

Aplicación de los modelos mecanobiológicos en los procesos de regeneración ósea

Application of mechano-biological models in bone regeneration process

Mise en application des modèles biomécaniques dans les processus de régénération osseuse

Ing. Yosbel Ángel Cisneros Hidalgo,¹ Dr. C Raide Alfonso González Carbonell,¹
Ing. Ernesto Camue Corona,¹ Ing. Yuri Oropesa Rodríguez,¹ Dr Antonio Puentes Álvarez¹¹

¹ Universidad de Camagüey "Ignacio Agramonte Loynaz". Camagüey, Cuba.

¹¹ Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Amalia Simoni". Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Los modelos computacionales constituyen una herramienta necesaria en las investigaciones científicas. En este trabajo se muestra la utilización de las nuevas tecnologías, a través del Método de los Elementos Finitos en la implementación de los modelos mecanobiológicos usados en ortopedia. Se exponen los principales modelos mecano-reguladores que aparecen en la bibliografía y se ejemplifican las ventajas que proporcionan las técnicas de modelación en el pronóstico de la formación de nuevo tejido óseo, como respuesta biológica del organismo debido a la aplicación de cargas externas.

Palabras clave: modelos mecanobiológicos, ortopedia, tejido óseo, cargas.

ABSTRACT

Computational models are a necessary tool in scientific researches. This paper deals with the use of new technologies, by using the Finite Element Method for the implementation of mechano-biological models used in orthopedic. Also the main mechano-regulator models are shown in this article, which are described in literature. On the other hand, the advantages provided by the modeling techniques during the prognosis of the new tissue formation, as a response of the organism to the application of external loads are stated by these authors.

Keywords: mechanobiological models, orthopedics, bone tissue, loads.

RÉSUMÉ

Les modèles informatisés constituent un outil nécessaire dans les recherches scientifiques. Dans ce travail, on montre l'usage des nouvelles technologies, telle que la méthode des Éléments finis, dans la mise en application des modèles biomécaniques utilisés en orthopédie. On fait une révision des modèles mécano-régulateurs principaux apparus dans la littérature, et on met des exemples des bénéfices obtenus par les techniques de modélisation dans le pronostic de formation du nouveau tissu osseux comme réponse biologique du corps aux charges externes.

Mots clés: modèles biomécaniques, orthopédie, tissu osseux, charges.

INTRODUCCIÓN

La regeneración ósea incluye complejos procesos celulares y moleculares que conllevan continuamente a la formación de nuevo tejido. El nuevo hueso formado cambia continuamente su estructura y sus propiedades mecánicas.¹ El tratamiento de la regeneración del tejido óseo se ha analizado por los especialistas bajo ambientes biológicos y mecánicos. Es reconocido que las propiedades de los tejidos duros pueden ser modificadas debido a las acciones de cargas mecánicas las cuales son traducidas en estímulos biológicos.^{2,3} Sin embargo, los mecanismos por los cuales esto ocurre están poco estudiado.⁴

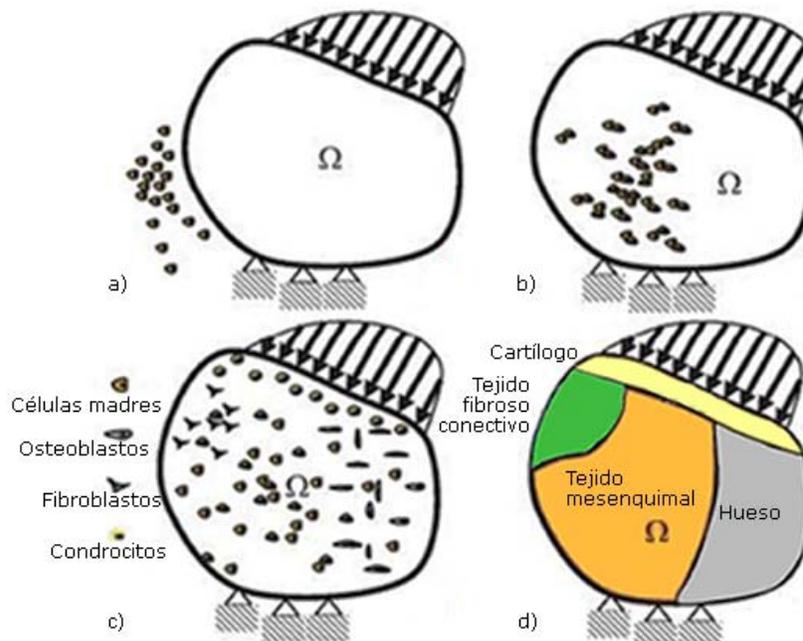
Un mejor entendimiento del proceso de remodelación ósea permitiría estrategias más exactas y fiables para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades ortopédicas, además, posibilitaría el desarrollo de investigaciones transdisciplinarias de varias disciplinas en el campo de la medicina regenerativa.⁵

En este artículo se exponen las posibilidades de aplicación de los modelos computacionales a los estudios de regeneración del hueso bajo cargas mecánicas, centrandó la atención en la relación de los algoritmos mecano-reguladores con el Método de Elementos Finitos (MEF) así como el potencial futuro de estos modelos para ayudar a entender en funcionamiento biológico de los procesos de regeneración del hueso y su posterior tratamiento clínico.

MECANOBIOLOGÍA Y PRINCIPALES MODELOS MECANOREGULADORES

La mecanobiología estudia los procesos por los cuales las cargas mecánicas son traducidas en estímulos biológicos.⁶ Cuando los mecanismos de formación de nuevos tejidos son comprendidos, las condiciones fisiológicas y farmacológicas pueden ser acondicionadas para promover un mejor y más rápido crecimiento del nuevo tejido óseo. Hoy en día la modelación computacional de estos fenómenos tiene cada vez más aplicaciones. Por ejemplo, el efecto de la aplicación de cargas a determinada articulación, miembro o parte del cuerpo puede ser focalizada y calcular las tensiones y deformaciones en un punto específico que se necesite analizar. Debido a la complejidad que presenta experimentar el posible comportamiento de estos tejidos bajo determinadas cargas en los seres vivos, así como el tiempo necesario para llevar a cabo el experimento y el costo del mismo, es que se hace necesaria la implementación de modelos matemáticos que simulen el posible comportamiento de sistemas complejos.

En mecanobiología los modelos computacionales se han desarrollado y utilizado junto con experimentos en seres vivos e *in vitro*⁷ para determinar cuantitativamente las reglas que gobiernan los efectos de las cargas mecánicas en las células y la diferenciación de tejidos, formación y adaptación de los huesos. En la [figura 1](#) se observa el proceso de diferenciación celular en una fractura propuesto por *Boccaccio* y otros,⁸ donde la formación de tejido depende del tipo de carga a que está sometido el hueso.



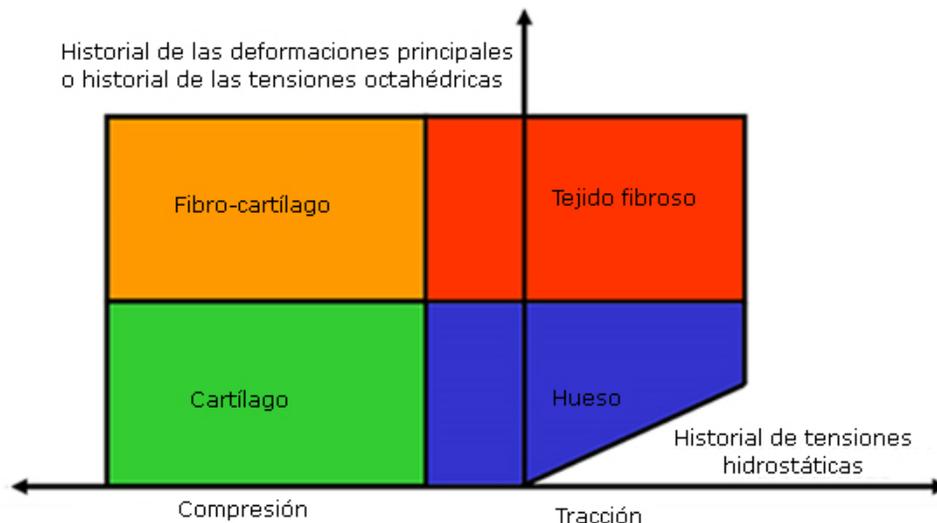
Fuente: *Mechanobiology of Fracture Healing; Basic Principles and Applications in Orthodontics and Orthopaedics*.⁸

Fig. 1. Proceso de regeneración ósea en una fractura. A) Las células madre mesenquimales están fuera del dominio. B) Migración de las células madre mesenquimales al interior del dominio. C) Diferenciación celular según las condiciones de cargas en fibroblastos, osteoblastos o condrocitos. D) Formación de la matriz extracelular de los tejidos correspondientes.

El primero que propuso una hipótesis mecano-reguladora fue Pauwels,⁹ sugería que la tensión de cortante es un estímulo para el desarrollo de fibras de colágenos y que la tensión compresiva hidrostática promueve la formación de cartílago. Lo básico de esta teoría, llamada comúnmente Teoría Deformacional Interfragmentaria, es que los tejidos que se fracturan o fallan por diferentes causas, a un determinado nivel de tensión no pueden ser formados en una región que experimente tensiones superiores a su nivel. *Pauwels*,⁹ *Carter* y *Wong*¹⁰ propusieron que las tensiones locales y la historia de desplazamientos influyen en la diferenciación de tejidos durante el transcurso del tiempo. Estas ideas fueron posteriormente desarrolladas por *Carter* y otros¹¹ y *Beaupré* y otros,¹² que plantea:

1. Las tensiones hidrostáticas de compresión posibilitan la formación de los constituyentes de la matriz cartilaginosa.
2. Las deformaciones por tracción son las responsables de la formación de tejido conectivo y la formación de matrices fibrosas.
3. Los fibro-cartílagos se forman cuando ha sido cargado con una combinación de altos niveles de tensiones hidrostáticas de compresión y altos niveles de tensiones de tracción.
4. La formación directa de hueso está permitida en regiones expuestas a bajos niveles de tensiones, ya sean de tracción o compresión.
5. El tejido poroso puede ser desviado a un camino condrogénico en regiones de bajo oxígeno.

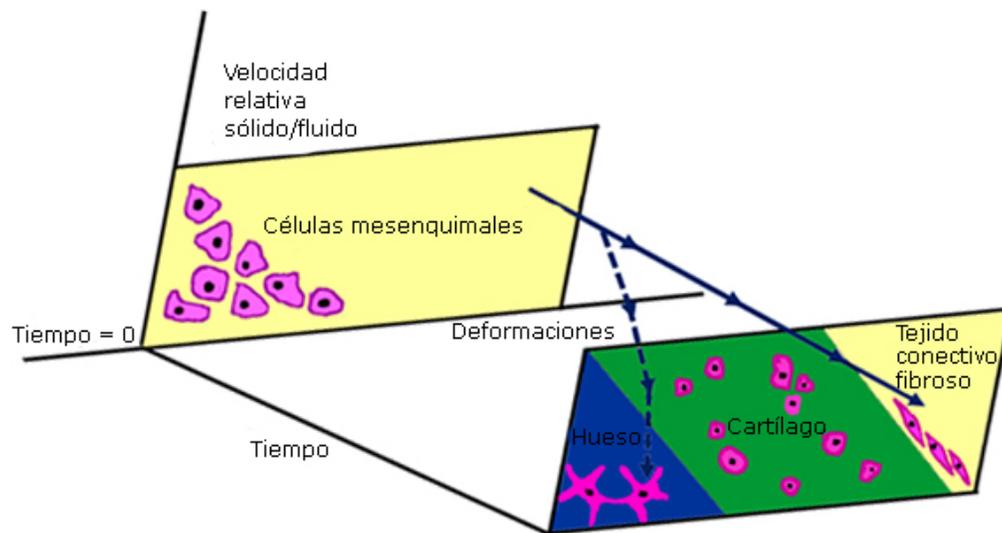
La teoría mecano-reguladora propuesta por *Claes* y *Heigle*¹³ fue inicialmente presentada en términos cuantitativos y sus postulados son similares a los de *Carter* y otros,¹⁴ basan su teoría en la observación de que la formación del hueso ocurre principalmente cerca de superficies calcificadas. La diferenciación celular está condicionada a las tensiones locales y las presiones hidrostáticas (Fig. 2).



Fuente: *Mechanobiology of skeletal regeneration*.¹⁴

Fig. 2. Esquema de la teoría mecano-reguladora propuesta por Carter, que muestra la influencia en la formación de tejido de las presiones hidrostáticas de compresión y tracción.

Huiskes y otros,¹⁵ crearon un modelo de elementos finitos poro-elástico para analizar el ambiente mecánico en la diferenciación de células. Encontraron que los estímulos biofísicos experimentados por el tejido regenerado no solo son generados por la matriz de tejido sino que también se deben a un arrastre de las fuerzas del fluido intersticial. Basados en estos estudios se formuló una nueva teoría mecano-reguladora teniendo en cuenta que los tejidos conectivos son poro-elásticos y abarcan tanto la parte sólida como los fluidos. Propusieron una teoría mecano-reguladora compuesta de dos estímulos biofísicos compuestos por una componente de tensión octaédrica de la parte sólida y la velocidad del fluido intersticial en relación al sólido (Fig. 3). Según Prendergast y otros¹⁶ en ambiente de tensiones de cortante producidas por el fluido intersticial se inhibe la formación de tejido óseo (línea recta), mientras que con la reducción de tejido fibroso se incrementa la formación de hueso (línea discontinua).



Fuente: Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces.¹⁶

Fig. 3. Esquema del modelo mecano-regulador, la línea recta representa que el tejido fibroso permanece constante e inhibe la formación de tejido óseo. La línea discontinua indica la formación de tejido óseo con la reducción de tejido fibroso.

APLICACIÓN DEL MÉTODO DE ELEMENTOS FINITOS A LA REGENERACIÓN ÓSEA

El MEF como herramienta constituye posiblemente el método más usado en el cálculo de tensiones y deformaciones en estructuras, piezas y recientemente en el modelado de funciones y partes del cuerpo humano.¹⁷ El desarrollo de este método se debe fundamentalmente al avance científico-técnico y al desarrollo de potentes procesadores electrónicos que permiten realizar millones de cálculos por unidad de tiempo.

Para determinar el comportamiento de los tejidos óseos vivos ante un estímulo mecánico se necesita experimentar sobre pacientes, muchas veces el valor de la carga aplicada es arbitrario, se aplica empíricamente en muchos casos.¹⁸ Al no obtener la corrección deseada del hueso es necesario cambiar la magnitud y la

dirección de las mismas. Este proceso es sin lugar a dudas costoso y consume un tiempo considerable.

El MEF permite aproximar un sistema real, a través de un modelo simplificado, que se puede complejizar hasta obtener el modelo óptimo del problema. Es por tanto un método aproximado de cálculo debido a las hipótesis básicas del método.

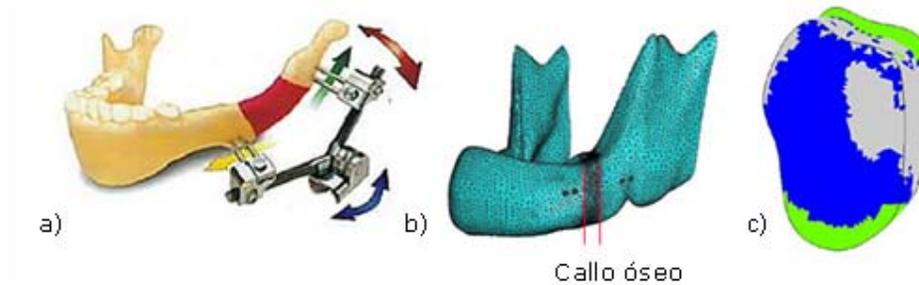
Las cargas mecánicas se aplican al modelo y se obtienen resultados que permiten analizar una determinada zona. No obstante, se requiere de la integración del modelo computacional con las pruebas experimentales, ya que el modelo permite interpretar mejor los experimentos en menos tiempo y los experimentos posibilitan relaciones y observaciones para desarrollar el modelo.¹⁹

Para simular el comportamiento de los tejidos biológicos es necesario primero estudiar su comportamiento ante cargas simples, para así obtener las propiedades mecánicas que lo caracterizan y posteriormente analizarlos ante situaciones más complejas. Pero el comportamiento de los biomateriales se dificulta debido a que se requiere experimentar con seres vivos. Para evitar este inconveniente se han desarrollado distintos dispositivos mecánicos que permiten determinar las propiedades del hueso con una mayor precisión y repetitividad que los métodos convencionales.²⁰

Las propiedades mecánicas del hueso varían considerablemente entre uno fresco y otro seco. También existen otras propiedades del hueso como su densidad, porosidad, contenido mineral que influyen significativamente en sus propiedades mecánicas.²¹ Se ha demostrado tanto experimentalmente como matemáticamente que el módulo de elasticidad del hueso esponjoso tiene cierta dependencia de la densidad.^{22,23}

En ingeniería biomédica generalmente se usa el tratamiento de imágenes provenientes de tomografías computarizadas (CT), la micro-tomografías (micro-CT) y resonancia magnética (MR). Existen software que permiten convertir dichas imágenes en datos que se importan luego en software de diseño asistido por computadoras (CAD), facilitando así la obtención del modelo geométrico.²⁰ Estos procedimientos pueden ser llevados a cabo por dos vías fundamentales, basados en la geometría (GB) y basado en voxel (VB). De estas formas de obtención de las imágenes médicas el más difundido es el GB debido a la posibilidad de brindar una geometría suavizada que permite el modelado de curvas y superficies diversas. La resolución y la calidad del modelo geométrico dependerá fundamentalmente del equipo empleado.²⁰

Una de las aplicaciones de la teoría mecano-reguladora a través del MEF lo constituye la simulación del proceso de osteogénesis por distracción (OD). El mismo consiste en provocar la fractura del hueso y obtener nuevo tejido óseo por estiramiento del callo óseo. (Fig. 4a). Uno de los pioneros en Cuba en obtener un modelo mecanobiológico de formación ósea basado en la teoría daño-reparo para describir el comportamiento de los tejidos durante el proceso de distracción osteogénica fue Figueredo.²⁴ En su trabajo realizó la simulación del proceso de formación de tejido en el callo óseo en una mandíbula. (Fig. 4b). La formación de tejido granulado y cartilagenoso en el proceso de OD al cabo de cuatro días, correspondiente a una razón de distracción de 0,6 mm/día se muestra en la Fig. 4c. La zona en color azul y verde se corresponde al tejido granulado, mientras que la gris es el tejido cartilagenoso.



Fuente: Modelo mecanobiológico de formación ósea, basado en la teoría de daño-reparo.²⁴

Fig. 4. Osteogénesis por distracción de una mandíbula. A) Dispositivo distractor. B) Modelo de mandíbula usada en el MEF. C) Distribución de los tejidos granuloso y cartilaginoso al cabo de 4 días de simulación.

CONCLUSIONES

Los modelos mecanobiológicos se emplean cada vez más en el desarrollo de nuevas terapias clínicas. Permite predecir los patrones de diferenciación de los tejidos durante la aplicación de cargas externas al tejido.

En la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa, los estímulos biofísicos influyen directamente en el fenotipo de diferenciación de las células. Además de los nutrientes y los niveles apropiados de oxígeno, éstos favorecen un proceso de diferenciación de las células. El método de elementos finitos y los algoritmos mecano-reguladores describen de manera aproximada los posibles patrones de diferenciación de los tejidos dentro de contornos biomecánicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isaksson H. Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration. *Mech Res Commun*. 2012; 42(0):22-31.
2. Wallace I, Kwaczala A, Judex S, Demes B, Carlson K. Physical activity engendering loads from diverse directions augments the growing skeleton. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013; 13(3):245-50.
3. Stern AR, Nicoletta DP. Measurement and estimation of osteocyte mechanical strain. *Bone*. 2013; 54(2):191-5.
4. Hambli R. Connecting Mechanics and bone cell activities in the bone remodeling process: an integrated finite element modeling. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*; 2014. doi: 10.3389/fbioe.2014.00006
5. González Carbonell RA, Nápoles Padrón E, Claderín Pérez B, Hidalgo Cisneros YA, Landín Sorí M. Carácter interdisciplinario de la modelación computacional en la solución de problemas de salud. *Rev Hum Med*. 2014; 14(3):646-58.

6. Menzel A, Kuhl E. Frontiers in growth and remodeling. *Mech Res Commun.* 2012; 4:1-14.
7. Levchuk A, Müller R. In Vivo Validation of Predictive Models for Bone Remodeling and Mechanobiology. En: Holzapfel GA, Kuhl E, editores. *Computer Models in Biomechanics.* Netherlands: Springer; 2013. p. 383-94.
8. Boccaccio A, Pappalettere C. Mechanobiology of Fracture Healing: Basic Principles and Applications in Orthodontics and Orthopaedics En: Klika V, editor. *Theoretical Biomechanics.* 2011. p. 21-48.
9. Pauwels F. Eine neue Theorie über den Einfluß mechanischer Reize auf die Differenzierung der Stützgewebe. *Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte.* 1960; 121(6):478-515.
10. Carter DR, Wong M. The role of mechanical loading histories in the development of diarthrodial joints. *J Orthop Res.* 1988; 6(6):804-16.
11. Carter DR, Blenman P, Beaupre G. Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing. *J Orthop Res.* 1988; 6(5):736-48.
12. Beaupré GS, Orr TE, Carter DR. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling—theoretical development. *J Orthop Res.* 1990; 8(5):651-61.
13. Claes L, Heigele C. Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing. *J Biomech.* 1999; 32(3):255-66.
14. Carter DR, Beaupré GS, Giori NJ, Helms JA. Mechanobiology of skeletal regeneration. *Clin Orthop Relat Res.* 1998; 355:S41-S55.
15. Huiskes R, Weinans H, Grootenboer HJ, Dalstra M, Fudala B, Slooff TJ. Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis. *Journal of Biomechanics.* 1987; 20(11-12):1135-50.
16. Prendergast P, Huiskes R, Søballe K. Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces. *J Biomech.* 1997; 30(6):539-48.
17. Holzapfel G, Kuhl E. *Computer Models in Biomechanics.* Berlín: Springer, Heidelberg; 2013.
18. González Carbonell R, Alvarez García E, Moya Rodríguez J. Tacón de Torque para uso Ortopédico: Propuesta de un Nuevo Diseño. En: Folgueras Méndez J, Aznielle Rodríguez TY, Calderón Marín CF, Llanusa Ruiz SB, Castro Medina J, Vega Vázquez H, et al., editores. *V Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2011. IFMBE Proceedings 33.* Berlin: Springer Heidelberg; 2013. p. 912-5.
19. Long M, Sato M, Lim C, Wu J, Adachi T, Inoue Y. Advances in Experiments and Modeling in Micro- and Nano-Biomechanics: A Mini Review. *Cel Mol Bioeng.* 2011; 4(3):327-39.
20. Cisneros Hidalgo YA, González Carbonell RA, Puente Álvarez A, Camue Corona E, Oropesa Rodríguez Y. Generación de imágenes tridimensionales: integración de tomografía computarizada y método de los elementos finitos. *Rev Cub Inv Bioméd.* 2014; En prensa.

21. Carretta R, Lorenzetti S, Müller R. Towards patient-specific material modeling of trabecular bone post-yield behavior. International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. 2013; 29(2): 250-72.
22. Scholz R, Hoffmann F, von Sachsen S, Drossel W-G, Klöhn C, Voigt C. Validation of density–elasticity relationships for finite element modeling of human pelvic bone by modal analysis. J Biomech. 2013; 46(15):2667-73.
23. Sadia B, Khan ZA, Iqbal S, Mansoor SB, Malik MM. Editors. Deriving mechanical properties from CT scan for surgical simulation. IEEE Proc Region 10 Conference at TENCON 2013; 2013.
24. Figueredo Losada H. Modelo mecanobiológico de formación ósea, basado en la teoría de daño-reparo [tesis doctoral]. La Habana: ISPJAE; 2010.

Recibido: 23 de mayo de 2014.

Aprobado: 2 de septiembre de 2014.

Ing. Yosbel Angel Cisneros Hidalgo. Facultad de Electromecánica. Universidad de Camagüey. Carretera Circunvalación Norte, entre Avenida Ignacio Agramonte y Camino Viejo de Nuevitas, Camagüey, Cuba. CP – 74650. Correo electrónico: yosbel.cisnero@reduc.edu.cu