

Estudio computacional de las microgrietas, la apoptosis y el envejecimiento en el remodelamiento óseo

Andrea Vera Velandía[†], Andrés Tovar Pérez

Ingeniería Mecánica, Universidad Nacional de Colombia, Colombia

Recibido 25 de agosto de 2008. Aceptado 27 de octubre de 2008.

Resumen— El proceso biológico de remodelamiento óseo ocurre naturalmente todos los días como un proceso de optimización. El algoritmo de autómatas celulares híbridos fue desarrollado para simular ese proceso funcional adaptativo en el hueso a nivel de tejido. En el algoritmo de autómatas celulares híbridos, los osteocitos se representan por un autómata que detecta estímulo mecánico. Esta metodología se ha utilizado para predecir la adaptación de hueso trabecular a los cambios en su ambiente físico. Adicionalmente a este algoritmo se incorporaron factores a los que se encuentra sometido el hueso, como las microgrietas, apoptosis y envejecimiento celular. Para incorporar estos últimos factores se toman estudios preliminares de otros autores donde las microgrietas se analizan con las leyes de la mecánica de fractura, así como también un análisis del esfuerzo cortante en cada autómata se usó para obtener la simulación de la apoptosis, y para el envejecimiento se empleó una función escalonada de la variación de la densidad promedio. En los resultados obtenidos se encuentran incrementos en la energía de deformación y decrementos en la masa, que son consecuencia directa de la concentración de esfuerzos. Igualmente, se observa que la estructura puede reponerse a los factores mencionados, lo que concuerda con estudios experimentales de algunos autores.

Palabras clave— Adaptación funcional, Apoptosis, Envejecimiento celular, Microgrietas, Remodelamiento óseo.

Abstract— A biological process of bone remodeling happens everyday naturally like an optimization process. Hybrid cellular automaton algorithm was developed to simulate this adaptive functional process at tissue level. In the hybrid cellular automaton algorithm, osteocytes are represented by an automaton that senses the mechanical stimulus. This methodology has been used to predict trabecular bone adaptation according to changes in the physic environment. Natural factors like microcracks, apoptosis, and cell aging are incorporated to the algorithm. To incorporate these last factors, preliminary studies of other authors are taken where microcracks are analyzed by fracture mechanics laws, also shear stress analysis to get apoptosis simulation and for the ageing is used a step function of the media density variation. Results show increments in strain energy and decrements in mass that is direct consequence of the stress concentration. In the same way, is observed that the structure can recover to the effects described, that agrees with the experimental studies of some authors.

Keywords— Apoptosis, Bone remodeling, Cell aging, Functional adaptation, Microcracks.

I. INTRODUCCIÓN

Las cargas mecánicas cumplen un papel importante en el crecimiento y mantenimiento del esqueleto humano [1]. El microdaño es generado por las cargas cíclicas diarias a las cuales se someten los huesos; dicho microdaño es remodelado por sistemas naturales biológicos. Estos sistemas naturales son procesos de adaptación mediante

los cuales el tejido óseo altera su masa y estructura para adaptarse al entorno mecánico al que se encuentra sometido. Aunque esta teoría es mundialmente aceptada, aún no se comprenden los mecanismos mediante los cuales se comienza dicho proceso adaptativo [2]. La adaptación funcional se ha observado en diversos casos clínicos y estudios experimentales. Adicionalmente se han propuesto

[†] Dirección para correspondencia: asverav@unal.edu.co

diferentes modelos matemáticos para explicar la relación entre la carga mecánica y la estructura trabecular. Estos modelos pueden ser clasificados en tres grupos: modelos de optimización, fenomenológicos y mecanostáticos [3]. Si bien los modelos de optimización suelen ser buenos en estructuras, desde el punto de vista biológico muestran tres deficiencias:

- En este modelo se supone que hay un alto nivel de coordinación en el cuerpo sin una evidencia contundente que lo soporte.
- Tienden a fallar al modelar procesos fisiológicos.
- No es un modelo dependiente del tiempo, por tanto, no permite un buen entendimiento del proceso adaptativo biológico, el cual sí depende del tiempo.

Por las razones expuestas, la mayoría de los modelos implementados son fenomenológicos. Con estos modelos se busca describir el estímulo mecánico (causa) y la respuesta adaptativa (efecto).

Aunque los modelos fenomenológicos han sido usados para diseñar implantes ortopédicos, no contribuyen directamente a comprender la base biológica del proceso adaptativo. En este nivel se requieren aproximaciones mecanostáticas en modelos fenomenológicos, lo cual permite ir más allá de la simple causa-efecto.

Las microgrietas, por su parte, han sido estudiadas por una gran diversidad de modelos. Las cargas de fatiga producen grietas (CK) en todos los materiales, incluido el hueso. Se ha presentado la hipótesis de que dichas grietas son análogas a las que ocurren en los materiales compuestos de ingeniería y tienen un mecanismo similar para la resistencia a fatiga [4]. La principal diferencia entre el hueso y los demás materiales es que el hueso sufre un proceso de remodelamiento. Como ya se ha mencionado, se tiene la creencia de que dicho proceso de remodelamiento repara el daño microscópico y previene la acumulación de microgrietas por fatiga, evitando así la fractura [5]. También se ha propuesto que el remodelamiento es el proceso por el cual el tejido óseo se acopla para aumentar su eficiencia mecánica, es decir, tener una mayor resistencia con la menor masa posible.

Las microgrietas que se forman durante la carga diaria o *in vivo* son reparadas por la acción de la unidad multicelular básica (BMU; *Basic Multicellular Unit*). Taylor obtuvo el comportamiento de fatiga de las microgrietas por medio del análisis en los cambios de la rigidez durante los ciclos de carga [6]. Las relaciones entre la longitud de grieta (Cr.Le), tasa de crecimiento y factor de intensidad de esfuerzo (K) se dedujeron y fueron comparadas con las ecuaciones empíricas previas. Los resultados mostraron que la tasa de crecimiento de las CK

decrece rápidamente con el incremento de la longitud de grieta; este comportamiento es típico de las grietas cortas de fatiga las cuales están determinadas por las barreras en la microestructura local.

Ramtani *et al.* proponen un modelo de tres barras de igual longitud unidas a un marco rígido simulando la forma de las trabéculas [1]. Se muestra que bajo una carga constante esta estructura exhibe un comportamiento no homogéneo de deformación y su respuesta está fuertemente influenciada por la forma en que el microdaño esté distribuido. Burr *et al.* postularon que la acumulación de CK está linealmente correlacionada con la reducción del módulo de elasticidad del hueso, y probaron la hipótesis de que el daño se acumula más rápidamente en los córtices de tracción que en los de compresión. Burr *et al.* presentaron un modelo analítico simple para evaluar la evolución del daño [5]. En este modelo se emplea un método probabilístico para determinar la acumulación del daño en términos de las microgrietas. Martin es uno de los pocos autores que toma en consideración el hecho de que no son sólo las CK las que producen remodelamiento [7]. En su modelo, Martin busca la probabilidad de que los espacios de resorción (RS: sitios donde ocurre remodelamiento) sean causados por microgrietas [7].

De igual manera se encuentra el modelo de apoptosis de McNamara en el cual se colocan las células mecanosensoras en la superficie y es allí donde se calculan las señales mecánicas [8]. Igualmente, McNamara hace un análisis del estímulo causado por la deformación y el daño mediante un algoritmo de mecanorregulación, obteniendo como resultados formas de trabajo de los BMU dependiendo de la profundidad de las cavidades generadas ya sea por daño o por deformación.

El algoritmo de los autómatas celulares híbridos (HCA) desarrollado por Tovar [9], simula la adaptación de la estructura ósea a un estado de esfuerzos. Como se mencionó, el remodelamiento tiene diversas causas, que no han sido contempladas en la versión inicial del algoritmo HCA. En otros términos, el algoritmo HCA inicialmente se empleó para determinar la adaptación de la estructura, mientras que en este trabajo se emplea para observar el comportamiento de la estructura bajo un estado de esfuerzos y con la inclusión de factores que ocurren a diario en el tejido óseo, como lo son las microgrietas, la apoptosis y el envejecimiento celular.

II. MATERIALES Y MÉTODOS

Implementación del algoritmo

Para el desarrollo del algoritmo de los autómatas celulares híbridos (HCA) se empleó el programa Matlab 7.0. De la misma manera, para la incorporación de las

microgrietas, apoptosis y envejecimiento, el algoritmo fue programado en Matlab 7.0, sin embargo el análisis de esfuerzos se realizó por medio de Femlab 3.0.

En el modelo de los autómatas celulares híbridos (HCA) propuesto por Tovar se tomó inicialmente una malla que se dividió a su vez en un submodelo de células [9]. Cada célula modifica localmente su masa relativa ($x_i(t)$) con una regla de diseño ($R_i(t)$). Esta regla lleva la señal del estímulo mecánico local ($S_i(t)$) a un estado de referencia (S_i^*).

Esta metodología se ha usado para predecir la adaptación del hueso trabecular a los cambios en su ambiente físico aplicando ciertas reglas de control y condiciones de superficie [10-11]. El tamaño de cada célula se calculó de según la densidad de 12.000 a 20.000 osteocitos por mm^3 . Un milímetro cúbico de tejido mineralizado se modeló bajo una malla de $25 \times 25 \times 25$, 15.625 autómatas celulares o equivalente a 625 células en un mm^2 . En el algoritmo el estado de cada célula se denota por $\alpha_i(t)$. Dicho estado de cada célula de localización discreta i es definida por la señal de error ($e_i(t)$) y la fracción de masa ($x_i(t)$). El estado de cada célula puede expresarse como $\alpha_i(t) = \{e_i(t), x_i(t)\}^T$. La señal de error se definió como la diferencia entre el estímulo mecánico de operación en la célula y un valor óptimo o de referencia. Lo anterior puede expresarse como:

$$e_i(t) = S_i(t) - S_i^* \quad (1)$$

El valor de S_i^* puede ser determinado de estudios experimentales o modelos numéricos. La expresión de $S_i(t)$ se determinó por un problema de optimización multiobjetivo en el cual la masa y la energía de deformación deben ser minimizados. Tovar demostró que ([12]):

$$S_i(t) = \frac{U_i}{x_i}, \quad (2)$$

donde U_i es la energía de deformación de la célula. La masa relativa hace referencia a la razón entre la masa actual ($m_i(t)$) y la masa máxima posible en el mismo volumen (m_o). Así:

$$x_i(t) = \frac{m_i(t)}{m_o}. \quad (3)$$

Algunos modelos teóricos de remodelamiento óseo usan el concepto de una señal de error como parte de una estrategia para simular la adaptación estructural del hueso [13-14]. En estos modelos existe un estado de equilibrio o zona de error cero donde la estructura ya se encuentra adaptada al ambiente. En el modelo propuesto el equilibrio se alcanza cuando $e_i(t)=0$. Cuando la condición anterior no se alcanza, una regla de control local actualiza la fracción de masa a un nuevo valor $x_i(t+1)$ para restaurar la condición de equilibrio.

Cuatro estrategias de control se aplicaron en el algoritmo HCA: dos posiciones, proporcional, integral y derivativo [12]. Las ganancias asociadas con cada estrategia de control definen el comportamiento dinámico del proceso simulado. La regla local es una función de la masa relativa y de la señal de error efectiva. La señal de error efectiva se expresa como:

$$\bar{e}_i(t) = \eta_i(t) \left[\frac{e_i(t) + \sum_{k=1}^{\hat{N}} \eta_k(t) e_k(t)}{\hat{N} + 1} \right], \quad (4)$$

donde \hat{N} es el número de células vecinas, $\eta_k(t)$ representa la eficiencia de transmisión de la señal de error del vecino k a la célula i y $\eta_i(t)$ es la fuerza de la señal de error. La eficiencia de transmisión se determina por la presencia de microgrietas, mientras que la fuerza de la señal está afectada por la edad de las células y la apoptosis [9].

En el presente trabajo se tomaron diferentes estudios teóricos y experimentales, que ayudaron a obtener las expresiones mediante las cuales se realiza el cálculo de $\eta_k(t)$ y $\eta_i(t)$, dentro del algoritmo. Al incluir en el presente estudio el cálculo de estas dos eficiencias se puede observar cómo varía la respuesta de la estructura y del sistema de control que simulan el remodelamiento óseo.

Retomando, en el algoritmo HCA cada célula recibe información de su entorno mecánico inmediato y de sus vecinos más próximos. En el modelo de dos dimensiones cada autómata establece comunicación con 8 vecinos y en el de tres dimensiones establece comunicación con 26 vecinos, ambos llamados vecindarios de Moore. El algoritmo HCA se describe en Fig. 1.

Paso 1: definir el dominio de diseño, las propiedades del material, las condiciones de carga, la condición inicial $x_i(t)$ y el valor óptimo S_i^* para cada célula.

Paso 2: evaluar la energía de deformación $U_i(t)$ usando el método de elementos finitos. Determinar el estímulo mecánico por medio de (2) y la señal de error local con (1).

Paso 3: obtener la señal de error efectiva $\bar{e}_i(t)$ definida por la (4), luego se aplica la regla de control para actualizar la masa de cada célula.

Paso 4: revisar la convergencia, por ejemplo, el número máximo de iteraciones. Si el algoritmo es no convergente, el proceso iterativo continúa desde el paso 2.

Como se había mencionado, el remodelamiento óseo ocurre sólo en la superficie de las trabéculas, por lo que las microgrietas y la apoptosis que son de relevancia ocurren en la superficie. Un punto es frontera si cumple las reglas mencionadas a continuación, cuando se tiene un vecindario de Moore ($\hat{N} = 8$ (2D) o $\hat{N} = 26$ (3D)):

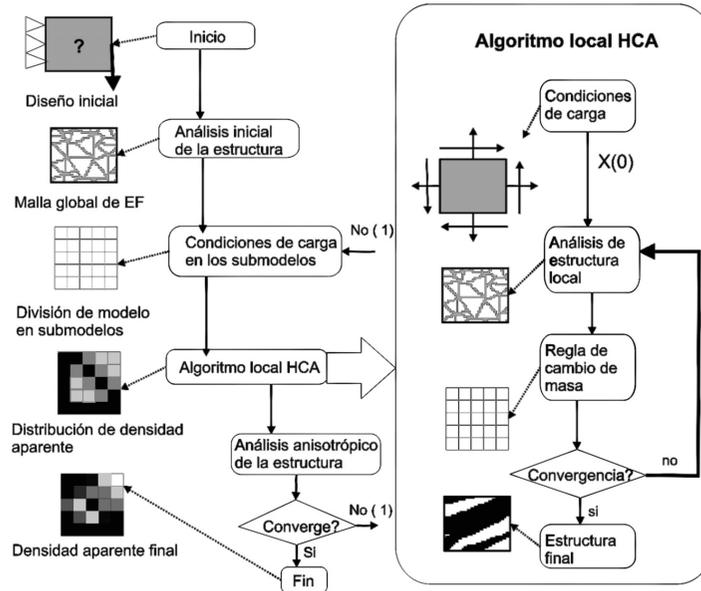


Fig.1. Diagrama de flujo de la estructura jerárquica del algoritmo de autómatas celulares híbridos (HCA).

- Un elemento blanco o vacío se encuentra en la médula ósea, por tanto, no es frontera y no puede generar microgrietas.
- Un elemento sólido cuyos vecinos son todos elementos sólidos se encuentra en el medio de la matriz ósea, por lo cual la probabilidad de iniciar microgrieta en este elemento es muy baja, casi nula (no se toman en cuenta). Como se mencionó, el remodelamiento óseo se produce en la superficie de las trabéculas.
- Un elemento sólido que tenga un solo vecino vacío es frontera y su probabilidad de generar microgrieta es alta.
- Un elemento que no es completamente sólido o completamente vacío es frontera y su probabilidad de generar microgrieta es alta. En el algoritmo desarrollado, se toman estos elementos como aquellos que tienen una densidad entre 0,5 y 1.

En el presente estudio la probabilidad de que se genere una microgrieta fue determinada por densidad de energía de deformación. Esta probabilidad se definió en forma lineal o exponencial. La expresión para la probabilidad lineal se definió:

$$P_U = \frac{U}{U_{max}} \quad (5)$$

donde U es la densidad de energía de deformación de la célula y U_{max} es la mayor energía de deformación posible de acuerdo con una deformación a un número de ciclos diarios.

Para describir la propagación en las microgrietas, en el algoritmo HCA se empleó la aproximación presentada

por Taylor [6]. En esta aproximación Taylor desarrolló una ecuación que describe la propagación de las grietas de la siguiente forma:

$$\frac{da}{dN} = \left(\frac{da}{dN} \right)_{largas} + \left(\frac{da}{dN} \right)_{cortas}, \quad (6)$$

donde da/dN es la tasa de crecimiento de la longitud de grietas a a lo largo del número de ciclos N . El primer término de (6) describe el crecimiento de las microgrietas largas usando una expresión convencional de la mecánica de fractura en función del factor de intensidad de esfuerzo. El segundo término describe el crecimiento de aquellas microgrietas que paran su crecimiento por la existencia de barreras, las cuales pueden ser las líneas de cementación. La expresión para las microgrietas largas es:

$$\left(\frac{da}{dN} \right)_{largas} = C(\Delta K - \Delta K_{th})^n, \quad (7)$$

mientras que para las microgrietas cortas se tiene la expresión:

$$\left(\frac{da}{dN} \right)_{cortas} = C'(\Delta K)^{n'} \left[\frac{d-a}{d} \right]^m, \quad (8)$$

donde C , C' , n , n' y m son constantes obtenidas por tanteo (confirmadas experimentalmente), ΔK_{th} es un valor umbral para la intensidad de esfuerzo, a es la longitud de la microgrieta y d es la distancia entre las barreras microestructurales. Uno de los mayores problemas en el

uso de cualquier aproximación de la mecánica de fractura es determinar la intensidad de esfuerzo, K :

$$K = F\sigma(\pi a)^{1/2}. \tag{9}$$

El parámetro F depende de muchos factores: el tipo de carga, la forma tridimensional de la microgrieta, la orientación de la microgrieta respecto a la carga aplicada, el tamaño de la microgrieta, entre otros. Este factor F se calculó según las tablas para geometrías de grietas, orientación de esfuerzos y otras constantes que se han encontrado experimentalmente y están relacionadas con los otros factores mencionados.

La eficiencia de transmisión η_k en principio se calculó como una función lineal dependiente de la longitud de la microgrieta ($Cr.Le$), es decir, mientras mayor longitud menor eficiencia así:

$$\eta_k = \frac{Cr.Le_{max} - Cr.Le}{Cr.Le_{max}} \tag{10}$$

donde $Cr.Le_{max}$ es la longitud máxima que puede haber en un autómata y $Cr.Le$ es la longitud instantánea. Cada iteración corresponde a un ciclo de remodelamiento, es decir, cuatro meses. En este lapso se pueden producir múltiples microgrietas que son remodeladas en este mismo ciclo de remodelamiento.

Para la fuerza de la señal η_i , se puede hacer un análisis de apoptosis y envejecimiento celular en combinación. Sin embargo, se realizó inicialmente un análisis por separado para ver el efecto que cada uno de estos factores tiene sobre la estructura trabecular.

Como ya se había mencionado, los osteocitos perciben el estímulo mecánico diario al que son sometidos. En las microgrietas sólo se toman en cuenta los esfuerzos normales que se ejercen sobre los osteocitos. Sin embargo, el fluido intersticial que se mueve por las porosidades lacunocanaliculares produce un esfuerzo cortante sobre

los osteocitos (Fig. 2) [15]. Este esfuerzo cortante estimula la producción de óxido nítrico (NO), el cual acompañado de una serie de proteínas y hormonas es el responsable de producir una señal bioquímica para que se activen los BMU. Se tiene un esfuerzo cortante de referencia con el cual se obtiene una señal de error (11). Este esfuerzo cortante de referencia se obtuvo de la misma manera que el esfuerzo de compresión, por medio del análisis de elementos finitos en Femlab 3.0, con las condiciones normales de carga.

$$e_{\tau_i} = \tau^* - \tau_i \tag{11}$$

Acorde con lo anterior si hay sobreproducción de NO, entonces vendrán osteoblastos a formar hueso trabecular; si la producción de NO está en el nivel de referencia, entonces no habrá señal que active los BMU y si la producción de NO está por debajo del punto de referencia, entonces los osteoclastos vendrán a iniciar el proceso de resorción. La función para esta eficiencia se escribe de la siguiente manera:

$$\eta_i = \begin{cases} Si e_{\tau_i} < 0 \Rightarrow \rho_i = 0 \text{ y } \eta_r = 0 \\ Si e_{\tau_i} = 0 \Rightarrow \eta_r = 1 \\ Si e_{\tau_i} > 0 \Rightarrow \rho_i = 1 \text{ y } \eta_r = 0 \end{cases} \tag{12}$$

Para el envejecimiento celular se postuló una función basada en la curva de densidad ósea promedio a lo largo de la vida de una mujer. Esta curva fue obtenida aplicando la prueba Qct (tomografía computarizada cuantitativa por sus siglas en inglés) a diferentes edades [16]. Esta curva es ampliamente aceptada en el mundo médico, y de la misma manera se usa para los test de osteoporosis. Aunque no se puede decir con exactitud que todas las células del cuerpo tienen la misma edad, la densidad ósea sí da un buen indicio de la manera como los osteocitos se están comunicando entre sí. Con una buena comunicación

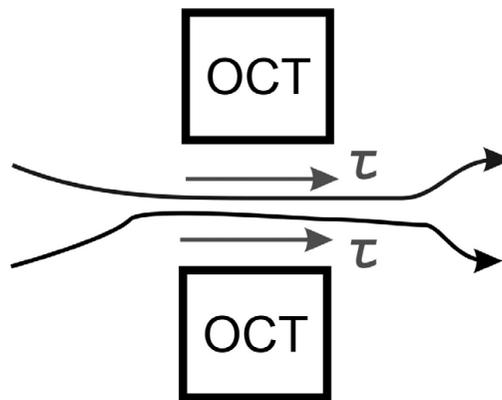


Fig. 2. Esquema del flujo del fluido intersticial por las porosidades lacunocanaliculares. El flujo a través de estos canales produce en las membranas celulares un esfuerzo cortante que es percibido por la célula.

la densidad ósea se mantiene, pero la capacidad de comunicarse disminuye con la edad.

$$\eta_a = \begin{cases} Si & t_i \leq 30 \Rightarrow \eta_a = 1 \\ Si & 30 < t_i \leq 50 \Rightarrow \eta_a = 1 - (30 - t_i) * 0.01 \\ Si & 50 < t_i \leq 60 \Rightarrow \eta_a = 0.8 - (50 - t_i) * 0.03 \\ Si & 60 < t_i \Rightarrow \eta_a = 0.5 - (60 - t_i) * 0.0055 \end{cases} \quad (13)$$

Donde t_i es la edad en años de la persona y η_a es la eficiencia de fuerza de la señal determinada por la edad. Como puede observarse en (13), cada rango de edad tiene asociada una función de eficiencia de fuerza de la señal, dentro de la cual está prevista una pérdida porcentual de la densidad ósea.

Problemas de prueba

Se somete el área inicial (negro completamente) a una condición de carga, para obtener una estructura trabecular de la que se partirá para tomar otras condiciones de carga y poder evaluar así el proceso adaptativo (Fig. 3). Así como en el caso de los huesos, los esfuerzos aplicados en los problemas de prueba son de compresión. La

condición de carga inicial está dada por los esfuerzos principales distribuidos a lo largo del borde del área. Los esfuerzos principales tienen los siguientes valores $\sigma_1 = -426,75 \text{ MPa}$ y $\sigma_2 = -2.166,4 \text{ Mpa}$ a 6 ciclos por día. Esta condición de carga fue determinada por medio de un análisis de elementos finitos desarrollado en la parte proximal de la cabeza del fémur [9]. De ese análisis de elementos finitos se toma un cuadrado de 1 mm^2 . Con esta condición inicial de carga y sin tomar condiciones de frontera se tiene la siguiente secuencia:

Al igual que el problema en dos dimensiones, se tiene en el problema de prueba para tres dimensiones una condición de esfuerzos resultantes del análisis de elementos finitos en la parte proximal del fémur (Fig. 4).

Se obtiene un cubo de $25 \times 25 \times 25$. Las fuerzas empleadas en este problema de prueba son varias fuerzas puntuales distribuidas en todas las caras, simulando la condición de esfuerzos natural. Las fuerzas aplicadas son paralelas a los ejes x , y y z . Se toman fuerzas unitarias, cuya distribución se puede observar en la Fig. 4 en el análisis de elementos finitos.

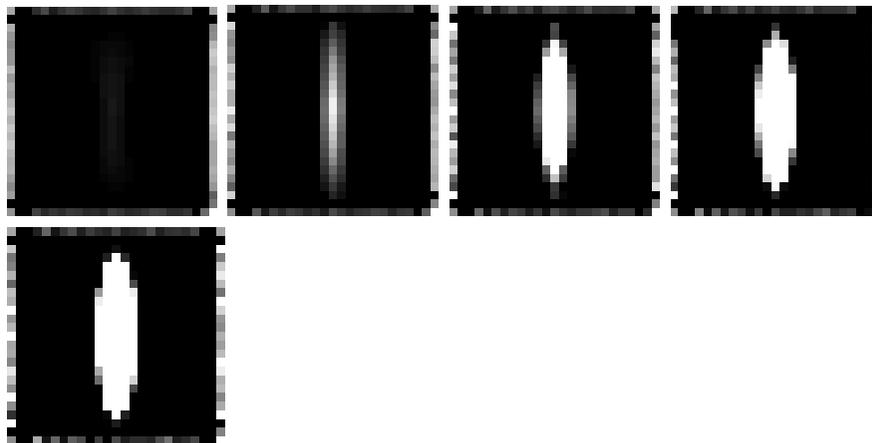


Fig. 3. Pasos del proceso adaptativo para el primer caso de esfuerzos $\sigma_1 = -426,75 \text{ MPa}$ y $\sigma_2 = -2.166,4 \text{ MPa}$. Se muestran las iteraciones 2, 4, 7, 16 y 20 del proceso con el estado de esfuerzos mencionado. Se observa como la estructura se acopla y optimiza para soportar la carga con menos masa.

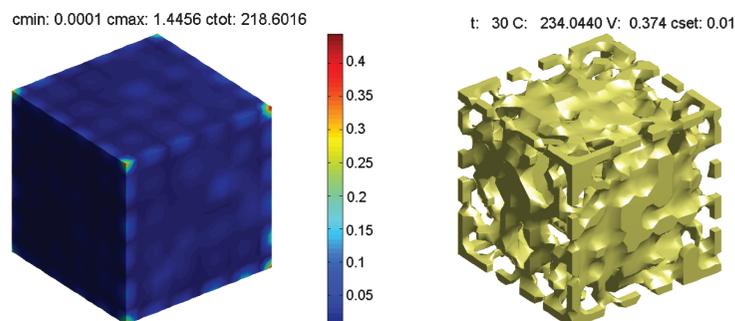


Fig. 4. Análisis de elementos finitos y estructura final del problema de prueba empleado para el estudio en tres dimensiones. En la parte superior se tiene el análisis de elementos finitos, en los puntos más claros están aplicadas las fuerzas. En la parte inferior se tiene la estructura obtenida después de 30 iteraciones para el estado de esfuerzos.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El proceso adaptativo para los problemas de prueba mencionados se realiza con condiciones estrictas de superficie. Según este proceso de optimización, las curvas de comportamiento de la energía de deformación y la masa sin presencia de microgrietas, apoptosis y de envejecimiento celular, son las descritas en la Fig.5. En la gráfica masa (M) contra tiempo (t) se aprecia una disminución de la masa global, de acuerdo con el hecho de que la geometría inicial es sólida y con el proceso de optimización se lleva a una estructura trabecular. De la misma manera la gráfica de la energía de deformación (SE) contra tiempo (t) muestra un incremento a lo largo de las iteraciones con unas fluctuaciones entre las iteraciones 5 y 15. Estas fluctuaciones corresponden al alto nivel de modificación en la estructura dentro de estas iteraciones.

Para una mejor comprensión de cada uno de los factores analizados, se realiza el análisis de cada uno de forma independiente, para ver su influencia en el comportamiento de la masa y de la energía de deformación de la estructura.

Como se mencionó, cada iteración corresponde a un ciclo de remodelamiento, en el cual se generan múltiples

microgrietas. Para el análisis de las microgrietas, se toma todo el proceso de propagación en sí mismo, para determinar su comportamiento exacto. De igual manera, es importante resaltar que las microgrietas, así como la apoptosis y el envejecimiento, son procesos que ocurren aleatoriamente en su posición y tiempo, es decir, pueden ocurrir en cualquier instante y lugar de la superficie de la estructura. En el caso de las microgrietas, cada vez que se genera una, su longitud va determinada por medio de las ecuaciones para la mecánica de fracturas ya vistas. Cuando se generan microgrietas cortas durante el proceso de optimización, se observa que las gráficas de comportamiento de masa de la energía de deformación no presentan ningún cambio. Lo anterior se debe a que es una microgrieta pequeña y el algoritmo puede regenerarla sin producir una concentración de esfuerzos mayor. Sin embargo, cuando se producen microgrietas largas, la gráfica del comportamiento de la masa presenta un pico hacia abajo indicando una pérdida física de material, mientras que la gráfica de comportamiento de la energía de deformación evidencia una concentración de esfuerzos con un pico hacia arriba (Fig. 6).

El análisis anterior de microgrietas se extiende a tres dimensiones; de igual manera las microgrietas cortas no

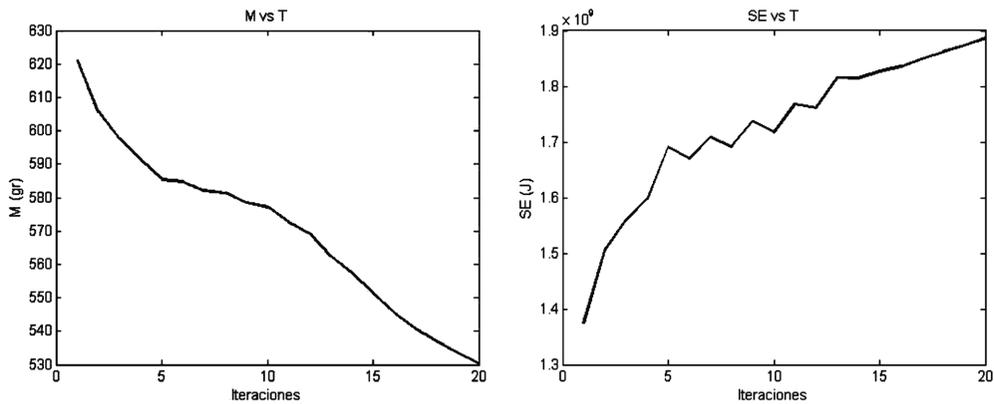


Fig. 5. Comportamiento global de la masa y de la energía de deformación para el caso de esfuerzos en dos dimensiones.

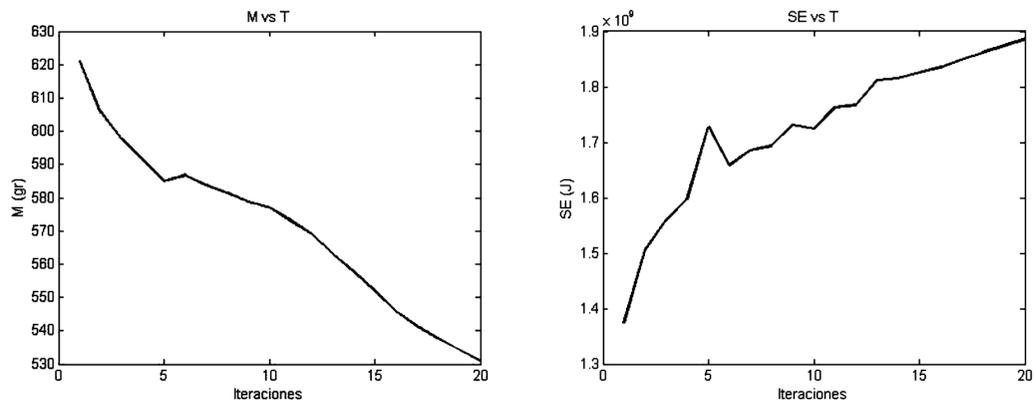


Fig. 6. Comportamiento global de la masa y de la energía de deformación. En la iteración 4 se forma una microgrieta de 126 μm, en dos dimensiones.

producen variación alguna en el comportamiento de la masa mientras que las microgrietas largas producen picos hacia abajo en la masa y concentraciones de esfuerzo.

Es importante recordar que el modelo de microgrietas incluye leyes de la mecánica de fractura. Por lo anterior, se compara el resultado de la grafica da/dN contra K obtenida para microgrietas largas por medio de la simulación con los resultados obtenidos por Taylor en sus estudios experimentales donde realizó un estudio a fatiga [6].

Como puede evidenciarse en la Fig. 7, los resultados obtenidos por Taylor y por simulación son similares en la primera parte de la gráfica, pero la segunda parte tiene una variación importante causada por el origen mismo de la gráfica. En el caso de la gráfica obtenida por Taylor, se hizo un ensayo hasta la fractura de la probeta por lo que la curva es más extendida [6], mientras que la gráfica obtenida por medio de la simulación se corta en un punto debido al regeneramiento que ocurre. En otras palabras, en el ensayo realizado por Taylor el hueso es tratado como

un material inerte, mientras que en el algoritmo HCA el hueso es tratado como un material dinámico que se adapta al medio.

Cuando se realiza el análisis para apoptosis se observa que en varias iteraciones se generan zonas apoptóticas que se reflejan en picos hacia abajo en la gráfica del comportamiento de la masa y picos hacia arriba en la gráfica del comportamiento de la energía de deformación (Fig. 8). Estos picos hacia abajo en la gráfica de la energía de deformación son causados por la concentración de esfuerzo generado por el flujo del fluido intersticial. Al igual que en el caso de las microgrietas, la apoptosis puede ocurrir en cualquier iteración: es un proceso que ocurre aleatoriamente. Cada vez que se usa el algoritmo con el problema de prueba aparecen zonas apoptóticas en diferentes localizaciones de superficie de la estructura.

Los resultados obtenidos en el comportamiento de la masa indican una pérdida física de material óseo, que es lo que ocurre en el proceso natural. En el estudio de

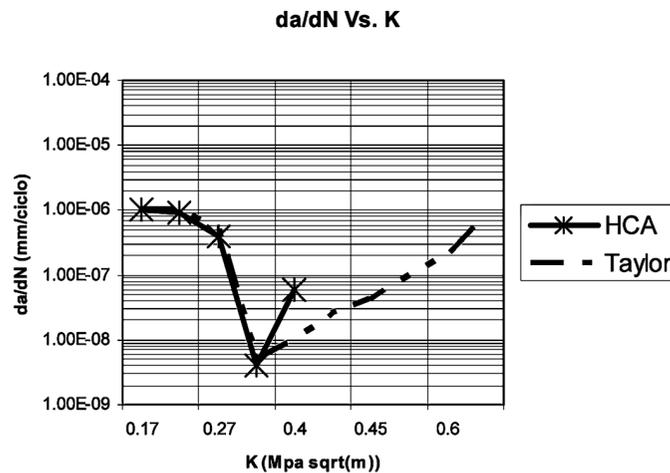


Fig. 7. Gráfica da/dN contra K . Comparación del comportamiento de las grietas obtenido con el algoritmo HCA y los resultados experimentales de Taylor [6].

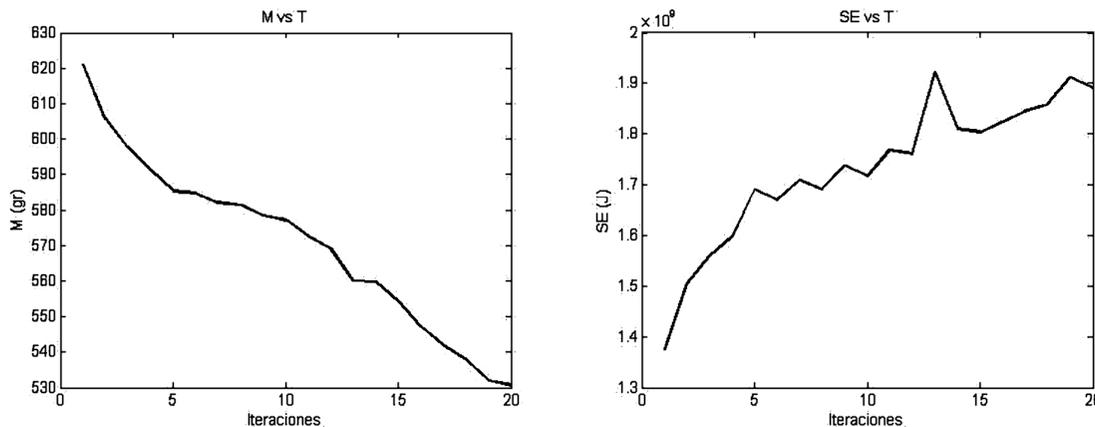


Fig. 8. Comportamiento global de la masa y de la energía de deformación, cuando ocurren procesos apoptóticos en varias iteraciones. Los procesos más evidentes son los producidos en las iteraciones 11 y 17 en las que los picos son más pronunciados.

Burger *et al.* se argumenta que existe un esfuerzo cortante de referencia en el cual se mantiene la masa ósea, por debajo del cual ocurre resorción y por encima del cual ocurre formación [15]. Como ya se mencionó, en la Fig. 8 en el comportamiento de la masa se observan unos picos hacia abajo que corresponden a la formación de zonas apoptóticas. Estas zonas se forman como efecto de la comparación del esfuerzo cortante local con el esfuerzo de referencia.

Para el caso de envejecimiento se realizan pruebas para edades desde los 30 hasta los 80 años. En edades entre los 30 y hasta casi los 60 años, la estructura trabecular puede regenerarse y volver a su estado. Después de que pasa esta barrera de edad, la estructura generada por el algoritmo comienza a tener problemas para regenerarse y se evidencia desaparición de algunos autómatas en los bordes y en el interior de la estructura (Fig. 9). La desaparición de estos autómatas evidencia la incapacidad de las células de comunicarse adecuadamente, al igual que la dificultad de la estructura para recuperarse por la edad. De la misma manera, se presentan picos en el comportamiento de la masa y de la energía de deformación, causados por el detrimento mismo de las propiedades mecánicas por la edad tisular. La reducción en las propiedades mecánicas del hueso fue comprobada en los estudios experimentales de Zioupos, en el que se tomaron huesos de personas entre

los 35 y 92 años y se les realizaron ensayos destructivos [16]. Los resultados obtenidos por Zioupos muestran que el módulo de elasticidad disminuye un 0,23% cada año [16].

En la Fig. 10 se puede observar que el comportamiento de la masa se ve ligeramente afectado, mientras que la energía de deformación presenta picos hacia el final, cuando las células tienen una mayor edad.

Si se realiza una simulación con la intervención de los factores analizados, se obtiene un modelo muy aproximado a la realidad. Sin embargo, se sabe que el algoritmo siempre logrará llegar a una estructura óptima en la que puede sostener las fuerzas aplicadas, al igual que lo logra un hueso sano. Como se ha dicho, los estudios tanto teóricos como experimentales existentes, han medido los efectos mencionados por aparte y de manera estática. En el presente estudio estos factores se han estudiado dentro de una estructura que tiene un comportamiento dinámico como respuesta al ambiente mecánico sometido.

De igual manera, ninguno de los autores citados ha tomado en cuenta las microgrietas, la apoptosis y el envejecimiento celular en un hueso con osteoporosis. Ahora bien, tomando un modelo con las propiedades mecánicas de un hueso con osteoporosis [18], se puede ver como cuando aparecen estos factores la estructura

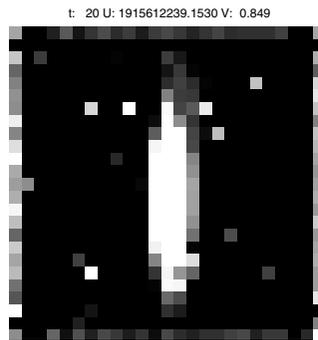


Fig. 9. Estructura obtenida para el proceso de optimización teniendo en cuenta el envejecimiento celular. La estructura se ve afectada no solo en las fronteras sino también en el interior, ya que las células pierden la capacidad de comunicarse afectando la estructura en general.

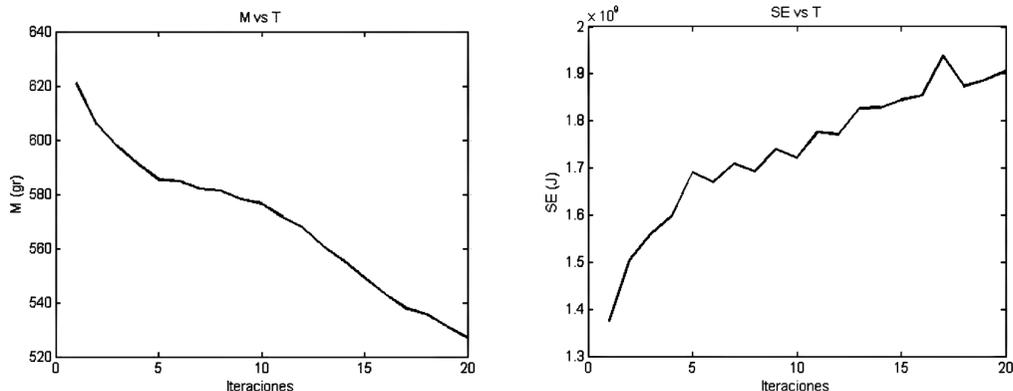


Fig. 10. Comportamiento de la masa y la energía de deformación teniendo en cuenta la edad celular.

se ve debilitada y la formación de nueva estructura es difícil, quedando espacios en blanco (Fig. 11). En la Fig.12 se muestra que el comportamiento de la energía de deformación muestra un pico abrupto señalando un momento en el que en el hueso existe gran cantidad de energía acumulada. Debe recordarse que cada vez que se usa el algoritmo, las microgrietas, la apoptosis y el envejecimiento aparecen de forma aleatoria.

IV. CONCLUSIÓN

Aunque, dentro de la comunidad científica aún no se entiende bien el proceso bioquímico y mecánico que lleva a que ocurra el remodelamiento, los tres factores analizados en el presente estudio pueden ser sus mayores causantes. Estudios experimentales y teóricos, como el realizado aquí, confirman que el ambiente mecánico al que se encuentra sometido el hueso es determinante para mantener la densidad ósea. De igual manera, es importante resaltar que ninguno de los estudios realizados por los autores citados han incorporado el análisis de estos factores a un proceso de optimización que simulara el proceso biológico de remodelamiento. Taylor, Burger y Zioupos [6,15,17] realizaron el estudio de las microgrietas, apoptosis y envejecimiento celular, respectivamente, de manera individual y sin tener en cuenta el efecto causado en el tejido óseo, que reacciona dinámicamente. De igual

manera, Taylor y Burger no tomaron en cuenta el efecto de estos factores en un tejido óseo con osteoporosis.

Los resultados obtenidos en el presente estudio, cuando se toman las características mecánicas de un hueso sano, apuntan a que la estructura ósea intenta regenerarse para mantener los esfuerzos controlados, como es de esperarse de acuerdo con los estudios experimentales de otros autores [18]. Sin embargo, es importante resaltar que existen instantes o ciclos en los que se encuentran concentraciones de esfuerzos y disminuciones de masa son mayores y la estructura tarda un poco en restablecerse.

Por otro lado, cuando se toman las características mecánicas para un hueso con osteoporosis, se observa que la estructura no puede reponerse. Lo anterior concuerda con los test médicos aplicados a los pacientes que presentan osteoporosis, en los cuales la estructura trabecular se encuentra debilitada. La osteoporosis es una de las patologías más estudiadas, debido a su aumento en la población mundial. Solo en los Estados Unidos 10 millones de personas padecen de osteoporosis [19]. Así como en Estados Unidos, los casos de osteoporosis van en aumento, lo que hace no solo interesante sino necesaria la comprensión del proceso de remodelamiento, para poder encontrar soluciones que ayuden a mejorar la calidad de vida de personas que sufren de algunos tipos de patologías óseas.

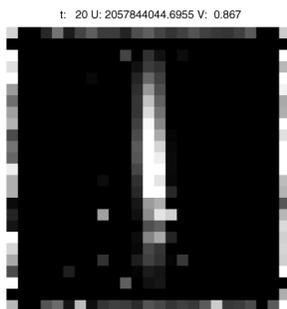


Fig. 11. Estructura obtenida de usar el algoritmo con propiedades mecánicas para hueso con osteoporosis, datos tomados del estudio experimental realizados por Sun [18].

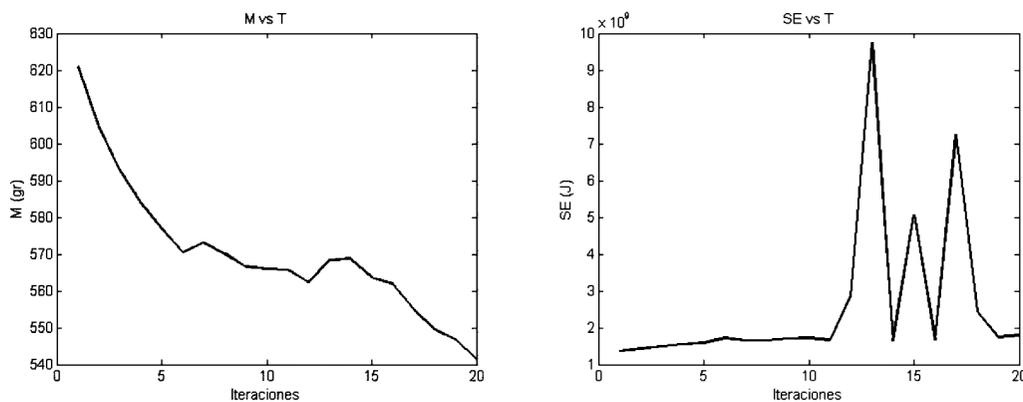


Fig. 12. En la gráfica de M contra t se puede apreciar que, después de la iteración 6, tiene un comportamiento irregular, al igual que la gráfica SE contra t. Este comportamiento se debe a que la estructura no puede regenerarse y comienza un proceso de deterioro. Al disminuir la masa, la energía almacenada de deformación en el hueso aumenta por el hecho mismo de la disminución del área transversal.

REFERENCIAS

- [1] Ramtani S., Garcia J.M., Doblare M. Computer simulation of an adaptive damage-bone remodeling law applied to three unit-bone bars structure. *Journal Computers in Biology and Medicine*, 34, 259-273, 2004.
- [2] Burger E.H., Klein-Nulend J. **Mechanotransduction in bone**-role of the lacunocanalicular network. *FASEB J*, 13, S101-S112, 1999.
- [3] Hart R.T. Bone Mechanics Handbook. *CRC Press*, 1997. Capitulo: Bone modeling and remodeling: Theories and computation.
- [4] Sobelman O.S., Gibeling J.C., Stover S.M., Hazelwood S.J., Yeh O.C., Martin R.B. Do microcracks decrease or increase fatigue resistance in cortical bone? *Journal of Biomechanics*, 37, 1295-1303, 2004.
- [5] Burr D.B., Martin R.B., Schaffler M.B., Radin E.L. Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *J. Biomech.*, 18, 189-200, 1985.
- [6] Taylor D. Microcrack growth parameters for compact bone deduced from stiffness variations. *Journal of Biomechanics*, 31, 587-592, 1998.
- [7] Martin R.B. Is all cortical bone remodeling initiated by microdamage? *Journal Bone*, 30, 8-13, 2002.
- [8] McNamara L.M., Prendergast P.J. Perforation of cancellous bone trabeculae by damage-stimulated remodeling at resorption pits: A computational analysis. *European Journal of Morphology*. 42, 99-109, 2005.
- [9] Tovar A. Bone remodeling as a hybrid cellular automaton optimization process. Tesis de grado, Doctor of Philosophy. Universidad de Notre Dame, 2004.
- [10] Tovar A., Niebur G.L., Sen M., Renaud J.E., Sanders B. Bone structure adaptation as a cellular automaton optimization process. *In 45th AIAA/ASME/ASCE/AHS/ASC Structures, Structural Dynamics & Materials Conference*. 2004
- [11] Tovar A., Patel N.M., Kaushik A.K., Letona G.A., Renaud J.E. Hybrid cellular automata: a biologically-inspired structural optimization technique. *In 10th AIAA/ISSMO Symposium on Multidisciplinary Analysis and Optimization*, 2004.
- [12] Tovar A., Patel N.M., Renaud J.E., Agarwal H. Optimality of the hybrid cellular automata. *In AIAA Multidisciplinary Design Optimization Specialist Conference*. 2005.
- [13] Huiskes R., Weinans H., Grootenboer J., Dalstra M., Fudala M., Slooff T.J. Adaptive bone remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *Journal of Biomechanics*, 20, 1135-1150, 1987.
- [14] Carter D.R., Fyhrie D.P., Whalen R.T. Trabecular bone density and loading history: Regulation of connective tissue biology by mechanical energy. *Journal of Biomechanics*, 20, 785-794, 1987.
- [15] Burger E.H., Klein-Nulend J., Smit T. Strain-derived canalicular fluid flow regulates osteoclast activity in a remodeling osteon -a proposal. *Journal of Biomechanics*. 36, 1453-1459, 2003.
- [16] Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU Consultado en: <http://medlineplus.gov>
- [17] Zioupos P., Currey J.D. Changes in stiffness, strength, and toughness of human cortical bone with age. *Bone*. 22, 57-66, 1998.
- [18] Sun S.S., Ma H.L., Liu C.L., Huang C.H., Cheng K.C., Wei H.W. Difference in femoral head and neck material properties between osteoarthritis and osteoporosis. *Clinical Biomechanics*. 23, S39-S47, 2008.
- [19] Biblioteca Nacional de los Estados Unidos. Encoders: Osteoporosis (2006). Consultado el 27 de Abril de 2008 en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000360.htm>.