

## Desarrollo de los modelos computacionales de remodelación ósea

### Development of computer models of bone remodeling

Marco Antonio Velasco Peña,<sup>I</sup> Diego Alexander Garzón-Alvarado<sup>II</sup>

<sup>I</sup>Ingeniero Mecánico, MSc. Profesor. Universidad Santo Tomás, Bogotá, Colombia.

<sup>II</sup>Ingeniero Mecánico, PhD. Profesor Asociado. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

---

#### RESUMEN

Se revisan los modelos de remodelación ósea empleados en simulaciones computacionales. Se describen sus principales variables y relaciones matemáticas mostrando resultados de la aplicación de cada uno de los modelos en aplicaciones clínicas.

**Palabras clave:** remodelación ósea, simulaciones computacionales

---

#### ABSTRACT

The bone remodeling models used in computer simulations are reviewed. The main variables and mathematical relations are described as well as the results of application of each of models in the clinical practice.

**Key words:** bone remodeling computer simulations.

---

## INTRODUCCIÓN

Los huesos son los elementos estructurales del cuerpo humano. El sistema óseo tiene entre sus funciones proteger órganos internos, dar forma al cuerpo y actuar con los músculos para generar y transmitir fuerzas para mover las partes del cuerpo (biomecánica). Las cargas mecánicas que soportan los huesos ocasionan esfuerzos y deformaciones.<sup>1</sup> Para soportar estas cargas el hueso debe tener diferentes propiedades mecánicas y geométricas que son altamente dependientes de su posición y de la condición del individuo, como se aprecia en la [figura 1](#).<sup>2</sup> Aun en una misma porción de tejido óseo sus propiedades mecánicas varían según sea la orientación de la carga con respecto a la orientación del tejido (anisotropía) y la velocidad con que la carga es aplicada (viscoelasticidad).<sup>3</sup>

De acuerdo con su estructura el hueso puede ser esponjoso o trabecular y laminar o cortical. El hueso esponjoso tiene una porosidad interconectada entre un 30 y 90 %.<sup>4</sup> Se encuentra en las epífisis, extremos de los huesos largos, y en huesos cuboides como las vértebras.

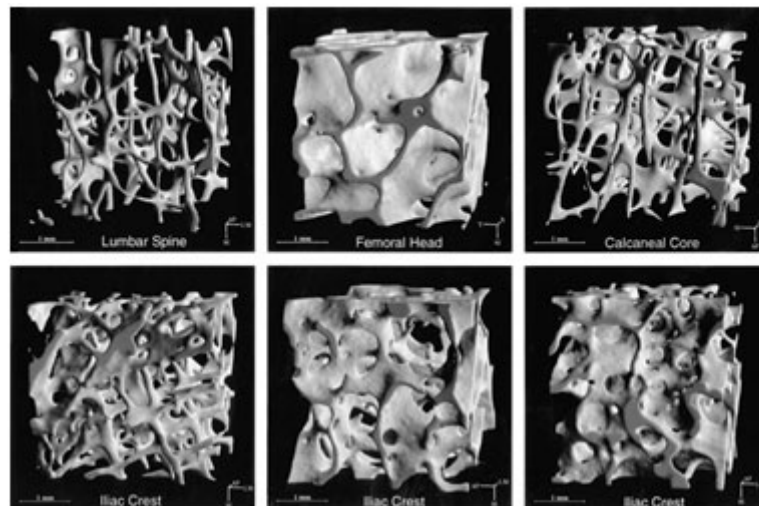


Fig. 1. Forma y variaciones del tejido esponjoso. Fila superior:  $\mu CT$  en diferentes huesos del mismo individuo (espina lumbar, cabeza femoral y núcleo calcáneo). Fila inferior:  $\mu CT$  del mismo hueso (cresta ilíaca) de diferentes individuos.

Fuente: Ma PX, Elisseeff J. *Scaffolding in Tissue Engineering*. USA: CRC Press; 2006.

La disposición del tejido óseo esponjoso y el laminar del hueso responde, desde el punto de vista estructural, a la ley de Wolff que afirma que el hueso se adapta en función de las fuerzas que se aplican sobre él (remodelación ósea).<sup>5</sup> En la [figura 2](#) se puede notar como la disposición del hueso esponjoso en la cabeza femoral sigue las trayectorias de las líneas de fuerza a la que está sometido el hueso.

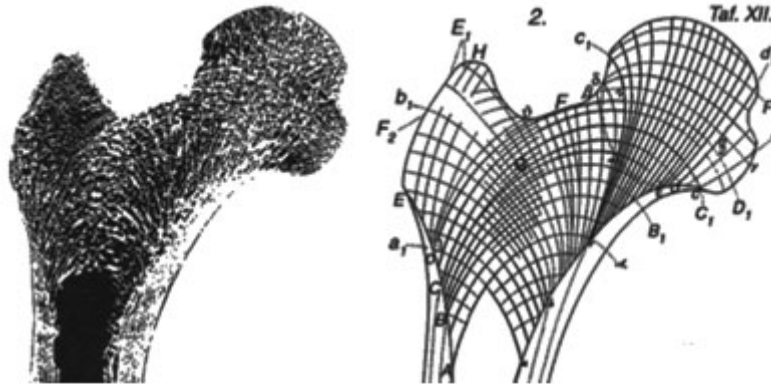


Fig. 2. A la izquierda, corte de una cabeza femoral humana, a la derecha, gráfica realizada por Wolff donde se describe la orientación de las líneas de fuerza dentro del hueso. Compárese la similitud de la estructuras.

Fuente: <http://www.ezo.wur.nl/UK/MSc+projects>

Las funciones principales del proceso de remodelación son el mantenimiento del tejido óseo que ha sufrido daños como microfracturas y la adaptación de la forma y estructura del hueso a las cargas que soporta, como lo describe la ley de Wolf.<sup>6</sup> Aunque la remodelación no está totalmente entendida debido a la gran cantidad de factores físicos y biológicos que la componen y a la complejidad de sus interacciones, se plantea la hipótesis de que los osteocitos reaccionan a esfuerzos y deformaciones mecánicas enviando señales eléctricas y químicas a los osteoblastos y osteoclastos para que estos, a su vez, conformen unidades básicas multicelulares (BMU)<sup>7</sup> que realicen el proceso de remodelación ósea (fig. 3).

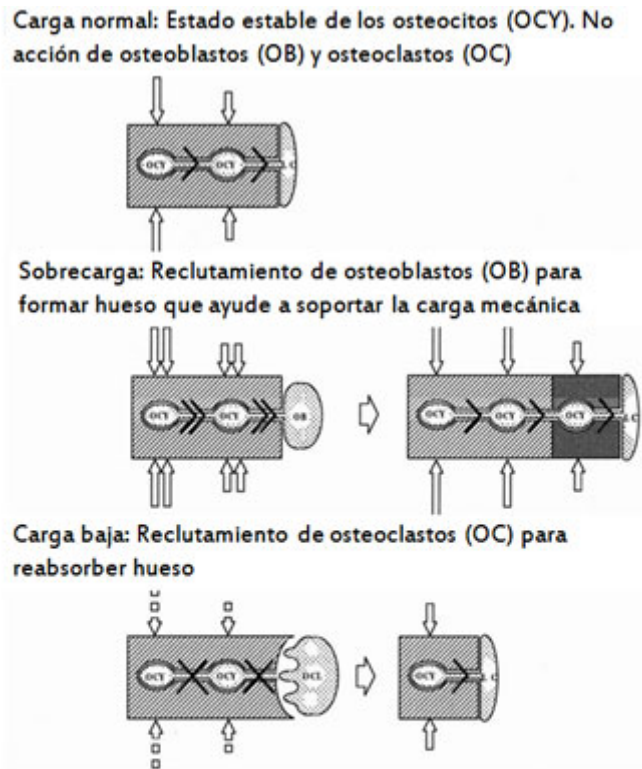


Fig. 3. Esquema del proceso de remodelación ósea. Los osteocitos envían señales a osteoblastos y osteoclastos a través de los canales haversianos y de Volkmann.

En los últimos años se han desarrollado múltiples modelos computacionales para simular el proceso de remodelación ósea.<sup>8</sup> Una de las características que diferencian estos modelos es la selección y el tratamiento que se les da a los estímulos mecánicos que activan el proceso. Este artículo hace una revisión de estos y de los resultados que se han obtenido con ellos.

## CAMBIOS DE DENSIDAD ÓSEA POR CARGA MECÁNICA

Esta línea de trabajo desarrollada por Carter y otros,<sup>9-11</sup> es una de las primeras en ser usada en modelos computacionales. Se considera que el tejido óseo es un sistema continuo con densidad aparente variable, la cual se expresa en función del esfuerzo al que está sometido el material. Esto se define mediante la expresión:

$$\rho = A\sigma^\alpha \quad (1)$$

Donde A y  $\alpha$   $\rho = A\sigma^\alpha$  son constantes. Al considerar que  $\alpha=0,5$  se llega a:

$$\sigma^2 = 2EU \quad (2)$$

Donde E es el módulo elástico y U la densidad aparente de energía de deformación. Con respecto al módulo elástico E, mediante experimentación se llega a la relación:

$$E = c\rho^3 \quad (3)$$

Por ejemplo, una de las formas de esta ecuación que considera el comportamiento viscoelástico del material es:

$$E_{axial} = C\dot{\varepsilon}^{0.06} \rho^3 \quad (4)$$

Donde C es una constante que considera unos valores de módulo elástico y densidad de referencia mientras  $\varepsilon$  es la tasa de deformación del material.

Con estos planteamientos se llega a que la remodelación ósea es un problema de optimización en el que la energía de deformación y densidad ósea están relacionadas:

$$\rho = c'U \quad (5)$$

La [figura 4](#) muestra los resultados de utilizar este modelo para predecir la distribución de densidades óseas en función de la carga en la cabeza de un fémur.

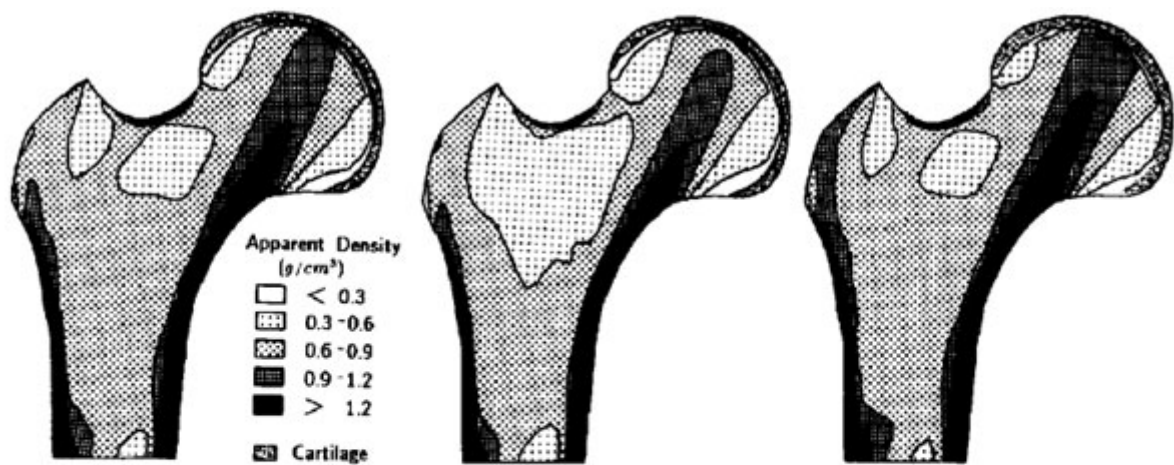


Fig. 4. Resultados de utilizar el modelo de cambios de densidad ósea por carga mecánica para predecir la distribución de densidades óseas en la cabeza de un fémur. Izquierda: Carga mecánica normal. Centro: Carga reducida. Derecha: Carga elevada. Nótese como la densidad ósea aumenta en función de la carga. Fuente: Carter D, Van der Meulen M, Beaupré G. Mechanical factors in bone growth and development. Bone. 1996; 18(1):S5-S10.<sup>1</sup>

## TEORÍA MECHANOSTAT

Frost sugiere que el remodelamiento debe ser considerado de dos maneras. El interno, donde el tejido óseo cambia su densidad, por lo tanto sus propiedades mecánicas, y el externo donde hay cambios debido a la aposición o remoción de tejido óseo en la superficie del hueso.<sup>13</sup> En ambos casos la remodelación se activa

según sea el valor del estímulo mecánico. Huiskes y otros<sup>14</sup> proponen que en cierto rango de estímulo el remodelamiento es inactivo.

Para el caso del remodelamiento externo la tasa a la que se deposita o remueve una capa de hueso es dada por:

$$\frac{dX}{dt} = C_x (U - U_n) \quad (6)$$

Donde X es el grosor de la capa formada, U es la densidad de energía de deformación (el estímulo mecánico),  $U_n$  el valor de estímulo mecánico de referencia y  $C_x$  una constante de proporcionalidad. Nótese que la tasa de remodelación es lineal (fig. 5). De manera similar, la forma en que cambia el módulo de elasticidad E debido al estímulo mecánico es:

$$\frac{dE}{dt} = C_E (U - U_n) \quad (7)$$

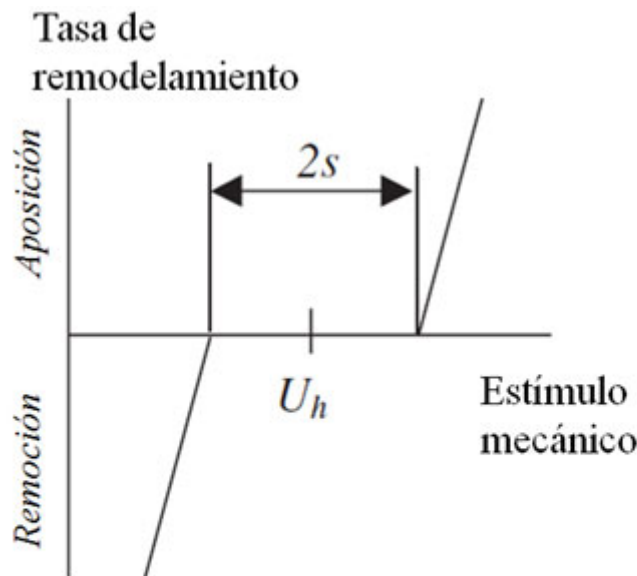


Fig. 5. Descripción gráfica de la tasa de remodelación en función del estímulo mecánico. Fuente: Huiskes R, Weinans H, Grootenboer H, Dalstra M, Fudula B, Slooff T. Adaptive Bone. Remodeling theory applied to Prosthetic-Design Analysis. J. Biomechanic. 1987; 20: 1135-50.<sup>14</sup>

La descripción de todo el proceso de remodelación se puede expresar, para la remodelación externa como:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= C_x(U - (1+s)U_n) \text{ para } U > (1+s)U_n \text{ (Aposición)} \\ 0 &\text{ para } (1-s)U_n \leq U \leq (1+s)U_n \text{ (Zona inactiva)} \\ \frac{dX}{dt} &= C_x(U - (1-s)U_n) \text{ para } U > (1+s)U_n \text{ (Remoción)} \end{aligned} \quad (8)$$

Mientras que para la remodelación interna la remoción se expresa como:

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= C_z(U - (1+s)U_n) \text{ para } U > (1+s)U_n \text{ (Aumento de rigidez)} \\ 0 &\text{ para } (1-s)U_n \leq U \leq (1+s)U_n \text{ (Zona inactiva)} \\ \frac{dE}{dt} &= C_z(U - (1-s)U_n) \text{ para } U > (1+s)U_n \text{ (Disminución de rigidez)} \end{aligned} \quad (9)$$

Este tipo de respuesta al estímulo mecánico es ampliamente usado para procesos de remodelación y regeneración ósea. Chou H y otros<sup>15</sup> hacen una aplicación de este modelo para predecir la remodelación del hueso en torno a un implante dental (fig. 6).

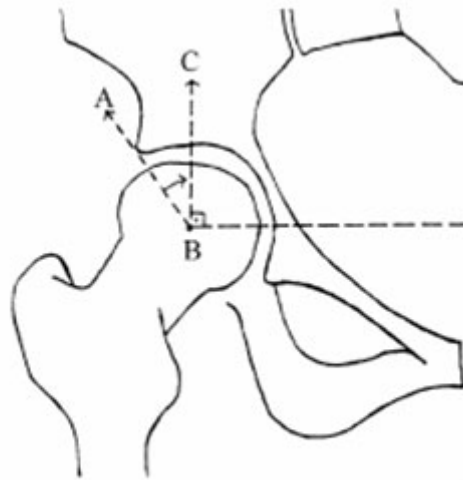


Fig. 6. Ángulo centro borde de Wiberg.

## REMODELACIÓN ADAPTATIVA CONSIDERANDO CARGAS Y DENSIDADES VARIABLES

Un inconveniente de los modelos anteriormente tratados es que no proponen cómo considerar el efecto de la carga variable. Una propuesta para solucionar esto es la de Jacobs y otros,<sup>16</sup> la que modela el efecto de varias cargas como:

$$\psi_b = \left( \sum_{i=1}^n n_i \bar{\sigma}_b \right)^{1/m} \quad (10)$$

Donde N es el número de casos de carga considerados,  $n_i$  es el número de veces que la carga se aplica por día, y  $\bar{\sigma}_b$  es el esfuerzo cíclico promedio en el elemento considerado.

El trabajo de Carter y otros<sup>17</sup> aporta a los modelos de remodelación ósea una propuesta para ponderar el efecto de varias cargas, la expresión a la que se llega es:

$$S = \frac{1}{n} \frac{1}{\rho} \sum_{i=1}^n U_i \quad (11)$$

Donde  $U_i$  es el estímulo mecánico para el caso de carga  $i$ ,  $n$  es el número total de casos de carga y  $\rho$  la densidad aparente. Weinans y otros<sup>18</sup> usan este estímulo para establecer el cambio en la densidad aparente según:

$$\frac{d\rho}{dt} = B(S - k) \quad (12)$$

Donde  $S$  es el estímulo y  $B$  y  $k$  son constantes. La aplicación de este modelo en el estudio de la cabeza del fémur ha mostrado resultados similares a la distribución real del tejido óseo esponjoso como lo muestra el trabajo de Jacobs y otros.<sup>19</sup> En la [figura 7](#) se ve un fenómeno descrito como "tablero de ajedrez" en el cual los elementos rígidos se vuelven aún más rígidos mientras que los que no lo son pierden más rigidez aún. El trabajo de Weinans<sup>18</sup> muestra que esto puede depender de la naturaleza inestable de la solución del modelo.



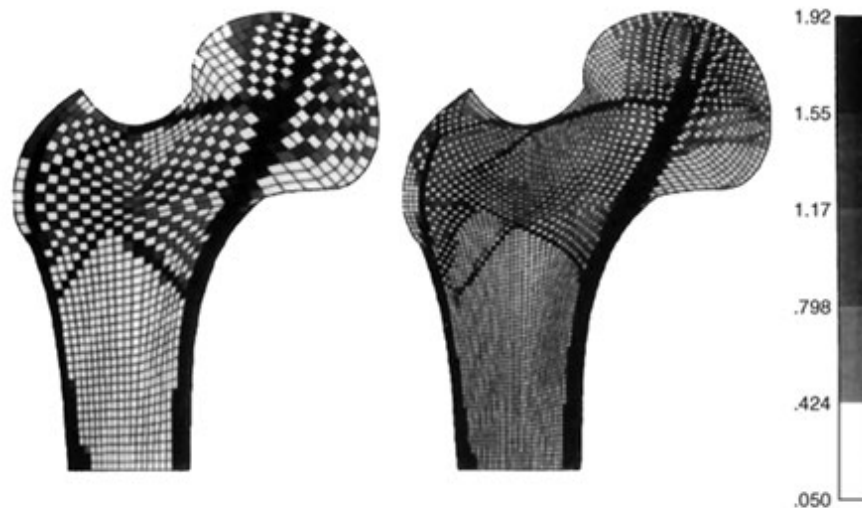


Fig. 7. Distribución de densidades relativas del tejido esponjoso mostrando la configuración de "tablero de ajedrez". Fuente: Jacobs R, Levenston M, Beaupré G, Simo J, Carter D. *Numerical instabilities in bone remodeling simulations: The advantages of a node-based finite element approach* Journal of Biomechanics. 1995; 28(4):449-59.

## MODELOS BIOINSPIRADOS

En contraposición a los modelos anteriores que tratan el proceso de remodelación ósea, el modelo de Mullender y Huiskes<sup>20,21</sup> modela la acción de los osteoblastos y osteoclastos por separado. Se considera que el proceso de remodelación ósea en un lugar  $x$  y en un tiempo  $t$  está dado por:

$$\frac{dm_{tot}}{dt} = \frac{dm_{el}(x,t)}{dt} + \frac{dm_{bl}(x,t)}{dt} \quad (13)$$

Las variables  $m_{el}$  y  $m_{bl}$  representan el material absorbido o depositado por los osteoclastos y osteoblastos respectivamente. El segundo término que representa el depósito de material es, a su vez:

$$\frac{dm_{bl}(x,t)}{dt} = \tau(P(x,t) - k) \quad (14)$$

Donde  $P$  es el estímulo que recibe el osteoblasto desde el osteocito,  $k$  un valor de estímulo de referencia y una constante de proporcionalidad. Puede notarse en este caso que el estímulo no es el valor de la energía de deformación en el punto considerado sino la suma de señales que envían los osteocitos en la vecindad del punto considerado.

En el trabajo de Ruimerman y otros<sup>22</sup> se aplica este modelo para simular la adaptación del tejido óseo a cargas mecánicas (fig. 8).

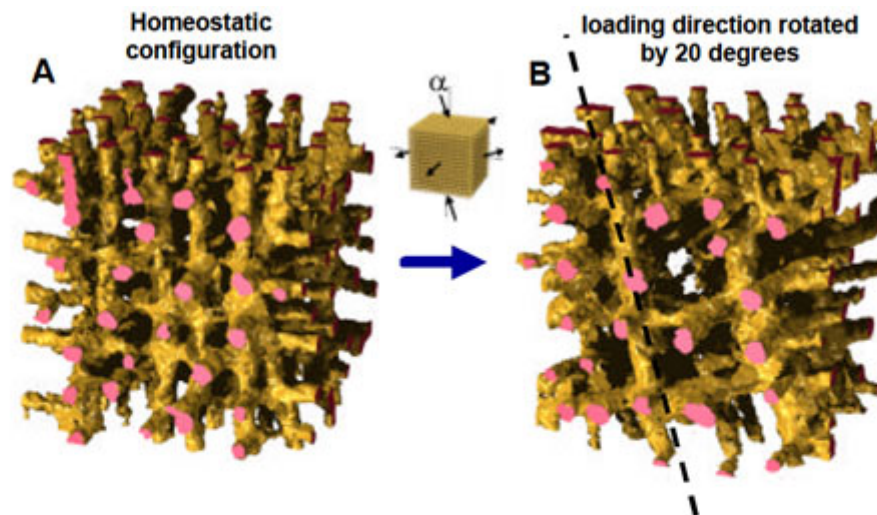


Fig. 8. Remodelación del tejido óseo bajo la influencia de cambios en la dirección de la carga. Izquierda: Carga homeostática. Derecha: Cambio en la estructura bajo la misma magnitud de carga rotada 20 °. Fuente: Ruimerman R, Hilbers P, Van Rietbergen B, Huiskes R. A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. *Journal of Biomechanics*. 2005; 38(4): 931-41.<sup>22</sup>

## DISCUSIÓN

Los modelos de remodelación ósea han tenido un fuerte desarrollo en las últimas décadas. Puede notarse como se han incluido paulatinamente nuevos factores identificados mediante técnicas experimentales. Se ha pasado de modelos empíricos que consideran aspectos mecánicos a modelos que tienen en cuenta la biología del proceso. En casi todos los modelos expuestos el estímulo mecánico considerado es la energía de deformación, sobre otros como la deformación y el esfuerzo. Las relaciones matemáticas describen solo una fracción de todos los mecanismos presentes en la remodelación debido a que estos aún no están completamente identificados o a que su inclusión confiere mayor complejidad al modelo. Sobre esto se debe destacar que no hay un consenso sobre cómo tratar las cargas variables en el tiempo.

Se aprecia además que los nuevos modelos requieren de mayor capacidad de cómputo y que se ha pasado de simulaciones bidimensionales a tridimensionales que representan mejor el estado de carga al que está sometido el tejido óseo esponjoso. A pesar de su sencillez los diferentes modelos han mostrado cierta efectividad para describir cualitativamente y cuantitativamente el proceso de remodelación por lo que han sido empleados para la comprensión de los procesos de adaptación del hueso a cargas mecánicas y a la utilización de implantes en ingeniería de tejidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Estrada C, Paz AN, López LE. Ingeniería de tejido óseo: consideraciones básicas. *Revista EIA*. 2006;5:93-100.
2. Ma PX, Elisseeff J. *Scaffolding in Tissue Engineering*. USA: CRC Press; 2006.
3. Meyer U, Meyer T, Handschel J, Wiesmann HP. *Fundamentals of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. USA: Springer; 2009.
4. Seeman E. Bone Size, Mass, and Volumetric Density: The Importance of Structure in Skeletal Health. En: *Osteoporosis in Men. The Effects of Gender on Skeletal Health*. San Diego, CA: Academic Press; p. 87-109.
5. Tsubota K, Yusuke S, Tomonori Y, Masaki H, Akitake M, Taiji A. 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(8):1088-94.
6. Chen J, Liu C, You L, Simmons C. Boning up on Wolff's Law: Mechanical regulation of the cells that make and maintain bone. *Journal of Biomechanics*. 2010;43(1):108-18.
7. Hernandez C, Hazelwood S, Martin R. The relationship between basic multicellular unit activation and origination in cancellous bone. *Bone*. 1999;25(5):585-87.
8. Ruimerman R, Huiskes R. Development of a unifying theory for mechanical adaptation and maintenance of trabecular bone. *Theoretical Issues in Ergonomics Science*. 2005;6(3-4):225-38.
9. Fyhrie D, Carter D. A unifying principle relating stress to trabecular bone morphology. *Journal of Orthopaedic Research*. 1986;4:304-17.
10. Fyhrie D, Carter D. Prediction of cancellous bone apparent density with 3D stress analysis, Transactions 32nd. Annual Orthopaedic Research Society. 1986;331.
11. Carter D, Hayes W. The behavior of bone as a two-phase porous structure. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 1977;59A:954-62.
12. Carter D, Van der Meulen M, Beaupré G. Mechanical factors in bone growth and development. *Bone*. 1996;18(1):S5-S10.
13. Frost HM. *The laws of bone structure*. Springfield, Ill: Charles C Thomas Publisher; 1964.
14. Huiskes R, Weinans H, Grootenboer H, Dalstra M, Fudula B, Slooff T. Adaptive Bone-Remodeling theory applied to Prosthetic-Design Analysis. *J. Biomechanic*. 1987;20:1135-50.

15. Chou H, Jagodnik J, Müftü S. Predictions of bone remodeling around dental implant systems. *Journal of Biomechanics*. 2008;41(6):1365-73.
16. Jacobs C, Simo C, Beaupré G, Carter D. Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. *Journal of Biomechanics*. 1997;30(6):603-13.
17. Carter D, Orr T, Fyhrie D. Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture. *Journal of Biomechanics*. 1989;22(3):231-44.
18. Weinans H, Huiskes R, Grootenboer H. The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models. *Journal of Biomechanics*. 1992;25(12):1425-41.
19. Jacobs R, Levenston M, Beaupré G, Simo J, Carter D. Numerical instabilities in bone remodeling simulations: The advantages of a node-based finite element approach. *Journal of Biomechanics*. 1995; 28(4):449-59.
20. Mullender M, Huiskes R. Osteocytes and bone lining cells: Which are the best candidates for mechano-sensors in cancellous bone? *Bone*. 1997;20(6):527-32.
21. 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.
22. Ruimerman R, Hilbers P, Van Rietbergen B, HuiskesR. A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation. *Journal of Biomechanics*. 2005;38(4):931-41.

Recibido: 28 de agosto de 2010.

Aprobado: 12 de septiembre de 2010.

Ing. *Marco Antonio Velasco Peña*. Universidad Santo Tomás, Bogotá, Colombia.