

Aplicación de sistemas reacción-difusión en el diseño de la geometría interna de matrices para regeneración ósea

Implementation of reaction-diffusion systems in the design of the internal geometry of matrices for bone regeneration

Diego Alexander Garzón Alvarado,^I Marco Antonio Velasco Peña^{II}

^IIngeniero Mecánico, PhD. Profesor Asociado. Universidad Nacional de Colombia, Colombia.

^{II}Ingeniero Mecánico, MSc. Universidad Santo Tomás, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Una de las áreas de la ingeniería de tejidos es la investigación de alternativas para la formación de nuevo tejido óseo y el reemplazo de su función. Para cumplir este requerimiento se han desarrollado las matrices que permiten la migración celular, el crecimiento del tejido óseo, el transporte de factores de crecimiento y nutrientes y la renovación de las propiedades mecánicas de los huesos. Las matrices se manufacturan mediante diversas técnicas que, en algunos casos, no permiten el control total sobre el tamaño y orientación de los poros que las caracterizan. Desde esta perspectiva se propone un sistema reacción-difusión para diseñar las especificaciones geométricas de las matrices óseas. Para evaluar la hipótesis se realizan simulaciones en dos y tres dimensiones del sistema reacción-difusión en conjunto con el biomaterial que conformará la matriz. Los resultados obtenidos muestran la efectividad de la metodología para controlar aspectos como el porcentaje de porosidad, el tamaño del poro, la orientación y la interconectividad de estos en matrices óseas fabricadas según la hipótesis propuesta.

Palabras clave: Ingeniería de tejidos, matrices (Scaffolds), hueso, reacción-difusión.

ABSTRACT

One of the different areas of textile Engineering is the search of alternatives to create a new bone tissue and the replacement of its function. To fulfill this requirement different matrices have been developed allowing the cellular migration, the growth of bone tissue, the transportation of growth factors and nutrients, as well as the renewal of bone mechanical properties. Matrices are manufactured through different techniques that in some cases, to obstruct the total control on the size and orientation of characteristic pores. From this perspective, authors propose a reaction-diffusion system to design the geometrical specifications of bone matrices. To assess the hypothesis simulations are performed in two or three dimensions of reaction-diffusion system together with the biomaterial to create the matrix. Results obtained show the effectiveness of the methodology to control the following features: porosity percentage, pore size, orientation and interconnection of these bone matrices manufactured according the proposed hypothesis.

Key words: Textile engineering, matrices (Scaffolds), bone, reaction-diffusion.

INTRODUCCIÓN

La ingeniería de tejidos (IT) aplica la ingeniería, la biología y la bioquímica en el estudio de la estructura y la funcionamiento de tejidos y órganos para el desarrollo de sustitutos biológicos que restauren, mantengan o mejoren su función.¹ Dentro de la IT un área de investigación son las matrices (*Scaffolds* en inglés) para procesos de regeneración ósea.²

En el diseño de estas matrices no solo se debe considerar el material sino la geometría interna que está condicionada por el sitio donde va a ser implantado y el proceso de manufactura.³ Los procesos de fabricación de implantes para tejido óseo, que a su vez dependen del material, buscan controlar la arquitectura de la matriz a diferentes niveles. La forma externa y la geometría interna son parámetros de diseño necesarios para cumplir los requerimientos clínicos.⁴ Dicha geometría tiene diferentes propiedades y características según sea la escala en que sea considerada.⁵ Para describir la geometría y sus efectos se consideran tres escalas básicas: la macroescala, microescala y nanoescala.⁶ En la macroescala se describen la forma externa del implante y el porcentaje de porosidad, entre otras propiedades. La microescala define características como el tamaño del poro, que se estima idealmente entre 200-500. Por último, la nanoescala describe características como la topología de la superficie de los poros y la fisicoquímica superficial.

Existen diversos métodos de manufactura de matrices empleados para lograr características determinadas a diferentes escalas. Estos métodos se clasifican en convencionales y de prototipado rápido. Los convencionales como el lechado de partículas, la separación de fases y el electrospinning hacen uso de fenómenos fisicoquímicos para lograr estructuras internas con un tamaño de poro variable entre 100-500 y porosidades hasta del 90 %.⁷ Presentan como desventaja una orientación aleatoria de las trabéculas que componen la estructura, largos tiempos de fabricación, pobre repetibilidad y control de forma.^{7,8} Por su parte, los métodos de prototipado rápido (RP), también llamados modelado de forma libre (SFF), logran implantes de mayor tamaño y estructuras orientadas según un modelo

previamente establecido aunque no logran porosidades elevadas ni poros de pequeño tamaño.⁷

En la [figura 1](#) se observa el tejido esponjoso de diversos huesos e individuos mientras en la [figura 2](#) se pueden apreciar las estructuras internas que se obtienen según el método de fabricación, la forma y tamaño externo. Puede notarse como los métodos de producción anteriormente mencionados no siempre generan matrices con estructuras similares al hueso esponjoso.

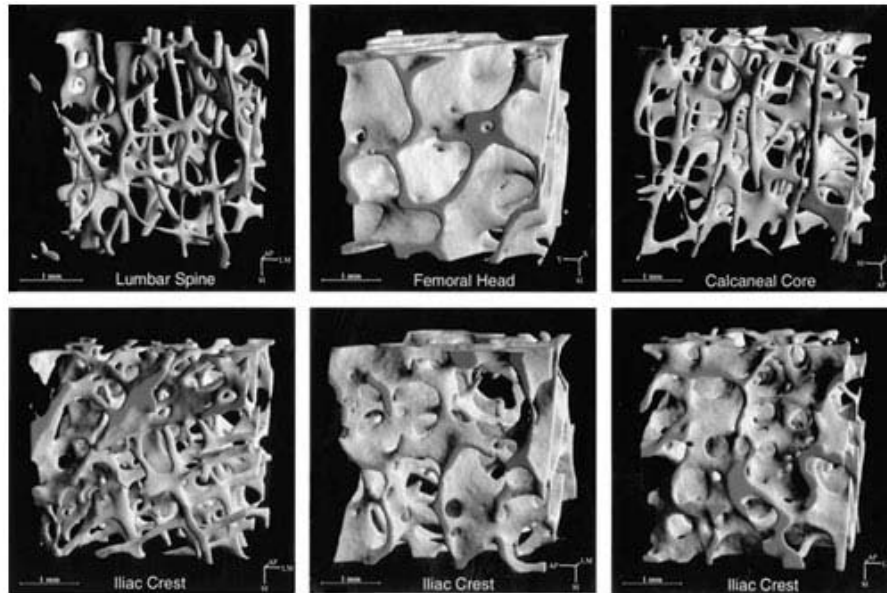


Fig. 1. Forma y variaciones del tejido esponjoso. Fila superior: μ CT en diferentes huesos del mismo individuo (Espina lumbar, cabeza femoral y núcleo calcáneo). Fila inferior: μ CT del mismo hueso (cresta iliaca) de diferentes individuos. Para comparación, la longitud de la barra en la esquina inferior izquierda de las imágenes es 1...m.m. Fuente: Cowin S. *Bone mechanics handbook*. USA: CRC Press; 2001.¹³

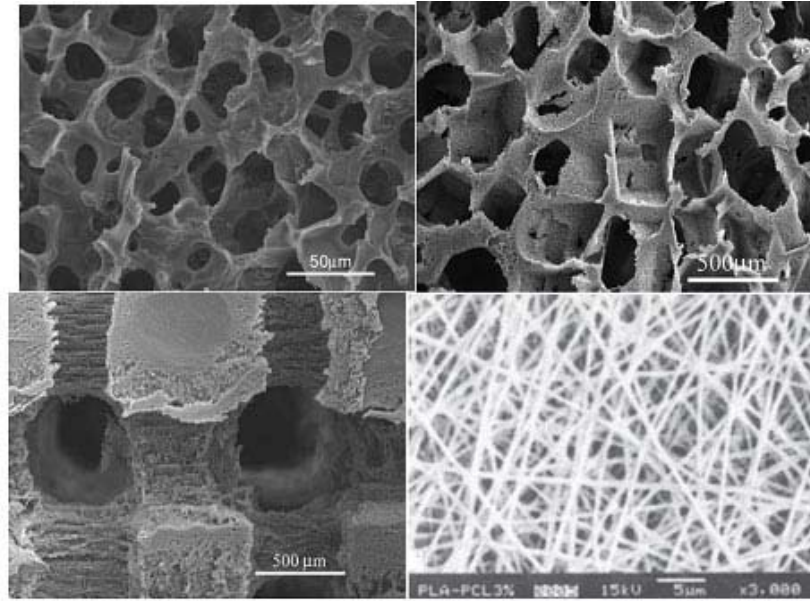


Fig. 2. Estructuras internas de matriz según el método de fabricación. Superior izquierda: Separación de fase PS. Inferior izquierda: Prototipado rápido RP. Superior derecha: Lechado de partículas PL. Inferior derecha: Electrospinning ES. Nótese que PS, PL y ES obtienen estructuras no orientadas de porosidad elevada mientras que RP permite obtener una estructura orientada pero su porosidad es menor respecto a otros métodos. Fuente: *Ma PX, Elisseff J. Scaffolding in Tissue Engineering. 1st. ed. USA: CRC Press; Taylor and Francis Group, 2006.*¹⁴

Como alternativa a las estructuras obtenidas por los métodos convencionales, este artículo propone el uso de un sistema reacción-difusión (RD) para establecer el porcentaje de porosidad, tamaño, orientación e interconectividad de los poros de la matriz fabricada de manera que tenga las propiedades geométricas adecuadas al caso clínico particular. Esta propuesta se fundamenta en la aplicación de sistemas RD en muchos campos de la química⁹ y la biología,¹⁰ en especial en el estudio de la morfogénesis, para modelar patrones y estructuras encontrados en seres vivos.¹¹ Estos sistemas pueden formar patrones estables en el tiempo e inestables en el espacio, muy similares en apariencia al hueso trabecular o esponjoso.¹²

MÉTODOS

Sistema reacción-difusión de Schnakenberg

El sistema RD de Schnakenberg es usado en morfogénesis por su sencillez.¹⁵ En su forma adimensional el sistema está dado por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla^2 u &= \gamma \underbrace{(a - u + u^2 v)}_{f(u,v)} \\ \frac{\partial v}{\partial t} - d \nabla^2 v &= \gamma \underbrace{(b - u^2 v)}_{g(u,v)} \end{aligned} \quad 1$$

Donde a , b , u y v representan las concentraciones de las sustancias A, B, X e Y. γ es una constante de adimensionalización y d es la constante de difusión. Los términos designados con $f(u,v)$ y $g(u,v)$ son los términos reactivos de la ecuación. Este sistema de ecuaciones presentará inestabilidades espaciales que convergen en el tiempo si se cumple que los parámetros de la ecuación se encuentren en un espacio de Turing.¹⁶

Reacción de polimerización

Para controlar el tamaño de las trabéculas de la estructura se usará una ecuación de polimerización similar a la propuesta por Ludwig y otros.¹⁷ Esta ecuación consta de una función escalón que se activa cuando se supera cierto valor de la concentración de alguno de los reactantes del sistema RD. Una vez que se activa la función se lleva a cabo la polimerización del material para constituir el tamaño final de las trabéculas de la matriz. La forma adimensional de la ecuación de polimerización está dada por:

$$\frac{dm_s}{dt} = c \frac{u^n}{u^n + s^n} \frac{t^p}{t^p + T_a^p} \quad 2$$

Donde m_s es la concentración adimensional del biomaterial polimerizado, c y s son constantes, t es el tiempo adimensional y T_a es el tiempo umbral adimensional al cual se inicia el proceso de polimerización.

A partir de un análisis de estabilidad lineal¹⁶ se puede proponer el proceso de diseño de una matriz mediante la manipulación de los parámetros de la reacción química, la difusión y la función de polimerización. Desde el punto de vista adimensional, los parámetros del sistema RD que permiten predecir la estructura y forma de los patrones de Turing son d , γ , a y b . Así, para diseñar una matriz, se requiere establecer primero un número de onda que defina el número de poros en una dirección específica, luego los valores a y b y, finalmente, los valores d y γ .

Los puntos K_{\min}^2 y K_{\max}^2 ($\in \mathbb{R}$) que definen un intervalo donde se encuentran los números de onda o autovalores que marcan la posición de los poros en la matriz están dados por:

$$K_{\min}^2 = \frac{\gamma(df_u + g_v) - \sqrt{(\gamma(df_u + g_v))^2 - 4d\gamma^2(f_u g_v - f_v g_u)}}{2d}$$

$$K_{\max}^2 = \frac{\gamma(df_u + g_v) + \sqrt{(\gamma(df_u + g_v))^2 - 4d\gamma^2(f_u g_v - f_v g_u)}}{2d} \quad 3$$

Donde d y γ son constantes adimensionales del modelo, y $f_u=2uv-1$, $f_v=u^2$, $g_u=-2uv$ y $g_v=-u^2$ son las derivadas del término reactivo. Dicho intervalo dado por (K_{\min}^2 y K_{\max}^2) define el número de onda de la solución del sistema de RD en un espacio de Turing en tanto se cumplan las restricciones dadas en el conjunto de restricciones (4):

$$\begin{aligned}
 f_u g_v - f_v g_u &> 0 \\
 f_u + g_v &< 0 \\
 df_u + g_v &> 0 \\
 (df_u + g_v)^2 &> 4d(f_u g_v - f_v g_u) \quad 4
 \end{aligned}$$

Solución del sistema de ecuaciones mediante el método de los elementos finitos

Para obtener patrones que definan la estructura de la matriz a partir de sistemas RD, se implementó el sistema de ecuaciones dado en (2) y (3) mediante el método de los elementos finitos. Además, se implementó el método de Newton-Raphson debido a que es un problema no lineal que evoluciona en el tiempo. La integración temporal se ha realizado mediante la regla trapezoidal. Entonces, se debe hallar u , v y m_s mediante su correcta interpolación con las funciones de forma dadas por Zienkiewicz y Taylor.^{18,19} La solución inicia con la formulación débil del problema y sigue un procedimiento similar al utilizado por Javierre E y otros.²⁰

Formulación débil

Sean las ecuaciones (1) y (2) reescritas como:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla^2 u - \gamma(a - u + u^2 v) &= 0 \\
 \frac{\partial v}{\partial t} - d \nabla^2 v - \gamma(b - u^2 v) &= 0 \quad \text{en } \Omega \quad 5 \\
 \frac{dm_s}{dt} - c \frac{u^n}{u^n + s^n} \frac{t_a^p}{t_a^p + T_a^p} &= 0
 \end{aligned}$$

Multiplicando cada una de las ecuaciones (5) por una función de ponderación, integrando sobre el dominio y utilizando el teorema de Gauss se puede probar que (5) tiene como residuo del método de Newton-Raphson el siguiente conjunto de ecuaciones (6):

$$r_u = \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} w_1 d\Omega + \int_{\Omega} \nabla u \nabla w_1 d\Omega - \int_{\Omega} \gamma a w_1 d\Omega + \int_{\Omega} \gamma u w_1 d\Omega - \int_{\Omega} \gamma u^2 v w_1 d\Omega - \int_{\Gamma} (\nabla u \bullet n) w_1 d\Gamma = 0 \quad (6.1)$$

$$r_v = \int_{\Omega} \frac{\partial v}{\partial t} w_2 d\Omega + \int_{\Omega} \nabla v \nabla w_2 d\Omega - \int_{\Omega} \gamma b w_2 d\Omega + \int_{\Omega} \gamma u^2 v w_2 d\Omega - \int_{\Gamma} (\nabla v \bullet n) w_2 d\Gamma = 0 \quad (6.2)$$

$$r_w = \int_{\Omega} \frac{\partial m_s}{\partial t} w_3 d\Omega - \int_{\Omega} c \frac{u^n}{u^n + s^n} \frac{t_a^p}{t_a^p + T_a^p} w_3 d\Omega \quad (6.3)$$

Donde w_1 , w_2 y w_3 son funciones de peso y n es el vector normal dirigido hacia el exterior del dominio Ω sobre la frontera Γ . Se debe tener en cuenta que se deben imponer condiciones de contorno Neumann homogéneas por lo que el último término en las ecuaciones (6.1) y (6.2) desaparecerá.

Para pasar a la solución discreta, las variables son escritas en términos de los valores nodales usando las funciones de peso según Hughes TJR.²¹

$$\begin{aligned} u^h &= N_u(x, y)U \\ v^h &= N_v(x, y)V \\ m_s^h &= N_m(x, y)M_s \end{aligned} \quad 7$$

U , V y M_s son los valores de u , v y m_s en los puntos nodales y el superíndice h indica la discretización de la variable en elementos finitos. Mediante la sustitución de (7) en (6) y con la elección de las funciones de peso igual a las funciones de forma se obtienen los vectores residuos del método de Newton-Raphson²³ (8):

$$\begin{aligned} \underline{r}_u^k &= \int_{\Omega} N^T \frac{\partial u^k}{\partial t} d\Omega + \int_{\Omega} \nabla N^T \nabla u^k d\Omega - \int_{\Omega} N^T \gamma d\Omega + \int_{\Omega} N^T \gamma u^k d\Omega - \int_{\Omega} N^T \gamma (u^k)^2 v^k d\Omega = 0 \\ \underline{r}_v^k &= \int_{\Omega} N^T \frac{\partial v^k}{\partial t} d\Omega + \int_{\Omega} \nabla N^T d \nabla v^k d\Omega - \int_{\Omega} N^T \gamma b d\Omega + \int_{\Omega} N^T \gamma (u^k)^2 v^k d\Omega = 0 \\ \underline{r}_m^k &= \int_{\Omega} N^T \frac{\partial m_s^k}{\partial t} d\Omega - \int_{\Omega} N^T c \frac{u^k}{u^k + s^k} \frac{t_a^k}{t_a^k + T_a^k} d\Omega = 0 \end{aligned} \quad 8$$

Donde \underline{r}_u^h y \underline{r}_v^h son los vectores residuos que están calculados en el nuevo paso de tiempo. Por su parte el segundo término de \underline{r}_m^h está calculado en el paso anterior. De otro lado, cada una de las entradas de la matriz jacobiana¹⁶ está dada por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial r_u^k}{\partial U} &= \frac{1}{\alpha \Delta t} \int_{\Omega} N^T N d\Omega + \int_{\Omega} \nabla N^T \nabla N d\Omega + \gamma \int_{\Omega} N^T N d\Omega - \gamma \int_{\Omega} N^T (2u^k) v^k N d\Omega = 0 \\ \frac{\partial r_u^k}{\partial V} &= - \int_{\Omega} N^T \gamma (u^k)^2 N d\Omega \\ \frac{\partial r_v^k}{\partial U} &= \gamma \int_{\Omega} N^T (2u^k) v^k N d\Omega \\ \frac{\partial r_v^k}{\partial V} &= \frac{1}{\alpha \Delta t} \int_{\Omega} N^T N d\Omega + d \int_{\Omega} \nabla N^T \nabla N d\Omega + \int_{\Omega} N^T \gamma (u^k)^2 N d\Omega \\ \frac{\partial r_m^k}{\partial m} &= \frac{1}{\alpha \Delta t} \int_{\Omega} N^T N d\Omega \end{aligned} \quad 9$$

Donde α es un parámetro característico del método de integración temporal²³ y $\nabla N = [(\nabla N)^T \dots (\nabla N^{n_{\text{nod}}})^T]^T$ es el vector fila de primeras derivadas espaciales de las funciones de forma. En este caso se utilizó elementos bilineales de 4 nodos.²²

RESULTADOS

Se desarrollaron ejemplos de aplicación en dominios bidimensionales y tridimensionales. En cada tipo de dominio se eligieron varias geometrías sobre las cuales se simula el sistema RD. Para simplificación del análisis y lectura de los resultados se supone que los valores de referencia de longitud, tiempo y concentración de los reactivos son magnitudes de valor unitario, por lo que hay correspondencia entre el valor numérico del parámetro adimensional y el dimensional. En especial, se utiliza, como referencia la distancia en milímetros, la cual se coloca entre paréntesis para recordar que corresponde 1 a 1, a un valor adimensional.

Simulaciones en dominios bidimensionales

En 2D se hicieron pruebas sobre otras figuras de diferentes tamaños. Primero se usa un círculo cuyas medidas son similares a las matrices comerciales observadas.²³ El diámetro del círculo es de 8 mm. De igual forma se desarrolló una matriz cuadrada de lado 4 mm.

Los resultados de la simulación en el dominio circular aparecen en la [figura 3](#). En [3b](#)) y [3c](#)) se muestra la formación de patrones de manchas circulares para las variables u y v . Se puede ver que las marcas circulares (que representan los poros) están en desfase para cada variable, es decir, donde u es máximo, v es mínimo y viceversa. Los parámetros utilizados en la simulación son $d=8,6076$, $a=909,66$, $a=0,1$, $b=0,9$, $s=0,95$, $T_a=10,0$. Este tiempo (T_a) corresponde al requerido por el sistema RD para alcanzar un estado estable. Para la simulación se usó $\Delta t=0,01$ y un total de 1 000 incrementos de tiempo. A partir de la variable u se puede obtener el patrón de la [figura 3a](#)) que establece la morfología de la matriz. En este caso el biomaterial se polimeriza en aquellas regiones donde la variable u ha superado el umbral $s=0,95$ en un tiempo de polimerización $T_a=10,0$. A partir de la polimerización se puede observar una distribución homogénea de agujeros, en su mayoría circulares, en todo el dominio. Al igual que la mayoría de las matrices mostradas en el catálogo del fabricante Kasios,²³ se puede determinar que el diámetro promedio del poro es $350 \mu\text{m}$ y la distancia entre cada poro es $500 \mu\text{m}$. La porosidad resultante es del 65 %.

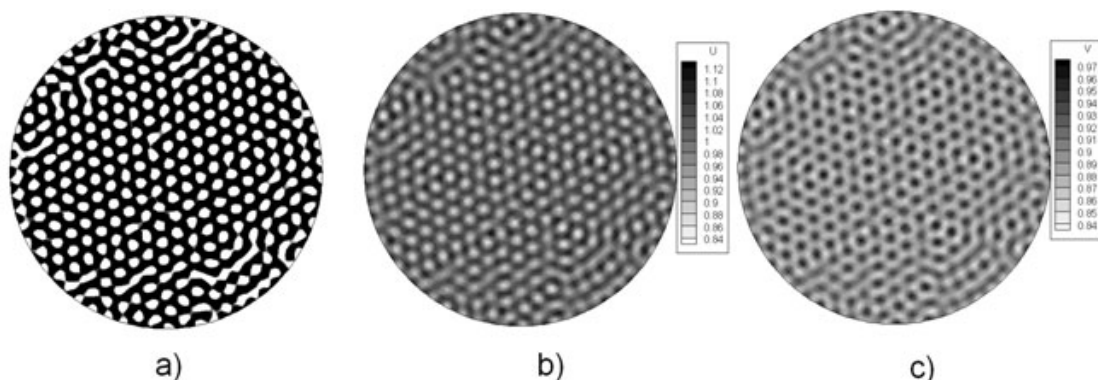


Figura 3. Patrones obtenidos para un dominio circular a) Concentración del biomaterial (negro significa que existe biomaterial y blanco su ausencia en la matriz). b) Resultados para la variable u del sistema de reacción difusión, c) Resultados para la variable v .

En el caso de la geometría cuadrada y con los parámetros $d=8,6676$, $a=230,82$, $a=0,1$, $b=0,9$, $s=0,95$, $T_a=15,0$ se obtiene un comportamiento diferente del

sistema RD que se muestra en la [figura 4](#). En este caso se forman patrones de marcas en el sistema de Schnakenberg que permiten la formación de poros ligeramente cuadrados y alargados en la dirección x. El diámetro equivalente de cada poro es $420 \mu\text{m}$ y la distancia entre los poros es $1\ 600 \mu\text{m}$ en dirección horizontal y $800 \mu\text{m}$ en la vertical. Nótese, en este caso, la orientación especial que tienen los poros, lo cual permitiría un crecimiento preferencial del hueso. La porosidad resultante es del 65 %.

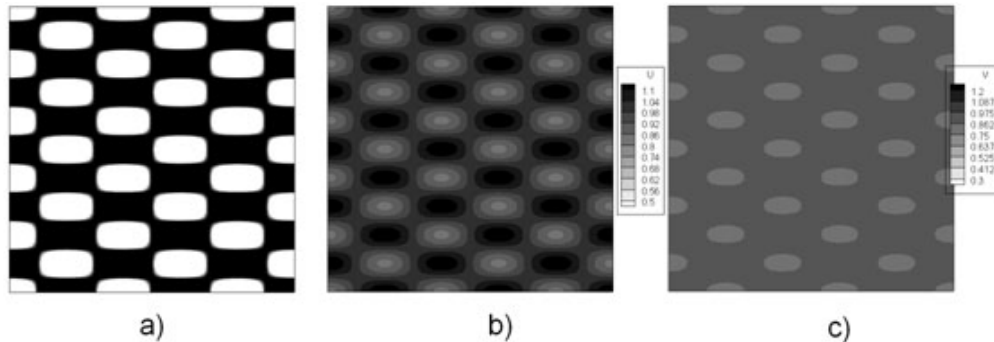


Figura 4. Resultados de la simulación en un dominio cuadrado. a) Concentración para el biomaterial (negro significa que existe biomaterial y blanco su ausencia en la matriz). b) Resultados para la variable u del sistema de reacción difusión, c) Resultados para la variable v.

Simulación en dominios semejantes a matrices óseas de aplicación clínica

En el último ejemplo ([fig. 5](#)) se muestran resultados para un conjunto de parámetros que dan una estructura compleja en la matriz. En la [figura 5a](#)) se muestra una cuña dada en el catálogo²³ con dimensiones aproximadas a un cubo de 3 (mm) (en la simulación se utilizaron 29 791 nodos y 27 000 elementos), en 5b) está un cilindro con radio 1,5 mm y altura de 3 mm (en la simulación se utilizaron 36 312 nodos y 33 462 elementos) y en 5c) se muestra un cubo de 3 (mm) de lado (en la simulación se utilizaron 46 656 nodos y 42 875 elementos cúbicos). Los parámetros utilizados son: $d=8,5737$, $a=0,1$, $b=0,9$ y $Y=700,4675$. Además, $\Delta t=0,01$ y el número total de incrementos es 15 000. En este caso, se admite el desarrollo del patrón de Turing para la conformación del matrices. Por tanto, $T_a=150.0$ el cual corresponde al valor del tiempo necesario para alcanzar el estado estable temporal del patrón. En la [figura 5a](#)) se observa la formación de canales y agujeros complejos en toda la estructura. La distancia promedio de los canales es $300 \mu\text{m}$. La porosidad es del 53 %. En la [figura 5b](#)) se observa la formación de canales y agujeros complejos en toda la estructura, es de notar que los canales se desarrollan de forma preferencial en la dirección del plano de la circunferencia. La distancia promedio de los canales es $400 \mu\text{m}$. La porosidad es del 54 %. En la [figura 5c](#)) se observa la formación de poros bien distribuidos con un tamaño de poro de $300 \mu\text{m}$. La porosidad resultante es del 55 %.

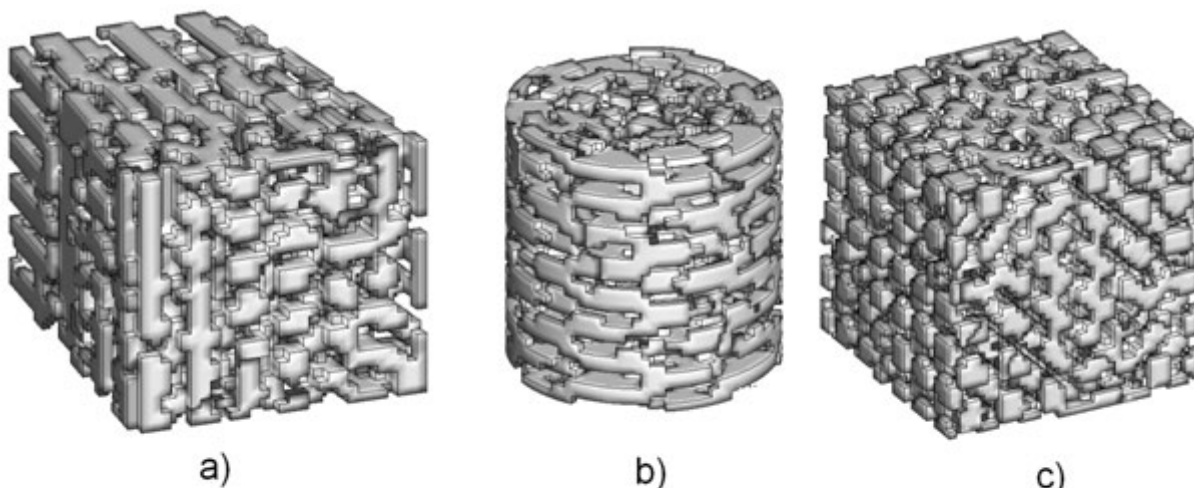


Figura 5. Resultados de la simulación de la construcción de matrices sobre diferentes geometrías. a) Matrices sobre un cubo, b) matrices sobre un cilindro, c) Matrices sobre una cuña.

RESULTADOS

Este trabajo propone el uso de sistemas RD para el modelamiento de matrices para regeneración ósea. Esto es posible en la medida que el patrón obtenido se caracterice por tener elevada porosidad, alta interconexión entre poros y tamaño de estos adecuados a la aplicación clínica para la que se requieren. El control de la geometría interna de la matriz es necesario para permitir la movilidad y proliferación celular además del transporte de nutrientes y desechos.

La generación de patrones por un sistema RD de Schnakenberg se realizó usando un modelo computacional que permite modular las características geométricas de estos mediante el estudio del efecto de los diferentes parámetros del sistema RD en la morfología de los patrones simulados. Es de anotar que hay interacción entre los efectos de los parámetros. El número de onda afecta la periodicidad de la distribución espacial de las especies u y v . Este hecho es importante pues puede ser usado para dar una orientación preferencial a la estructura de las matrices y por tanto condicionar las propiedades físicas de estas haciendo que sea anisotrópico. Los parámetros a , b , d y definen la forma básica del patrón obtenido. En las [figuras 3 y 4](#) se nota como la variación de los parámetros d y condiciona la aparición de poros o canales así como su tamaño. Por su parte el parámetro s condiciona principalmente el porcentaje de porosidad total de las matrices.

Como se puede observar, se ha desarrollado una metodología que permite controlar las características geométricas de las matrices para regeneración ósea considerando que los valores de los parámetros pueden ser elegidos según sea la geometría que se requiera. Es de anotar que este modelo puede ser de utilidad para modelar no solo el proceso de formación de matrices in vivo sino también fenómenos que impliquen proliferación celular y crecimiento de tejidos condicionados por factores de crecimiento u otras señales químicas o físicas.

En el caso de las simulaciones en dominios bidimensionales las figuras muestran que las estructuras contienen poros, canales o una mezcla de ambos. Se observan similitudes en cuanto al tamaño de los poros y canales. La [figura 2](#) muestra un arreglo de poros hexagonal con algunos canales. Estos resultados pueden verse como una sección transversal de una matriz donde los poros corresponden a tubos y los canales a espacios entre láminas.

Las simulaciones realizadas en 3D muestran que los sistemas RD generan estructuras sólidas porosas o laminares, lo que concuerda con los estudios de Callahan²⁴ y Leppänen²⁵ y sobre sistemas RD en dominios de dos y tres dimensiones.

La [figura 5](#) muestra patrones porosos que presentan una forma similar al tejido óseo esponjoso y a las matrices porosas fabricadas por procesos como el lechado de partículas. Nótese que estos patrones porosos, en apariencia desordenados o aleatorios, tienen anchos de canales y trabéculas relativamente uniformes. Esto se aprecia al comparar la [figura 5](#) con las [figuras 1](#) y [2](#).

Tanto los patrones bidimensionales como los tridimensionales obtenidos en las simulaciones muestran porcentajes de porosidad, tamaños de poro y ancho de canales que están acordes con el tamaño de poro ideal de 200 a 500 mencionado por Meyer y otros,⁷ por lo que una matriz inspirada en un patrón obtenido por un sistema RD puede tener una geometría que facilite el crecimiento de tejido óseo.

DISCUSIÓN

A pesar de la simplificación del modelo de Schnakenberg usado y las suposiciones realizadas, el trabajo realizado es útil por varias razones. Desde el punto de vista de simulación numérica contribuye en el análisis de patrones de Turing en tres dimensiones, un área en la que, como menciona Shoji,²⁶ no se encuentran muchos trabajos.

En particular, hasta donde los autores conocen, no existen trabajos sobre patrones tridimensionales obtenidos por el modelo de Schnakenberg. Desde el punto de vista funcional, este trabajo frente a otros²⁴⁻²⁶ aporta una metodología para el control de las características geométricas de los patrones obtenidos, lo que es importante para la aplicación práctica de estructuras obtenidas inspiradas en sistemas RD y la comprensión de procesos de morfogénesis.

El objetivo del presente artículo es mostrar el potencial de los sistemas RD en la generación de patrones espaciales que puedan ser usados en la ingeniería de tejidos óseos. La fabricación de matrices requiere de procedimientos mínimamente invasivos; se puede obtener matrices cuyas características sean las más adecuadas a la aplicación clínica particular de cada individuo, lo que hace a esta propuesta de diseño muy competitiva frente a las existentes en la actualidad. La aplicación de sistemas RD a la fabricación de matrices para regeneración ósea puede ganar mayor importancia en posteriores estudios por su gran potencial para desarrollar biomateriales que sean manufacturados no por métodos tradicionales en el exterior del paciente sino autoorganizados en el paciente según sus necesidades usando los mismos mecanismos de la morfogénesis en los seres vivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanza R, Langer R, Vacanti J. Principles of Tissue Engineering. 3rd. ed. Academic Press; 2007.
2. Hollinger J, Einhorn TA, Doll B, Sfeir C. Bone Tissue Engineering. 1st. ed. USA: CRC Press; 2004.
3. Van Gaalen S, Kruyt M, Meijer G, Mistry A, Mikos A, Van den Beucken J, et al. Tissue engineering of bone. En: Tissue Engineering. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2008. p. 559-610.
4. Olivares AL, Marsal E, Planell JA, Damien Lacroix D. Finite element study of scaffold architecture design and culture conditions for tissue engineering. Biomaterials. 2009. 30(30) 6142-49.
5. Sanz-Herrera JA, García-Aznar JM, Doblaré M. On scaffold designing for bone regeneration: A computational multiscale approach. Acta Biomaterialia. 2009;5(1): 219-29.
6. Rekow D, Van Thompson P, Ricci JL. Influence of scaffold meso-scale features on bone tissue response. Journal of Materials Science. 2006; 41(16):5113-21.

7. Meyer U, Meyer T, Handschel J, Wiesmann HP. Fundamentals of Tissue Engineering and Regenerative Medicine 1st. ed. Heidelberg: Springer; 2009.
8. Hutmacher DW. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. Biomaterials. 2000;21(24):2529-43..
9. Roussel CJ, Roussel MR. Reaction-diffusion models of development with state-dependent chemical diffusion coefficients. Progress in Biophysics and Molecular Biology. 2004;86(1):113-60.
10. Volpert V, Petrovskii S. Reaction-diffusion waves in biology. Physics of Life Reviews. 2009;6(4):267-310.
11. McGraw T. Generalized reaction-diffusion textures. Computers & Graphics. 2008;32(1):82-92.
12. Velasco M, Garzón D. Implantes Scaffolds para regeneración ósea. Materiales, técnicas y modelado mediante sistemas de reacción-difusión. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas 2009; 29(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002010000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
13. Cowin S. Bone mechanics handbook. USA: CRC Press; 2001.
14. Ma PX, Elisseeff J. Scaffolding in Tissue Engineering. 1st. ed. USA: CRC Press; Taylor and Francis Group, 2006.
15. Madzvamuse A. A numerical approach to the study of spatial pattern formation [Tesis Doctoral]. Oxford: Oxford University; 2000.
16. P.K. Maini and H.G. Othmer (eds) Mathematical Models for Biological Pattern Formation, in IMA Volumes in Mathematics and its Applications, 121. New York. Springer 2000.
17. Murray JD. Mathematical Biology I. 1st. ed. USA: Springer; 2001.
18. Zienkiewicz OC, Taylor RL. The finite element method. The Basis. Vol. I. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.
19. Zienkiewicz OC, Taylor RL. The finite element method. Solid Mechanics. Vol. II. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2000.
20. Javierre E, Moreo P, Doblaré M, García-Aznar JM. Numerical modelling of a mechano-chemical theory for wound contraction analysis. International Journal of Solids and Structures. 2009;46(20):3597-3606.
21. Hughes TJR. The Finite Element Method (linear Static And Dynamic Finite Element Analysis). USA: Dover; 2000.
22. Page KM, Maini PK, Monk NAM. Complex pattern formation in reaction-diffusion systems with spatially varying parameters. Physica D: Nonlinear Phenomena. 2005;202(1-2):95-115.
23. Kasios. Duowedge. Catálogo del fabricante. Kasios 2008; Rev. 700 2da. ed. 2008. Disponible en: <http://www.kasios.com>

24. Callahan TK, Knobloch E, Pattern formation in three-dimensional reaction-diffusion systems. *Physica D*. 1999; 132: 339-62.
25. Leppänen T, Karttunen M, Kaski K, Barrio R, Zhang L. A new dimension to Turing patterns. *Physica D*. 2002; 168-169: 35-44.
26. Shoji H, Yamada K, Ueyama D, Ohta T. Turing patterns in three dimensions. *Physical review*. 2007; E 75.

Recibido: 30 de agosto 2010.

Aprobado: 13 de agosto 2010.

Ing. Diego Alexander Garzón Alvarado. Universidad Nacional de Colombia, Colombia.