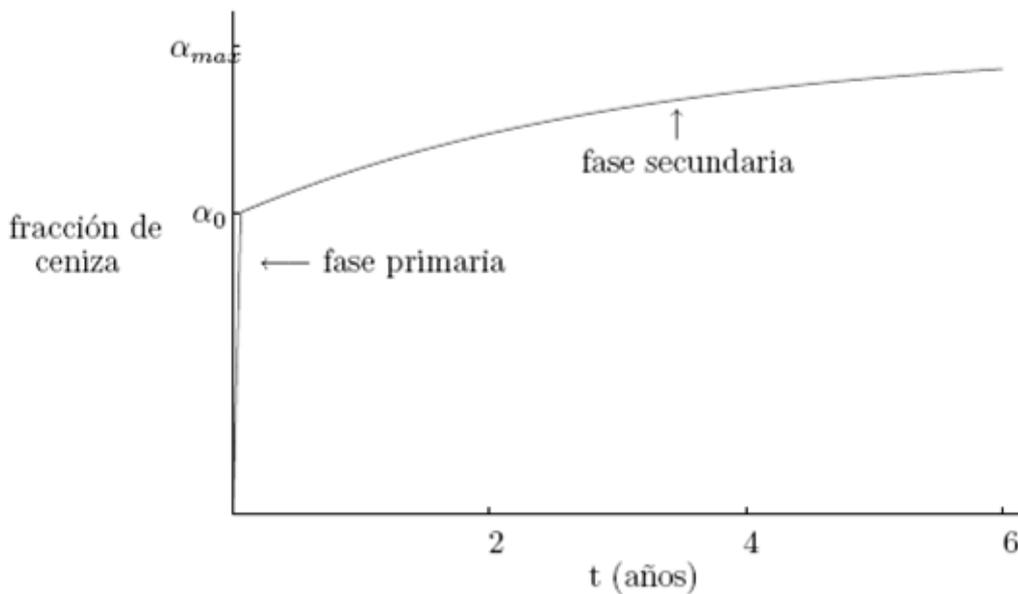


Figura 3.11 Proceso de mineralización en un hueso.

$$\alpha(t) = \alpha_{\max} + (\alpha_0 - \alpha_{\max})e^{-Kt} \quad (3.51)$$

siendo α_0 la fracción de ceniza al final de la fase primaria, α_{\max} es su valor máximo y K es una constante que determina la velocidad del proceso y para la que se toma un valor de 6 años^{-1} .

En este modelo se define un valor promedio de la fracción de ceniza en el volumen de control. Este promedio tiene en cuenta los diferentes procesos que afectan al contenido de mineral del tejido contenido en dicho volumen:

$$\bar{\alpha}(t) = \frac{(v_{b,0} - h_0)\alpha(t) + \int_0^t (\dot{v}_F(\tau) - \dot{h}(\tau))\alpha(t - \tau)d\tau - \int_0^t (\dot{v}_R(\tau) - \dot{h}(\tau))\bar{\alpha}(\tau)d\tau}{v_b(t) - h(t)} \quad (3.52)$$

Los diferentes términos de esta ecuación representan en primer lugar el contenido que aporta el tejido que había inicialmente $v_{b,0}$, en segundo lugar, la integral, representa el contenido de mineral que el nuevo tejido formado ha aportado desde el momento inicial hasta el instante t actual y finalmente una aproximación de la cantidad de mineral que se retira con la reabsorción que se estima suponiendo que su fracción de ceniza es igual a la promedio en ese instante.

Los parámetros h_0 y \dot{h} aparecen restando en la ecuación 3.55 porque se supone que la parte dañada de tejido no se mineraliza. Para reducir el coste computacional que requiere la implementación de la expresión anterior, García-Aznar et al. [30] aproximan el valor de la fracción de ceniza en el instante $t + \Delta t$ por:

$$\begin{aligned} \bar{\alpha}(t + \Delta t) = & \frac{\bar{\alpha}(t) \left((v_b(t) - h(t)) e^{-K\Delta t} - \Delta v_R \right) + \Delta v_F \alpha_0}{v_b(t + \Delta t) - h(t + \Delta t)} \\ & + \frac{\alpha_{\max}(1 - e^{-K\Delta t})(v_b(t) - h(t)) + \Delta h(\bar{\alpha}(t) - \alpha_0)}{v_b(t + \Delta t) - h(t + \Delta t)} \\ & + \frac{(1 - e^{-K\Delta t}) \int_0^t (\dot{v}_R - \dot{h})(\alpha_{\max} - \bar{\alpha}(\tau))d\tau}{v_b(t + \Delta t) - h(t + \Delta t)} \end{aligned} \quad (3.53)$$

donde Δv_F y Δv_R son las cantidades de tejido formado y reabsorbido en el intervalo $[t, t + \Delta t]$.

Durante el proceso de mineralización cambia la densidad del tejido (ver ecuación (3.26)) y como consecuencia varía la masa ósea en una cantidad

$$\Pi^b \Delta t = [v_b(t + \Delta t) - h(t + \Delta t)] \rho_t(t + \Delta t) - [v_b(t) - h(t)] \bar{\rho}_t(t) \quad (3.54)$$

Martinez-Reina, [55], propuso una nueva formulación para simular el proceso de mineralización. A continuación, se va exponer ésta empezando por la ecuación que representa la cantidad de mineral en un instante $t + \Delta t$, la cual en términos de v_m en lugar de α quedaría de la siguiente forma:

$$v_m(t + \Delta t) = \frac{v_m(t)V_b(t) - v_m(t)\Delta V_r(t) + \Delta V_{min}(t + \Delta t)}{\Delta V_b(t + \Delta t)} \quad (3.55)$$

El primer término representa el volumen de mineral presente en el instante t . Con el segundo término se resta el mineral que es eliminado en la matriz ósea durante la fase de reabsorción, siendo $V_r(t)$ el tejido eliminado desde t hasta $t+\Delta t$. El último término representa el volumen de mineral que va apareciendo debido a la mineralización. $\Delta V_{min}(t + \Delta t)$ viene dado por la siguiente expresión:

$$\Delta V_{min}(t + \Delta t) = \int_0^\infty \nabla_f(t + \Delta t) \frac{dv_m(\tau)}{d\tau} = \int_0^\infty \nabla_f(t, \tau) \frac{dv_m(\tau)}{d\tau} \quad (3.56)$$

donde $\nabla_f(t, \tau)$ es el volumen de tejido que se formó hace τ días y que está presente en el instante t . En la integral se debe tener en cuenta la mineralización de todo el tejido formado. Sin embargo y puesto que el hueso está en continua regeneración, aquel tejido que formó hace mucho tiempo ya debe haber sido reabsorbido, por lo que no será mineralizado y es necesario sacarlo del integrando ($\nabla_f(t, \tau) \rightarrow 0$ cuando $\tau \rightarrow \infty$). Por este motivo se pueden reducir los límites de integración de entre 0 y ∞ a entre 0 y t_R , tiempo de residencia del tejido en la matriz ósea.

Para calcular el valor de esta integral se aproximó por la adición de incrementos diarios de la siguiente forma:

$$\Delta V_{min}(t + \Delta t) \cong \sum_{i=0}^{t_R} \nabla_f(t, i)[v_m(i) - v_m(i - 1)] \quad (3.57)$$

Para calcular o al menos estimar $\nabla_f(t, i)$ se supone que el tejido formado en los días previos se encontraba uniformemente distribuido en el volumen de hueso. Así el volumen reabsorbido de un cierto $\nabla_f(t, i)$ es proporcional a $\nabla_f(t, i)/V_b(t)$ y claro está, al volumen reabsorbido $\Delta V_r(t)$. Se define entonces un algoritmo recursivo para calcular el volumen de tejido dañado, $\nabla_f(t + 1, i + 1)$ que observamos en la ecuación 3.61 y representado en la figura 3.12.

Respecto al mencionado tiempo de residencia, t_R , se considera variable y depende aquí de ΔV_r y ΔV_f , que en un estado de equilibrio de remodelación deberán ser iguales. Para disminuir el coste computacional de las simulaciones la cola de la figura 3.12 se trunca en el día $i = t_c$ ($t_c < t_R$). El volumen de tejido formado hace t_c se supone que se mineraliza instantáneamente hasta el máximo contenido mineral. Esto es aproximado, pero si t_c es demasiado largo, la cantidad de tejido envuelta

es tan pequeña que el efecto de la aproximación es despreciable.

$$\nabla_f(t + 1, i + 1) = \nabla_f(t, i) - \Delta V_r(t) \frac{\nabla_f(t, i)}{V_b(t)} \quad (3.58)$$

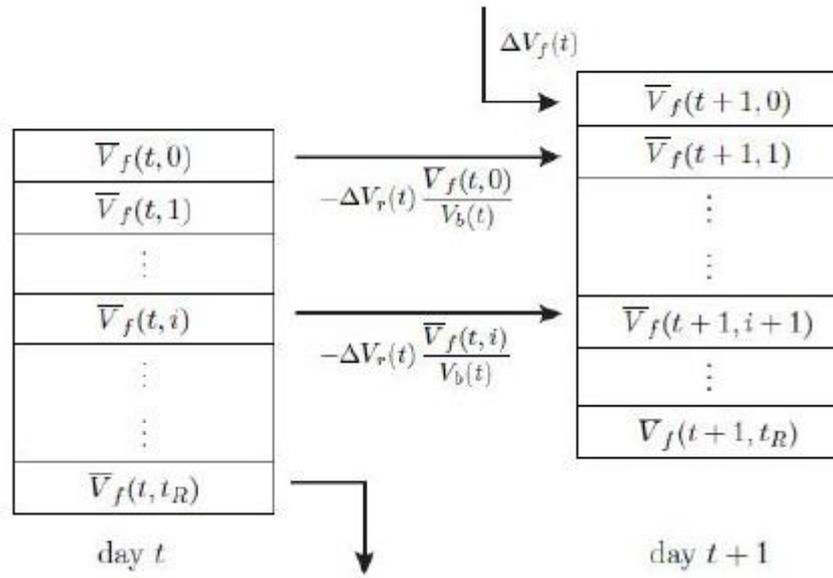


Figura 3.12 Algoritmo empleado para calcular $\nabla_f(t + 1, i + 1)$. Se usa una cola (FIFO) con la ley de recurrencia expresada en la ecuación 3.61. V_r y V_f son los volúmenes de tejido reabsorbido y formado el día t , respectivamente.

3.3.7 Degradación de las propiedades a fatiga con el contenido de mineral

El contenido de mineral aporta rigidez al hueso pero también ocasiona que este se vuelva más frágil. Conforme el hueso se mineraliza, la deformación de rotura disminuye como observamos en la figura 3.13. Las referencias de esta sección pueden consultarse en el artículo de Martínez-Reina, [55].

Los tests de fatiga predicen la evolución del daño según el nivel de deformaciones o tensiones y según el número de ciclos. Esta relación viene dada con una expresión del tipo (teniendo en cuenta que i puede ser t o c en función de si hablamos de compresión o tracción):

$$\frac{K_i}{\bar{\epsilon}^{\delta_i}} \quad (3.59)$$

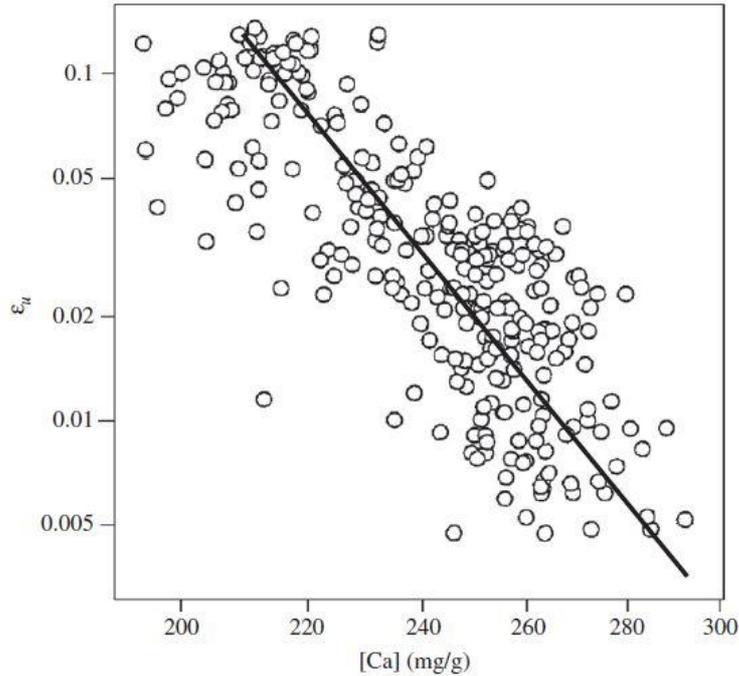


Figura 3.13 Relación entre la tensión última de rotura y la concentración de calcio (masa de calcio por masa seca).

Se establecen una serie de hipótesis para poder representar este fenómeno por el cual las propiedades a fatiga disminuyen con el contenido mineral y a causa de la carencia de estudios sobre este tema.

- La forma de las curvas $d - N$, expuestas anteriormente tanto para los casos de compresión como de tracción se mantienen sin incluir el contenido de mineral.
- Sólo la vida a fatiga se ve afectada por el contenido de mineral realizando un cambio en la constante K_t que hemos visto en las ecuaciones anteriores. El valor de δ_t no se cambia. Estos cambios modifican la curva $d - N$ puesto que C_{t1} depende de K_t . De esta forma incrementando K_t se obtiene una vida a fatiga mayor.
- Se ha establecido una vida de 10^7 ciclos para el límite de fatiga. Este límite de fatiga se da respecto a una fracción de la deformación del límite de rotura que depende del material mediante una constante β , ε_u/β . Así y teniendo en cuenta la ecuación 3.62 podemos despejar el valor de K_t :

$$K_t([Ca]) = 10^7 \frac{\varepsilon_u ([Ca])^{\delta_t}}{\beta} \quad (3.60)$$

- En base a los resultados experimentales que se muestran en la figura 3.13 la función por la que se obtiene $\varepsilon_u = \varepsilon_u ([Ca])$ es la siguiente:

$$\log \varepsilon_u = 25,452 - 11,341 \log[Ca] \quad (3.61)$$

3.4 MODELO MECANOBIOLOGICO ANISÓTROPO DE REMODELACIÓN ÓSEA CON TRATAMIENTO DIFUSIVO DE LAS BMUs

3.4.1 Introducción

El modelo que se explica a continuación surge tras la propuesta hecha por Martínez Reina [3] en su tesis, al desarrollar un modelo en el que el comportamiento del hueso fuera anisótropo y tras las aportaciones que hizo I. Reina [12] a este modelo considerando el movimiento de las BMUs a lo largo de su vida.

El modelo inicial se trata de una continuación del modelo isótropo de BMUs propuesto por García-Aznar et al. [30], el cual es el antecesor del modelo de remodelación ósea discreto de BMUs que se ha explicado en el apartado anterior. Este modelo predecía los cambios del hueso teniendo en cuenta aspectos biológicos significativos. Sin embargo, no contemplaba la direccionalidad en el comportamiento de este. Las bases del modelo que sí las contempla se explicarán a continuación.

Este modelo anisótropo citado, sin embargo, no incluía el movimiento de las BMUs, las cuales una vez activadas permanecían estáticas en el punto de activación. Tras las aportaciones de I. Reina [12] esto se subsana, considerando que la BMU avanza a lo largo del transcurso de su vida, en una dirección concreta y repartiendo un efecto remodelatorio en su entorno. Así se generan flujos de BMUs que pueden remodelar más allá de su entorno de origen.

De esta manera surge un modelo mecanobiológico que considera tanto la direccionalidad del hueso como el movimiento de las BMUs a través del hueso.

Cabe destacar que en todo lo referido a mineralización del hueso y a la degradación que sufren las propiedades de fatiga debido a la cantidad de calcio en el hueso son totalmente análogas a las explicadas en los apartados 3.3.6 y 3.3.7, ya que el planteamiento es el mismo en ambos modelos. Por ello, y para no caer en la redundancia no se ha repetido la misma información en esta sección.

3.4.2 Variables básicas del modelo

En este apartado se repasan las variables generales básicas del modelo. Gran parte de ellas son similares a las vistas en el modelo isótropo, pero realizando su extensión al caso anisótropo convirtiéndolas en tensores.

En el resto de subsecciones se verán más variables del modelo asociadas a áreas más concretas de este, como el crecimiento del daño y el tratamiento difusivo de las BMUs.

Porosidad y tensor MIL

Para cuantificar la anisotropía del entramado óseo se definen nuevas variables que representen estas modificaciones.

Al igual que v_b establece la cantidad de tejido que hay en un punto, el tensor \mathbf{L} , describe como se reparte ese tejido en el espacio, proporcionando así una medida de la anisotropía e influyendo en las propiedades del hueso.

El tensor MIL, \mathbf{L} , se define como aquél cuya proyección en una determinada dirección, representa la longitud del poro promedio contenido en la unidad de volumen medida en esa dirección. Se supone que el poro promedio contenido en la unidad de volumen tiene forma ortoédrica.

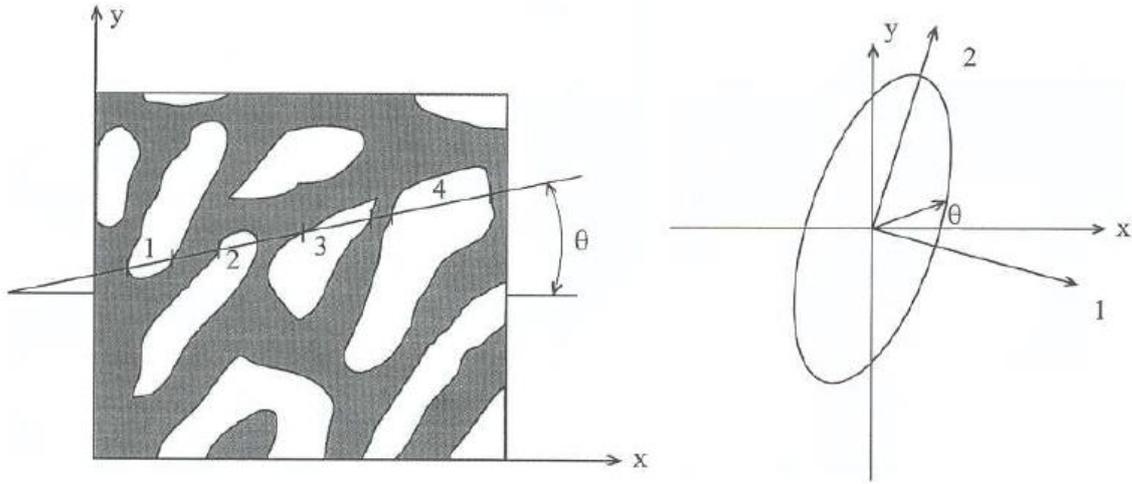


Figura 3.14 Esquema de una estructura anisótropa de hueso trabecular y una línea de muestreo para la evaluación de la MIL. Tomada de Martin et al. [2].

La porosidad y el tensor MIL se relacionan mediante la siguiente expresión:

$$p = \det(\mathbf{L}) \quad (3.62)$$

Esto se debe a que debido a la hipótesis de poro ortoédrico los autovectores del tensor \mathbf{L} serán las normales a las caras de este y los autovalores las dimensiones.

El tensor \mathbf{M} es un tensor paralelo al tensor \mathbf{L} con autovalores proporcionales, pero de traza unitaria.

$$\mathbf{M} = \frac{1}{\text{tr}(\mathbf{L})} \mathbf{L} \quad (3.63)$$

Este tensor solo contiene información del grado de anisotropía del entramado óseo, que afecta directamente a las propiedades elásticas del hueso. Mientras que el tensor \mathbf{L} se ve afectado directamente por la actividad de las BMUs, ya que la formación y reabsorción son fenómenos que modifican la longitud de los poros y por tanto las componentes del tensor \mathbf{L} . De esta manera es necesario el uso simultáneo de los dos tensores, \mathbf{L} y \mathbf{M} .

La velocidad con la que varía la porosidad se obtiene a partir de la velocidad a la que varía el tensor \mathbf{L} mediante la siguiente expresión:

$$\dot{p} = p \operatorname{tr}(\mathbf{L}^{-1}\dot{\mathbf{L}}) \quad (3.64)$$

Número de BMUs

A diferencia del modelo isótropo explicado previamente, en este modelo las BMUs no se activan de manera discreta, si no que fracciones de BMUs se activan de manera continua en el hueso. Por lo que es necesario una variable que cuantifique el número de BMUs activas que avanzan en una dirección determinada por unidad de volumen. Puesto que además en función de la dirección de avance de estas el entramado óseo variará las características de su anisotropía de una manera u otra.

Esta variable será el tensor \mathbf{N} , que se define como aquel cuya proyección en una determinada dirección, $\mathbf{n}^T \mathbf{N} \mathbf{n}$ proporciona el número de BMUs activas que avanzan en dicha dirección \mathbf{n} por unidad de volumen.

De manera análoga el tensor $\dot{\mathbf{N}}$ se define como aquel cuya proyección en una determinada dirección $\mathbf{n}^T \dot{\mathbf{N}} \mathbf{n}$ proporciona el número de BMUs activas por unidad de tiempo y de volumen que avanzan en dicha dirección.

Tensor estímulo y dirección de avance

Cuando un hueso está sometido a varios estados de carga durante la actividad normal del individuo, las direcciones principales de deformación irán cambiando con cada actividad. Hay que tener en cuenta que el tiempo medio de variación de las deformaciones durante la actividad normal es mucho menor que el tiempo que tardan en activarse las BMUs. Por tanto, dichas BMUs no pueden seguir las direcciones principales de deformación de manera instantánea. Se supondrá en ese caso que el hueso recopila información de todo lo que ocurre diariamente y las BMUs se activan en función de esa historia diaria más reciente.

Esta hipótesis requiere la definición de una deformación acumulada, análoga al estímulo mecánico definido por Carter et al. [26]. Este estímulo mecánico ya se usó en el modelo isótropo de BMUs y tiene en cuenta las distintas actividades que soporta el hueso, así como el número de ciclos de cada actividad. El tensor de deformación acumulada se define como la superposición ponderada de los diferentes estados de deformación que producen las actividades diarias a las que se encuentra sometido el hueso:

$$\hat{\boldsymbol{\varepsilon}} = \left(\sum_{j=1}^N n_j \boldsymbol{\varepsilon}_j^m \right)^{1/m} = \left(\sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^3 (n_j \varepsilon_{ij}^m) \mathbf{e}_{ij}(t) \otimes \mathbf{e}_{ij}(t) \right)^{1/m} \quad (3.64)$$

Siendo n_j el número de ciclos correspondientes al caso de carga j , N el número de actividades distintas que soporta el hueso, m el exponente introducido por Carter et al. [26], ε_{ij} la deformación principal i correspondiente al caso de carga j y \mathbf{e}_{ij} la dirección principal de deformación i correspondiente al caso de carga j .

Por otra parte, se define el tensor estímulo mecánico como un tensor paralelo al tensor de deformación acumulada cuyos valores representan una energía de deformación asociada a la dirección principal correspondiente de este último tensor.

$$\xi = \sum_{i=1}^3 \xi_i \hat{\mathbf{e}}_i(t) \otimes \hat{\mathbf{e}}_i(t) \quad (3.65)$$

Estos autovalores, ξ_i , se expresan como:

$$\xi_i = \frac{1}{2} \sigma_i^P \hat{\varepsilon}_i = \frac{1}{2} (\hat{\mathbf{e}}_i^T \boldsymbol{\sigma} \hat{\mathbf{e}}_i) \hat{\varepsilon}_i \quad (3.66)$$

Donde σ_i^P es la proyección el tensor de tensiones en la dirección principal de deformación acumulada $\hat{\mathbf{e}}_i$ y el autovalor ξ_i es la energía de deformación asociada a dicha dirección, tomando como deformación la acumulada $\hat{\varepsilon}_i$.

Pese a lo comentado, el estímulo mecánico y por tanto las deformaciones sufridas en el hueso no serán el único factor que determine la dirección a seguir por las BMUs, si no que será una combinación de estos y el daño del hueso. La BMU seguirá en cada instante una dirección \mathbf{e} , que salde de combinar la dirección de estímulo mecánico promedio máximo, \mathbf{e}_{max} , y la dirección de máximo gradiente del daño $\nabla \mathbf{d}$. La influencia del daño dependerá de la intensidad de este y la distancia a la que se encuentre la BMU del foco dañado.

La relación entre estos parámetros es la siguiente:

$$\mathbf{e} = K \frac{\nabla \mathbf{d}}{\|\nabla \mathbf{d}\|} + (1 - K) \frac{\mathbf{e}_{max}}{\|\mathbf{e}_{max}\|} \quad (3.67)$$

Siendo K un factor de ponderación que varía entre 0 y 1 que permite cuantificar el nivel de importancia del daño en la trayectoria de la BMU. Si valiera 0 la dirección de avance vendría regida exclusivamente por el estímulo mecánico promedio máximo, y si valiera 1 evolucionará solo en función del gradiente del daño.

Las BMUs son atraídas por los osteocitos apoptóticos presentes en la zona dañada y esta apoptosis está controlada por el equilibrio de dos moléculas: el *Bax* y el *Bcl-2*. La diferencia entre las concentraciones

de estas moléculas, que llamamos señal neta, determina si los osteoclastos se deben dirigir a la zona dañada. Por tanto, el factor de ponderación K dependerá directamente de esta señal neta, S_{neta} . Se puede comprobar, en función de estas dependencias, que la relación es la siguiente:

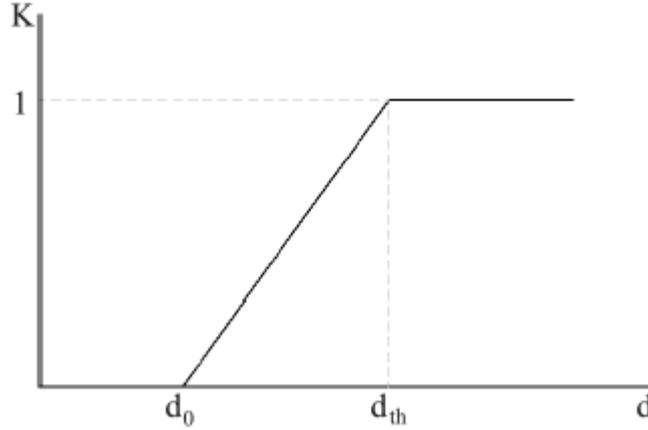


Figura 3.15: Influencia del daño en función del valor de la señal neta [12].

Siendo d_0 un umbral antes del cual la influencia del daño es nula y d_{th} un nivel que da paso a una zona de influencia máxima del daño.

El tensor de daño considerado en este modelo, \mathbf{d} , es análogo a la degradación, d , del modelo isótropo. La proyección del tensor de daño en una determinada dirección está relacionada con la pérdida de rigidez del material en dicha dirección. El tensor de daño está relacionado con el volumen de tejido dañado, h , como ya se discutió en el modelo isótropo, a través de una constante k . Ahora, sin embargo, se ha de tener en cuenta la degradación en todas las direcciones, por medio de la traza del tensor \mathbf{d} . Así:

$$h = \frac{k}{3} \text{tr}(\mathbf{d}) \quad (3.67)$$

Frecuencia de activación

Para cada dirección de avance de BMUs se define una frecuencia de activación cuyo cálculo se hace en dos partes. En primer lugar, se estima la frecuencia de activación total, o frecuencia de activación isótropa y en segundo lugar se reparten dichas BMUs según las direcciones en las que progresan.

La frecuencia de activación isótropa $f_{or\ iso}$ es el número de BMUs que se activan por unidad de tiempo y por unidad de superficie disponible para la activación.

$$f_{or\ iso} = f_{bio} \left(1 - \frac{\xi_{iso}}{\xi_{iso} + c} (1 - d_{iso})^a \right) \quad (3.68)$$

donde c y a son constantes del modelo; f_{bio} es un parámetro que tiene en cuenta diversos factores biológicos que influyen en la activación de BMUs como por ejemplo la edad; la variable d_{iso} es la componente octaédrica del tensor de daño ($d_{iso} = \frac{tr(\mathbf{d})}{3}$) que es una medida del nivel de daño global y el estímulo $\xi_{iso} = \frac{tr(\xi)}{3}$ es la componente octaédrica del tensor de estímulo.

Según la expresión anterior, la cantidad de BMUs que se activen dependerá de la energía de deformación total que esté soportando el hueso y del nivel de daño global, sin distinguir la dirección de este daño.

Una vez que se conoce el número total de BMUs que se activan por unidad de tiempo y por unidad de superficie específica, se hace un reparto de las BMUs según su dirección de avance. Para ello se define primero una señal inhibitoria direccional y después el tensor frecuencia de activación.

Para cada dirección principal de estímulo i , hay una señal inhibitoria, s_i , que depende del estímulo y del daño asociados a esa dirección.

El tensor señal inhibitoria se define como un tensor paralelo al tensor estímulo y cuyos autovalores son:

$$s_i(\xi_i, d_{\hat{e}_i}) = \frac{\xi_i}{\xi_i + c} (1 - d_{\hat{e}_i})^a \quad (3.69)$$

donde ξ_i es el autovalor del tensor de estímulo correspondiente a la dirección i y $d_{\hat{e}_i} = \hat{e}_i^T \mathbf{d} \hat{e}_i$ es la proyección del tensor de daño en dicha dirección. Las constantes c y a son las mismas de la ecuación anterior.

El tensor frecuencia de activación es un tensor también paralelo al tensor de estímulo:

$$\mathbf{f}_{or} = \sum_{i=1}^3 f_{or\ i} (\hat{e}_i^T \boldsymbol{\sigma} \hat{e}_i) \quad (3.70)$$

cuyos autovalores dependen de la señal inhibitoria en la dirección correspondiente, s_i , y de la frecuencia de activación isótropa, $f_{or\ iso}$,

$$f_{or\ i} = f_{or\ iso} \frac{1 - s_i}{\sum_{i=1}^3 (1 - s_i)} \quad (3.71)$$

3.4.3 Actividad de las osteonas. Variación del tensor MIL en el hueso cortical

En este modelo, se trabaja únicamente con el hueso cortical, puesto que las distintas fórmulas que se emplean para el área de paso de la BMU, (3.30) y (3.31), son únicamente válidas para huesos poco porosos. Además, la influencia de la superficie específica, S_v es diferente para hueso trabecular y cortical, por lo que es necesario tratarlos de manera independiente.

La variable $f_{or\ i}$, vista previamente proporciona el número de BMUs activas por unidad de tiempo, unidad de volumen y unidad de superficie disponible, por lo que:

$$\dot{N}_i = f_{or i} S_v \quad (3.72)$$

En la siguiente figura se esquematiza el progreso de una BMU de hueso cortical. Las osteonas abren nuevos poros en la matriz ósea durante la fase de reabsorción y después esos poros se ven llenando durante la fase de formación. El avance de esta BMU provoca la variación de la longitud media de los poros en las direcciones perpendiculares a la de avance, manteniendo así la isotropía transversal, característica del hueso cortical.

Una BMU que avanza en una determinada dirección i y está en fase de reabsorción provocará una variación del tensor \mathbf{L} tal que:

$$d\mathbf{L} = dl(\hat{e}_j \otimes \hat{e}_j + \hat{e}_k \otimes \hat{e}_k) \quad (3.72)$$

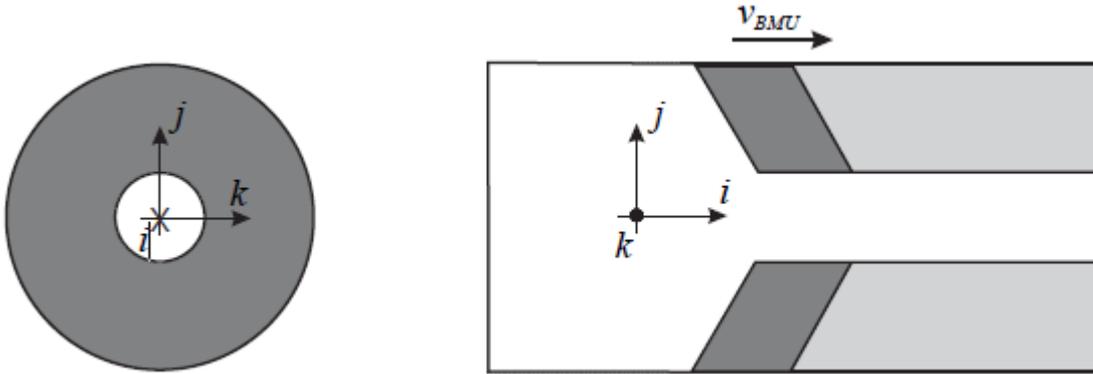


Figura 3.16: Progreso de la BMU en hueso cortical [12]

$d\mathbf{L}$ puede relacionarse con el cambio de porosidad que se experimente en el hueso de la siguiente manera:

$$dp = p \operatorname{tr} \left(\mathbf{L}^{-1}(\hat{e}_j \otimes \hat{e}_j + \hat{e}_k \otimes \hat{e}_k) \right) dl \quad (3.73)$$

Cada BMU, durante su vida, reabsorbe y forma un volumen igual a $V_{BMU} = \frac{\pi}{4} L_{BMU}(d_O^2 - d_H^2)$. Como ya vimos, $L_{BMU} = \sigma_L v_{BMU}$, siendo la longitud recorrida por la BMU.

La variación de porosidad en la reabsorción y la formación debida a una cantidad concreta de BMUs activadas entre t' y $t' + dt'$ es:

$$\dot{v}_R = \dot{p} = \dot{N}_i(t') A_R(t') v_{BMU} f_{ci} dt' \quad (3.74a)$$

$$\dot{v}_F = \dot{p} = \dot{N}_i(t') A_F(t') v_{BMU} f_b dt' \quad (3.74b)$$

Las áreas de paso al igual que en modelo previo variarán según el momento de la formación o de la reabsorción que tiene lugar. Las distintas fases se pueden ver en la figura 3.7 siendo las distintas posibilidades las que siguen:

$$\dot{A}_R(x) = \begin{cases} \frac{\pi d_o^2}{4} \left(\frac{t''}{T_R} \right)^2 & \text{Fase 1} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} & \text{Fase 2-4} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} \left[1 - \frac{t'' - \sigma_L}{T_R} \right]^2 & \text{Fase 5} \end{cases} \quad (3.75)$$

$$\dot{A}_F(x) = \begin{cases} \frac{\pi d_o^2}{4} (1 - f_1^2(t'')) & \text{Fase 3} \\ \frac{\pi (d_o^2 - d_H^2)}{4} & \text{Fase 4-6} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} \left(f_1^2(t'') - \frac{d_H^2}{d_o^2} \right) & \text{Fase 7} \end{cases} \quad (3.76)$$

donde las funciones f_1 y f_2 vienen dadas por las siguientes expresiones:

$$f_1(t'') = 1 - \left(1 - \frac{d_H}{d_o} \right) \cdot \frac{t'' - T_I - T_R}{T_F} \quad (3.77)$$

$$f_2(t'') = 1 - \left(1 - \frac{d_H}{d_o} \right) \cdot \frac{t'' - T_I - T_R - \sigma_L}{T_F} \quad (3.78)$$

Combiando las ecuaciones previas y debido a las BMUs que avanzan en una dirección i y se encuentran activas en el instante t se tiene:

$$\frac{dl_R}{dt} = \frac{v_{BMU}}{p} \int_{t-\sigma_L-T_R}^t \frac{\dot{N}_i(t') A_R(t') f_{ci}(t, t')}{tr[\mathbf{L}^{-1}(\hat{e}_j(t') \otimes \hat{e}_j(t') + \hat{e}_k(t') \otimes \hat{e}_k(t'))]} dt' \quad (3.79a)$$

$$\frac{dl_F}{dt} = \frac{v_{BMU}}{p} \int_{t-\sigma_L-T_R-T_F}^{t-T_R-T_I} \frac{\dot{N}_i(t') A_F(t') f_{bi}(t, t')}{tr[\mathbf{L}^{-1}(\hat{e}_j(t') \otimes \hat{e}_j(t') + \hat{e}_k(t') \otimes \hat{e}_k(t'))]} dt' \quad (3.79b)$$

Si existieran BMUs avanzando en las tres direcciones, la variación del tensor \mathbf{L} sería así:

$$\dot{\mathbf{L}}_R(t) = \sum_{i=1}^3 \int_{t-\sigma_L-T_R}^t \frac{dl_{R_i}}{dt dt'} \hat{e}_i(t') \otimes \hat{e}_i(t') dt' \quad (3.80a)$$

$$\dot{\mathbf{L}}_F(t) = \sum_{i=1}^3 \int_{t-\sigma_L-T_R-T_F}^{t-T_R-T_I} \frac{dl_{F_i}}{dt dt'} \hat{e}_i(t') \otimes \hat{e}_i(t') dt' \quad (3.80b)$$

Combinando las anteriores fórmulas con la(3.79a) y la (3.79b):

$$\dot{\mathbf{L}}_R = \frac{v_{BMU}}{p} \sum_{i=1}^3 \int_{t-\sigma_L-T_R}^t \frac{\dot{N}_i(t') A_R(t') f_{ci}(t, t') (\hat{e}_j(t') \otimes \hat{e}_j(t') + \hat{e}_k(t') \otimes \hat{e}_k(t'))}{tr[\mathbf{L}^{-1}(\hat{e}_j(t') \otimes \hat{e}_j(t') + \hat{e}_k(t') \otimes \hat{e}_k(t'))]} dt' \quad (3.81a)$$

$$\dot{\mathbf{L}}_F = \frac{v_{BMU}}{p} \sum_{i=1}^3 \int_{t-\sigma_L-T_R-T_F}^{t-T_R-T_I} \frac{\dot{N}_i(t') A_F(t') f_{bi}(t, t') (\hat{e}_j(t') \otimes \hat{e}_j(t') + \hat{e}_k(t') \otimes \hat{e}_k(t'))}{tr[\mathbf{L}^{-1}(\hat{e}_j(t') \otimes \hat{e}_j(t') + \hat{e}_k(t') \otimes \hat{e}_k(t'))]} dt' \quad (3.81b)$$

Superponiendo los efectos de formación y reabsorción se obtiene:

$$\dot{\mathbf{L}} = \dot{\mathbf{L}}_R - \dot{\mathbf{L}}_F \quad (3.82)$$

y si se actualiza el tensor \mathbf{L} integrando su variación se obtendría:

$$\mathbf{L}(t + \Delta t) = \mathbf{L}(t) + \dot{\mathbf{L}}(t)\Delta t \quad (3.83)$$

Si se dividiera por su traza se tendría el tensor \mathbf{M} del que dependen las propiedades elásticas del tejido óseo.

3.4.4 Balance local direccional de hueso

Como se ha explicado en apartados anteriores los parámetros que representan la actividad de los osteoclastos y de los osteoblastos cuando las BMUs avanzan en una dirección determinada son f_{ci} y f_{bi} respectivamente. El cociente entre ellos, ha sido llamado balance local direccional del hueso, $f_{bbi} = f_{bi}/f_{ci}$, y mide el efecto de las BMUs que avanzan en una dirección \hat{e}_i . Si $f_{bbi} > 1$ el efecto neto será de formación, mientras que si $f_{bbi} < 1$, el efecto neto será de formación.

En el modelo isótropo se vió como se establecía una relación lineal típica entre el balance local del hueso escalar, f_{bb} , y el estímulo mecánico isótropo, ξ . Esta función tiene una *zona muerta* sobre e estímulo de equilibrio para el cual $f_{bb} = 1$. Estímulos mayores que este umbral producen formación neta y estímulos menores reabsorción neta. Parámetros como $f_{bb,max}$ y $f_{bb,min}$ se usan para limitar la respuesta celular frente al desuso o la sobrecarga.

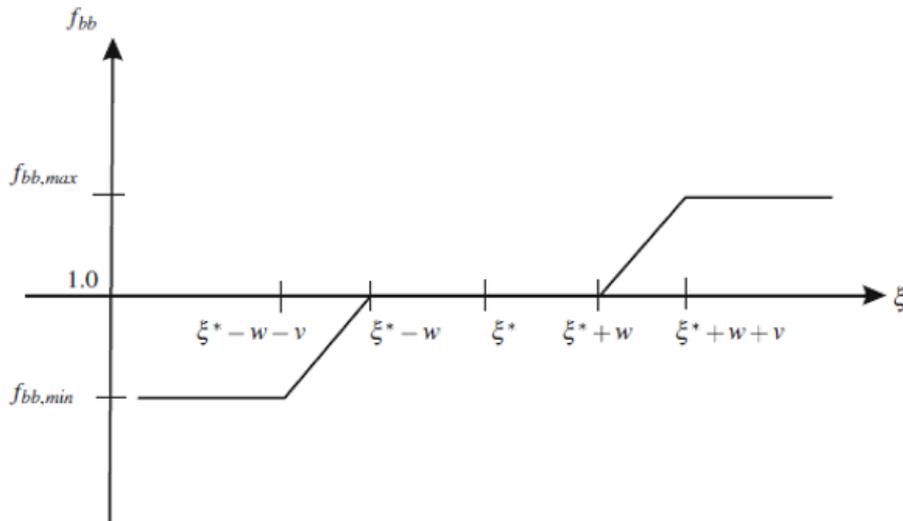


Figura 3.17: Relación entre el focal bone balance y el estímulo mecánico. García-Aznar et al. [30]

De cara a la adaptación al modelo anisótropo estas relaciones y la definición de estas variables se han visto ligeramente modificadas.

Según el “Principio de acomodación ceular” de Turner (1999) un estado de desuso permanente no se traduce en una pérdida total del hueso, sino que el sistema biológico se adapta al estímulo externo. Ante un cambio de este estímulo mecánico el sistema responde haciendo que las BMUs formen más o menos hueso. Pero si ese estímulo mecánico se mantiene constante, el sistema se acomoda, de manera que pasado un cierto tiempo las BMUs forman el mismo volumen de tejido que reabsorben, alcanzándose una situación de equilibrio (equilibrio homeostático).

Se define así un tensor estímulo de equilibrio, ξ , que tiende hacia el tensor de estímulo externo siguiendo la ecuación del mecanostato.

$$\frac{d\xi^*}{dt} = \varphi(\xi(t) - \xi^*) \quad (3.84)$$

Esto refleja que la acomodación celular ocurre en magnitud a través de los autovalores y direccional mediante los autovectores.

El tensor error de remodelación $\boldsymbol{\psi}$, se define como la diferencia entre el tensor de estímulo y el tensor de estímulo de equilibrio y mide lo lejos que está el sistema de alcanzar el equilibrio homeostático.

$$\boldsymbol{\psi}(t) = \boldsymbol{\xi}(t) - \boldsymbol{\xi}^*(t) \quad (3.85)$$

Para evaluar la cercanía del equilibrio homeostático se utiliza realmente un escalar que es el módulo del tensor error de remodelación:

$$\bar{\psi} = |\sqrt{\boldsymbol{\psi}:\boldsymbol{\psi}}| \quad (3.86)$$

Adaptándolo a los nuevos términos la zona muerta de remodelación es el rango de valores de $\bar{\psi}$ para el que existe equilibrio homeostático de remodelación local, es decir, los osteoblastos forman la misma cantidad de tejido que reabsorben los osteoclastos. Si no se está dentro de la zona muerta habrá formación o reabsorción neta en función del error de remodelación.

Esta relación entre el error de remodelación y el balance local direccional de hueso se puede expresar así:

$$\text{Si } 0 \leq \bar{\psi} \leq \omega \quad \Rightarrow \quad f_{bbi} = 1 \quad \forall i$$

$$\text{Si } \bar{\psi} > \omega \quad \Rightarrow \quad f_{bbi} = \begin{cases} f_{bbmin} & \text{si } \bar{\psi}_i(t, t') \leq -v \\ 1 + \frac{1-f_{bbmin}}{v} \bar{\psi}_i(t, t') & \text{si } -v \leq \bar{\psi}_i(t, t') \leq 0 \\ 1 + \frac{f_{bbmax}-1}{v} \bar{\psi}_i(t, t') & \text{si } 0 \leq \bar{\psi}_i(t, t') \leq v \\ f_{bbmax} & \text{si } v < \bar{\psi}_i(t, t') \end{cases} \quad (3.87)$$

Siendo ω el semiancho de la zona muerta y v el ancho de las zonas de transición lineal. En la siguiente imagen se recogen estas relaciones.

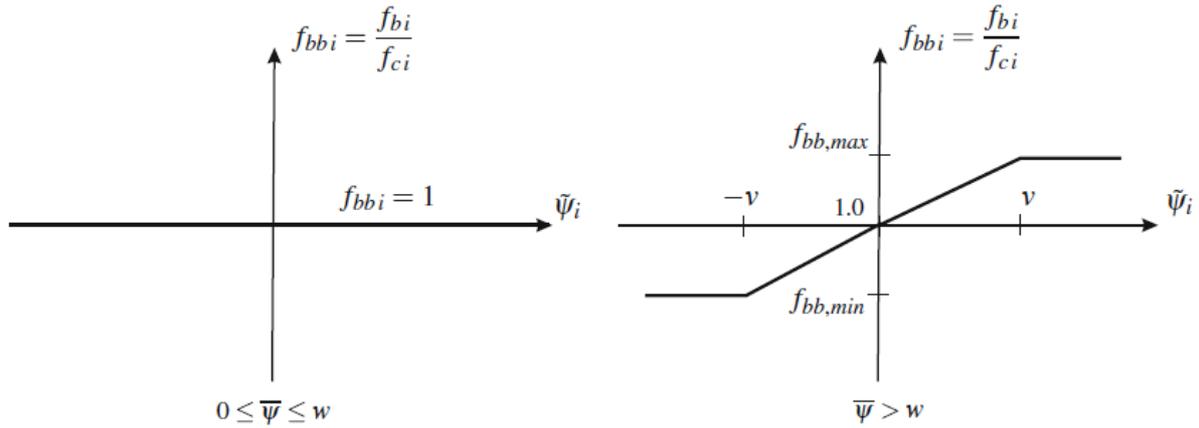


Figura 3.18: Balance local de hueso en función del error de remodelación proyectado en la dirección \hat{e}_i de avance de la BMU. [30]

3.4.5 Evolución del daño en el caso anisótropo

Como se explicó al principio de esta subsección el tensor daño se encarga de medir la degradación del material. Mediante su proyección en una dirección determinada se obtiene la pérdida de rigidez en esa dirección.

Para conocer como varía el tensor de daño se evalúa de manera separada el proceso de acumulación de daño y el de reparación de daño mediante sus tensores correspondientes, $\Delta \mathbf{d}_A$ y $\Delta \mathbf{d}_R$.

La acumulación de daño se tiene en cuenta con las mismas ecuaciones vitas en el modelo isótropo, sin embargo, se considera que solo las deformaciones de tracción producen daño y no las deformaciones por compresión. Se considera entonces que para un estado de carga concreto, el daño aumenta solo en la dirección principal de máxima deformación, \mathbf{e}_{max} , y si esta es positiva, o de tracción.

El tensor de acumulación de daño por fatiga $\Delta \mathbf{d}_A$, es un tensor paralelo al tensor de deformaciones:

$$\Delta \mathbf{d}_A = \Delta d_A \mathbf{e}_{max} \otimes \mathbf{e}_{max} \quad (3.88)$$

Siendo Δd_A el incremento de daño en la dirección \mathbf{e}_{max} .

Para el cálculo del daño se usa la misma ley de daño frente a deformación y número de ciclos del caso isótropo, sustituyendo la deformación equivalente de tracción, por deformación máxima:

$$d = 1 - \sqrt[{\nu_2}]{\frac{1}{C_3} \ln(e^{C_3} - C_2 \bar{\epsilon}_{max}^{\delta_2} n)} \quad (3.89)$$

Para la vida a fatiga también se sustituye una deformación por la otra, quedando la ecuación de la siguiente manera:

$$n_F = \frac{1,445 \cdot 10^{53}}{\bar{\epsilon}_{max}^{14,1}} \quad (3.90)$$

Δd_A es el daño que se acumula en un material que ya posee un cierto daño d en la dirección e_{max} , si se somete a n ciclos de deformación constante $\bar{\epsilon}_{max}$. Antes de obtener este valor, se puede determinar cuántos ciclos, \hat{n} , de deformación constante $\bar{\epsilon}_{max}$ habrían sido necesarios para acumular ese nivel de daño actual del hueso, d . Conociendo estos ciclos, y los nuevos aplicados usamos la siguiente fórmula para despejar y calcular Δd_A :

$$d + \Delta d_A = 1 - \sqrt[14,1]{\frac{1}{C_3} \ln \left(e^{C_3} - C_2 \bar{\epsilon}_{max}^{\delta_2} (n + \hat{n}) \right)} \quad (3.91)$$

Sustituyendo en la ecuación 3.88 se obtiene el valor del tensor $\Delta \mathbf{d}_A$.

Una de las principales funciones de la remodelación ósea es reparar el daño microestructural acumulado por fatiga que se ha descrito. El tejido dañado es reabsorbido por los osteoclastos y sustituido por tejido nuevo e intacto. Considerando una distribución homogénea del daño cuanto más volumen sea reabsorbido más daño será reparado. Según esto el tensor de daño reparado $\Delta \mathbf{d}_R$ se regirá por la siguiente ecuación:

$$\Delta \mathbf{d}_R = \frac{\Delta v_b}{v_b} \mathbf{d} \quad (3.92)$$

El nuevo tensor de daño se define por tanto como:

$$\mathbf{d}(t + \Delta t) = \mathbf{d}(t) + \Delta \mathbf{d}_A - \Delta \mathbf{d}_R \quad (3.93)$$

Por razones de consistencia el tensor de daño no puede tener autovalores menores de 0 o mayores de 1. Si un valor equivale a 1 significa que el material ha fallado y no puede soportar más carga en esa dirección, aunque si en las restantes. El fallo total del hueso se dará cuando el tensor del daño se igual al tensor identidad.

3.4.6 Avance de las BMUs

Este modelo, a diferencia de sus predecesores considera el movimiento de las BMUs de una manera más compleja. Estas ya no permanecen estáticas o de avanzar se mueven en línea recta. Las evidencias

científicas resultado de distintas investigaciones muestran que las BMUs se mueven y realizan giros y trayectorias más complicadas en función de parámetros como el daño o el estímulo mecánico.

Se ha demostrado además [56] que el microdaño que repara una BMU es mucho mayor que el que teóricamente podría reparar si se considera que avanza en línea recta. Por ello no considerar la difusión de las BMUs reduce la fiabilidad de los resultados de las simulaciones de estos modelos.

Como ya se explicó en el apartado de las variables básicas del modelo, las BMUs siguen una trayectoria dada por una combinación entre el estímulo mecánico promedio máximo y el gradiente del daño a través de la siguiente expresión:

$$\mathbf{e} = K \frac{\nabla \mathbf{d}}{|\nabla \mathbf{d}|} + (1 - K) \frac{\mathbf{e}_{max}}{|\mathbf{e}_{max}|} \quad (3.94)$$

La idea cuando las BMUs, más bien el número de BMUs promediado diariamente, sigan esta trayectoria es que repartan su actividad remodelatoria dentro de un volumen de influencia definido por un radio de influencia, R_{inf} . El efecto de la remodelación dentro de la zona de influencia no tiene por qué ser el mismo en todos los puntos, si no que decrecerá conforme aumenta la distancia al centro de la zona, allá donde se encuentre la BMU.

A la hora de considerar la trayectoria de las BMUs y de procesar las direcciones que va tomando en cada paso de iteración que tiene lugar en una simulación en la que se implemente el modelo, es muy importante tener en cuenta que hay tres puntos de dicha trayectoria que es importante ir almacenando y cuyo papel en este modelo es fundamental: frente guía, frente de reabsorción y frente de formación.

El frente guía es el punto más adelantado de la BMU que va marcando el camino a seguir según el daño y el estímulo mecánico., como hemos visto antes. El frente de reabsorción va siguiendo al frente guía repartiendo su actividad de remover hueso conforme avanza. El frente de formación va más atrasado que el de formación y va cubriendo con hueso nuevo las zonas reabsorbidas.

En definitiva, el direccionamiento de la BMU se produce en el frente guía y los otros le seguirán con un retraso variable.

La implementación informática del frente de reabsorción considerándolo con forma cónica, que es la forma de la cavidad de reabsorción conforme se avanza, tiene un alto coste computacional por lo que se simplifica a considerar la posición del frente de reabsorción como el centro geométrico de dicho cilindro, que irá variando conforme aumenta el tamaño de la cavidad.

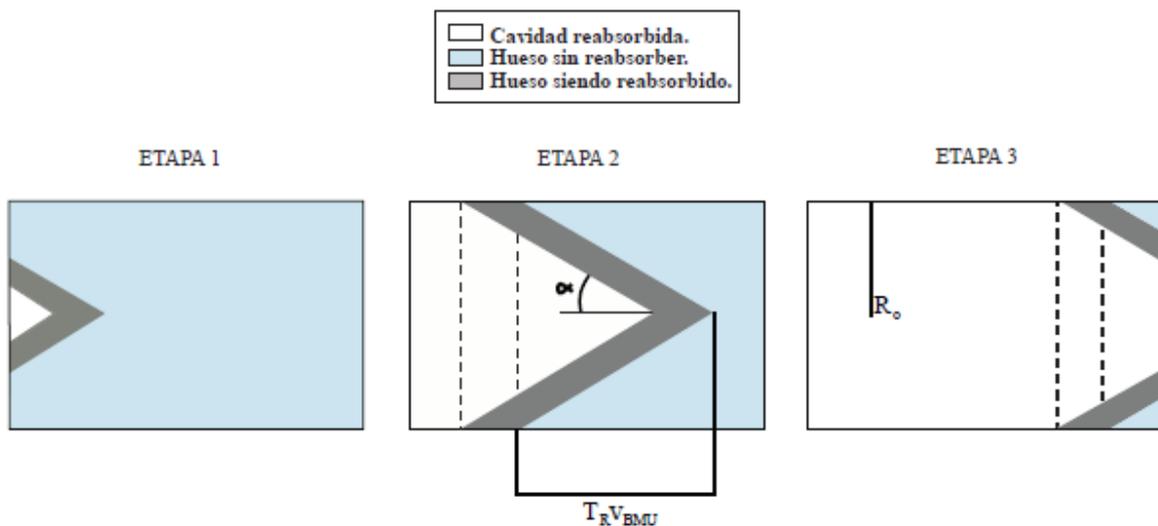


Figura 3.19: Esquema con las diferentes etapas del proceso de reabsorción [12]

De igual modo la evolución del frente de formación vendrá dada por su centro geométrico y por la velocidad de formación en cada instante.

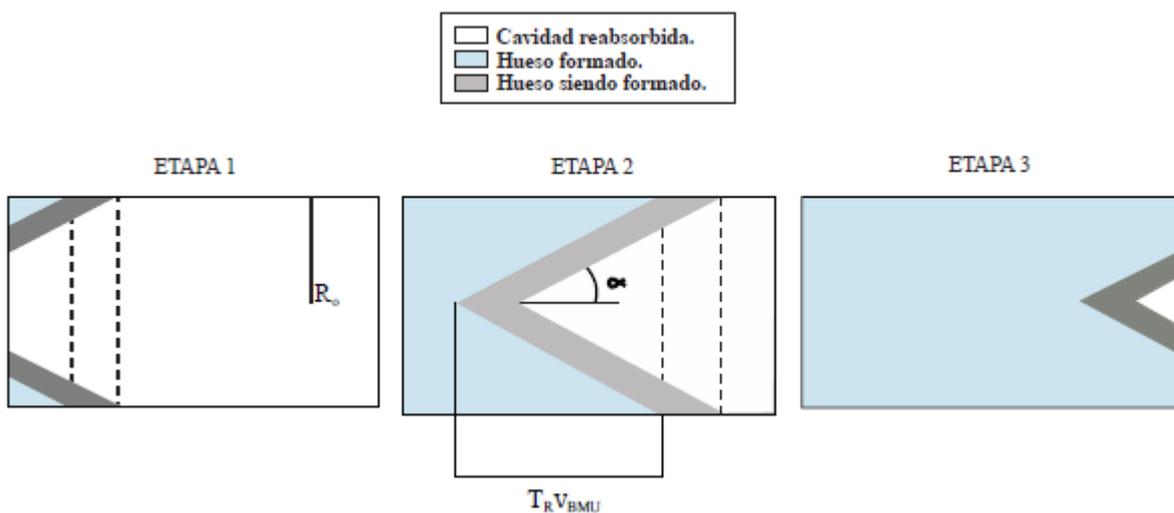


Figura 3.20: Esquema con las diferentes etapas del proceso de formación [12]

Para poder llevar a cabo ese traspaso de posiciones de frente guía a frente de reabsorción y a frente de formación es necesario almacenar una parte de la trayectoria seguida por el frente guía en un vector de posiciones, para cada conjunto de BMUs activas, durante todos los días de activación. Lo cual, para una sección de hueso simulada en un programa de elementos finitos que emplee una malla moderadamente fina y con un número adecuado de puntos de integración se traduce un coste computacional muy elevado.

Sin embargo, esto es necesario para poder ir transmitiendo la información al frente de formación y de

reabsorción de qué posiciones deben alcanzar para repartir su efecto remodelatorio.

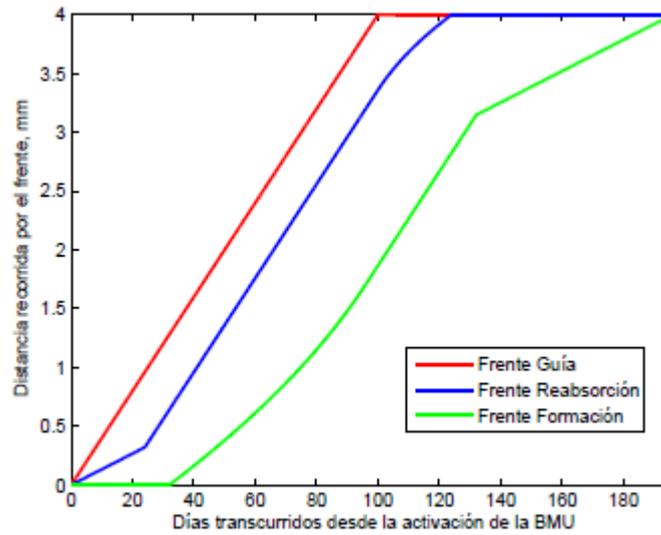


Figura 3.21: Distancia recorrida por los frentes [12]

El vector de posiciones que recoge todas las últimas tomadas por el frente guía se llama SENDA. Cada grupo de BMUs tendrá asignada una SENDA, por lo que como decíamos antes es necesario almacenar gran cantidad de información. Por ello, el tamaño de SENDA se ajusta de manera que recoja lo estrictamente necesario. En la figura siguiente, se observa que la distancia máxima de posiciones a almacenar será $(T_R + T_I + T_F/3) v_{BMU}$:

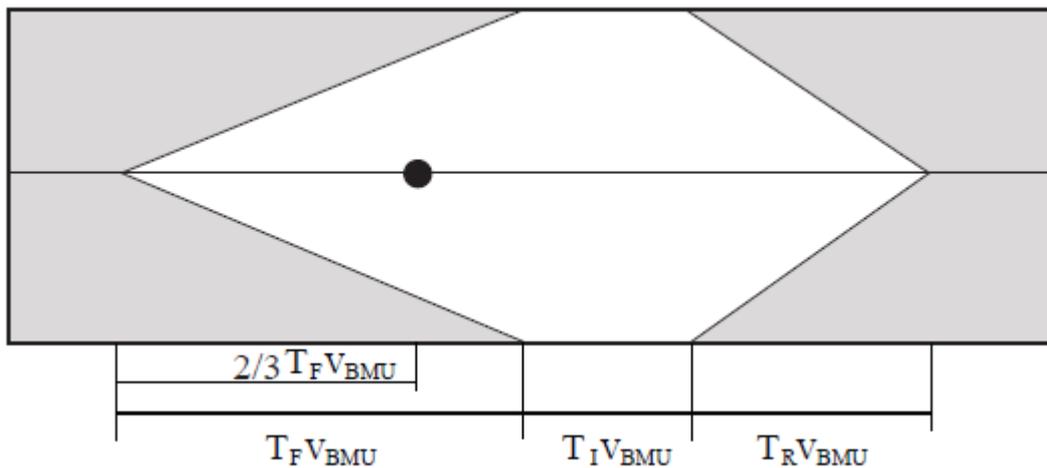


Figura 3.22: Esquema con distancias entre los frentes de formación y reabsorción

La rutina que actualiza la variable SENDA se ejecuta cada T_{SENDA} días. Como la velocidad de avance de la BMU se considera constante, la distancia existente entre posiciones consecutivas del vector es $T_{SENDA} v_{BMU}$, por ello, el número de posiciones que compone SENDA es:

$$N^{\circ} \text{ Posiciones} = \frac{\left(T_R + T_I + \frac{T_F}{3}\right) v_{BMU}}{T_{SENDA} v_{BMU}} = \frac{\left(T_R + T_I + \frac{T_F}{3}\right)}{T_{SENDA}} \quad (3.95)$$

Para reducir el coste computacional T_{SENDA} tiende a ser mayor que uno, y se actualiza SENDA cada más tiempo.

Cuando se actualice SENDA se determinan las posiciones de los frentes: el frente guía es la primera posición y el de reabsorción y formación dependen de cuánto hace que se activó el grupo de BMUs y en que fase se encuentra.

Reparto de la actividad de las BMUs

El efecto de las BMUs según este modelo se reparte entre los puntos de Gauss de un entorno cercano. Este reparto no es igualitario, y para llevarlo a cabo se definen unos pesos en función de a distancia al foco.

$$P_i^* = \frac{(R_{inf} - dist_i)}{R_{inf}} \quad (3.96)$$

Siendo R_{inf} el radio de influencia de la actividad de las BMUs y $dist_i$ la distancia desde el frente hasta el punto de Gauss i . Si se normaliza esta función para que el total valga 1 la expresión queda así:

$$P_i = \frac{P_i^*}{\sum_{i=1}^{NPG} P_i^*} = \frac{(R_{inf} - dist_i)}{NPG R_{inf} - \sum_{i=1}^{NPG} dist_i} \quad (3.97)$$

Donde NPG es el número de puntos de Gauss que hay dentro de la zona de influencia en la que se realiza el reparto.

Según esto, en cada punto de Gauss habrá un efecto remodelatorio, pudiendo ser tanto de reabsorción como de formación en función del conjunto de BMUs que esté repartiendo su efecto ahí y cuando se haya originado este.

En la siguiente imagen se muestra un esquema del algoritmo realizado por I. Reina [12] en su proyecto:

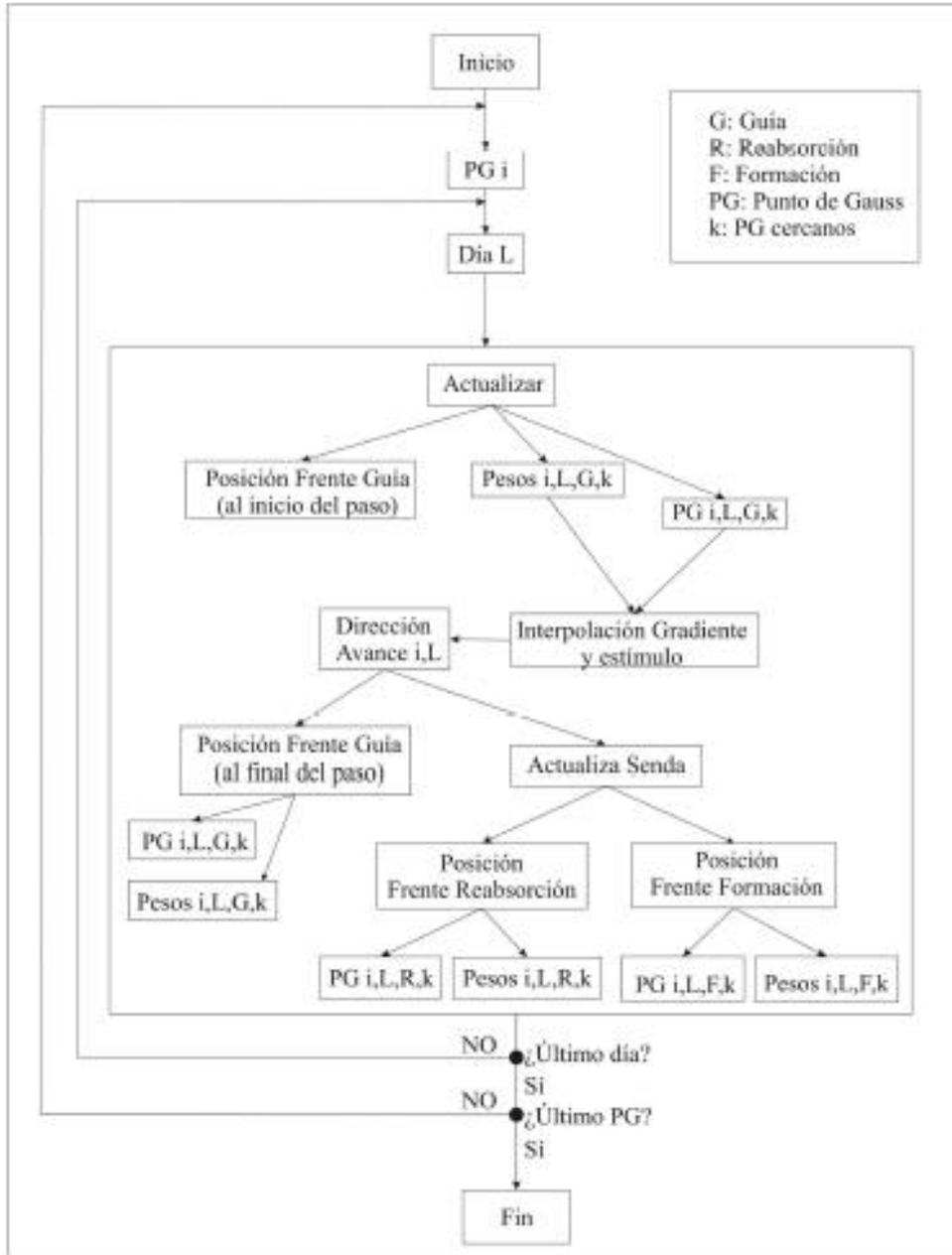


Figura 3.23: Esquema del algoritmo [12]

3.4.7 Propiedades elásticas del hueso

Como ya se ha comentado, las propiedades elásticas de un trozo de hueso dependen de la distribución de los poros, a través del tensor \mathbf{L} , del nivel de daño con el tensor \mathbf{d} y de las propiedades elásticas del tejido óseo. A continuación, se establece como se relacionan estas variables tensoriales y dichas propiedades del hueso y como se definen estas últimas.

Estas propiedades dependen principalmente de la porosidad y de la composición del tejido óseo, concretamente de la fracción de ceniza, α , que varía durante la mineralización. En el caso isótropo

estas variables se relacionaban con la correlación de Hernandez et al. [22,35]

$$E(MPa) = 84370 v_b^{2,58} \cdot \alpha^{2,74} \quad (3.98)$$

El proceso de mineralización ya fue descrito en el modelo isótropo y aquí se supondrá idéntica evolución para el contenido mineral del tejido. La única diferencia entre el caso isótropo y el anisótropo estriba en la distinta forma que ambos modelos tienen de evaluar: Δv_R , Δv_F y $h(t)$.

A continuación, se incorpora el efecto de la porosidad. La influencia de la cantidad de material y de la orientación de los poros se tiene en cuenta de forma independiente. De esta forma lo hicieron Zysset et al. [62]. Estos autores relacionaron las propiedades elásticas del hueso con la densidad aparente y las componentes del tensor MIL, normalizado con traza unitaria. Obtuvieron experimentalmente las siguientes correlaciones para las constantes elásticas:

$$\begin{aligned} E_i &= 17607 \rho^{3,2} m_i^{3,2} \\ \frac{E_i}{v_{ij}} &= 45800 \rho^{2,7} m_i^{2,4} m_j^{2,4} \\ G_{ij} &= 7799 \rho^{3,3} m_i^{1,6} m_j^{1,6} \end{aligned} \quad (3.99)$$

En las cuales se ve que está claramente desacoplada la dependencia de la porosidad y la anisotropía.

Se ha visto que la dependencia de las propiedades elásticas con la porosidad se tiene en cuenta de manera indirecta, por medio de la fracción volumétrica de hueso. La dependencia con la orientación del entramado óseo se establece con el tensor MIL normalizado de traza unitaria, como hacen Zysset et al. [61, 62]. Los exponentes a los que se elevan sus autovalores, m_i , se han obtenido mediante el ajuste por mínimos cuadrados de resultados experimentales. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la interpretación del tensor MIL que se ha hecho en este trabajo es distinta de la que hacen Zysset et al. [62]. Mientras que en este proyecto el MIL representa la longitud promedio de poros, para Zysset et al. representa la longitud promedio de las trabéculas. Ambas están relacionadas y es posible encontrar una correlación experimental con esa otra interpretación de m_i , aunque evidentemente con distintos exponentes y constantes. Por esa razón, se ha optado por mantener los exponentes teóricos de estas expresiones obtenidos del modelo Mecánica del Daño. Así, las componentes del tensor de flexibilidad de un hueso con cierta porosidad, pero sin daño serían:

$$\begin{aligned} \hat{D}_{iiii} &= \frac{1}{E_i} = \frac{1}{84370 v_b^{2,58} \cdot \alpha^{2,74}} \frac{1}{(3m_i)^4} \\ \hat{D}_{iijj} &= -\frac{v_{ij}}{E_i} = -\frac{v}{84370 v_b^{2,58} \cdot \alpha^{2,74}} \frac{1}{(3m_i)^2 (3m_j)^2} \end{aligned} \quad (3.100)$$

$$\widehat{D}_{ijij} = \frac{1}{2G_{ij}} = \frac{1 + \nu}{2 \cdot 84370 \nu_b^{2,58} \cdot \alpha^{2,74}} \frac{1}{(3m_i)^2 (3m_j)^2}$$

donde ν es el coeficiente de Poisson del tejido óseo igual a 0,3. Las propiedades previas están dadas en ejes de ortopría y coinciden con los ejes principales del tensor MIL en el hueso sin daño microestructural.

Estas ecuaciones reproducen la correlación de Hernandez et al. [22,35] si se considera que el tensor MIL está normalizado con traza unitaria y se particulariza para un material isótropo en el que $m_i = 1/3 \forall i$.

A continuación, se incorpora efecto del daño microestructural al tensor de comportamiento. Para tenerlo en cuenta se sigue la teoría de daño anisótropo de Cordebois y Sideroff [63], de la misma forma que hacen Doblaré y García [43] en el modelo de remodelación ósea anisótropo basado en la Mecánica del Daño, con la diferencia de que allí la variable de daño medía la porosidad y no el daño microestructural. Se define en primer lugar la tensión efectiva $\bar{\sigma}$ en función del tensor de daño y la tensión real σ , de tal forma que conserva la simetría,

$$\bar{\sigma} = (1 - \mathbf{d})^{-\frac{1}{2}} \sigma (1 - \mathbf{d})^{-\frac{1}{2}} \quad (3.101)$$

La ecuación constitutiva del daño establece que la tensión efectiva es aquella que aplicada al material sin daño daría lugar a una energía de deformación igual a la que existe realmente en el material dañado, sujeto a las tensiones reales. Esto es:

$$U(\sigma, \mathbf{d}) = U(\bar{\sigma}, 0) \quad (3.102)$$

Si se supone un comportamiento elástico lineal, la ecuación anterior conduce al siguiente tensor de flexibilidad del material poroso y dañado, \mathbf{D} :

$$\mathbf{D} = \mathbf{R}^{-1} \mathbf{R}^{-1} \widehat{\mathbf{D}} \mathbf{R}^{-1} \mathbf{R}^{-1} \quad (3.103)$$

donde $\widehat{\mathbf{D}}$ es el tensor de flexibilidad del material poroso, pero sin daño, cuyas componentes ya hemos definido antes y $\mathbf{R} = (1 - \mathbf{d})^{\frac{1}{2}}$

Con esta expresión se considera la influencia del daño en las propiedades elásticas del material. Sustituyendo en las anteriores, se obtienen las constantes elásticas del hueso real teniendo en cuenta el daño y la porosidad.

4 MODIFICACIÓN DEL MODELO MECANOBIOLÓGICO ISÓTROPO

4.1 INTRODUCCIÓN

Con el modelo de remodelación ósea isótropo discreto de BMUs se hicieron avances significativos en la discretización de la actividad de las BMUs. Rescindir esta hipótesis del modelo que desvirtuaba los resultados al no representar un fenómeno biológico es un avance de cara a encontrar una rutina más correcta que simule el comportamiento real del hueso.

Sin embargo, tras las modificaciones pertinentes para efectuar el cambio en la rutina no todos los resultados fueron los esperados. Se consiguió la activación discreta de BMUs y la evolución de estas en el tiempo, pero el efecto que esto producía en algunas variables básicas como la evolución del daño o la fracción volumétrica de hueso, v_b , no concordaba con lo esperado.

Es por esto que se ha analizado la rutina, detectando erratas o mejorando aproximaciones para poder mejorar los resultados.

4.2 MODIFICACIONES PRINCIPALES

Evolución del daño

En primer lugar se modificó la forma de calcular el daño, puesto que las correlaciones anteriores planteadas por García-Aznar et al. [30] no daban a priori buenos resultados. Por lo que aunque no se cambiaron las correlaciones en sí, sí cambió el uso de estas.

Por un lado, se eliminó la acumulación de daño por compresión, ya que se considera que Cierra las posibles fisuras del hueso.

Para el daño acumulado por tracción se modificó el método de cálculo de la siguiente manera: en cada *step*, de actividad, se saca el número de ciclos N que habrían sido necesarios para tener el daño que se tiene en ese momento. Este cálculo se hace mediante la expresión que relaciona el daño y N , para cada valor de la deformación efectiva. La forma de esta expresión viene dada en la siguiente imagen.

$$d_t = -1 - \sqrt[2]{\frac{1}{C_3} \ln(e^{C_3} - C_2 \bar{\epsilon}^{\delta_2} n)} \quad (4.1)$$

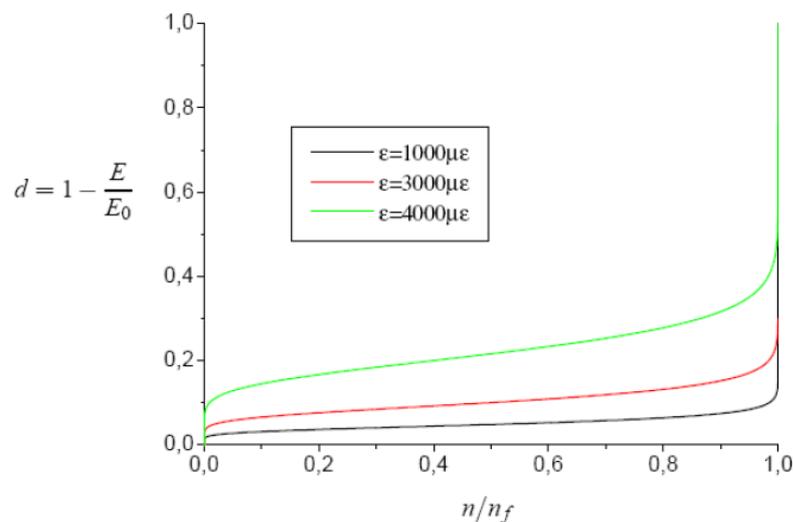


Figura 4.1 Evolución del daño en el tejido óseo, en tracción

Una vez calculado n , se suman los ciclos aplicados ese día teniendo un nuevo número de ciclos total. Con este nt se vuelve a usar la correlación obteniendo ahora el daño correspondiente a ese número de ciclos, que será el daño final de ese *step*.

Constantes experimentales

Por otra parte, se modificó los valores de las constantes experimentales que se usan para la corrección de las propiedades a fatiga según el valor de la fracción de ceniza. Estos valores fueron sacados del artículo de Martínez-Reina, [55].

| Parámetro | Descripción | Valor |
|------------|--------------------------------------|---------|
| t_{mt} | Tiempo de retraso de mineralización | 12 días |
| t_{prim} | Duración de la fase primaria | 10 días |
| v_{prim} | Valor de v_m tras la fase primaria | 0,121 |
| v_{max} | Máximo volumen específico de mineral | 0,442 |
| κ | Tasa de la fase secundaria | 0,0005 |

Cálculo malla MEF

En último lugar se solventaron errores cometidos durante el cálculo de los elementos necesarios para la malla. Debido a que este modelo depende fuertemente de la malla este error tuvo que ser resuelto tras un proceso iterativo de pruebas.

Como se sabe el tamaño de los elementos está influenciado directamente por dos factores: en primer lugar, por el tamaño de la cavidad de reabsorción, ya que al considerar las BMUs estáticas el elemento debe ser como mínimo del tamaño de esta cavidad y en segundo lugar del valor del Radio de influencia. Este radio delimita una zona en la cual se incluyen todos los elementos en los que si ya hay una BMU activa en el central no se activarán otras en ellos. Por tanto, los elementos deben ser suficientemente pequeños como para que en esa zona de influencia entren varios. El error cometido en los cálculos ofrecía una mayor libertad y no hacía incompatibles estas dos restricciones encontrando un tamaño de los elementos para los que se cumplían ambas. Sin embargo, al observar el fallo y corregirlo, se hacía incompatibles, por lo que se tuvieron que variar una serie de parámetros como la velocidad de avance de la BMU y el factor biológico f_{BIO} para poder encontrar un valor de los elementos aceptable. El factor f_{BIO} representa el máximo número de BMUs que se van a activar por unidad de volumen y tiempo.

4.3 RESULTADOS

A continuación se muestran resultados del modelo que se obtuvieron para distintos tipos de daño inicial y distintos casos de carga.

4.3.1 Daño localizado a tracción

Para este primer caso se hicieron simulaciones en las que se consideraban dañados inicialmente solo una serie de elementos del centro de la malla. Se aplicaron unas cargas moderadas a tracción y se compararon los resultados con el modelo anterior en que el que la activación de las BMUs no era discreta.

Las condiciones de contorno correspondientes a este caso, figura 4.1, consisten en un empotramiento en una de las caras de los extremos. La cara opuesta se carga en la dirección x con distintos valores, generando tensiones de tracción para analizar distintos casos de activación.

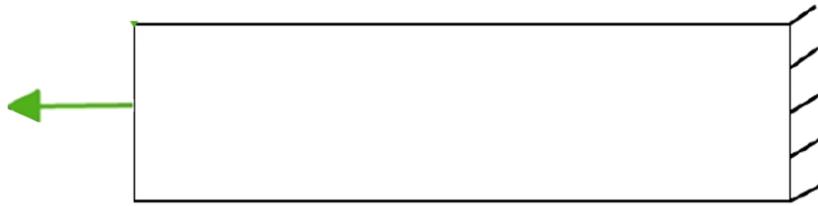


Figura 4.1: Condiciones de contorno y carga en un modelo 2D

La forma de proceder consiste en dar valores iniciales de daño, $d_0 = 0,1$, a una serie de elementos, que se encuentran en el centro de la malla. El resto de elementos tendrán daño inicial nulo. Podemos ver los elementos seleccionados en la Figura 4.2.

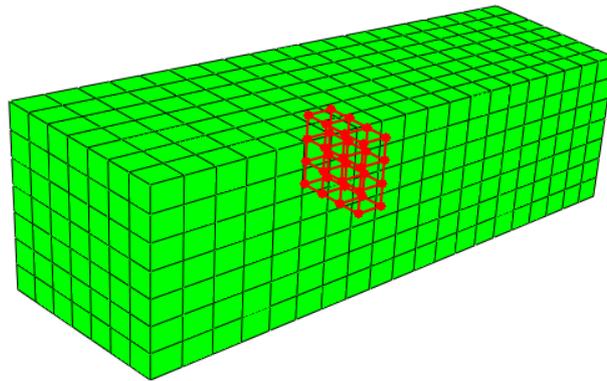


Figura 4.2: Elementos con daño inicial no nulo.

Según estas premisas, y aplicando una presión negativa sobre cada elemento de la cara traccionada de 10 MPa se obtiene, en la rutina actualizada, una distribución de tensiones tal que así:

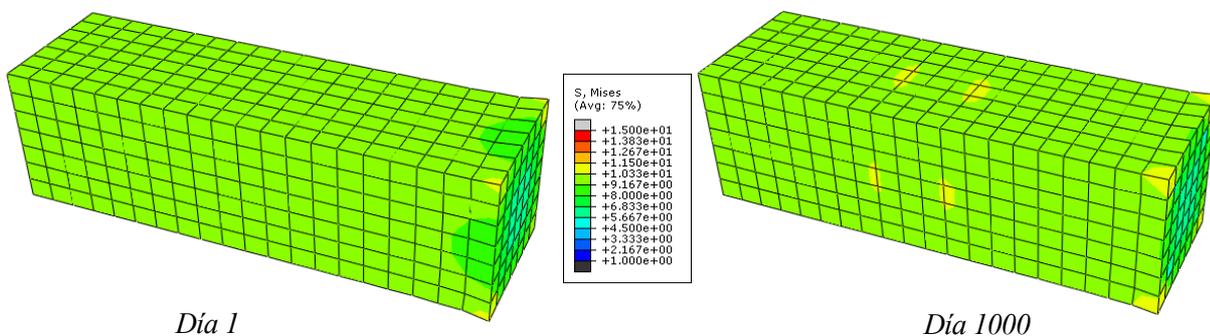


Figura 4.3: Distribución de tensión de Von Mises a comienzo y al final de la simulación.

Para visualizar la evolución del daño se muestra en la Figura 4.4 la malla seccionada a la mitad por el eje z, con el fin de ver el efecto de la activación de las BMUs en los elementos inicialmente dañados. Y observamos como se reparan en la rutina modificada rápidamente dicho daño.

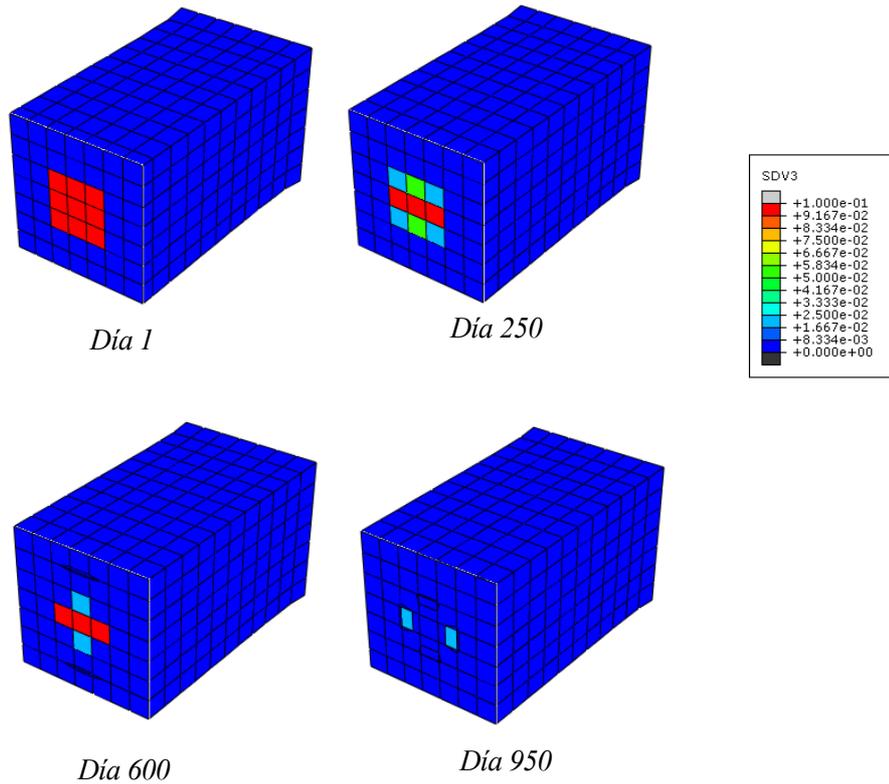


Figura 4.4: Evolución el daño para la rutina actualizada

En la siguiente imagen se hace una comparativa entre lo obtenido con el modelo antiguo, y las mejoras de modelo actual. En la Figura 4.5. podemos ver la evolución del daño local tanto en el modelo antiguo (izquierda) como en el nuevo (derecha). Este daño se corresponde con los elementos para los que se aplicó un daño inicial. Es decir, representa la integral del daño de los elementos de la figura 4.2.

Como se puede observar en la rutina anterior se repara menos daño que en la rutina nueva, para la cual se desciende por debajo de $d = 0,04$. Esto ratifica la mejor efectividad de reparación que se alcanza con este modelo.

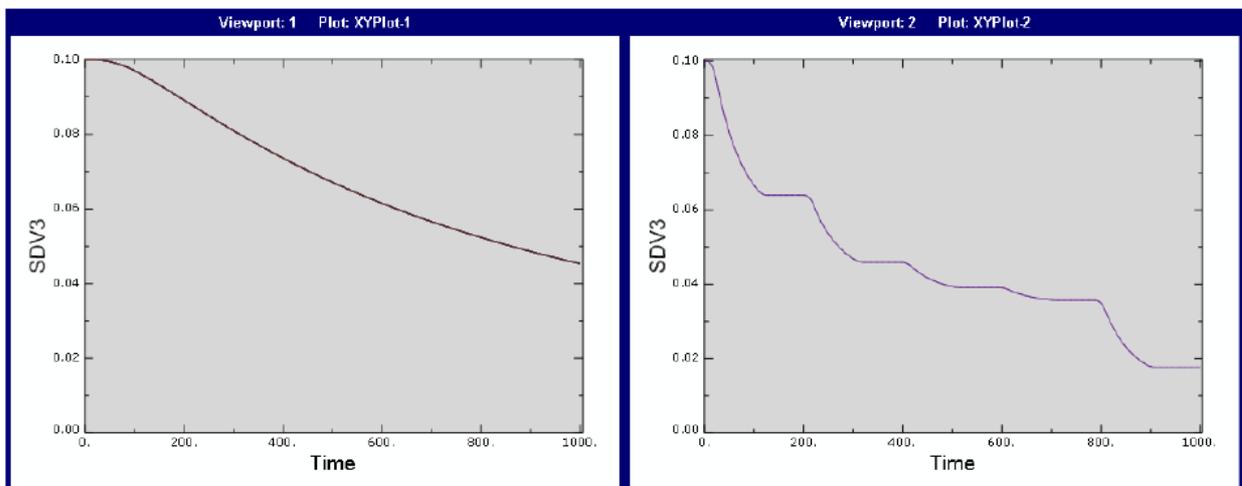


Figura 4.5: Daño local de los elementos con daño inicial igual a 0,1 en el modelo antiguo (izquierda) y modelo modificado (derecha)

En la Figura 4.6. se ve la evolución del daño en la rutina antigua (izquierda) y en la nueva (derecha) a

nivel global, es decir, del conjunto de todos los puntos. Como se observa, el daño se repara en mucho menos tiempo con la nueva rutina. Estas gráficas vuelven a representar la integral del daño, en este caso de todos los elementos de la malla. Este cálculo se realiza mediante la función 'average' de Abaqus.

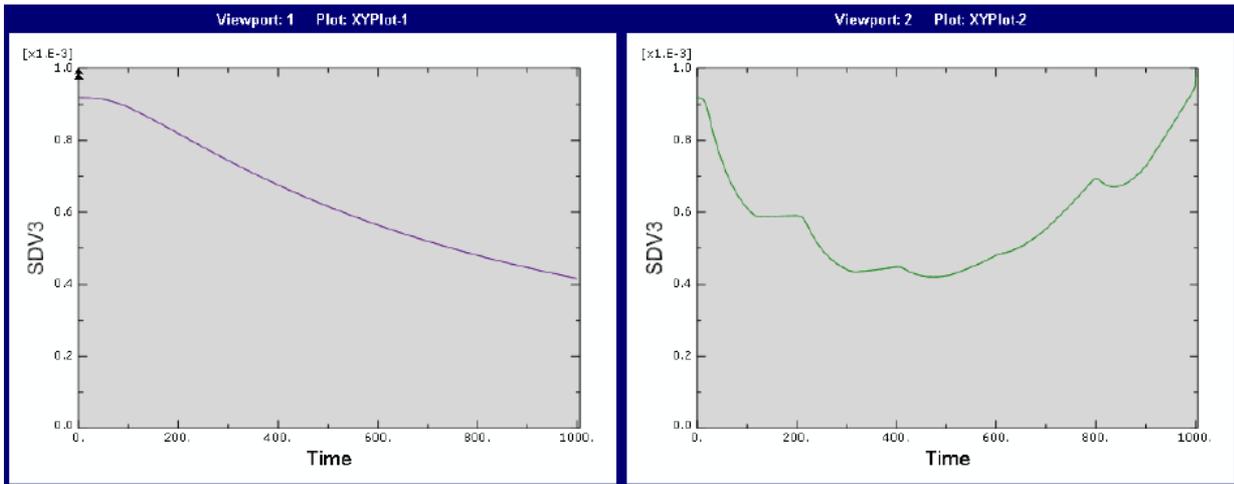


Figura 4.6: Daño global del conjunto de elementos en el modelo antiguo (izquierda) y modelo modificado (derecha)

4.3.2 Daño aleatorio a tracción

Para un caso de daño inicial aleatorio y una carga a tracción las condiciones de contorno y las cargas se corresponden con las mismas del caso anterior que pudieron observarse según la Figura 4.1.

La distribución de tensiones de Von Mises al comienzo y al final de la simulación adquieren los siguientes valores:

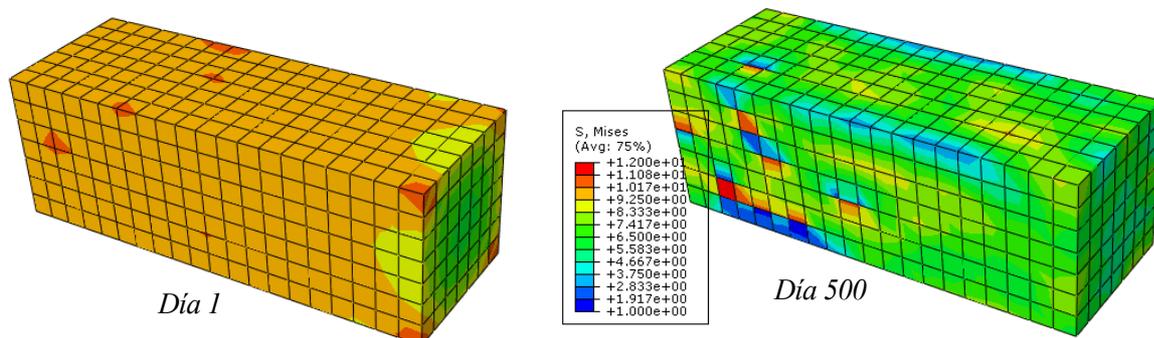
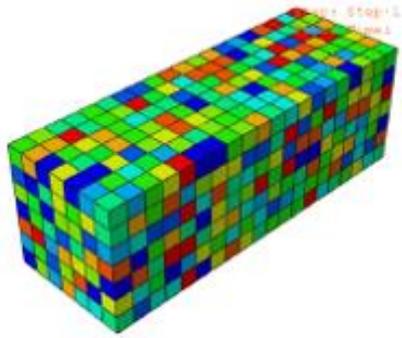
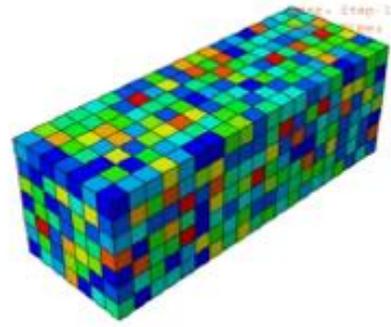


Figura 4.7: Distribución de tensión de Von Mises a comienzo y al final de la simulación.

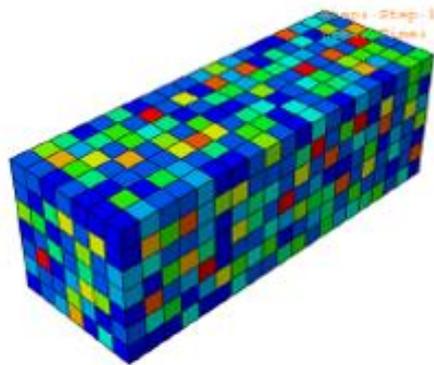
En este caso el daño inicial se distribuye de manera aleatoria para cada elemento. Se observa, en una simulación de 500 días como con la rutina nueva, el daño se va homogeneizando, y se va reduciendo la dispersión de colores, gracias a la activación de BMUs donde más se precisa que van reabsorbiendo el tejido más dañado



Día 0



Día 250



Día 500

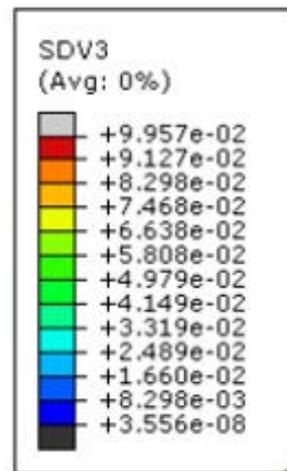
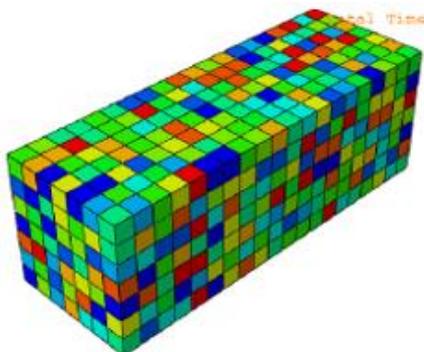
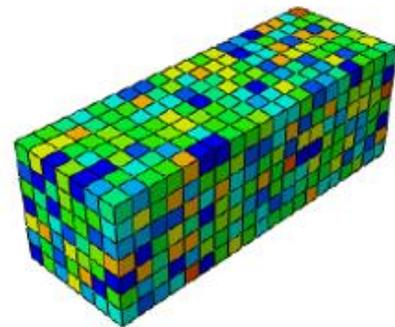


Figura 4.8: Evolución del daño en la rutina modificada

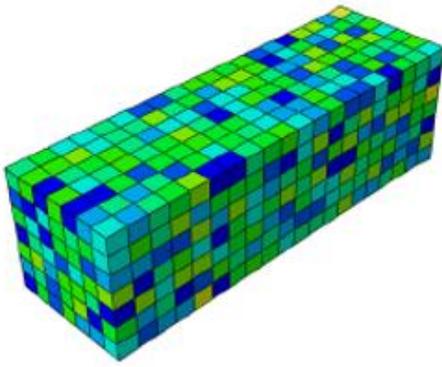
Para el modelo anterior la dispersión es menor conforme avanza el tiempo pero el daño que se repara en conjunto es menor.



Día 0



Día 250



Día 500

Figura 4.9: Evolución del daño en la rutina antigua

Si calculamos la integral del daño de todos los elementos para ambas rutinas se observa como ya se ha comentado, y como también se mostraba en el caso del daño localizado que se repara más daño con la actual rutina.

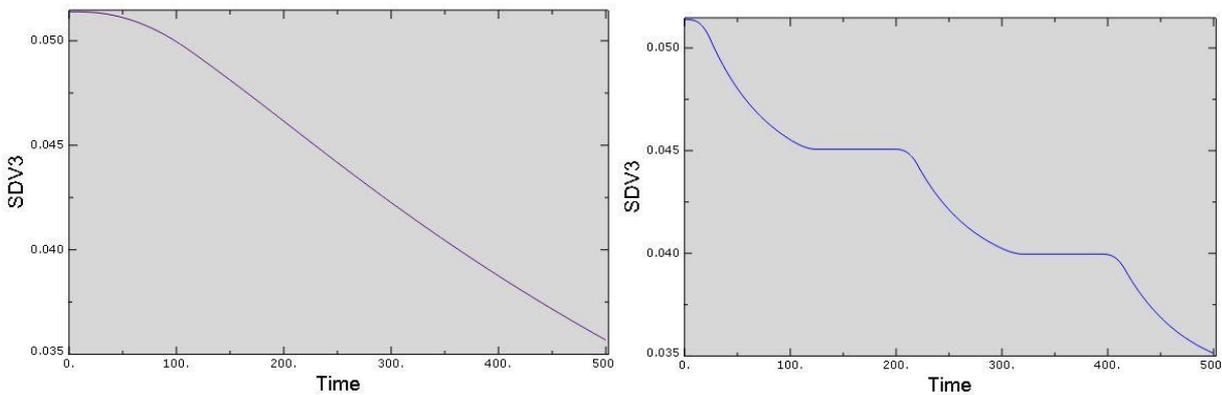


Figura 4.10: Daño global del conjunto de elementos en el modelo antiguo (izquierda) y modelo modificado (derecha)

4.3.3 Daño homogéneo a flexión

Para un caso en el que el daño inicial es homogéneo y la carga a la que está sometido el hueso es de flexión y de valores moderados las condiciones de contorno son las que se representan en un modelo 2D como el de la figura 4.11.

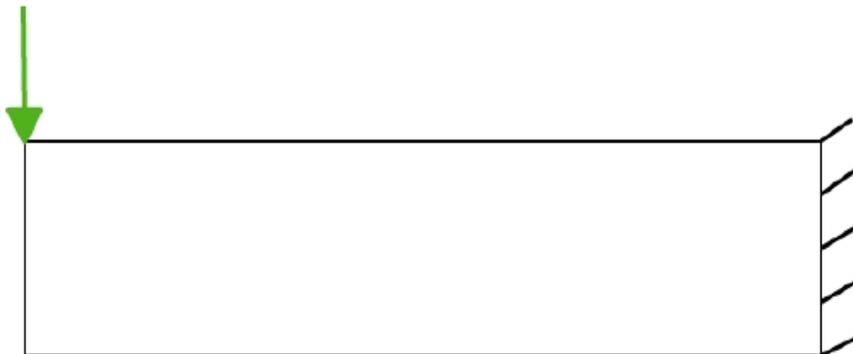


Figura 4.11: Condiciones de contorno y carga en un modelo 2D

Se aplica una carga de 0,15 N por cada nodo de la cara de aplicación de carga, de manera que la distribución de tensiones de Von Mises queda tal que así:

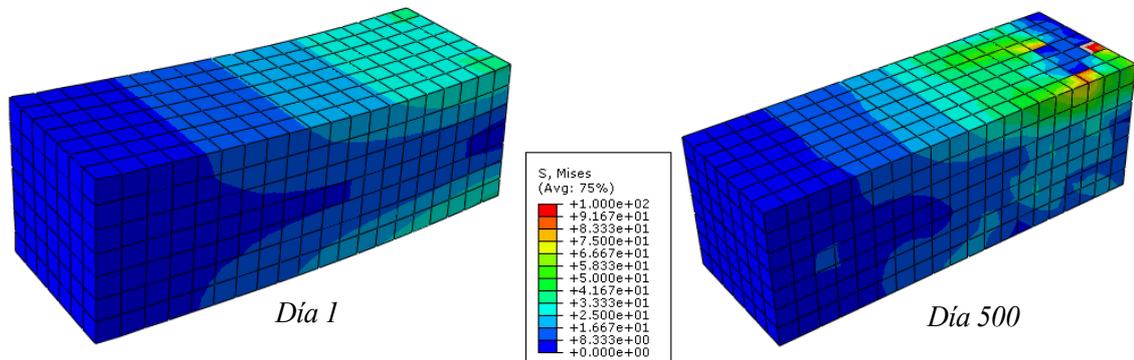


Figura 4.12: Distribución de tensión de Von Mises a comienzo y al final de la simulación.

En la Figura 4.13. se observa la evolución de la fracción volumétrica de hueso en el modelo nuevo (azul) y en el antiguo (rojo). Es la integral de la fracción volumétrica de hueso para todos los puntos de la malla. En la rutina modificada, inicialmente se tiene un valor de en torno a 0,85, que se corresponde con v_{bi} . Este valor se ve reducido cuando es necesario activar BMUs para reparar el daño en algunos puntos. Esta reducción, ocasionada por los osteoclastos, se recupera cuando comienza la fase de reabsorción hasta acabar completamente el ciclo. Más adelante se va observando que este efecto se repite en el tiempo. Esto se debe a que continúa habiendo daño que reparar por lo que cuando es necesario se continúan activando BMUs que efectúen esto.

En el caso del modelo anterior, bajo las mismas condiciones (daño homogéneo y carga a flexión de los mismos valores) se observa como la fracción volumétrica disminuye y ni se recupera ni se observan oscilaciones de algún tipo que dejen entrever las distintas fases de reabsorción y formación que tienen lugar en el hueso cuando las BMUs están realizando su función.

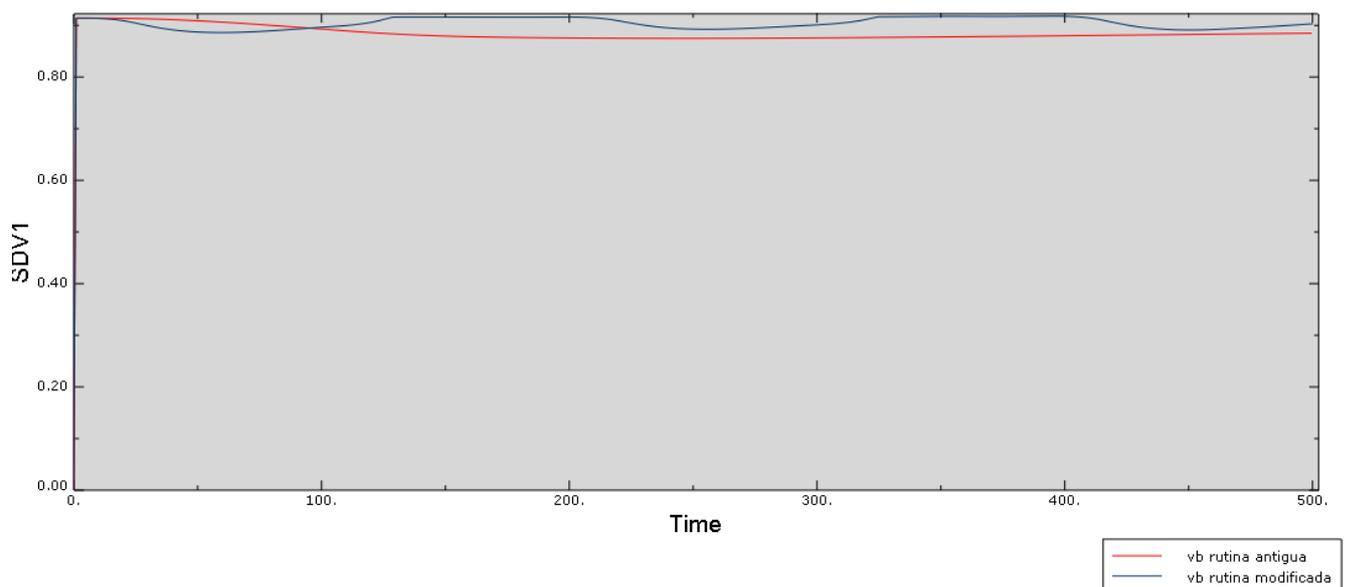


Figura 4.13: Evolución de la fracción volumétrica de hueso en el modelo nuevo y en el modelo antiguo

También podemos ver cómo sería la distribución de volumen reabsorbido tanto para el modelo nuevo, donde para un caso de desuso se observa como el volumen reabsorbido tiene lugar en la línea neutra, como para el modelo anterior, donde se observa de forma más distribuida el volumen reabsorbido.

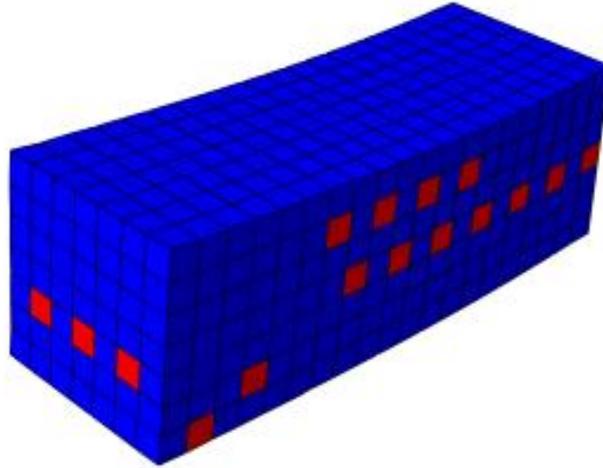


Figura 4.14: Volumen reabsorbido para un caso de desuso en el modelo nuevo

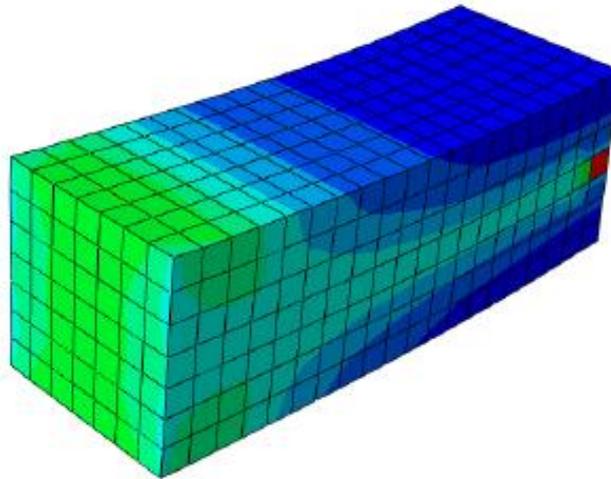


Figura 4.15: Volumen reabsorbido para un caso de desuso en el modelo antiguo

5 MODIFICACIÓN DEL MODELO MECANOBIOLOGICO ANISÓTROPO

5.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se recogen las principales aportaciones de este trabajo de Fin de Master a modelos mecanobiológicos de remodelación ósea interna. La importancia de estas mejoras se basa en la necesidad de acercar a la realidad los resultados de la evolución en el tiempo de las propiedades mecánicas del hueso.

Para poner en pie los modelos matemáticos que representan el comportamiento del hueso es necesario un soporte informático, una herramienta que permita implementar el complejo algoritmo que son estos modelos. Para los modelos explicados en este trabajo la herramienta usada es Abaqus, el cual permite, simular utilizando el método de los elementos finitos el comportamiento del hueso a largo plazo. Sin embargo, es necesario programar además, con algún lenguaje de programación, en este caso FORTRAN (*Formula Translating System*) las ecuaciones que según se ha estudiado rigen ese comportamiento. El conjunto de ecuaciones, variables, condiciones y en general todo lo que conforma la programación del modelo se llaman subrutina.

El modo de proceder en esta combinación de programación más simulador de elementos finitos se observa en la figura 5.1.:



Figura 5.1: Funcionamiento de una subrutina con Abaqus como programa principal

De forma más específica: partiendo de unos valores iniciales de daño, fracción de ceniza, fracción volumétrica y de todas las conocidas como *variables de estado* de la subrutina, de unas condiciones de contorno, de unas cargas aplicadas al hueso, de una definición de la malla a usar en la resolución del método de elementos finitos y de un valor inicial de las propiedades mecánicas del hueso, Abaqus calcula la tensión y la deformación en cada punto de integración de la malla. Estos valores los recibe la subrutina, conocida como UMAT, en la cual está implementado el modelo de remodelación ósea y realiza los cálculos necesarios para obtener la variación en las propiedades mecánicas. Con esto actualizamos los tensores de tensión, deformación y todo lo necesario y así, podemos repetir el proceso el número de veces que queramos que dure la simulación.

A diferencia de la rutina asociada al modelo isótropo sobre el que se habló en el capítulo 3 y en el 4 la programación de este modelo adquiere un nivel de dificultad muy elevado: considerar la anisotropía del hueso, la difusión de las BMUs y todos los mecanismos físicos y biológicos tenidos en cuenta en este caso carga la subrutina de una complejidad mayor que dificulta su comprensión previa y por tanto su modificación. Esto es debido a que cualquier modificación se aclopa en muchas fases y partes del algoritmo dificultando su resolución aiosa.

Mientras que a nivel conceptual discretizar la actividad de las BMUs es intuitivo y relativamente sencillo de comprender, incluir en las líneas de programación de este modelo las modificaciones necesarias para ello sobre lo ya programado en el algoritmo ha sido un trabajo dificultoso.

En este capítulo se explicará inicialmente cuales son las bases de estas modificaciones, qué sentido biológico tienen y en qué consisten. A continuación, se desarrollarán las funciones de las variables más importantes y representativas definidas en el modelo. Después se explicará en que consisten las condiciones y circunstancias que se tienen que dar para que se activen BMUs en el hueso. Finalmente se hará un repaso por las distintas limitaciones y problemática encontrada en el modelo, así como por los diferentes resultados obtenidos tras el desarrollo programado.

5.2 ACTIVIDAD DISCRETA DE LAS BMUS

Cuando en un punto del hueso el daño es demasiado elevado se activa en ese lugar una BMU para repararlo y este hecho inhibe la posibilidad de que se activen más BMUs alrededor de esta hasta que muera. Sin embargo, el modelo usado aquí no era eso lo que realizaba, en lugar de activar una BMU en el punto dañado activaba distintas fracciones de BMU de los puntos de alrededor que acudían a reparar el mismo daño.

Modelo previo

Supongamos que tenemos una sección de hueso sometida a una serie de cargas por otro lado con una malla definida de forma que un elemento tenga ocho puntos de integración de Gauss, como se muestra en la figura 5.2:

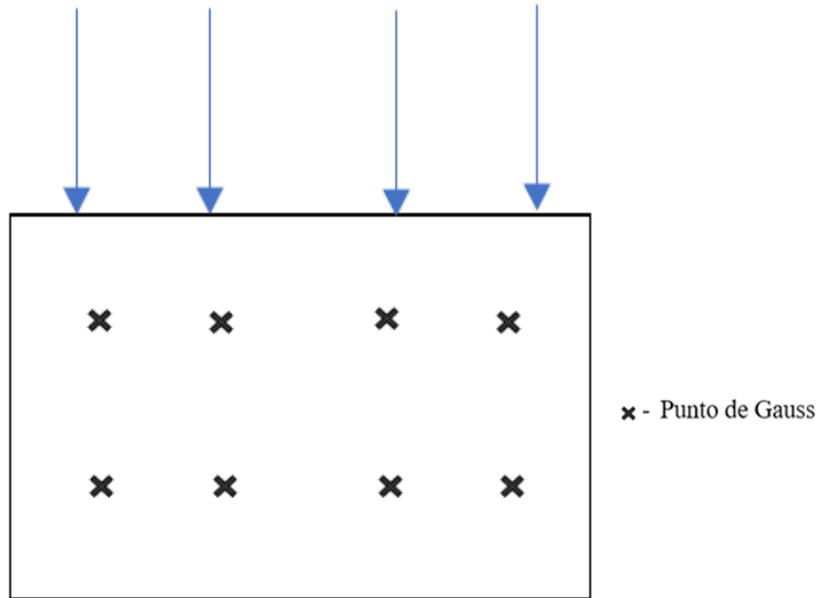


Figura 5.2: Modelo de una sección de hueso sometida a cargas.

Si al inicio de una simulación, día 0, en distintos puntos, aparece un daño lo suficientemente grande como para hacer desaparecer la señal inhibitoria y necesitar remodelarse, el modelo anterior estaba implementado de forma que se activaban distintas fracciones de BMUs en los puntos de alrededor a efectuar la remodelación, cómo se puede ver en la figura 5.3. Fracciones de BMU se activaban en distintos puntos de integración teniendo únicamente en cuenta para ello el valor de la señal inhibitoria, sin considerar en ningún caso si había más BMUs activas en la zona.

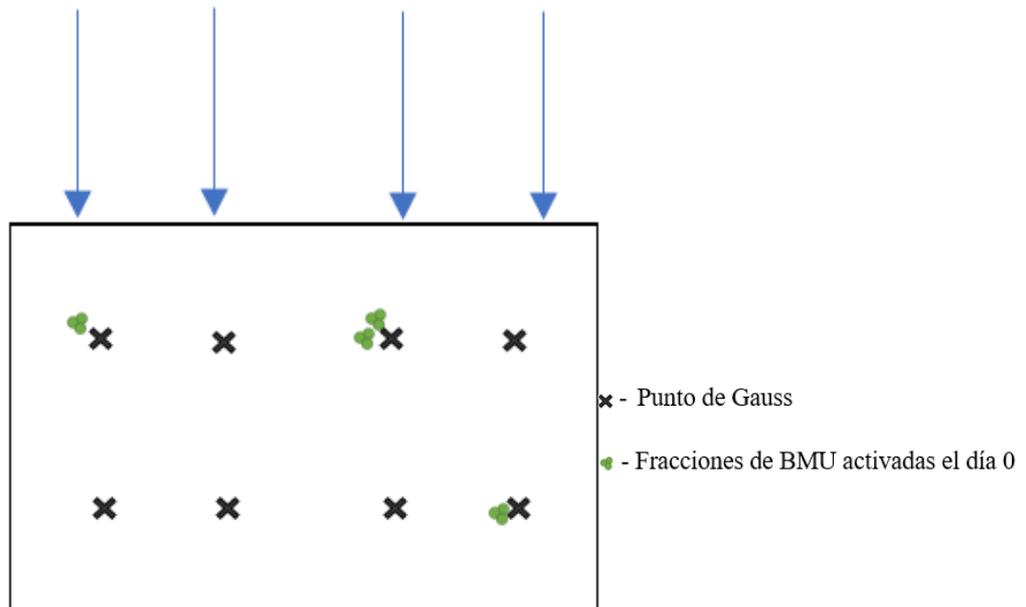


Figura 5.3: Modelo de una sección de hueso sometida a cargas en la que se activan fracciones de BMU (día 0)

Estas fracciones de BMUs iban siguiendo una dirección en base al daño y al estímulo mecánico del entorno para reparar el daño cercano, según la trayectoria que se muestra en la figura 5.4. a seguir por

las BMUs activadas el día 0 una vez comienza el día 1. Además de seguir una cierta trayectoria las BMUs ya activas, el día 1 volvían a activarse BMUs donde la señal inhibitoria fuera baja. Fracciones de BMUs se activaban donde fuera necesario y se movían en la dirección pertinente. De esta manera, día tras día se activaban fracciones de BMUs en un mismo punto y se desplazaban repartiendo su efecto remodelatorio allá donde se movieran. Los elementos naranjas de la figura 5.4 representan las fracciones de BMUs activadas ese mismo día.

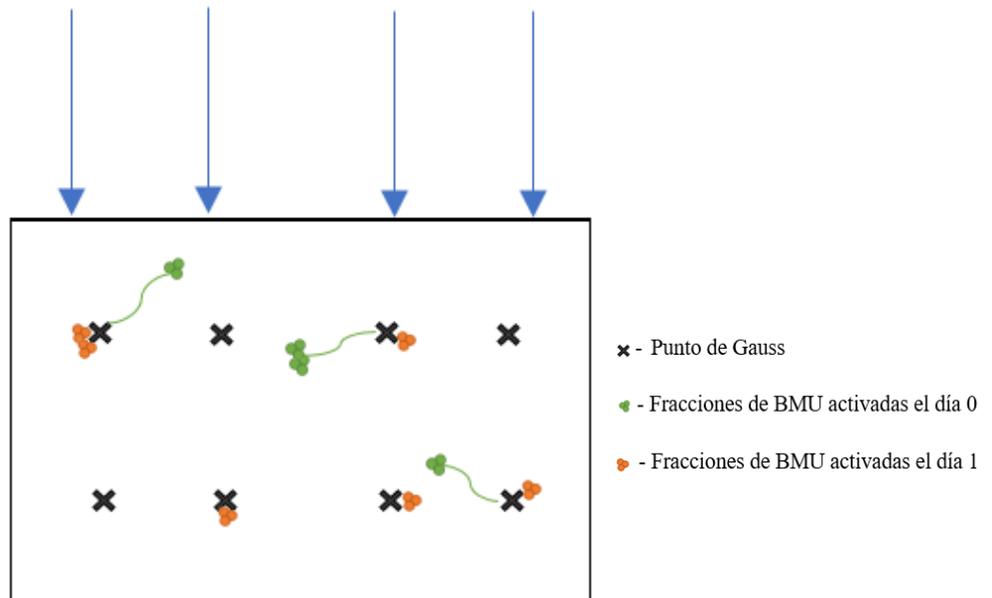


Figura 5.4: Modelo de una sección de hueso sometida a cargas en la que se activan fracciones de BMU y avanzan las ya activadas (día 1)

Modelo modificado

Sin embargo, y en contraposición del modelo planteado anteriormente, las evidencias obtenidas de la investigación concluyen que si en una zona el daño es elevado y debe remodelarse el hueso se activara una única BMU ahí que reabsorberá y formará hueso para reparar el daño y además se desplazará reparando el daño de zonas cercanas en las que sea necesario. Por ello, en una zona del entorno del punto de activación inicial, delimitada por un radio de influencia R_{inf} , no se activarán más BMUs, puesto que la ya existente reparará todo el daño de dicha zona durante el transcurso de su vida. Es decir, si debido a las necesidades remodelatorias del hueso, se activa una BMU el día 0 en un determinado punto, se establece una zona de influencia alrededor de este definido por R_{inf} como se muestra en la figura 5.5. Dentro de este volumen no se podrán activar más BMUs mientras la actividad existente y desarrollada por esa BMU activada no cese.

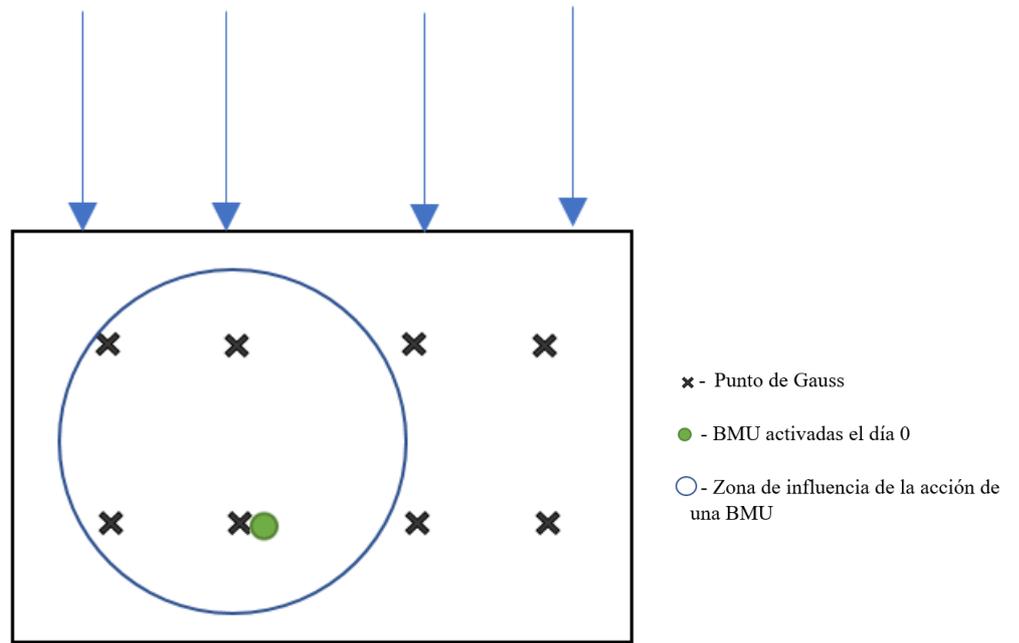


Figura 5.5: Modelo nuevo de una sección de hueso sometida a cargas en la que se activa una BMU (día 0).

Tras la activación de una BMU, el día 1 tomará una dirección al igual que dictaba el modelo previo en función del daño y el estímulo mecánico del entorno, de manera que acuda a la zona con más necesidad de remodelación. Mientras, en la misma zona delimitada previamente como se observa en la figura 5.6. seguirá inhibiéndose la activación de otras BMUs.

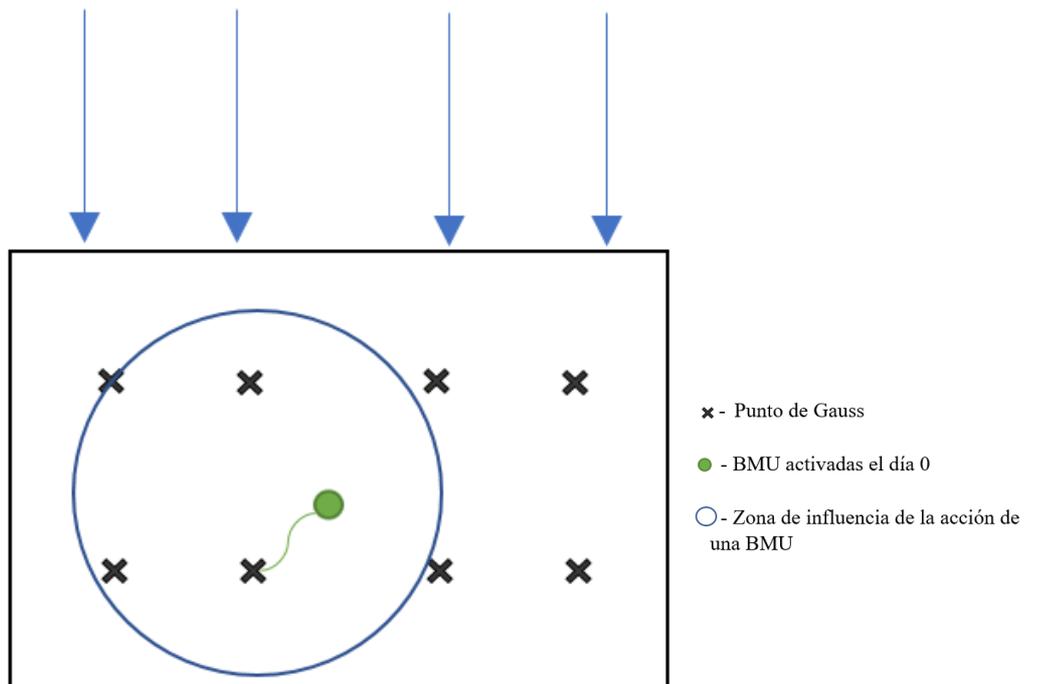


Figura 5.6: Modelo nuevo de una sección de hueso sometida a cargas en la que se activa una BMU que avanza (día 1)

Esto se ha implementado en el algoritmo del modelo estableciendo una serie de condiciones de activación que permitan o inhiban la posibilidad de activar BMUs.

Con el fin de simplificar la programación el bloque principal para la discretización de la subrutina se divide en dos partes: activación de las BMUs y reparto del efecto de las BMUs.

En activación se imponen una serie de condiciones que se explicaran en secciones posteriores. Si se cumplen las cuatro condiciones se activará una BMU en el punto de Gauss en el que se esté. Si alguna de las condiciones no se cumple ese día en ese punto de Gauss no se activará ninguna BMU.

El bloque del reparto de las BMUs se ha mantenido en esencia como en el modelo previo, adaptándolo a la discretización. Se divide en dos bucles: el bucle de reabsorción y el bucle de formación. En cada punto de gauss se analiza qué BMUs activas están lo suficientemente cerca como para causar un efecto de reabsorción de hueso. Se suman los efectos de todas las BMUs que contribuyan a esto, y análogamente se hace el de formación.

Obteniendo las contibuciones de las BMUs activas que está en la zona de influencia del punto de Gauss analizado podemos calcular, las variaciones, de la porosidad y demás variable sdel hueso como se explicó en capítulos anteriores.

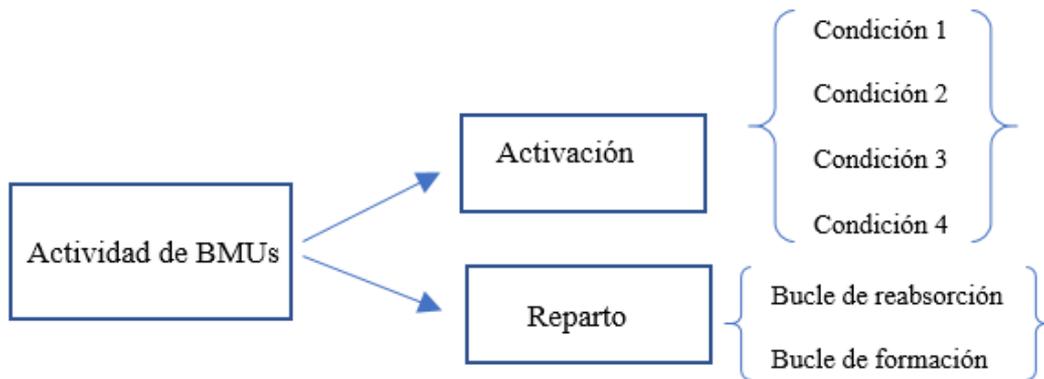


Figura 5.7: Posibilidades de actividad relacionada con las BMUs: activación o reparto

5.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES

Las variables más importantes empleadas en este modelo en cuanto a la discretización de la actividad de las BMUs son **CANDIDATOS**, **BMUPG** y **SENAL1**

5.3.1 CANDIDATOS

CANDIDATOS es una matriz de datos que ya estaba definida en el modelo anterior, pero cuya función

en los objetivos de este es fundamental por lo que es importante destacarla en esta sección.

Es una variable global que toma valores al principio de la rutina y permanecen constants a lo largo de las simulaciones.

Su misión es recoger la siguiente información para cada punto de Gauss de cada elemento: qué puntos de Gauss de qué elementos se encuentran a menos de una distancia R_{inf} del punto de integración en cuestión.

En la siguiente imagen, figura 5.8, vemos un ejemplo de como se iría creando candidatos para el punto de Gauss j del elemento i . Se calcularía la distancia a cada uno de los puntos de la malla, en este ejemplo sería la distancia al punto de gauss l del element j . Si esa distancia es menor que R_{inf} entonces se incluye a ese puntos en la posición adecuada de los candidatos correspondientes al punto j del elemento i . Si no es menor se pasa al siguiente punto.

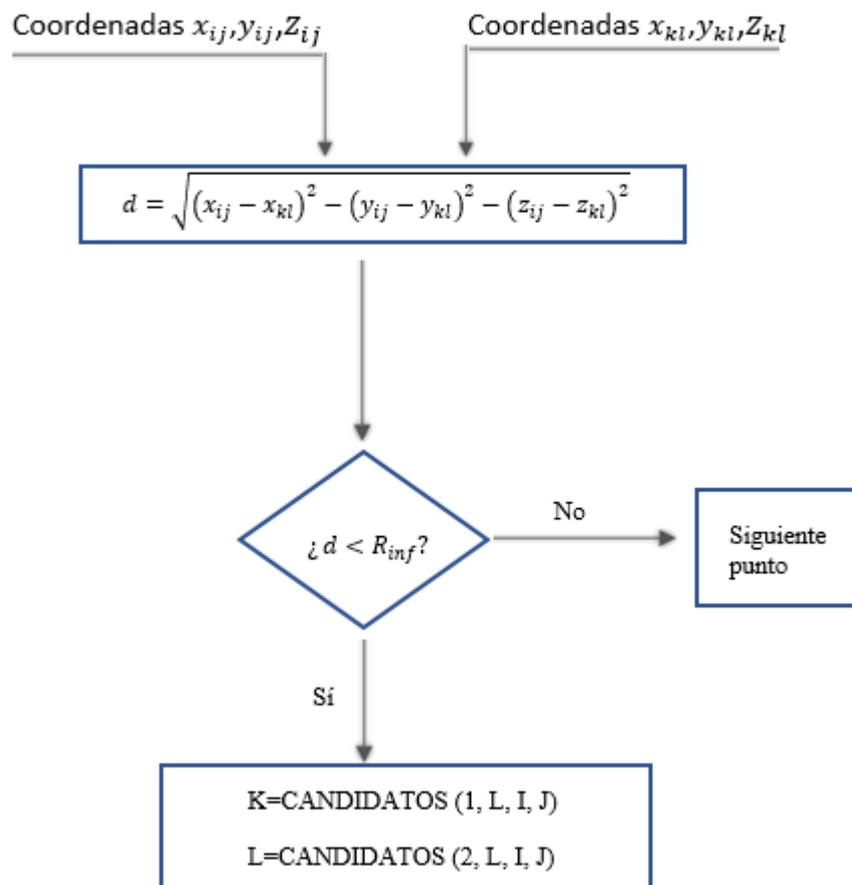


Figura 5.8: Procedimiento a seguir para crear Candidatos.

Esta variable se usa para saber cuando inhibir la posibilidad de que se activen BMUs en una zona y funciones más específicas que se explicarán en el apartado de Condiciones de activación discreta.

5.3.2 BMUPG

BMUPG es una de las variables básicas del modelo creadas para poder registrar la actividad de las BMUs activadas. Esta variable se compone de un vector de valores por cada punto de Gauss de cada elemento. Es decir, una serie de valores por cada punto de integración del modelo.

El vector de datos se compone de la siguiente información: edad de la BMU, posición del frente guía, posición del frente de reabsorción y posición del frente de formación.

Si en un punto de integración se dan las cuatro condiciones de activación discreta la componente 1 de su BMUPG se pondrá a 1 (edad de la BMU) y se actualizarán las componentes del frente guía y del frente de reabsorción., pasando lo mismo con las componentes del frente de formación cuando esta fase de la remodelación ósea comience a tener lugar. Si en el punto de integración a analizar, no se dan las circunstancias de activación, todas las componentes irán a 0. Si por el contrario ya hay una BMU activa asociada a ese punto de Gauss, su edad se aumentará una unidad y las direcciones que toman los distintos frentes se actualizaran como corresponda.

Esta variable nos permite controlar las BMUs que se activan, su posición y cómo evolucionan. De esta manera la hora de decidir si activar o no BMUs podemos saber si en el entorno ahí observando la variable BMUPG de los CANDIDATOS del punto de integración a analizar.

A continuación, se muestra una tabla ejemplificativa con las distintas componentes de las que constaría la variable BMUPG.

| ELEMENTO | PUNTO DE GAUSS | INFORMACIÓN |
|----------|----------------|---------------------------------|
| 1 | 1 | Edad BMU |
| | | Componente X FRENTE GUÍA |
| | | Componente Y FRENTE GUÍA |
| | | Componente Z FRENTE GUÍA |
| | | Componente X FRENTE REABSORCIÓN |
| | | Componente Y FRENTE REABSORCIÓN |
| | | Componente Z FRENTE REABSORCIÓN |
| | | Componente X FRENTE FORMACIÓN |
| | | Componente Y FRENTE FORMACIÓN |
| | | Componente Z FRENTE FORMACIÓN |
| | 2 | ... |

| | | |
|---|---|-----|
| | 3 | ... |
| | 4 | ... |
| | 5 | ... |
| | 6 | ... |
| | 7 | ... |
| | 8 | ... |
| 2 | 1 | ... |
| | 2 | ... |
| | 3 | ... |

Figura 5.9: Estructura de la variable BMUPG

5.3.3 SENAL1

Esta variable, al igual que la anterior proporciona información de los puntos de integración de la malla. La información almacenada es el valor de la señal inhibitoria que emiten los osteocitos, calculada en base al daño y al estímulo mecánico.

Disponer de esta información nos sirve para hacer una comparativa entre qué puntos de una cierta zona requieren más actividad remodelatoria porque tengan una señal inhibitoria menor de manera que podamos tener en cuenta este factor a la hora de imponer las condiciones de activación.

SENAL1 es un vector de tantas componentes como (N° de elementos \times N° de puntos de Gauss) haya.

5.4 CONDICIONES DE ACTIVACIÓN DISCRETA

Para que se efectuara la activación correcta de una BMU cuando fuera necesario y diera comienzo al proceso de remodelación ósea se definieron cuatro condiciones de activación.

Las cuatro condiciones que se implantaron para que se pudiera activar una BMU un punto de integración son:

- No hubiera BMUs activas en el punto.
- La señal inhibitoria del punto fuera menor que un valor límite llamado señal minima.

- La señal inhibitoria del punto fuera menor que todas las de los puntos de la zona de influencia.
- No hubiera BMUs activas en los elementos que forman parte de la zona de influencia y de haberlas que su frente de reabsorción esté suficientemente alejado.

Estas condiciones se detallarán en los apartados que siguen.

Condición 1

Si la primera componente de BMUPG asociada al punto a analizar es igual a cero pasaríamos a la siguiente condición. Es decir, si en el punto de Gauss que se analiza, no se ha activado una BMU en los últimos 196 días (vida de la BMU) entonces existe la posibilidad de que si se cumplen el resto de requerimientos se active una BMU ahí.

Si por el contrario la primera componente de BMUPG es distinta de 0 y menor que la vida de la BMU, 196 días, esta variable se incrementará en uno, prosiguiendo con el efecto remodelatorio que esta BMU esté desarrollando.

Si el valor de dicha componente de BMUPG es igual a 196 querrá decir que esta BMU ha concluido su vida. La variable se pondrá a cero y a partir de ese día ya podrá volverse a activar de Nuevo una BMU originándose en dicho punto.

Condición 2

La condición 2 se basa en el valor de la señal inhibitoria del elemento analizado. Para poderla en práctica se definió un parámetro llamado señal mínima, s_{min} . Este establecía un valor máximo de la señal que se emite en los puntos en los que se necesite remodelar. Todos aquellos puntos con una señal inhibitoria menor que este parámetro serán candidatos a activar una BMU en su posición.

Puesto que la señal inhibitoria varía entre 0 y 1 el valor de la señal mínima, s_{min} se ha tomado en 0,4. Sería interesante realizar un estudio experimental sobre cuánto llega a valer como máximo la señal emitida por los osteocitos cuando se da la remodelación ósea.

Esta condición se efectúa comparando el valor de SENAL1 correspondiente al punto en cuestión con el valor de s_{min} . Si SENAL1 es menor, dicho punto sigue siendo candidato a activar en el una BMU por lo que se pasa a la condición 3.

Condición 3

Como se ha comentado antes, esta condición se dará por verificada si respecto al entorno cercano del punto de Gauss analizado, el valor de su señal inhibitoria es el menor de todos.

Para poder hacer la comprobación que requiere esta condición debemos recurrir a dos de las variables explicadas anteriormente: CANDIDATOS y SENAL1. La forma de proceder consiste en ir identificando los distintos CANDIDATOS del punto de Gauss, es decir, los puntos de Gauss pertenecientes a otros elementos o a su mismo elemento que se encuentran en la zona de influencia de este, y tras identificarlos ir corroborado que la señal inhibitoria del punto es menor que la de todos sus CANDIDATOS. Para llevar a cabo esto se usa un contador, que cada vez que se corrobora que la señal del punto es menor que la del CANDIDATO se incrementa en uno. Tras comprobar todos los puntos se observa si el valor de dicho contador es igual al número de puntos CANDIDATOS de dicho punto. Si es así seguirá siendo posible activar una BMU en esa posición.

Es importante destacar que los CANDIDATOS de un punto incluye a ese mismo punto, por lo que a la hora de comprobar el valor del contador, para poder activar, deberá ser igual al número total de CANDIDATOS que tiene ese punto menos uno.

Condición 4

Esta condición se realiza de manera casi simultánea con la anterior, ya que ambas consisten en efectuar una comparativa entre los distintos puntos de Gauss de una misma zona de influencia.

La condición 4 consiste en que no se puede activar una BMU en un punto si en alguno de los puntos CANDIDATOS de este ya hay una BMU activa, a no ser que el frente de reabsorción de dicha BMU se encuentre lo suficientemente alejado, a una distancia R_{inf2} , que representa que esa BMU no va a recorrer la distancia suficiente como para tener un efecto remodelatorio sobre el punto analizado.

Para llevar a cabo esto se siguen las mismas pautas que en la condición 3, usando los mismos contadores. Se analizan todos los CANDIDATOS del punto en cuestión, si no hay BMU activa en ellos el contador suma 1. Si sí hay BMU activa se calcula la distancia entre el frente de reabsorción y el punto objeto de análisis, si es menor que R_{inf2} no se incrementa el contador. Si es mayor que R_{inf2} se incrementa. Cuando se han pasado por todos los puntos CANDIDATOS se usa un condicional según el cual si el contador es menor que el total de puntos candidatos menos 1 (quitándose a sí mismo) no se activa una BMU. Si el contador es igual al total de candidatos menos 1 entonces sí se activará una BMU en dicho punto.

En la siguiente imagen se muestra un diagram de flujo con el proceso a seguir para la activación discreta de BMU:

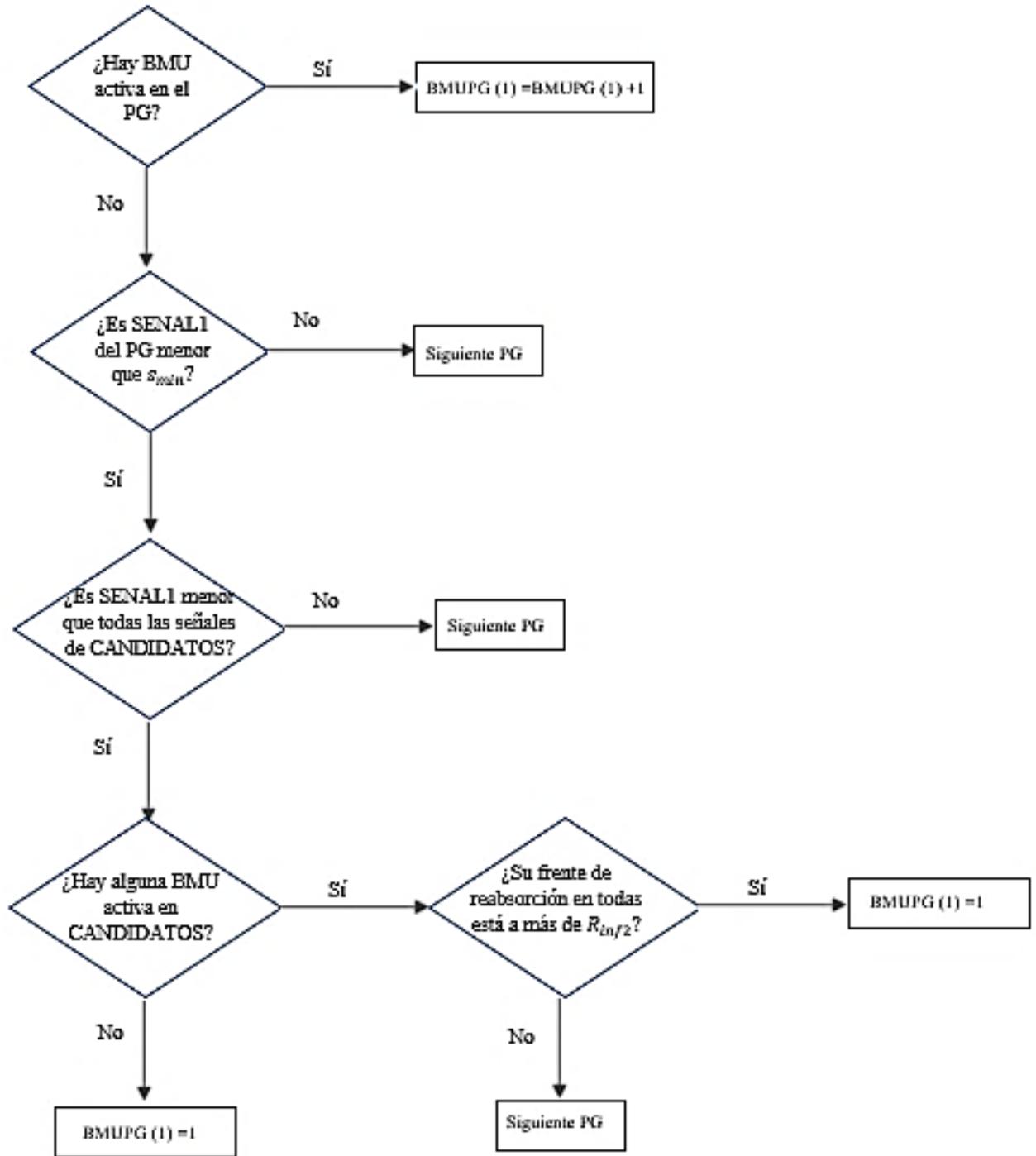


Figura 5.10: Condiciones de activación discreta

5.5 RESTRICCIONES Y PROBLEMÁTICA DEL MODELO

La complejidad de la rutina provoca que efectuar cualquier modificación sobre ella conlleve numerosos efectos. Cada variable afecta de manera simultánea en muchas subrutinas del programa. Por ello discretizar la actividad de las BMUs requería el análisis en profundidad de la rutina previa, así como su funcionamiento y base.

Tras ello se encontraron limitaciones y problemáticas, unas salvadas y otras que quedan pendientes

como línea de trabajo futuras.

Hueso cortical

Cuando se definió el modelo se hablo de las ecuaciones que permitían calcular el volume reabsorbido y formado por cada BMU en cada día de su vida. Las cuales eran las siguientes:

$$\dot{A}_R(x) = \begin{cases} \frac{\pi d_o^2}{4} \left(\frac{t''}{T_R} \right)^2 & \text{Fase 1} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} & \text{Fase 2-4} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} \left[1 - \frac{t'' - \sigma_L}{T_R} \right]^2 & \text{Fase 5} \end{cases} \quad (5.1)$$

$$\dot{A}_F(x) = \begin{cases} \frac{\pi d_o^2}{4} (1 - f_1^2(t'')) & \text{Fase 3} \\ \frac{\pi(d_o^2 - d_H^2)}{4} & \text{Fase 4-6} \\ \frac{\pi d_o^2}{4} \left(f_1^2(t'') - \frac{d_H^2}{d_o^2} \right) & \text{Fase 7} \end{cases} \quad (5.2)$$

Estas ecuaciones acercan e modelo a la realidad ya que al no considerer las áreas de paso de valor constante, se considera que los osteoclasto y los osteoblastos trabajan de forma escalonada, muriendo unos antes que otros, y hacienda por tanto que las áreas tomen distinto valores según la fase del proceso de remodelación ósea que tenga lugar.

La desventaja que tiene implementar estas fórmulas en este modelo es que son válidas únicamente para el hueso cortical, y a priori nuestra intención era dar solución y mejorar el modelo para ambos tipos de hueso.

Iteraciones de equilibrio

Para converger en cada día de la rutina, o unidad de tiempo pertinente, Abaqus lleva a cabo lo que conocemos como “Iteraciones de equilibrio”. Estas consisten en repetir cada paso de integración en cada punto de Gauss tantas veces como sea necesario hasta alcanzar la convergencia que se busca.

Aunque a priori este fenómeno no debería tener influencia en el algoritmo implementado no es así. Esto es debido a que el planteamiento inicial del modelo consiste en identificar cada vez que se pasa por la rutina como un día, con todo lo que ello conlleva puesto que cada BMU hace actividades distintas de un día u otro, incrementa el valor de su edad... Este planteamiento era por tanto erróneo, puesto que muchas veces se ejecutaba la rutina sin estar teniendo lugar un nuevo día de simulación y

sin embargo todas las variables se actualizaban como tal.

Para subsanar los efectos negativos que este fenómeno tenía lugar en la rutina se duplicaron todas las variables globales que se actualizaban cada día, entre ellas BMUPG y SENAL1, explicadas previamente. Una era a “version temporal de la variable” y otra la definitiva.

UEXTERNALDB es una subrutina dentro de todo el algoritmo que solo se ejecuta, al comienzo y al final del análisis global y antes y después de cada paso de integración. Por lo que sí hay que repetir el paso para que converja de manera que se repita varias veces, UEXTERNALDB no se repetirá, y sabremos que el paso ha convergido cuando vuelva a ejecutarse esta subrutina. En este momento, cuando haya convergencia se volcará la información de las variables globales temporales en las definitivas, y así al comienzo del siguiente paso, los valores de las variables de los que partiremos serán los definitivos del paso anterior, y los que usaremos para las condiciones serán estos, y no los valores temporales que modificaremos en la rutina tantas veces como iteraciones de equilibrio tengan lugar.

5.6 RESULTADOS

En este capítulo se presentarán los resultados obtenidos tras distintas simulaciones en los que se reflejan los logros conseguidos.

5.6.1 MALLA ELEMENTOS FINITOS

La malla de elementos finitos usada ha sido una compuesta por un total de 2208 elementos, constituidos cada uno de ellos por 8 puntos de Gauss. Esta malla cilíndrica y con un hueco interior pretende asemejar la estructura de la diáfisis de un hueso largo.

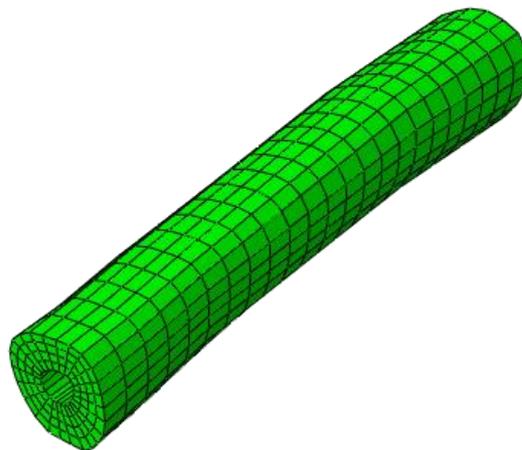


Figura 5.11: Malla EF

Las condiciones de contorno a las que se somete el modelo consisten en un empotramiento en una de las caras de los extremos y cargas en la dirección y que provocan flexión en el otro extremo, como se observa en la figura 5.12:

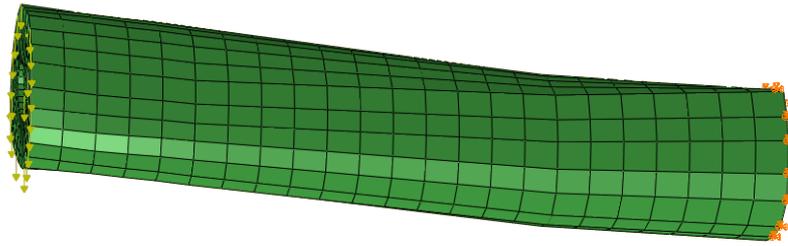


Figura 5.12: Condiciones de contorno

El valor de la carga aplicada variará para cada caso que se analice.

5.6.2 EFECTO ACTIVACIÓN DISCRETA

Para poder ver la evolución de las BMUs se definió una variable de estado que se correspondiera con la primera componente de BMUPG pudiendo ver así la edad de las BMUs sobre la malla en cada simulación. De esta manera se han analizado distintos casos de carga y daño inicial.

Carga moderada y $d_0 = 0,25$

Para un caso de carga moderada, para el cual se aplicaban 4 N por cada nodo de la cara de aplicación de cargas y daño inicial $d_0 = 0,25$ se da la siguiente distribución de tensiones de Von Mises:

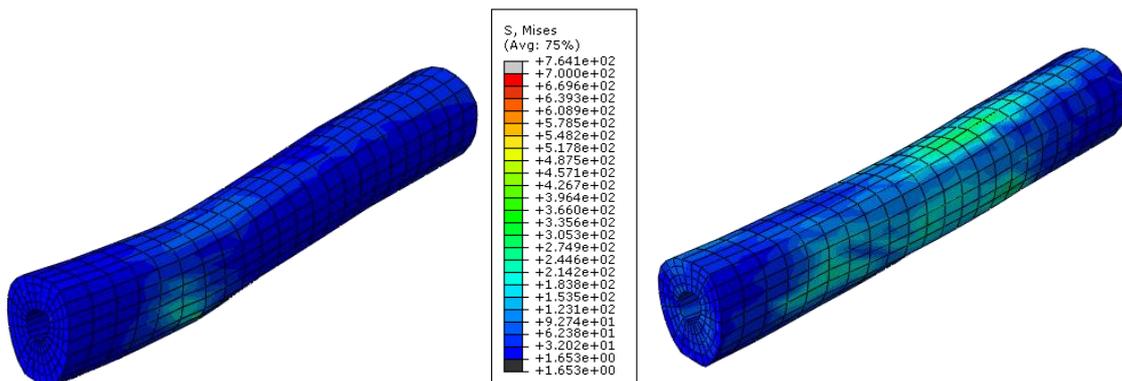


Figura 5.13: Distribución de tensión de Von Mises a comienzo y al final de la simulación.

Para este caso se observa como van creándose BMUs a lo largo de la malla de la siguiente manera:

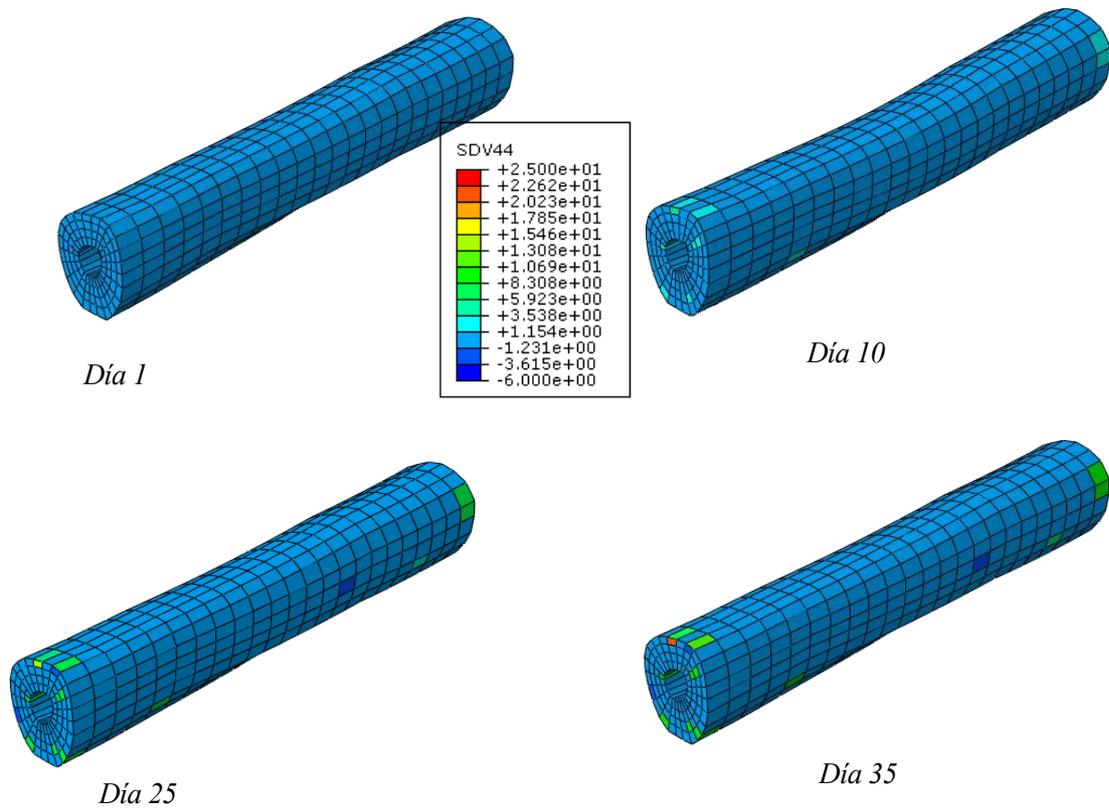


Figura 5.14: Evolución de la edad de las BMUs con $d_0 = 0,25$

Al no ser una carga muy elevada se observa como el número de BMUs originadas es reducido. En la siguiente figura se ve como evoluciona la variable que representa la edad de las BMUs para cada punto de Gauss. En la mayoría de los puntos la edad de la BMU se mantiene a cero, y en algunos casos al activarse la BMU esta variable evoluciona de manera proporcional como en la imagen:

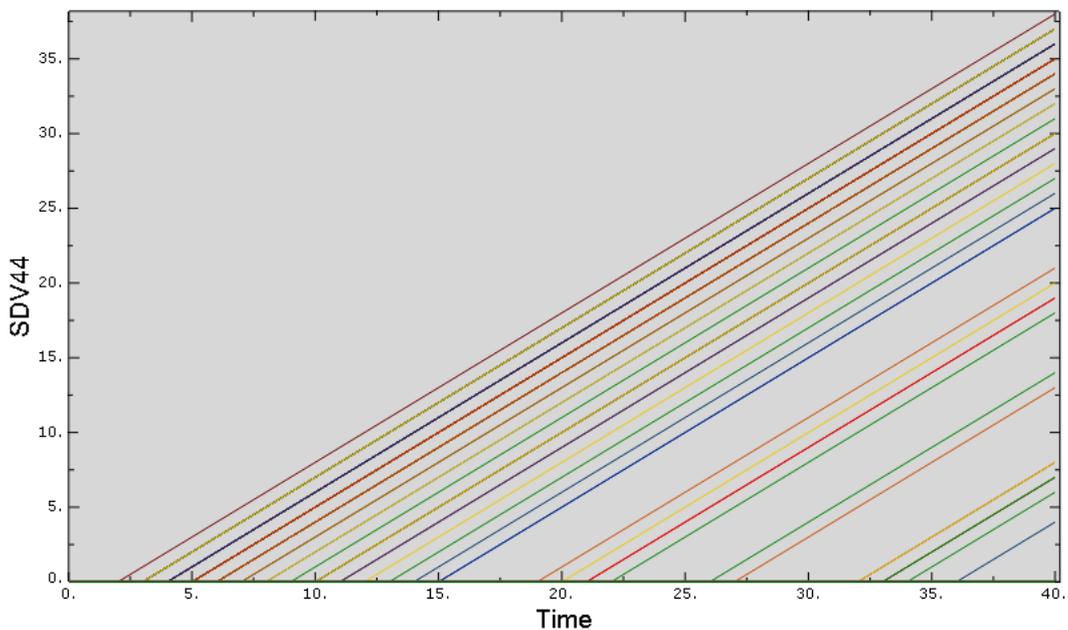


Figura 5.15: Evolución de la edad de las BMUs para cada punto de Gauss

Si obtenemos imágenes de la fracción volumétrica de hueso como se observa en la siguiente figura, puede comprobarse como para las zonas en las que se activan BMUs la fracción volumétrica de hueso comienza a variar debido a la actividad remodelatoria de los osteoclastos:

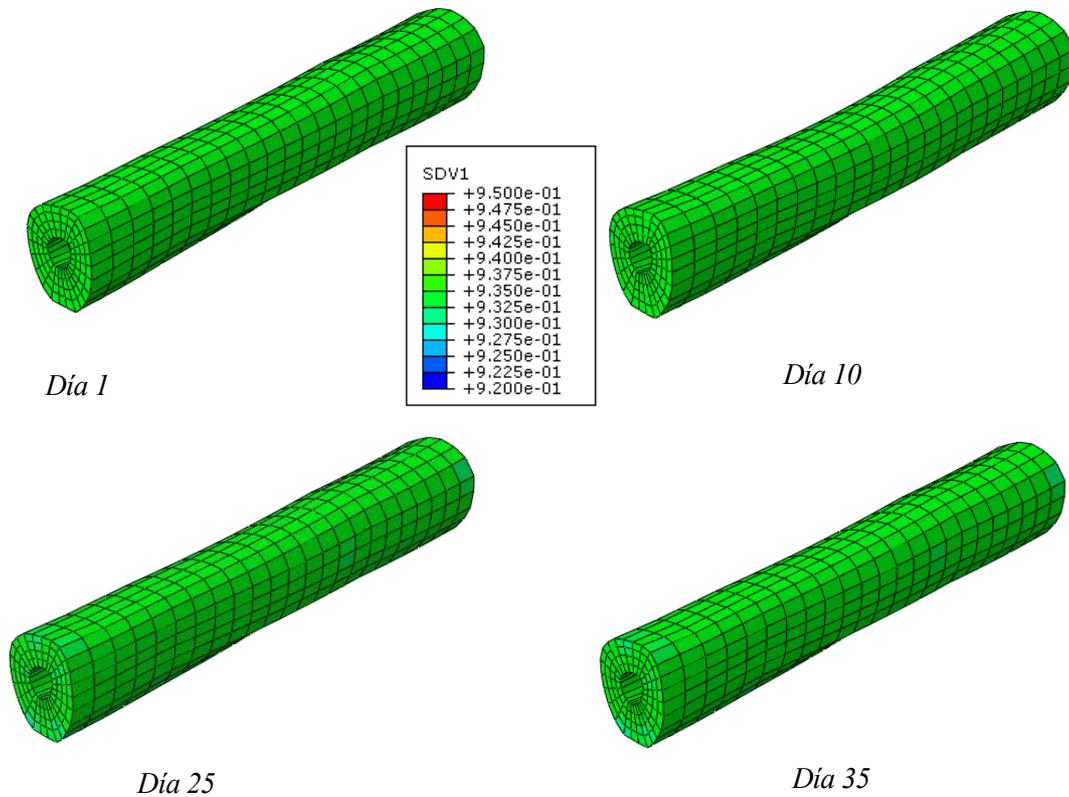


Figura 5.16: Evolución de la fracción volumétrica de hueso con $d_0 = 0,25$

Carga moderada y $d_0 = 0,05$

Para casos en los que el daño inicial del hueso es considerablemente menor y la carga se mantiene como en el caso anterior se activan muchas menos BMUs y su efecto en la fracción volumétrica de hueso es más imperceptible:

La distribución de tensiones de Von Mises toma unos valores más reducidos al inicio y al final de la simulación y al ser una carga no muy elevada y no estar apenas dañado el hueso hay muy poca variación, como se ve en la Figura 5.14:

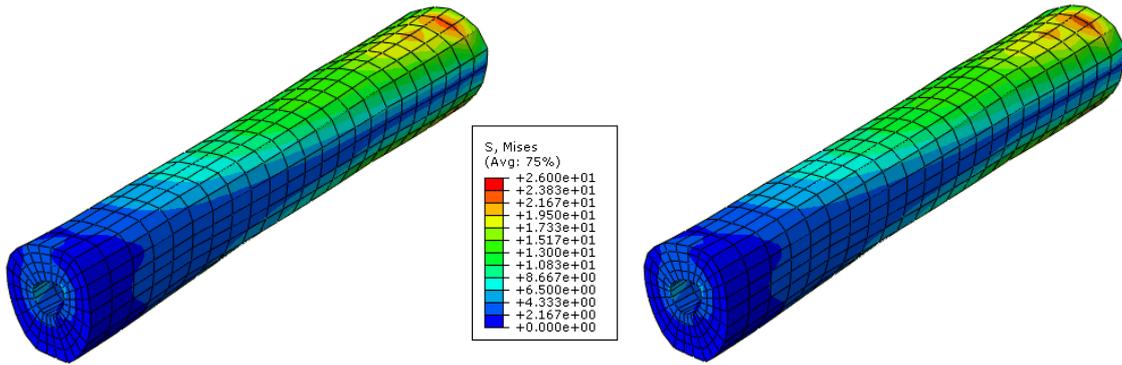


Figura 5.17: Distribución de tensión de Von Mises a comienzo y al final de la simulación.

La activación de BMUs es por tanto mucho menos necesaria, ya que el porcentaje de tejido dañado que es necesario reparar es mucho menor. De esta manera, en la figura 5.18 se observa como solo se activan algunas BMUs en la zona de aplicación de carga y en la línea neutral de la malla.

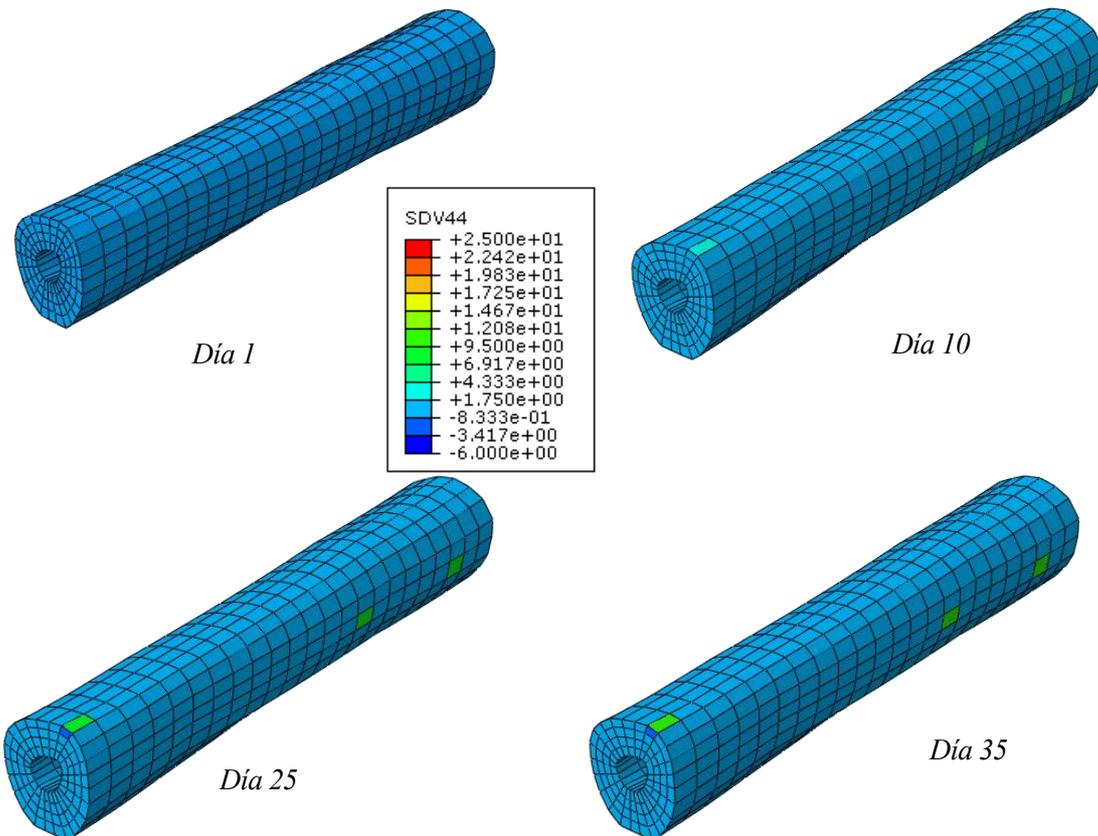


Figura 5.18: Evolución de la edad de las BMUs con $d_0 = 0,05$

De igual manera, si representamos mediante una gráfica, figura 5.19, cómo evoluciona la edad de las BMUs activas, se observa como se activan un mínimo número de estas que reparan el poco daño encontrado.

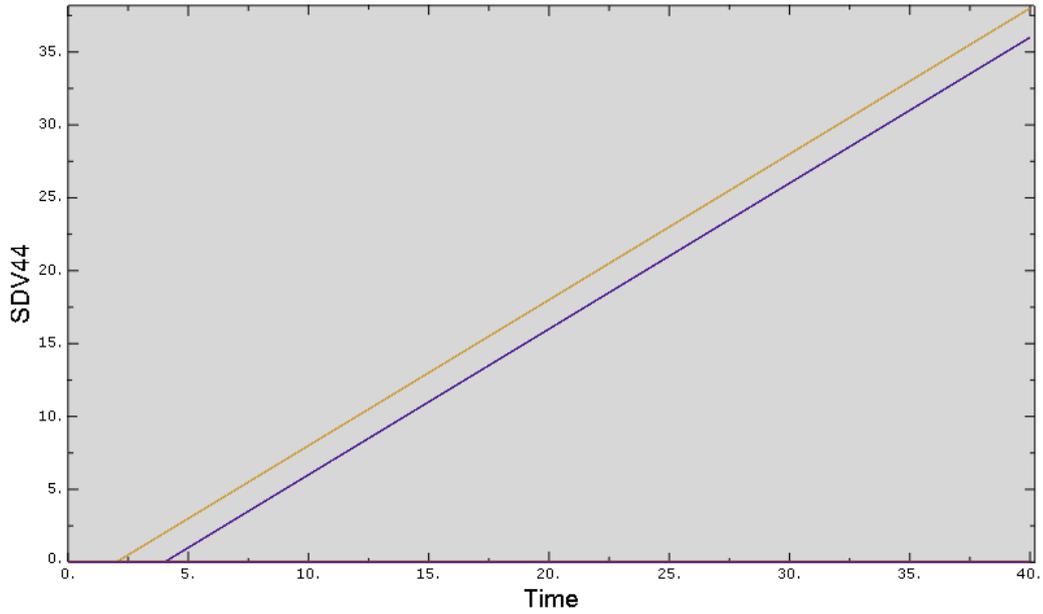


Figura 5.19: Evolución de la edad de las BMUs para cada punto de Gauss

La fracción volumétrica de hueso se verá afectada en zonas muy concretas donde se activen BMUs. Como muestra la figura 5.20 estas variaciones de tejido óseo ocasionadas por los osteoclastos, será poco perceptible en la diáfisis.

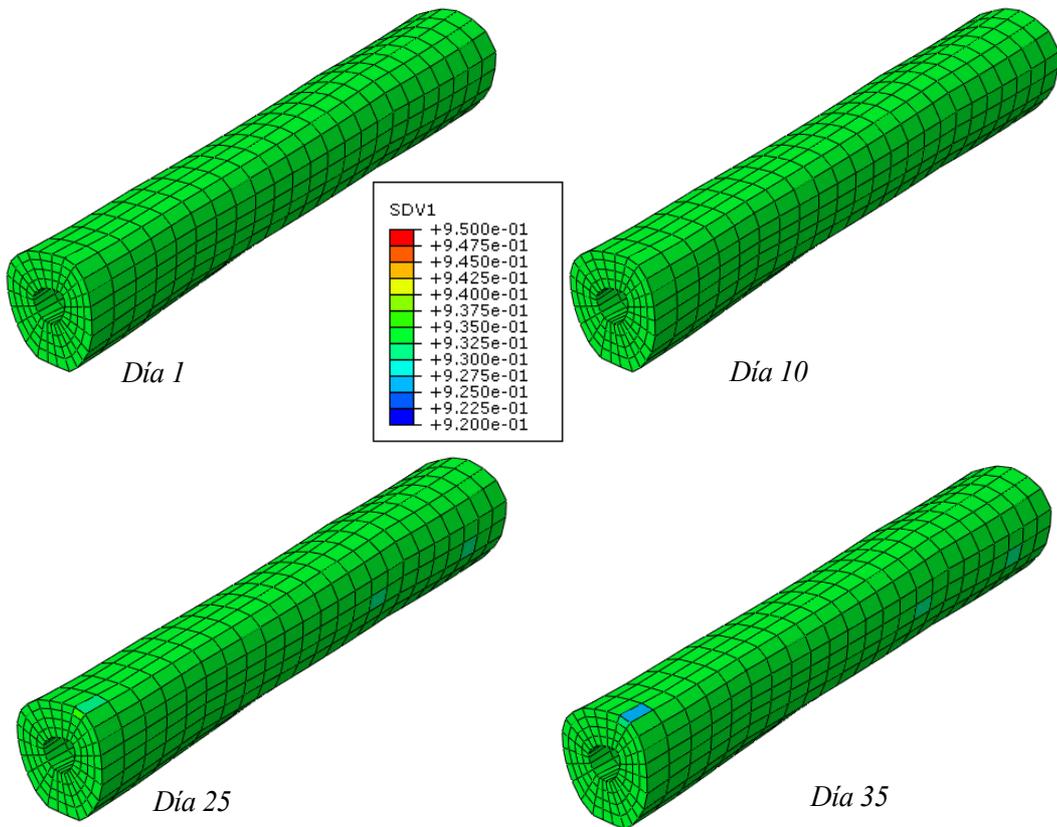


Figura 5.20: Evolución de la fracción volumétrica de hueso con $d_0 = 0,05$

Carga elevada y $d_0 = 0,25$

Si por el contrario se aumenta el valor de la carga aplicada, adquiriendo valores de 8 N en cada nodo del extremo opuesto al empotramiento se puede apreciar como aumenta el número de BMUs activadas. Además, las tensiones adoptan valores mucho mayores, dándose la siguiente distribución de tensiones:

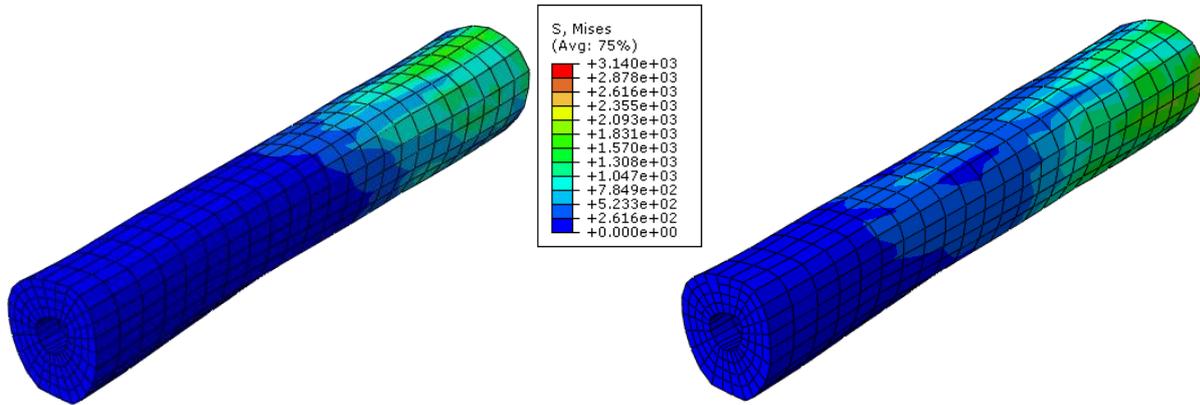


Figura 5.21: Distribución de tensión de Von Mises a comienzo y al final de la simulación.

Para este caso, las BMUs se activan de manera más abundante como se puede ver en la Figura 5.22, debido a la necesidad de reparar el daño ocasionado por el alto valor de la carga aplicada.

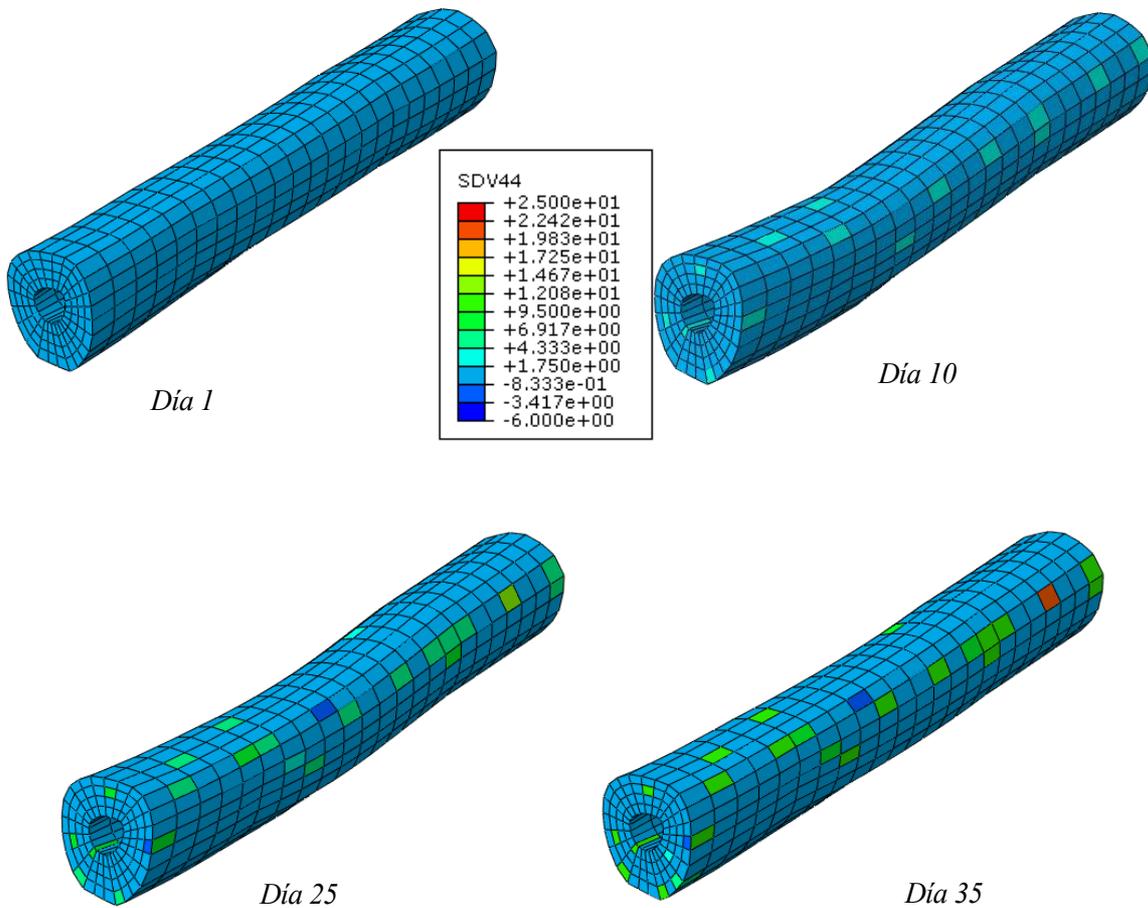


Figura 5.22: Evolución de la edad de las BMUs con $d_0 = 0,25$ y carga elevada

Representando la edad de las BMUs en una gráfica que recoja el comportamiento de esta variable para todos los puntos a lo largo del tiempo, de la misma manera que en los casos anteriores, se aprecia como el número de BMUs activadas es mucho mayor y mucho más seguido.

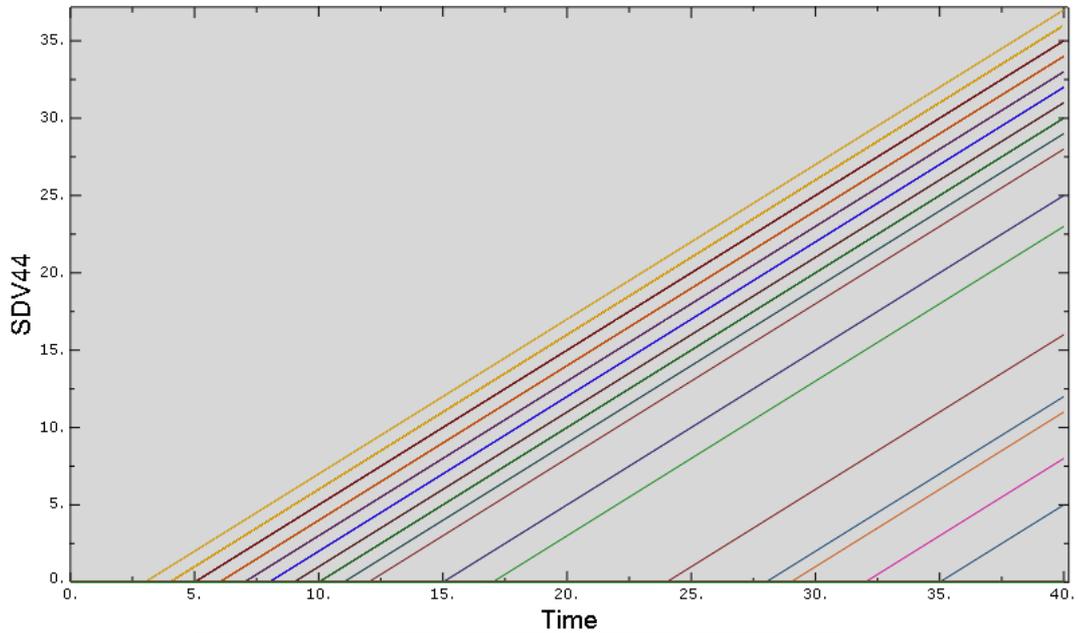
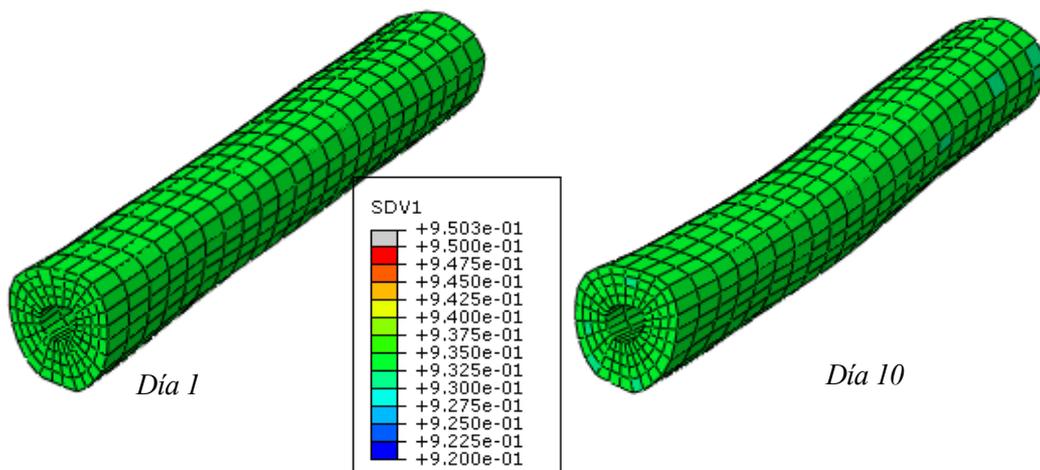


Figura 5.23: Evolución de la edad de las BMUs para cada punto de Gauss

Según estas premisas la fracción volumétrica de hueso evolucionará consecuentemente según se puede ver en la figura 5.24, variando en todos esos puntos en los que se activan BMUs, de manera que se reducirá su valor por la acción de los osteoclastos, para aumentar posteriormente cuando los osteoblastos comiencen la formación de hueso.



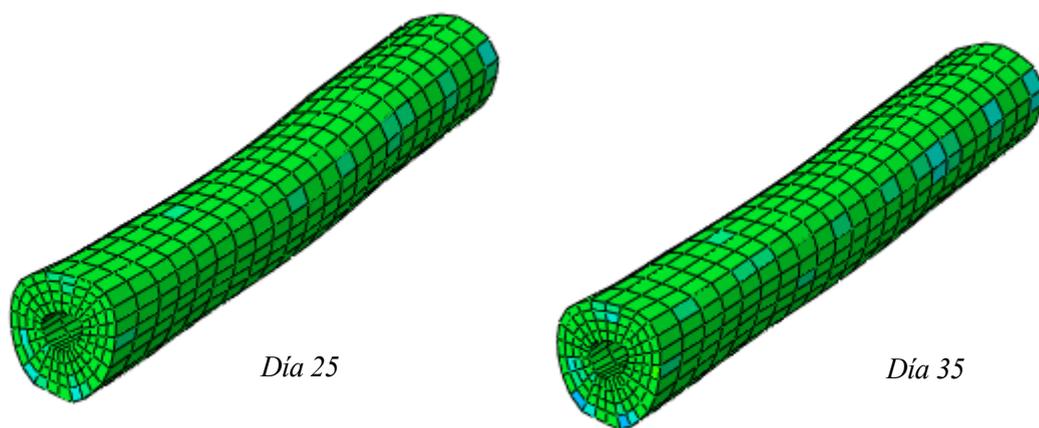


Figura 5.24: Evolución de la fracción volumétrica de hueso con $d_0 = 0,25$ y carga elevada

6 CONCLUSIONES Y DESARROLLOS FUTUROS

6.1 CONCLUSIONES

Puede establecerse que los objetivos de este proyecto eran fundamentalmente dos:

- Pulir la rutina del modelo isótropo obteniendo resultados coherentes tras la discretización de la actividad de las BMUs.
- Discretizar la actividad de las BMUs en un modelo de remodelación ósea que considera el hueso un material anisótropo y la difusión de las BMUs

Respecto al primer objetivo, y a la vista de los resultados se puede concluir que se ha cumplido. La evolución de las BMUs una vez discretizada su actividad muestra unos resultados coherentes con la evolución real del hueso, sucediéndose las distintas fases de reabsorción, inversión y formación que pueden verse reflejadas en la evolución de la fracción volumétrica de hueso.

Se han acotado los problemas que originaban la pérdida de veracidad de los resultados obtenidos en trabajos previos, permitiendo esto introducir distintos cambios en el modelo. Entre estos cambios están el cálculo del daño permitiendo solo la acumulación de este por tensiones de tracción, la modificación de las constantes experimentales, basándose en investigaciones nuevas y la modificación de la malla de elementos finitos usada para las simulaciones.

Tras estos cambios, se ha conseguido implementar como algoritmo un modelo mecanobiológico isótropo que considera la activación discreta de las BMUs de forma que realizando simulaciones con elementos finitos se puede ver la evolución del hueso de manera más realista que antes.

Sin embargo, las limitaciones de este modelo siguen siendo destacables. No considerar la anisotropía del hueso, ni la difusión de las BMUs son premisas que distan mucho de la realidad. Además, la implementación del modelo está hecha de manera que cualquier resultado o posible extrapolación del mismo a distintos casos o formas de hueso no es viable. Esto se debe a que el correcto funcionamiento del modelo depende de la malla definida. Dependencia que sería interesante erradicar en un posible desarrollo futuro.

Sobre la discretización en el modelo anisótropo de difusión de BMUs se ha implementado un algoritmo, que permite eliminar una hipótesis simplificativa del modelo previo, según la cual las BMUs se activaban de manera continua, aspecto que la experiencia nos dice que no sucede y desvirtúa los resultados.

Las modificaciones implementadas en el algoritmo del modelo se basan en una serie de condiciones de activación discreta que responden a las siguientes preguntas a la hora de realizar las simulaciones en todos los puntos de integración de la malla del hueso: ¿hay ya una BMU activa en el punto?, ¿la señal inhibitoria del punto es menor que el parámetro s_{min} ?, ¿es la señal inhibitoria del punto la de menor valor de la zona de influencia? ¿hay alguna BMU activa en la zona de influencia con su frente de reabsorción suficientemente lejos? Según las modificaciones llevadas a cabo, si no hay BMU en el punto, si su señal inhibitoria es menor que s_{min} y que toda la zona de influencia y si no hay BMUs activas en la zona de influencia con su frente de reabsorción cerca se activará una única BMU en el punto.

El tratamiento sobre las BMUs ha conseguido llevarse a cabo con éxito, consiguiendo la activación discreta y evolución deseada. Las BMUs se activan y evolucionan conforme a las evidencias de la experiencia que se han obtenido por lo que supone un avance eliminar estas hipótesis.

Sin embargo, a la hora de realizar simulaciones con Abaqus y observar como se han visto afectadas el resto de variables no comprueba que no se han conseguido los resultados esperados. Esto se debe a que adaptar la rutina previa a las modificaciones implementadas no es inmediato ni sencillo. Cada variable se ve afectada en muchas líneas de código por cualquier variación.

La rutina requiere ser pulida y repasar todas las posibles incongruencias que pueda haber entre el modelo previo y las modificaciones implementadas. Tras esto debería poderse obtener simulaciones largas que representen la evolución del hueso de manera que pueda preverse con cierta fiabilidad el comportamiento del hueso y la variación de sus propiedades mecánicas a lo largo del tiempo.

6.2 DESARROLLOS FUTUROS

Como ya se ha explicado ambos modelos requieren cambios, modificaciones y avances que permitan dar un paso más en la remodelación ósea y su implementación en softwares de simulaciones.

Sería interesante seguir mejorando, puliendo los errores cometidos en los dos modelos y solventando las limitaciones encontradas que restringían resultados. Algunas de las posibles mejoras a seguir serían:

1. Extender el modelo isótropo a elementos con varios puntos de Gauss.
2. Modificar el modelo isótropo generalizando su aplicabilidad de manera que no sea dependiente de la malla de elementos finitos usada.
3. Considerar en el modelo isótropo el movimiento de las BMUs teniendo en cuenta su avance y giro aplicando las investigaciones hechas.

4. Mejorar la eficiencia computacional de los modelos de manera que las simulaciones no ralenticen tanto el proceso de investigación.
5. Pulir la rutina del modelo anisótropo consiguiendo obtener simulaciones prolongadas en el tiempo con resultados admisibles según la investigación.
6. Analizar con detalle los distintos casos de porosidad del hueso de manera que pueda incluirse en ambos modelos la aplicación al hueso trabecular.
7. Incluir el efecto de las poblaciones celulares para el desarrollo de las BMUs en sus osteoclastos y osteoblastos.

REFERENCIAS

- [1] J. A. Buckwalter, M. J. Glincher, R. R. Cooper, and R. Recker, "Bone biology.part i: Structure, blood supply, cells, matrix and mineralization," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 77-A(8), pp. 1256–1275, 1995.
- [2] R. B. Martin, D. B. Burr, and N. A. Sharkey, *Skeletal Tissue Mechanics*. New York, USA: Springer Verlag New York Inc., 1998.
- [3] J. M. Reina, "Aplicación de modelos de remodelación ósea interna al estudio de implantes dentales," Ph.D. dissertation, Universidad de Sevilla, 2006.
- [4] W. S. S. Jee, "The skeletal tissues," in *Histology: Cell and Tissue Biology*, 5th ed., L. Weiss, Ed. Elsevier, 1983.
- [5] W. Kahle, H. Leonhardt, and W. Platzer, *Atlas de Anatomía (para estudiantes y médicos)*. Tomo I. Barcelona: Ediciones Omega, 1993.
- [6] M. M. Giraud-Guille, "Twisted plywood architecture of collagen fibrils on human compact bone osteons," *Calcified Tissue Int.*, vol. 42, pp. 167–180, 1988.
- [7] G. A. Borelli, *On the Movement of Animals* (Traducido por P. Maquet). Berlin: Springer-Verlag, 1989.
- [8] Y. C. Fung, *Biomechanics. Mechanical properties of living tissues*. Springer Verlag, 1993.
- [9] J. D. Currey, *The mechanical adaptations of bones*. New Jersey: Princeton University Press, 1984.
- [10] H. M. Frost, *Bone Remodelling and its Relationship to Metabolic Diseases*. Springfield IL.: Charles C. Thomas, 1973.
- [11] A. M. Parfitt, *The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data*, ser. *Bone Histomorphometry Techniques and Interpretation*. CRC Press, Boca Raton, 1983, pp. 143–223.
- [12] I. Reina, "Modelos de remodelación ósea interna con tratamiento difusivo del avance de las bms," Ph.D. dissertation, Universidad de Sevilla, 2008.
- [13] P. Fridez, "Modélisation de l'adaptation osseuse externe," in *Physics Department*. EPFL, 1996.
- [14] J. M. García, "Modelos de remodelación ósea: análisis numérico y aplicación al diseño de fijaciones de fracturas del fémur proximal," Ph.D. dissertation, Universidad de Zaragoza, 1999.

- [15] R. B. Martin, "Toward a unifying theory of bone remodeling," *Bone*, vol. 26(1), pp. 1–6, 2000.
- [16] Z. F. Jaworski and E. Lok, "The rate of osteoclastic bone erosion in haversian remodeling sites of adult dog's rib," *Calc. Tiss. Res.*, vol. 10, pp. 103–112, 1972.
- [17] M. Owen, "The origin of bone cells in the post-natal organism," *Arthritis Rheum.*, vol. 23, pp. 1073–1079, 1980.
- [18] W. E. Roberts, P. G. Mozsary, and E. Klingler, "Nuclear size as a cell-kinetic marker for osteoblast differentiation," *Am. J. Anat.*, vol. 165, pp. 373–384, 1982.
- [19] Z. F. G. Jaworski and C. Hooper, "Study of cell kinetics within evolving secondary haversian systems," *J. Anatomy*, vol. 131, pp. 91–102, 1980.
- [20] A. M. Parfitt, "Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone," *J. Cell. Biochem.*, vol. 55(3), pp. 273–86, 1994.
- [21] H. M. Frost, "Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling," *Calc. Tiss. Res.*, vol. 3, pp. 211–237, 1969.
- [22] C. J. Hernandez, "Simulation of bone remodeling during the development and treatment of osteoporosis," Ph.D. dissertation, Stanford University, Stanford, California, 2001.
- [23] G. P. Vose and A. L. Kubala, "Bone strength - its relationship to x-ray determined ash content," *Hum. Biol.*, vol. 31, pp. 261–270, 1959.
- [24] J. D. Currey, "The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone," *J. Biomech.*, vol. 2, pp. 1–11, 1969.
- [25] G. S. Beaupré, T. E. Orr, and D. R. Carter, "An approach for time-dependent bone modelling and remodelling - theoretical development," *J. Orthopaed. Res.*, vol. 8 (5), pp. 651–661, 1990.
- [26] D. R. Carter, D. P. Fyhrie, and R. T. Whalen, "Trabecular bone density and loading history: regulation of tissue biology by mechanical energy," *J. Biomech.*, vol. 20, pp. 785–795, 1987.
- [27] C. R. Jacobs, "Numerical simulation of bone adaptation to mechanical loading," Ph.D. dissertation, Stanford University, 1994.
- [28] L. J. Gibson, "The mechanical behavior of cancellous bone," *J. Biomech.*, vol. 18, pp. 317–328, 1985.
- [30] J. M. García-Aznar, T. Rueberg, and M. Doblaré, "A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3d bmu activity," *Biomech. Model. Mechan.*, vol. 4(2-3), pp. 147–167, 2005.
- [31] D. B. Burr, C. H. Turner, P. Naick, M. R. Forwood, W. Ambrosius et al., "Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone?" *J. Biomech.*, vol. 31(4), pp. 337–345, 1998.

- [32] K. Jepsen, D. Davy, and O. Akkus, Observations of damage in bone, ser. Bone Mechanics Handbook, 2nd Ed. CRC Press, 2001, ch. 17, pp. 17.1–17.18.
- [33] C. A. Pattin, W. E. Caler, and D. R. Carter, “Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone,” *J. Biomech.*, vol. 29(1), pp.69–79, 1996.
- [34] P. Zioupos and J. D. Currey, “Changes in the stiffness, strength, and toughness of human cortical bone with age,” *Bone*, vol. 22(1), pp. 57–66, 1998.
- [35] C. J. Hernandez, G. S. Beaupré, T. S. Keller, and D. R. Carter, “The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus,” *Bone*, vol. 29(1), pp. 74–78, 2001.
- [36] R. B. Martin, “Porosity and specific surface of bone,” in *CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1984, pp. 179–222.
- [37] J. Martinez-Reina, I. Reina, J. García-Aznar, and J. Dominguez, “A bone remodelling model including the effect of damage on the steering of bms,” *ScienceDirect*, vol. 32, pp. 99–112, 2014.
- [38] C. Rubin, A. S. Turner, S. Bain, C. Mallinckrodt, and K. McLeod, “Low mechanical signals strengthen long bones,” *Nature*, vol. 412, pp. 603–604, 2001.
- [39] R. Huiskes, R. Ruimerman, G. H. van Leth, and J. D. Janssen, “Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone,” *Nature*, vol. 405, pp. 704–706, 2000.
- [40] C. R. Jacobs, J. C. Simo, G. S. Beaupré, and D. R. Carter, “Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations,” *J. Biomech.*, vol. 30(6), pp. 603–613, 1997.
- [41] B. Mikic and D. R. Carter, “Bone strain gage data and theoretical models of functional adaptation,” *J. Biomech.*, vol. 28(4), pp. 465–469, 1995.
- [42] C. H. Turner, “Toward a mathematical description of bone biology: The principle of cellular accomodation,” *Calcified Tissue Int.*, vol. 65, pp. 466–471, 1999.
- [43] M. Doblaré and J. M. García, “Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory,” *J. Biomech.*, vol. 35 (1), pp. 1–17, 2002.
- [44] D. R. Carter and G. S. Beaupré, *Skeletal function and form*. Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
- [45] P. Zioupos and J. Currey, “Cumulative damage and the response of human bone in two-step loading fatigue,” *J Biomech*, vol. 31, pp. 825–833, 1998.
- [46] T. Lee, F. O’Brien, and D. Taylor, “The nature of fatigue damage in bone,” *Int. J. Fatigue*, vol. 22, pp. 847–853, 2000.
- [47] J. Lemaitre and J. Chaboche, *Mechanics of solid materials*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.

- [48] S. Takata and N. Yasui, "Disuse osteoporosis," *J. Med. Invest.*, vol. 48(3-4), pp. 147–156, 2001.
- [49] Z. F. G. Jaworski and H. K. Uthoff, "Reversibility of nontraumatic disuse osteoporosis during its active phase," *Bone*, vol. 7, pp. 431–439, 1986.
- [50] R. B. Martin, "Fatigue damage, remodeling, and the minimization of skeletal weight," *J. Theor. Biol.*, vol. 220(2), pp. 271–276, 2003.
- [51] J. Martinez-Reina, J. García-Aznar, J. Dominguez, and M. Doblaré, "A bone remodelling model including the directional activity of bms," *Biomech*, vol. 8, pp. 111–127, 2009.
- [52] R. B. Martin, "Fatigue microdamage as an essential element of bone mechanics and biology," *Calcified Tissue Int.*, vol. 6, 2003.
- [53] S. Mori and D. B. Burr, "Increased intracortical remodeling following fatigue damage," *Bone*, vol. 14(2), pp. 103–109, 1993.
- [54] O. Verbogt, G. J. Gibson, and M. B. Schaffler, "Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodelling after fatigue in vivo," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 15, pp. 60–67, 2000.
- [55] J. Martinez-Reina, J. García-Aznar, J. Dominguez, and M. Doblaré, "On the role of bone damage in calcium homeostasis," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 254, pp. 704–712, 2008.
- [56] R. B. Martin. Targeted bone remodeling involves bmu steering as well as activation. *Bone*, 40:1574{1580, 2007.
- [57] A. G. Robling, A. Castillo, and C. Turner, "Biomechanical and molecular regulation of bone remodelling," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 8, pp. 455–498, 2006.
- [58] R. T. Whalen and D. R. Carter, "Influence of physical activity on the regulation of bone density," *J. Biomech.*, vol. 21(10), pp. 825–837, 1988.
- [59] A. M. Parfitt, G. R. Mundy, G. D. Roodman, D. Hughes, and B. F. Boyce, "A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of biphosphonates," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 11(2), pp. 150–159, 1996.
- [60] S. J. Hazelwood, R. B. Martin, M. M. Rashid, and J. J. Rodrigo, "A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload," *J. Biomech.*, vol. 34, pp. 299–308, 2001.
- [61] P. K. Zysset and A. Curnier. An alternative model for anisotropic elasticity based on fabric tensors. *Mech. Mater.*, 21:243{250, 1995.
- [62] P. K. Zysset, R. W. Goulet, and S. J. Hollister. A global relationship between trabecular bone morphology and homogenized elastic properties. *J. Biomech. Eng.*, 120:640-646,1998.
- [63] J. P. Cordebois and F. Sidero®. Damage induced elastic anisotropy. In *Mechanical Behavior of Anisotropic Solids*, Proc. EUROMECH Colloque, volume 115, pages 761:774, 1982.

- [64] E. Ramírez Solano “Modelo de Remodelación ósea interna discreto de BMUs”, TFG, Universidad de Sevilla, 2015.