Índice general

1. Mejora del modelo de remodelación ósea interna mecanobiológico **1**

1.1. Introducción 1

1.2. Nuevo cálculo de la mineralización 2

1.3. Resultados obtenidos con el modelo modificado 9

Capítulo 1

Mejora del modelo de remodelación ósea interna mecanobiológico

1.1. Introducción

Como ya se explicó en el capitulo **??** la BMU actúa según una secuencia que incluye 6 fases: activación, reabsorción, inversión, formación, mineralización y fin de la adaptación.

La mineralización es la fase en que se desplaza el agua que queda atrapada entre las fibras de colágeno del nuevo tejido formado por los osteoblastos, para dar paso a cristales de hidroxiapatita aumentando así el contenido en mineral del hueso.

Se suelen distinguir dos fases: una fase primaria, que dura unos pocos días [10] y en la que se alcanza aproximadamente el 70 % del contenido máximo de mineral y una fase secundaria en la que la velocidad de deposición de mineral decrece con el tiempo de forma exponencial ref.capitulo **??**.

En el modelo isótropo mecanobiológico visto en este proyecto se plantea una forma de calcular el proceso de mineralización, que es extendido al caso anisótropo en el modelo desarrollado por Martínez Reina [13]. Esta forma de calcular el proceso de mineralización, nos permite obtener resultados acordes con la realidad. A pesar de esto, existen algunos aspectos del cálculo que no reflejan lo que está ocurriendo realmente.

En este capítulo se va a abordar la resolución del problema de la mineralización de forma directa, intentando realizar el menor número de simplificaciones posibles para poder simular mejor la realidad.

1.2. Nuevo cálculo de la mineralización

Conviene recordar algunos parámetros definidos en el capítulo **??** acerca de la composición volumétrica del tejido óseo. En una muestra de hueso de volumen V_t existen huecos o poros, que ocupan un volumen V_v y tejido que ocupa el V_b restante. Esta matriz de tejido óseo tiene una cierta cantidad de tejido dañado V_d, que se supone uniformemente repartido dentro del volumen de tejido. El resto es tejido intacto, que comprende un componente inorgánico V_m, principalmente hidroxiapatita, y un componente orgánico V_o, colágeno en su mayoría.

$$V_t = V_b + V_v = V_m + V_o + V_d + V_v \tag{1.1}$$

La fracción volumétrica de hueso, v_b, se define como:

$$v_b = \frac{V_b}{V_t} \tag{1.2}$$

Aparte de v_b, las variables independientes del modelo isótropo de BMUs son el grado de mineralización y el nivel de daño. Para medir la primera se utiliza la fracción de ceniza, α, definida en el capítulo **??** como

$$\alpha = \frac{m_m}{m_m + m_o} \tag{1.3}$$

El nivel de daño puede entenderse de dos formas. En primer lugar como una medida de la degradación de las propiedades mecánicas, fundamentalmente la rigidez, o bien como una medida de la densidad de microgrietas dentro del material. Para la primera interpretación se define la variable degradación, d, definida como:

$$d = 1 - \frac{E}{E_0} \tag{1.4}$$

en la que E es el módulo de Young del material dañado y E_0 el del material virgen [2, 3, 7, 11, 15]. Ésta es la forma usual de definir el daño en la Mecánica del Daño [8, 14].

Para evaluar la densidad de microgrietas se define la variable h, densidad de daño, como:

$$h = \frac{V_d}{V_t} \tag{1.5}$$

La relación entre h y d puede depender de muchos factores como el estado de carga, la porosidad, el tipo de hueso, etc. Actualmente no existe una correlación experimental de carácter general entre ambas magnitudes, tan sólo correlaciones para casos particulares, como el desarrollado por Burr et al. [2]. Estos autores observaron una relación lineal entre la pérdida de rigidez y el área de grietas en ensayos de flexión realizados a fémures de perro inicialmente sin daño. Consecuentemente, en este modelo isótropo de BMUs se supone una relación lineal, del tipo:

$$h = k\, d \tag{1.6}$$

donde k es una constante a determinar experimentalmente.

Es equivalente tener como variable independiente a la fracción volumétrica de hueso, que a la densidad aparente, ya que ambas variables están relacionadas:

$$\rho = \rho_t\, (v_b - h) \tag{1.7}$$

donde ρ_t es la densidad del tejido óseo, que depende del grado de mineralización. Hernandez et al. [5, 6] encontraron una relación lineal entre ρ_t y α que reproduce con razonable aproximación los resultados experimentales

$$\rho_t(g/cm^3) = 1.41 + 1.29\, \alpha \tag{1.8}$$

Estos autores comprobaron experimentalmente que las propiedades elásticas del hueso presentan una mejor correlación con la fracción volumétrica del hueso y la fracción de ceniza, que con la densidad aparente. Esa es la razón por la que se elige v_b como variable independiente en lugar de ρ. La correlación que encontraron entre E y v_b es la siguiente:

$$E(MPa) = 84370\, v_b^{2.58}\, \alpha^{2.74} \tag{1.9}$$

que se usa en este modelo como alternativa a la ecuación (**??**) dada por Beaupré [1]. El coeficiente de Poisson se considera constante ($\nu = 0.3$), hipótesis bastante razonable ya que su variación es poco importante [9].

Una vez definida la variable fundamental del modelo, v_b, y su relación con las propiedades elásticas, se describe a continuación cómo se modifica dicha variable por el proceso de remodelación ósea.

En el modelo mecanobiológico empleado en este proyecto, como ya se explicó en el capítulo **??**, se supone que la fase primaria de la mineralización ocurre instantáneamente,

una vez formado el nuevo tejido, y que en la fase secundaria la velocidad de mineralización decrece exponencialmente

$$\alpha(t) = \alpha_{max} + (\alpha_0 - \alpha_{max})\, e^{-\kappa t} \tag{1.10}$$

donde α_0 es la fracción de ceniza al final de la fase primaria, α_{max} es su valor máximo y κ es una constante que determina la velocidad del proceso y para el que se toma un valor de $6\,\text{años}^{-1}$.

En el modelo se define un promedio de la fracción de ceniza en el volumen de control. Este promedio tiene en cuenta los diferentes procesos que afectan al contenido de mineral del tejido contenido en dicho volumen:

$$\bar{\alpha}(t) = \frac{(v_{b,0} - h_0)\,\alpha(t) + \int_0^t \left(\dot{v}_{_F}(\tau) - \dot{h}(\tau)\right)\,\alpha(t-\tau)\,d\tau - \int_0^t \left(\dot{v}_{_R}(\tau) - \dot{h}(\tau)\right)\,\bar{\alpha}(\tau)\,d\tau}{v_b(t) - h(t)}, \tag{1.11}$$

Los diferentes términos de esta ecuación representan lo siguiente:

a) El primer término es el contenido mineral que aporta el tejido que había inicialmente $v_{b,0}$,

b) La integral de convolución del segundo término representa el contenido de mineral que aporta el tejido formado desde el instante inicial hasta ahora.

c) El tercer término es una aproximación de la cantidad de mineral que se retira con la reabsorción. Como no se conoce de manera exacta qué cantidad de mineral tiene el tejido reabsorbido, se supone que su fracción de ceniza es igual al promedio en ese instante.

Los parámetros h_0 y $\dot{h}$ aparecen restando en la ecuación (1.11) porque se supone que la parte dañada de tejido no se mineraliza. Para reducir el coste computacional que requiere la implementación de la expresión anterior, García-Aznar et al. [4] aproximan el valor de la fracción de ceniza en el instante $t + \Delta t$ por:

$$\begin{aligned}\bar{\alpha}(t+\Delta t) = &\frac{\bar{\alpha}(t)((v_b(t) - h(t))e^{-\kappa\Delta t} - \Delta v_{_R}) + \Delta v_{_F}\alpha_0}{v_b(t+\Delta t) - h(t+\Delta t)} \\ &+ \frac{\alpha_{max}(1 - e^{-\kappa\Delta t})(v_b(t) - h(t)) + \Delta h(\bar{\alpha}(t) - \alpha_0)}{v_b(t+\Delta t) - h(t+\Delta t)} \\ &+ \frac{(1 - e^{-\kappa\Delta t})\int_0^t (\dot{v}_{_R} - \dot{h})(\alpha_{max} - \bar{\alpha}(\tau))d\tau}{v_b(t+\Delta t) - h(t+\Delta t)}\end{aligned} \tag{1.12}$$

donde $\Delta v_{_F}$ y $\Delta v_{_R}$ son las cantidades de tejido formado y reabsorbido en el intervalo $[t, t+\Delta t]$.

En lugar de la formulación anterior, se propone una nueva que posee las siguientes características:

En primer lugar, no se han tenido en cuenta los parámetros h_0 y $\dot{h}$ que representan el daño producido por las microgrietas presentes en el tejido, ya que este volumen de daño es despreciable frente al volumen de tejido.

En la formulación propuesta por García-Aznar, se calcula un promedio de la fracción de ceniza en cada instante. Este promedio se obtiene relacionando la fracción de ceniza con la variación del volumen de tejido como ya se ha descrito.

Esta forma de calcular la fracción de ceniza carece de sentido ya que como se definió en la ecuación (1.3), la fracción de ceniza está relacionada con la masa seca y no con el volumen de tejido V_b. En el volumen de tejido están incluidos no sólo el volumen de mineral y colágeno sino también el de agua que no interviene en el cálculo de la fracción de ceniza. Por otro lado, parece mucho más lógico calcular directamente como varía la fracción de ceniza en cada instante en lugar de un valor promedio. Es por tanto necesario obtener la variación de masa seca en el hueso, o lo que es lo mismo la variación del volumen de mineral ya que el volumen de colágeno permanece constante en el proceso de mineralización.

A partir de los nuevos volúmenes de mineral y agua se pueden obtener el volumen de tejido, la densidad y las nuevas propiedades mecánicas del hueso.

$$V_b = V_m + V_o + V_d + V_w \tag{1.13}$$

La suma $V_m + V_w$ permanece siempre constante ya que el aumento de volumen de mineral que se pueda producir no es más que la mineralización del mismo volumen de agua.

La curva de variación del volumen de mineral se obtiene a partir de 1.14.

$$\alpha = \frac{\rho_m v_m}{\rho_m v_m + \rho_o v_o} \tag{1.14}$$

Despejando v_m de la ecuación anterior se obtiene:

$$v_m(t) = \frac{\alpha(t)\rho_o v_o}{\rho_m(1-\alpha(t))} \tag{1.15}$$

Se distinguen nuevamente dos fases en el proceso de variación de v_m: una fase primaria muy rápida, que dura unos pocos días y en la que se alcanza aproximadamente el 70 % del contenido máximo de mineral que nosotros consideraremos que se produce instantáneamente,

y una fase secundaria que puede durar años y en la que la velocidad de deposición de mineral decrece de forma exponencial (fig. 1.1).

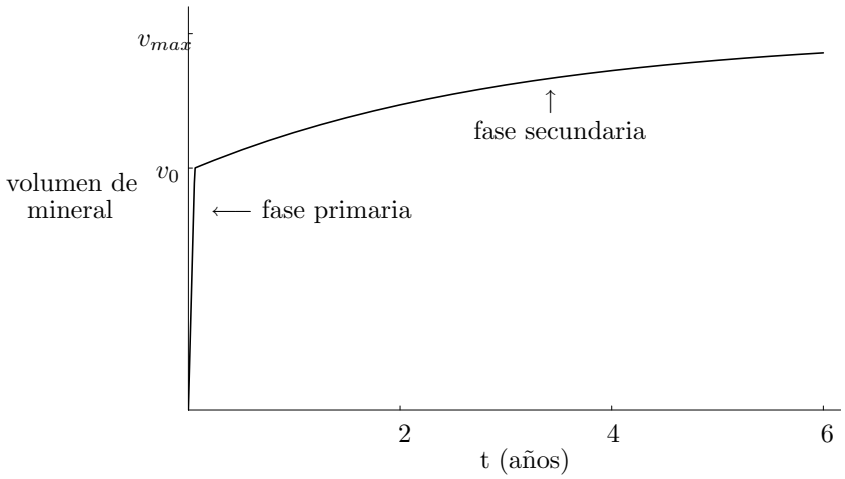

Figura 1.1: Evolución del volumen de mineral.

La variación de los volumenes de mineral, agua y colágeno se puede expresar como:

$$v_m(t+\Delta t) = \frac{v_m(t)V_b(t) + V_f(t)v_{mins} - V_r(t)v_m(t) + \sum_{i=1}^{t+t_R-1} V_{f*}(i)(v_m(i) - v_m(i-1))}{V_b(t+\Delta t)} \tag{1.16}$$

$$v_w(t+\Delta t) = \frac{v_w(t)V_b(t) + V_f(t)v_{wins} - V_r(t)v_w(t) - \sum_{i=1}^{t+t_R-1} V_{f*}(i)(v_m(i) - v_m(i-1))}{V_b(t+\Delta t)} \tag{1.17}$$

$$v_o(t+\Delta t) = \frac{v_o(t)V_b(t) + V_f(t)v_{oins} - V_r(t)v_o(t)}{V_b(t+\Delta t)} \tag{1.18}$$

Los diferentes términos de la ecuación 1.16 representan lo siguiente:

a) El primer término es el contenido mineral que aporta el mineral que había inicialmente.

b) El segundo término representa el contenido de mineral que aporta el tejido formado de manera instantánea, en el instante en el que nos encontramos.

c) El tercer término es una aproximación de la cantidad de mineral que se retira con la reabsorción. Como no se conoce de manera exacta cómo se encuentra distribuido el mineral en el tejido, se supone que el volumen de mineral es igual en todo el tejido e igual al promedio en ese instante.

d) El cuarto término corresponde a el aumento de volumen de mineral producido por la mineralización de todo el tejido formado desde que se formó el hueso hasta el instante en que nos encontramos.

En principio podría parecernos que el sumatorio del último término tiene infinitos términos, pero no ocurre así, ya que el tejido no se esta mineralizando de manera infinita. Los osteoclastos no reabsorben todo el tejido de igual forma, si no que dirigen su actuación principalmente a las zonas de mayor contenido de mineral. Al tener más mineral, el tejido es más frágil y existe mayor probabilidad de que se produzcan grietas. Este puede ser uno de los motivos por los que cuando el tejido alcanza un grado de mineralización determinado, los osteoclastos centran su foco de actuación sobre este tejido reabsorbiendolo completamente. Teniendo en cuenta esto, podríamos definir un tiempo de residencia del tejido. Este tiempo de residencia va a depender de muchos factores, que se van a simplificar considerablemente en este proyecto. El término $V_{f*}(i)$ es el volumen que queda de aquel que se formó hace i días. Este volumen habrá disminuido cada día dependiendo de la cantidad de este que se haya ido reabsorbiendo:

$$V_{f*}(t) = V_{f*}(t-1) - V_r(t)\frac{V_{f*}(t-1)}{V_b(t)} \tag{1.19}$$

En el instante inicial $V_{f*}(0) = V_f(0)$

El tiempo de residencia se va a calcular considerando que inicialmente se parte de una situación de equilibrio de remodelación, en la que $V_r = V_f$ y que V_b permanece constante para todos los instantes anteriores a t=0. Se toma un valor de $V_r = V_f$ típico y el valor de V_b será el correspondiente a t=0.

El tiempo de residencia se define como el tiempo que tarda en desaparecer una cantidad de tejido que se formó en un instante determinado. Este tiempo depende del volumen de tejido que se reabsorba en cada instante y de la cantidad de tejido total existente. Para que el cálculo del tiempo de residencia sea consistente, debe cumplirse para el instante t=0, que la suma del todo el tejido que se ha ido formando en los instantes anteriores sea igual al volumen de tejido inicial $V_b(0)$. Hay que tener en cuenta que parte del tejido que se ha ido formando ha desaparecido por reabsorción y que evidentemente, no queda nada del tejido que se formó hace un número de días mayor que el tiempo de residencia del tejido.

No es necesario conocer con exactitud hace cuántos días se formó cada porción del contenido inicial de tejido, ya que en el equilibrio la cantidad de tejido depende únicamente del

α	v_m
0.5	0.2625
0.55	0.3208
0.6	0.39375
0.65	0.4875

Cuadro 1.1: Valores de la fracción de ceniza iniciales

vomumen que se haya ido formando y del que se ha ido reabsorbiendo a partir del instante t=0. Del tejido que había inicialmete, en el equilibrio no queda nada ya que ha desaparecido por reabsorción.

Los términos de la ecuación (1.17) se pueden explicar de la misma forma que los de (1.16), la única diferencia es que el cuarto término aparece restando. Esto se debe, como digimos anteriormente, a que el aumento de mineral se produce por la transformación del agua presente en el tejido, es por eso que el aumento de mineral producido por mineralización es igual a la disminución de volumen de agua.

En la ecuación (1.18) no aparece este cuarto término ya que el proceso de mineralización no influye en el contenido de colágeno del tejido.

La cantidad de tejido presente en un hueso normal se reparte normalmente de la siguiente forma:

$v_m = 30\,\%$, $v_o = 30\,\%$, $v_w = 10\,\%$, $v_v = 30\,\%$

La cantidad de ceniza que se forma de manera instantánea es aproximadamente igual a 0.45, lo cual equivale aplicando la ecuación (1.15) a $v_{mins} = 0.214$. Teniendo en cuenta los porcentajes anteriores, tendremos:

$v_{mins} = 0.214$

$v_{wins} = 4/7 - 0.214$

$v_{oins} = 3/7$

Se va a aplicar el modelo de Martínez Reina [13], modificando el cálculo de la mineralización como se acaba de explicar, sobre un modelo formado por un solo elemento de tipo hexaédrico con un solo punto de integración.

Se parte de una situación de equilibrio de remodelación, en la que por definición $V_f = V_R$ y se analiza cómo varía el contenido de mineral para velocidades de formación típicas de niños, adultos y ancianos partiendo de valores de la fracción de ceniza distintos.Tablas (1.1),(1.2).

Niños	*Adultos*	*Ancianos*
38	1.8	4.4

Cuadro 1.2: Valores típicos de volúmenes de formación en % al año tomados de [12]

Los cálculos anteriores se han realizado tomando una $\rho_m = 3.2g/cm^3$ y una $\rho_o = 1.96g/cm^3$.

En un volumen de tejido en el que sólo hay agua y colágeno, aplicando la ecuación (1.8) tenemos una densidad de $1.41g/cm^3$, que sería la densidad de una osteona.

$$\rho_{ost} = \frac{m_w + m_o}{V_w + V_o} = \frac{40 + 30\rho_o}{70} \tag{1.20}$$

Igualando a 1.41 y despejando ρ_o, obtenemos el valor de $\rho_o = 1.96g/cm^3$ que aplicamos en el proyecto.

1.3. Resultados obtenidos con el modelo modificado

Niños

Se observa que partiendo de distintos valores de v_m llegamos a la misma fracción de ceniza en el equilibrio. La fracción de ceniza a la que se llega es prácticamente igual a 0.52, un valor según [9] muy bajo pero que no lo es tanto si tenemos en cuenta que los huesos de los niños son mucho más flexibles que los de los adultos, tienen por tanto menor contenido en mineral.(Fig.1.2)

Adultos

La velocidad de formación es menor en el caso de los adultos ya que la remodelación ósea es mucho mayor en los niños. Durante la infancia se produce un aumento de tamaño de los huesos, tanto en diámetro como longitud, acompañados de otros cambios, para esculpir su forma definitiva. Esto es lo que hace que la velocidad de formación sea mayor que la de los adultos.

Se observa que partiendo de distintos valores de v_m llegamos a la misma fracción de ceniza en el equilibrio al igual que en el caso anterior. La fracción de ceniza a la que se llega

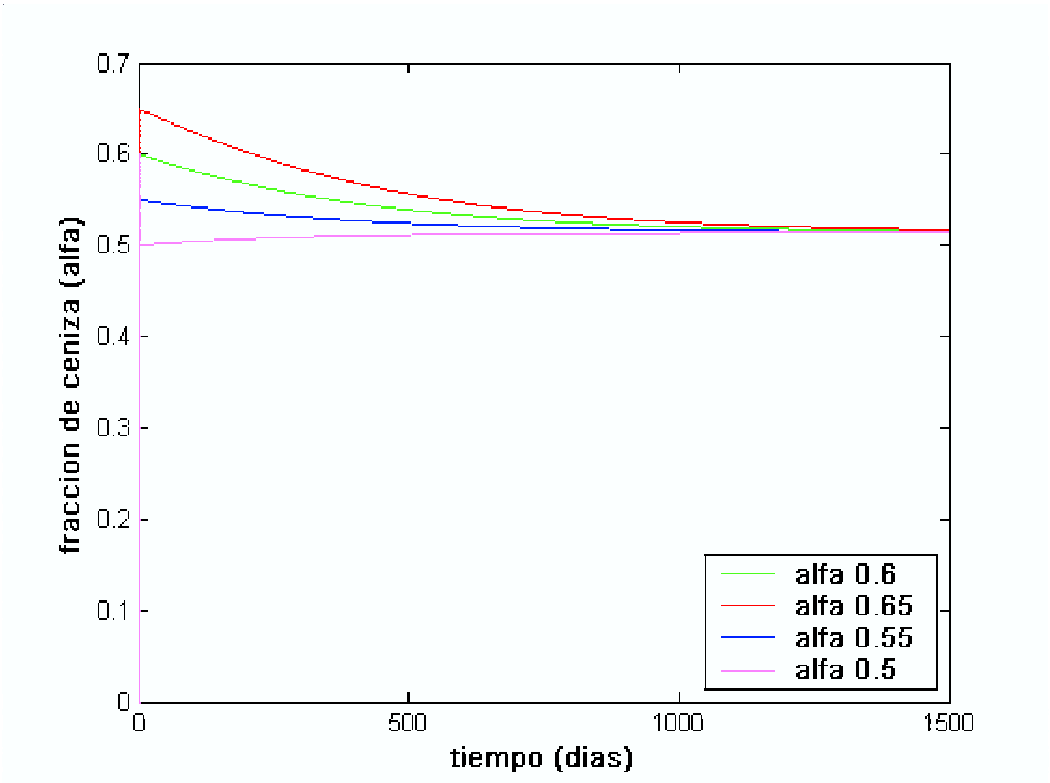

Figura 1.2: Evolución de la fracción de ceniza en niños partiendo de distintos valores.

es prácticamente igual a 0.67. Este valor es mayor que el obtenido para niños, lo cual verifica el hecho de que los huesos de las personas adultas son más frágiles.(Fig.1.3)

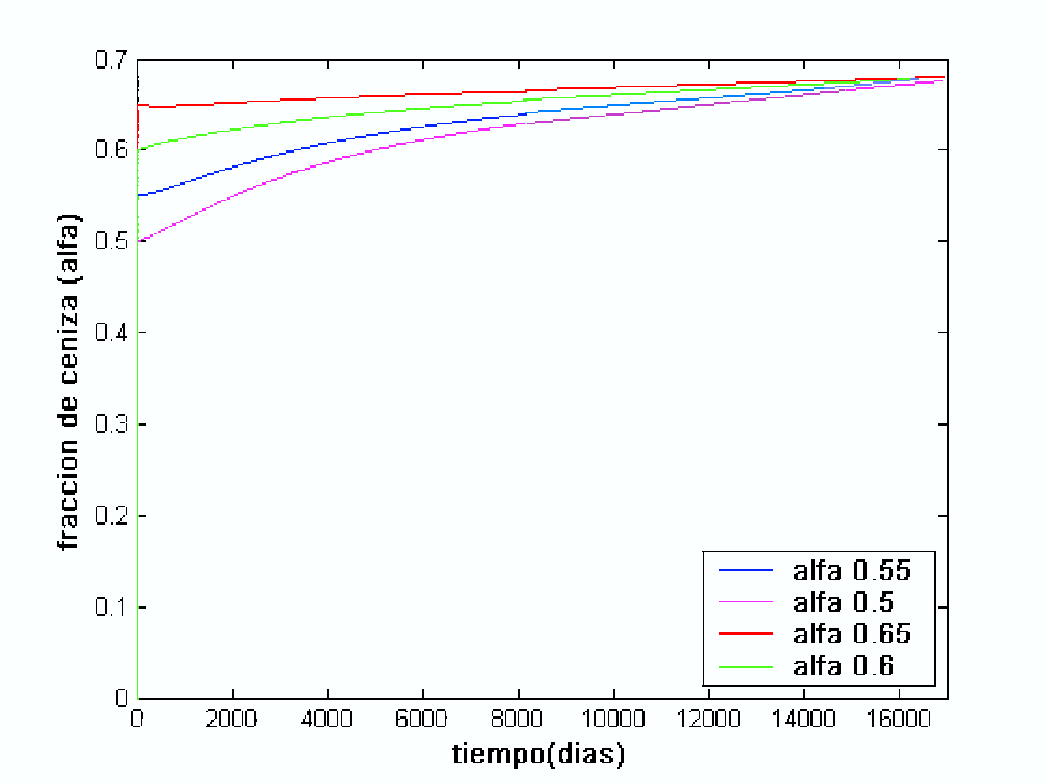

Figura 1.3: Evolución de la fracción de ceniza en adultos partiendo de distintos valores.

Ancianos

De nuevo partiendo de distintos valores de v_m llegamos a la misma fracción de ceniza en el equilibrio. La fracción de ceniza a la que se llega es prácticamente igual a 0.64. Este valor es mayor que el obtenido para niños, lo cual verifica el hecho de que los huesos de los ancianos son más frágiles.(Fig.1.4)

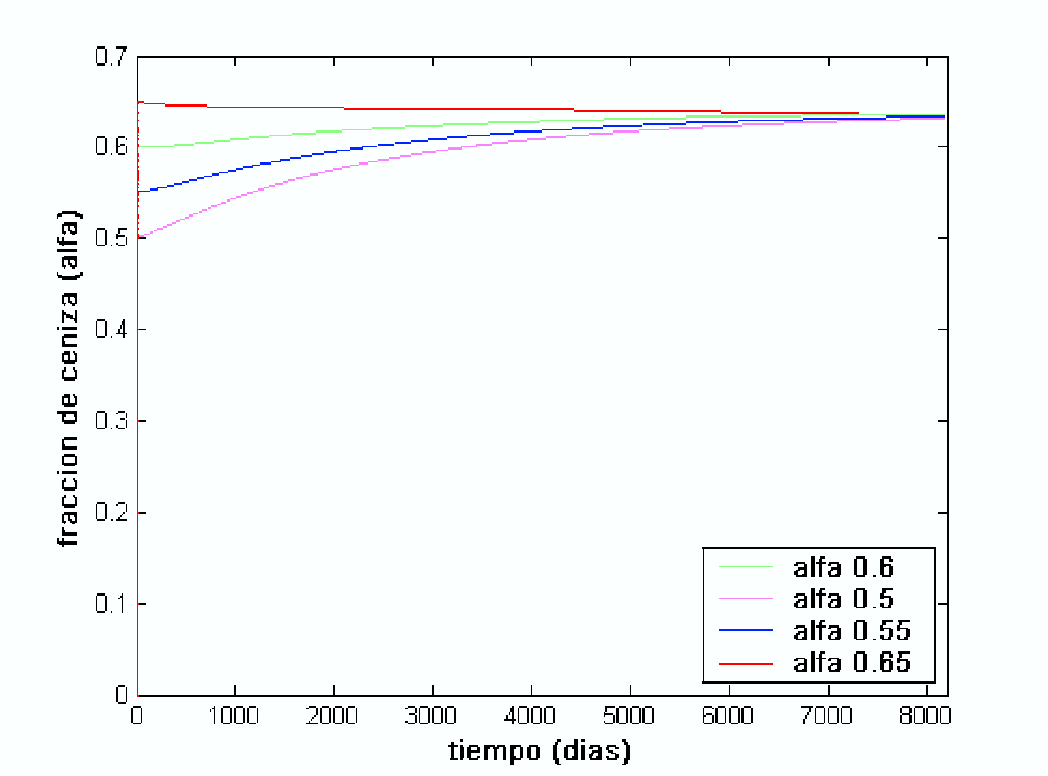

Figura 1.4: Evolución de la fracción de ceniza en ancianos partiendo de distintos valores.

Bibliografía

[1] G. S. Beaupré, T. E. Orr, and D. R. Carter. An approach for time-dependent bone modelling and remodelling - theoretical development. *J. Orthopaed. Res.*, 8 (5):651–661, 1990.

[2] D. B. Burr, C. H. Turner, P. Naick, M. R. Forwood, W. Ambrosius, et al. Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? *J. Biomech.*, 31(4):337–345, 1998.

[3] D.T. Davy and K.J. Jepsen. *Bone Damage Mechanics*, chapter 18, pages 18.1–18.25. Bone Mechanics Handbook, 2nd Ed. CRC Press, 2001.

[4] J. M. García-Aznar, T. Rueberg, and M. Doblaré. A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3d bmu activity. *Biomech. Model. Mechan.*, 4(2-3):147–167, 2005.

[5] C. J. Hernandez. *Simulation of bone remodeling during the development and treatment of osteoporosis*. PhD thesis, Stanford University, Stanford, California, 2001.

[6] C. J. Hernandez, G. S. Beaupré, T. S. Keller, and D. R. Carter. The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus. *Bone*, 29(1):74–78, 2001.

[7] K.J. Jepsen, D.T. Davy, and O. Akkus. *Observations of damage in bone*, chapter 17, pages 17.1–17.18. Bone Mechanics Handbook, 2nd Ed. CRC Press, 2001.

[8] J. Lemaitre and J.L. Chaboche. *Mechanics of solid materials*. Cambridge University Press, Cambridge, 1990.

[9] R. B. Martin, D. B. Burr, and N. A. Sharkey. *Skeletal Tissue Mechanics*. Springer Verlag New York Inc., New York, USA, 1998.

[10] A. M. Parfitt. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J. Cell. Biochem.*, 55(3):273–86, 1994.

[11] C. A. Pattin, W. E. Caler, and D. R. Carter. Cyclic mechanical property degradation during fatigue loading of cortical bone. *J. Biomech.*, 29(1):69–79, 1996.

[12] Neil A. Sharkey R. Bruce Martin, David B. Burr. *Skeletal Tissue Mechanics*. Springer, New York, USA, 1998.

[13] Fco. Javier Martínez Reina. *Aplicación de modelos de remodelación ósea interna al estudio del comportamiento de implantes dentales*. PhD thesis, E.S.I. Industriales. Universidad de Sevilla, 2006.

[14] J. C. Simo and J. W. Ju. Strain- and stress-based continuum damage models. i. formulation. *Int. J. Solids Str.*, 23:821–840, 1987.

[15] P. Zioupos and J. D. Currey. Changes in the stiffness, strength, and toughness of human cortical bone with age. *Bone*, 22(1):57–66, 1998.