

SIMULACIÓN NUMÉRICA DEL CRECIMIENTO HIPERTRÓFICO DE TEJIDOS BIOLÓGICOS

Facundo J. Bellomo^a, Liz G. Nallim^a y Sergio Oller^b

^aINIQUI (CONICET), Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Salta, Avda. Bolivia 5150, 4400 Salta, Argentina, facundobellomo@yahoo.com.ar, lnallim@unsa.edu.ar, <http://www.ing.unsa.edu.ar/>

^bCIMNE. Departamento de Resistencia de Materiales y Estructuras en la Ingeniería, Universidad Politécnica de Cataluña, Campus Norte UPC, Gran Capitán S/N, 08034 Barcelona, España, sergio.oller@upc.edu, <http://www.cimne.upc.es/>

Palabras Clave: Tejidos biológicos blandos. Crecimiento Hipertrófico. Daño.

Resumen. El crecimiento de los tejidos biológicos blandos tiene un papel fundamental en una serie de procesos normales y patológicos de gran incidencia en la salud humana. Algunos de los factores que regulan estos procesos en los tejidos biológicos son fundamentalmente mecánicos, de allí la importancia del estudio de estos fenómenos en el marco de una formulación que permita estimar los campos de tensión y deformación, así como la interrelación con los fenómenos de crecimiento. En general, los modelos de crecimiento publicados hasta la fecha consideran el estímulo mecánico para el crecimiento a partir de las tensiones instantáneas a que está sometido el tejido en un determinado instante. Estos modelos, sin embargo, no resultan adecuados para el caso del crecimiento hipertrófico de tejidos biológicos blandos. El proceso de hipertrofia consiste en un incremento en el volumen del tejido, que se genera cuando las fibras dañadas del mismo son reparadas y por lo tanto esta asociado al daño que sufren las mismas. Este proceso es el responsable del crecimiento del tejido muscular, de allí la importancia de su estudio con miras a su aplicación en el estudio de metodologías de entrenamiento de alto rendimiento y patologías relacionadas con la hipertrofia muscular, como por ejemplo la hipertrofia cardíaca. Para la modelación del tejido se propone el empleo de un modelo constitutivo basado en la teoría de mezclas generalizada considerando crecimiento isótropo. En el modelo el crecimiento es controlado por una variable interna de daño reversible que constituye el estímulo mecánico para la reparación de las fibras del tejido. La capacidad de reparación del tejido y el crecimiento hipertrófico asociado dependerán, a su vez, de la capacidad del metabolismo para llevar adelante estos procesos. Esto se tiene en cuenta en el modelo a través de una variable de disponibilidad biológica. Finalmente, se presentan ejemplos de validación que permiten demostrar que el modelo resulta adecuado para el estudio del crecimiento hipertrófico, considerando la acción simultánea de los campos biológico y mecánico.

1 INTRODUCCION

En los últimos años el modelado y la simulación de procesos biomecánicos ha experimentado un creciente interés. Los biomateriales, tanto los tejidos duros como blandos, muestran la capacidad adaptar su forma externa y su microestructura interior en respuesta a los cambios del entorno que le rodea.

Los tejidos biológicos conforman como un sistema abierto que se permite constantemente intercambiar masa, impulso, energía y entropía con el medio ambiente que le rodea.

El modelado de tejidos blandos requiere una descripción geométrica basada en una cinemática no lineal en grandes deformaciones (Rodríguez et al. 1994, Cowin 1996, Holzapfel et al. 2003, Gasser y Holzapfel 2002). Debido a la que los tejidos están “saturados” de liquido se comportan en general como materiales incompresibles o casi incompresibles cuando son sometidos a grandes deformaciones y la no linealidad del material exhibe un fuerte comportamiento viscoso (Fung, 1996).

Además de presentar un comportamiento mecánico complejo, los tejidos biológicos reaccionan a los cambios en el entorno mediante una serie de procesos adaptativos. Específicamente, en este trabajo se aborda la modelación del crecimiento hipertrófico. Este proceso muestra marcadas diferencias respecto del crecimiento hiperplásico donde un tejido crece debido a que sus células han aumentado en número. En caso del crecimiento hipertrófico lo que aumenta es el tamaño de los componentes del tejido. Esto sucede como consecuencia de la reparación de los componentes del tejido dañados por un esfuerzo excesivo, de forma que el estímulo mecánico que promueve el crecimiento esta asociado al daño de los componentes del mismo. La derivación del modelo propuesto se basa en una reinterpretación de modelo de daño escalar de Simo y Yu (1987a,b) y su extensión a grandes deformaciones de tal forma que la variable interna de daño se utiliza para cuantificar el estímulo mecánico para el crecimiento hipertrofico del tejido. Este proceso de “reparación” del tejido a su vez aumenta la masa del tejido y restaura las propiedades mecánicas del tejido a sus niveles pre-daño.

Otro punto fundamental en este desarrollo es la consideración de disponibilidad del metabolismo para responder al estímulo mecánico, situación que es considerada a través de la disponibilidad de nutrientes.

En la siguiente sección se desarrolla el modelo propuesto para el análisis de este fenómeno.

2 MODELO CONSTITUTIVO FENOMENOLÓGICO

2.1 Crecimiento en la Mecánica del Continuo.

Las bases del tratamiento del crecimiento en el marco de la mecánica del continuo fueron propuestas por Rodríguez et al, (1994), donde el crecimiento se considera a través de una descomposición multiplicativa del gradiente de deformaciones en una en deformación elástica y otra incompatible, representada mediante su gradiente de deformación F^g , controlada por el desequilibrio tensional en el tejido. Este desequilibrio activa el crecimiento en forma y tamaño. La cinemática correspondiente en grandes deformaciones se expresa en su forma más simple (Lubliner, 1990), como:

$$F = F^{ev} \cdot F^g \quad (1)$$

donde $F = \partial x(X, t) / \partial X \rightarrow J = \det F \geq 0$ es el gradiente de deformación,

$F^{ev} = \partial \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) / \partial \hat{\mathbf{x}}$ es la parte elasto-viscosa y $F^g = \partial \hat{\mathbf{x}} / \partial \mathbf{X}$ considera las deformaciones correspondientes al crecimiento. El cambio total de volumen se escribe entonces $dV = J dV = (J^{ev} \cdot J^g) dV$, donde $\rightarrow J^{ev} = \det F^{ev} \geq 0$ y $\rightarrow J^g = \det F^g \geq 0$.

La cinemática previamente descrita viene además acompañada del siguiente cambio de masa,

$$dm = \rho_0^{\text{ini}} dV + \left[\int_t R_0 dt \right] dV \Rightarrow \rho dV = \rho_0^{\text{ini}} dV + \left[\int_t R_0 dt \right] dV \Rightarrow \rho_0 = \rho_0^{\text{ini}} + \int_t R_0 dt \quad (2)$$

donde ρ_0^{ini} y ρ_0 representa las densidades en la configuración de referencia, al inicio del proceso y en cualquier instante del mismo, ρ es la densidad en la configuración actualizada, dm y dV el diferencial de masa y volumen en la configuración actualizada y R_0 la fuente de masa en la configuración de referencia.

En el caso del fenómeno conocido como “crecimiento” (aumento de volumen con densidad constante) hay un cambio de masa a densidad constante, situación que obliga a cambiar el volumen. La inserción de este concepto conduce a un nuevo balance de masa y de aquí a la siguiente definición de la fuente de masa,

$$R_0 = \rho_0 \text{tr} \hat{\mathbf{L}}^g = J^g \rho_0^{\text{ini}} \text{tr} \hat{\mathbf{L}}^g = J^g \rho_0^{\text{ini}} \text{tr} (\dot{\mathbf{F}}^g \cdot \mathbf{F}^{g-1}) \quad (3)$$

Donde $\hat{\mathbf{L}}^g$ es el gradiente de velocidades de crecimiento. De esta forma, si el gradiente de deformación de crecimiento F^g y su evolución temporal \dot{F}^g son conocidos, la fuente de masa también resultará inmediatamente conocida.

Para el tratamiento mecánico del tejido se define en este trabajo un potencial elasto-viscoso $W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}}, \Gamma^v, \alpha^g)$, donde $\hat{\mathbf{C}} = F^{evT} \cdot F^{ev}$ es el tensor derecho de Cauchy elasto-viscoso, Γ^v y α^g representan las variables internas viscosas y de crecimiento respectivamente. En función de este potencial se obtienen las tensiones.

$$\mathbf{S} = 2 \rho_0 \mathbf{F}^{g-1} \cdot \frac{\partial W(\rho_0, \hat{\mathbf{C}}, \Gamma^v, \alpha^g)}{\partial \hat{\mathbf{C}}} \cdot \mathbf{F}^{g-T} \quad (4)$$

donde \mathbf{S} es el segundo tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff.

La formulación que se presenta en este trabajo representa una reinterpretación basada en trabajos de Rodríguez et al (1994), Lubarda y Hoger (2002), Himpel et al (2005), Bellomo et al (2011a,b).

En general, el cambio de forma que ocurre durante el crecimiento un tejido es debido a dos procesos:

- Material añadido o removido, que cambia su estado de referencia libre de tensiones,
- Una deformación elástica que consigue relajar/incrementar las tensiones para acomodar un cambio de forma y hacer compatible el crecimiento.

Así, para considerar el crecimiento se define un cambio volumétrico en ausencia de cargas externas, en ausencia de otros fenómenos, el cambio de densidad en la configuración de referencia queda expresado,

$$\rho_0 = J \rho = J^g \hat{\rho} \quad (5)$$

Siguiendo los trabajos de Lubarda y Hoger (2002), se define el “gradiente isótropo de deformación de crecimiento” a través de la siguiente regla de evolución,

$$\mathbf{F}^g = \vartheta \cdot \mathbf{I} \quad (6)$$

Siendo ϑ el estiramiento isótropo producido por el crecimiento de masa. En consecuencia, el jacobiano correspondiente resulta $J^g = \vartheta^3$ y de aquí, la evolución de la densidad toma la siguiente forma,

$$\rho_0 = J^g \hat{\rho} = \vartheta^3 \hat{\rho} \quad (7)$$

Además, el gradiente de velocidad de crecimiento se puede escribir como,

$$\hat{\mathbf{L}}^g = \dot{\mathbf{F}}^g \cdot \mathbf{F}^{g-1} = \frac{\dot{\vartheta}}{\vartheta} \mathbf{I} \quad (8)$$

Este concepto mismo se ajustará a continuación al fenómeno de crecimiento hipertrofico.

Observando la expresión (5) para definir la densidad y teniendo en cuenta que en un proceso de crecimiento la misma se preserva a lo largo del proceso $\rho_0 = \vartheta^3 \hat{\rho} \equiv \vartheta^3 \rho^{\text{ini}}$, se define la fuente de incremento de masa (ec. (3)) como,

$$R_0 = \vartheta^3 \rho_0^{\text{ini}} \text{tr} \hat{\mathbf{L}}^g = \vartheta^3 \rho_0^{\text{ini}} \text{tr} (\dot{\mathbf{F}}^g \cdot \mathbf{F}^{g-1}) \quad (9)$$

2.2 Formulación del crecimiento hipertrófico.

En la presente formulación se asume que existe un cierto rango de estados tensionales y de deformación para los cuales se mantiene el equilibrio homeostático, es decir sólo se generan células nuevas para reemplazar aquellas que mueren, manteniéndose el volumen y la densidad constantes.

El proceso de hipertrofia consiste en un incremento en el volumen del tejido como resultado “reparación” de las fibras dañadas. Este proceso es el responsable del crecimiento del tejido muscular. El daño en el tejido sucede cuando el mismo es sometido a exigencias excesivas, es decir a estados elevados de tensión y deformación. La severidad de este proceso depende fundamentalmente de la intensidad de las solicitaciones y de la duración de las mismas. En la figura 1 se puede apreciar el proceso de crecimiento hipertrofico.

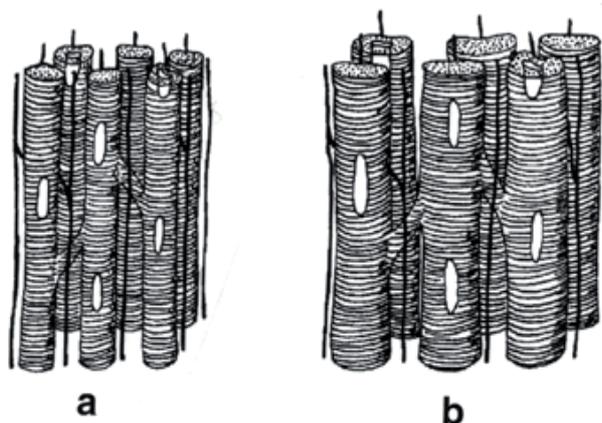


Figura 1. a) fibras miocárdicas normales; b) hipertrofia. (Eder y Gedik, 1986)

En el caso de que se produzcan daños en el tejidos se ponen en juego una serie de complejos mecanismos que incluyen la emisión de mensajeros químicos que promueven la “reparación” del tejido. Este proceso involucra un incremento en la masa tejido debido al incremento en el tamaño de las células resultando en un aumento en el volumen final del tejido.

En función de lo antedicho se propone la utilización de un modelo de daño escalar para capturar el daño en el tejido. El posterior crecimiento hipertrofico estará entonces asociado a la variable interna de daño que determinara el nivel “estimulo mecánico” para el crecimiento hipertrofico.

2.2.1 Modelo de daño

El modelo de daño propuesto esta basado en el modelo clásico se de Simo y Ju (1987a,b). En esta sección se propone una extensión del mismo al campo de grandes deformaciones. Para la evaluación del estado del sólido se define deformación equivalente $\bar{\tau}$ a partir de de una norma de la energía de deformación no dañada W^0 según:

$$\bar{\tau} = \sqrt{W^0(e_{ij}, \sigma_{kl})} \quad (10)$$

donde e_{ij} es el tensor de deformaciones de Almansi y σ_{kl} el tensor de tensiones de Cauchy. En el modelo original $\bar{\tau}$ se considera, por una cuestión convencional, como una “deformación” equivalente cuando en realidad es una función no negativa y continua de la variable termodinámica asociada a la variable de daño W^0 . En este trabajo el nivel de exigencia o esfuerzo acumulado a que se somete el tejido se cuantifica en función del historial de energía no dañada, es decir $\bar{\tau}_t = \int_0^t \sqrt{W^0(e_{ij}, \sigma_{kl})} dt$. Para una mayor claridad nos referiremos en adelante a esta integral $\bar{\tau}_t$ como “índice de esfuerzo” donde el subíndice t_1 indica el intervalo temporal de integración.

El daño se caracteriza a través de un criterio de daño formulado en el espacio de este índice de daño de la siguiente manera:

$$g(\bar{\tau}_t, r_t) = \bar{\tau}_t - r_t \leq 0 \quad (11)$$

donde el índice t indica el tiempo actual y r_t es el umbral de daño en el tiempo actual.

La regla de evolución de la variable de daño se define como:

$$\begin{aligned} \dot{d}_t &= H(\bar{\tau}, d_t) \\ \dot{r} &= \dot{\mu} \end{aligned} \quad (12)$$

donde $\dot{\mu} \geq 0$ es el factor de consistencia de daño que define las condiciones carga/descarga de según las relaciones de Kun-Tucker

$$\dot{\mu} \geq 0 \quad g(\bar{\tau}_t, r_t) \leq 0 \quad \dot{\mu} g(\bar{\tau}_t, r_t) = 0 \quad (13)$$

Estas condiciones son estándar para problemas con restricciones unilaterales (Luccioni,

2003). Si $g(\bar{\tau}_t, r_t) \leq 0$ el criterio de daño no se satisface y por la tercera condición resulta $\dot{\mu} = 0$ o sea $\dot{d} = 0$ y el daño no evoluciona. Si por el contrario $\dot{\mu} \geq 0$, se produce mayor daño y la tercera condición implica $g(\bar{\tau}_t, r_t) = 0$. En ese caso el valor de $\dot{\mu}$ queda determinado por la condición de consistencia de daño:

$$g(\bar{\tau}_t, r_t) = \dot{g}(\bar{\tau}_t, r_t) = 0 \quad \dot{\mu} = \dot{\bar{\tau}}_t \quad (14)$$

De manera que

$$r_t = \max \{ r_0, \max_{s \in (0, t)} \bar{\tau}_s \} \quad (15)$$

Para definir la evolución de la variable de daño se adopta la función exponencial propuesta por Oliver (1990).

$$d = 1 - \frac{\tau_0}{\bar{\tau}_t} e^{A \left(1 - \frac{\bar{\tau}_t}{\tau_0} \right)} \quad (16)$$

Donde A es el parámetro de endurecimiento del daño.

2.2.2 Función de recuperación del tejido.

Como respuesta al los estímulos que genera el daño del tejido se produce un aumento en la masa del tejido que se corresponde con un incremento en el tamaño de las células constituyentes. De esta forma, una vez completo el proceso de “reparación” del tejido, la estructura se ve alterada fundamentalmente por un aumento en la dimensiones de las fibras manteniéndose su número prácticamente constante. En el modelo propuesto se asume que las propiedades mecánicas del tejido reparado son similares a las del tejido sano y el aumento en la capacidad de carga del mismo está dado por el incremento de masa generado por la hipertrofia. Esta reparación del tejido implica un aporte externo de energía que es proporcionado por el metabolismo, de tal forma que, a diferencia de lo que sucede en los materiales tradicionales pasivos, el daño resulta recuperable.

En función de lo expuesto se adopta la variable interna de daño d para cuantificar el estímulo mecánico para el crecimiento hipertrófico. Además se debe tener en cuenta que para que se produzca el incremento de masa no es suficiente la sola existencia del estímulo mecánico, el metabolismo debe ser capaz de generar el tejido nuevo para lo cual debe disponer de ciertos nutrientes, enzimas, etc., que varían según la composición y función del tejido. Es decir, debe existir además del estímulo una disponibilidad biológica. Teniendo en cuenta estos aspectos se propone la siguiente regla de evolución para el estiramiento de crecimiento hipertrófico:

$$\vartheta^{n+1} = \vartheta^n + gh(d, \dot{\vartheta}_{MAX}) f(\theta) \quad (17)$$

La función $gh(d, \dot{\vartheta}_{MAX})$ determina el estiramiento de crecimiento en función del nivel de daño y de la máxima velocidad de crecimiento del tejido $\dot{\vartheta}_{MAX}$, y $f(\theta)$ regula la parte metabólica del crecimiento, es decir limita el crecimiento de acuerdo con la disponibilidad de nutrientes del metabolismo para generar nuevo tejido (Bellomo et al 2011a,b).

La máxima velocidad de crecimiento, considerando una disponibilidad suficiente de nutrientes, está dada por la tasa máxima de generación de masa (R_{max}) del tejido, que determina la cantidad de masa que puede generar el tejido por unidad de volumen y por

unidad de tiempo, de tal forma que la velocidad de cambio de la variable interna correspondiente a la velocidad máxima de crecimiento queda determinada por:

$$\dot{\vartheta}_{MAX} \cong \frac{R_{max}}{3\vartheta^2} \quad (18)$$

Por ejemplo un valor de $R_{max} = 0.013 dia$ implica que el tejido puede generar un incremento adicional de masa del 1.3% diario.

La función $gh(d, \dot{\vartheta}_{MAX})$ propuesta es:

$$gh(d, \dot{\vartheta}_{MAX}) = K(\dot{\vartheta}_{MAX})(1 - k_h d) \quad (19)$$

donde k_h es la pendiente de la función que relaciona el daño con el crecimiento. Este valor esta asociado a la relación entre el volumen del tejido sano v_s y el volumen del tejido “recuperado” v_{Hip}^{Max} luego de haber sufrido daño en la totalidad de sus fibras. Es decir cuantifica la magnitud del estiramiento de crecimiento hipertrófico para un valor de $d = 1$ y se obtiene mediante la relación:

$$k_h = \sqrt[3]{\frac{v_{Hip}^{Max}}{v_s}} \quad (20)$$

La función $K(\dot{\vartheta}_{MAX})$ se define de la siguiente manera:

$$\begin{cases} K(\dot{\vartheta}_{MAX}) = 1 & Si (k_h d - 1) < \dot{\vartheta}_{MAX} \Delta t \\ K(\dot{\vartheta}_{MAX}) = \frac{\dot{\vartheta}_{MAX} \Delta t}{k_h d} \leq 1 & Si (k_h d - 1) > \dot{\vartheta}_{MAX} \Delta t \end{cases} \quad (21)$$

De esta forma queda acotada la máxima velocidad de crecimiento en función de la tasa máxima de producción de masa.

La recuperación del tejido a través del crecimiento hipertrófico implica que el tejido dañado se recupera del daño sufrido a medida que progresa el proceso de crecimiento, de tal forma que una vez recuperado totalmente, el nivel de daño es nulo y el historial de energía a partir del cual se cuantifica el esfuerzo realizado vuelve a cero. En base a estas consideraciones se proponen las siguientes reglas de evolución para la “recuperación” del daño, umbral de daño, e índice de esfuerzo:

$$d^{n+1} = d^n (1 - K(\dot{\vartheta}_{MAX})) \quad (22)$$

$$r^{n+1} = r^0 + (r^n - r^0) (1 - K(\dot{\vartheta}_{MAX})) \quad (23)$$

$$\bar{\tau}_{t1}^{n+1} = \bar{\tau}_{t1}^n (1 - K(\dot{\vartheta}_{MAX})) \quad (24)$$

Los procesos de daño y crecimiento del tejido no pueden darse simultáneamente. Esto se obedece a dos factores, el primero es debido a que durante un periodo de esfuerzo extremo los recursos metabólicos del sistema privilegian el mantenimiento de la funcionalidad del tejido. El segundo factor es que las escalas de tiempo en que se produce el crecimiento hipertrófico

son, en mucho, más grandes que las correspondientes al desarrollo del daño. Es decir, el crecimiento hipertrófico se produce fundamentalmente durante los periodos de esfuerzo reducido y de descanso.

2.3 Disponibilidad biológica para el crecimiento

El concepto de disponibilidad biológica funcionará entonces como ley de activación permitiendo, en el caso de que exista estímulo, desarrollar el crecimiento en función de las posibilidades del metabolismo. En realidad el proceso de crecimiento implica una compleja cadena de procesos que involucran proteínas, enzimas, factores de crecimiento, etc. En adelante por simplicidad se denominará en forma genérica como *nutrientes* a todos los elementos necesarios para que el metabolismo genere nuevo tejido. Se introduce entonces la “variable de disponibilidad biológica para el crecimiento” (θ) activadora del cambio de masa, esta variable representa el incremento de masa por unidad de masa que puede generar el metabolismo con los nutrientes disponibles (Bellomo et al., 2012).

La disponibilidad de nutrientes está dada, para cada instante de tiempo, por el balance entre los nutrientes aportados al sistema por el metabolismo y los utilizados para el crecimiento. En este trabajo se utiliza para representar el aporte de nutrientes al sistema, una función $N^i(t)$. La misma permite considerar una reserva inicial R_i de nutrientes y un aporte discreto de los mismos A_i a intervalos regulares de tiempo (Bellomo et al 2011a,b). Los valores de $N^i(t)$ son adimensionales y representan el incremento de masa correspondiente a los nutrientes aportados, referido a la masa inicial del sistema, por ejemplo $N^i = 1.02$ implica un aporte de nutrientes suficiente para generar un incremento en la masa del tejido del 2% de su masa original. En la Figura 2 se esquematiza la función de aporte de nutrientes.

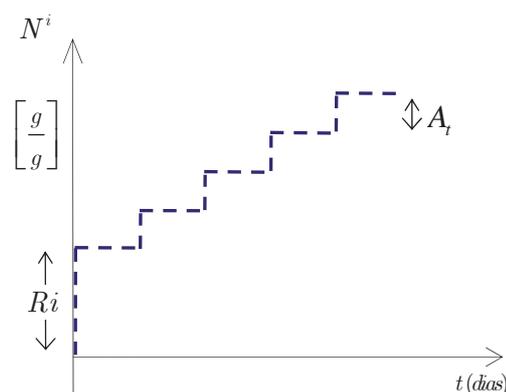


Figura 2. Función de aporte de nutrientes

La disponibilidad biológica para el crecimiento θ para el tiempo t resulta entonces:

$$\theta(t) = N^i(t) - \det[\mathbf{F}^g(t)] \quad (25)$$

La disponibilidad biológica se incrementará siempre que la tasa de aporte de nutrientes sea superior a la de crecimiento. Sin embargo, ésta no puede incrementarse de forma indefinida debido a que la capacidad de reserva de nutrientes del sistema es limitada. Para considerar

esto se impone un límite superior al valor de la máxima disponibilidad biológica para crecimiento θ^{\max} . Debido a que al generarse crecimiento aumenta la capacidad de almacenar nutrientes del sistema este límite será constante en la configuración de referencia y se actualizará en la configuración intermedia en proporción al incremento de masa del sistema.

La función de disponibilidad biológica $f(\theta)$ limita entonces el incremento de masa debido al crecimiento en función de la disponibilidad biológica $\theta(t)$ asegurando que se cumpla el balance de masas.

3 EJEMPLO DE APLICACIÓN

Para verificar el comportamiento del modelo propuesto y mostrar que el mismo es capaz de simular los aspectos fundamentales del crecimiento hipertrófico se presenta un ejemplo de aplicación. Se considera el tejido sometido un estado de tracción homogénea variable en el tiempo, la geometría y condiciones de borde se esquematizan en la Figura 3.

Por simplicidad se adopta para el tejido un modelo de Neo Hooke, con los parámetros materiales $C_1 = 6.796$ kPa y $\nu = 0.4995$. Se adopta una tasa máxima de generación de masa $R_{\max} = 2. \% \text{ dia}$.

Como umbral de daño inicial se adopta un valor de $r_0 = 2.21$, mientras que para el coeficiente de hipertrofia k_h se adopta un valor de 1.68.

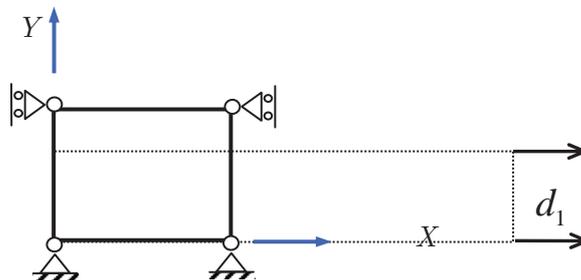


Figura 3: Condiciones de borde y desplazamientos prescritos

En lo referente al aporte de nutrientes al sistema, definido por la función $N^i(t)$ se considera una reserva $R_i = 2\%$ y un aporte $A_{0,5} = 0.20\%$ cada medio día.

En la Figura 4 se presentan los resultados correspondientes al primer caso, la evolución temporal del estiramiento λ_1 , impuesto en la dirección x (Fig. 4a), el índice de esfuerzo (Fig. 4b), la variable interna de daño (Fig. 4c) y el estiramiento producido por el crecimiento ϑ (Fig. 4d). A fin de simular un periodo de esfuerzo en el tejido se prescriben ciclos de carga y descarga durante de un periodo de 4 horas. A continuación se descarga el tejido a efectos de representar un periodo de descanso. Según se aprecia en la Figura 4b el índice de esfuerzo se incrementa en forma sostenida durante la carga, alcanzándose el umbral de daño prácticamente al final del primer ciclo de carga. En consecuencia, se inicia el incremento de la variable interna de daño, como se observa en la Figura 4c, a partir del cual queda determinado el estímulo para el daño hipertrófico. Como se puede apreciar en la Figura 4d el crecimiento se inicia durante la breve fase de descarga durante la cual se aprecia un leve crecimiento y la consecuente recuperación limitada del tejido.

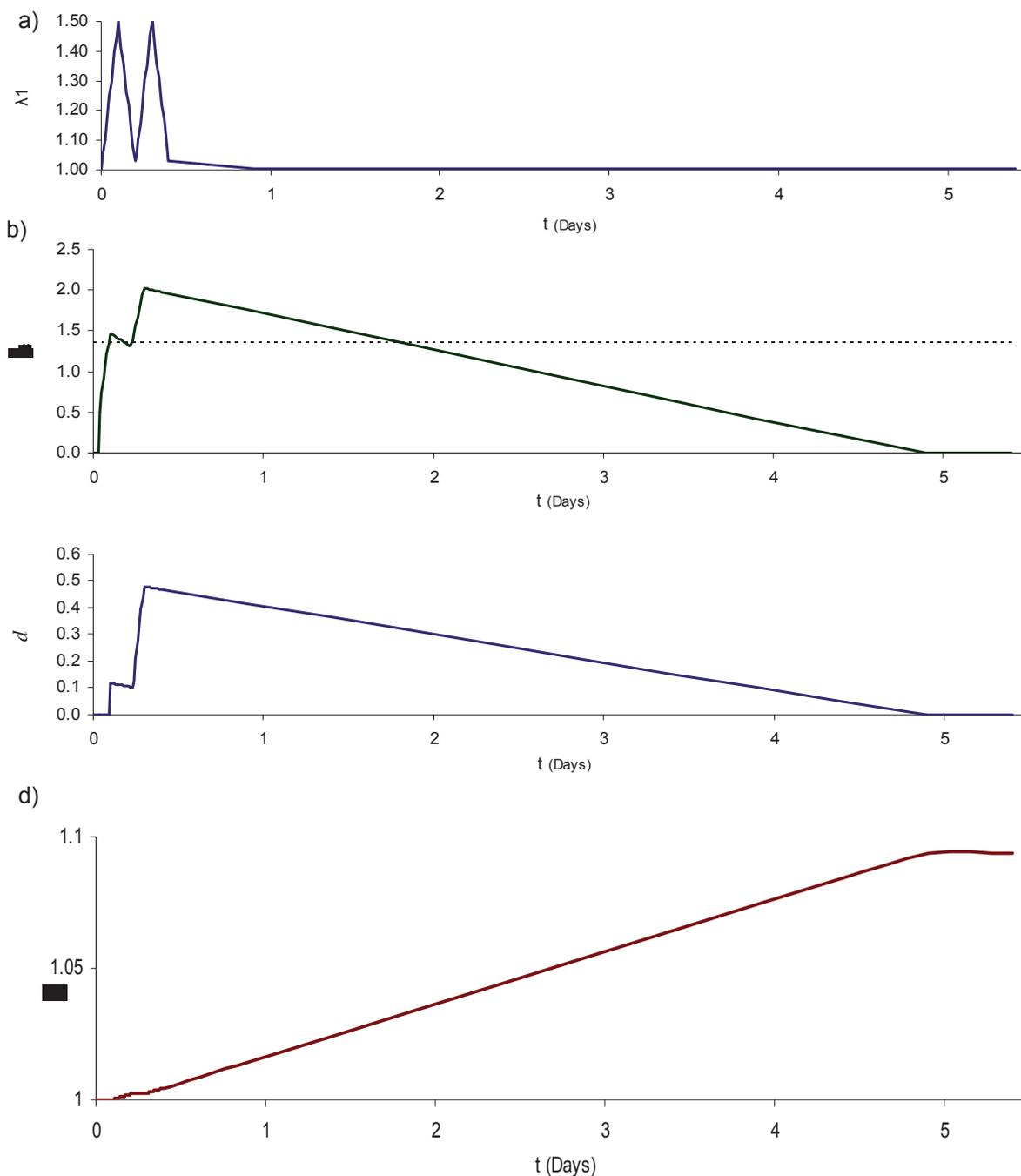


Figura 4: Evolución del crecimiento hipertrófico.

Al finalizar el periodo de esfuerzo, la variable interna de daño presenta un valor de 0.49, lo que indica que aproximadamente la mitad del tejido está dañado. En respuesta a este estímulo se produce el crecimiento del tejido incrementándose el estiramiento de crecimiento en forma paulatina hacia el final del día 4. Durante el proceso de hipertrofia se da la recuperación del tejido dañado, situación que es capturada por el modelo mediante la disminución del índice de esfuerzo y del valor del daño. Una vez alcanzado el final del día 4 el tejido ha completado el proceso de hipertrofia y se encuentra recuperado en su totalidad. El estiramiento de

crecimiento hipertrófico tiene un valor final de 1.093, que se corresponde con un incremento del volumen del tejido de aproximadamente un 30.6%.

4 CONCLUSIONES

El crecimiento de los tejidos es un proceso extremadamente complejo en el que están involucrados los campos biológico y mecánico. Debido a esto los modelos matemáticos resultan de especial interés para la evaluación de hipótesis e interpretación de las observaciones experimentales. En esta línea, el modelo propuesto permite considerar conceptualmente los aspectos fundamentales del crecimiento hipertrofico, que implican la cuantificación del daño que sufre el tejido al ser sometido a esfuerzos excesivos y la posterior “reparación” del mismo a través del crecimiento hipertrófico, con el consecuente aumento de masa y por ende de capacidad del mismo. La principal diferencia entre el modelo propuesto y los modelos clásicos de daños radica en la posibilidad de recuperación del mismo a través de un aporte de masa y energía proporcionado por el metabolismo durante el crecimiento hipertrófico del tejido dañado.

Por otra parte, es importante destacar que el modelo propuesto considera los aspectos más relevantes del crecimiento hipertrófico, para lo cual se ha establecido, por simplicidad, una relación lineal entre el estímulo mecánico dado por el daño y el crecimiento del tejido. La próxima etapa en el desarrollo del modelo implica la calibración de estas relaciones y los parámetros asociados para diferentes tejidos. Para facilitar este proceso es que se propuso la evaluación del nivel de esfuerzo en base a una norma energética que puede asociarse al consumo calórico a fin de estimar los parámetros correspondientes.

REFERENCIAS

- Bellomo F.J., Oller S., Armero F, Nallim L.G. (2011a) A General Constitutive Model for Vascular Tissue Considering Stress Driven Growth and Biological Availability. *Computer Modeling in Engineering & Sciences*. CMES, vol.80, no.1, pp.1-21, 2011.
- Bellomo, F.J., Armero F., Nallim L.G., Oller S. (2011b) A constitutive model for tissue adaptation: Necrosis and stress driven growth. *Mechanics Research Communications*. doi:10.1016/j.mechrescom.2011.11.007.
- Bellomo F.J. (2012). *Simulación Numérica Del Comportamiento Mecánico en Vivo de Tejidos Biológicos Blandos*. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Salta. Argentina
- Cowin S. C. (1996). Strain or Deformation Rate Dependent Finite Growth in Soft Tissues. *J. Biomechanics*, Vol. 29, No. 5, pp. 64-649, 1996
- Eder M, Gedik P (1986) *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie*. 32ª edición, Springer, Berlin
- Fung, Y. C. B. (1996). *Biomechanics*. Springer.
- Gasser T.C., Holzapfel G.A. (2002). A rate-independent elastoplastic constitutive model for (biological) fiber-reinforced composites at finite strains: Continuum basis, algorithmic

formulation and finite element implementation. *BIOMECH PREPRINT SERIES*. Paper No. 25, September 2002.

Himpel G., Kuhl E., Menzel A., Steinmann P. (2005). Computational Modelling of Isotropic Multiplicative Growth. *CMES*, Vol.8 No.2, pp. 119-134, 2005.

Holzappel G. A. and Ogden R. W. (2003). *Biomechanics of Soft Tissue in Cardiovascular Systems*. Published by Springer-Verlag Wien New York. March 2003 (CISM International Centre for Mechanical Sciences. Courses and Lectures, No. 441. UDINE).

Lubarda V.A., Hoger A. (2002). On The Mechanics of Solids with a Growing Mass. *International Journal of Solids and Structures* 39 (2002) 4627–4664.

Lubliner, J. (1990). *Plasticity Theory*. Macmillan Publishing, U.S.A.

Rodriguez E., Hoger A. and McCulloch A.D. (1994). Stress-Dependent Finite Growth in Soft Elastic Tissues. *J. Biomechanics*, Vol. 21, No. 4, Pp. 455-467.

Luccioni, B. (2003) *Mecánica de Daño Continuo*, Monografía CIMNE Nr 71, Centro Internacional de Métodos Numéricos en Ingeniería, Barcelona, España, Marzo 2003. ISBN 84-95999-19-6

Simo C., Ju J. (1987a), Stress and Strain Based Continuum Damage Models:I.Formulation. *Int. J. Solids Structures* 23,821-840.

Simo C., Ju J. (1987b), Stress and Strain Based Continuum Damage Models:II. Computational Aspects. *Int. J. Solids Structures* 23,841-869.