

PREDICCIÓN DE DENSIDADES ÓSEAS FISIOLÓGICAS DE UN FÉMUR HUMANO MEDIANTE UN MODELO COMPUTACIONAL DE REMODELACIÓN ÓSEA.

Marcelo Berli^{1*}, Feliciano Franco¹, Diego Campana¹, Carlos Borau², José Manuel García Aznar² y José Di Paolo¹.

¹ *Grupo Biomecánica Computacional. Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Ruta 11, Km 10, Oro Verde, Entre Ríos, Argentina.*

² *Grupo de Multiescala en Ingeniería Mecánica y Biológica. Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón. Universidad de Zaragoza. España.*

Palabras clave: Remodelación ósea, elementos finitos, mineralización, mecanobiología.

Resumen. El hueso es un tejido vivo cuya principal función mecánica es proveer rigidez, resistencia y protección al cuerpo, permitiéndole contar con una estructura que le confiere soporte y la capacidad de transmitir esfuerzos. Estas funciones están íntimamente vinculadas a las propiedades mecánicas del tejido, las cuales dependen tanto de la mineralización de su matriz orgánica como del proceso de remodelación interna, presentes durante toda la vida. Gracias a dicho proceso, el hueso cuenta con una estructura interna heterogénea que le otorga mayor resistencia en zonas de altas sollicitaciones mecánicas y menor en zonas de baja utilidad mecánica pero elevado valor fisiológico. Si bien existen factores genéticos y fisiológicos que intervienen en la regulación del proceso de remodelación del hueso, tanto su arquitectura como los mecanismos dominantes de su sistema biológico están estrechamente vinculados a las sollicitaciones mecánicas. El objetivo de este trabajo es mostrar que nuevas estrategias aplicadas al proceso de remoción del tejido, al ser incluidos en un modelo computacional de remodelación pre-existente, permiten obtener densidades óseas similares a las fisiológicas de un hueso con geometría real sujeto a sollicitaciones mecánicas fisiológicas. Dichas densidades son validadas con datos experimentales.

Keywords: Bone remodeling, finite element, mineralization, mechanobiology.

Abstract. Bone is a living tissue whose main mechanical function is to provide rigidity, strength and protection to the body, allowing it to have a structure that gives it support and the ability to transmit loads. These functions are closely linked to the mechanical properties of the tissue, which depend on both the mineralization of its organic matrix and the internal remodeling process, present throughout life. As a consequence of these processes, the bone has a heterogeneous internal structure that gives it greater resistance in areas of high mechanical stresses and less in areas of low mechanical utility but with a high physiological function. Although there are genetic and physiological factors involved in the regulation of bone remodeling process, both its architecture and the dominant mechanisms of its biological system are linked to mechanical stresses. The objective of this work is to show that a new strategy applied to the tissue resorbing process, allow obtaining bone densities similar to the physiological ones. The strategy is included in a pre-existing computational remodeling model of a bone subjected to physiological mechanical loads, and densities are validated with experimental data.

1 INTRODUCCIÓN

El tejido óseo posee propiedades muy especializadas que le permiten al cuerpo humano contar con una estructura rígida de sostén en la cual se almacenan algunos de los minerales fundamentales para el funcionamiento de distintos sistemas fisiológicos. Sus principales funciones mecánicas son las de proveer rigidez, resistencia y protección al organismo, otorgándole al cuerpo humano la capacidad de moverse y transmitir esfuerzos (Doblaré and García, 2002; Kular *et al.*, 2012; Berli *et al.*, 2017). Dentro de las funciones mecánicas de protección más importantes se encuentran las de resguardar la cavidad craneal, la médula ósea y la cavidad torácica, protegiendo órganos de vital importancia y de gran fragilidad.

Tanto la rigidez como la resistencia propias de los huesos se deben fundamentalmente al depósito de minerales en la matriz orgánica, cuya constante remodelación obedece a la acción coordinada de la Unidad Básica Multicelular (UBM) (Berli *et al.*, 2017), integrado por células de resorción (osteoclastos) y de deposición ósea (osteoblastos). Este proceso le confiere al hueso capacidades únicas de repararse y adaptarse a las demandas mecánicas locales redistribuyendo su masa en respuesta a los cambiantes campos de esfuerzos. Así, el continuo proceso de remodelación conduce a un material heterogéneo que está compuesto por pequeños trozos, denominados unidades estructurales, con diferentes contenidos de mineral (Cowin and Telega, 2003). Esta heterogeneidad es fundamental para que el hueso pueda soportar las cargas en las zonas más solicitadas, pero a la vez reducir su masa en aquellas zonas con menor sollicitación, logrando una estructura mecánicamente muy resistente pero lo suficientemente liviana al mismo tiempo (García Aznar *et al.*, 2002). La heterogeneidad que resulta es de gran interés para fines mecánicos ya que afecta a la rigidez del tejido, otorgándole localmente una elasticidad que es determinada por su composición tisular.

Poder estudiar y predecir cómo se distribuye la masa ósea en el interior de un hueso en respuesta a las cargas mecánicas mediante un modelo teórico-computacional, es uno de los principales objetivos de este trabajo. Existen numerosos trabajos en este sentido orientados a al estudio de la distribución de masa ósea interna a través de la predicción de sus densidades (Cowin and Telega, 2003; García-Aznar *et al.*, 2005; Martínez-Reina *et al.*, 2008; Martínez-Reina *et al.*, 2016; Berli *et al.*, 2017). En este trabajo se abordará el objetivo de predecir la distribución de densidades internas en respuesta a estados de sollicitación mecánica con el desafío de contrastar los valores obtenidos computacionalmente con mediciones experimentales realizadas sobre huesos reales. Esto conduce no solo a aportar nuevas hipótesis sobre el accionar del complejo UBM, sino también a desarrollar una promisoriosa herramienta para estudiar en un futuro la evolución ósea ante situaciones médicas de interés.

2 MODELO

2.1 Composición del hueso

La distribución de la masa ósea en un hueso humano se puede monitorizar mediante la densidad aparente (ρ_{ap}), la cual es la relación de masa húmeda mineralizada de una muestra de hueso con el volumen que la contiene V_i , o también mediante la densidad material (ρ_{mat}), la cual es la masa relativa al volumen ocupado solamente por el tejido, excluyendo los poros. El sistema biológico del hueso regula ambas densidades respondiendo a demandas sistémicas de minerales o a sollicitaciones mecánicas cambiantes sostenidas en el tiempo. Considerando solamente los cambios de origen mecánico, estudiar la evolución de ambas densidades requiere conocer la composición del tejido óseo en respuesta a las sollicitaciones mecánicas.

El hueso se compone de una matriz sólida y poros. La primera es un compuesto de matriz

orgánica, agua y contenido mineral, mientras que los segundos son huecos que contienen médula ósea, vasos sanguíneos y nervios. En este trabajo, se asume que los poros no tienen influencia mecánica comparada con la rigidez de la matriz. Entonces, el volumen de referencia de una muestra de hueso (V_t) se puede dividir en el volumen de la matriz de tejido (V_b) y el volumen de los poros (V_p) (ver Fig. 1). A su vez, el volumen de la matriz se puede dividir en otros sub-volumenes correspondientes a la fase mineral (V_m), la fase orgánica (V_o), y agua (V_w). Cada sub-volumen puede estar cambiando, manteniendo la siguiente relación:

$$V_t = V_b(t) + V_p(t) = V_m(t) + V_o(t) + V_w(t) + V_p(t) \quad (1)$$

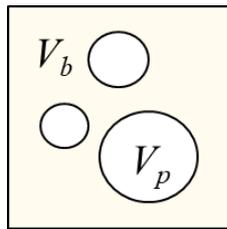


Figura 1: Representación de una porción de hueso, donde se observa el volumen de hueso y el volumen del poro.

Para describir la evolución de cada subvolumen, se definen las siguientes relaciones:

$$v_b(t) = \frac{V_b(t)}{V_t}; v_m(t) = \frac{V_m(t)}{V_b(t)}; v_o = \frac{V_o(t)}{V_b(t)}; v_w(t) = \frac{V_w(t)}{V_b(t)} \quad (2)$$

En este trabajo se considera que la fracción de volumen de la fase orgánica tiene un valor constante e igual a $v_o = 3/7$ (García-Aznar *et al.*, 2005), mientras que el agua es reemplazada por mineral durante el proceso de mineralización, manteniendo la siguiente relación:

$$v_m(t) + v_o + v_w(t) = 1 \quad (3)$$

La densidad del mineral depositado, de la fase orgánica y del agua, son cantidades conocidas y se asumen constantes, siendo las mismas respectivamente $\rho_m = 3.2 \text{ g/cm}^3$, $\rho_o = 1.1 \text{ g/cm}^3$ and $\rho_w = 1.0 \text{ g/cm}^3$ respectivamente (Martínez-Reina *et al.*, 2008). Así, una vez calculado cada subvolumen, la densidad material se calcula como sigue:

$$\rho_{mat}(t) = \rho_m v_m(t) + \rho_o v_o + \rho_w v_w(t) \quad (4)$$

Donde las densidades del mineral, componente orgánico y agua son $\rho_m = 3.2 \text{ g/cm}^3$, $\rho_o = 1.1 \text{ g/cm}^3$ and $\rho_w = 1.0 \text{ g/cm}^3$, respectivamente (Martínez-Reina *et al.*, 2008). Por otro lado, la densidad aparente ρ_{ap} es la variable básica de la mayoría de los modelos de remodelación, a partir de la cual se pueden calcular las propiedades mecánicas del tejido (Martínez-Reina *et al.*, 2008). Dicha densidad se relaciona con la densidad material a través de la fracción de volumen del hueso:

$$\rho_{ap}(t) = \rho_{mat}(t) v_b(t) \quad (5)$$

Luego, la variable utilizada para monitorear el estado de mineralización del hueso es la fracción de ceniza, siendo ésta es la relación entre la masa de mineral y la masa de tejido óseo seco:

$$\alpha = \frac{\rho_m v_m}{\rho_m v_m + \rho_o v_o} \quad (6)$$

De esta manera, la evolución temporal de $v_m(t)$ se vincula con los cambios de α y viceversa.

2.2 Dinámica de remodelación.

El tejido óseo responde a demandas mecánicas cambiantes y/o requerimientos sistémicos de minerales activando el proceso de remodelación. Mediante este proceso, con el avance del tiempo ciertos trozos de hueso son formados (v_f) mientras otros son removidos o resorbidos (v_r), actualizando así cierta cantidad de unidades estructurales en cada fracción de volumen de hueso (v_b). Así, la tasa de cambio de la fracción de volumen (\dot{v}_b) depende de la diferencia en las tasas de remoción y deposición $\dot{v}_b(t) = \dot{v}_f(t) - \dot{v}_r(t)$, las cuales se calculan como sigue:

$$\dot{v}_r(t) = \int_{t-t_R}^t \left(\int_{t'-\sigma_L}^{t'} \dot{N}_{UBM}(t'') dt'' \right) \frac{A_{BMU}}{t_R} f_c(t') v_{BMU} dt' \quad (7)$$

$$\dot{v}_f(t) = \int_{t-t_R-t_I-t_F}^{t-t_R-t_I} \left(\int_{t'-\sigma_L}^{t'} \dot{N}_{UBM}(t'') dt'' \right) \frac{A_{BMU}}{t_R} f_b(t') v_{BMU} dt' \quad (8)$$

donde \dot{N}_{BMU} es el número de UBMs activadas por unidad de volumen y tiempo (cuya ecuación se puede consultar en (García-Aznar *et al.*, 2005)), v_{BMU} es la velocidad de avance de cada UBM, t_R es el periodo de resorción, seguido por un tiempo de reversión t_I (sin resorción ni deposición) luego del cual los osteoblastos depositan hueso en un intervalo de tiempo de formación (t_F), y σ_L es el tiempo de vida de una UBM. Por otro lado, f_c and f_b son variables normalizadas que miden las actividades de osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. La relación f_b/f_c (balance focal) indica si cada UBM se encuentra depositando o removiendo netamente hueso, y se modela mediante una relación lineal por tramos en función del estímulo mecánico neto $\xi - \xi^*$, siendo ξ^* el estímulo mecánico de referencia y ξ el estímulo mecánico actual (García-Aznar *et al.*, 2005), dependientes de la densidad de energía de deformación (Berli *et al.*, 2017). Finalmente, A_{UBM} es la sección transversal de cada unidad estructural que las UBM recambian. Para más detalles consultar el paper de Berli *et al.* (2017).

2.3 Mineralización

Durante el proceso de mineralización, el agua es reemplazada por minerales en tres fases: i) tiempo de reposo, durante el cual no se efectúan depósito de minerales, ii) fase primaria con un incremento lineal de mineral, y iii) fase secundaria con un crecimiento exponencial del contenido mineral. Estas fases se modelan como sigue (Martínez-Reina *et al.*, 2008):

$$v_m^*(t) = \begin{cases} 0 & \text{si } t \leq t_{nm}; \text{ (Fase i)} \\ ii): v_m^{prim} \frac{t - t_{nm}}{t_{prim}} & \text{si } t_{nm} < t \leq (t_{nm} + t_{prim}); \text{ (Fase ii)} \\ iii): v_m^{max} - (v_m^{max} - v_m^{prim}) e^{-\kappa_m(t - t_{prim} - t_{nm})} & \text{si } (t_{nm} + t_{prim}) > t; \text{ (Fase iii)} \end{cases} \quad (9)$$

Donde t_{nm} y t_{prim} son los tiempos de reposo y de la fase primaria respectivamente y κ_m es un parámetro que mide la tasa de deposición de mineral en la fase secundaria. v_m^{prim} es el volumen específico al final de la fase primaria ($v_m^{prim} = 0.121$) y v_m^{max} corresponde al volumen específico para el máximo contenido posible de calcio ($v_m^{max} = 0.442$, 300 mg/g) (Currey, 2004). Para calcular el volumen de mineral (v_m), se establece una ley de mineralización. La fracción de volumen v_b se compone de diferenciales de material creados en el día τ atrás y aún presente en el tiempo actual t :

$$v_b(t) = \int_{t-T_m^{max}}^t \frac{dv_b(\tau)}{d\tau} d\tau \tag{10}$$

Donde T_m^{max} es el tiempo requerido para que un trozo de hueso alcance el máximo contenido de mineral. Con cada incremento de tiempo, debe actualizarse considerando la cantidad de hueso formado ($dv_f(t) = \dot{v}_f(t)dt$) y resorbido ($dv_r(t) = \dot{v}_r(t)dt$). El presente modelo asume que los osteoclastos tienden a remover hueso principalmente de aquellas unidades estructurales más jóvenes y superficiales, pero aquellos que ya han superado la fase de reposo. Se define para tal fin una ventana temporal ($\Delta\tau = t_{sr}$) que incluye los trozos de hueso candidatos a ser resorbidos. Si el límite inferior de esta ventana se denomina (t_{nm}), entonces los trozos de hueso a ser digeridos en cada UBM activada son aquellos que se encuentran en el intervalo entre t_{nm} y $t_{nm} + t_{sr}$ días atrás. Así, el volumen de mineral $v_m(t)$ se puede calcular como:

$$\begin{aligned} v_m(t) &= \frac{1}{v_b(t)} \int_{t-T_m^{max}}^t v_m^*(t-\tau) \frac{dv_b(\tau)}{d\tau} d\tau = \\ &= \frac{1}{v_b(t)} \int_{t-T_m^{max}}^t v_m^*(t-\tau) \frac{dv_f(\tau)}{d\tau} d\tau - \frac{1}{v_b(t)} \int_{t-t_{nm}-t_{sr}}^{t-t_{nm}} v_m^*(t-\tau) \frac{dv_r(\tau)}{d\tau} d\tau \end{aligned} \tag{11}$$

donde $v_m^*(t-\tau)$ es la fracción de volumen de mineral de cada trozo de hueso, calculada de acuerdo a las ecuaciones (9).

2.4 Modelo mecánico.

El proceso de remodelación se implementa en el interior de un fémur humano de geometría tridimensional real. Dicho proceso se realiza para un estado de cargas estáticas mostradas en la Fig. 2 (Martínez Reina *et al.*, 2016). Las cargas aplicadas se deben a la reacción de la cadera en la articulación coxofemoral y un conjunto de músculos, cuyos valores se pueden consultar en la tabla 1. En la parte inferior de la geometría analizada, se impone una condición de restricción completa en todos los desplazamientos. Se asume al hueso como un sólido elástico lineal, isotrópico e inhomogéneo, con un módulo elástico que depende punto a punto de la composición del hueso a través de la siguiente relación (García-Aznar *et al.*, 2005):

$$E = 84370 v_b^{2.58} \alpha^{2.74} (1-d) [MPa] \tag{9}$$

donde d es una variable normalizada que indica el nivel de daño del tejido. Un valor $d=0$ implica un tejido sin daño mientras que un valor $d=1$ es indicativo de un tejido totalmente dañado sin capacidad de soportar carga (García-Aznar *et al.*, 2005; Berli *et al.*, 2017). El

cálculo de este parámetro se compone de la evaluación del daño por fatiga mediante la degradación del módulo elástico extraído de ensayos experimentales realizados por Pattin *et al.* (1996), y de la reparación diaria del mismo mediante el proceso de remodelación. Para más detalles, consultar el paper de Berli *et al.* (2017)

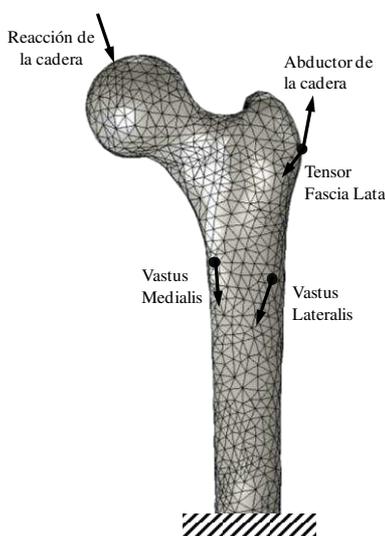


Figura 2: Cargas aplicadas al modelo geométrico, con la condición de empotramiento en la parte inferior.

Componente	x [N]	y [N]	z [N]
Reacción de la cadera	-451.4	225.7	-1806
Abductor de la cadera	468	0	694
Tensor Fascia Lata	-117	158.8	-75.2
Vastus Medial	-8.4	-33.4	-167
Vastus Lateral	-8.4	-108	-543

Tabla 1: Cargas aplicadas a la geometría de la Fig. 2.

3 MÉTODO

El modelo fue implementado en el software Abaqus 6.14. El algoritmo computacional para modelar el proceso de remodelación ósea fue implementado en lenguaje FORTRAN en una subrutina de material modelado por el usuario (UMAT, User MATerial subroutine), la cual en cada iteración es vinculada a la solución numérica del problema mecánico, obtenida mediante el Método de Elementos Finitos. Si bien las cargas se imponen en forma estática, su aplicación cíclica que repercute en el remodelado óseo es considerada a través del algoritmo de remodelación (Berli *et al.*, 2017) que, mediante la cascada de respuesta del complejo UBM, evalúa el estímulo mecánico de una carga cíclica mediante el cálculo del estímulo mecánico (ver material suplementario en Berli *et al.*, 2017) implementado en la UMAT. Esto simplifica el procedimiento de resolución ya que es posible modelar un proceso inherentemente no estacionario pero muy lento, mediante la imposición de cargas estáticas representativas.

La Fig. 3 ilustra con más detalle el procedimiento del método computacional utilizado para resolver el problema. Cada ciclo de simulación implica un día de evolución. En algunos casos, es necesario que transcurran 8 años para asegurar que el algoritmo alcance el estado estacionario (mediante el criterio propuesto por Martin *et al.*, 2016), y si además cada iteración graficada en la Fig. 3 se realiza en un día, es necesario contar con casi 3000 iteraciones. Para reducir los tiempos y tamaños de archivos de resultados, mediante un estudio

de convergencia sobre el valor de las densidades en cada nodo, se obtuvo una malla con un número mínimo de 13.500 elementos tetrahédricos cuadráticos. El problema se resuelve iterativamente en una computadora de escritorio Intel Xeon de 2.8 GHz y 32 Gb de Ram. Cada simulación tiene una duración de aproximadamente 4 días. En todos los casos, se parte de una distribución uniforme de densidades internas y se deja evolucionar el sistema mecano-biológico hasta alcanzar el estado estacionario.

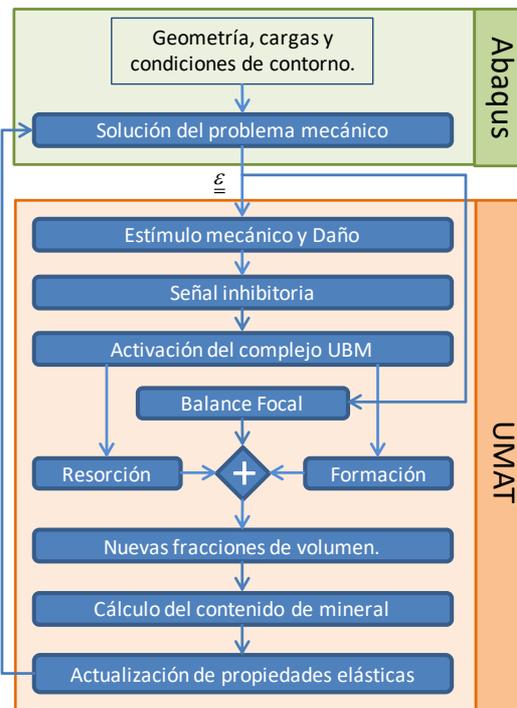


Figura 3: Diagrama del proceso iterativo de solución implementado computacionalmente.

4 RESULTADOS

4.1 Distribución de densidades

La Fig. 4 muestra que la distribución de densidades en la porción de hueso analizada tiene una notable semejanza con la forma en que se distribuye la masa ósea en un corte frontal de un hueso real, salvando la diferencia de que el modelo computacional predice distribuciones continuas de densidades. Pero las zonas de mayor o menor masa ósea en promedio, como así también zonas de huesos compactos y trabeculares, muestran una notable similitud cualitativa entre el modelo y la imagen del hueso. Puede observarse la similitud en las zonas marcadas respecto a la distribución mencionada. En la zona 1, se observa una reducción de hueso en un área de muy baja sollicitación mecánica. La zona 2 es el comienzo del canal medular, conteniendo una densidad ósea muy baja. En las zonas 3 el hueso es cortical, con elevada densidad, y se observa una morfología muy similar entre ambas imágenes. La zona 4 es un área de menor sollicitación mecánica que la anterior, con densidades óseas intermedias y muy variables. La zona 5 es un área de transición con densidades algo más elevadas que el hueso esponjoso que lo rodea, y se orientan en forma similar ambas imágenes. Finalmente, la zona 6 es un área alejada de las cargas aplicadas en el modelo, con densidades que se reducen significativamente. Este resultado muestra el estrecho vínculo que existe entre la distribución de la masa ósea y las cargas mecánicas sobre el tejido.

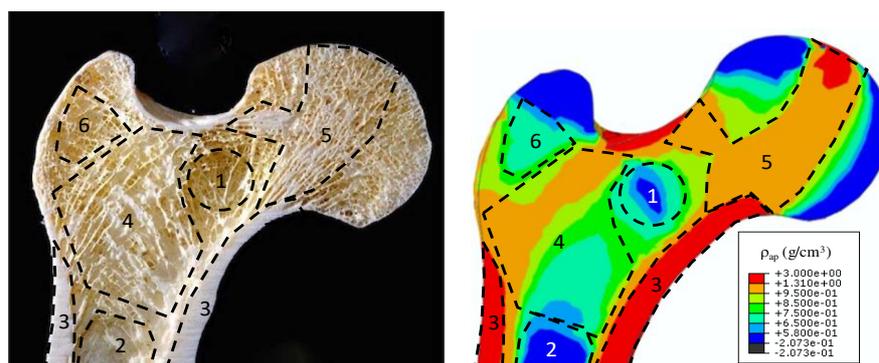


Figura 4: Comparación cualitativa entre el corte frontal de la zona proximal de un fémur humano (Yale University B. L.) y el resultado final de la distribución de densidades aparentes del modelo numérico.

4.2 Predicción de densidades fisiológicas.

Si bien las similitudes morfológicas de la Fig. 4 parecen tener una correlación con el tejido real, es necesario realizar una comprobación cuantitativa para determinar si el modelo del hueso completo adquiere densidades que puedan ajustarse a las curvas experimentales obtenidas por Zioupos *et al.* (2008) y que por lo tanto se encuentran dentro de un rango fisiológico. Para tal fin, se seleccionó la epífisis proximal y una parte de la diáfisis de la Fig. 2, en cuyo plano frontal se ubicaron 20 puntos distribuidos uniformemente de forma tal de poder abarcar la mayor cantidad de zonas con diversos valores de densidades (ver Fig. 5 a).

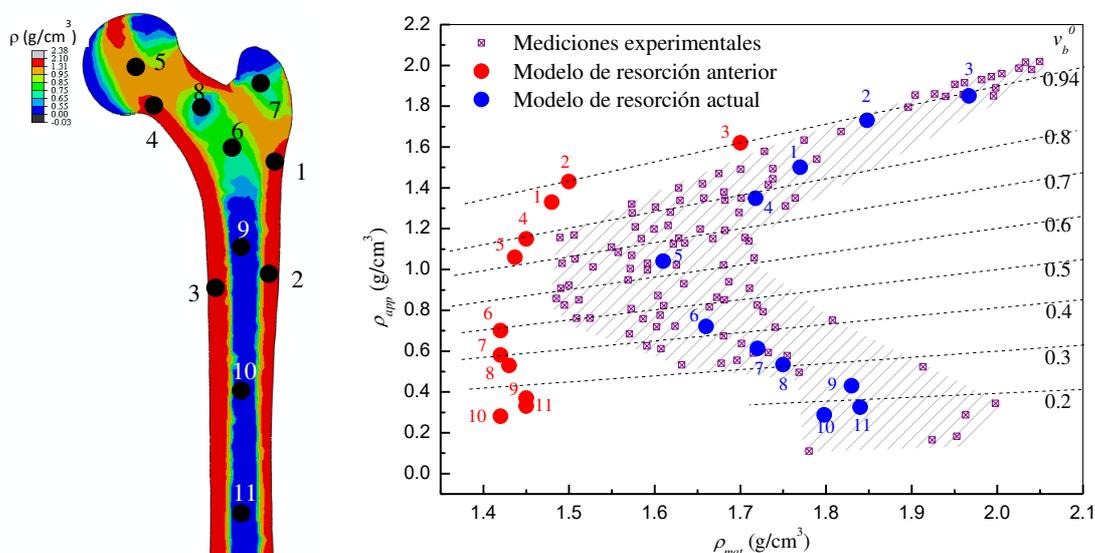


Figura 5: a) corte frontal de la parte proximal del fémur simulado, con los puntos seleccionados de donde se extraen las densidades; b) Curva experimental de Zioupos *et al.* (2008) superpuesta a los valores del modelo.

En los puntos mencionados, se extrajeron los valores de densidades materiales y aparentes arrojadas por los resultados del modelo numérico, las cuales fueron introducidas luego en la gráfica experimental de Zioupos *et al.* (2008) realizadas sobre hueso real. De esta forma, la curva 5 b) muestra que las relaciones ρ_{mat} vs ρ_{ap} de los puntos mencionados se ubican dentro de la zona de los datos experimentales, mostrando entonces que el modelo mecano-biológico con el esquema de remoción propuesto es capaz de predecir no solo una distribución de densidades comparable morfológicamente con un hueso real sino también con valores que se encuentran dentro de un rango fisiológicamente posible.

4.3 Accionar del complejo UBM.

En la diáfisis de un fémur humano, el hueso compacto coincide con la zona más estructural del tejido, soportando la mayor parte de las solicitaciones mecánicas, motivo por el cual no sería esperable que se modifique su habitual estructura. Por otro lado, el canal medular de hueso muy esponjoso es útil como andamiaje para alojar médula ósea amarilla, reserva de energía y tejido hematopoyético, teniendo por lo tanto poca actividad ante condiciones normales. Por tales motivos, parece razonable inferir que ambas zonas tengan baja tasa de remodelación, lo cual se manifiesta a través de la tasa de activación del complejo UBM (\dot{N}_{UBM}) graficada en la Fig. 6 b). En dicha figura, las zonas rojas son las de mayor actividad y se localizan en el área de mayor contenido de hueso de transición (ver Fig. 4), mientras que las partes azules corresponden a las actividades más bajas del complejo y se evidencian mayoritariamente en la diáfisis, donde existe menor contenido de hueso de transición. Cabe aclarar que en las zonas de transición, se aloja la médula ósea roja, fuente de constante recambio de células sanguíneas. Dicho recambio también podría ser el motivo por el cual las tasas de remodelación son mayores en esos sitios, lugar donde la irrigación es aumentada respecto de las zonas anteriormente mencionadas. Si bien estos no son argumentos definitivos, pueden ser un punto de partida para explicar por qué la dinámica del hueso ha evolucionado vinculada a su nivel de porosidad, siendo una de las principales hipótesis del modelo actual.

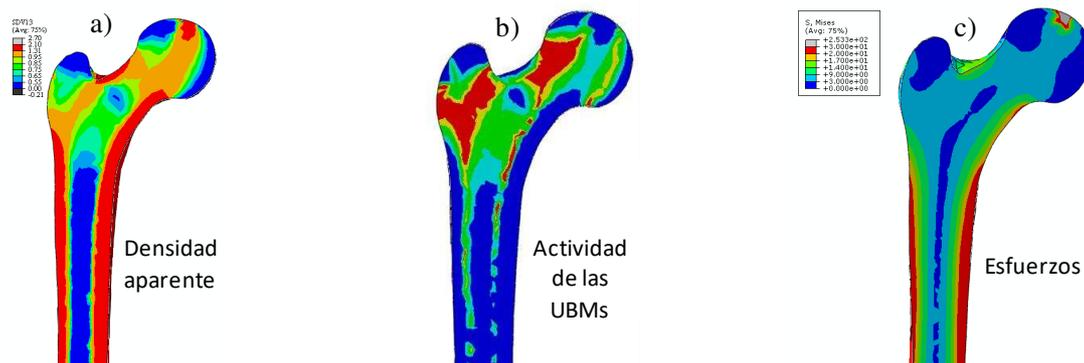


Figura 6: a) Densidades aparentes; b) Activación de las UBM (\dot{N}_{UBM}); c) Esfuerzos de von Mises.

Al mismo tiempo, es notorio el vínculo entre los esfuerzos mecánicos (Fig. 6 c) con la distribución de densidades y el nivel de actividad de las UBM. Las zonas de mayor solicitación mecánica son aquellas en las que se desarrolla una densidad más elevada y poseen una menor actividad del complejo UBM. En la situación opuesta, los esfuerzos más bajos coinciden con las menores densidades y una también reducida actividad de las UBM. De esta forma, la interacción mecano-biológica moldea la arquitectura interna del hueso. Estos resultados muestran las potencialidades del modelo para poder predecir no solo distribuciones fisiológicas de densidades sino también para analizar el accionar del complejo biológico.

5 CONCLUSIONES

En este trabajo se presentan nuevos resultados de un modelo de remodelación ósea basado en modelos mecano-biológicos previos, en el cual se modifica la estrategia de resorción ósea realizada por los osteoclastos. Esta modificación permite que la relación entre las densidades aparentes y materiales describa una curva con forma de boomerang que se ubica dentro de la zona de datos experimentales realizados sobre muestras de hueso real. De esta forma, se puede garantizar que las densidades predichas se encuentran dentro de un rango fisiológico.

Dichas densidades se obtienen del estado final (estacionario) de un fémur humano con geometría real sujeto a cargas fisiológicas, partiendo desde un hueso inicialmente homogéneo. Además, el modelo muestra muy buenas capacidades para predecir una distribución de densidades que se asemeja en gran medida a la arquitectura interna de un hueso real, y permite estudiar aspectos vinculados al accionar del complejo biológico que actúa sobre el hueso. Para futuros trabajos se utilizarán modelos mecánicos que contemplen otras actividades diarias y se avanzará sobre un modelo elástico anisotrópico y aplicaciones de relevancia clínica.

6 AGRADECIMIENTOS

Marcelo Berli, Feliciano Franco, José Di Paolo y Diego Campana agradecen a la Universidad Nacional de Entre Ríos por su financiamiento a través del PID 6170. José Manuel García Aznar y Carlos Borau agradecen al consejo de Investigación Europeo por su financiamiento a través del proyecto ERC-2012-StG306751 y al Ministerio de Economía y Competitividad de España mediante el proyecto de investigación DPI-2015-64221-C2-1-R.

7 REFERENCIAS

- Berli, M., Borau, C., Decco, O., Adams, G., Cook, R. B., García Aznar J. M. and Zioupos, P. Localized tissue mineralization regulated by bone remodelling: A computational approach, *PLoS ONE*, 12(3): 1–19, 2017.
- Cowin, S. and Telega, J. *Bone Mechanics Handbook*, 2nd Edition, CRC Press. 2003.
- Currey, J. D. Tensile yield in compact bone is determined by strain, post-yield behaviour by mineral content. *Journal of biomechanics*, 37(4): 549–56, 2004.
- Doblaré, M. and García, J. M. Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory, *Journal of Biomechanics*, 35(1): 1–17, 2002.
- García-Aznar, J. M., Rueberg, T. and Doblare, M. A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU-activity, *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 4(2–3): 147–167, 2005.
- García, J. M., Doblaré, M. and Cegoñino, J. Bone remodelling simulation: a tool for implant design, *Computational Materials Science*, 25(1–2): 100–114, 2002.
- Jacobs, C. R., Simo, J. C., Beaupre, G. S. and Carter, D. R. Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations, *Journal of Biomechanics*, 30(6): 603–613: 1997.
- Kular, J., Tickner, J., Chim, S. M. and Xu, J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level, *Clinical Biochemistry*. The Canadian Society of Clinical Chemists, 45(12): 863–873, 2012.
- Martínez-Reina, J., García-Aznar, J.M., Domínguez, J. and Doblaré, M. On the role of bone damage in calcium homeostasis’, *Journal of Theoretical Biology*, 254(3): 704–712, 2008.
- Martínez-Reina, J., Ojeda, J. and Mayo, J. On the use of bone remodelling models to estimate the density distribution of bones uniqueness of the solution, *PLoS ONE*, 11(2): 1–17, 2016.
- Pattin, C.A., Caler, W.E. & Carter, D.R. Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *Journal of Biomechanics*, 29(1): 69–79. 1996.
- Weinans, H., Huiskes, R. and Grootenboer, H. J. (1992) ‘The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models’, *Journal of Biomechanics*, 25(12): 1425–1441, 1992.
- Yale University, Bone Lab. Available at: http://medcell.med.yale.edu/systems_cell_biology/bone_lab.php.
- Zioupos, P., Cook, R.B. and Hutchinson, J.R. Some basic relationships between density values in cancellous and cortical bone. *Journal of Biomechanics*.41(9):1961–1968, 2008.