

ARTÍCULOS ORIGINALES

Modelo matemático del proceso de migración de fibroblastos en la lesión del ligamento**Mathematical model of fibroblast migration process in ligament lesion****Rosy Paola Cárdenas Sandoval^I; Diego Alexander Garzón Alvarado^{II}; Liliana Mabel Peinado Cortés^{III}**

^IFisioterapeuta, Ingeniera de Sistemas. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.

^{II}Doctor en Ciencias (PhD), Máster en Ciencias, Ingeniero Mecánico. Profesor Adjunto. Facultad de Ingeniería. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

^{III}Ingeniera Electrónica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

RESUMEN

La migración y proliferación de fibroblastos es una de las etapas más importantes en el proceso de reparación del ligamento tras sufrir ruptura parcial de sus fibras, esguince grado II. La evidencia experimental muestra que en esta etapa se produce la nueva matriz extracelular y en ella, los fibroblastos responden de manera favorable a los estímulos mecánicos e incrementan la síntesis de colágeno, elastina, proteoglicanos y factores de crecimiento, lo cual mejora las propiedades biológicas y mecánicas del tejido. El objetivo de este trabajo es proporcionar un modelo matemático con fundamento en las ecuaciones de reacción-difusión para describir el proceso de migración y proliferación de los fibroblastos. El modelo propuesto está resuelto mediante el método de elementos finitos. Los resultados obtenidos simulan la hemorragia, congestión y edema del tejido en el momento de sufrir la lesión, la liberación de factores de crecimiento, la migración y proliferación de los fibroblastos y la formación de las nuevas fibras de colágeno.

Palabras clave: ligamento, reparación, modelo matemático, ecuaciones de reacción-difusión, migración de fibroblastos, factores de crecimiento, esguince grado II.

ABSTRACT

Fibroblast migration and proliferation is one of the different and more important stages in ligament repair process after a partial rupture of its fibers, II degree sprain. Experimental evidence demonstrates that in this stage a new extracellular matrix is produced and there, the fibroblasts answer in a favorable way to mechanical stimuli and increase the collagen synthesis, elastin, proteoglycans and growth factors improving the tissue biological and mechanical properties. The aim of present paper is to provide a mathematical model based on reaction-diffusion equations to describe the fibroblasts migration and proliferation process. The model proposed is solved by means of the finite elements method. The results obtained simulate the hemorrhage, the congestion and tissue edema at moment of lesion, growth factor release, and fibroblast migration and proliferation as well as the formation of new collagen fibers.

Key words: Ligament, repair, mathematical model, reaction-diffusion equations, fibroblast migration, growth factors, II degree sprain.

INTRODUCCIÓN

La lesión del ligamento se conoce como esguince, se produce por una elongación máxima de las fibras causando ruptura parcial o total de las mismas.^{1,2} En Estados Unidos se estima una prevalencia de 23 000 esguinces por día, en los Países Bajos asciende a 234 000 casos por año y el costo promedio anual de tratamiento se aproxima a los € 84, 240 000.³

De acuerdo al mecanismo de lesión puede clasificarse como esguince grado I, II y III,^{4,5} en el grado I, si bien no existe ruptura de las fibras, la carga mecánica ocasiona deformación lo que genera hiperlaxitud en el tejido. En el grado II, la carga excede el pico de fuerza tensil del ligamento y causa por lo general, ruptura parcial de las fibras, de no ser así produce fallas microscópicas y deja al tejido susceptible de ruptura. En el grado III, la carga excede el pico de fuerza tensil hasta alcanzar su rompimiento total.^{6,7}

Numerosos estudios se dedican a describir la recuperación del ligamento tras la ruptura completa de sus fibras con el fin de evaluar la mejor técnica quirúrgica de reconstrucción, sin embargo, muy poco se sabe acerca del proceso de reparación del tejido tras sufrir un esguince grado II⁸ el cual puede curarse espontáneamente con tratamiento conservador⁹ y es de gran importancia para los fisioterapeutas y kinesiólogos.

Algunos acercamientos a esta lesión realizaron *Provenzano y Cols.*,⁸ *Woo y Cols.*,¹⁰ y *Frank y Cols.*¹¹ Sus investigaciones permitieron identificar cuatro etapas de reparación tras la ruptura parcial de las fibras del ligamento: hemostasia, angiogénesis, proliferación y remodelación.

La fase de proliferación de fibroblastos es una de las más importantes en la reparación del tejido, no sólo porque allí se produce la síntesis de la nueva matriz extracelular¹² sino porque dicha etapa responde a los estímulos mecánicos

umentando la síntesis de matriz de extracelular: colágeno, elastina, proteoglicanos, citoquinas y factores de crecimiento,^{6,13} lo cual mejora las propiedades mecánicas de las fibras.^{14,15}

En promedio, este proceso puede tardar 52 semanas sin llegar a alcanzar las propiedades biológicas y mecánicas del ligamento normal.¹⁰ Estas razones conducen a desarrollar modelos matemáticos que profundicen en los aspectos biológicos de dicho proceso y permitan realizar predicciones cuantificables de los factores que los afectan.

Como ejemplo de ello, es posible demostrar mediante la cuantificación de los esfuerzos que el ligamento lesionado bajo un tiempo determinado de reparación no alcanza las mismas propiedades mecánicas que el ligamento normal.¹⁷ Este trabajo desarrollado por *Abramowitch y Cols.*, se logró con el empleo de la teoría *quasi-lineal* viscoelástica de Fung.

Otras aplicaciones desarrolladas en piel, reconocen los aspectos claves que deben tenerse en cuenta para favorecer la contracción de la herida, entre ellos la cinética de las células encargadas de realizar las fuerzas de tracción para generar la contracción de la herida, la cinética de degradación del colágeno y la producción de factores de crecimiento.^{14,18} Trabajos cimentados en las ecuaciones de convección y las leyes constitutivas de viscoelasticidad ortotrópica.

Estas aplicaciones demuestran que el enfoque matemático puede complementar los hallazgos biológicos y experimentales del proceso de reparación, por ello, el objetivo de este trabajo es proponer un modelo matemático con fundamento en las ecuaciones de reacción-difusión para describir el proceso de migración y proliferación de los fibroblastos tras la ruptura parcial de las fibras del ligamento. Este trabajo es la base para continuar con próximas investigaciones que permitan describir los cambios biológicos ocurridos en el ligamento cuando está sometido a estímulos mecánicos con el fin de predecir las condiciones de la carga que puedan acelerar el tiempo de recuperación del tejido, hecho de gran interés para los deportistas de alto rendimiento.

En primera medida, se abordarán los aspectos biológicos implicados en la reparación del ligamento, bajo este marco de referencia se planteará el modelo matemático para describir el proceso de hemorragia, congestión y edema ocurridos en la primer fase; la liberación de los factores de crecimiento que activan la síntesis de fibroblastos, la migración y proliferación de dichas células y la formación de las nuevas fibras de colágeno. Se explicará la implementación numérica del modelo mediante el método de elementos finitos, los resultados obtenidos y se finalizará con la discusión.

MÉTODO

El proceso biológico de reparación en el esguince grado II, comprende cuatro fases hemostasia, angiogénesis, proliferación de fibroblastos y remodelación^{11,19-21} ([Fig. 1](#)).

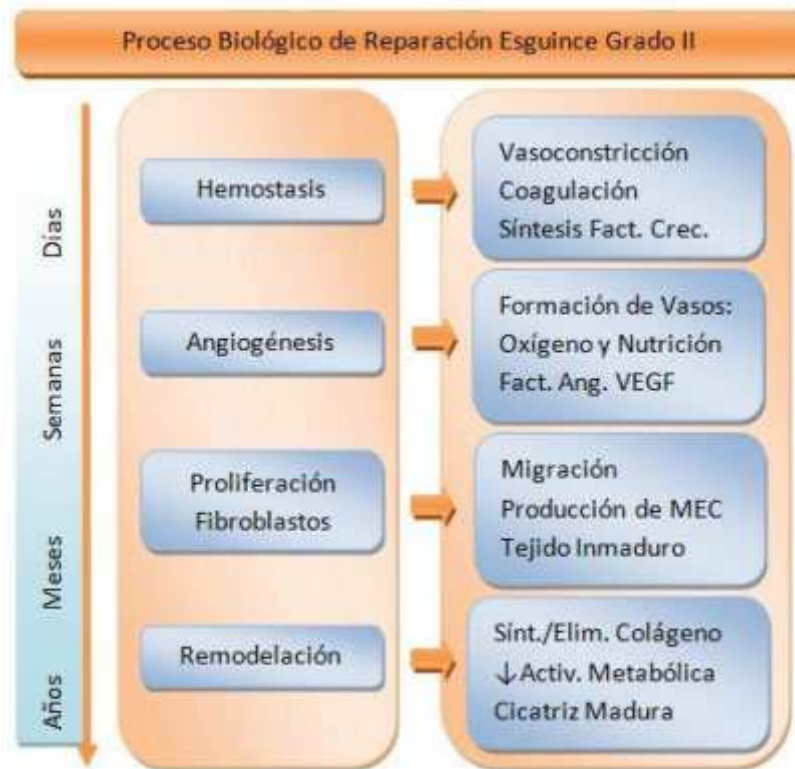


Fig. 1. Etapas del proceso de reparación tras la ruptura parcial de las fibras del ligamento.

La primera etapa, hemostasia, ocurre durante las primeras 12 a 24 horas siguientes a la lesión.²² La ruptura de los vasos sanguíneos que irrigan el tejido produce hemorragia, congestión y edema en el área afectada, es decir aumento local del volumen de sangre, hinchazón sutil de las células y separación de los elementos de la matriz extracelular.^{2,19}

En aproximadamente ocho minutos, los vasos dañados sufren vasoconstricción para disminuir o parar la pérdida de sangre.²³ La colección de sangre en el sitio de la lesión hace que las plaquetas interactúen con la matriz extracelular lesionada para ejecutar dos procesos fundamentales: disparar la formación de coágulos a través de la inducción de trombina y de fibrina¹¹ y sintetizar el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), esencial para activar la migración y proliferación de los fibroblastos al sitio de la lesión.^{20,23}

De forma simultánea ocurre la etapa de angiogénesis o neo-vascularización. Simboliza la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de brotes o retoños producidos por vasos preformados con el objetivo de remover el dióxido de carbono y productos de desecho, proveer oxígeno y nutrientes al área lesionada.²³

Para llevar a cabo esta etapa, se requiere la interacción entre las células vasculares, la matriz extracelular y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), este último favorece la angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular, lo que da lugar al depósito de proteínas plasmáticas, fibrinógeno y fibronectina en