



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Simulación computacional de la regeneración del
tejido tendinoso

Autor

Jorge Torné Luengo

Director

Jorge Grasa Orús

ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA
2021

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento, en primer lugar, a Jorge Grasa Orús, por su labor como tutor quien me ha demostrado no solo un gran conocimiento, sino también una comprensión y empatía sin las que el trabajo no hubiera sido posible, con su gran atención, consejos y recomendaciones. Agradecerle también a todos los profesores de las asignaturas Mecánica de sólidos deformables y Resistencia de materiales por su gran labor e inculcarme este gran interés hacia dichas materias.

RESUMEN

Este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo principal desarrollar una metodología computacional que permita analizar los procesos que tienen lugar en la regeneración del tejido tendinoso controlada por estímulos mecánicos externos. Concretamente en este trabajo la regeneración del tejido se ha basado en la re-orientación progresiva de las fibras de colágeno dañadas hacia la dirección de tensión principal máxima.

Se han construido en un principio modelos de tendón, tanto sano, como con una zona dañada, a través de una geometría ideal para después aplicar el modelo en una geometría más cercana a la realidad, extraída de literatura especializada. Para construir dichos modelos se ha hecho uso de la formulación matemática existente en estudios previos especializados.

En los modelos con geometrías ideales se ha tratado de construir un modelo de material que reproduzca el tejido sano y el tejido afectado. Esto se ha realizado con el objetivo de que sea posible adecuar a través del modelo, el comportamiento mecánico de los ensayos experimentales del tendón sano. Una vez construidos los modelos se han realizado simulaciones de la regeneración del tejido dañado para ajustar el fenómeno de la orientación de colágeno. Cabe mencionar que en el modelado tanto del tejido tendinoso como de la regeneración del tejido se han tenido que aplicar ciertas simplificaciones, así como imponer tiempos de simulación excesivamente rápidos para facilitar la resolución y el estudio del problema.

Índice

1. Introducción y objetivos	1
1.1. Introducción	1
1.2. Objetivos	6
2. Comportamiento mecánico del tejido. Formulación del modelo	7
2.1. Comportamiento mecánico del tejido tendinoso	7
2.2. Regeneración del tejido tendinoso	11
2.3. Formulación del modelo	13
2.3.1. Modelado del Tejido sano	13
2.3.2. Modelado del Tejido dañado	18
2.3.3. Modelado de la regeneración del tendón: re-orientación de las fibras de colágeno	20
3. Simulación computacional	25
3.1. Simulación geometrías idealizadas	26
3.1.1. Tejido sano	26
3.1.2. Tejido dañado	30
3.2. Simulación geometría con callo de cicatrización	35
3.2.1. Modelo de elementos finitos	36

3.2.2. Resultados	41
4. Conclusiones y líneas futuras	45
4.1. Conclusiones	45
4.2. Líneas futuras	46
5. Bibliografía	49
Lista de Figuras	53
Lista de Tablas	57
Anexos	58
A. Código COMSOL	61
A.1. Densidad energía de deformación tejido sano	61
A.2. Densidad energía de deformación tejido dañado	61
A.3. Re-orientación de las fibras dañadas	62
B. Código Matlab matriz de re-orientación	65
C. Mallado de geometrías	67
C.1. Geometría ideal tendón sano	67
C.2. Geometría ideal tendón Dañado	67
C.3. Geometría tendón de Aquiles con callo de cicatrización	68
D. Modelo material hiperelástico Neo-Hookeano	71

Capítulo 1

Introducción y objetivos

1.1. Introducción

Los tendones son tejidos conectivos muy fibrosos con una elevada flexibilidad y elasticidad. Se encargan de transmitir las fuerzas generadas por la contracción muscular al correspondiente hueso adherido permitiendo de esta manera el movimiento articular. Por esta razón, son considerados como elementos esenciales para que el sistema musculoesquelético pueda ejercer sus funciones. En cada extremo donde comienza y termina un músculo hay un tendón, distal y proximal, y a su vez cada tendón consta de dos puntos de unión. El lugar donde el tendón se une al músculo se denomina unión miotendinosa y donde conecta al hueso, unión osteotendinosa (Sharma and Maffulli, 2005)

En lo referente a la estructura y composición de los tendones, al igual que otros tejidos conectivos, se componen principalmente de matriz extra celular (en adelante ECM), que representa aproximadamente el 80 % del volumen total del tejido. El 20 % restante está formado por células (Nordin et al., 2001).

Existen numerosos tipos de células en el tejido conectivo, algunas son fijas, es decir pertenecen a una población permanente, mientras que otras van y vienen de forma aleatoria respondiendo a las necesidades del tejido. Destacan: los fibroblastos, responsables de la formación de colágeno y elastina entre otras funciones además de tener un papel crucial en la reparación tendinosa, los macrófagos, son carroñeros activos, participan engullendo células muertas, bacterias y partículas extrañas, también llevan a cabo la respuesta inflamatoria, las células cebadas, que se encuentran en los vasos sanguíneos y producen anticuagulantes, los tenocitos, los condrocitos, las células

sinoviales (en la exposición de la estructura de la ECM se extiende la descripción de estos tres últimos tipos de célula) y aunque solo sea en determinadas circunstancias cabe encontrar otras células como linfocitos y neutrófilos polimorfonucleares que intervienen en el sistema de defensa celular.

La estructura del tejido tendinoso está organizada de manera jerárquica, donde la agrupación de moléculas de colágeno forma fibrillas (en la Figura 1.1 se puede apreciar de manera detallada la configuración que adquieren dichas fibrillas), que se concentran para formar fibras de colágeno, seguidas por capas de subfascículos, fascículos y haces de fibras terciarias antes de alcanzar la unidad total del tendón, como se muestra en la Figura 1.2. El subfascículo y los haces de fibras más grandes están rodeados por el endotendón, una capa delgada y suelta de tejido conectivo que se encarga de unir los haces de fibras de colágeno (Wang, 2006). A esta le siguen unas capas contiguas de tejido conjuntivo, el epitendón y el paratendón.

En algunas tipologías de tendones, como es el de Aquiles, el paratendón es la capa más externa del tejido cuya función es reducir la fricción con los tejidos más cercanos para evitar el desgaste (Sharma and Maffulli, 2005). En el caso de los tendones que soportan grandes niveles de estrés mecánico se encuentran rodeados por una membrana adicional que acoge el nombre de vaina sinovial. Dicha membrana consta de una fina película de líquido que lubrica los tejidos y facilita el movimiento cuando los tendones se encuentran sometidos a grandes tensiones.

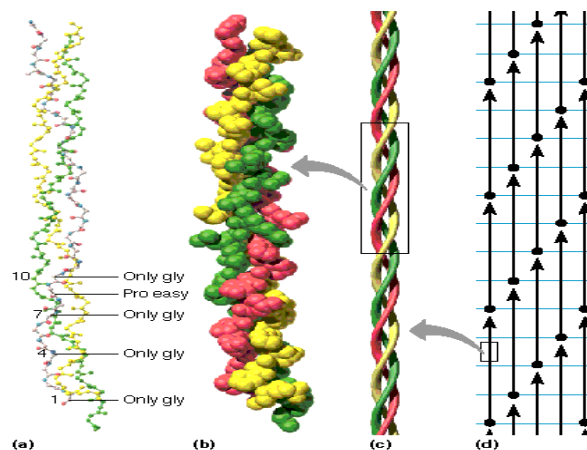


Figura 1.1: Representación esquemática de una fibrilla de colágeno tipo I: a) y b) aminoácidos se unen para formar una cadena; c) y d) tres cadenas α forman la triple hélice de una molécula de colágeno cubiertas por una fina capa de proteoglicanos y glicosaminoglicanos (Jurado and Medina, 2008)

La ECM que compone la mayor parte del tejido tendinoso sufre una formación y degradación continua, necesarias para su crecimiento y curación. El tenocito es el

responsable de la producción y regulación de dicha matriz, siendo el principal tipo de célula presente dentro de los tendones (Maffulli et al., 2002). Los tenocitos son células bipolares con núcleos alargados y morfología fusiforme, se encuentran localizados en columnas entre los paquetes de colágeno (Bernard-beaubois et al., 1997). Además del tenocito, también existen otros tipos de células, aunque se encuentran en una menor proporción, como son los condrocitos que se localizan en las uniones osteotendinosas, células sinoviales que constituyen la vaina en ciertos tendones y células vasculares como células de músculo liso de arteriolas y endotelio capilar (Sharma and Maffulli, 2005).

El componente principal de la ECM es el colágeno, cuyas fibras están dispuestas principalmente a lo largo del eje longitudinal del tendón, con pocas fibras orientadas transversalmente (Sharma and Maffulli, 2005). Esta configuración sumamente alineada en la dirección principal del tendón es fundamental para conseguir la resistencia a tracción necesaria. Este tipo de molécula proteica constituye aproximadamente el 70 % de la masa seca del tendón, siendo el colágeno de tipo I el principal componente estructural, en el cual sus moléculas están dispuestas en forma de hélice tal y como se puede apreciar en la Figura 1.1, no obstante, también aparecen colágenos de tipo II, III, IV y V, todos ellos en menor porcentaje.

Además del colágeno, la ECM también está compuesta por gran cantidad de agua, otra proteína fibrosa como es la elastina y sustancia fundamental (proteoglicanos y glicoproteínas) (Sharma and Maffulli, 2005). Los proteoglicanos son moléculas que están formadas por un núcleo proteico que se encuentra unido covalentemente a un tipo especial de polisacáridos denominados glicosaminoglicanos, largos polímeros de carbohidratos lineales. Éstos llevan a cabo múltiples funciones tanto en la ECM como en la célula, dado que permiten la difusión de moléculas solubles en agua manteniendo hidratada la matriz, así como la migración de células. Se localizan entre las fibrillas y las fibras de colágeno, Figura 1.1. Por otro lado, las glicoproteínas son macromoléculas que contienen una gran cantidad de proteínas y pequeñas cadenas de glicanos, destaca la fibronectina que se encarga de regular la disposición y alineación de las moléculas de colágeno dentro de la ECM. También, controla la adhesión celular a la matriz y las interacciones entre ambas, mediante una serie de receptores que posee la molécula, que pueden unirse a los filamentos de actina presentes en el citoesqueleto de las células y al colágeno (Burkitt et al., 1993). Por último, en lo que respecta a la estructura de la ECM, hay que mencionar que los tendones poseen una vascularización limitada que representa entre el 1 y el 2 %.

Del mismo modo que la estructura, cabe destacar otras características que

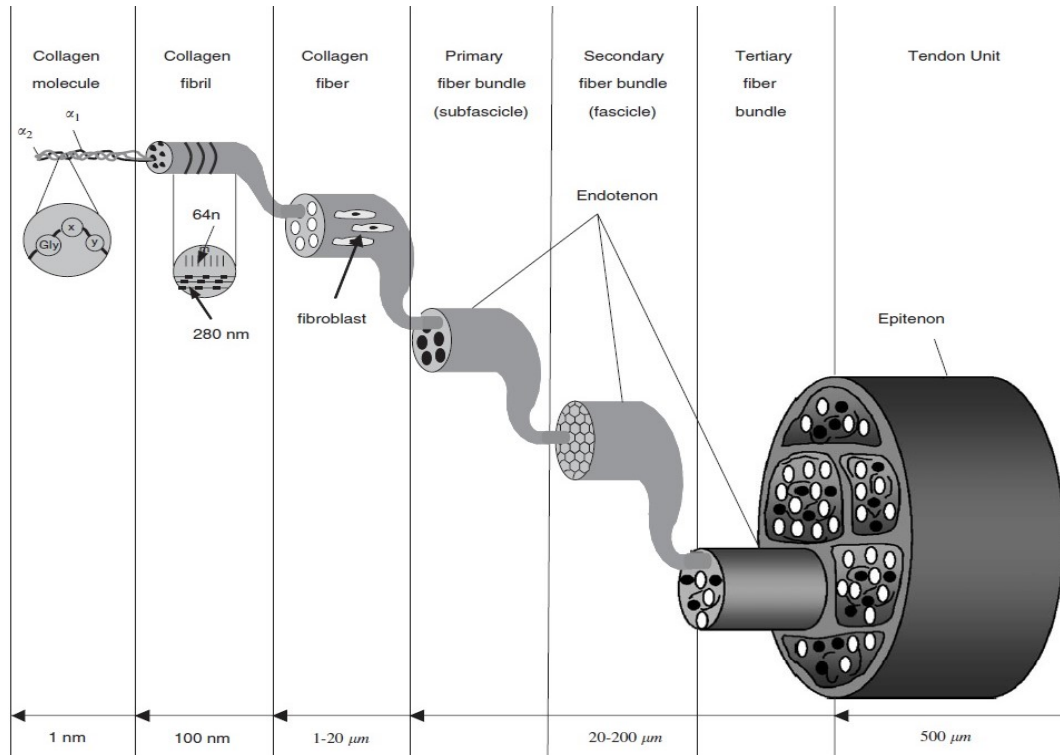
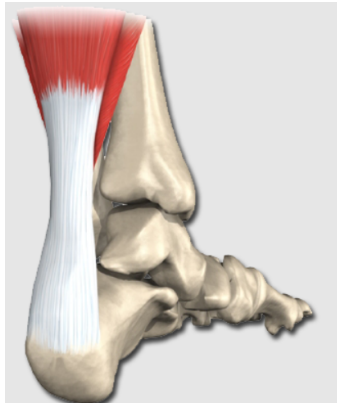


Figura 1.2: Estructura jerárquica del tejido tendinoso (Wang, 2006)

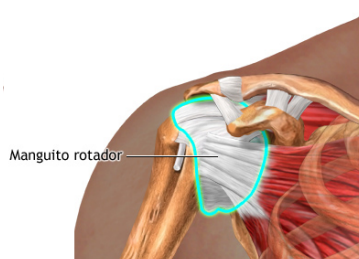
presenta el tejido tendinoso como es su forma o arquitecturas. Dependiendo de su ubicación y función dentro del cuerpo, los tendones tienen una gran variedad de estructuras anatómicas y presentan distintas propiedades mecánicas, la geometría de sus estructuras fibrosas varía desde cordones redondeados, cintas aplanadas, bandas en forma de correa o formas de abanico (Kannus, 2000). En la Figura 1.3 se puede observar algunas de las diferentes morfologías descritas, por ejemplo, el tendón de Aquiles presenta una estructura fibrosa que se asemeja a un cordón redondeado, el tendón del manguito rotador tiene forma de abanico y los tendones de la rótula se asemejan a cintas aplanadas.

Otro elemento a tener en cuenta, son las dimensiones y puntos de unión. Ambos elementos pueden variar dependiendo del lugar del músculo y la tarea que desempeñan. Un ejemplo de ello son los tendones que conectan el cuádriceps con la rótula, cortos y anchos dotándolos de una gran resistencia. Al contrario que los tendones de los dedos, largos y delgados, ya que realizan movimientos más leves.

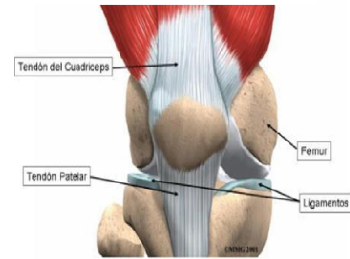
Por último, destacar la apariencia en su estado relajado donde los tendones adquieren una configuración rizada debido a la ondulación de las fibras de colágeno. Sin embargo, al aplicar una carga, las ondas desaparecen a medida que las fibras se alargan y se estiran. En la labor de recuperación del estado “inicial” del tendón participan las



(a) Tendón de Aquiles



(b) Manguito rotador



(c) Tendones de la rótula

Figura 1.3: Estructuras anatómicas de diferentes tendones

anteriormente mencionadas fibras de elastina que se encargan de reestablecer la forma ondulada natural del tejido tendinoso.

1.2. Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo Final de Grado consiste en desarrollar una metodología computacional que permita analizar la evolución de la regeneración del tejido tendinoso controlada por estímulos mecánicos externos.

Para conseguir un modelo que reproduzca los fenómenos que tienen lugar en el proceso de re-orientación de las fibras de colágeno de la manera más precisa posible se han llevado a cabo los siguientes objetivos:

- Análisis de la formulación que describe el comportamiento mecánico del tejido tendinoso tanto sano como dañado.
- Desarrollo de una formulación que permita reproducir la re-orientación de las fibras dañadas en la dirección del estímulo mecánico durante el proceso de regeneración.
- Implementación del modelo constitutivo del tendón en la aplicación comercial COMSOL Multiphysics.
- Simulación de la regeneración del tejido en geometrías idealizadas en base a la formulación teórica programada en COMSOL
- Desarrollo y simulación en COMSOL de modelos con geometrías extraídas de la literatura especializada.

Capítulo 2

Comportamiento mecánico del tejido. Formulación del modelo

El tendón está diseñado para transmitir fuerzas con deformación y pérdida de energía mínimas, tal y como se ha nombrado en apartados anteriores su función por excelencia es transmitir la fuerza generada en el músculo al hueso adherido para generar movimiento. En este proceso, el tendón es sometido a diferentes fuerzas, por lo que se alargará o contraerá para trabajar con el menor coste energético. Si el tendón fuera totalmente inextensible, la fuerza muscular sería transmitida íntegra y directamente al hueso, por lo que la presencia del tendón entre el hueso y el vientre muscular, como adaptador y disipador de esa fuerza, juega un papel fundamental en la unidad músculo-tendón-hueso (Butler et al., 1978; Kirkendall and Garrett, 1997; Kubo et al., 2002).

Por ello, en la introducción de este trabajo se ha realizado un breve resumen mostrando la fisiología y estructura del tejido con el objetivo de conocer su microestructura y la relevancia que tiene esta en su comportamiento. Continuando en este capítulo, se van a exponer las características y propiedades más destacadas que rigen el comportamiento mecánico del tejido tendinoso además de la formulación matemática que la acompaña, como paso previo a su modelado.

2.1. Comportamiento mecánico del tejido tendinoso

El desarrollo de modelos constitutivos lo más realistas posibles requiere el conocimiento de las propiedades y respuesta mecánica de los tejidos. A continuación se

resumen las propiedades y fenómenos mecánicos más representativos del tejido, basados en estudios previos (Fung et al., 1993; Humphrey, 2003).

En cuanto a su comportamiento pasivo, se pueden resumir en cuatro (Calvo, 2014):

- **Propiedades elásticas.** Los tendones presentan un comportamiento anisótropo. Frente a cargas fisiológicas normales experimentan grandes deformaciones. El comportamiento no-lineal que presentan se ha atribuido al patrón ondulado de las fibrillas de colágeno y al patrón no alineado de las fibras individuales. Como ocurre con la mayoría de los tejidos biológicos, la compleja estructura jerárquica de los tendones define su comportamiento mecánico, sin embargo, es necesario añadir que sus propiedades mecánicas se ven fuertemente influenciadas por la topografía, edad, especie, contenido de humedad, temperatura, PH, velocidad de deformación, etc. Finalmente destacar que el elevado contenido de agua que contienen les confiere un comportamiento prácticamente incompresible. Más adelante, en la figura 1.2 se muestra de forma esquemática la curva tensión-deformación elástica típica para un tendón.
- **Tensiones residuales.** Los tejidos no se encuentran libres de tensiones en la configuración de referencia, sino que poseen por lo general, unas tensiones iniciales debidas a diversos factores como el crecimiento, remodelación, daño o deformaciones viscoplásticas que se desarrollan durante toda la vida.
- **Fenómenos inelásticos.** Los tendones muestran un comportamiento viscoelástico (relajación y/o fluencia) el cual es atribuido a la interacción tangencial del colágeno con la matriz de proteoglicanos (la matriz actúa como un lubricante viscoso entre las fibras de colágeno). Por tanto, si el Tejido se carga hasta una determinada longitud y ésta se mantiene constante, se puede apreciar como la tensión se relaja desde la tensión inicial hasta la tensión de equilibrio. Este comportamiento se denomina viscoelástico clásico y se puede observar en la figura 2.1.

Otra característica relevante que poseen los cuerpos viscoelástico es la disipación de energía. Este fenómeno se observa cuando el tendón se carga hasta un punto determinado y posteriormente se le permite recuperar su tamaño inicial, entonces se produce una histéresis, las curvas de carga y descarga no coinciden, sino que entre ambas existe un área que representa la energía perdida durante un ciclo completo. En la figura 2.2 se muestra una representación de un ciclo de histéresis, donde la curva superior corresponde a la deformación del tendón sometido a una

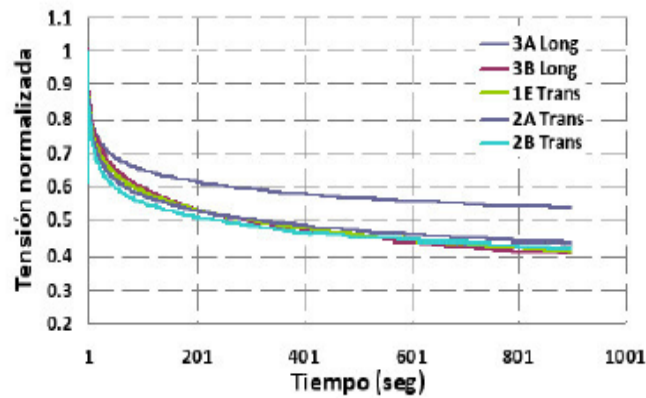


Figura 2.1: Comportamiento viscoelástico del tejido

carga y la curva inferior representa la vuelta a la posición inicial cuando la carga cesa. Entre ambas curvas aparece un espacio “C” que corresponde a la pérdida de energía durante el ciclo.



Figura 2.2: Representación ciclo histéreis (Butler et al., 1978)

- **Crecimiento y remodelación.** El crecimiento se da cuando se producen cambios en la masa y/o volumen tanto de las células como de la matriz extracelular y la remodelación cuando se produce una modificación de la microestructura sin modificar su tamaño y forma. Un ejemplo de remodelación sería la pérdida de propiedades que se produce en los tendones durante periodos largos de inmovilidad al disminuir el número de fibras de colágeno en el tejido y desorganizarse este, dando lugar a un tejido con menor capacidad de estabilización y mayor facilidad de rotura. En el apartado 2.2 de este capítulo se tratará el proceso de regeneración del tejido tendinoso con mayor profundidad.

Curva tensión-deformación

La Figura 1.2 representa la curva tensión-deformación para un tendón sometido a tracción, la cual fue dividida en cuatro zonas diferenciadas. Estos datos provienen de estudios realizados in vitro sobre tendones aislados que han sido sometidos a elongación hasta la rotura (Butler et al., 1978).

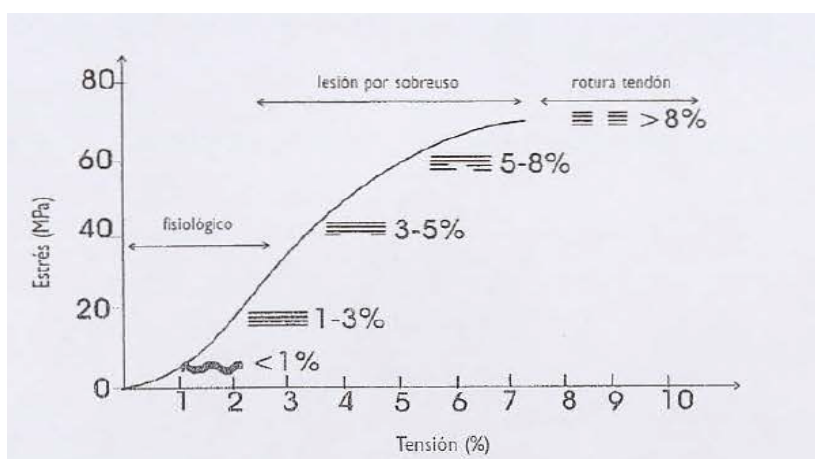


Figura 2.3: Representación de la curva tensión-deformación (Butler et al., 1978) (La Figura utiliza la notación Sudamericana para la tensión y la deformación, estrés es tensión y tensión es deformación)

- Zona 1: Representa la zona basal de la curva. Los tendones, en situación de reposo, presentan una configuración ondulada, la cual desaparece cuando el tendón es estirado un 2% de su longitud inicial por la reorientación de sus fibras. Tal y como se puede observar, en esta región de la curva, pequeñas tensiones provocan gran alargamiento, esto es debido a que esas pequeñas ondulaciones nombradas anteriormente son sencillas de deshacer ya que las fibras de colágeno comienzan a alinearse en la dirección del esfuerzo.
- Zona 2: En este segundo tramo, el tendón responde de manera lineal. Las fibras de colágeno se encuentran orientadas en la dirección del esfuerzo y se alargan elásticamente. Es pues, la deformación elástica. Al final de esta segunda fase, cuando se alcanzan deformaciones entre el 3-5% ya se aprecian microrroturas (Gotoh et al., 1998).
- Zona 3: El tercer tramo comprende el 4-8% del estiramiento, en esta región la relación entre la tensión y deformación deja de ser lineal. Comienza el deslizamiento de fibras de colágeno entre sí debido a la rotura de los entrecruzamientos, dando lugar a una deformación plástica. A pesar de ello, cabe

destacar que en esta región el tendón es capaz de trabajar de manera muy eficaz, pues es capaz de transmitir grandes tensiones al hueso y sufrir solo una pequeña deformación. En esta fase la curva alcanza su máximo de tensión y a partir del 6 % aproximadamente, comienza a decrecer (Regan et al., 1992).

- Zona 4: Corresponde a valores elevados de deformación superiores al 8 %, en esta etapa tienen lugar roturas macroscópicas del tejido y ante pequeñas variaciones de carga se producen deformaciones importantes (Khan et al., 2000).

Por último, cabe destacar que el rango fisiológico en el cual el tejido tendinoso trabaja con normalidad se encuentra entre el 0 y el 4 % de deformación, tal y como se puede apreciar en la figura anterior. Deformaciones superiores conllevan a una lesión o incluso la rotura del tendón.

2.2. Regeneración del tejido tendinoso

Los tendones son capaces de soportar cargas de tracción particularmente altas, a pesar de ello pueden deteriorarse como consecuencia de cargas repetitivas, lo cual puede conducir a la ruptura. También pueden sufrir daños directos causados por laceraciones accidentales y además tienen el potencial de verse afectados por enfermedades como la osteoartritis. Clínicamente, los trastornos de los tendones se denominan comúnmente “tendinopatias” (Rees et al., 2006). El tendón más perjudicado es el de Aquiles, en el que la mayoría de tendinopatias que causan la degeneración del tejido, son resultado de una sobrecarga excesiva y repetitiva (Kader et al., 2002).

Tradicionalmente se considera que la curación y reparación del tendón se produce a través de dos modelos de curación. El primero de ellos, el modelo intrínseco, produce la obliteración del tendón y su vaina tendinosa. La curación del defecto supone una fase exudativa y una formativa, que, en conjunto, son muy similares a las asociadas a la cicatrización de heridas (Gigante et al., 1996).

En el caso extrínseco, la curación se genera mediante la quimiotaxis de los fibroblastos especializados en la deficiencia desde los extremos de la vaina del tendón (Wang, 1998). El proceso se puede dividir en tres fases: inflamación, reparación y organización o remodelación. En la fase inflamatoria, que tiene lugar de tres a siete días después de la lesión, las células migran desde el tejido peritendinoso extrínseco, como la vaina tendinosa, el periostio, el tejido subcutáneo y los fascículos, así como desde el

epitendón y el endotendón (Reddy et al., 1999). El resultado de este proceso supone un rápido llenado del defecto con tejido de granulación, restos de tejido y hematoma, con el fin de que sirva como matriz provisional durante el proceso de curación. Los fibroblastos migratorios siguen desempeñando un papel fagocítico y se encuentran dispuestos de forma radial en relación con la dirección de las fibras del tendón, mientras que la fibrina proporciona estabilidad biomecánica (Maffulli and Benazzo, 2000).

Los fibroblastos migrados comienzan a sintetizar colágeno alrededor del día 5, dando origen a la fase de reparación. A lo largo de este periodo, que aproximadamente dura 5 semanas, el colágeno se sintetiza ininterrumpidamente y los tenocitos se convierten en el principal tipo de célula presente. Los fibroblastos y tenocitos se reclutan en la región lesionada y producen colágeno tipo III, fibronectina y proteoglicanos, dando lugar a una estructura desorganizada con el fin de unir la región lesionada. Durante la cuarta semana se produce un aumento considerable de fibroblastos de origen intrínseco, principalmente del endotendón, estas células asumen el papel principal en el proceso de curación y sintetizan y reabsorben colágeno. El proceso de curación prosigue y las fibras de colágeno se orientan cada vez más a lo largo de la dirección de la fuerza a través del tendón. Durante esta etapa, la proporción de colágeno de tipo I aumenta frente al colágeno tipo III, esto es debido a que el colágeno tipo I es mecánicamente superior y así alterando ligeramente la proporción inicial de estas fibras se aumenta la resistencia de la reparación (Parry et al., 1978).

La firmeza propia del tejido esta inducida por el uso fisiológico del tendón, que tiene lugar durante la etapa final de remodelación. En esta fase, las fibras de colágeno se alinean cada vez más en la dirección principal del tendón, sumado a la unión cruzada entre las fibrillas dan como resultado un aumento de la resistencia del tendón. Sin embargo, el tejido desarrollado es biológicamente inferior al que reemplaza ya que nunca se logra la regeneración completa del tendón. Este resultado es una consecuencia de la composición del nuevo tejido, que permanece hiper celular, lo cual altera el diámetro de las fibrillas de colágeno, propiciando fibrillas más delgadas que dan lugar a una reducción considerable de la resistencia biomecánica del tendón (Maffulli et al., 2002), figura 2.4.

Por último, cabe destacar que las tendinopatias que afectan al tendón de Aquiles causan una disminución en la proporción del colágeno de tipo I frente a un aumento significativo del colágeno de tipo III (Maffulli et al., 2000), esto se traduce en una reducción considerable de la resistencia a tracción del nuevo tejido ya que posee menos cruces reticulares en comparación con el colágeno tipo I (Jozsa et al., 1990).

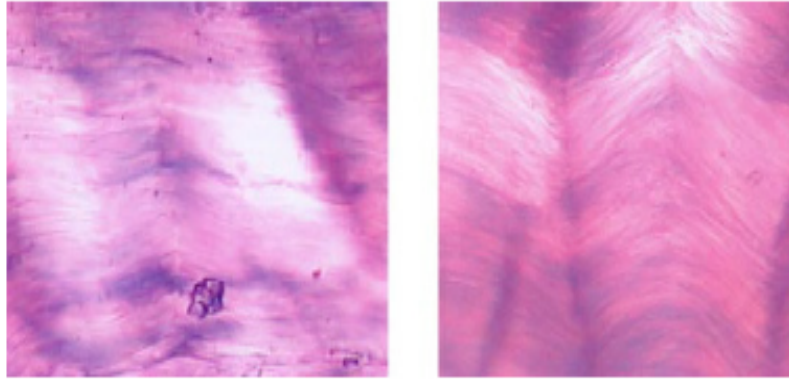


Figura 2.4: Remodelación de un tendón. Izquierda fibras de colágeno y tejido desorganizado, derecha fibras después de la remodelación (Calvo, 2014)

2.3. Formulación del modelo

2.3.1. Modelado del Tejido sano

En este apartado vamos a explicar la formulación matemática que describe el comportamiento mecánico del tendón. En primer lugar, se va mostrar la formulación que reproduce la composición de un tendón sano y que fundamenta su comportamiento mecánico. Este modelo es capaz de reproducir la respuesta pasiva del tejido tendinoso y está basado en la definición de una función de energía de deformación que determina el comportamiento hiperelástico anisótropo del tejido:

$$\Psi = \Psi(\mathbf{C}, \mathbf{N}). \quad (2.1)$$

Donde \mathbf{C} es el tensor de deformación de Cauchy-Green por la derecha y \mathbf{N} es un tensor que define la anisotropía del tejido. Tal y como se ha nombrado, el tejido tendinoso se comporta como un material hiperelástico anisótropo, también conocido por el nombre de transversalmente isótropo, en otras palabras, se trata de un material en el que sus propiedades varían según la dirección en las que son examinadas. Esto se debe a su composición formada por fibras de colágeno, caracterizadas por su orientación, embebidas en una matriz. A causa de dicha configuración el material adquiere un comportamiento fuertemente no lineal ya que tiene gran dependencia de la orientación de las fibras y según se encuentran dispuestas su comportamiento varía considerablemente. Entonces, para el caso de un tendón las propiedades mecánicas serán muy superiores en la dirección de orientación de las fibras, mientras que para el

plano transversal serán muy diferentes, por ejemplo, en la curva tensión-deformación, para un mismo nivel de deformación, la tensión sera muy superior en el primer caso y además será más acentuada para grandes deformaciones. Esta caracterización del material le suma complejidad a la hora de definir la orientación de las fibras, que más adelante se mostrará.

La función (2.1) depende de las variables de estado, \mathbf{F} (gradiente de deformación) por medio de $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}$ y del tensor estructural $\mathbf{N} = \mathbf{n}_0 \otimes \mathbf{n}_0$, que define la anisotropía del tendón debida a la dirección preferencial de las fibras de colágeno. La función de energía de deformación se puede descomponer en dos partes, la primera de ellas define la energía cuando se produce cambio de volumen y la otra cuando se conserva el mismo, esta ultima recibe el nombre de desviadora; este tratamiento permite gestionar computacionalmente la restricción de cuasi-incomprensibilidad. Por esta razón, la función energía de deformación total Ψ puede expresarse como:

$$\Psi = \Psi_{vol}(J) + \bar{\Psi}_{iso}(\bar{\mathbf{C}}, \mathbf{N}) \quad (2.2)$$

Para un tratamiento numérico más eficiente, la Eq. (2.2) se puede expresar en función de los invariantes de los diferentes tensores y formularse como:

$$\Psi = \Psi_{vol}(J) + \bar{\Psi}_{iso}(\bar{I}_1, \bar{I}_2, \bar{I}_4) \quad (2.3)$$

donde:

$$\bar{I}_1 = tr \bar{\mathbf{C}}, \quad \bar{I}_2 = \frac{1}{2}((tr \bar{\mathbf{C}})^2 - tr \bar{\mathbf{C}}^2), \quad (2.4)$$

y el pseudo-invariante asociado a la dirección de fibras:

$$\bar{I}_4 = \mathbf{n}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}} \mathbf{n}_0 = \bar{\lambda}^2, \quad (2.5)$$

Para conseguir simular este tipo de material en COMSOL, se ha implementado el modelo de Holzapfel (Holzapfel et al., 2000) mediante una función de energía de deformación definida por el usuario. En este modelo, la respuesta mecánica se encuentra en un rango altamente no lineal, lo que da como resultado grandes deformaciones elásticas y se describe matemáticamente dentro de la teoría de la hiperelasticidad.

Como paso previo, se va a mostrar cómo se ha utilizado el interfaz de coordenadas curvilíneas para trazar la configuración de las familias de fibras. Con la interfaz de coordenadas curvilíneas, se puede crear un campo vectorial \mathbf{v} y un sistema de vector base (con vectores base \mathbf{e}_1 , \mathbf{e}_2 y \mathbf{e}_3) que pueden ser utilizados por otras físicas, por ejemplo, corrientes externas o como en este caso para propiedades de material anisotrópico de un haz de fibras. COMSOL dispone de diferentes métodos para calcular el campo vectorial para las coordenadas curvilíneas:

- **Método de difusión:** resuelve la ecuación de Laplace $\Delta \mathbf{u}=0$ y calcula el campo vectorial como $-\nabla \mathbf{u}$.

Este método es un “método de potencial” escalar que da como resultado un campo vectorial incompresible y es útil para geometrías suaves pero que conducen a concentraciones en esquinas afiladas.

- **Método adaptativo:** adapta el campo vectorial calculado para mantener una densidad de línea constante en la sección transversal.
- **Método de elasticidad:** calcula el campo vectorial de la solución con el valor propio más cercano a cero para el siguiente problema de valor propio:

$$-\nabla(s(\Delta \mathbf{u})\mathbf{I} + (\Delta \mathbf{u} + (\Delta \mathbf{u})^\tau)) = \lambda \mathbf{u}$$

- **Método de flujo:** resuelve la siguiente ecuación para u y p , y usa u como campo vectorial:

$$\begin{cases} \nabla[-p\mathbf{I} + (\Delta \mathbf{u} + (\Delta \mathbf{u})^\tau)] = 0 \\ \Delta \mathbf{u} = 0 \end{cases}$$

Este enfoque es equivalente a calcular el flujo de un fluido incompresible, es decir, flujo progresivo o flujo de Stokes. El método de flujo es útil para geometrías con secciones transversales no constantes.

- **Definido por el usuario:** campo vectorial definido por el usuario.

En nuestro caso se ha optado por realizar el sistema de coordenadas curvilíneas de manera definida por el usuario, ya que se trata de una geometría sencilla y con una sección constante. Entonces el campo vectorial, \mathbf{u} , que define las fibras sanas se ha construido con las componentes a_{01} , a_{02} , a_{03} en las direcciones X, Y, Z respectivamente:

$$\mathbf{u}_{sanas} = \begin{pmatrix} a01 \\ a02 \\ a03 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} \quad (2.6)$$

Como se puede observar en la ecuación (2.6) únicamente existe componente en Z, ya que es la dirección en la que trabaja el tendón a tracción y por tanto la dirección de tensión principal máxima. Se trata de una orientación como era de esperar condicionada por la anisotropía del tejido, que como ya se ha comentado anteriormente las fibras sanas presentan una alta alineación con la dirección del esfuerzo principal dotando al tendón de sus propiedades mecánicas tan características.

Una vez definidas las fibras se va proceder a explicar como se ha implementado la función de energía de deformación en COMSOL.

El segundo termino de la ecuación (2.3) corresponde a la densidad de energía isocórica, en COMSOL se ha definido como una función con la siguiente forma:

$$W_{iso} = W_1 + W_4 \quad (2.7)$$

El primer término de la ecuación anterior describe el comportamiento mecánico de la sustancia fundamental elástica, la función isotrópica W_1 depende de un parámetro del material, c_1 , que corresponde a la rigidez de la matriz, y del primer invariante isocórico $\bar{I}_1(\bar{\mathbf{C}})$. Definido de la misma manera que para un material de tipo Neo-Hookeano.

$$W_1 = \frac{1}{2}(\bar{I}_1(\bar{\mathbf{C}}) - 3) \quad (2.8)$$

En el software el invariante $I_1(\bar{\mathbf{C}})$ está definido por la variable *solid.I1CIel*, por lo que la ecuación (2.8) se ha escrito como:

$$W_1 = c_1/2 * (solid.I1CIel - 3)$$

El segundo término de la ecuación 2.7 describe la contribución mecánica de la red de fibras de colágeno (Holzapfel et al., 2000):

$$W_4 = \frac{\kappa_1}{2\kappa_2}(e^{\kappa_2(I_4-1)^2} - 1) \quad (2.9)$$

Los parámetros κ_1 y κ_2 de la ecuación (2.9) están relacionados con el comportamiento anisótropo de las fibras mientras que la deformación de estas queda definida por el pseudo-invariante \bar{I}_4 .

Partiendo de la ecuación (2.6) la familia de fibras se ha definido por un campo vectorial $\mathbf{u}_{sanas}(a01, a02, a03)$ en la dirección no deformada. Las fibras se deforman bajo la acción del gradiente de deformación isocórica de modo que $\bar{\mathbf{F}} \cdot \mathbf{a0i}$ es la configuración de la fibra deformada. De acuerdo con la ecuación 2.5 el pseudo-invariante \bar{I}_4 queda definido por el cuadrado de los tramos de fibra deformada, por lo que se va reescribir como:

$$\bar{I}_4 = \lambda^2 = (\bar{\mathbf{F}} \cdot a0i)(\bar{\mathbf{F}} \cdot a0i) = a0i\bar{\mathbf{C}}a0i \quad (2.10)$$

En COMSOL el invariante asociado a la primera familia de fibras se ha denominado I4CIel y conforme a la ecuación anterior se ha calculado como:

$$\begin{aligned} & \text{solid.CIel11} * a01^2 + 2 * a01 * \text{solid.CIel12} * a02 + \\ & a01 * \text{solid.CIel13} * a03 + \text{solid.CIel22} * a02^2 + \\ & 2 * a02 * \text{solid.CIel23} * a03 + \text{solid.CIel33} * a03^2 \end{aligned}$$

Con la definición del pseudo-invariante en el programa, el siguiente paso ha sido reescribir la ecuación 2.9:

$$W_4 = k1 / (2 * k2) * (\exp(k2 * (I4CIel - 1)^2) - 1) * (I4CIel > 1)$$

El factor $(I4CIel > 1)$, evalúa a cero si el estiramiento de las fibras es menor que uno, esto significa que las fibras solo contribuyen a la tracción.

Por ultimo, para obtener en el programa el material hiperelástico que reproduce la composición de un tendón sano se ha de incluir el primer término de la ecuación (2.3) y la densidad del material. Debido a la alta composición de agua en el tejido, la densidad sera la de esta y el término correspondiente al cambio de volumen se ha programado de la siguiente forma:

$$W_{svol} = \frac{1}{2} k (J - 1)^2 \quad (2.11)$$

En COMSOL quedará:

$$W_{svol} = 1/2 * kappa * (solid.Jel - 1)^2$$

2.3.2. Modelado del Tejido dañado

A continuación vamos a exponer la formulación matemática que describe el tejido tendinoso dañado. Es de gran importancia modelar el comportamiento mecánico del tejido que ha sido afectado ya que como se ha explicado en apartados anteriores de este trabajo, las propiedades mecánicas de la zona afectada se ven sumamente deterioradas.

De igual manera que para el tejido sano, este modelo es capaz de reproducir la respuesta pasiva del tejido y está basado en la definición de una función de energía de deformación que determina el comportamiento hiperelástico anisótropo del tejido:

$$\Psi_{damaged} = \Psi(\mathbf{C}, \mathbf{N}). \quad (2.12)$$

Si la ecuación 2.12 la descomponemos en dos partes como ocurre con la ecuación 2.2 y además la expresamos en función de los invariantes de los diferentes tensores, para el tejido dañado, la energía de deformación se puede expresar como:

$$\Psi_{damaged} = \Psi_{vol}(J) + \bar{\Psi}_{iso}(\bar{I}_1, \bar{I}_2, \bar{I}_{4Damaged}) \quad (2.13)$$

Donde los invariantes 1 y 2 no cambian:

$$\bar{I}_1 = tr\bar{\mathbf{C}}, \quad \bar{I}_2 = \frac{1}{2}((tr\bar{\mathbf{C}})^2 - tr\bar{\mathbf{C}}^2), \quad (2.14)$$

y el pseudo-invariante asociado a la dirección de fibras se ve alterado por la distribución aleatoria de la nueva familia de fibras que constituyen el tejido dañado:

$$\bar{I}_{4Damaged} = \mathbf{n}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}} \mathbf{n}_0 = \bar{\lambda}^2, \quad (2.15)$$

Como se puede observar en la ecuación 2.13 el principal cambio entre la función que describe el comportamiento del tejido sano y del tejido dañado es el pseudo-invariante

asociado a la dirección de las fibras. En el apartado correspondiente a la regeneración del tejido se trata de manera más extensa los fenómenos que tienen lugar en un tendón tras producirse una afección, a modo de resumen, podría decirse que se produce una especie de callo donde las fibras de colágeno se encuentran dispuestas de manera desordenada con propiedades mecánicas inferiores y para nada alineadas en la dirección del esfuerzo.

Para representar esa distribución desordenada de las fibras se construido en COMSOL un segundo sistema de coordenadas curvilíneas. El primer paso para formular dicha distribución ha sido crear una serie de funciones aleatorias con el nombre rn1, rn2 y rn3 con tres argumentos (X,Y,Z) y una distribución uniforme. De igual manera que en el caso del tejido sano se ha elegido un interfaz definido por el usuario quedando el campo vectorial que define la familia de fibras dañadas de la siguiente forma:

$$\mathbf{u}_{dañadas} = \begin{pmatrix} ad01 \\ ad02 \\ ad03 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} rn1(XYZ) \\ rn2(XYZ) \\ rn3(XYZ) \end{pmatrix} \quad (2.16)$$

En la implementación de este modelo en el programa se han seguido los mismos pasos y se han definido las mismas funciones que para el caso del tejido sano, pero modificando los términos afectados por la nueva dirección de las fibras y sus propiedades, es decir $W_{4Damaged}$, $\bar{I}_{4Damaged}$ y $\kappa_{1Damaged}$. Entonces, la densidad de energía isocórica queda expresada como:

$$W_{iso} = W_1 + W_{4Damaged} \quad (2.17)$$

donde:

$$W_{4Damaged} = \frac{\kappa_{1Damaged}}{2\kappa_2} (e^{\kappa_2(I_{4Damaged}-1)^2} - 1) \quad (2.18)$$

En la ecuación 2.18 se puede apreciar como además del pseudo-invariante, el parámetro κ_1 ha sido sustituido por $\kappa_{1Damaged}$. Físicamente $\kappa_1 \gg \kappa_{1Damaged}$, esto es debido a que las propiedades mecánicas de la zona dañada son inferiores y de esta manera queda definido. Por otro lado, cabe destacar que el pseudo-invariante del tejido dañado solo esta definido por el campo vectorial que aparece en la ecuación 2.16 en el momento inicial, el motivo de esto, es que la posición de las fibras dañadas se actualizará conforme avance el proceso de re-orientación (explicado en el siguiente apartado), por lo que en COMSOL, por tanto, se ha reescrito de igual manera que para el tejido

sano, pero con la nueva familia de fibras denominada *ad0i* (Ver código ANEXO A.2 y ANEXO A.3).

2.3.3. Modelado de la regeneración del tendón: re-orientación de las fibras de colágeno

En esta sección vamos a describir la formulación matemática que detalla el proceso de re-orientación de las fibras de colágeno que tiene lugar en la mecanorregulación (relación entre los estímulos mecánicos y la respuesta celular) durante la cicatrización del tendón. Con el objetivo de más adelante mostrar un enfoque de modelado computacional con elementos finitos que permita reproducir la curación del tendón y la evolución espacio-temporal del contenido y orientación del colágeno, además de obtener un marco numérico 3D que permita investigar dichos procesos mecanorreguladores.

Tal y como se ha explicado en la formulación correspondiente al tejido dañado, inicialmente se ha asumido que la orientación de las fibrillas de colágeno en el callo de cicatrización es totalmente aleatoria. Luego, se ha permitido que las fibras se re-orienten gradualmente hacia la dirección de tensión principal máxima local mediante estímulos externos de acuerdo a la siguiente función (Wilson et al., 2006):

$$\mathbf{e}_{f,new} = \exp(\kappa\alpha\mathbf{R})\mathbf{e}_{f,0} \quad (2.19)$$

Donde α es el ángulo entre la dirección actual de las fibrillas ($\mathbf{e}_{f,0}$) y la dirección de tensión principal máxima, κ es el parámetro de velocidad, es decir, la tasa de re-orientación del modelo, la nueva orientación es ($\mathbf{e}_{f,new}$) y \mathbf{R} recibe el nombre de matriz de rotación que gira la fibra dañada hacia la dirección de tensión principal máxima.

En la figura 2.5 se puede apreciar en que consiste la ecuación 2.19 y como las fibras de colágeno se re-orientan gradualmente bajo estímulos externos ($\mathbf{e}_{f,0} \rightarrow \mathbf{e}_{f,new}$) hacia la dirección de tensión principal máxima (\mathbf{e}_p). Para representar los estímulos externos se ha implementado un desplazamiento periódico Uz_t en la cara superior del tendón. En COMSOL se ha introducido de la siguiente forma:

$$Uz_t = Uz \cdot wv_1(t) \quad (2.20)$$

donde Uz es el valor del desplazamiento máximo impuesto y $wv_1(t)$ es una función triangular propia del programa, con una amplitud unidad y continuidad hasta la segunda derivada.

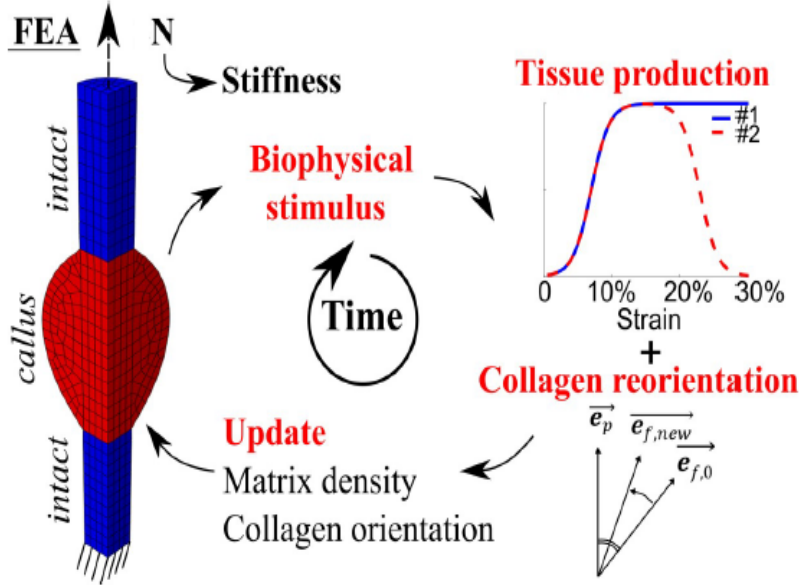


Figura 2.5: Descripción esquemática del proceso de re-orientación de las fibras por estímulos mecánicos externos (Notermans et al., 2021b)

Previamente a la implementación en COMSOL se realizaron pruebas con Matlab (Matlab R2021b), donde se analizó el proceso iterativo con el objetivo de comprender mejor este fenómeno y cómo funcionaba la formulación. El código correspondiente se puede ver en el ANEXO B.

A continuación se explica cómo funciona el proceso iterativo que determina la re-orientación de las fibras:

- En primer lugar se calcula el ángulo α , que forman la dirección inicial de la fibra dañada y la dirección de la tensión principal máxima.
- Mediante un producto vectorial entre las dos direcciones y tras normalizar la dirección resultante se obtiene el vector unitario perpendicular al plano que forman ambas direcciones mencionadas.

$$\mathbf{u}_{\text{normal}} = \begin{pmatrix} U1n \\ U2n \\ U3n \end{pmatrix} \quad (2.21)$$

- En tercer lugar, a través de las componentes del vector obtenido anteriormente se calcula la matriz \mathbf{K} con la expresión de Rodrigues (Notermans et al., 2021b):

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} 0 & -U3n & U2n \\ U3n & 0 & -U1n \\ -U2n & U1n & 0 \end{pmatrix} \quad (2.22)$$

- Después, se calcula la matriz de rotación de las fibras, teniendo en cuenta el parámetro κ (tasa de re-orientación), el cual en COMSOL ha sido definido como una función rampa con el valor de la pendiente, el ángulo α y la matriz descrita en la ecuación 2.22, a través de la siguiente expresión:

$$\mathbf{R} = I(3) + \text{sen}(\kappa \cdot \alpha)\mathbf{K} + (1 - \text{cos}(\kappa \cdot \alpha))\mathbf{K}^2 \quad (2.23)$$

Donde $I(3)$ corresponde con la matriz identidad de grado 3:

$$I(3) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

- Por último, se calcula la nueva posición de la fibra tras la rotación, multiplicando el resultado de la ecuación 2.23 por la dirección inicial de la fibra dañada:

$$\mathbf{e}_{f,new} = \frac{\mathbf{R} \cdot \mathbf{e}_{f,0}}{\text{norm}(\mathbf{R} \cdot \mathbf{e}_{f,0})} \quad (2.24)$$

La ecuación anterior corresponde con la formulación inicial, para observar la evolución temporal, la variable se actualiza con la nueva posición de la fibra tras cada iteración (ver ANEXO B).

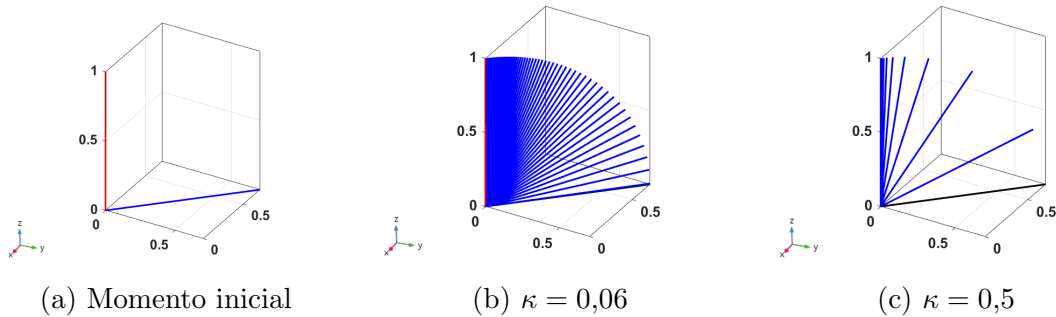


Figura 2.6: Formulación re-orientación de las fibras Matlab

La figura 2.6 reproduce de forma visual el proceso que se ha descrito anteriormente. Para este ejemplo, en un momento inicial la fibra dañada (línea azul) se encuentra en la dirección $(\frac{\sqrt{2}}{2} \frac{\sqrt{2}}{2} 0)$ mientras que la dirección de tensión principal máxima es la $(0 0 1)$ (línea roja). En las dos imágenes restantes se puede apreciar cual ha sido la posición

de la fibra dañada tras cada iteración. Cabe destacar como afecta al proceso la tasa de re-orientación, para valores elevados de κ la rotación de la fibra se produce en un número menor de iteraciones.

Capítulo 3

Simulación computacional

En este capítulo se van a exponer los diferentes resultados obtenidos de las simulaciones realizadas con el programa COMSOL.

Las simulaciones se han desarrollado a través de diferentes geometrías y configuraciones. En primer lugar, se ha simulado en una geometría ideal un modelo de tendón sano, después partiendo de ese modelo se ha construido otro en el que se ha introducido una región dañada. Por último, se ha realizado la simulación de un tendón dañado con una geometría real, extraída de literatura especializada.

En la Tabla 3.1 se muestran los parámetros utilizados para describir el comportamiento mecánico del tejido y la regeneración del tendón, estos han sido extraídos de la literatura especializada:

Parámetro	Unidad	Valor	Descripción
U_z	mm	10	Desplazamiento cara superior
ρ	kg/m ³	1000	Densidad del agua
k	Pa	$1 \cdot 10^9$	Módulo de compresibilidad del tendón
c_1	kPa	10	Rigidez de la matriz
κ_1	kPa	1	Holzappel-Gasser-Ogden (HGO) parámetro
κ_2	-	0,2	Holzappel-Gasser-Ogden (HGO) parámetro
$\kappa_{1\text{Damaged}}$	Pa	10	Parámetro k_1 tejido dañado
κ	-	0,1	Tasa de re-orientación

Tabla 3.1: Parámetros utilizados en el modelado del tejido tendinoso para geometrías idealizadas

3.1. Simulación geometrías idealizadas

En este apartado se van mostrar los resultados obtenidos para una geometría idealizada. El primer análisis se ha realizado con el propósito modelar el tejido tendinoso sano mediante los parámetros y ecuaciones que rigen su comportamiento mecánico, expuestos en el Capítulo 2. Después, tomando como base el modelo anterior, se ha introducido una región dañada, para posteriormente aplicarlo a una geometría más compleja y completa.

En cuanto a las dimensiones de la geometría ideal utilizada en los dos modelos que se van a mostrar a continuación, se trata de un cilindro con una longitud de 100 mm y un radio de 10 mm. Comentar que en el modelo de tejido dañado, la zona afectada se encuentra en la zona inferior y se extiende hasta una longitud de 25 mm.

3.1.1. Tejido sano

A continuación, se va analizar la geometría idealizada de un fragmento de tendón sano. Como se ha nombrado en apartados anteriores, el tejido tendinoso está caracterizado por un material hiperelástico anisótropo formado por una matriz y haces de fibras de colágeno, orientadas en la dirección principal del esfuerzo. En COMSOL se ha construido un modelo haciendo uso de la función densidad de energía de deformación que define su comportamiento pasivo.

Malla de elementos finitos

En la Figura 3.1 se puede observar la geometría con la que se ha construido el modelo, la cual consiste en un octavo de tendón con forma cilíndrica. Para conseguir esta configuración se han aplicado una serie de condiciones de contorno, en primer lugar de simetría en X e Y para las dos caras laterales y después desplazamiento nulo en la cara inferior.

En cuanto a la malla de elementos finitos se ha escogido un tamaño de elemento predeterminado normal. Esta se puede observar en la Figura 3.1.

Una vez comentado el mallado y la geometría ideal del tendón vamos a mostrar cómo es la distribución de las fibras de colágeno. En la Figura 3.2, se puede observar como el primer sistema de coordenadas curvilíneas generado en el modelo (comentado

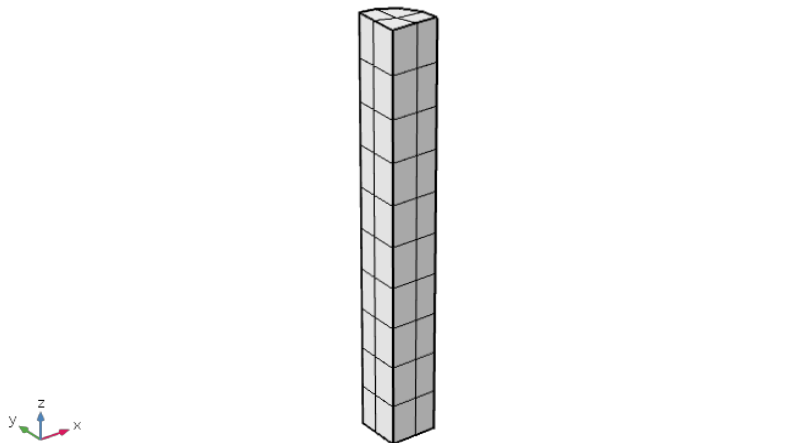


Figura 3.1: Malla de elementos finitos en la geometría idealizada del tejido sano en el capítulo 2) reproduce la familia de fibras sanas alineadas con en la dirección Z.

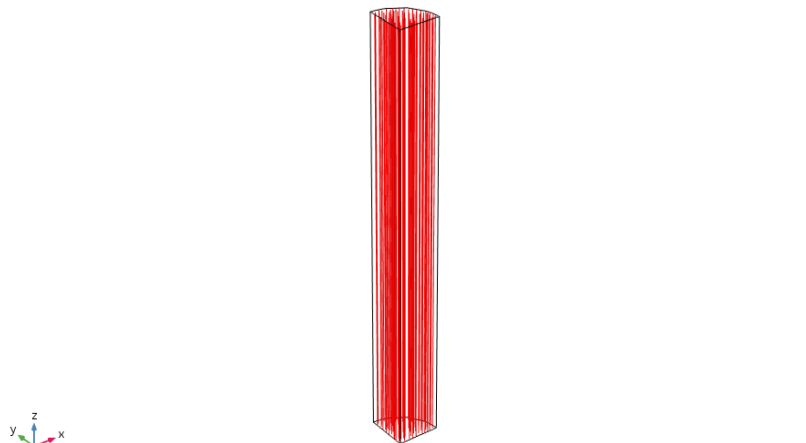


Figura 3.2: Distribución de las fibras de colágeno

Análisis de sensibilidad de los parámetros del proceso

En primer lugar, vamos a realizar un análisis de sensibilidad para conocer la influencia que tiene el tamaño de la malla sobre la fuerza de reacción en Z que aparece en el extremo inferior cuando aplicamos un desplazamiento en la cara superior.

En la Tabla 3.2 se expone el número de elementos necesarios en la malla para formar la geometría del tendón dependiendo del tamaño del elemento predeterminado de COMSOL, definido por su tamaño máximo y mínimo. Las geometrías de los diferentes mallados se encuentran en el Anexo C.1

Tamaño del elemento	Nº de elementos en la malla
Extremadamente fino	240
Extra fino	90
Normal	40
Extremadamente Grueso	10

Tabla 3.2: Número de elementos dependiendo del tamaño de la malla tendón sano

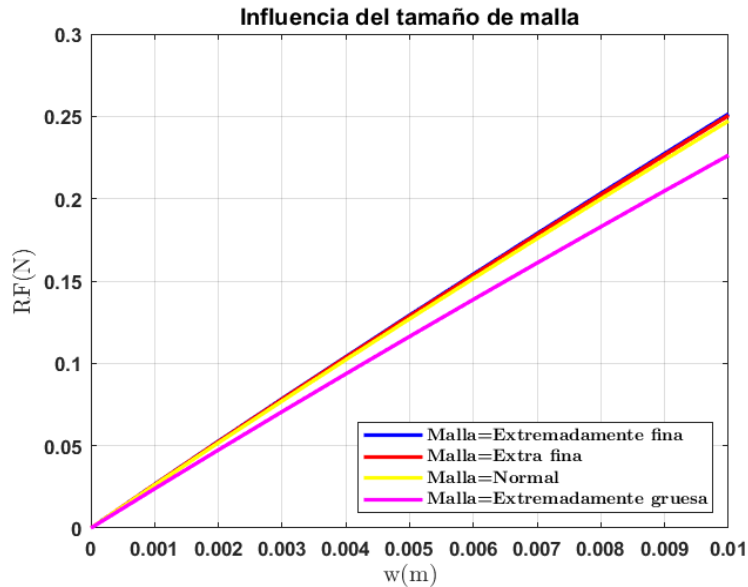


Figura 3.3: Fuerza de reacción vs desplazamiento en la dirección Z función del tamaño de malla

En la Figura 3.3 se muestran los resultados obtenidos para este análisis. Observándolos, podemos concluir que para tamaños de malla no lo suficientemente grandes la solución converge de igual manera, mientras que para tamaños grandes el valor de la solución se dispersa de manera más notable (malla extremadamente gruesa). Este resultado se debe a que las fibras se encuentran todas en la misma dirección además de encontrarse dentro de una geometría sencilla. Por tanto, se ha escogido un tamaño de malla normal, ya que apenas existe diferencia con tamaños menores y así conseguimos optimizar la relación precisión-coste computacional.

Por otro lado es interesante analizar como varía la curva tensión-alargamiento en función de los valores κ_1 y κ_2 relacionados con el comportamiento anisótropo de las fibras. En la Figura 3.4 se puede observar la influencia que tiene el parámetro κ_1 . En nuestro modelo el valor de κ_1 es de 1000 Pa, como era de esperar, si el valor aumenta se aprecia como para un mismo valor de deformación la tensión resultante que aparece es mayor, mientras que para un valor menor ocurre lo contrario.

En cuanto al análisis de sensibilidad realizado para el parámetro adimensional κ_2 ,

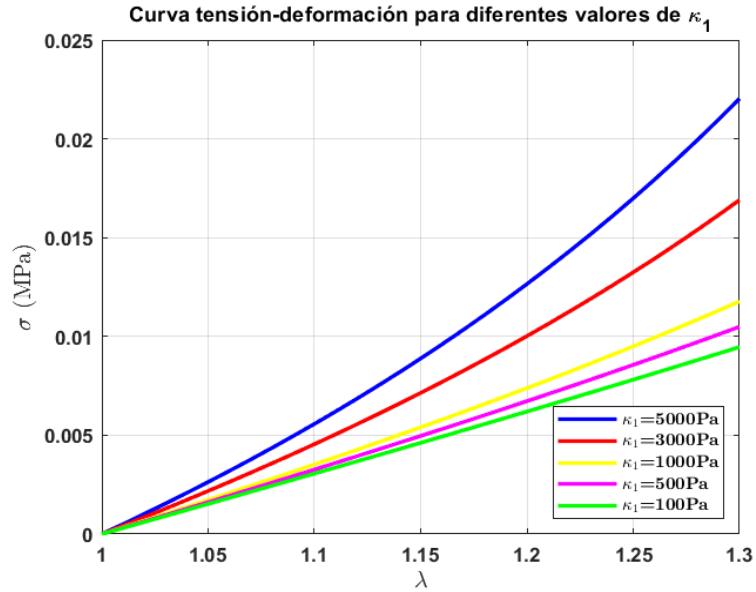


Figura 3.4: Curva tensión-deformación en función del tamaño del parámetro κ_1

en la Figura 3.5 se puede observar como para valores menores que uno el parámetro no tiene una gran influencia sobre el resultado mientras que para valores elevados la curva presenta un comportamiento más exponencial.

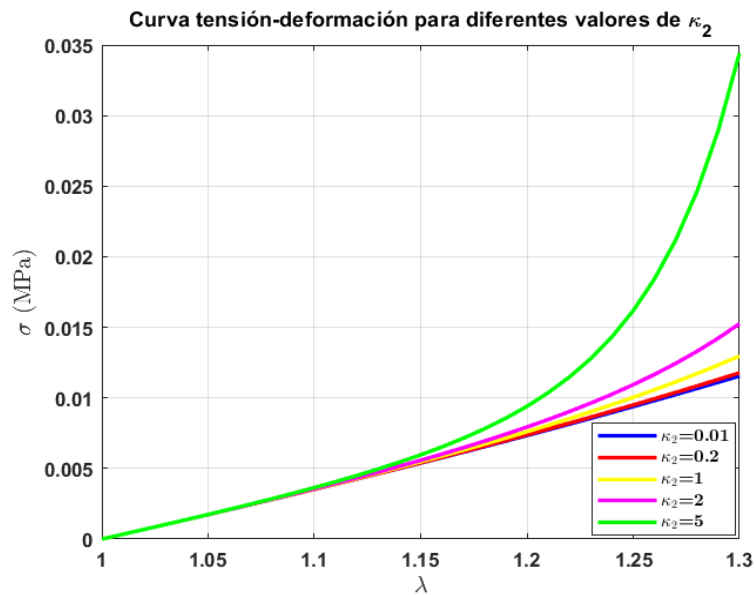


Figura 3.5: Curva tensión-deformación en función del tamaño del parámetro κ_2

Análisis de los resultados

El objetivo de esta sección es modelar el comportamiento mecánico del tejido tendinoso sano, por ello a continuación vamos a exponer diferentes resultados obtenidos.

En primer lugar, se va presentar una comparación con el primer modelo realizado en este TFG, el cual se encuentra en el Anexo D y está modelado mediante un material hiperelástico Neo-Hookeano. Este análisis se ha incluido para observar cómo afectan las fibras al modelo de tendón, ya que tal y como se ha nombrado en el capítulo correspondiente a la formulación matemática, el primer término de la función densidad de energía isocórica describe el comportamiento de la matriz y en COMSOL se ha modelado de la misma manera que el material Neo-Hookeano. En la Figura 3.6 se muestra una comparación entre nuestro modelo anisótropo y el modelo isótropo Neo-Hookeano, en ella se aprecia como nuestro material en la zona basal de la curva presenta grandes variaciones de desplazamiento con pequeñas variaciones de fuerza.

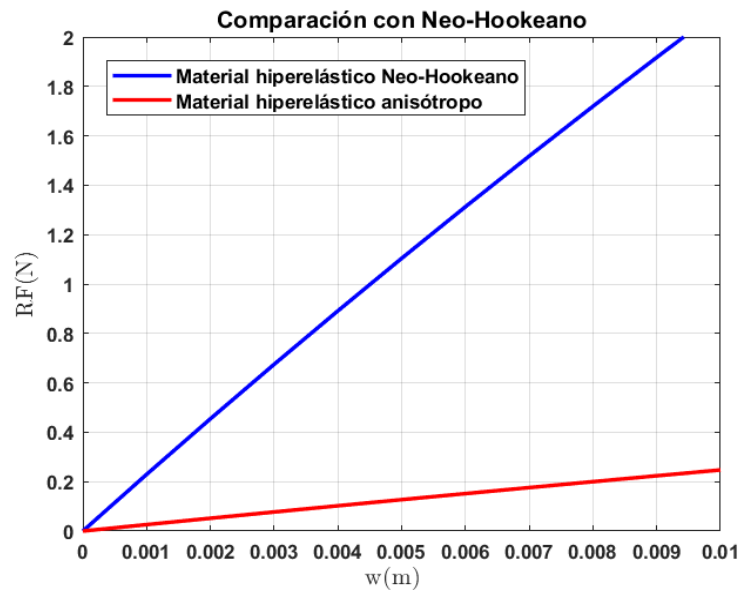


Figura 3.6: Comparación entre el modelo isótropo y anisótropo

A continuación se va mostrar una comparación entre las curvas tensión-deformación obtenidas en estudios con muestras de tendones de ratón reales y nuestro modelo de tendón sano. En la Figura 3.7 la curva correspondiente al modelo es la de color verde y presenta un comportamiento muy similar a la muestra 2, cabe destacar que las diferencias más notables que se dan para valores altos de deformación se deben que los ensayos se realizan hasta la rotura.

3.1.2. Tejido dañado

A continuación se van a mostrar los resultados obtenidos en una geometría idealizada para un octavo de tendón que ha sufrido una tendinopatía en la parte media, por lo que el modelo combina una zona de tejido sano, con una de tejido dañado.

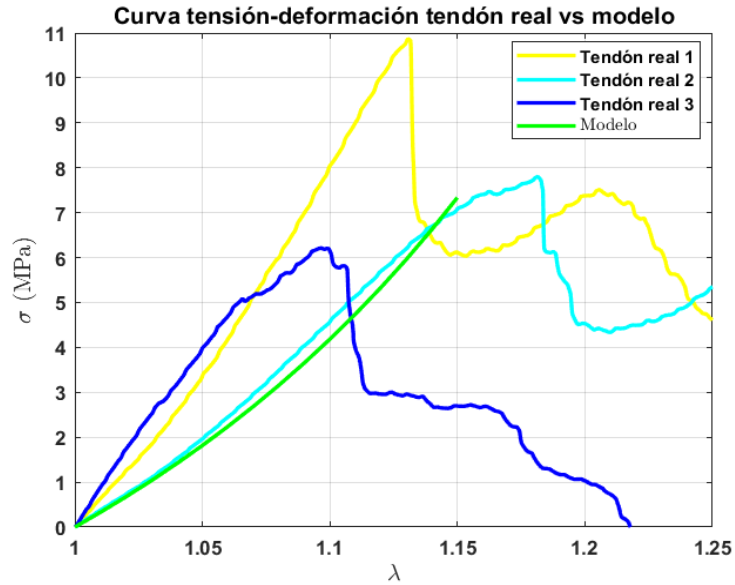


Figura 3.7: Comparación curva σ - λ de tendones reales con el modelo

En esta sección vamos a presentar una primera simulación de la regeneración del tejido, donde las fibras dañadas se re-orientan en la dirección longitudinal del tendón como consecuencia de esfuerzos externos.

La excitación del tejido tendinoso en forma de desplazamiento esta representado por Uz y una función periódica denominada “Waveform 1 ($wv1$)”. La función se ha realizado mediante una onda triangular que proporciona el programa COMSOL, de amplitud unidad y con continuidad hasta la segunda derivada. En la Figura 3.8 se puede observar como es el estímulo externo en forma de desplazamiento impuesto en la cara superior para este modelo.

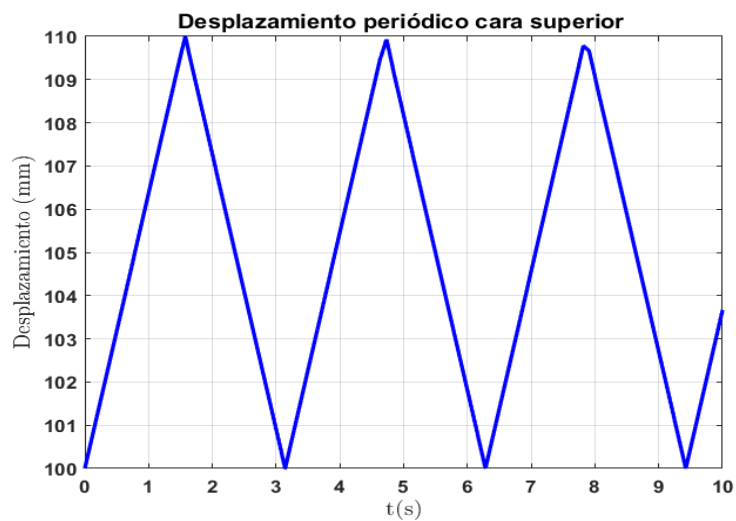


Figura 3.8: Estimulo mecánico externo $Uz_{wv1}(t)$

Malla de elementos finitos

Como se ha nombrado anteriormente se va trabajar únicamente con un octavo de tendón pero a diferencia del modelo anterior, este se divide en dos partes diferenciadas definidas una por tejido sano y otra por tejido dañado. En la Figura 3.9 se puede apreciar dicha geometría. Para poder hacer uso de esta simplificación se han impuesto condiciones de simetría en X e Y para las dos caras laterales y desplazamiento nulo en la superficie inferior (mismas condiciones que en apartados anteriores ya que se trata de la misma geometría).

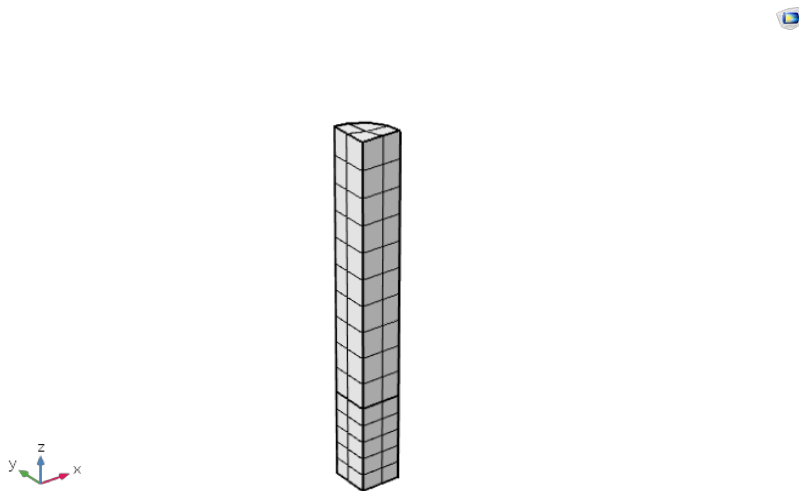


Figura 3.9: Malla de elementos finitos en la geometría idealizada con tejido dañado

Una vez mostrada la configuración del mallado, cabe destacar cual es la distribución inicial de las fibras tras sufrir un deterioro o rotura de parte del tejido. En la Figura 3.10 se puede observar dicha disposición, así como una ampliación de la zona dañada, donde se puede apreciar con más detalle como las fibras deterioradas se encuentran desordenadas y dispuestas de manera aleatoria.

Análisis de sensibilidad de los parámetros del proceso

A continuación vamos a realizar de nuevo un análisis de sensibilidad para conocer la repercusión que tiene el tamaño de los elementos de la malla en la solución fuerza de reacción frente al desplazamiento periódico impuesto en la cara superior.

En la Tabla 3.3 se muestra el tamaño del elemento predeterminado de COMSOL y el número de elementos que se necesitan para formar la malla en la geometría ideal del tendón dañado. Los diferentes mallados se pueden observar en el Anexo C.2.

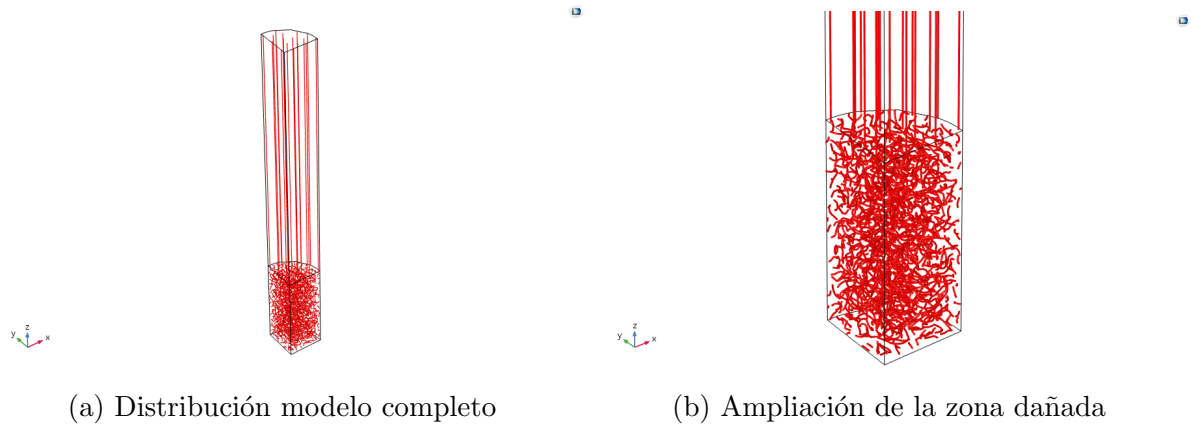


Figura 3.10: Distribución inicial de las fibras en la geometría ideal

Tamaño del elemento	Nº de elementos en la malla
Extremadamente fino	345
Extra fino	135
Normal	60
Gruesa	60
Extremadamente Grueso	60

Tabla 3.3: Número de elementos dependiendo del tamaño de la malla tendón dañado

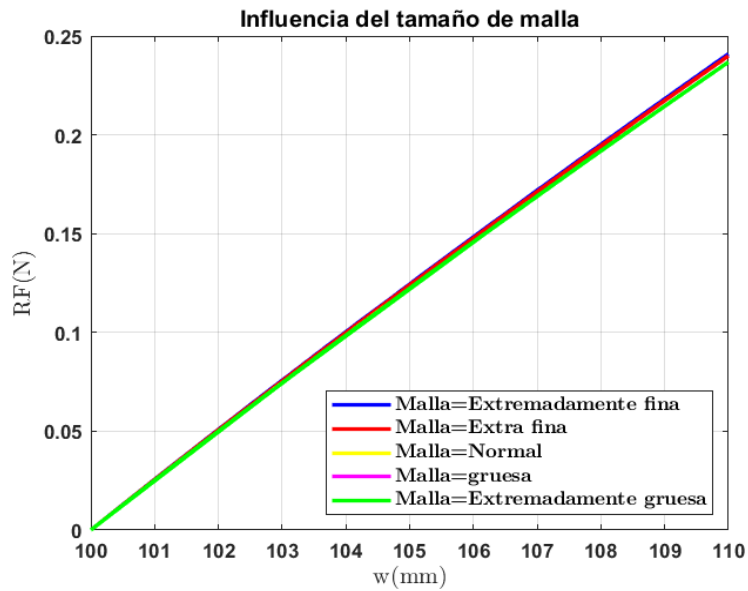


Figura 3.11: Fuerza de reacción vs desplazamiento en la dirección Z función del tamaño de malla

La Figura 3.11 recoge el análisis de sensibilidad realizado, y viendo el resultado se podría decir que en este caso el tamaño de los elementos de la malla no tiene a penas incidencia sobre la fuerza de reacción que aparece en la cara inferior al aplicar un desplazamiento en la cara opuesta.

Otro análisis interesante para este modelo, consiste en observar como afecta a la solución fuerza de reacción frente al desplazamiento en Z el hecho de variar el parámetro κ , es decir la tasa de re-orientación de las fibras dañadas. Para este análisis vamos a prescindir del desplazamiento impuesto cíclico, para ello hemos modificado la “Waveform 1 (wv1)” y lo calculamos hasta un tiempo de step 1 para evaluarlo en el punto de máximo desplazamiento. De esta manera sólo calculamos en el primer tramo ascendente. Se ha realizado de esta manera con el objetivo de acelerar la predicción del modelo, de otro modo la simulación debería durar semanas. La variación de este parámetro no tenía ninguna influencia.

Análisis de los resultados

En primer lugar vamos a exponer una comparación de la fuerza de reacción que aparece en el modelo de tendón sano frente a la que surge en el modelo dañado.

En la Figura 3.12 se puede observar el resultado de dicha comparación. Como era de esperar para valores grandes de desplazamiento la fuerza de reacción que aparece en la dirección Z en el tendón sano es mayor, esto es debido a que el tendón sano presenta una mayor rigidez por tener todas sus fibras alineadas en la dirección de tensión principal máxima.

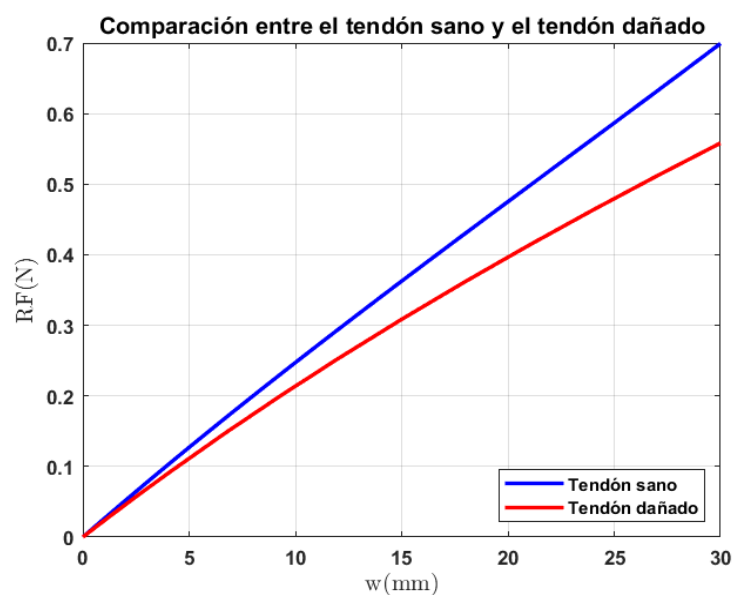


Figura 3.12: Comparación tejido sano vs tejido con daño

Regeneración del tendón

A continuación, se va presentar una secuencia de la simulación de la regeneración del tendón en este modelo para un tiempo de 10 s, una tasa de re-orientación $\kappa = 0,1$ y un máximo de desplazamiento de $Uz = 10$ mm, se corresponde con las Figuras 3.13 y 3.14.

Cabe destacar que el tiempo de simulación no se corresponde con el tiempo real en el que se regenera un tendón, que como ya se ha explicado previamente se trata de un proceso que dura semanas. En la simulación se ha buscado acelerar la realidad con el objetivo de entender el proceso. También comentar que la regeneración únicamente tiene en cuenta la re-orientación de las fibras de colágeno y no la producción nueva de este.

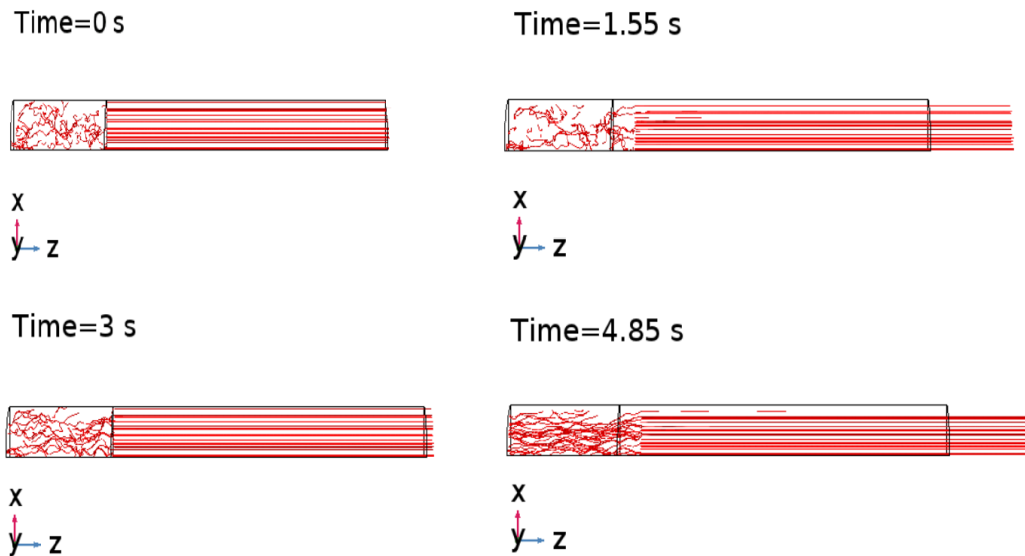


Figura 3.13: Secuencia 1: Regeneración desde $t=0s$ a $t=4.85s$

3.2. Simulación geometría con callo de cicatrización

En esta sección se van a mostrar los resultados obtenidos en el desarrollo de un modelo computacional de un tendón de Aquiles dañado con una geometría que se aproxima a la realidad. El tendón de Aquiles, también conocido como tendón calcáneo, es el tendón que conecta el músculo de la pantorrilla en la parte posterior de la pierna con el hueso del talón. Presenta una estructura fibrosa similar a un cordón redondeado y permite que el músculo de la pantorrilla mueva el pie y es esencial para caminar,

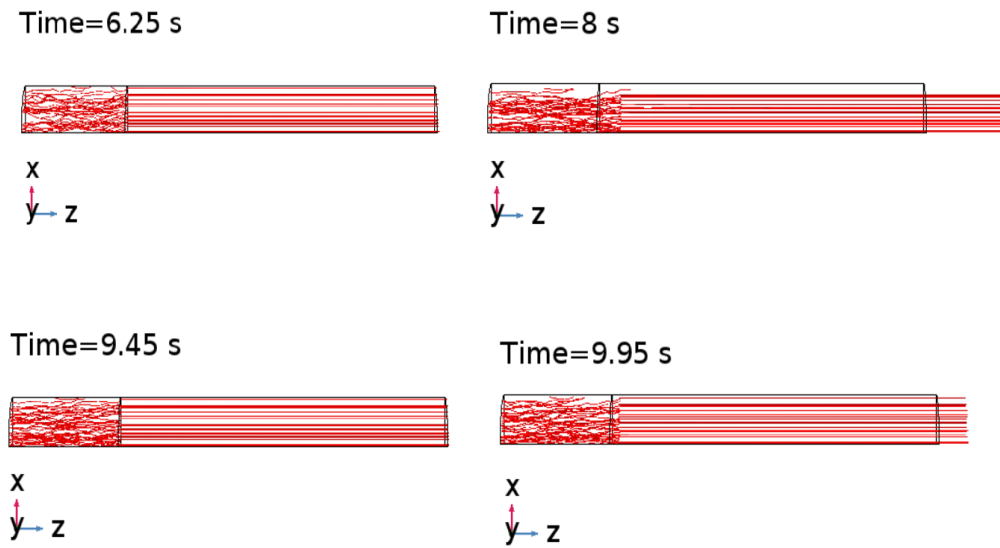


Figura 3.14: Secuencia 2: Regeneración desde $t=6.25s$ a $t=9.95s$

correr y saltar. Es el tendón más fuerte y más grande del cuerpo, lo que le permite soportar la tensión causada por el movimiento y soportar el peso del resto del cuerpo. A pesar de esta fuerza, las altas tensiones constantes que soporta y su limitado suministro de sangre significan que puede sufrir varias lesiones y afecciones.

3.2.1. Modelo de elementos finitos

La geometría del modelo para estudiar la curación del tendón de Aquiles se puede observar en la Figura 3.15. Esta basada en el promedio de 10 geometrías del tendón de Aquiles de rata en la semana 1 después de la rotura (Notermans et al., 2021a). Consta de dos geometrías intactas, muñones con colágeno alineado longitudinalmente y un callo de cicatrización abultado. Para ello se ha implementado un modelo de material hiperelástico, reforzado con fibras para modelar las contribuciones de colágeno a la mecánica general del tendón.

En cuanto a las dimensiones del modelo, el tendón presenta una longitud total de 14.75 mm, cada muñón tiene 4.65 mm la longitud y un radio de 0.9 mm, y por ultimo el callo de cicatrización tiene una longitud de 5.45 mm y un radio de 2.3 mm.

Una vez se ha mostrado la geometría, hay que analizar las condiciones de contorno que se han impuesto en este modelo. Tal y como se aprecia en la figura anterior, no se trata de un tendón integro sino que en la simulación se ha construido un cuarto de tendón y aplicando condiciones de simetría se consigue imitar un cilindro completo. En

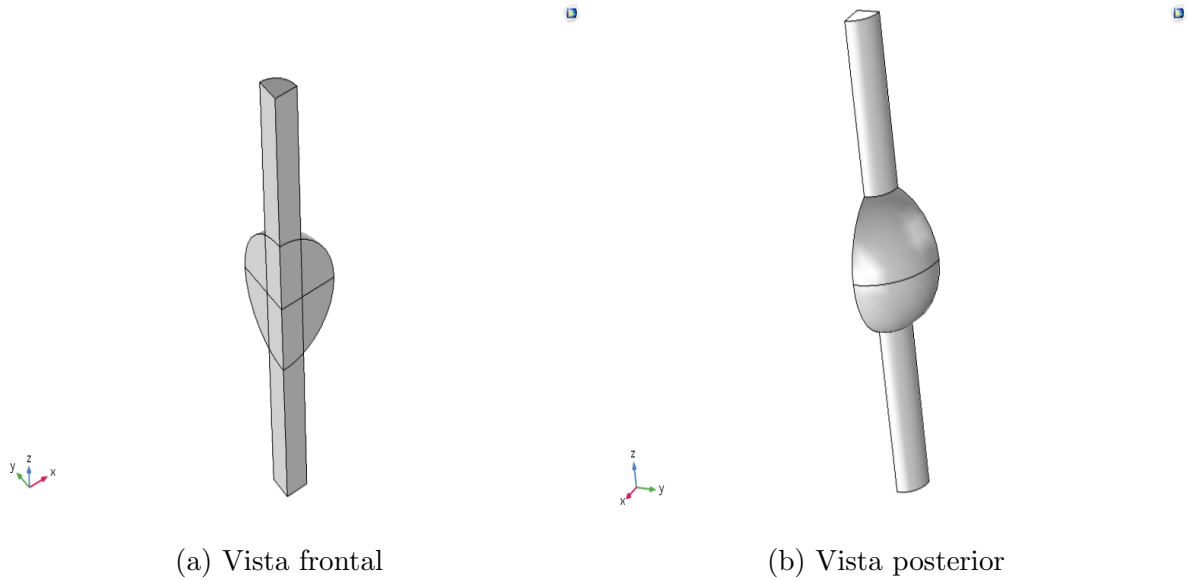


Figura 3.15: Geometría tendón de Aquiles (Notermans et al., 2021a)

primer lugar se ha impedido el desplazamiento en sus caras laterales en las direcciones correspondientes para lograr la simetría, y después se ha impuesto desplazamiento nulo en Z para la superficie inferior, permitiendo de esta manera que los nodos de la superficie superior solo puedan moverse en la dirección longitudinal.

A continuación, en la Figura 3.16, se muestra la distribución y orientación inicial de las fibras de colágeno para el modelo propuesto. En el caso de los muñones, la parte intacta, se puede apreciar como las fibras se encuentran alineadas en la dirección longitudinal del tendón. Por otro lado, se trata de una configuración en la semana 1 después de la rotura, por lo que el tejido se halla en el comienzo de la fase de reparación, donde los fibroblastos y tenocitos se reclutan en la región lesionada y producen colágeno tipo III, fibronectina y proteoglicanos, dando lugar a una estructura desorganizada con el fin de unir la región lesionada. Esto se observa con mas detalle en la Figura 3.17, en la que se ha realizado una ampliación de la zona afectada y se ve como las fibras están dispuestas de manera aleatoria en el callo de cicatrización.

Por último se va comentar la malla de elementos finitos. En esta geometría no todas las fibras se encuentran orientadas de la misma manera por lo que cabe la posibilidad de que el tamaño de los elementos influya en la solución. En la Figura 3.18, se puede observar el mallado, se trata de un mallado predeterminado con el tamaño del elemento normal según el criterio de la aplicación.

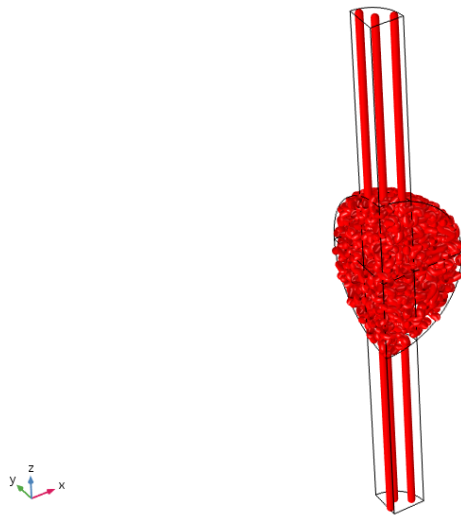


Figura 3.16: Distribución y orientación inicial de las fibras de colágeno

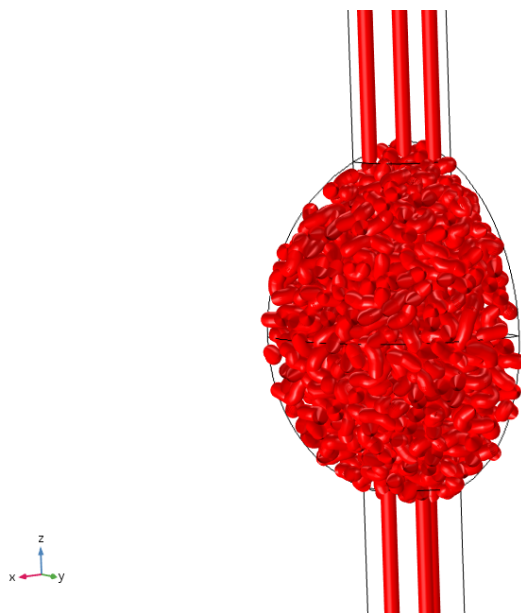


Figura 3.17: Ampliación distribución inicial de las fibras en el callo de cicatrización

Análisis de sensibilidad de parámetros del proceso

En este apartado vamos a realizar un análisis para conocer la influencia que tiene el tamaño de la malla sobre la fuerza de reacción en Z que aparece en el extremo inferior cuando aplicamos un desplazamiento en la cara superior.

En la Tabla 3.4 se muestra el número de elementos necesarios para formar la geometría del tendón dependiendo del tamaño del elemento.

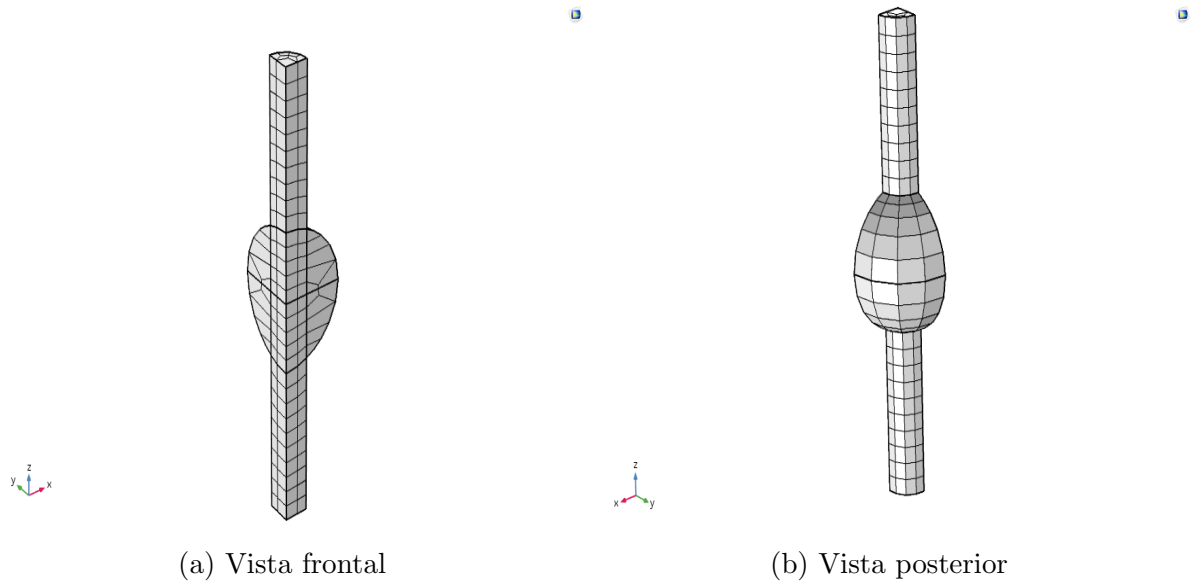


Figura 3.18: Malla de elementos finitos tendón de Aquiles

Tamaño del elemento	Nº de elementos en la malla
Extremadamente fino	1056
Extra fino	552
Normal	248
Gruesa	198
Extremadamente grueso	90

Tabla 3.4: Número de elementos dependiendo del tamaño de la malla tendón de Aquiles

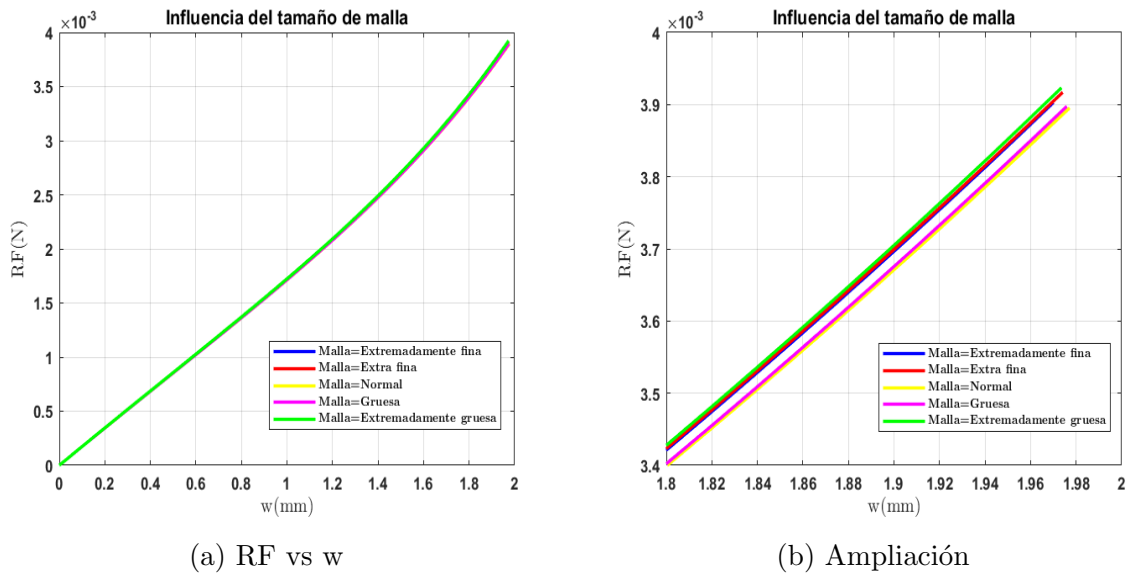


Figura 3.19: Fuerza de reacción frente al desplazamiento en Z para diferentes tamaños de malla

Observando los resultados obtenidos en la Figura 3.19, se podría decir que el tamaño de la malla no tiene una influencia destacada, ya que apenas difieren los valores del

resultado, excepto para valores grandes de desplazamiento. En la Figura 3.19b se ha realizado una ampliación para apreciar de forma más precisa si existe una dispersión en los resultados, pero se puede concluir que a pesar de observar una pequeña variación no es suficientemente elevada y por tanto no es relevante sobre el resultado.

Viendo que el tamaño de malla no tiene una influencia importante, nos vamos a fijar en otro parámetro del modelo, “orientation rate” o κ . Al igual que en el modelo con geometría ideal vamos modificar la “Waveform 1 (wv1)” y el Step 2 para evaluarlo en el punto de máximo desplazamiento

La solución obtenida se puede observar en la Figura 3.20, donde para valores muy pequeño de κ , lo cual implica una velocidad de re-orientación de las fibras muy reducida, apenas se observa una dispersión notable de los resultados. Por otro lado, se han realizado simulaciones con valores de pendiente elevados para estudiar cual era la respuesta, para desplazamientos pequeños no existe una variación apreciable, mientras que para desplazamientos más elevados, tal y como se aprecia en la Figura 3.20b el valor de ratio de orientación con valor la unidad tiene una influencia sobre el resultado algo mayor, por lo que se podría concluir que para valores altos de desplazamiento y una velocidad de re-orientación de las fibras elevadas aparecen fuerzas de reacción en la superficie inferior mayores.

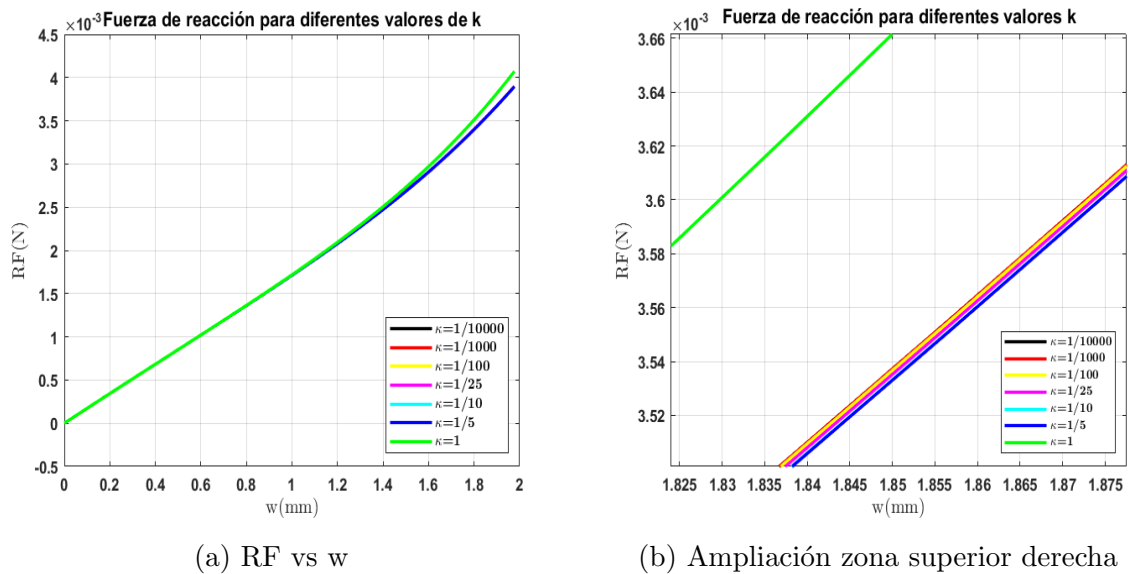


Figura 3.20: Fuerza de reacción frente al desplazamiento en Z para diferentes valores de κ (orientation rate)

3.2.2. Resultados

A continuación se van a exponer los resultados obtenidos en la simulación computacional del modelo comentado. Crear un marco numérico que permita analizar la evolución espacio-temporal de la orientación del colágeno fue el resultado principal.

Con el paso de las iteraciones y el aumento de la alineación longitudinal del colágeno, la rigidez general del tendón aumenta y, por lo tanto, los niveles de tensión para conseguir un mismo valor de alargamiento aumentan. En la Figura 3.21 se muestra dicha evolución.

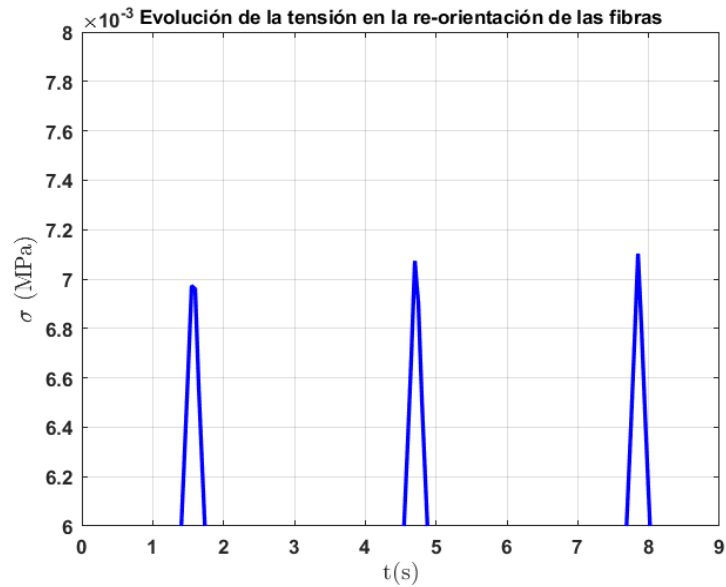


Figura 3.21: Tensión en función del tiempo

En particular, las interfaces muñón-callo y el eje longitudinal central mostraron los niveles más altos de tensión durante la simulación, Figura 3.22.

Regeneración del tejido

La simulación del proceso de re-orientación de las fibras para un tiempo de 10 s, una tasa de re-orientación $\kappa = 0,1$ y un máximo de desplazamiento de $Uz = 2$ mm, se puede apreciar en la siguiente secuencia (de la misma manera que en la geometría ideal, el tiempo de simulación no se corresponde con el tiempo real):

La Figura 3.23 corresponde al comienzo de la simulación del proceso de re-orientación de las fibras cuando el tendón se estira aproximadamente hasta el valor máximo del desplazamiento periódico impuesto en la cara superior.

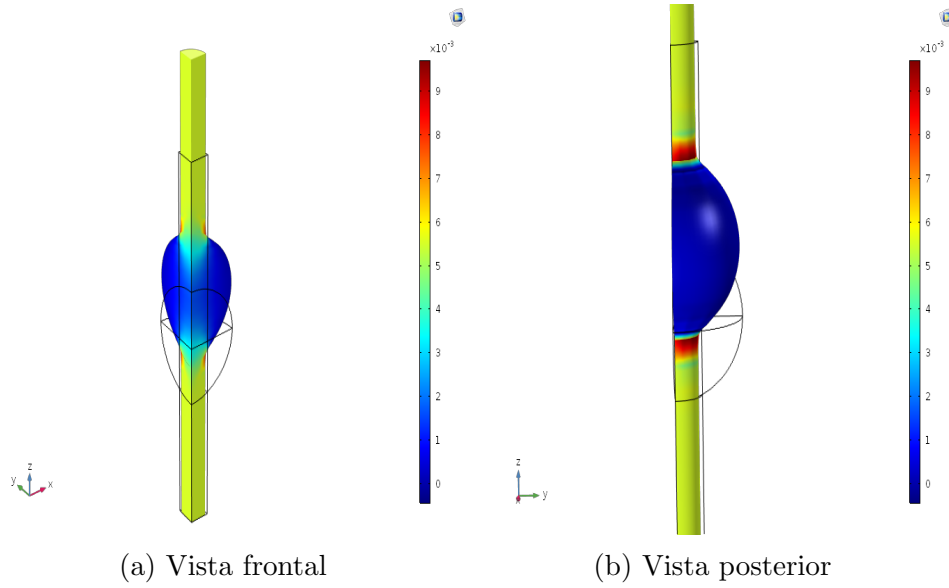


Figura 3.22: σ_z (MPa) en $t = 1.65$ s

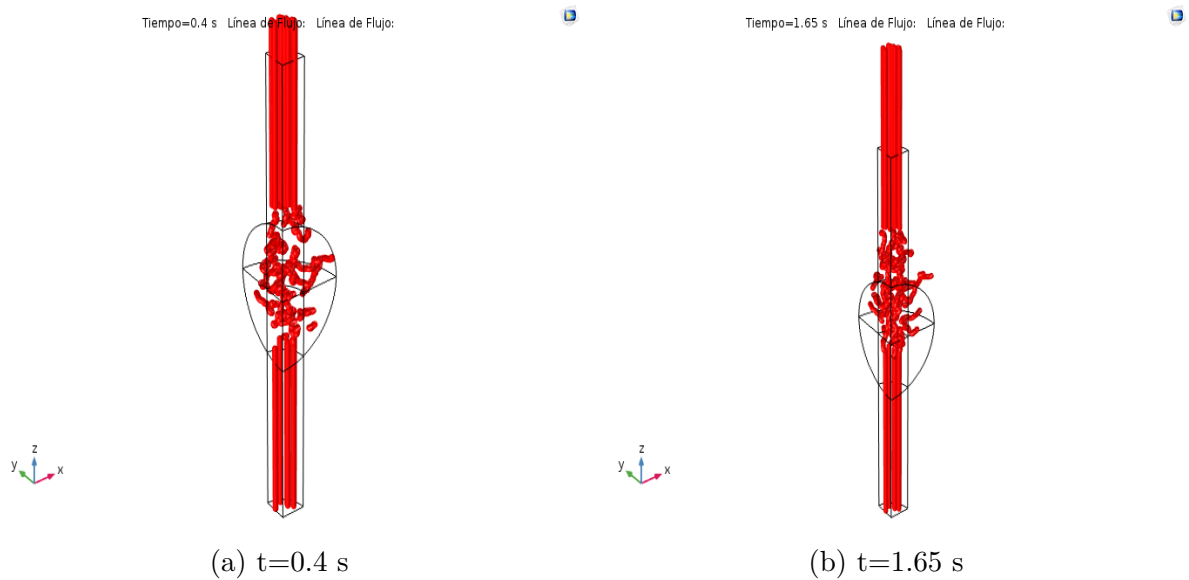


Figura 3.23: Secuencia regeneración 1

Tanto en la Figura 3.24 como en la Figura 3.25 se aprecia cómo la orientación de las fibras cada vez esta más alineada con los muñones de tejido intacto, conforme se suceden los diferentes picos del estímulo externo. Para observar mejor las diferencias en las fibras dañadas del callo entre el momento inicial y tras varias iteraciones, en la Figura 3.26 se ha incluido una ampliación.

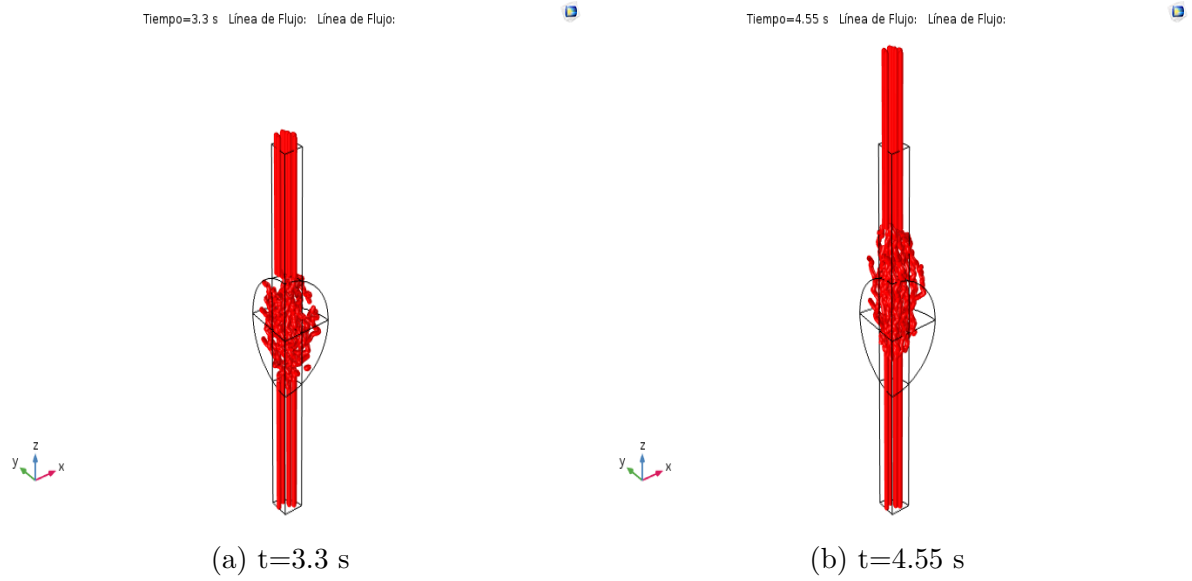


Figura 3.24: Secuencia regeneración 2

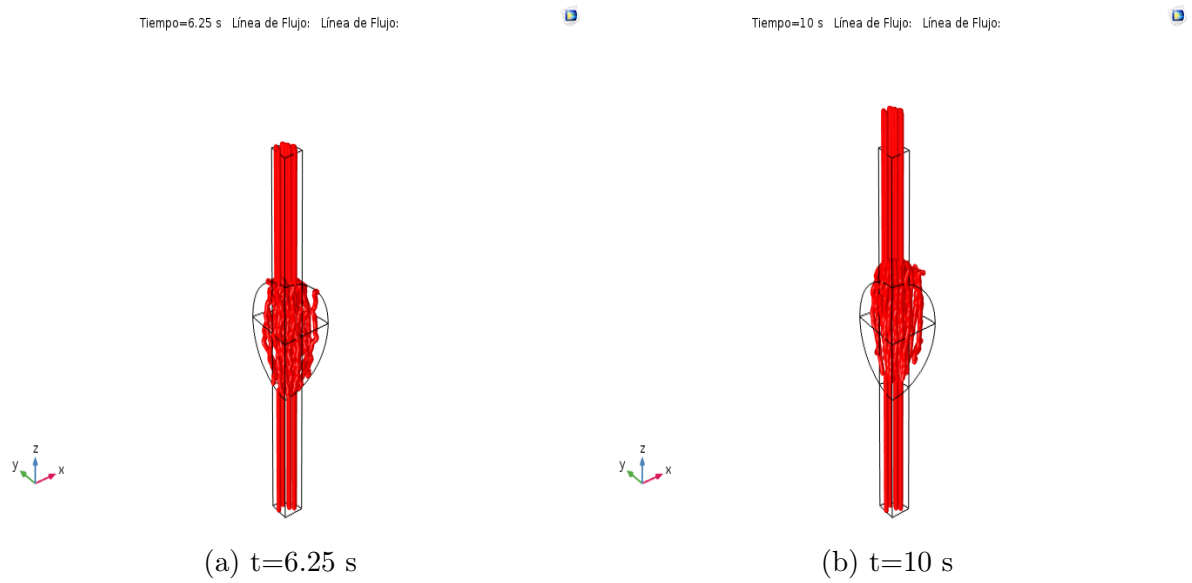


Figura 3.25: Secuencia regeneración 3

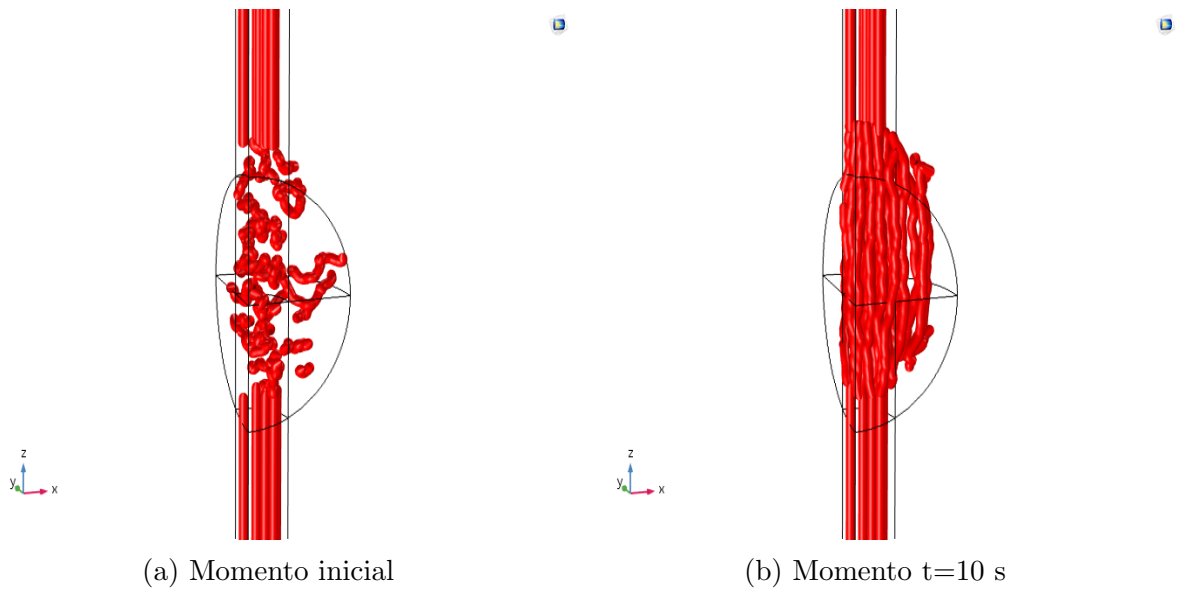


Figura 3.26: Comparación callo de cicatrización tras varias iteraciones

Capítulo 4

Conclusiones y líneas futuras

4.1. Conclusiones

En cuanto a la simulación de la regeneración del tejido tendinoso controlada por estímulos mecánicos externos que se expone en este TFG, ha sido posible gracias al manejo de un programa de elementos finitos COMSOL Multiphysics, el cual nos ha permitido introducir toda la formulación correspondiente, tanto las funciones que definen el material que constituye el tendón y el tejido dañado, como las ecuaciones que gobiernan el proceso de re-orientación de las fibras de colágeno.

El modelo de material utilizado funciona adecuadamente para ajustar el comportamiento mecánico de los ensayos experimentales del tendón sano. Estos ensayos, realizados sobre muestras de tejido de ratón en un trabajo previo, han permitido determinar los parámetros del modelo en la región de comportamiento fisiológico. Dada la variabilidad que se observa experimentalmente, ajustando dichos parámetros se obtendría realmente un rango de validez de los mismos de acuerdo al comportamiento observado.

El modelo permite analizar el fenómeno de orientación del colágeno de acuerdo al estímulo mecánico y a pesar de que se ha realizado con un tiempo acelerado que no se corresponde con la realidad, se puede adaptar al proceso real. La función que reproduce la re-orientación gradual de las fibras se obtuvo de un estudio para el cartílago articular donde evaluaban un algoritmo de remodelación de colágeno basado en carga mecánica (Wilson et al., 2006).

La obtención de las orientaciones de las fibras se puede realizar muy fácilmente a través del módulo de coordenadas curvilíneas, que nos proporciona COMSOL

Multiphysics.

Los tiempo de computación, en general, no fueron muy elevados ya que se escogió un tamaño de malla medio, por su baja influencia sobre la solución. Además la simulación de la regeneración del tejido se redujo a un tiempo muy breve. A pesar de ello, en el modelo con geometría más compleja (tendón con callo de cicatrización) con un mallado con el tamaño del elemento más pequeño (malla extremadamente fina) dio un tiempo de computación de 2 minutos y 40 segundos. Por lo que en futuras investigaciones, donde se introduzca al modelo más información de ensayos experimentales y se reproduzca de manera más completa la regeneración del tendón, los tiempo de cálculo podrían ser considerablemente elevados.

Personalmente decir que gracias a este trabajo he podido aprender conceptos de Ingeniería de tejidos biológicos, un campo totalmente desconocido, y su análisis mediante elementos finitos. Además, he conocido un nuevo programa, COMSOL Multiphysics, que me ha ayudado a seguir adquiriendo conocimientos sobre software y cálculo de elementos finitos.

4.2. Líneas futuras

Tal y como se ha comentado, en este trabajo se han tenido que asumir una serie de simplificaciones a la hora de realizar los modelos, a pesar de ello se ha construido un marco numérico 3D para investigar los procesos mecanorreguladores durante la cicatrización del tendón. Este puede ser ampliado y mejorado en futuras investigaciones, por lo que como líneas futuras vamos a proponer:

- Ajustar el modelo a ensayos experimentales de regeneración.
- Introducir más información experimental sobre la geometría 3D del callo en curación y otras características geométricas importantes, como las interfaces del tendón con el tendón intacto. muñones y los tejidos circundantes.
- Incorporar que el colágeno puede no generarse uniformemente en la región dañada además de introducir leyes de producción de colágeno basadas en estudios *in vitro*.
- Distinguir diferentes tipos de colágeno durante la regeneración (tipo I y III), ya que en este caso solo consideramos la fase de colágeno total.

- Contemplar la regeneración de acuerdo a los diferentes subtonos que aparecen el tejido.

Capítulo 5

Bibliografía

K Bernard-beaubois, C Hacquet, O Houcine, G Hayem, and M Adolphe. Culture and characterization of juvenile rabbit tenocytes. *Cell Biol Toxicol*, 13:103–113, 2 1997.

H Burkitt, B Young, and J Heath. Wheater’s functional histology – a text and colour atlas. 3rd edition. 1993.

DL Butler, ES Grood, and FR Noyes. Zernicke rf. biomechanics of ligaments and tendons. *Exerc Sport Sci Rev*, 6:125–81, 1978.

Begoña Calvo. Modelado numérico del tejido músculo esquelético. Technical report, Technical report, Mecánica de medios continuos y teoría de estructuras. Máster en Ingeniería Biomédica. Curso 2014-2015 Universidad de Zaragoza, 2014.

Yuan-Cheng Fung et al. *Mechanical properties of living tissues*, volume 547. Springer, 1993.

A Gigante, N Specchia, S Rapali, A Ventura, and L De Palma. Fibrillogenesis in tendon healing: an experimental study. *Bollettino della Società italiana di biologia sperimentale*, 72(7-8):203–210, 1996.

Masafumi Gotoh, Kazutoshi Hamada, Hideyuki Yamakawa, Akio Inoue, and Hiroaki Fukuda. Increased substance p in subacromial bursa and shoulder pain in rotator cuff diseases. *Journal of orthopaedic research*, 16(5):618–621, 1998.

Gerhard A Holzapfel, Thomas C Gasser, and Ray W Ogden. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models. *Journal of elasticity and the physical science of solids*, 61(1):1–48, 2000.

- Jay D Humphrey. Continuum biomechanics of soft biological tissues. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 459(2029):3–46, 2003.
- L Jozsa, A Reffy, P Kannus, S Demel, and E Elek. Pathological alterations in human tendons. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 110(1):15–21, 1990.
- Antonio Jurado and Iván Medina. Tendón, valoración y tratamiento en fisioterapia. 2008.
- D Kader, A Saxena, T Movin, and N Maffulli. Achilles tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *Br J Sports Med*, 36:239–49, 2002.
- P Kannus. Structure of the tendon connective tissue. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 10(6):312–320, December 2000. ISSN 0905-7188. doi: 10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x.
- KM Khan, JL Cook, N Maffulli, and P Kannus. Where is the pain coming from in tendinopathy? it may be biochemical, not only structural, in origin (vol 34, pg 81, 2000). *BRITISH JOURNAL OF SPORTS MEDICINE*, 34(4):318–318, 2000.
- DT Kirkendall and WE Garrett. Function and biomechanics of tendons. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 7(2):62–66, 1997.
- Keitaro Kubo, Y Kawakami, H Kanehisa, and T Fukunaga. Measurement of viscoelastic properties of tendon structures in vivo. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 12(1):3–8, 2002.
- Nicola Maffulli and Franco Benazzo. Basic science of tendons. *Sports Medicine and Arthroscopy Review*, 8(1):1–5, 2000.
- Nicola Maffulli, Stanley WB Ewen, Stuart W Waterston, Jacqueline Reaper, and Victoria Barrass. Tenocytes from ruptured and tendinopathic achilles tendons produce greater quantities of type iii collagen than tenocytes from normal achilles tendons: an in vitro model of human tendon healing. *The American journal of sports medicine*, 28(4):499–505, 2000.
- Nicola Maffulli, HD Moller, and CH Evans. Tendon healing: can it be optimised? *British Journal of Sports Medicine*, 36:315–316, 10 2002.
- Margareta Nordin, T Lorentz, and M Campello. Basic biomechanics of the musculoskeletal system. 3rd edition. 3, 2001.

- Thomas Notermans, Petri Tanska, Rami Korhonen, Hanifeh Khayyeri, and Hanna Isaksson. A numerical framework for mechano-regulated tendon healing—simulation of early regeneration of the achilles tendon. *PLoS computational biology*, 17:e1008636, 02 2021a. doi: 10.1371/journal.pcbi.1008636.
- Thomas Notermans, Petri Tanska, Rami K Korhonen, Hanifeh Khayyeri, and Hanna Isaksson. A numerical framework for mechano-regulated tendon healing—simulation of early regeneration of the achilles tendon. *PLoS computational biology*, 17(2): e1008636, 2021b.
- DAD Parry, GRG Barnes, and AS Craig. A comparison of the size distribution of collagen fibrils in connective tissues as a function of age and a possible relation between fibril size distribution and mechanical properties. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 203(1152):305–321, 1978.
- G Kesava Reddy, Lisa Stehno-Bittel, and Chukuka S Enwemeka. Matrix remodeling in healing rabbit achilles tendon. *Wound Repair and Regeneration*, 7(6):518–527, 1999.
- JD Rees, AM Wilson, and RL Wolman. Current concepts in the management of tendon disorders. *Rheumatology (Oxford)*, 45:508–21, 2006.
- William Regan, Lester E Wold, Ralph Coonrad, and Bernard F Morrey. Microscopic histopathology of chronic refractory lateral epicondylitis. *The American journal of sports medicine*, 20(6):746–749, 1992.
- Pankaj Sharma and Nicola Maffulli. Biology of tendon injury: Healing, modeling and remodeling. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*, 6:181–90, 11 2005.
- Edward D Wang. Tendon repair. *Journal of Hand Therapy*, 11(2):105–110, 1998.
- James Wang. Mechanobiology of tendon. *Journal of Biomechanics*, 39:1563–1582, 2006.
- W Wilson, NJB Driessen, CC Van Donkelaar, and K Ito. Prediction of collagen orientation in articular cartilage by a collagen remodeling algorithm. *Osteoarthritis and cartilage*, 14(11):1196–1202, 2006.

Lista de Figuras

1.1. Representación esquemática de una fibrilla de colágeno tipo I: a) y b) aminoácidos se unen para formar una cadena; c) y d) tres cadenas α forman la triple hélice de una molécula de colágeno cubiertas por una fina capa de proteoglicanos y glicosaminoglicanos (Jurado and Medina, 2008)	2
1.2. Estructura jerárquica del tejido tendinoso (Wang, 2006)	4
1.3. Estructuras anatómicas de diferentes tendones	5
2.1. Comportamiento viscoelástico del tejido	9
2.2. Representación ciclo histéreis (Butler et al., 1978)	9
2.3. Representación de la curva tensión-deformación (Butler et al., 1978) (La Figura utiliza la notación Sudamericana para la tensión y la deformación, estrés es tensión y tensión es deformación)	10
2.4. Remodelación de un tendón. Izquierda fibras de colágeno y tejido desorganizado, derecha fibras después de la remodelación (Calvo, 2014)	13
2.5. Descripción esquemática del proceso de re-orientación de las fibras por estímulos mecánicos externos (Notermans et al., 2021b)	21
2.6. Formulación re-orientación de las fibras Matlab	22
3.1. Malla de elementos finitos en la geometría idealizada del tejido sano . .	27
3.2. Distribución de las fibras de colágeno	27

3.3. Fuerza de reacción vs desplazamiento en la dirección Z función del tamaño de malla	28
3.4. Curva tensión-deformación en función del tamaño del parámetro κ_1	29
3.5. Curva tensión-deformación en función del tamaño del parámetro κ_2	29
3.6. Comparación entre el modelo isótropo y anisótropo	30
3.7. Comparación curva σ - λ de tendones reales con el modelo	31
3.8. Estimulo mecánico externo $Uzvw1(t)$	31
3.9. Malla de elementos finitos en la geometría idealizada con tejido dañado	32
3.10. Distribución inicial de las fibras en la geometría ideal	33
3.11. Fuerza de reacción vs desplazamiento en la dirección Z función del tamaño de malla	33
3.12. Comparación tejido sano vs tejido con daño	34
3.13. Secuencia 1: Regeneración desde t=0s a t=4.85s	35
3.14. Secuencia 2: Regeneración desde t=6.25s a t=9.95s	36
3.15. Geometría tendón de Aquiles (Notermans et al., 2021a)	37
3.16. Distribución y orientación inicial de las fibras de colágeno	38
3.17. Ampliación distribución inicial de las fibras en el callo de cicatrización	38
3.18. Malla de elementos finitos tendón de Aquiles	39
3.19. Fuerza de reacción frente al desplazamiento en Z para diferentes tamaños de malla	39
3.20. Fuerza de reacción frente al desplazamiento en Z para diferentes valores de κ (orientation rate)	40
3.21. Tensión en función del tiempo	41
3.22. σ_z (MPa) en t = 1.65s	42

3.23. Secuencia regeneración 1	42
3.24. Secuencia regeneración 2	43
3.25. Secuencia regeneración 3	43
3.26. Comparación callo de cicatrización tras varias iteraciones	44
C.1. Mallado geometría ideal tendón sano 1	67
C.2. Mallado geometría ideal tendón sano 2	68
C.3. Mallado geometría ideal tendón dañado 1	68
C.4. Mallado normal geometría ideal tendón dañado	69
C.5. Mallado tendón de Aquiles con callo de cicatrización tendón 1	69
C.6. Mallado tendón de Aquiles con callo de cicatrización tendón 2	70
C.7. Mallado extremadamente grueso tendón de Aquiles con callo de cicatrización	70
D.1. Geometría y malla de elementos finitos tejido Neo-Hookeano	72
D.2. Desplazamiento $U_z = 0.05[m]$	73
D.3. Fuerza de reacción en función del desplazamiento en Z	73

Lista de Tablas

3.1. Parámetros utilizados en el modelado del tejido tendinoso para geometrías idealizadas	25
3.2. Número de elementos dependiendo del tamaño de la malla tendón sano	28
3.3. Número de elementos dependiendo del tamaño de la malla tendón dañado	33
3.4. Número de elementos dependiendo del tamaño de la malla tendón de Aquiles	39
D.1. Parámetros definidos en el material hiperelástico Neo-Hookeano	71

Anexos

Anexos A

Código COMSOL

A.1. Densidad energía de deformación tejido sano

Material hiperelástico definido por el usuario:

$$W_{\text{siso}} = W_1 + W_4$$

$$W_{\text{svol}} = W_{\text{siso}}$$

$$\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$$

$$W_1 = c_1/2 * (\text{solid.I1CIel} - 3)$$

$$W_4 = k1/(2*k2) * (\exp(k2*(I4CIel-1)^2) - 1) * (I4CIel > 1)$$

$$W_{\text{iso}} = 1/2 * \text{kappa} * (\text{solid.Jel} - 1)^2$$

$$I4CIel = \text{solid.CIel11} * a01^2 + 2 * a01 * \text{solid.CIel12} * a02 + 2 * a01 * \text{solid.CIel13} * a03 + \text{solid.CIel22} * a02^2 + 2 * a03 * \text{solid.CIel23} * a02 + \text{solid.CIel33} * a03^2$$

A.2. Densidad energía de deformación tejido dañado

Material hiperelástico definido por el usuario:

$$W_{\text{siso}} = W_1 + W_{4\text{Damaged}}$$

$$W_{\text{svol}} = W_{\text{siso}}$$

$$\rho = 1000 \text{ kg/m}^3$$

$$W_1 = c_1/2 * (\text{solid.I1C1el}-3)$$

$$W_4 = k_1/(2*k_2) * (\exp(k_2*(I4C1el-1)^2)-1) * (I4C1el > 1)$$

$$W_{4\text{Damaged}} = k_{1\text{Damaged}}/(2*k_2) * (\exp(k_2*(I4C1el_{\text{Damaged}}-1)^2)-1) * (I4C1el_{\text{Damaged}} > 1)$$

$$W_{\text{iso}} = 1/2 * \text{kappa} * (\text{solid.Jel}-1)^2$$

$$I4C1el_{\text{Damaged}} = \text{solid.C1el11} * \text{ad1}^2 + 2 * \text{ad1} * \text{solid.C1el12} * \text{ad2} + 2 * \text{ad1} * \text{solid.C1el13} * \text{ad3} + \text{solid.C1el22} * \text{ad2}^2 + 2 * \text{ad3} * \text{solid.C1el23} * \text{ad2} + \text{solid.C1el33} * \text{ad3}^2$$

A.3. Re-orientación de las fibras dañadas

$$\alpha = \text{acos}(\text{ad01} * \text{solid.ep1X} + \text{ad02} * \text{solid.ep1Y} + \text{ad03} * \text{solid.ep1Z})$$

$$\text{snU1} = (\text{ad02} * \text{solid.ep1Z}) - (\text{ad03} * \text{solid.ep1Y})$$

$$\text{snU2} = (\text{ad03} * \text{solid.ep1X}) - (\text{ad01} * \text{solid.ep1Z})$$

$$\text{snU3} = (\text{ad01} * \text{solid.ep1Y}) - (\text{ad02} * \text{solid.ep1X})$$

$$\text{normaU} = ((\text{snU1})^2 + (\text{snU2})^2 + (\text{snU3})^2)^{(1/2)}$$

$$U1n = \text{snU1}/\text{normaU}$$

$$U2n = \text{snU2}/\text{normaU}$$

$$U3n = \text{snU3}/\text{normaU}$$

$$K11 = 0$$

$$K12 = -U3n$$

$$K13 = U2n$$

$$K21 = U3n$$

$$K22 = 0$$

$$K23 = -U1n$$

$$K31 = -U2n$$

$$K32 = U1n$$

$$K33 = 0$$

$$cK11 = (K12*K21)+(K13*K31)$$

$$cK12 = (K13*K32)$$

$$cK13 = (K12*K23)$$

$$cK21 = (K23*K31)$$

$$cK22 = (K12*K21)+(K23*K32)$$

$$cK23 = (K21*K13)$$

$$cK31 = (K32*K21)$$

$$cK32 = (K31*K12)$$

$$cK33 = (K31*K13)+(K32*K23)$$

$$R11 = 1+((\sin(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*K11)+((1-\cos(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*cK11)$$

$$R12 = 0+((\sin(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*K12)+((1-\cos(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*cK12)$$

$$R13 = 0+((\sin(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*K13)+((1-\cos(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*cK13)$$

$$R21 = 0+((\sin(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*K21)+((1-\cos(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*cK21)$$

$$R22 = 1+((\sin(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*K22)+((1-\cos(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*cK22)$$

$$R23 = 0+((\sin(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*K23)+((1-\cos(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*cK23)$$

$$R31 = 0+((\sin(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*K31)+((1-\cos(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*cK31)$$

$$R32 = 0+((\sin(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*K32)+((1-\cos(\text{rm1}(t[1/s])*\text{alpha}))*cK32)$$

$$R33 = 1 + ((\sin(\text{rm1}(t[1/s]) * \alpha)) * K33) + ((1 - \cos(\text{rm1}(t[1/s]) * \alpha)) * cK33)$$

$$\text{snad1} = (R11 * \text{ad01}) + (R12 * \text{ad02}) + (R13 * \text{ad02})$$

$$\text{snad2} = (R21 * \text{ad01}) + (R22 * \text{ad02}) + (R23 * \text{ad03})$$

$$\text{snad3} = (R31 * \text{ad01}) + (R32 * \text{ad02}) + (R33 * \text{ad03})$$

$$\text{normaad} = ((\text{snad1})^2 + (\text{snad2})^2 + (\text{snad3})^2)^{(1/2)}$$

$$\text{ad1} = \text{snad1} / \text{normaad}$$

$$\text{ad2} = \text{snad2} / \text{normaad}$$

$$\text{ad3} = \text{snad3} / \text{normaad}$$

$$U_z = U_z * \text{abs}(\text{wv1}(t[1/s]))$$

Anexos B

Código Matlab matriz de re-orientación

```
1 clearvars, close all;
2 clc
3
4 kappa = 0.5 ;
5
6
7 e_fiber_0 = [sqrt(2)/2 sqrt(2)/2 0]';
8
9
10 e_fiber_f = [0 0 1]';
11
12
13 theta=acos(e_fiber_0(1)*e_fiber_f(1)+e_fiber_0
14 *e_fiber_f(2)+e_fiber_0(3)*e_fiber_f(3));
15
16
17 u=cross(e_fiber_0,e_fiber_f)/norm(cross(e_fiber_0,e_fiber_f));
18
19
20 K=[ 0 -u(3) u(2)
21     u(3) 0 -u(1)
22     -u(2) u(1) 0 ];
23
24 figure(1), box on, hold on, grid on
25 set(gca,'FontWeight','bold'),set(gca,'FontSize',16)
26 set(gcf, 'color', 'white');
27 set(gca,'DataAspectRatio',[1 1 1])
28
29 origin = [0,0,0];
30 plot3([origin(1) e_fiber_0(1)], [origin(2) e_fiber_0(2)]
31 , [origin(3) e_fiber_0(3)], 'k-', 'Linewidth',2)
32 plot3([origin(1) e_fiber_f(1)], [origin(2) e_fiber_f(2)]
33 , [origin(3) e_fiber_f(3)], 'r-', 'Linewidth',2)
34
35 view([30 30])
36
```

```

37 theta=kappa*theta;
38 Rbis = exp((theta).*K);
39 R=eye(3)+sin(kappa*theta)*K+(1-cos(kappa*theta))*K^2;
40
41 e_fiber_new=R*e_fiber_0/norm(R*e_fiber_0);
42 plot3([origin(1) e_fiber_new(1)], [origin(2) e_fiber_new(2)]
43 , [origin(3) e_fiber_new(3)], 'b-', 'Linewidth',2)
44
45 for i=1:100
46     theta=kappa*acos(e_fiber_new(1)*e_fiber_f(1)+e_fiber_new(2)
47     *e_fiber_f(2)+e_fiber_new(3)*e_fiber_f(3));
48     u=cross(e_fiber_new,e_fiber_f)/norm(cross(e_fiber_new,e_fiber_f));
49     K=[ 0 -u(3) u(2)
50         u(3) 0 -u(1)
51         -u(2) u(1) 0 ];
52     R=eye(3)+sin(theta)*K+(1-cos(theta))*K^2;
53     e_fiber_new=R*e_fiber_new/norm(R*e_fiber_new);
54     plot3([origin(1) e_fiber_new(1)], [origin(2) e_fiber_new(2)]
55     , [origin(3) e_fiber_new(3)], 'b-', 'Linewidth',2)
56 end

```

Anexos C

Mallado de geometrías

En este anexo vamos a mostrar las diferentes geometrías obtenidas en el análisis de sensibilidad del tamaño de malla.

C.1. Geometría ideal tendón sano

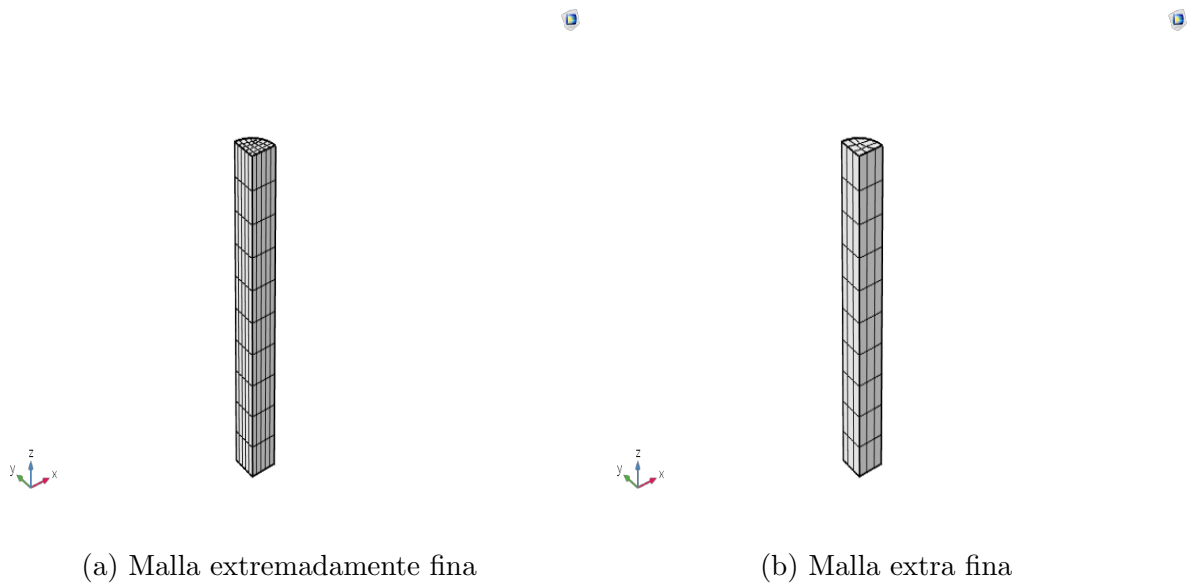


Figura C.1: Mallado geometría ideal tendón sano 1

C.2. Geometría ideal tendón Dañado

El mallado grueso y extremadamente grueso para el modelo dañado con geometría ideal no se ha incluido, ya que el número de elementos para formar la malla es el mismo

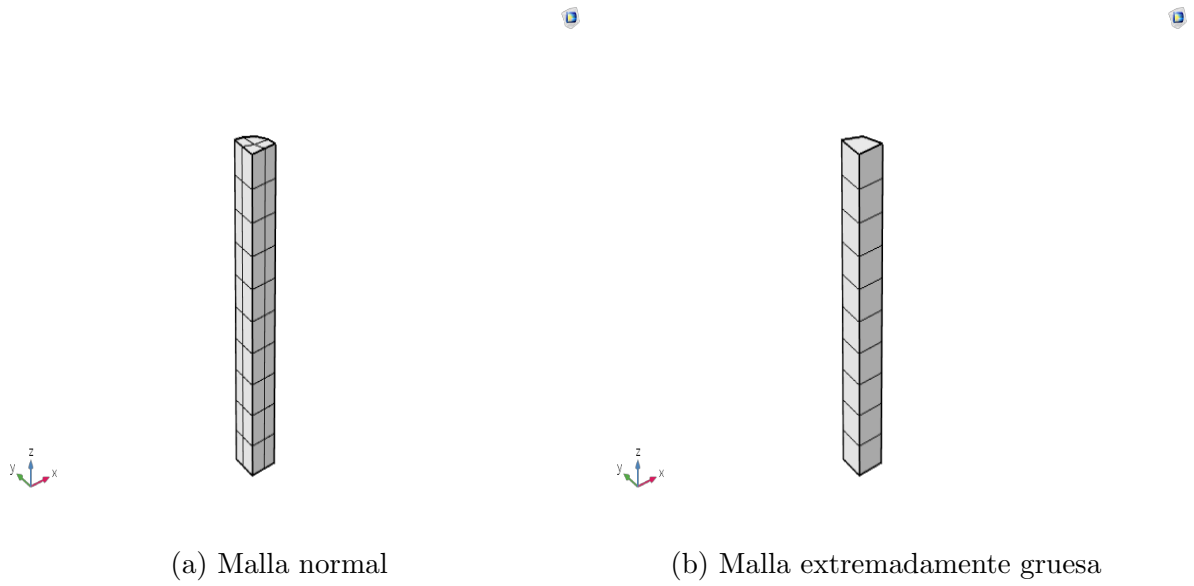


Figura C.2: Mallado geometría ideal tendón sano 2

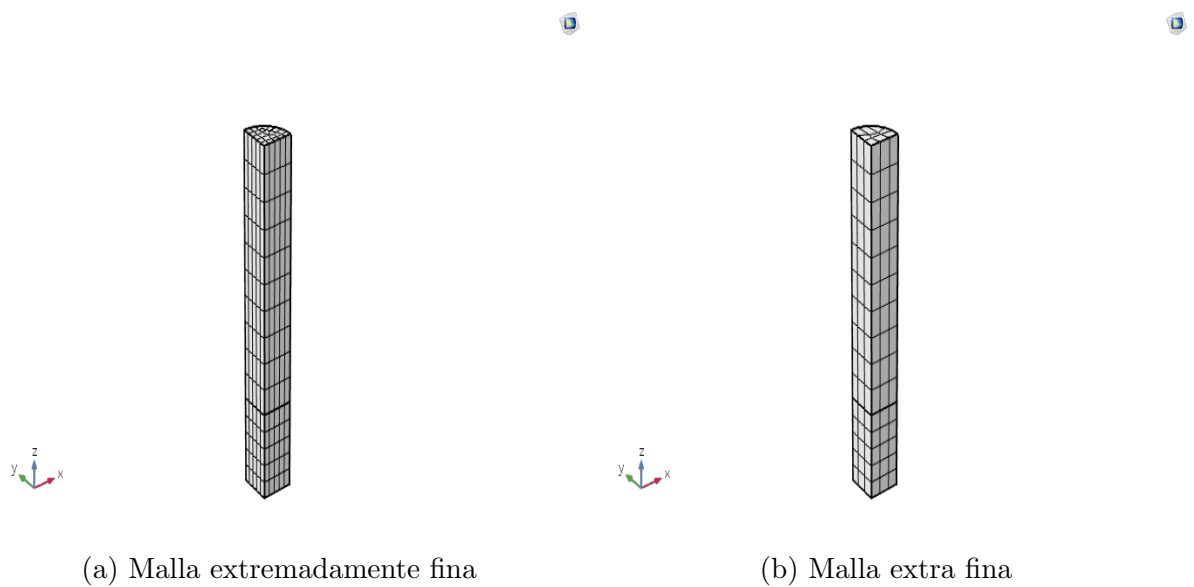


Figura C.3: Mallado geometría ideal tendón dañado 1

que para el caso malla normal.

C.3. Geometría tendón de Aquiles con callo de cicatrización

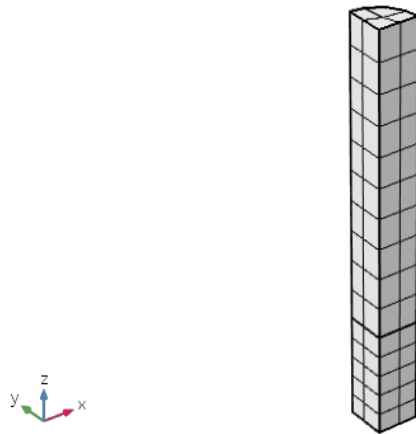
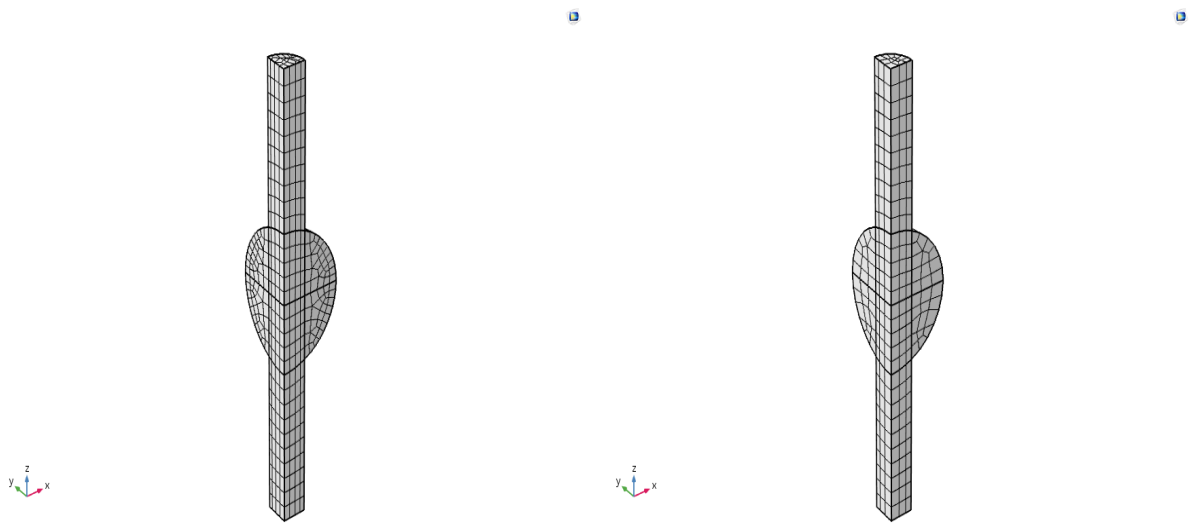


Figura C.4: Mallado normal geometría ideal tendón dañado



(a) Malla extremadamente fina

(b) Malla extra fina

Figura C.5: Mallado tendón de Aquiles con callo de cicatrización tendón 1

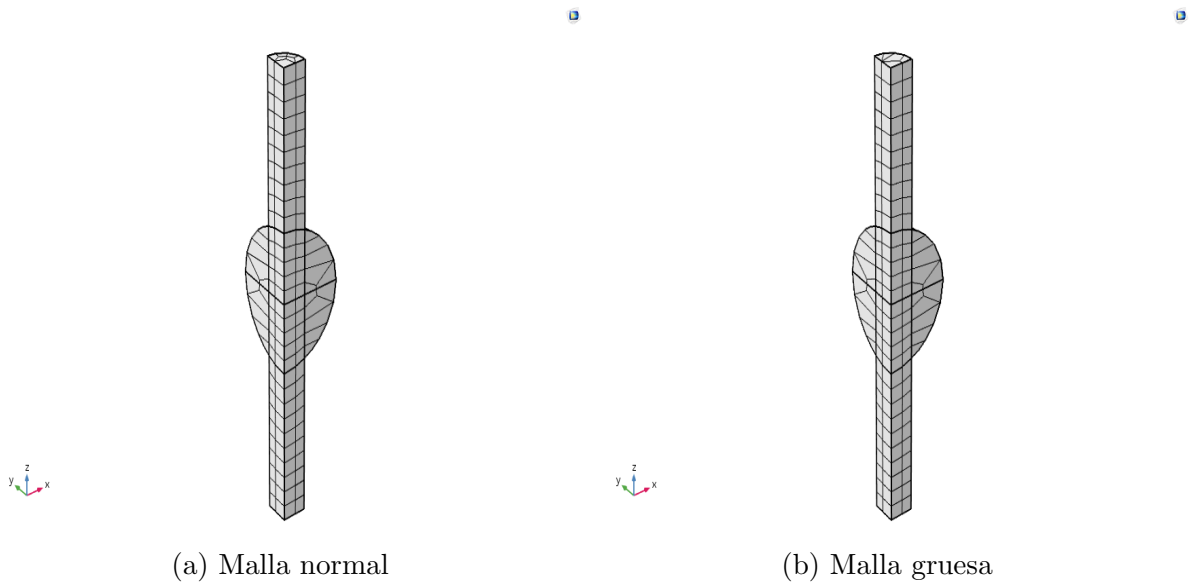


Figura C.6: Mallado tendón de Aquiles con callo de cicatrización tendón 2

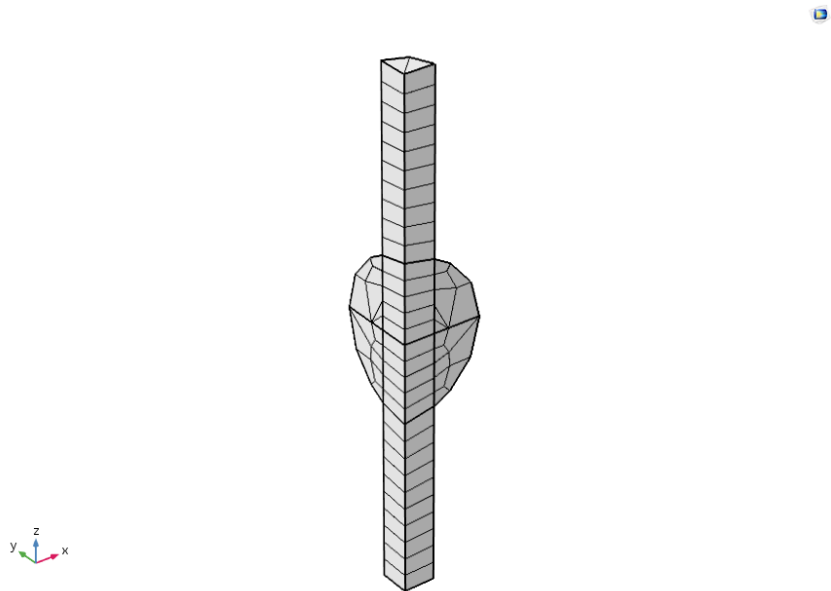


Figura C.7: Mallado extremadamente grueso tendón de Aquiles con callo de cicatrización

Anexos D

Modelo material hiperelástico Neo-Hookeano

Para iniciar el proceso de modelado del tejido tendinoso se ha realizado una primera aproximación del tejido haciendo uso del modelo Neo-Hookeano para materiales hiperelásticos que proporciona el programa COMSOL. Los parámetros y valores definidos se recogen en la siguiente tabla:

Parámetro	Unidad	valor	Descripción
μ	N/m ²	100000	Parámetro de Lamé
κ	Pa	$1 \cdot 10^9$	Módulo de compresibilidad inicial
ρ	kg/m ³	1000	Densidad

Tabla D.1: Parámetros definidos en el material hiperelástico Neo-Hookeano

Malla de elementos finitos

Tal y como se puede apreciar en la figura 3.1, se ha construido el modelo a través de una geometría sencilla, la cual consiste en un octavo de tendón con forma cilíndrica. Para conseguir esta configuración se han aplicado una serie de condiciones de contorno, en primer lugar de simetría en X e Y para las dos caras laterales y después desplazamiento nulo en la cara inferior. En cuanto a la malla de elementos finitos se ha escogido un tamaño medio, figura 3.1, ya que al tratarse de una geometría simplificada, se ha supuesto que el tamaño de la malla no tendrá una influencia considerable sobre la solución, por la teoría de mecánica de solido deformable.

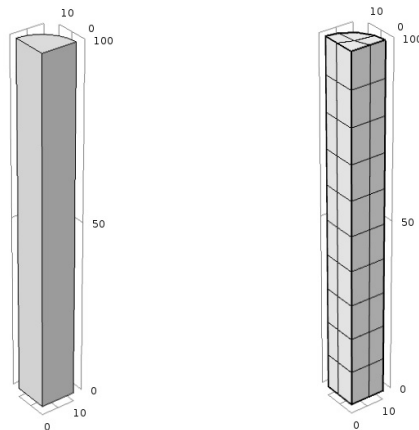


Figura D.1: Geometría y malla de elementos finitos tejido Neo-Hookeano

Análisis de los resultados

Como se ha nombrado anteriormente, esta primera aproximación se ha realizado para conocer como se comporta el tejido tendinoso frente a estímulos externos. Por ello en este modelo vamos a observar que fuerza de reacción aparece en la cara inferior cuando aplicamos un determinado desplazamiento en la cara superior.

En la siguiente figura se muestra el campo de desplazamientos resultante cuando se aplica en la superficie superior, un desplazamiento de valor: $U_z=0.05[\text{m}]$

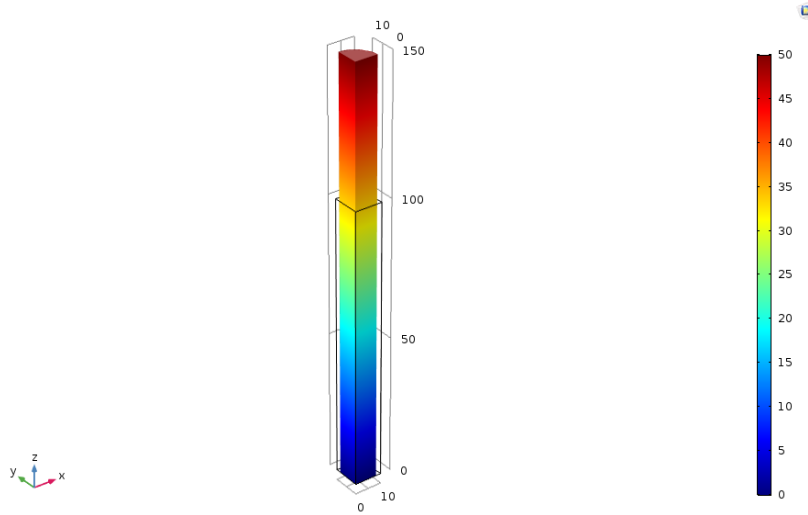


Figura D.2: Desplazamiento $U_z = 0.05$ [m]

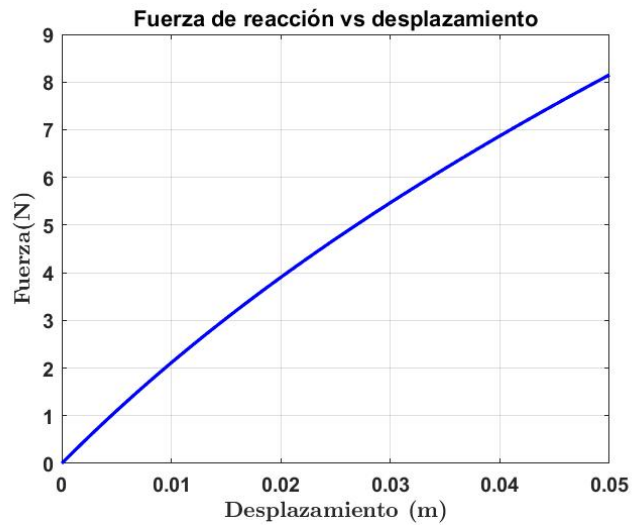


Figura D.3: Fuerza de reacción en función del desplazamiento en Z

En la figura 3.3, se puede apreciar como varia la fuerza de reacción frente al desplazamiento, como era de esperar conforme aumenta el desplazamiento aparece una fuerza de reacción mayor en la cara inferior, pero la gráfica resultante difiere bastante del resultado esperado para un material hiperelástico anisótropo como es el tendón.