

Modelos computacionales de diferenciación y adaptación ósea

Computational models of bone differentiation and adaptation

Carlos Alberto Narváez-Tovar,^I Marco Antonio Velasco-Peña,^{II} Diego Alexander Garzón-Alvarado^{III}

^IMáster en Ciencias. Ingeniero Mecánico, Profesor Asociado. Facultad de Ingeniería Mecánica, Universidad Santo Tomás. Bogotá, Colombia.

^{II}Máster en Ciencias, Ingeniero Mecánico, Decano Académico. Facultad de Ingeniería Mecánica, Universidad Santo Tomás. Bogotá, Colombia.

^{III}Ingeniero Mecánico, PhD, Profesor Asociado. Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

RESUMEN

Se realizó una revisión de los modelos computacionales de diferenciación y adaptación ósea existentes, haciendo énfasis en el desarrollo alcanzado en esta área durante los últimos años. El estudio del tejido óseo ha venido en aumento en las últimas décadas gracias al renacimiento de la mecanobiología, cuyo paradigma principal es la influencia que tienen las cargas mecánicas sobre el desarrollo, adaptación y mantenimiento de los tejidos. El objetivo principal del trabajo es resaltar la importancia de la mecanobiología computacional en el modelado del tejido óseo y la necesidad de seguir desarrollando la mecanobiología experimental para poder medir con exactitud las propiedades de los tejidos y las características celulares de mayor sensibilidad en los modelos computacionales.

Palabras clave: Hueso, diferenciación ósea, adaptación ósea, modelado computacional, mecanobiología, optimización estructural.

ABSTRACT

Authors review the available computational models of bone differentiation and adaptation, emphasizing on the development achieved in this area during past years. The bone tissue study has increased in past decades due to rebirth of mechanobiology, whose main paradigm is the influence of mechanical loads on the tissues development, adaptation and maintenance. The major objective of present paper is to emphasize the significance of computational mechanobiology in the bone

tissue modeling and the need to keep on developing the experimental mechanobiology to measure accurately the tissues properties and the more sensible cellular features of computational models.

Key words: Bone, bone differentiation, bone adaptation, computational model, mechanobiology, structural optimization.

INTRODUCCIÓN

El sistema musculoesquelético está compuesto por diferentes huesos individuales conectados por tejidos conectivos como músculos, tendones, ligamentos y cartílagos. La rigidez y dureza del tejido óseo es lo que permite al esqueleto mantener la forma del cuerpo, proteger los tejidos blandos, servir de soporte para la médula ósea y transmitir las fuerzas de una parte del cuerpo a otra durante el movimiento.¹ Por lo tanto, su composición y geometría varían según factores como su localización, junto con la magnitud y frecuencia de las cargas a las que está sometido. Adicionalmente el hueso funciona como una reserva de minerales, especialmente calcio.²

El tejido óseo posee una estructura jerárquica.¹ A escala macro, o nivel de continuo, la porosidad del tejido permite distinguir entre el hueso cortical o compacto y el hueso esponjoso o trabecular. A escala meso, o nivel de tejido, se puede identificar que el hueso cortical está compuesto por sistemas de Havers, mientras que el hueso esponjoso está compuesto por trabéculas. A escala micro, o nivel celular, se puede distinguir el hueso fibroso o inmaduro y el laminar. Finalmente a escala nano, o nivel molecular, se observan los componentes básicos del hueso: minerales, moléculas de colágeno, lípidos, proteínas y agua.³

El hueso puede considerarse como un material elástico linealmente anisotrópico entre el rango fisiológico de carga,⁴ aunque se han medido efectos viscoelásticos⁵ y viscoplásticos.⁶ Como tejido, el hueso es un material compuesto natural cuyos constituyentes, y por lo tanto su estructura, están continuamente en adaptación debido al crecimiento y a la respuesta del tejido ante su entorno físico y químico.⁷ Esta adaptación funcional le permite al hueso autorrepararse, previniendo fracturas.² Sin embargo, la aparición de una fractura, ya sea por una sobrecarga que supera la resistencia del tejido o por una carga cíclica que acumula daño a una tasa que no permite su reparación, inicia un proceso de consolidación que involucra la diferenciación de diferentes tejidos.²

Los modelos computacionales del tejido óseo se pueden clasificar en dos tipos: diferenciación de tejido y adaptación funcional. Los modelos de adaptación ósea se encuentran en un desarrollo más maduro que los modelos de diferenciación, principalmente porque los problemas están mejor definidos y requieren modelar un único material: el hueso.⁸ La gran mayoría de los modelos que se han desarrollado son de carácter fenomenológico ya que cuantifican la respuesta del tejido ante el estímulo mecánico sin considerar los procesos bioquímicos y biofísicos que se desarrollan en las células y la matriz extracelular.

El incremento de estudios sobre mecanobiología experimental, así como el surgimiento y evolución de la mecanobiología computacional han propiciado el desarrollo de modelos con un enfoque menos mecanicista, que permita entender la

fisiología del tejido óseo y cómo se producen la mecanosensación y la mecanotransducción de la carga mecánica a nivel celular.

El propósito de la mecanobiología computacional es determinar, por ensayo y error, las reglas cuantitativas que gobiernan los efectos de la carga mecánica en la diferenciación, crecimiento, adaptación y mantenimiento de los tejidos.⁸ Desde el punto de vista de modelamiento matemático se considera que es un "problema de valor en la frontera" solucionado frecuentemente con elementos finitos, donde las condiciones de carga aplicadas en la frontera de un dominio se traducen en variables mecánicas locales internas, en dependencia de la geometría y de las propiedades de los materiales.

Considerando lo anterior, el objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los modelos computacionales de diferenciación y adaptación ósea existentes, haciendo énfasis en el desarrollo alcanzado durante los últimos años. En el presente artículo se revisan inicialmente los modelos de diferenciación ósea usados para simular los procesos de osificación endocondral o de consolidación celular, posteriormente se revisan los modelos de adaptación ósea de acuerdo con el enfoque fenomenológico, mecanobiológico y de optimización y, finalmente, se realiza una discusión sobre los modelos presentados.

MODELOS DE DIFERENCIACIÓN ÓSEA

La diferenciación hace referencia al proceso por el cual las células y los tejidos se definen morfológicamente y fisiológicamente, adquiriendo diferentes estructuras y funciones. En el hueso la diferenciación ocurre durante su crecimiento, desarrollo y regeneración, así como en la consolidación de fracturas y la adaptación a implantes.⁸

El marco teórico de la diferenciación mecanobiológica fue propuesto inicialmente por Pauwels,⁹ quien afirmó que la combinación de las componentes deviatorica e hidrostática del tensor de deformación, generadas a su vez por las componentes deviatorica e hidrostática del tensor de esfuerzo respectivamente, determina el camino de diferenciación desde el tejido mesenquimal hacia los tejidos fibroso, fibrocartilaginoso y cartilaginoso. A partir de esta teoría se han desarrollado modelos que estudian la diferenciación ósea durante el crecimiento endocondral o en la consolidación de fracturas.

MODELOS DE OSIFICACIÓN ENDOCONDRALE

La osificación del hueso en el embrión y durante el crecimiento de un individuo puede ocurrir de tres formas diferentes: endocondral, intramembranosa y aposicional.² El crecimiento endocondral es un proceso en el cual el cartílago se forma, se calcifica y se reemplaza por tejido óseo; son importantes durante este proceso los centros primario y secundario de osificación, así como la placa de crecimiento.

Basados en la teoría de Pauwels, Carter y Wong¹⁰ desarrollaron un modelo de índice osteogénico empleando el método de los elementos finitos, con el que lograron predecir la aparición de centros de osificación secundaria. Posteriormente, Carter y otros¹¹ realizaron una revisión de algunos de los principios mecanobiológicos que

guían el proceso de diferenciación del tejido mesenquimal en hueso, cartílago y tejido fibroso en las primeras fases de la regeneración ósea. Los mismos principios fueron usados por Giori y otros,¹² para simular la recuperación del hueso alrededor de implantes ortopédicos y por Carter y Beaupré¹³ para formular su modelo mecanobiológico de crecimiento endocondral.

Recientemente Shefelbine y Carter¹⁴ han retomado el modelo de Carter y Baeupré¹³ para predecir la tasa de progresión del frente del crecimiento y la formación de la *coxa valga* (ángulo entre la epífisis y la cabeza del fémur proximal por encima de 135°) en la displasia del desarrollo de la cadera (DDC). En el trabajo se emplea un modelo tridimensional de elementos finitos del fémur proximal de un recién nacido, en el que se identifican las zonas de hueso recién formado, placa de crecimiento y cartílago. Los resultados del modelo indican que en el período prenatal pueden generarse fuerzas anormales sobre la cadera, que afectan la morfología total del hueso y el desarrollo de la DDC.¹⁴

Garzón-Alvarado y otros¹⁵ han propuesto un modelo mecanobiológico de desarrollo del hueso en el cual el bucle regulatorio de hipertrofia y proliferación de condrocitos en la placa de crecimiento, conformado por la hormona paratiroidea PTHrP y el Indian Hedgehog (Ihh), es modelado como un proceso de reacción-difusión que se puede determinar como un sistema de inestabilidad de Turing. El modelo ha sido usado para predecir la formación temprana de la epífisis del hueso, simular el crecimiento de huesos largos¹⁶ y predecir la aparición de los centros secundarios de osificación.¹⁷ Adicionalmente, se ha propuesto un modelo híbrido con autómatas celulares que simula los esfuerzos presentes en la epífisis y la expansión de los canales en el cartílago, necesarios para el transporte de nutrientes y sustancias que actúan como factores biológicos para la aparición de los centros secundarios de osificación.¹⁸

MODELOS DE CONSOLIDACIÓN ÓSEA

La consolidación ósea comprende todos los fenómenos que llevan a la reparación de un hueso fracturado y se puede clasificar como primaria o secundaria. La consolidación primaria se caracteriza por una alta estabilidad mecánica y separaciones muy pequeñas entre los fragmentos de hueso, de forma tal que la unión se produce por remodelado óseo con muy poca o nula formación de callo o tejido cartilaginoso alrededor. La consolidación secundaria, por el contrario, posee cuatro fases primordiales: inflamación y formación de callo, proliferación de células mesenquimales y diferenciación de tejido, osificación del callo y restauración de la geometría.

Isaksson y otros¹⁹ proponen un modelo de diferenciación de células y tejidos con un enfoque más mecanicista, el cual es aplicado a la consolidación ósea. Este se basa en que los osteocitos actúan como mecanotransductores durante la regeneración celular, permitiendo el acoplamiento directo de los mecanismos celulares con el estímulo mecánico. El modelo permite calcular la evolución de las células mesenquimales, los fibroblastos, los condrocitos y los osteoblastos, así como la producción de las matrices extracelulares de tejido fibroso, cartílago y hueso. Se emplean dos modelos de elementos finitos que corren en paralelo y se transfieren información mediante subrutinas: el primero es un modelo mecánico poroelástico y el segundo es un modelo celular con una formulación, y describe la interacción entre los distintos tipos de células. Este modelo fue usado posteriormente por Isaksson y otros²⁰ para determinar las características celulares más importantes del modelo mecanorregulatorio usando un enfoque estadístico. El estudio

demuestra que la habilidad del modelo para predecir la secuencia normal de consolidación depende principalmente de la tasa de producción de matriz ósea, seguida por la degradación de cartílago. Siguiendo el mismo enfoque del trabajo anterior, Isaksson y otros²¹ han determinado las propiedades de los tejidos que más influyen en la diferenciación de tejidos y la consolidación ósea. La cantidad de formación de hueso durante las diferentes etapas de consolidación, el tiempo para producirse una consolidación completa y la estabilidad mecánica están fuertemente influenciados por tres propiedades del material: la permeabilidad del tejido granular, el módulo de elasticidad del cartílago y la permeabilidad del hueso inmaduro.

Abdreykiv y otros²² proponen un modelo 3D poroelástico que incluye la mecanorregulación de la diferenciación de tejidos y la difusión y proliferación de las poblaciones de células (células mesenquimales, fibroblastos, condrocitos y osteoblastos). El modelo permite contabilizar el efecto de la carga dinámica.

Por otro lado, Geris y otros²³ presentan un modelo matemático continuo que describe los diferentes estados de la consolidación ósea y su respuesta a estímulos bioquímicos. Las ecuaciones diferenciales parciales no lineales del modelo describen la evolución espaciotemporal de las concentraciones de los tipos de célula, tipos de matriz extracelular y factores de crecimiento involucrados.

Recientemente, González-Torres y otros²⁴ han evaluado la distribución de diferentes variables mecánicas en el callo de la fractura cuando una carga externa cíclica es aplicada a diferentes frecuencias. Se modela la fractura del metatarso de una oveja como un material poroelástico mediante elementos finitos axisimétricos. Se estudian cuatro variables mecánicas que son usadas generalmente como estímulos en los modelos de diferenciación (deformación deviatorica, deformación octaédrica, velocidad de fluido intersticial y presión de poro) a la semana y a las cuatro semanas de la osteotomía. Los resultados del trabajo indican que la única variable realmente afectada por la frecuencia del estímulo cíclico es la velocidad del fluido, lo que sugiere que quizá la consolidación ósea puede verse modificada por algún efecto del movimiento del fluido.

MODELOS DE ADAPTACIÓN ÓSEA

El hueso tiene la habilidad de adaptar su forma externa y su estructura interna de acuerdo con las variaciones de su entorno mecánico. Esta respuesta adaptativa se conoce como remodelado óseo²⁵ y existen dos tipos: interno y externo.² El remodelado externo implica el cambio en la forma de la estructura general del hueso causada por la absorción o deposición de material en su superficie, mientras que el remodelado interno consiste, únicamente, en la absorción o deposición de material óseo al interior del hueso, por lo tanto no implica cambios de forma pero sí de porosidad, composición y densidad ósea en general. Cuando un hueso cambia su morfología en respuesta a las cargas mecánicas modifica tanto su forma como su estructura interior, es decir, el remodelado interno ocurre al mismo tiempo que el externo; sin embargo en los huesos adultos los cambios de forma no son significativos en comparación con los internos. Esta es la razón por la cual la mayoría de las investigaciones publicadas discuten sobre el remodelado interno del hueso;²⁶ sin embargo el remodelado externo es importante en los procesos de crecimiento y curación.²

El fundamento teórico de la adaptación ósea es la "ley de Wolff",²⁷ de acuerdo con la cual el hueso es una estructura óptima respecto a los requerimientos mecánicos de su entorno y se adapta cuando estos varían. Posteriormente, hubo un desarrollo importante a partir de la teoría de elasticidad adaptativa, formulada por Cowin y

Hegedus,²⁸ la cual considera la adaptación del hueso cortical ante las cargas externas. A partir de ese trabajo se han formulado diversas teorías de adaptación ósea, las cuales se clasifican en tres tipos de modelos: fenomenológicos, mecanobiológicos y de optimización.²⁹

MODELOS FENOMENOLÓGICOS

Los modelos fenomenológicos de adaptación ósea buscan describir el estímulo mecánico y la respuesta adaptativa del tejido, cuantitativamente, y son muy útiles en la predicción del remodelado óseo, principalmente en el estudio de la adaptación a prótesis e implantes. Hart,²⁹ Van der Meulen y Huijskes⁸ revisan diferentes modelos fenomenológicos de adaptación ósea surgidos a partir de la elasticidad adaptativa de Cowin y Hegedus,²⁸ caracterizados por simular la adaptación trabecular como un incremento o disminución de la densidad relativa del tejido. Este cambio de densidad modifica el módulo de elasticidad del hueso, afectando su rigidez.

Por otro lado Rouhi y otros³⁰ se basan en el trabajo de Cowin y Hegedus²⁸ y proponen un modelo en el que se reemplaza la fracción volumétrica del hueso por la densidad de superficie libre, de forma tal que la tasa de remodelado está relacionada con el estímulo mecánico, la densidad de superficie libre y el grado de microagrietamiento.

Recientemente, varios modelos pretenden simular fenomenológicamente los bucles regulatorios de los osteoblastos y osteoclastos, células que conforman las «unidades básicas multicelulares» (*bone multicellular units*, BMUs) encargadas del remodelado óseo trabecular. Moroz y otros³¹ presentan una extensión del modelo de Komarova y otros,³² en el que se modelan mediante ecuaciones diferenciales los *loops* regulatorios de transmisión autocrina y paracrina de los osteoblastos y osteoclastos, incluyendo el *loop* regulatorio basado en la actividad de los osteocitos. La solución del modelo permite encontrar que el estado estable básico del ciclo de remodelado es un toroide, espacio de fase multidimensional, lo cual refleja la existencia de una transformación desde la "forma metabólica y cinética" de la BMU hacia el "potencial de material óseo".

En los últimos años, los modelos fenomenológicos han estado influenciados por un enfoque multiescala que tenga en cuenta la estructura jerárquica del tejido óseo. Coelho y otros³³ proponen un modelo tridimensional fenomenológico de remodelado óseo, en el que se tiene en cuenta la estructura jerárquica del hueso. El modelo permite encontrar la densidad aparente del hueso a escala macroscópica y la estructura trabecular a escala microscópica, y emplea en su formulación un planteamiento de optimización multiescala. Hambli y otros³⁴ proponen como alternativa el acoplamiento entre los elementos finitos y las redes neuronales, desarrollando un modelo multiescala híbrido.

MODELOS MECANOBIOLÓGICOS

Aunque los modelos fenomenológicos son bastante útiles para cuantificar la adaptación del tejido óseo ante el estímulo mecánico, no permiten estudiar las bases ni los procesos biológicos de la adaptación ósea, siendo necesario un enfoque más mecanicista para simular la verdadera fisiología que ocurre en la superficie

trabecular.³⁵ Como se mencionó anteriormente, el remodelado óseo es un proceso que ocurre gracias a las "unidades básicas multicelulares" (BMUs), las cuales están compuestas por osteoblastos, encargados de producir tejido óseo, y osteoclastos, dedicados a destruir el tejido existente.³⁶ La acción de las BMUs se constituye en un ciclo de activación-reabsorción-formación que se activa con una determinada frecuencia,³⁷ gracias a la mecanosensación y mecanotransducción de los osteocitos, que están ubicados en la matriz ósea.

El modelo de Mullender y Huiskes³⁸ simula la adaptación trabecular local del hueso, incluyendo la mecanosensación y mecanotransducción de los osteocitos. Posteriormente, Huiskes y otros³⁹ propusieron un modelo que incluye descripciones separadas de la reabsorción osteoclástica y la formación osteoblástica, permitiendo la simulación del crecimiento, adaptación y mantenimiento trabecular mecanobiológicamente regulados.

García-Aznar y otros⁴⁰ modelan el proceso de remodelado óseo en términos de ecuaciones que describen la actividad de las unidades básicas multicelulares. La adaptación interna del hueso se formula en términos de la fracción volumétrica de hueso, nivel de daño y grado de mineralización, los cuales evolucionan en respuesta al entorno mecánico, incluido el nivel actual de daño.

Posteriormente, Martínez-Reina y otros⁴¹ realizaron una extensión del modelo anterior para el caso anisotrópico, ya que las BMUs no solo modifican la porosidad del hueso sino también la forma y dirección de los poros, lo que determina la dependencia direccional de las propiedades mecánicas del hueso.

Doblaré y García-Aznar⁴² desarrollaron una formulación continua para modelar el crecimiento, diferenciación y daño en tejidos blandos y duros. La formulación sigue la teoría clásica de medios continuos multifásicos, incluyendo la influencia de la composición de la matriz extracelular y las poblaciones de células. El modelo es particularizado para remodelado óseo y consolidación de fracturas.

McNamara y Prendergast⁴³ proponen un modelo en el que se emplea tanto la deformación como el microdaño como estímulos mecánicos. La hipótesis de los autores es que el remodelado óseo se inicia para remover tejido dañado o cuando las deformaciones caen por debajo de un límite inferior. El modelo es aplicado para predecir el comportamiento de una unidad básica multicelular (BMU) durante el remodelado en la superficie de una trabécula. El modelo incluye mecanosensación interna de los osteocitos y superficial por las células del revestimiento óseo. Recientemente, Mulvihill y Prendergast⁴⁴ han extendido el modelo anterior para probar que la osteoporosis se genera por la pérdida de la capacidad de mecanosensación de las células y el aumento del módulo de elasticidad del tejido óseo.

Carpenter y Carter⁴⁵ estudian la influencia de la tensión y presión en el periostio en los procesos de morfogénesis y adaptación ósea, ya que las presiones del periostio pueden impedir la formación de hueso o inducir a la reabsorción ósea, mientras que las deformaciones tensionales superficiales perpendiculares a las superficies óseas pueden impedir la reabsorción de hueso o inducir su formación. El modelo desarrollado en el trabajo fue aplicado para determinar el papel de los músculos adyacentes en el desarrollo de la sección transversal triangular de la tibia de una rata.

Proff y Römer⁴⁶ realizan una revisión de los procesos moleculares y bioquímicos que están relacionados con el remodelado óseo. Se concluye que una gran variedad de factores, entre ellos hormonas y citocinas, están involucrados en la diferenciación y

regulación de los osteoblastos y osteoclastos. Por otro lado Chen y otros⁴⁷ realizan una revisión de los avances más recientes en el entendimiento de la mecanobiología de las células óseas, principalmente en los osteocitos y las células osteoprogenitoras.

Hasta hace poco, los modelos que involucran la morfología trabecular habían sido empleados para estudiar la adaptación local, usando como dominio "cubos de hueso" que representan porciones significativas de tejido óseo trabecular.⁸ Recientemente, Tsubota y otros⁴⁸ han realizado una simulación computacional tridimensional del remodelado trabecular en el fémur, demostrando que el remodelado a escala celular en respuesta a los estímulos mecánicos crea estructuras trabeculares tridimensionales complejas, como afirma la ley de Wolff. El modelo computacional posee descripciones de los procesos celulares de reabsorción y formación trabecular, y del remodelado superficial de la trabécula debido al esfuerzo mecánico.

MODELOS DE OPTIMIZACIÓN

La "ley de Wolff"²⁷ establece que el hueso es una estructura óptima relativa a sus requerimientos mecánicos y que es capaz de mantener esta condición frente a requerimientos mecánicos alternativos causados por cambios en la carga o por la inclusión de prótesis,⁴⁹ por ello varios modelos computacionales de remodelado emplean métodos de optimización estructural,⁵⁰ que incluyen la optimización de forma y la optimización topológica.

MODELOS DE OPTIMIZACIÓN DE FORMA

La optimización de forma consiste en encontrar la forma óptima de un dominio, usando como variables de diseño los parámetros de la superficie. Uno de los modelos que ilustra la similitud entre la optimización de forma y el remodelado externo del hueso es el propuesto Huiskes y otros.⁴⁹ En este se incorporan tanto el remodelado interno como el externo para predecir el remodelado del hueso alrededor de prótesis intramedulares, como las usadas en la artroplastia completa de cadera. El modelo combina una formulación alternativa de la teoría de elasticidad adaptativa de Cowin y Hegedus²⁸ con elementos finitos bidimensionales y emplea la densidad de energía de deformación como variable de control retroalimentado para el proceso de remodelado.

Fridez y otros⁵¹ propusieron un modelo tridimensional de adaptación externa del hueso empleando elementos finitos, en el cual el estímulo mecánico que controla el cambio de la superficie del hueso está basado en una función invariante escalar que depende del tensor de esfuerzos, de la orientación del vector unitario y del vector unitario normal externo. La ley de evolución es una función sigmoidea que incluye regiones de equilibrio, absorción y deposición, y la integración temporal se realiza empleando el esquema de Euler hacia delante. El modelo fue retomado por Martínez y Cerrolaza⁵² para implementarlo con el método de elementos de contorno (*boundary element method*, BEM) y así evitar los problemas de enmallado que acarrea realizar optimización de forma con elementos finitos. El incremento de velocidad de convergencia de la función de remodelado fue lograda por Annicchiarico y otros⁵³ empleando superficies *spline* para parametrizar la forma del hueso.

Martínez y otros⁵⁴ retoman el modelo de remodelado acoplado con micromecánica de daño propuesto por García-Aznar y otros⁴⁰ para emplearlo junto con los elementos de frontera en el remodelado externo de hueso. El modelo es usado para simular el experimento *in vivo* de Lanyon y otros⁵⁵ y se obtienen resultados acordes con las observaciones experimentales y con los reportados por Annicchiarico y otros.⁵³

MODELOS DE OPTIMIZACIÓN TOPOLÓGICA

La optimización topológica tiene como finalidad determinar la distribución óptima de material dentro de un dominio de diseño, es decir, determinar la conectividad óptima de un cuerpo. Como afirma Cowin⁵⁰ el remodelado interno del hueso comparte técnicas y características con la optimización topológica, ya que en muchos modelos isotrópicos la relación existente entre la densidad, que varía debido a la adaptación trabecular, y el módulo de elasticidad se modela exactamente igual que en el modelo SIMP (*Solid isotropic material with penalization*) propuesto por BendsÆe.⁵⁶ Adicionalmente, cuando se tiene en cuenta la ortotropía del hueso, la ley de Wolff predice que los ejes de los esfuerzos y del material deben estar alineados, exactamente como sucede en el problema para mínima flexibilidad (*minimum compliance design*).⁵⁷ Los trabajos de Garzón-Alvarado y otros,⁵⁸⁻⁶⁰ Tovar,³ Tovar y otros,⁶¹ Vera y Tovar,⁶² Penninger y otros.⁶³ Cowin,^{64,65} Jang y Kim,⁶⁶⁻⁶⁸ entre muchos otros, son ejemplos del empleo de la optimización topológica para simular el remodelado interno del hueso.

La optimización topológica también se puede emplear para simular la adaptación de la superficie del hueso ya que al definir la conectividad del cuerpo se brinda información sobre su superficie externa.⁵⁷ Lo anterior ha sido aprovechado por Xinghua y otros⁶⁹ para aplicar la optimización topológica en la descripción cuantitativa de la superficie externa del hueso. El modelo fue aplicado para describir la forma externa del fémur proximal, encontrando un error respecto a la geometría medida experimentalmente de 0,002 m.

Recientemente, Jang y Kim⁷⁰ desarrollaron un modelo de microelementos finitos que representa el hueso cortical completo y la estructura trabecular completa del fémur humano y emplean un método reciente de optimización topológica denominado "optimización del espacio de diseño" (*Design Space Optimization, DSO*) para simular computacionalmente los cambios simultáneos del hueso cortical y trabecular en el fémur humano durante el remodelado óseo. Para el remodelado externo se implementa una técnica de zonas activas e inactivas, de forma tal que el algoritmo de optimización remodela las capas periostal y endostal del hueso cortical pero no modifica su área interior, la cual es una zona inactiva.

DISCUSIÓN

Se ha realizado una revisión de los modelos computacionales de diferenciación y adaptación ósea, haciendo énfasis en los trabajos realizados durante los últimos años. Se aprecia que los modelos han aumentado de complejidad al pasar de representaciones bidimensionales a tridimensionales, incluir nuevos factores o variables según se desarrolla la investigación experimental, y pasar de consideraciones mecanicistas a modelos que consideran los aspectos biológicos del proceso de adaptación ósea. Aún así, las relaciones matemáticas en las que se

sustentan los modelos solo representan una pequeña parte de todos los mecanismos involucrados en el problema. Todos estos modelos computacionales son de gran interés para la ingeniería de tejidos, ya que permiten el entendimiento de la fisiología de los tejidos óseos y la etiología de algunas de sus afecciones, así como el desarrollo de sustitutos biológicos que recuperen, mantengan o mejoren las funciones biológicas del hueso, como por ejemplo los *scaffolds*.⁷¹ Los modelos de diferenciación de tejidos se han enfocado principalmente en dos procesos: la osificación endocondral durante el crecimiento y la consolidación ósea secundaria. Doblaré y otros² destacan que, a pesar de sus limitaciones, estos modelos han permitido mejorar el diseño de prótesis e implantes óseos y estudiar diferentes enfermedades que afectan la consolidación ósea.

Los modelos de adaptación ósea se pueden clasificar de acuerdo con tres enfoques: fenomenológico, de optimización y mecanobiológico. Hart²⁹ realiza una comparación de los tres enfoques, resaltando tres deficiencias primordiales de los modelos de optimización: Primero, la optimización no solo asume que la adaptación debe alcanzar un óptimo sino que, además, hay procesos fisiológicos que están involucrados directamente con la obtención de dicho óptimo. Segundo, las estrategias de optimización se enfocan en la obtención del óptimo, mas no en modelar los procesos fisiológicos. Tercero, al suscribirse a una estrategia para la obtención del óptimo hay preguntas fundamentales sobre el proceso de adaptación que no pueden ser resueltas, por ejemplo, el grado de dependencia con el tiempo.

Cowin⁵⁰ advierte que el concepto de óptimo para la biología es diferente que para las ciencias físicas, pues para la primera, el óptimo hace referencia a que no hay otra forma imaginable en que la naturaleza pueda obtener un resultado biológico, mientras que para el científico-físico el óptimo se define matemáticamente como el valor extremo de una función de una o más variables con respecto a un conjunto de restricciones. Adicionalmente, plantea la inquietud matemática de por qué los modelos de optimización global y los modelos fenomenológicos locales obtienen resultados similares. Sin embargo, las fuertes similitudes entre las optimizaciones topológica y de forma con el remodelado interno y externo, así como la necesidad de contar con modelos computacionales que predigan, casi instantáneamente, los cambios de forma en el hueso entero así como la adaptación de la estructura trabecular ante la inserción de un implante, han fomentado el desarrollo de los modelos de optimización.

La importancia de la mecanobiología y su potencial para contribuir al progreso clínico es resaltada tanto por Doblaré y otros² como por Van der Meulen y Huiskes.⁸ Actualmente, los modelos computacionales necesitan de los estudios experimentales para poder medir con exactitud las propiedades del tejido y las características celulares de mayor sensibilidad y, a su vez, los estudios experimentales requieren de modelos computacionales para poder interpretar sus resultados. Trabajos como los desarrollados por Isaksson y otros,^{20,21} donde se aplica el diseño experimental a la simulación computacional demuestran que ambos enfoques pueden ser integrados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jee WSS. Integrated Bone Tissue Physiology: Anatomy and Physiology. En: Cowin SC. Bone Mechanics Handbook. 2da. ed. Boca Raton, Florida CRC Press;2001. p. 1-68.
2. Doblaré M, García JM, Gómez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. Engineering Fracture Mechanics. 2004;71:1809-40.
3. Tovar A. Bone remodeling as a hybrid cellular automaton optimization process. Tesis doctoral. Indiana: Universidad de Notre Dame; 2004.
4. Cowin SC. Elastic properties of bone tissue. En: Lemaitre J. Handbook of materials behavior models. New York: Academic Press; 2001. p. 1048-56.
5. Lakes R. Viscoelastic properties of cortical bone. En: Cowin SC. Bone Mechanics Handbook, 2da. ed. Boca Ratón: CRC Press; 2001. 1-15.
6. Fondrk MT, Bahniuk EH, Davy DT, Michaels C. Some viscoplastic characteristics of bovine and human cortical bone. Journal of Biomechanics. 1988;21:623-30.
7. Cowin SC. On the modeling of growth and adaptation. En: Holzapfel GA, Odgen RW. Mechanics of biological tissue. New York: Springer; 2006. p. 29-46.
8. Van der Meulen MCH, Huiskes R. Why mechanobiology? A survey article. Journal of Biomechanics. 2002;35:401-14.
9. Pauwels F. Grundri einer Biomechanik der Frakturheilung. En: Memorias del 34th Kongress der Deutschen Orthop adischen Gesellschaft. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1941. (Biomechanics of the Locomotor Apparatus traducido por Manquet P, FurlongR (eds.). Springer; 1980. 375-407.).
10. Carter DR, Wong M. The role of mechanical loading histories in the development of diarthrodial joints. Journal of Orthopaedic Research. 1988;6:804-16.
11. Carter DR, Beaupré GS, Giori NJ, Helms JA. Mechanobiology of skeletal regeneration. Clinical Orthopaedics. 1998;355:S41-55.
12. Giori NJ, Ryd L, Carter DR. Mechanical influences on tissue differentiation at bone-cement interfaces. Journal of Arthroplasty. 1995;10:514-22.
13. Carter DR, Beaupré GS. Skeletal Function and Form: Mechanobiology of Skeletal Development, Aging and Regeneration. Cambridge: University Press; 2001.
14. Shefelbine SJ, Carter DR. Mechanobiological predictions of growth front morphology in developmental hip dysplasia. Journal of Orthopaedic Research. 2004;22(2):346-52.
15. Garzón-Alvarado DA, García-Aznar JM, Doblaré M. The early bone epiphysis formation: a numerical simulation. Journal of Biomechanics. 2006;39:S642.

16. Garzón-Alvarado DA, García-Aznar JM, Doblaré M. A reaction-diffusion model for long bones growth. *Biomech Model Mechanobiol.* 2009;8(5):381-95.
17. Garzón-Alvarado DA, García-Aznar JM, Doblaré M. Appearance and location of secondary ossification centers may be explained by a reaction-diffusion mechanism. *Computers in Biology and Medicine.* 2009;39(6):554-61.
18. Garzón-Alvarado DA, Peinado LM, Cárdenas RP. A mathematical model of epiphyseal development: hypothesis on the cartilage canals growth. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 2010;1-8.
19. Isaksson H, Van Donkelaar CC, Huiskes R, Yao J, Ito K. A mechano-regulatory bone-healing model incorporating cell-phenotype specific activity. *Journal of Theoretical Biology.* 2008;252:230-46.
20. Isaksson H, Van Donkelaar CC, Huiskes R, Yao J, Ito K. Determining the most important cellular characteristics for fracture healing using design of experiments. *Journal of Theoretical Biology.* 2008;255:26-39.
21. Isaksson H, Van Donkelaar CC, Ito K. Sensitivity of tissue differentiation and bone healing predictions to tissue properties. *Journal of Biomechanics.* 2009;42:555-64.
22. Andreykiv A, Van Keulen F, Prendergast PJ. Simulation of fracture healing incorporating mechanoregulation of tissue differentiation and dispersal/proliferation of cells. *Biomech Model Mechanobiol.* 2008;7:443-61.
23. Geris L, Gerisch A, Vander Stolen J, Weiner R, Van Oosterwyck H. Angiogenesis in bone fracture healing: a bioregulatory model. *Journal of Theoretical Biology.* 2008;251:137-58.
24. González-Torres LA, Gómez-Benito MJ, Doblaré M, García-Aznar JM. Influence of the frequency of the external mechanical stimulus on bone healing: A computational study. *Medical Engineering & Physics.* 2010;32:363-71.
25. Chen G, Pettet GJ, Pearcy M, Mcelwain DLS. Modelling external bone adaptation using evolutionary structural optimisation. *Biomechan Model Mechanobiol.* 2007;6:275-85.
26. García JM, Doblaré M, Cegonino J. Bone remodeling simulation: a tool for implant design. *Comput Mater Sci.* 2002;25:100-14.
27. Wolff J. The law of bone remodelling. *Pro Business.* Traducción de: *Das Gesetz der Transformation der Knochen.* Berlin: Springer;1892.
28. Cowin SC, Hegedus DH. Bone remodeling I: theory of adaptive elasticity. *Journal of Elasticity.* 1976;6:313-26.
29. Hart RT. Bone modeling and remodeling: theories and computation. En: Cowin SC. *Bone mechanics handbook.* 2da. ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.31: 1-42.
30. Rouhi G, Epstein M, Sudak L, Herzog W. Free surface density and microdamage in bone remodeling equation: theoretical considerations. *International Journal of Engineering Science.* 2006;44:456-69.

31. Moroz A, Crane MC, Smith G, Wimpenny DI. Phenomenological model of bone remodeling cycle containing osteocyte regulation loop. *BioSystems*. 2006;84:183-90.
32. Komarova SV, Smith RJ, Dixon J, Sims SM, Walh LM. Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*. 2006;33(2):206-15.
33. Coelho PG, Fernandes PR, Rodrigues HC, Cardoso BJ, Guedes JM. Numerical modelling of bone tissue adaptation. A hierarchical approach for bone apparent density and trabecular structure. *Journal of Biomechanics*. 2009;42:830-37.
34. Hambli R, Katerchi H, Benhamu CL. Multiscale methodology for bone remodelling simulation using coupled finite element and neural network computation. *Biomech Model Mechanobiol*, 2010. 10(1):133-145.
35. Huiskes R. If bone is the answer, then what is the question? *J Anat* 2000;197:145-56.
36. Doblaré M. Sobre el modelado en biomecánica y mecanobiología. Real Academia de ciencias exactas, físicas, químicas y naturales de Zaragoza, 2005. [en línea] <http://www.unizar.es/acz/02AcademicosNumerarios/Discursos /Doblaré.pdf> [citado 19 de julio de 2010]
37. Zeman ME, García JM, Doblaré M. Simulación mediante el método de los elementos finitos del alendronato en un modelo de remodelado óseo basado en mecánica de daño. *Acta Científica Venezolana*. 2003;54(1):36-42.
38. Mullender MG, Huiskes R. A proposal for the regulatory mechanism of Wolff's law. *Journal of Orthopaedic Research*. 1995;13:503-12.
39. Huiskes R, Ruimerman R, Van Lenthe GH, Janssen JD. Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone. *Nature*. 2000;405:704-06.
40. García-Aznar JM, Rueberg T, Doblaré M. A bone remodeling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU activity. *Biomechan Model Mechanobiol*. 2005;4:147-67.
41. Martínez-Reina J, García-Aznar JM, Domínguez J, Doblaré M. A bone remodelling model including the directional activity of BMUs. *Biomech Model Mechanobiol*. 2009;8:111-27.
42. Doblaré M, Garcia-Aznar JM. On the numerical modelling of growth, tissue differentiation and damage in structural living tissues. *Arch Comput Meth Engng*. 2006;13(4):471-513.
43. McNamara LM, Prendergast PJ. Bone remodelling algorithms incorporating both strain and microdamage stimuli. *Journal of Biomechanics*. 2007;40:1381-91.
44. Mulvihill BM, Prendergast PJ. Mechanobiological regulation of the remodelling cycle in trabecular bone and possible biomechanical pathways for osteoporosis. *Clinical Biomechanics*. 2010;25:491-98.

45. Carpenter RD, Carter DR. The mechanobiological effects of periosteal surface loads. *Biomechan Model Mechanobiol* 2008;7:227-42.
46. Proff P, Römer P. The molecular mechanism behind bone remodeling: a review. *Clin Oral Invest*. 2009;13:355-62.
47. Chen JH, Liu C, You L, Simmons CA. Bonin up on Wolff's Law: mechanical regulation of the cells that make and maintain bone. *Journal of Biomechanics*. 2010;43:108-18.
48. Tsubota K, Suzuki Y, Yamada T, Hojo M, Makinouchi A, Adachi T. Computer simulation of trabecular remodeling in human proximal femur using large-scale voxel FE models: Approach to understanding Wolff's law. *Journal of Biomechanics*. 2009;42:1088-94.
49. Huiskes R, Weinans H, Grootenboer HJ, Dalstra M, Fudala B, Slooff TJ. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *J Biomech*. 1987;20:11-12, 1135-50.
50. Cowin SC. Remarks on optimization and the prediction of bone adaptation to altered loading. [en línea] <http://biopt.ippt.gov.pl/Minipapers/Cowin.pdf> [Citado 3 de junio de 2010].
51. Fridez P, Rakotomanana L, Terrier A, Leyvraz PF. Three dimensional model of bone external adaptation. *Computer methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 1998;2:189-96.
52. Martínez G, Cerrolaza M. A bone adaptation integrated approach using BEM. *Engineering Analysis with Boundary*. 2006;30:107-15.
53. Annicchiarico W, Martinez G, Cerrolaza M. Boundary elements and b-spline surface modeling for medical applications. *Applied Mathematical Modelling*. 2007;31:194-208.
54. Martínez G, García JM, Doblaré M, Cerrolaza M. External bone remodeling through Boundary elements and damage mechanics. *Mathematics and Computers in Simulation*. 2006;73:183-99.
55. Lanyon LE, Goodship AE, Pye CJ, Macfie JH. Mechanically adaptive bone remodeling. *J Biomech*. 1982;15(3):141-54.
56. BendsÆe MP. Optimal shape design as a material distribution problem. *Structural Optimization* 1989, 1:193-202.
57. BendsÆe MP, Sigmund O. *Topology Optimization Theory, Methods and Applications*. Berlin. Springer; 2003.
58. Garzón-Alvarado DA, Roa MA, Ramírez A. Predicción del proceso de remodelación ósea para diferentes implantes de cadera utilizando optimización topológica. *Rev Cubana Ortop Traumatol*. 2009;22:25-48.
59. Garzón-Alvarado DA, Duque C, Roa MA. Análisis de regeneramiento óseo bajo el esquema de optimización topológica. *Revista Ingeniería e Investigación*. 2005;25:22-29.

60. Garzón-Alvarado DA, Roa MA. Análisis por elementos finitos del proceso de regeneración ósea. Bogotá: Unibiblos; 2004.
61. Tovar A, Niebur GL, Sen M, Renaud JD. Bone structure adaptation as a cellular automaton optimization process. En: Memorias del 45th AIAA/ASME/ASCE/AHS/ASC Structures, Structural Dynamics & Materials Conference, Palm Springs, California, 2004.
62. Vera A, Tovar A. Estudio computacional de las microgrietas, la apoptosis y el envejecimiento en el remodelado óseo. *Revista Ingeniería Biomédica*. 2008;2:73-83.
63. Penninger CL, Patel NM, Niebur GL, Tovar A, Renaud JE. A fully anisotropic hierarchical hybrid cellular automaton algorithm to simulate bone remodeling. *Mechanics Research Communications*. 2008;35:32-42.
64. Cowin SC. Structural adaptation of bones. *Appl Mech Rev*. 1990;43:127-33.
65. Cowin SC. On the minimization and maximization of the strain energy density in cortical bone tissue. *Journal of Biomechanics*. 1995;28:445-47.
66. Jang IG, Kim IY. Computational study of Wolff's law with trabecular architecture in the human proximal femur using topology optimization. *Journal of Biomechanics*. 2008;41:2353-61.
67. Jang IG, Kim IY. Computational simulation of trabecular adaptation progress in human proximal femur during growth. *Journal of Biomechanics*. 2009;42:573-80.
68. Jang IG, Kim IY. Application of design space optimization to bone remodeling simulation of trabecular architecture in human proximal femur for higher computational efficiency. *Finite Elements in Analysis and Design*. 2010;46:311-19.
69. Xinghua Z, He G, Bingzhao G. The application of topology optimization on the quantitative description of the external shape of bone structure. *Journal of Biomechanics*. 2005;38:1612-20.
70. Jang IG, Kim IY. Computational simulation of simultaneous cortical and trabecular bone change in human proximal femur during bone remodeling. *Journal of Biomechanics*. 2010;43:294-301.
71. 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.

Recibido: 6 de julio de 2010.

Aprobado: 21 de julio de 2010.

Ing. *Carlos Alberto Narváez-Tovar*. Facultad de Ingeniería Mecánica, Universidad Santo Tomás, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: canarvaezt@unal.edu.co