

Modelo numérico de remodelación ósea orientado a predecir la evolución de la estructura del hueso ante cargas mecánicas

Marcelo Berli; José Di Paolo; Diego M. Campana; Exequiel R. Fries, Sebastián Ubal; Brenda A. Weiss; Rubén A. Antoniazzi, Feliciano Franco, Brian I. Dorella

Autoras/es: Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Ruta 11 Km. 10, Oro Verde, Entre Ríos. Argentina.

Contacto: marcelo.berli@uner.edu.ar

ARK: <https://id.caicyt.gov.ar/ark:/s22504559/hjpmahmjk>

Resumen:

Este trabajo está orientado a la investigación básica sobre los procesos involucrados en la remodelación ósea originada de solicitaciones mecánicas mediante técnicas numéricas asociadas principalmente a la Mecánica Computacional. El objetivo práctico que se persigue es contar con un modelo computacional que pueda predecir la evolución de la estructura del hueso humano ante distintos escenarios mecánicos y biológicos, como ser la implantación de prótesis, utilización de órtesis, modificación de cargas por actividades físicas o enfermedades, la evolución de la densidad ósea con la menopausia, etc. La predicción en la distribución de las densidades internas del hueso ha sido validada con mediciones experimentales con un ajuste exitoso. Uno de los resultados más interesantes indica que la falta de estimulación mecánica por desuso, presencia de implantes o sedentarismo conduce a pérdidas severas de la masa ósea, sobre todo en el período de la menopausia. Estas pérdidas requieren de hasta tres veces el tiempo de desuso para recuperar la densidad promedio previa en individuos jóvenes, con recuperaciones que pueden no alcanzar en algunos casos el estado inicial del hueso, sobre todo en personas en etapas de envejecimiento. En este sentido, los resultados muestran que la aplicación adecuada de cargas superiores a las habituales (mediante sobrecargas en gimnasio, actividades físicas específicas, etc) puede reducir significativamente las pérdidas mencionadas, pudiendo inclusive reducir o evitar el desarrollo de osteoporosis. El modelo desarrollado en este trabajo aportará en futuros trabajos, datos básicos sobre tendencias cuantitativas en el comportamiento del hueso humano ante situaciones mecánicas de interés clínico.

Palabras clave: Remodelación ósea, Elementos Finitos, Huesos Humanos, Resistencia de materiales, Métodos numéricos.

Objetivos propuestos:

- Formar recursos humanos de grado y posgrado en el área de mecánica computacional orientados a resolver problemas con aplicaciones a tejidos óseos humanos.
- Obtener geometrías de huesos con alta calidad a partir de imágenes tomográficas mediante técnicas de segmentación, válidas para ser utilizadas en software de simulación numérica de tejidos óseos.
- Optimizar un modelo computacional de remodelación del tejido óseo para poder predecir el impacto de las cargas mecánicas y situaciones clínicas de interés sobre el estado y/o evolución de la masa ósea.
- Abordar problemas vinculados a patologías degenerativas del hueso, como ser osteoporosis heredada o devenida de menopausia, y situaciones donde la interacción entre los implantes y el hueso es vital para el diseño de prótesis y órtesis.
- Consolidar una línea de investigación en la Facultad de Ingeniería con múltiples posibilidades de aplicaciones en áreas de investigación básica y aplicada en ortopedia y traumatología.

Objetivos cumplidos:

- Durante la ejecución del proyecto, dos alumnos (Rubén Antoniazzi y Brenda Luna Páez) de grado obtuvieron sus títulos trabajando en una línea temática afín al proyecto ("Comparación de la performance de dos métodos de fijación para fracturas expuestas de tibia mediodiafisarias mediante simulación computacional"). Luego, el Bioingeniero Feliciano Franco, integrante del proyecto, obtuvo su título de Doctor en Ingeniería, mención Bioingeniería, con una tesis directamente vinculada al proyecto. Además, durante el último año, los alumnos Brian Dorella (becario del proyecto) y Luis Valiero comenzaron su tesina de grado en el procesamiento digital de imágenes tomográficas para la reconstrucción de modelos computacionales de hueso humano, y actualmente se encuentran finalizando dicha tesina. Por tales motivos, se considera que el primer ítem de los objetivos propuestos ha sido ampliamente cumplido.
- En cuanto al segundo punto, se comenzó a trabajar en reproducir las geometrías desde tomografías computarizadas, con un procedimiento que involucra herramientas generadas en el laboratorio. Si bien la técnica básica no es nueva y existen softwares comerciales que lo realizan, no hay ninguno que además pueda incluir la estructura interna del hueso a través de las densidades en cada posición, lo cual es fundamental para predecir la evolución del tejido en forma personalizada. Este tema se encuentra desarrollado en un 70 % y actualmente constituye el tema de tesina de los estudiantes Dorella y Valiero.
- El tercer punto fue el eje central del proyecto. El modelo se ha optimizado al punto de poder contrastar las predicciones de densidades óseas internas de un fémur humano con mediciones experimentales. El modelo de remodelación incluye la respuesta del sistema biológico del hueso a la aplicación o modificación de cargas con el fin de adaptar la estructura ósea interna al nuevo entorno mecánico. Se ha podido contrastar la evolución de la masa ósea del hueso completo en estados de desuso, con buenos acuerdos respecto de evidencias experimentales publicadas. Los resultados del modelo, junto con

la temática abordada, han llamado el interés de la comunidad, lográndose en este sentido cuatro publicaciones que se detallan a continuación:

- » Marcelo Eduardo Berli, Feliciano Franco, Diego Campana, José Di Paolo y Carlos Borau Zamora. *Potenciales efectos del desuso (sedentarismo, postración, microgravedad según un modelo computacional de muestras de hueso humano*. Enviado al encuentro Argentino y Latinoamericano de Ingeniería CADI / CLADI / CAEDI y seleccionado para ser publicado en la revista RAD de CONFEDI. AÑO 10 - Vol 19 | MAYO DE 2022 | ISSN 2314-0925.
 - » Marcelo Berli, Feliciano Franco, José Di Paolo, Peter Zioupos, Carlos Borau. *The interplay between BMU activity linked to mechanical stress, specific surface and inhibitory theory dictate bone mass distribution: Predictions from a 3D computational model*. Computers in Biology and Medicine. 2022. Vol 148. Pp: 1-10.
 - » Marcelo Berli, Feliciano Franco, José Di Paolo, Peter Zioupos, Carlos Borau. *The interplay between BMU activity linked to mechanical stress, specific surface and inhibitory theory dictate bone mass distribution: Predictions from a 3D computational model*. Computers in Biology and Medicine. 2022. Vol 148. Pp: 1-10.
 - » Franco, F.; Borau Zamora, C.; Campana, D.M.; Berli, M.E. *Computational Analysis of the Influence of Menopause and Ageing on Bone Mineral Density, Exploring the Impact of Bone Turnover and Focal Bone Balance—A Study on Overload and Underload Scenarios*. Life, 2023, 13, 2155. <https://doi.org/10.3390/life13112155>.
- Durante el último año de ejecución, se comenzaron a investigar las posibles consecuencias de la menopausia sobre el estado del hueso, utilizando para tal fin un modelo que asume una reducida capacidad de inhibición del sistema hormonal respecto de la remoción de hueso mediante los osteoclastos, sumado a la una actividad de osteoblastos (células formadoras de hueso) disminuida. El resultado es una pérdida de masa ósea superior a la normal, conduciendo a un tejido con una estructura más debilitada la cual podría dar inicio a la osteoporosis si no se toman medidas antes o durante dicho período, como ser la actividad física constante. Esta línea fue iniciada en este proyecto y continuará desarrollándose en futuros proyectos.

1. Marco Teórico

El tejido óseo posee propiedades muy especializadas que le permiten al cuerpo humano contar con una estructura rígida de sostén en la cual se almacenan algunos de los minerales fundamentales para el funcionamiento de distintos sistemas fisiológicos. Sus principales funciones mecánicas son las de proveer rigidez, resistencia y protección al organismo, otorgándole al cuerpo humano la capacidad moverse y transmitir esfuerzos [1, 2, 3]. Este tejido tiene un vínculo muy directo con las solicitaciones mecánicas, el mismo posee la capacidad de adaptarse ante una modificación del campo

de esfuerzos. El mecanismo que prevalece en la etapa adulta y permanece durante toda la vida es la remodelación, la cual tiene dos funciones primordiales: mantener la estructura ósea apta para una respuesta mecánica eficiente con un mínimo de materia y responder a las demandas sistémicas de minerales (Doblaré and García 2002; Matsuo and Irie 2008).

Poder estudiar y predecir cómo evoluciona la masa ósea en el interior de un hueso en respuesta a las cargas mecánicas normales o modificadas (sobrecarga y desuso) mediante un modelo teórico-computacional, es uno de los principales objetivos de este trabajo. Existen numerosos trabajos en este sentido orientados al estudio de la distribución de masa ósea interna a través de la predicción de sus densidades (García-Aznar y col. 2005; Martínez-Reina y col. 2008; Wagner y col. 2011; Reina y col. 2007; Doblaré y García 2001; García y col. 2002; Martin 2000; Martínez-Reina y col. 2016; Cowin y Telega 2003; Berli y col. 2017). Este trabajo se abordó además el desafío de contrastar los valores de densidades óseas obtenidos computacionalmente con mediciones experimentales realizadas sobre huesos reales, lo cual no ha podido ser logrado en los trabajos mencionados con la metodología aquí propuesta. Esto conduce no solo a aportar nuevas hipótesis sobre el accionar del complejo de células que realizan la remodelación, denominado Unidad Básica Multicelular (UBM, formada por osteoclastos y osteoblastos), sino también a desarrollar una potencial herramienta para estudiar la evolución de la masa ósea ante situaciones médicas de interés, como puede ser la implantación de prótesis y órtesis, la respuesta del tejido a tratamientos para reducir los efectos de la menopausia o la realización de nuevas intervenciones quirúrgicas para corregir posturas o reparar zonas dañadas, entre otras.

2. Modelo

En esta sección se describirán brevemente las principales partes del modelo matemático que se relacionan con los resultados presentados. La descripción detallada del modelo puede ser consultado en los artículos que preceden a este trabajo [2, 4, 7, 11].

2.1. Composición del tejido

El hueso está compuesto de una matriz sólida y poros (ver figura 1). La primera es un compuesto de matriz orgánica, agua y contenido mineral, mientras que los poros contienen la médula ósea, vasos sanguíneos y nervios. En este trabajo se asume que los poros no tienen influencia mecánica comparada con la rigidez de la matriz sólida. Así, una muestra de hueso de volumen V_t se puede dividir en un volumen de matriz de tejido V_b y un volumen vacío de poros V_p . A su vez, el volumen ocupado por la matriz sólida se puede dividir en una fase mineral (V_m), una fase orgánica (V_o) y agua (V_w). Predecir la evolución de cada subvolumen, es el principal objetivo del algoritmo computacional en respuesta a las sollicitaciones mecánicas, manteniendo la siguiente igualdad:

$$V_t = V_b(t) + V_p(t) = V_m(t) + V_o(t) + V_w(t) + V_p(t) \quad (1)$$

El seguimiento computacional de cada subvolumen requiere de la definición de las variables en forma relativa, esto es:

$$\begin{aligned} v_b(t) &= \frac{V_b(t)}{V_t}; \quad v_m(t) = \frac{V_m(t)}{V_b(t)} \\ v_o &= \frac{V_o(t)}{V_b(t)}; \quad v_w(t) = \frac{V_w(t)}{V_b(t)} \end{aligned} \quad (2)$$

En las ecuaciones (2), se asume que v_o tiene un valor constante de 3/7 [2, 4], mientras que el agua es reemplazada en la mineralización. Entonces, se cumple la siguiente suma:

$$v_m(t) + v_o + v_w(t) = 1 \quad (3)$$

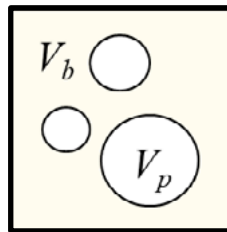


Figura 1. Volumen de hueso, donde V_b es el volumen de tejido óseo y V_p el volumen de poros.

Una vez que cada sub-volumen se determina, la densidad del tejido mismo (sin poros), denominada material, se puede calcular como sigue:

$$\rho_{mat}(t) = \rho_m v_m(t) + \rho_o v_o + \rho_w v_w(t) \quad (4)$$

donde las densidades de las fases mineral, orgánica y del agua son $\rho_m = 3.2 \text{ g / cm}^3$, $\rho_o = 1.1 \text{ g / cm}^3$ y $\rho_w = 1.0 \text{ g / cm}^3$, respectivamente [7]. Por otro lado, la densidad aparente, la cual es la principal variable en la mayoría de los modelos de remodelación, es la densidad del tejido en cada punto, que incluye no solo la masa del tejido sino también el volumen de poros, y se relaciona con la densidad material de la siguiente manera:

$$\rho_{app}(t) = \rho_{mat}(t) v_b(t) \quad (5)$$

La densidad aparente refleja un estado más general del tejido, ya que no solo puede cambiar por mineralización sino también por un cambio del volumen de tejido por el proceso de remodelación. Finalmente, la relación entre la masa mineral y la masa de tejido seco permite monitorizar el contenido de mineral:

$$\alpha = \frac{\rho_m v_m}{\rho_m v_m + \rho_o v_o} \quad (6)$$

2.2. Dinámica de Remodelación

La remodelación ósea se lleva a cabo por la acción combinada de los osteoclastos y los osteoblastos, que conforman la Unidad Básica Multicelular (UBM). Los principales objetivos son eliminar el daño acumulado, proveer de calcio almacenado al organismo y adaptarse al entorno mecánico. El cambio de volumen de hueso puede expresarse como un balance entre el volumen formado y el volumen removido:

$$\dot{V}_b = \dot{V}_F - \dot{V}_R \quad (7)$$

donde el punto superior implica derivada temporal. Las velocidades de formación y absorción dependen entre otras cosas del balance focal de hueso (denominado f_{bb}) que representa la relación entre el hueso formado y reabsorbido. Si f_{bb} es mayor que 1, se forma más hueso del que se remueve, y si f_{bb} es menor a 1, ocurre lo contrario. Por lo tanto $f_{bb} = 1$ representa el estado de equilibrio.

Los cambios de volumen de hueso se producen en función del número de UBMs activas (NUBM). El balance depende del número de UBMs que superan su vida útil y desaparecen, y el número de UBMs nuevas que son activadas según la superficie específica disponible (superficie del tejido debido a poros por unidad de volumen, S_v) y la frecuencia de generación (f_{gen}):

$$\frac{\partial NUBM}{\partial t} = N\dot{UBM} = f_{gen} S_v \quad (8)$$

La dependencia de la tasa de crecimiento de las UBMs con S_v indica que la remodelación ósea sólo ocurre en la superficie del tejido, la cual depende directamente de la porosidad [4, 7, 11]. El segundo factor que determina la aparición de nuevas UBMs, la frecuencia de generación (f_{gen}), está controlada por factores mecánicos y metabólicos. En este modelo se sigue la teoría inhibitoria [12], que asume que las células superficiales están programadas para activar siempre a las UBMs, salvo que reciban una señal inhibitoria de la red de osteocitos (s) por actividad mecánica. Así, se propone la siguiente relación:

$$f_{gen} = f_{bio} (1 - s) \quad (9)$$

donde f_{bio} es un factor biológico y s la señal inhibitoria normalizada de 0 a 1 que se puede expresar como:

$$s(\xi, d) = \frac{\xi}{\xi + c} (1 - d)^a \quad (10)$$

Esta señal depende del estímulo mecánico (ξ), del daño acumulado (d) que toma valores entre 0 y 1, y de las constantes c y a que definen el peso relativo de las variables mecánicas ξ y d [4]. El estímulo tiene una relación directa con las solicitaciones mecánicas. En cada simulación, si el estímulo supera su valor de equilibrio diario (ξ_0) en la sobrecarga, conduce a la situación de f_{bb} mayor a 1, y viceversa cuando se encuentra

por debajo en el desuso. Si el estímulo persiste, el valor de equilibrio puede adaptarse mediante una ley exponencial (consultar [4]).

Cada sub-volumen creado transita luego por un proceso de mineralización cuyo contenido de mineral en el tiempo depende de la función de la figura 2. Por razones de espacio, los procesos de remoción, renovación del tejido y mineralización, al igual que las tablas con los valores de los parámetros, pueden consultarse en el artículo [4] de acceso abierto.

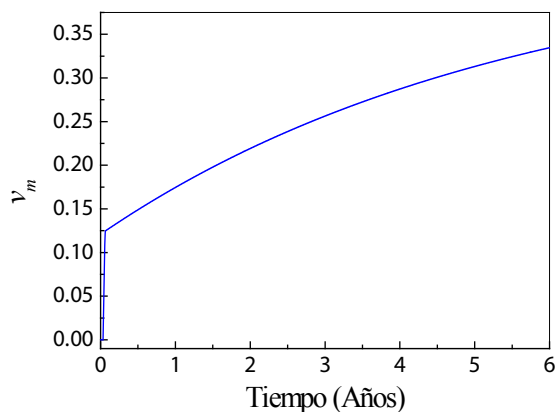


Figura 2. Evolución de la proporción de contenido mineral en el tiempo desde el momento en que el hueso se crea (osteóide).

2.3. Modelos mecánicos

Durante el desarrollo del proyecto, se plantearon dos modelos. El primero, unidimensional, se orienta a analizar los aspectos más básicos del modelo de remodelación a nivel local dentro del hueso. El elemento de análisis es representativo de un trozo de hueso de dimensiones unitarias pero lo suficientemente pequeño como para considerar una porosidad constante representativa de su volumen.

Las distintas zonas del hueso se representan a través de la fracción de volumen del hueso (v_b) en función de los datos trabajos previos [2,4].

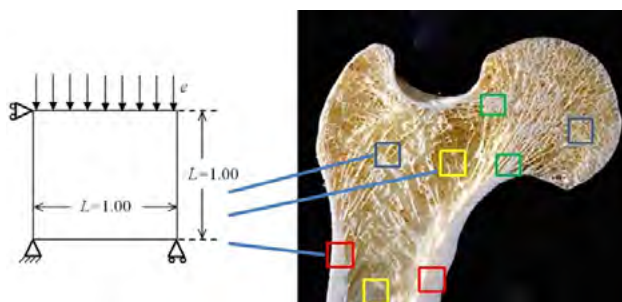


Figura 3: Esquema representativo de la situación mecánica del volumen unitario que representa a cada zona del hueso en función de su valor de fracción de volumen inicial. En color rojo se simbolizan trozos de zonas corticales ($1 > v_b > 0.7$), en amarillo zonas de hueso de elevada porosidad ($0.3 > v_b > 0$) y en azul zonas de porosidades intermedias entre las dos anteriores ($0.7 > v_b > 0.3$).

Este modelo mecánico ha sido validado también mediante un modelo 3D [11] mostrando que las conclusiones derivadas del modelo simplificado para la investigación básica del comportamiento de las variables involucradas (densidades, módulo elástico, activación del complejo, etc.), tienen una correlación directa con las observaciones sobre el modelo 3D.

Cabe aclararse que este es un modelo localmente isotrópico, en el cual el vínculo entre las variables presentadas en el apartado anterior y las propiedades elásticas del tejido se expresa en el cálculo del módulo elástico [2, 4].

$$E = 84370 v_b^{2.58} \alpha^{2.74} (1 - d) \text{ [MPa]} \quad (11)$$

Por otro lado, adicionalmente se abordaron aplicaciones específicas asociadas a un fémur, utilizando para tal fin una geometría tridimensional del hueso con una distribución de cargas como el mostrado en la figura 4, extraído de Martínez-Reina y col.(2016)

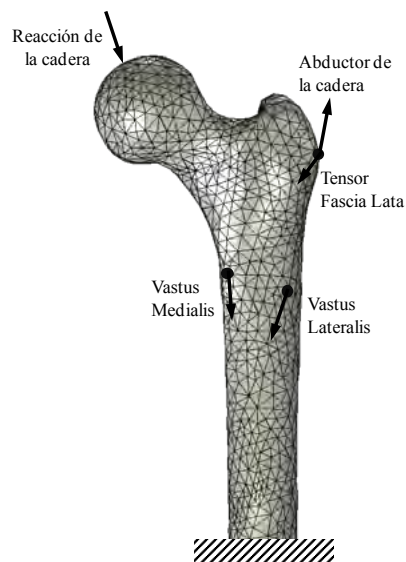


Figura 4: Modelo tridimensional de hueso humano, con las principales inserciones de los músculos y la reacción de la articulación de la cadera.

3. Método

El método de resolución implica un proceso iterativo en el que interactúa el software de simulación basado en elementos finitos COMSOL V5.2a, y un algoritmo de fractura propia, programado en lenguaje java, en el cual se implementa todo el proceso de remodelación. En cada iteración, COMSOL resuelve el problema mecánico, y provee las variables mecánicas (tensor de deformación, tensor de tensiones) al algoritmo en Fortran. Allí se determinan las variables asociadas a todo el proceso de remodelación y se actualiza el módulo elástico, retornando al problema mecánico. El proceso iterativo culmina cuando se alcanza el estado estacionario, para el cual la variación de densidad aparente entre la iteración actual y la anterior es menor al 0.5 %. Ver [4] para más detalles.

4. Síntesis de resultados

4.1. Modelo 1D (publicados en revista RADI)

La figura 4 muestra las relaciones entre la densidad material y aparente obtenidas de distintos trozos que representan a distintas zonas del hueso en estados de equilibrio (curva negra), sobrecarga (curva azul) y desuso (curva roja). Puede notarse que, para el caso de equilibrio, se manifiesta una relación en forma de boomerang, lo cual ha sido contrastado experimentalmente en un anterior trabajo [4], comparando los resultados numéricos con las mediciones realizadas por Zioupos et al. [13]. Esta relación implica que tanto los trozos de hueso cortical (muy baja porosidad) como aquellos de zonas con elevada porosidad (muy trabecular) poseen los valores más elevados de contenido de mineral, expresado a través de la densidad material, mientras que en la zona del hueso de transición donde se aloja la médula ósea roja, el contenido de mineral es menor, siendo esta la zona de mayor actividad del complejo UBM debido a una mayor disponibilidad de superficie específica. Habiendo discutido esta característica en los trabajos de Zioupos et al. [13] y Berli et al. [4], el objetivo del presente trabajo es mostrar las consecuencias de someter a cada trozo de hueso a los casos extremos de sobrecarga y desuso, resaltando principalmente a este último.

En el caso de la sobrecarga, ρ_{ap} no experimenta grandes variaciones, mientras que ρ_{mat} se incrementa especialmente en la zona de transición ($0.3 < v_b < 0.7$) debido a un balance focal incrementado por estimulación mecánica, mientras que para el caso de desuso, ambas densidades (ρ_{mat} y ρ_{ap}) experimentan importantes reducciones comparadas con los valores de equilibrio. En contraste con la sobrecarga, el desuso cancela la señal inhibitoria conduciendo a una actividad aumentada del complejo UBM, lo cual a su vez es acompañado por un desbalance focal que favorece a los osteoclastos. En la figura 4, puede observarse que ante la condición de completo desuso, los resultados indicarían que el hueso “no necesitado” es totalmente resorbido, notando que la zona cortical comienza a desaparecer. Si bien no podemos demostrar experimentalmente que en la realidad esto pueda suceder en todo el hueso, es un fenómeno que ha sido observado alrededor de los implantes que soportan la mayor parte de la carga [14]. Al final de esta situación, el hueso más mineralizado de todo el tejido (mayores valores de) estaría ubicado en la zona trabecular, implicando que el hueso sujeto a largos períodos de desuso reduciría su proporción de hueso compacto.

Para analizar con más detalle los fenómenos que acontecen, se seleccionó un trozo de hueso con un volumen inicial intermedio ($v_b^0 = 0.50$). La figura 5 compara la evolución de las densidades material y aparente junto con el contenido de mineral al someter a la muestra de hueso a estados de sobrecarga y desuso, partiendo de un estado previo de equilibrio y cargas normales. Es claramente más notorio el efecto del desuso en la reducción no solo de cantidad sino también de capacidad mecánica del hueso (menos mineralizado), que en el caso de los aumentos evidenciados por una sobrecarga. En el desuso, la ausencia de carga activa a los osteoclastos que remueven muy activamente al hueso con una pobre deposición, mientras que en la sobrecarga (sin daño), debido a la teoría inhibitoria, existe una menor activación del complejo respecto del que acontece durante el desuso. Si bien en la sobrecarga hay una deposición neta de tejido en cada accionar del complejo UBM, la intensidad de activación es mucho menor que en el desuso y por eso los cambios son significativamente menores.

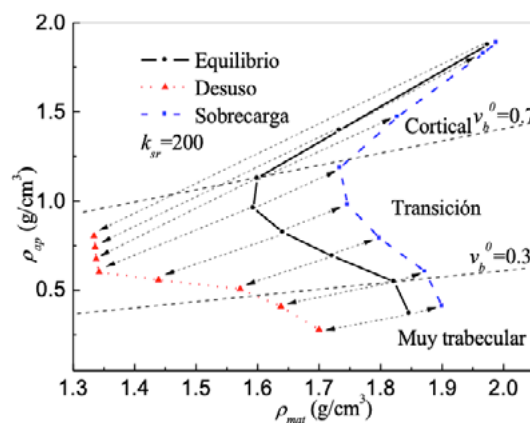


Figura 4. Densidad aparente (ρ_{ap}) vs Densidad material (ρ_{mat}) para diferentes condiciones de carga. Las flechas muestran la traslación de los puntos desde el caso de equilibrio hacia el desuso o la sobrecarga. Para el caso de desuso, ambas ρ_{mat} y ρ_{ap} experimentan importantes reducciones comparadas con los valores de equilibrio, notando que todos los trozos de tejido inicialmente corticales, pasan a un estado de transición (trabecular).

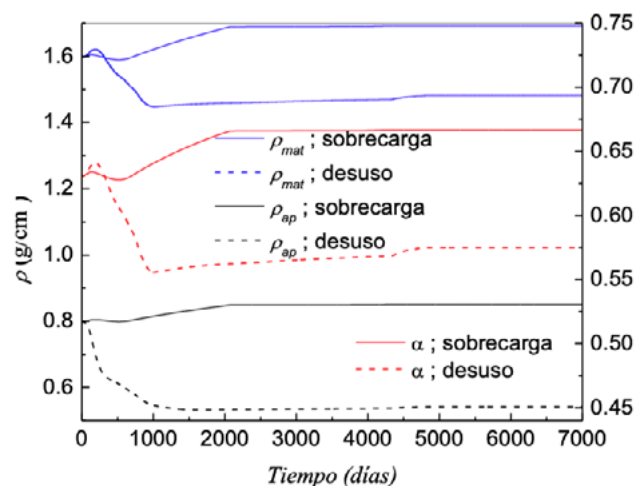


Figura 5: Evolución de las densidades aparente y material y de la fracción de ceniza para una fracción de volumen inicial $v_b^0=0.50$ y los dos casos de estudio (sobrecarga y desuso). Notar que los cambios para el desuso se realizan más rápidamente y con una mayor magnitud que los experimentados para la sobrecarga.

De los resultados mostrados hasta aquí, se puede inferir que de acuerdo a las hipótesis asumidas, la recuperación y/o el fortalecimiento de los huesos podrían ser mucho más lentos que la pérdida de masa ósea ante el desuso, con importantes consecuencias sobre el estado del tejido. Para explorar esta hipótesis, se sometió al modelo mecánico de la figura 3 a un primer período de desuso ($\xi=0$) de 3000 días a partir del equilibrio inicial, para retornar luego durante un segundo período a una actividad con las solicitaciones del equilibrio inicial ($\xi=\xi^*_{previo}$). Los 3000 días de desuso se eligieron debido a que se alcanza el estado estacionario en ese período. Como puede verse en la figura 6, se requiere tres veces más tiempo de sollicitación mecánica (aproximadamente 6000 días) que el período durante el cual el hueso tiene la máxima pérdida de densidad ósea (aproximadamente 2000 días) para recuperar el valor de densidad inicial. Conceptualmente, estos resultados concuerdan con datos experimentales extraídos de experiencias realizadas en viajes espaciales. Particularmente Grimm et al. [15] afirman

que posteriormente a un viaje espacial, el tiempo requerido para recuperar la masa ósea perdida por los astronautas supera a la extensión de la misión en un factor de tres a cuatro veces.

Los cambios observados en la figura 6 se pueden explicar en función de los fenómenos biológicos modelados. La menor velocidad de recuperación en la segunda etapa (retorno al equilibrio) se debe a dos factores: el menor crecimiento en la tasa de deposición en un principio y luego, la baja velocidad de mineralización. Estos factores tornan lento el proceso de recuperación en comparación con los cambios acontecidos durante el desuso. Una alta activación del complejo UBM durante el desuso (debido a la teoría inhibitoria, ver figura 7) beneficia en mayor medida a la actividad de los osteoclastos en lo que respecta a la variación de la densidad del tejido, mientras que niveles intermedios de activación en la segunda etapa benefician a los osteoblastos, pero de una forma más moderada. Esto se ve reflejado en la figura 7, la cual muestra la significativa diferencia en la tasa de activación del complejo UBM para cada etapa.

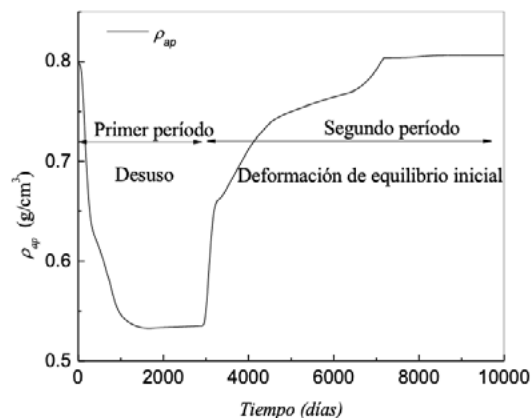


Figura 6: Evolución de la densidad aparente para el caso de un volumen normalizado inicial $v_b^0 = 0.50$ a través de dos periodos: Primer periodo de desuso ($X = 0$) y un segundo periodo de sollicitación normal de equilibrio ($\zeta = \zeta^*_{equilibrio}$). La densidad aparente se grafica debido a que define la masa total del hueso.

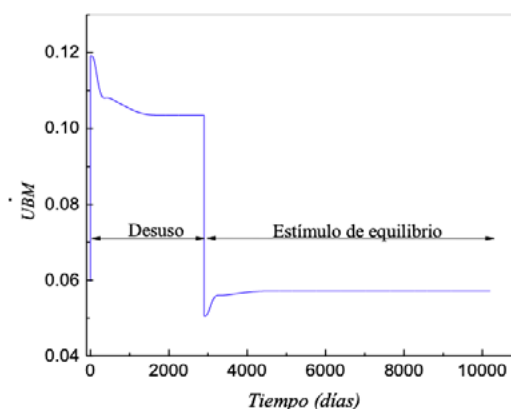


Figura 7: Evolución de la tasa de activación del complejo UBM durante los periodos de desuso y retorno al equilibrio inicial. Notar que durante el periodo de desuso (ausencia de sollicitación mecánica), la tasa de activación es un 50 % mayor que en el periodo de sollicitación mecánica, conduciendo a una actividad aumentada del proceso de resorción en el primer periodo respecto de la deposición en el segundo periodo.

Puede observarse que un bajo estímulo en la segunda etapa reduce en más de un 50% la tasa de activación de las UBM respecto del período de desuso. En ambos períodos, luego de un cambio inicial por variación de la carga, las variaciones menores que se observan en la curva se deben al cambio de la superficie específica por un cambio en la porosidad, lo cual modifica la superficie de acción y por lo tanto el número de las UBM que pueden activarse. Pero es importante destacar que el acuerdo de estos resultados, junto con las evidencias experimentales de Grimm et al. [15], confieren más confianza a las hipótesis de los motivos que incrementan la activación del complejo UBM, esto es, principalmente por desuso o daño.

De lo expuesto hasta aquí, se puede ver que la baja o nula estimulación mecánica puede llevar a huesos más débiles que luego requieren mucho más tiempo para recuperarse. Este es uno de los efectos no deseados a los que puede conducir una vida altamente sedentaria. En contraste, la ejercitación conduciría a huesos más resistentes, lo cual se puede medir a través de la rigidez (módulo elástico) del volumen representativo, como muestra la figura 8.

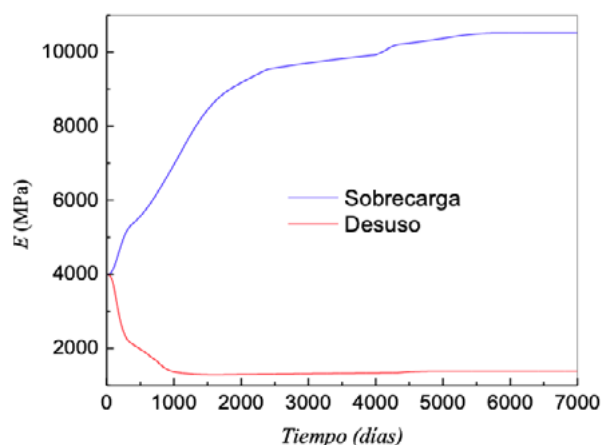


Figura 8: Evolución del módulo elástico para los dos casos (sobrecarga y desuso) estudiados y graficados en la figura 5 (sobrecarga y desuso) y una fracción de volumen inicial $v_b^0 = 0.50$. Observar que el módulo elástico para el desuso es prácticamente un 87 % menor que para el caso de la sobrecarga, partiendo ambos de un mismo estado inicial.

Si comparamos el estado final de ambos casos de la figura 8 con el estado inicial, el módulo elástico decae en más del 50% para el desuso y crece más del doble para la sobrecarga. Estas grandes diferencias alientan a estudiar los casos extremos que pueden producirse en enfermedades óseas, como la osteoporosis, ya que la exigencia de una zona del hueso con una reducida rigidez podría conducir a daños de un tejido incapaz de soportar las cargas.

4.2. Modelo 3D

Los resultados del modelo tridimensional fueron publicados en revistas de alcance internacional [4, 16, 17] y pueden consultarse en las mismas. En líneas generales, confirman los resultados alcanzados con el modelo unidimensional, y se extienden a situaciones que involucran a un hueso completo, en particular el fémur humano. En este sentido, la figura 9 muestra que los valores de densidades aparentes (masa local de una muestra de hueso dividido el volumen de dicha muestra) tiene una distribución que se condice con la encontrada en huesos reales (ver [4]). Al mismo tiempo, la re-

lación entre los valores de dicha densidad y las densidades materiales (masa de una muestra dividida por el volumen de tejido, excluyendo los poros) ubican a los puntos de las zonas seleccionadas (ver figura 9) dentro de la zona de los valores experimentales extraídos del trabajo de Zioupos y colaboradores [13]. Esto asegura que las densidades óseas predichas por el modelo, conducen a valores fisiológicamente posibles, ya que los mismos guardan prácticamente las mismas relaciones que los valores extraídos por Zioupos en forma experimental. Esta comparación no ha sido mostrada por anteriores autores y constituye un aporte original que da validez a la factibilidad fisiológica de las predicciones computacionales. A partir de este resultado, se han explorado distintos aspectos y características sobre las predicciones del modelo para el fémur humano, pudiendo consultarse en las publicaciones referenciadas [16, 17]. Entre ellas, se abordó el análisis de situaciones relacionadas con la evolución de la masa ósea de dicho hueso a través de los procesos de envejecimiento y menopausia, cuyo análisis puede consultarse en [17].

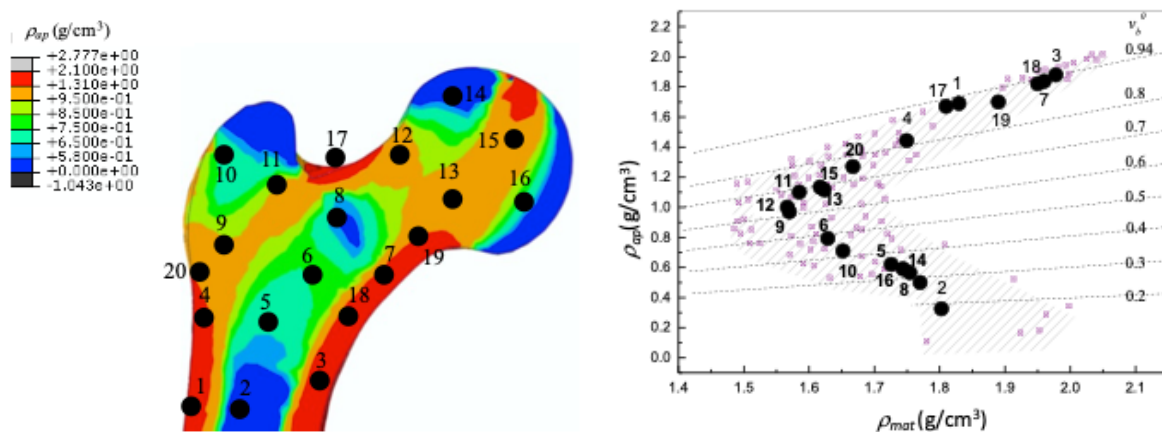


Figura 9. Arriba: parte proximal de una sección frontal del fémur, mostrando la distribución de densidades aparentes y los puntos en los cuales estas densidades se evalúan junto con la densidad material. Abajo: localización de las relaciones entre densidades materiales y aparentes, comparadas con datos experimentales de Zioupos et al. [13]. Notar que los puntos del modelo (en negro) se localizan dentro de la zona de puntos experimentales (violeta), asegurando así que las densidades predichas por el modelo son fisiológicamente posibles.

5. Conclusiones

En este trabajo se logró consolidar una línea de investigación en modelado y simulación computacional de remodelación ósea de huesos humanos, con evidencias cuantitativas sobre la validez de las predicciones respecto de las mediciones experimentales realizadas sobre huesos reales por otros autores. En este sentido, el modelo ha sido utilizado para analizar aspectos biológicos y mecánicos internos al hueso que se producen durante los procesos de remodelación (en todos los aspectos aquí explorados) sin exponer a las personas a procesos invasivos, como ser tomografías computarizadas, análisis químicos mediante marcadores, etc. El conocimiento de estos aspectos permite visualizar la respuesta del tejido ante situaciones mecánicas de interés, como ser sobrecarga y desuso (sedentarismo, microgravedad, etc). Inclusive, los últimos resultados permiten investigar situaciones mecánicas aplicadas a una mujer en períodos de perimenopausia y postmenopausia, orientando el estudio a analizar las posibles

variantes que permitan reducir la posibilidad de desarrollar osteoporosis. Los trabajos mencionados han permitido publicar sus resultados en dos revistas científicas internacionales de importante impacto y en congresos y revistas nacionales de relevante difusión. Además, el proyecto permitió financiar y crear las condiciones necesarias para que dos alumnos de grado obtengan sus respectivos títulos de Bioingenieros, un alumno de posgrado su correspondiente título de Doctor en Ingeniería y un grupo de profesores pudieran dictar un curso de posgrado. Adicionalmente, se ha participado en jornadas y congresos de difusión, y el tema de investigación ha sido difundido en un seminario internacional impartido en la Universidad de Santiago de Chile a una comunidad proveniente de toda Latinoamérica, y en un simposio realizado en Guanajuato (México) para España y Latinoamérica, ambos en modalidad virtual. Por todo lo expresado, sumando a la consolidación de un grupo humano formado para continuar con estas líneas, se considera que el proyecto ha resultado exitoso en todos sus aspectos.

Indicadores de producción

Publicaciones

Marcelo Eduardo Berli, Feliciano Franco, Diego Campana, José Di Paolo y Carlos Borau Zamora. *Potenciales efectos del desuso (sedentarismo, postración, microgravedad según un modelo computacional de muestras de hueso humano*. Enviado al encuentro Argentino y Latinoamericano de Ingeniería CADI / CLADI / CAEDI y seleccionado para ser publicado en la revista RAD de CONFEDI. AÑO 10 - Vol 19 | MAYO DE 2022 | ISSN 2314-0925.

Feliciano Franco, Diego M. Campana, Carlos Borau Zamora y Marcelo E. Berli. *Potential effects of physical activity during menopause according to a computational model of bone remodeling applied to the femur*. XXIII CONGRESO ARGENTINO DE BIOINGENIERÍA Y XII JORNADAS DE INGENIERÍA CLÍNICA - SABI 2022.

Marcelo Berli, Feliciano Franco, José Di Paolo, Peter Zioupos, Carlos Borau. *The interplay between BMU activity linked to mechanical stress, specific surface and inhibitory theory dictate bone mass distribution: Predictions from a 3D computational model*. Computers in Biology and Medicine. 2022. Vol 148. Pp: 1-10.

Franco, F.; Borau Zamora, C.; Campana, D.M.; Berli, M.E. *Computational Analysis of the Influence of Menopause and Ageing on Bone Mineral Density, Exploring the Impact of Bone Turnover and Focal Bone Balance—A Study on Overload and Underload Scenarios*. Life, 2023, 13, 2155. <https://doi.org/10.3390/life13112155>.

Congresos internacionales

Encuentro Argentino y Latinoamericano de Ingeniería CADI / CLADI / CAEDI, 2021 (Expositor)

XXIII Congreso Argentino de Bioingeniería y XII Jornadas de Ingeniería Clínica, 2022 (Autor)

Jornadas INEXA 2022, Paraná 2022 (Expositor)

Tercer Simposio de Aulas CIMNE, 2023 (Expositor)

Disertante en el Webinar “Biomecánica Computacional” En la Universidad de Santiago de Chile.

6. Referencias

- [1] Kular J., Tickner J., Chimb S.M. and Xu J. (2012). An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clinical Biochemistry*, 45(12), 863–873.
- [2] García J. M., Doblaré M. and Cegoñino, J., (2002). Bone remodelling simulation: a tool for implant design. *Computational Materials Science*, 25(1–2), 100–114.
- [3] Reina, J. M. García Aznar J. M., Domínguez J. and Doblaré M. (2007). Numerical estimation of bone density and elastic constants distribution in a human mandible. *Journal of Biomechanics*, 40(4), 828–836.
- [4] Berli, M., Borau C., Decco O., Adams G., Cook R.B., García Aznar J.M. and Zioupos P.(2017). Localized tissue mineralization regulated by bone remodelling: A computational approach. *PLoS ONE*, 12(3), 1–19.
- [5] Jong W. C., van Ruijven L. J., Brugman P. and Langenbach G. E. J. (2013). Variation of the mineral density in cortical bone may serve to keep strain amplitudes within a physiological range. *Bone*, 55(2), 391–399.
- [6] García-Aznar J.M., Rueberg T. and Doblaré, M. (2005). A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D BMU-activity. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, 4(2–3), 147–167.
- [7] Martínez-Reina J., García Aznar J. M., Domínguez J. and Doblaré M. (2008). On the role of bone damage in calcium homeostasis. *Journal of Theoretical Biology*, 254(3), 704–712.
- [8] Wagner D. W., Lindsey D. P. and Beaupre G. S.(2011). Deriving tissue density and elastic modulus from microCT bone scans. *Bone*, 49(5), 931–938.
- [9] Doblaré, M. and García, J.M. (2001). Application of an anisotropic bone-remodelling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement. *Journal of Biomechanics*, 34(9), 1157–1170.
- [10] Cowin S. and Telega J.(2003). *Bone Mechanics Handbook*, 2nd Edition. CRC Press.
- [11] Berli, M. (2020). Implementación computacional de una nueva estrategia de resorción ósea orientada al estudio del accionar de las Unidades Básicas Multicelulares. Aplicación al proceso de remodelación de huesos humanos. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional de Entre Ríos.
- [12] Martin R. B. (2000). Toward a unifying theory of bone remodeling. *Bone*, 26(1), 1–6.
- [13] Zioupos P., Cook R. B. and Hutchinson J. R., (2008). Some basic relationships between density values in cancellous and cortical bone. *Journal of Biomechanics*, 41(9), 1961–1968.
- [14] Tavakkoli P., Samiezadeh S. and Bougherara H. (2016). Long-term response of femoral density to hip implant and bone fracture plate : Computational study using a mechano-biochemical model. *Medical Engineering and Physics*, 38(2), 171–180.
- [15] Grimm D., Grosse J., Wehland M., Mann V., Reseland J. E., Sundaresan A. and Corydon T. J. (2016). The impact of microgravity on bone in humans. *Bone*, 87, 44–56.
- [16] Marcelo Berli, Feliciano Franco, José Di Paolo, Peter Zioupos, Carlos Borau. (2022). The interplay between BMU activity linked to mechanical stress, specific surface and inhibitory theory dictate bone mass distribution: Predictions from a 3D computational model. *Computers in Biology and Medicine*. Vol 148. Pp: 1-10.
- [17] Franco, F.; Borau Zamora, C.; Campana, D.M.; Berli, M.E. Computational Analysis of the Influence of Menopause and Ageing on Bone Mineral Density, Exploring the Impact of Bone Turnover and Focal Bone Balance—A Study on Overload and Underload Scenarios. *Life*, 2023, 13, 2155. <https://doi.org/10.3390/life13112155>.

PID 6226

Denominación del Proyecto

Investigación computacional de la respuesta de tejidos óseos ante solicitudes mecánicas para aplicaciones en bioingeniería

Director

Berli, Marcelo Eduardo

Codirector

Di Paolo, José

Unidad de Ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería

Contacto

marcelo.berli@uner.edu.ar

Cátedra/s, área o disciplina científica

Mecánica del Continuo. Mecánica Computacional.

Integrantes del proyecto

Integrantes docentes UNER: Campana, Diego Martín; Fries, Exequiel Rodrigo; Ubal, Sebastián; Weiss, Brenda Anahí. Integrantes Estudiantes de Grado: Antoniazzi, Rubén Alberto y Franco, Feliciano. Becarios: Brian Iván Dorella.

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

26/04/2021 y 25/04/2024

Aprobación del Informe Final por Resolución C.S. N° 405/24 (05-12-2024)