

DISEÑO DE DISPOSITIVOS PARA EL ANÁLISIS EXPERIMENTAL DEL PROCESO DE TRANSPORTE ÓSEO EN OVEJAS

J. Mora-Macías, E. Reina-Romo, J. Domínguez

Departamento de Ingeniería Mecánica y de los Materiales, Escuela Técnica Superior de Ingeniería de Sevilla.
Universidad de Sevilla. Avenida de los Descubrimientos s/n, 41092, Sevilla, España.
E-mail: {juanmora,erreina,jaime}@us.es

RESUMEN

La distracción osteogénica, es una técnica que permite generar nuevo tejido óseo a partir de la separación gradual de dos fragmentos óseos. Aunque se han realizado numerosos estudios experimentales sobre el proceso de distracción, no se ha analizado cuantitativamente la evolución de la rigidez del callo durante el proceso de distracción y posteriormente a él. El objetivo de este trabajo es aplicar técnicas experimentales para caracterizar este proceso mecánicamente y validar modelos numéricos del proceso de distracción y consolidación existentes. Para conocer la rigidez del callo en cada momento, se ha diseñado un dispositivo que permite obtener datos experimentales de las fuerzas que pasan por el callo y distractor *in vivo*, en unos ensayos de transporte óseo en el hueso metatarsiano de ovejas. El diseño de este experimento ha requerido crear una serie de dispositivos. En primer lugar, se optimizó un distractor tipo Ilizarov y se añadieron sistemas de medida de fuerzas. En segundo lugar, fue necesario diseñar un útil para la correcta colocación del distractor durante la intervención quirúrgica. Finalmente, para poder obtener valores de fuerza en el hueso fue necesario el diseño de un sistema de adquisición de datos que permitiera la medida de fuerzas *in vivo*.

ABSTRACT

Distraction osteogenesis is a technique to generate new bone tissue from the gradual separation of two bone fragments. Although there are many experimental studies about the distraction process, the evolution of the callus stiffness has not been analyzed quantitatively during the distraction and then it. The aim of this work is to apply experimental techniques to characterize this process mechanically and to validate existing numerical models about distraction and consolidation. To know callus stiffness at any time, a device has been design to obtain force in distractor and callus experimental data *in vivo*, by means of experiments performed in the metatarsus bone of sheep. The design of this experiment requires creating some devices. First, a Ilizarov distractor was optimized and force transducers were added. Secondly, it was necessary to design a tool that allows a correct installation of distractor during surgery. Finally, in order to obtain force values in the bone, it was necessary to design a data acquisition system which allows the measurement of *in vivo* forces.

PALABRAS CLAVE: Distracción Ósea, Monitorización de Cargas, Diseño Mecánico.

1. INTRODUCCIÓN

El proceso de distracción osteogénica [1,2] se utiliza para modificar mediante cirugía la longitud de un determinado hueso y corregir malformaciones o falta de unión [3-7], eliminando la necesidad de injertos, fijaciones u otros procedimientos más complejos y agresivos. Este proceso de distracción consiste básicamente en la fractura controlada del hueso (osteotomía), espera al inicio de la formación del callo óseo (fase de latencia) y posterior separación de las dos partes del hueso con un protocolo de actuación bien definido (fase de distracción), que permite el alargamiento del callo óseo hasta la longitud final prescrita. Una vez finalizada la distracción es necesaria la maduración del callo hasta convertirse en tejido óseo organizado (fase de consolidación).

En las últimas décadas este proceso ha sido objeto de múltiples estudios experimentales [1-4, 8]. Sin embargo, los mecanismos celulares que rigen este fenómeno no están del todo claros ni tampoco las condiciones óptimas en las que se debe realizar este proceso, en el que contribuyen tanto factores mecánicos como biológicos [1, 2, 8]. Es estos años se han desarrollado también modelos computacionales mecanobiológicos del proceso de distracción osteogénica [6, 9]. La mayoría de estos modelos se basan en los modelos desarrollados para simulación de consolidación ósea [10-12]. Sin embargo, aún quedan muchos aspectos por estudiar, mejorar y desarrollar.

Este trabajo trata de contribuir a proporcionar una base de resultados experimentales que avalen y

complementen los modelos computacionales de distracción osteogénica, posibilitando así su mejora. En concreto se pretende llevar a cabo experimentos de transporte óseo en el hueso metatarsiano de ovejas. El transporte óseo consiste, en la movilización progresiva de un segmento óseo, obtenido tras osteotomía, con el fin de rellenar una pérdida de hueso, en este caso la pérdida de hueso se genera previamente, mediante osteotomía. Se eliminará mediante cirugía un fragmento óseo distal (defecto) que se corregirá posteriormente con la distracción de un fragmento proximal del mismo hueso. Esta técnica es sencilla y se utiliza con frecuencia en la bibliografía [13]. “Un esquema del proceso a seguir se observa en la figura 1”. Con los datos experimentales que pretenden extraerse mediante el nuevo dispositivo diseñado, se llevará a cabo el proceso de optimización de los modelos numéricos ya existentes, así como la realización de nuevos modelos numéricos sobre otros aspectos de la distracción, que complementen a los anteriores.

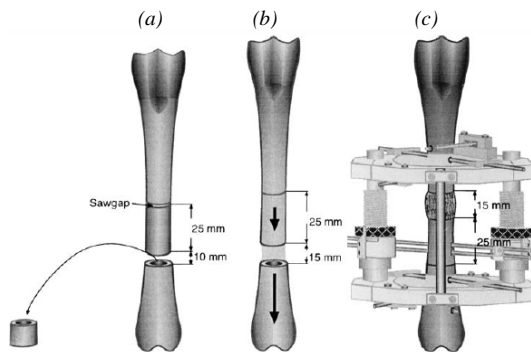


Figura 1. Diagrama del proceso de transporte óseo en metatarso de oveja, (a) creación del defecto, (b) situación al inicio del proceso de transporte, (c) situación al final del proceso de transporte, en esta imagen se puede ver también el distractor (Claes et al. 2000)

En concreto el objetivo de este trabajo es diseñar los dispositivos necesarios para llevar a cabo estos

experimentos. Por un lado el distractor, que es el fijador que hace posible el proceso de transporte óseo, y que mantiene la rigidez de la extremidad durante el mismo. Por otro lado, se ha diseñado un útil director de pines y agujas (DPA) que se usa en la cirugía de instalación del distractor. Finalmente, se puso en funcionamiento todo el sistema de adquisición de datos que permite el registro de la fuerza que pasa en cada momento por el callo de distracción a partir de los datos proporcionados por diferentes aparatos de medida: unas células de carga instaladas en el propio distractor, y una plataforma de fuerza. El conocimiento de la distribución de fuerzas entre distractor y callo permitirá la estimación de la rigidez del callo en cada momento.

2. DISEÑO DEL DISTRACTOR Y MODELADO DEL SISTEMA HUESO – DISTRACTOR.

2.1. Diseño del distractor.

Para llevar a cabo los experimentos es fundamental contar con un distractor. “Ver figura 2 y tabla 1”. El distractor permite que la pata de la oveja mantenga su rigidez durante todo el proceso, a pesar de la discontinuidad provocada en el hueso por la osteotomía. Además posibilita el proceso de distracción. El distractor usado en estos ensayos es una optimización de un distractor usado en estudios anteriores [13]. El dispositivo está formado por dos aros unidos por cuatro barras verticales. Los aros sirven de apoyo a los pines que fijan el hueso. La unión entre el aro y los pines se hace a través de bridas con tornillos. En cada aro se montan dos pines transfixiantes (que atraviesan el hueso), uno por la cara exterior y otro por la cara interior del mismo, formando un aspa, a unos 30°, “como se aprecia en la figura 2”. Unos milímetros más hacia el exterior de la cara externa de cada aro se coloca un pin unicortical (que solo atraviesa la primera cortical del hueso). De esta forma se transmite el movimiento entre la parte

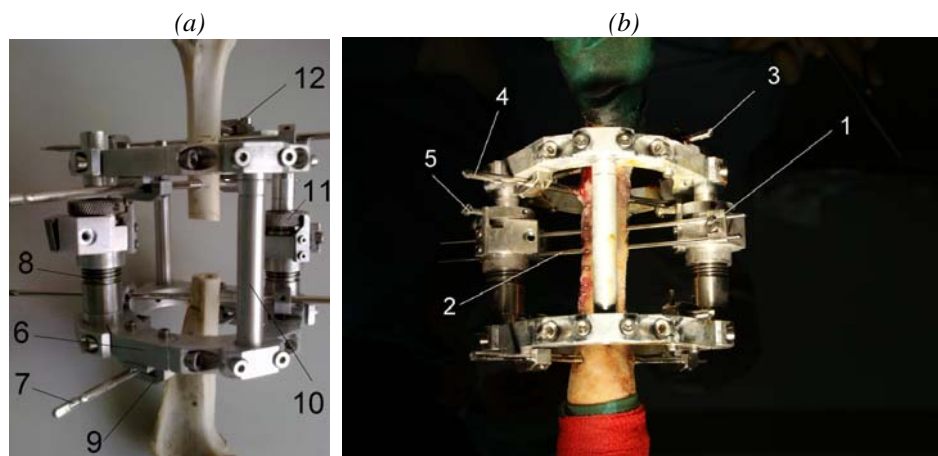


Figura 2. Imágenes del distractor, (a) instalado en un hueso muerto y sin elemento óseo a transportar y (b) al final de la cirugía de instalación del mismo en una oveja. Se numeran algunas de las piezas que lo forman, descritas en la tabla 1.

proximal y distal del metatarso, y la pata se mantiene estable. La fijación del segmento a transportar se realiza mediante dos agujas paralelas que atraviesan el segmento y se sujetan mediante sendas bridas a las tuercas móviles en dos de las barras (barras móviles). Cada tuerca rosca sobre la propia superficie de la barra a la que es solidaria. Roscando esta tuerca puede controlarse la posición del segmento a transportar. “En la figura 2 pueden verse todos los elementos anteriormente nombrados”, “que están descritos con más detalle en la tabla 1”.

Tabla 1. Características de las piezas del distractor identificadas en la figura 2. (tr. transfixiante; un. unicortical; pr. proximal; ds. distal; ex. exterior; in interior; seg. segmento; tte. transporte; ab. abrazadera, dimensiones en mm)

Pieza	Dim. (mm)	Material	Fig. 2
Aro	116x105x12	Aluminio	6
Barra fija	Ø11x97	Aluminio	10
Barra móvil roscada	Ø _{max} 20x106	Aluminio Ac. inox	8
Pin tr. ds. ex.	Ø4 x 100	Ac. Inox.	7
Pin tr. pr. ex.	Ø4 x 100	Ac. Inox	3
Pin tr. pr. in.	Ø4 x 100	Ac. Inox	4
Agujas seg. tte.	Ø3 x 100	Ac. Inox	2
Ab. y pin un. pr.	Ø4 x 100	Ac. Inox	12
Ab. pin tr.	25x8x9,5	Ac. Inox.	9
Ab. tornillo agujas	17x10x7	Ac. Inox.	1
Tuerca distracción	Ø _{max} 20x 25	Ac. Inox.	11
Tornillos control distracción	M4x10	Ac. Inox	5

Los materiales usados para la elaboración de las piezas han sido aluminio y acero inoxidable. Estos dos materiales se han elegido por su característica de resistencia a la corrosión, imprescindible en el caso del distractor, sometido a agentes corrosivos durante el proceso quirúrgico y de esterilización. Se ha dado siempre preferencia al uso de piezas de aluminio, por su menor peso, el acero inoxidable se ha usado solo en casos en los que la rigidez que se requería para una pieza determinada era mayor, como es el caso de las abrazaderas de los pines, o para los propios pines, cuya interacción con el hueso no permite el uso de aluminio.

El proceso de optimización del distractor llevado a cabo consistió en reducir al máximo el peso del dispositivo manteniendo la capacidad portante del mismo. Para ello, se obtuvieron nuevos diseños con la ayuda de software CAD (CATIA v5®) y se comprobó la capacidad portante del nuevo distractor. Se realizó un modelo de elementos finitos del sistema y se simuló diferentes condiciones de carga, de forma que se aseguró que en ningún momento, las tensiones y los desplazamientos en el sistema alcanzaran valores críticos. Los programas comerciales de elementos finitos utilizados fueron ANSYS® y ABAQUS®. “En la figura 3 pueden verse las tensiones alcanzadas en el sistema para una carga de 50Kg [14]”.

Una vez llevada a cabo la simulación, los resultados obtenidos de tensión y desplazamientos ponen de manifiesto que el distractor diseñado es capaz de soportar los esfuerzos generados durante su funcionamiento manteniendo la funcionalidad. Se observa que la tensión de Von Mises en cualquier punto del conjunto hueso-distractor, no supera los 54MPa, valor inferior a la tensión de plastificación de los materiales que lo forman. Además ningún nodo del modelo presenta un desplazamiento mayor a 0.85mm. Concretamente, en el gap de distracción, que se ha modelado como un material elástico de Módulo de Young 5MPa, la deformación interfragmentaria nunca supera el 6% para los diferentes casos analizados, lo que posibilita la formación de cartílago y posteriormente tejido óseo en el callo de fractura [15]. La deformación interfragmentaria es la relación entre el acercamiento de la parte proximal del hueso al segmento de transporte (variación de longitud del gap de distracción), y el tamaño del gap en un instante determinado del proceso de distracción.

Con el proceso de optimización seguido se ha conseguido reducir el peso del distractor hasta 866g, respecto a los 1248g que pesaban versiones anteriores de este aparato [13].

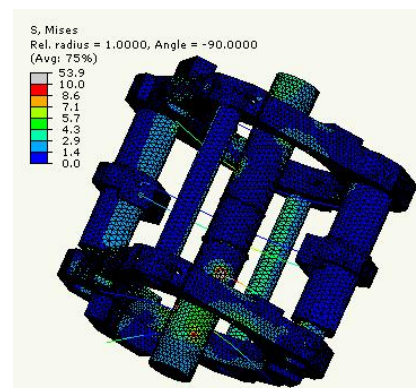


Figura 3. Tensión de Von Mises en el conjunto hueso - distractor ante una carga de 50Kg.

2.2. Modelado del sistema hueso – distractor

Como se ha explicado anteriormente, uno de los objetivos de estos ensayos es medir la fuerza que pasa en cada momento por el callo de distracción cuando el animal camina. Para ello contamos con los datos de fuerzas que nos aportan las 6 células de carga instaladas en el distractor y una plataforma de fuerza que registra la reacción sobre el suelo al pisar la oveja. “Las células de carga están montadas en las barras del distractor tal y como se indica en la figura 4”.

Para medir la fuerza durante la marcha debe hacerse pasar al animal por la plataforma de fuerza. Con los datos de la plataforma y las células, relacionándolos mediante un modelo analítico del sistema se obtienen la fuerza que pasa por el callo de distracción y su rigidez, y lo mismo para el gap de transporte. “En las figuras 4 y

5 se representa un esquema del modelo analítico del sistema”.

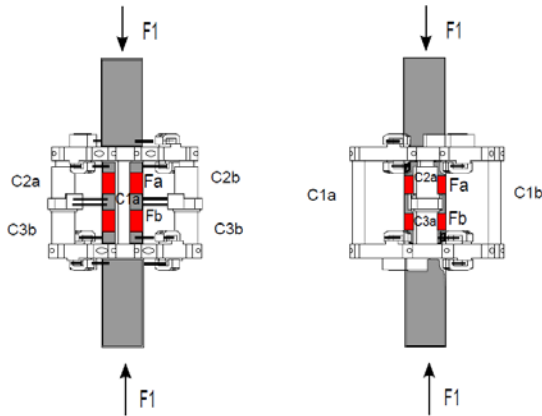


Figura 4. Reparto de cargas en el sistema.
 F_1 : Fuerza ejercida por el animal al pisar
 F_a : Fuerza de compresión en el callo en distracción
 F_b : Fuerza de compresión en tejido del hueco de transporte.
 C_{1a} , C_{1b} : Fuerza en la célula de carga de cada barra fija (1), parte superior (2) e inferior (3) de la barra móvil (a o b)

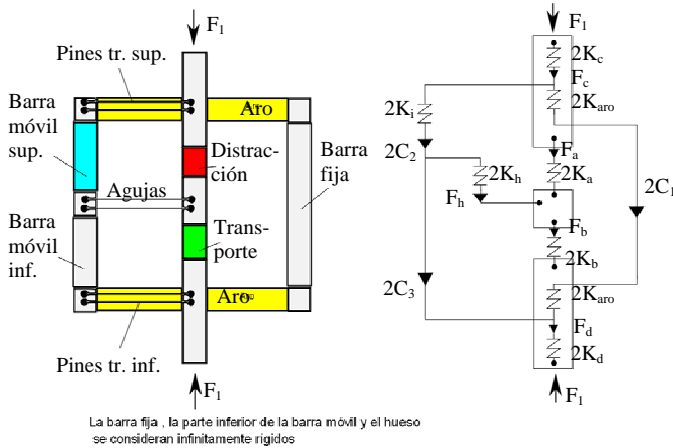


Figura 5. Modelo de muelles del distractor:
 K_a : Rigidez a compresión del callo formado por distracción.
 K_b : Rigidez a compresión del callo en el hueco de transporte.
 K_c : Rigidez a flexión de un pin transfixiante superior.
 K_d : Rigidez a flexión de un pin transfixiante inferior.
 K_h : Rigidez a flexión de aguja del fragmento de transporte.
 K_i : Rigidez a compresión parte superior de la barra móvil.
 K_{aro} : Rigidez equivalente a flexión del aro.

Las rigideces y fuerzas en el sistema vienen relacionadas por las siguientes ecuaciones, que se han obtenido teniendo en cuenta la hipótesis de simetría radial del distractor:

$$\begin{aligned} F_c &= 2C_1 + 2C_2 \\ F_d &= 2C_1 + 2C_3 \\ F_1 &= F_a + F_c \rightarrow F_a = F_1 - 2C_1 - 2C_2 \\ F_1 &= F_b + F_d \rightarrow F_b = F_1 - 2C_1 - 2C_3 \end{aligned} \quad (1)$$

$$\frac{2C_1}{K_{aro}} = \frac{2C_2}{2K_I} \quad (2)$$

$$\frac{F_a}{K_a} = \frac{F_h}{2K_h} + \frac{F_c}{2K_c} + \frac{2C_2}{2K_I} \quad (3)$$

$$\frac{F_b}{K_b} = -\frac{F_h}{2K_h} + \frac{F_d}{2K_d} \quad (4)$$

De donde se puede obtener la fuerza y la rigidez en el callo de distracción y en el gap de transporte, F_a , F_b , K_a , y K_b , respectivamente, a partir de las medidas en las células y en la plataforma (C_1, C_2, C_3 y F_1) y las rigideces de los diferentes elementos del distractor. Todas las rigideces del sistema pueden estimarse de forma teórica y/o experimental. En algunos casos de geometría sencilla resulta fácil, pero para elementos como el aro no es inmediato la estimación de la rigidez. Para estimar las rigideces del sistema se plantea el problema inverso, de mínimos cuadrados, conocidas unas determinadas rigideces del callo de distracción y el gap de transporte, K_a , K_b , se busca el valor de las rigideces del sistema, K_c , K_d , K_h , K_i y K_{aro} que minimizan el error en las ecuaciones del modelo (2), (3) y (4). Para ello se han llevado a cabo unos ensayos en los que el sistema metatarso - distractor se ha sometido a una compresión conocida en una máquina servohidráulica, y en el gap de distracción y de transporte se han colocado diferentes elementos elásticos de rigidez conocida K_a y K_b .

3. DISEÑO DEL DPA

La instalación del distractor en las ovejas, llevada a cabo por especialistas de traumatología, es una intervención quirúrgica compleja. Además de todas las complicaciones propias que conlleva una intervención de estas características, (e.g. hemorragias, riesgo de infección, tromboembolismos), en este caso se une la necesidad de una alta pericia del especialista, que garantice la colocación de los pines y agujas en el lugar exacto que requiere la disposición del distractor y causando el mínimo daño al animal. En las primeras intervenciones de prueba no se utilizó ninguna herramienta auxiliar para posicionar las agujas. Pronto se vio la necesidad de usar un sistema mecánico director de pines y agujas, “DPA, figura 6”, ya que era fácil errar en la trayectoria al realizar los taladros, teniendo que flexionar un poco los pines para corregir la dirección, o incluso volver a hacer un segundo taladro. Esta idea se vio apoyada con un estudio que se hizo posteriormente en el que se puso de manifiesto que las pequeñas correcciones de la trayectoria podían provocar altas sobrecargas en el hueso. Por ejemplo, para una rectificación de 1mm en la entrada de alguna de las abrazaderas, “puntos 1, 9 y 12, figura 2”, la sobrecarga provocada puede llegar a los 150N, que es un valor elevado si se tiene en cuenta que es un 30% de la carga soportada por el hueso durante la marcha, aproximadamente 500N [14]. Esto puede traer consecuencias indeseables como la fractura del hueso.

“En la figura 6 puede verse una foto del DPA, y en la tabla 2 se describen algunas de las piezas que lo

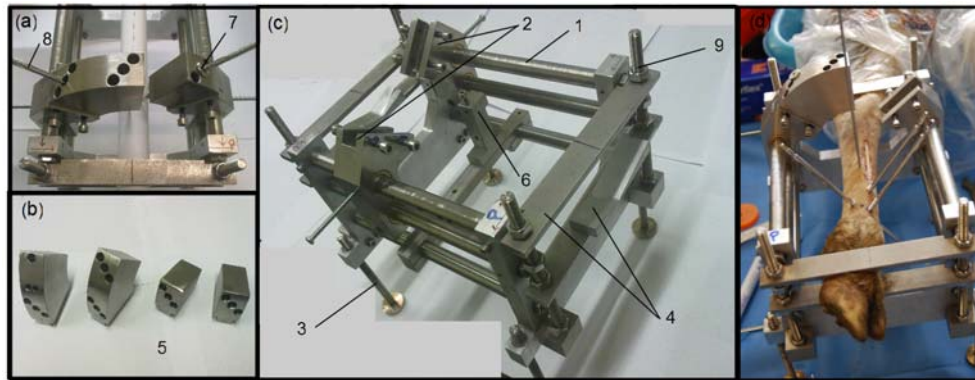


Figura 6. (a, b y c) DPA y sus diferentes piezas. (d) Imagen durante una intervención. Se han numerado las diferentes piezas que forman el útil, que se describen con mayor detalle en la tabla 2.

forman”. Consiste en un dispositivo formado por seis barras (1), unidas por dos piezas planas exteriores. Estas barras sirven de eje a dos piezas guía (2) que deslizan y cuya posición puede fijarse a lo largo de la barra en los puntos donde hay que taladrar algún pin. Es posible regular la altura de trabajo gracias a las patas (3) que pueden roscarse. La forma de proceder es la siguiente, primero se fija la pata en la situación correcta con unas placas que hay en los extremos (4) y fijando el hueso a la pieza sujeta hueso (6). Para fijar el hueso, esta pieza cuenta con un orificio a través del cual se introduce un pin que se taladra en la pata justo en el segmento de hueso que se extrae posteriormente. Cuando se coloca la pata en la posición correcta se aprieta el tornillo prisionero (6) fijándose la posición. Una vez está fijada la pata, se fija la guía en la posición correspondiente al pin a taladrar, y se coloca en la guía la correspondiente pieza portamanguitos (5). Esta pieza tiene la inclinación idónea según el pin, y mediante cuatro tornillos permite acoplarla y retirarla de la guía. Una vez fijada la guía y colocada la pieza portamanguitos (5) se introduce el manguito (7) y se puede taladrar. Antes de colocar el pin definitivo (8) se hace un pretaladro con una aguja de diámetro inferior. Cuando se colocan todos los pines y agujas se puede retirar el útil y montar el resto del distractor.

Tabla 2. Características de las piezas del DPA identificadas en la figura 6

Pieza	Dim. (mm)	Material	Fig 4
Barra directora	Ø14x200	Ac. Inox.	1
Guía	30x30x70	Ac. Inox.	2
Patatas ajustables	Ø8x110	Ac. inox	3
Sist. Sujeción pata	5x170x20	Ac. Inox.	4
Portamanguitos	25x50x60	Ac. Inox	5
Sist. Sujeción hueso	10x10x40	Ac. Inox	6
Manguito	Ø8x60	Ac. Inox	7
Pin	Ø4x200	Ac. Inox	8
Tuercas	M8	Ac. Inox.	9

Las especificaciones de diseño del DPA fueron que nunca el hueso se viese sometido a una sobrecarga mayor al 10% de la carga que soporta durante la marcha, es decir, que la desviación en la dirección de

los pines y agujas al taladrar no fuera superior a 0.3mm (a la entrada de las abrazaderas), lo que equivale, según las dimensiones del distractor a 0.35° de desviación angular. Para diseñar el DPA se han usado los programas CATIA v5® y ANSYS®. Para estimar la desviación máxima en la trayectoria al taladrar los pines y agujas se han tenido en cuenta los desplazamientos por deformación, así como los debidos a las holguras entre las diferentes piezas del sistema.

Los materiales usados para la fabricación del DPA han sido aluminio y acero inoxidable por las mismas razones de corrosión descritas en el apartado anterior.

4. SISTEMA DE ADQUISICIÓN DE DATOS

Se ha diseñado un sistema electrónico para poder recopilar los datos de fuerza en las células de carga y en la plataforma de fuerza, que son los datos de entrada del modelo analítico explicado en el punto 2. El sistema consta de los siguientes elementos: transductores de fuerza (células y plataforma de fuerza), tarjetas de conversión A/D y de acondicionamiento de señales, y una computadora. “Vease el esquema de la figura 7”.

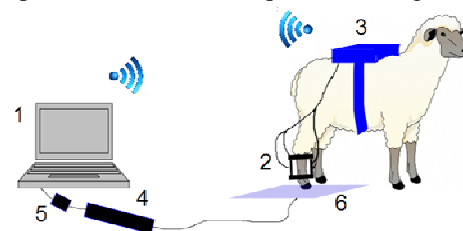


Figura 7. Sistema de adquisición de datos

Se trata de dos líneas de adquisición en paralelo. Por un lado, las células de carga, en el distractor (2), están conectadas a una tarjeta de National Instruments® que envía la señal de forma inalámbrica al ordenador. La tarjeta está alimentada por una batería, la propia tarjeta alimenta a las células de carga y recibe sus señales. Estos equipos (tarjeta y batería) van montados en la oveja con un sistema de sujeción adecuado (3). Por otro lado, la señal de la plataforma de fuerza (6), previamente amplificadas (4), la procesa otra tarjeta

similar a la anterior (5), pero que se conecta directamente por cable al ordenador y es alimentada por este. En el ordenador (1) un programa implementado con el software Labview® almacena la fuerza en cada instante en cada célula de carga y en la plataforma, además de permitir la visualización en pantalla.

5. CONCLUSIONES

En este momento los ensayos de transporte óseo en ovejas para los que han sido diseñados los dispositivos descritos, se encuentran en su etapa inicial y de puesta a punto. Se ha comprobado que el distractor cumple con la función para la que ha sido diseñado, tras haberse comprobado su funcionamiento en tres intervenciones de prueba. La introducción del DPA ha sido muy beneficiosa en la cirugía de instalación del distractor, facilitando la operación y permitiendo una instalación exacta y libre de sobrecargas. No ha sido fácil en las primeras intervenciones, ya que fue necesario que los especialistas se familiarizaran con el útil y su funcionamiento. Por este motivo ha habido una primera fase de prueba con patas de ovejas sacrificadas previamente. Este proceso inicial también sirvió para corregir algunas deficiencias de diseño. El sistema de adquisición de datos también ha sido probado con éxito. En la actualidad se encuentra en la fase de puesta a punto y calibrado.

El conjunto de dispositivos diseñados permiten que se lleven a cabo los ensayos de transporte óseo en ovejas planificados. Los datos de rigidez del callo y fuerzas de distracción, recopilados en cada momento del proceso, así como otros datos a nivel biológico, tales como tipo de tejido formado, vascularización... serán de gran utilidad en el estudio del proceso de distracción. Con estos datos experimentales se llevará a cabo el proceso de optimización de los modelos numéricos ya existentes, así como la realización de nuevos modelos numéricos sobre otros aspectos de la distracción basados en los datos obtenidos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer los fondos recibidos de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresas de la Junta de Andalucía para el proyecto de investigación P09-TEP-5195.

REFERENCIAS

[1] Ilizarov, G.A. (1989). The Tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clinical Orthopaedics and related research*, 238-249.

[2] Ilizarov, G.A. (1989). The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The

influence of the rate and frequency of distraction. *Clinical Orthopaedics and related research*, 263-285.

[3] Aronson, J., Harrison, B., Stewart, C. and Harp, J. (1989) The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. *Clin Orthop Relat Res*. 241: 106-16.

[4] Hyodo, A., Kotschi, H., Kambic, H., Muschler, G. (1996) Bone transport using intramedullary fixation and a single flexible traction cable. *Clin Orthop Relat Res*; 325:256-68.

[5] Loba, E.G., Fang, T.D., Parker, D.W., Warren, S.M., Fong, K.D., Longaker, M.T., Carter, D.R. (2005). Mechanobiology of mandibular distraction osteogenesis: finite element analysis with a rat model. *Journal of Orthopaedic Research* 23 pp 663-670.

[6] Isaksson H, Comas O, Van Donkelaar CC, Mediavilla J, Wilson W, Huiskes R, Ito K. (2007) Bone regeneration during distraction osteogenesis: Mechano-regulation by shear strain and fluid velocity. *Journal of Biomechanics*, 40, 1016.

[7] Samchukov, M.L., Cope, J.B. y Cherkashin, A.M., (2001). *Craniofacial Distraction Osteogenesis*, Mosby.

[8] Ilizarov, G.A. (1990). Clinical application of the tension-stress effect for limb lengthening. *Clinical Orthopaedics and related research*, 250, 8-26.

[9] E. Reina-Romo (2009). *Distraction osteogenesis: mechanobiological modeling and numerical applications*. Tesis doctoral.

[10] García-Aznar, J.M., Kuiper, J.H., Gómez, M.J., Doblaré, M., Richardson, J.B. (2005) Computational simulation of fracture healing. *Journal of Biomechanics* 21 pp 9-14.

[11] García-Aznar, J. M., Kuiper, J. H., Gómez-Benito, M. J., Doblaré, M. & Richardson, J.B. (2007). Computational simulation of fracture healing: influence of interfragmentary movement on the callus growth. *J Biomech*, 40, 1467-1476.

[12] Gómez-Benito MJ, García-Aznar JM, Kuiper JH, Doblaré M. (2005) Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing: a computational study. *Journal of Theoretical Biology* 235, 105-119.

[13] Claes L., Laule J., Wenger K., Suger G., Liener U., Kinzl L. (2000). The influence of stiffness of the fixator on maturation of callus after segmental transport. *Journal of bone and joint surgery*. Br. 82: 142-148.

[14] Claes L., Heigele CA, (1999). Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J Biomech*. 1999 Mar;32:255-66.

[15] Perren, S. M. (1979). Physical and biological aspects of fracture healing with special reference to internal fixation. *Clin Orthop*. 138, 175-195.