

Capítulo 3

Modelo matemático

3.1. Introducción

A continuación se hablará del modelo matemático usado para realizar el estudio objeto del proyecto. En primer lugar se explicará el modelo de remodelación ósea isótropa de Stanford. Este modelo se va a comentar con detalle porque contiene muchas ideas utilizadas en el modelo mecanobiológico de Martínez Reina, que será explicado más adelante y que ha sido utilizado en las simulaciones llevadas a cabo.

3.2. Modelo de remodelación ósea isótropa de Stanford

El modelo isótropo de Stanford fue desarrollado a finales de la década de los 80 y principios de los 90 del siglo pasado, en dicha universidad, bajo la dirección del Dr. Dennis Carter, de cuyo modelo, así como de otros también referidos anteriormente, toma algunas ideas importantes. En primer lugar, establece una condición de remodelación homeostática a nivel local, como sugieren los trabajos de Carter et al., Fyhrie y Carter, Frost y Turner. Esto quiere decir que el tejido óseo dispone de una serie de mecanismos para autorregularse y mantener dentro de un cierto rango de valores una determinada magnitud fisiológica, denominada estímulo mecánico. Esos mecanismos tienen como misión primera modificar la densidad ósea y, relacionadas con ella, las propiedades mecánicas, con el objetivo global de homogeneizar el estímulo local y mantenerlo dentro del rango antes comentado.

El estímulo mecánico local, Ψ_t , también denominado estímulo tensional tisular diario, es

una magnitud que está relacionada con la carga a la que se encuentra sometido el tejido y que tiene en cuenta los distintos casos de carga que conforman la actividad diaria habitual:

$$\Psi_t = \left(\sum_{i=1}^N n_i \bar{\sigma}_{ti}^m \right)^{1/m} \quad (3.1)$$

donde N es, como hasta ahora, el número de casos de carga, n_i es el número promedio de ciclos diarios del caso de carga i , $\bar{\sigma}_{ti}$ es la tensión efectiva local para el caso de carga i , parámetro escalar que representa la intensidad del estado tensional local en el tejido mineralizado.

Jacobs propone una simplificación de la historia de carga que tiene en cuenta la escala de tiempos tan diferente en que ocurren la variación de las cargas y la respuesta del hueso. Mientras que las tensiones pueden variar en tiempos del orden de segundos, al caminar por ejemplo, o incluso menos en el caso de un impacto, la respuesta de remodelación tiene tiempos característicos del orden de semanas o meses. Por ello, es conveniente sustituir las tensiones o deformaciones instantáneas por variables cuasi-estáticas que contienen información sobre todas las actividades que se producen durante la historia reciente de carga. En concreto, la información que interesa de cada actividad es la tensión máxima promedio que origina y el número de ciclos que tiene lugar dicha actividad en el período de control en el que se toma dicho promedio. La duración de este período no afecta de manera relevante a la respuesta de la remodelación, siempre que no sea excesivamente grande ni pequeño.

Por motivos prácticos, se suelen agrupar las distintas actividades diarias según sea su influencia en la remodelación. Con esta aproximación, se resume la historia de carga en una serie reducida de actividades, cada una de ellas con unas determinadas condiciones de apoyo, de carga y un número de ciclos que dicha carga se repite diariamente. Además, se supone que el orden de aplicación de las cargas no es relevante en la respuesta, dada la diferencia de escala de tiempos ya comentada.

Después de agrupar las cargas, Jacobs, vio necesario hacer algún tipo de simplificación de la expresión (3.1), para que el algoritmo pudiera ser implementado de manera sencilla. Aunque se puede observar en dicha expresión que todos los casos de carga contribuyen de manera simultánea al evaluar el estímulo diario, Jacobs, los aplica de manera secuencial. Supóngase, por un momento, que existen tres casos de carga. Después de promediar las tensiones y contabilizar el número de ciclos correspondientes a cada actividad en un tiempo de muestreo suficientemente amplio, se supone que todos los días se repite la misma secuencia

de ciclos. La simplificación propuesta por Jacobs modifica dicho histograma, aplicando cada día una sola actividad, secuencialmente y repitiendo alguna de ellas, si es necesario, para que la proporción entre los números de ciclos de cada actividad y el número de ciclos total sea igual a la del histograma original. De esa forma, las actividades 1 y 3 ocurren el mismo número de veces y la mitad de veces que la actividad 2.

Con esta simplificación, el número de ciclos que se repite cada actividad es el mismo, 16 en el ejemplo de las figuras anteriores. Si en la simulación la unidad de tiempo es un día, ya no es necesario superponer diariamente los casos de carga para calcular el estímulo mecánico según la ecuación (3.1). Ahora se puede aplicar cada día una sola actividad, que produce un estímulo:

$$\Psi_t = n_c^{1/m} \bar{\sigma}_t \quad \text{donde } n_c = \sum_{i=1}^N n_i, \quad (3.2)$$

y repetir esa actividad varios días consecutivos si es necesario, como lo es con la actividad 2 del ejemplo anterior. Jacobs comprobó que la diferencia entre la aplicación simultánea y la aplicación secuencial de las cargas no es significativa, mientras el número de días que dure una secuencia no sea excesivo. Sin embargo el coste computacional sí disminuye de forma muy favorable con esta aproximación. Que la secuencia de agrupamiento no resulte muy larga dependerá del número de actividades que se tengan en cuenta. En un ejemplo tan sencillo como el anterior, con cuatro días basta, pero si el número de actividades es más amplio, es conveniente hacer un nuevo agrupamiento para reducirlo en la medida de lo posible.

Otra hipótesis de este modelo es la de suponer que la matriz ósea está completamente mineralizada, con una densidad local igual en todos los puntos, $\hat{\rho}$. De esta forma, la densidad aparente del tejido óseo, ρ , definida como la masa de matriz ósea contenida en la unidad de volumen de tejido, depende tan sólo de la porosidad local, n , y no del grado de mineralización de la matriz ósea, que se supone que no varía en este modelo.

$$n = 1 - \frac{V_m}{V_T} = 1 - \frac{\rho}{\hat{\rho}} \quad (3.3)$$

Según Martin y el propio Jacobs el hueso cortical presenta una porosidad mínima de 0.05. Jacobs asigna además al hueso cortical de mínima porosidad una densidad aparente de $1.92g/cm^3$, de lo que se deduce fácilmente el valor asignado a la densidad de la matriz ósea, $\hat{\rho} = 2.02g/cm^3$.

Para poder tratar al hueso como un medio continuo, es necesario pasar de la escala

microscópica a nivel de tejido, en el que el material es heterogéneo, al nivel continuo. Esto se hace de forma indirecta, relacionando la resistencia última del hueso trabecular a nivel continuo, $\bar{\sigma}_{ult}$, con la resistencia última del tejido óseo trabecular, $\bar{\sigma}_{ult_t}$, que se supone constante. Gibson establece que ambas magnitudes están relacionadas a través de la densidad aparente por medio de alguna función $R(\rho)$.

$$\bar{\sigma}_{ult}(\rho) = R(\rho)\bar{\sigma}_{ult_t} \quad (3.4)$$

La evidencia experimental muestra que esta función debe ser proporcional al cuadrado de la densidad aparente. Comoquiera que la resistencia última a nivel continuo y a nivel tisular deben coincidir en el caso de porosidad nula, la función debe ser tal que $R(\hat{\rho}) = 1$. De esta forma la ecuación (3.4) se puede reescribir de la siguiente forma:

$$\bar{\sigma}_{ult}(\rho) = \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^2 \bar{\sigma}_{ult_t} \quad (3.5)$$

Esta relación se debe cumplir no sólo para la resistencia última sino para cualquier valor de tensión, y en particular para la tensión efectiva. Así, sustituyendo en la ecuación (3.1) la tensión efectiva a nivel tisular o local por la tensión efectiva a nivel continuo y operando, se puede obtener el estímulo tensional diario continuo

$$\Psi = \left(\sum_{i=1}^N n_i \bar{\sigma}_i^m \right)^{1/m} \quad (3.6)$$

que se relaciona con el estímulo tensional diario tisular de la misma forma que las tensiones

$$\Psi_t = \left(\frac{\hat{\rho}}{\rho} \right)^2 \Psi \quad (3.7)$$

y que es posible simplificar de la misma manera que se hizo en la ecuación (3.2)

$$\Psi = n_c^{1/m} \bar{\sigma} \quad (3.8)$$

Si es posible de alguna manera determinar la distribución de tensiones y deformaciones a nivel continuo en un determinado hueso, por ejemplo por medio del MEF, se puede determinar la tensión efectiva continua y usando las ecuaciones (3.7) y (3.8) obtener el estímulo tensional tisular diario, Ψ_t . Una vez conocido éste, el siguiente paso consiste en determinar cuán lejos está el tejido de cumplir el equilibrio homeostático. Para ello se define el error de remodelación, e , como la diferencia entre el estímulo tensional tisular diario y un valor de referencia que se considera de equilibrio, Ψ_t^* .

$$e = \Psi_t - \Psi_t^* \quad (3.9)$$

Si este error de remodelación no es nulo o está fuera de un determinado rango, se produce una respuesta del hueso que se traduce en una variación de la densidad aparente a nivel local. Sin embargo, el modelo no relaciona de forma directa ambas variables, sino a través de la denominada velocidad de remodelación superficial, $\dot{r}$, toda vez que tanto la eliminación de hueso antiguo como la formación del nuevo se produce en la superficie ósea. En el caso de remodelación externa este hecho es palpable en los cambios de geometría que sufren tanto el periostio como el endostio. En remodelación interna la actividad celular tiene lugar en los canales haversianos, en el caso del hueso cortical, y en la interfase hueso-médula ósea, en el trabecular. La variable $\dot{r}$ está relacionada directamente con el estímulo tensional a que está sometido el tejido.

Se observan dos cosas importantes: En primer lugar que existe una zona en torno al valor del estímulo de referencia, denominada zona muerta o zona de equilibrio, donde la actividad ósea no tiene un efecto neto claro sobre la cantidad de hueso y es la evidencia experimental de la idea de “pereza” en la respuesta ósea, sugerida por Carter y utilizada en el modelo de Huiskes. En segundo lugar se observa que la respuesta de todos los huesos no es la misma y tampoco lo es la de distintas partes de un mismo hueso. Así, el cráneo y otros huesos planos apenas sufren reabsorción, lo cuál parece lógico dado que este tipo de huesos sirven de protección más que de soporte de carga.

Este modelo fue aplicado principalmente para predecir la distribución de densidad ósea en la extremidad proximal del fémur, por lo que se usan curvas del tipo 2 y 3 simplificadas y que se pueden expresar:

$$\dot{r} = \begin{cases} c_1(e + w) & \text{si } e < -w \\ 0 & \text{si } -w \leq e \leq w \\ c_2(e - w) & \text{si } e > w \end{cases} \quad (3.10)$$

Algunos autores han propuesto variaciones a esta ley de remodelación. Una de ellas es suponer, parece lógico, que el hueso no puede crecer o ser reabsorbido de forma ilimitada. Sin embargo, dado que en situaciones normales el estímulo mecánico se mantiene relativamente próximo al valor de equilibrio, dicha modificación no introduce cambios significativos.

Como ya se ha dicho, el hueso aparece y desaparece en la superficie ósea y así se ha introducido la variable velocidad de remodelación superficial, que se define como el volumen

de hueso generado o eliminado por unidad de tiempo y por unidad de superficie disponible para la remodelación. Martin definió la superficie específica, S_v , como la cantidad de superficie disponible para la remodelación por unidad de volumen de hueso y la relacionó con la porosidad, encontrando que un polinomio de quinto grado (ec. (3.11)) se ajusta a huesos de distintas zonas del cuerpo, de diferentes edades y estados de salud.

$$S_v = 32.3n - 93.9n^2 + 134n^3 - 101n^4 + 28.8n^5 \quad (3.11)$$

Se recuerda que en este modelo el hueso se encuentra completamente mineralizado y así lo estará pues, tanto el hueso que se elimina como el nuevo que se forma sobre la superficie ósea. De esta forma la variación de la densidad aparente viene dada por la siguiente expresión:

$$\dot{\rho} = k\dot{r}S_v\hat{\rho}, \quad (3.12)$$

en la que todas las variables han sido ya definidas a excepción de k , que es el porcentaje de superficie disponible que se encuentra activa para la remodelación y que normalmente se toma igual a la unidad.

Para obtener la densidad aparente en el siguiente paso de carga, se integra la ecuación (3.12) mediante un algoritmo de integración de Euler explícito,

$$\rho(t + \Delta t) = \rho(t) + \Delta t \dot{\rho}(t), \quad (3.13)$$

y finalmente se actualizan las propiedades elásticas en cada punto del dominio sólido (en la malla de elementos finitos se hace en los puntos de integración de Gauss) según las expresiones experimentales obtenidas por Beaupré et al. y teniendo en cuenta que el hueso se supone un material isótropo:

$$\mathbf{C} = \frac{E}{1 + \nu} \left(\frac{\nu}{1 - 2\nu} \mathbf{1} \otimes \mathbf{1} + \mathbf{I} \right), \quad (3.14)$$

$$E = \begin{cases} 2014\rho^{2.5} & \text{si } \rho \leq 1.2g/cm^3 \\ 1763\rho^{3.2} & \text{si } \rho > 1.2g/cm^3, \end{cases} \quad (3.15)$$

$$\nu = \begin{cases} 0.2 & \text{si } \rho \leq 1.2g/cm^3 \\ 0.32 & \text{si } \rho > 1.2g/cm^3, \end{cases} \quad (3.16)$$

donde $\mathbf{1}$ es el tensor identidad de segundo orden y $\mathbf{I}$ es el tensor identidad simétrico de cuarto orden ($I_{ijkl} = \frac{1}{2}(\delta_{ik}\delta_{jl} + \delta_{il}\delta_{jk})$). Con estas expresiones se completa el algoritmo y se puede resolver el problema elástico con las propiedades actualizadas, por ejemplo con el MEF, como

ya se ha comentado. Un problema que presenta este algoritmo cuando se aplica a una malla de elementos finitos es el denominado “checkerboard”: se obtienen distribuciones de densidad con un tipo de discontinuidad muy particular, que consiste en la alternancia de elementos de densidad máxima y elementos de densidad nula. Este problema se resuelve mediante técnicas de proyección, mediante las cuales la densidad o cualquier otra magnitud derivada de las variables nodales, como por ejemplo las tensiones, que se evalúan normalmente en los puntos de integración de Gauss, se extrapola a los nodos asegurando de esta forma la continuidad interelemental, que de otro modo no está garantizada.

Este modelo fue implementado usando el MEF para predecir la distribución de densidad ósea en la extremidad proximal del fémur con buenos resultados y una convergencia más que aceptable. Sin embargo, su carácter isótropo limita mucho su uso para el fin requerido en este trabajo.

Por último, conviene hacer un breve comentario sobre la estabilidad de este algoritmo. Anteriormente se ha comentado que el método numérico usado para integrar la ecuación diferencial que gobierna la evolución de la densidad es el método de Euler explícito (ecuación (3.13)). La utilización de éste está justificada por la lentitud del proceso de remodelación comentada anteriormente y conduce a buenos resultados siempre que el paso de integración no sea excesivamente grande. Levenston ha analizado la estabilidad de este problema concreto obteniendo un paso de integración crítico:

$$\Delta t_c = \frac{\rho^*}{\theta \Psi^* S_v(\rho^*) \dot{\rho}} \quad (3.17)$$

donde ρ^* es la densidad aparente de equilibrio y θ es la pendiente de la curva de remodelación (el análisis de estabilidad se desarrolla para una ley de remodelación lineal).

3.3. Modelos mecanobiológicos

El modelo descrito en el apartado anterior se suele denominar fenomenológico. Este calificativo responde a una característica fundamental del mismo: no considera la naturaleza intrínseca de los fenómenos biológicos que intervienen en la remodelación ósea. Su interés se centra, por el contrario, en las consecuencias mecánicas que esos fenómenos tienen. Su propósito, por tanto, es describir de forma matemática la relación causa-efecto, o carga-remodelación si se quiere, de estos fenómenos, sin entrar en detalle en los procesos biológicos involucrados. En contraposición a estos modelos, hace unos años comenzaron a desarrollarse

otros, más conocidos como mecanobiológicos, que intentan caracterizar matemáticamente lo que ocurre a nivel biológico, para poder explicar la remodelación ósea. Esta profundización en el carácter biológico está motivada por los resultados poco satisfactorios, que en determinadas situaciones, proporcionan los modelos fenomenológicos.

Mientras un modelo fenomenológico predice que el desuso conlleva pérdida de masa ósea; una actividad por encima de lo habitual produce un aumento de masa ósea, hasta un cierto límite, y un nivel de actividad normal mantiene el hueso dentro de unos parámetros saludables, el modelo mecanobiológico se pregunta por qué ocurre así y cuáles son los mecanismos biológicos que entran en juego, fundamentalmente la actividad de las BMUs, artífices de la remodelación ósea. Para ello investigan fenómenos tales como la generación de BMUs, proceso de mineralización del tejido óseo, aparición de microgrietas y reparación de las mismas por medio de la remodelación, influencia de la presencia de estas microgrietas en la generación de nuevas BMUs, influencia de diversos parámetros metabólicos, de la edad, de enfermedades y tratamientos farmacológicos, etc.