

**Instituto Superior Politécnico "José Antonio  
Echeverría" La Habana**



**República de Cuba**

# **Modelo mecanobiológico de formación ósea, basado en la teoría de daño-reparo**

Henry Figueredo Losada

**Tesis (Doctor en Ciencias Técnicas)**

**La Habana, Noviembre de 2010**

Modelo mecanobiológico de formación ósea,basado en la teoría de daño-reparo / Henry Figueredo Losada. - La Habana, Noviembre de 2010. - Tesis (Doctor en Ciencias Técnicas)

1. Instituto Superior Politécnico“José Antonio Echeverría”La Habana
2. La Habana, Noviembre de 2010

Depósito Legal: 71205080210



Se autoriza la divulgación del documento de Tesis bajo licencia: *Creative Commons de tipo Reconocimiento, Sin Obra Derivada*, por lo que se permite su copia y distribución por cualquier medio siempre que mantenga el reconocimiento de sus autores y no se realice ninguna modificación del documento original, La Habana, Noviembre de 2010



**Instituto Superior Politécnico “José Antonio Echeverría”**

**Facultad de Ingeniería Mecánica**

**Departamento de Tecnología de Construcción de Maquinaria**

## **MODELO MECANOBIOLOGICO DE FORMACIÓN ÓSEA, BASADO EN LA TEORÍA DE DAÑO-REPARO**

Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en  
Ciencias Técnicas

Autor: MSc.Ing.Henry Figueredo Losada

Tutor:Prof.Tit.Dr.Ing.Vladimir González Fernández

La Habana, Noviembre de 2010

## **Dedicatoria**

A **Mami y Lalo**, en memoria, mis abuelos, por su amor inolvidable.

A **María Elena y Leonel**, mis padres, por su guía, amor y dedicación

A Anett, mi hija, por el tiempo robado.

*La formulación de un problema es más  
importante que su solución...*

ALBERT EINSTEIN

## **Agradecimientos**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr Vladimir González Fernández, director de esta tesis, sin cuyo apoyo científico y personal no hubiera podido ser realizada.

Agradezco de forma especial a los profesores Dr. Melchor Rodríguez Madrigal, Prof. Dr. Mikiya Muramatsu, y Dr. João B. de Aguiar, por su ayuda y colaboración.

A los médicos Dr. Ángel M. Garmendía, Dr. Boris Maurette, Dr Roque, Dr. Aznor, y al grupo técnico de imágenes del Pediátrico “Juan Manuel Marques” , por su preciada colaboración en la realización de este trabajo.

Al Prof. Dr. Reinaldo Rodríguez y su grupo de la UH, por su colaboración en este trabajo.

Asimismo agradezco, por su ánimo y aliento durante todo el desarrollo de la tesis, a mis amigos de crianza, por el tiempo dedicado; a Miguel, Denia y familia; Joan y familia, y a otros muchos que no cito porque se haría sería interminable esta lista.

Agradezco también a todos mis compañeros de trabajo de TCM y a los de Mecánica Aplicada, que de una forma u otra colaboraron o me escucharon durante la realización de todo el trabajo.

Por último, quiero agradecer a mis padres, mi hermano y mi hija, por su ánimo y comprensión, y por todo el tiempo que les robé durante mi trabajo.

Henry Figueredo Losada.  
La Habana-Noviembre del 2010

## Resumen

En la tesis se elabora y estudia un modelo constitutivo mecanobiológico basado en la teoría del daño mecánico para describir el comportamiento de los tejidos durante el proceso de distracción osteogénica (**DO**), particularizando en el tejido óseo regenerado en todo el proceso.

El método utilizado para estudiar el comportamiento del modelo propuesto es la simulación numérica con empleo del método de elementos finitos, combinado con estudios experimentales publicados por otros autores. Se plantean las bases metodológicas para la simulación del proceso de **DO** en una mandíbula real, y se ejemplifican la modelación de la geometría, las condiciones de frontera y la calibración del modelo numérico.

Para la modelación del tejido óseo, se emplea el modelo de remodelación ósea interna propuesto por la Universidad de Zaragoza, incorporándole los procesos biológicos.

Es notable cómo entre los resultados derivados de la simulación numérica se observa una adecuada correspondencia, que ha permitido validar la utilización del método de elementos finitos para estudiar el proceso **DO**, así como apreciar fenómenos tenso-deformacionales que no pueden ser observados en experimentos reales.

A partir de la combinación de la modelación y la estadística se han obtenido expresiones analíticas para mejorar la precisión en el pronóstico y posibilitar la experimentación en humanos.

Se vinculan en una trilogía la modelación y simulación virtual, las técnicas de estocasticidad y la teoría de confiabilidad, un novedoso enfoque de investigación en la temática de modelación mecanobiológica.

**Índice**

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
Justificación de la investigación. Aspectos metodológicos de la investigación .....	3
Alcance y aportes de la tesis.....	9
<b>CAPÍTULO 1 .ESTADO DEL ARTE .....</b>	<b>11</b>
Distracción Osteogénica .....	20
Criterios conclusivos del análisis crítico a los modelos actuales.....	26
<b>Conclusiones del Estado del arte.....</b>	<b>26</b>
<b>CAPÍTULO 2 ELABORACIÓN DE UN MODELO CONSTITUTIVO MECANOBIOLOGICO Y SU IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA EN EL MEF.....</b>	<b>29</b>
<b>2.1 Concepción general de la modelación .....</b>	<b>29</b>
2.1.2 Modelación constitutiva del comportamiento de materiales .....	31
2.1.3 Los principios de la teoría material.....	32
<b>2.2 Modelación y simulación numérica de tejidos .....</b>	<b>36</b>
2.2.1 Introducción.....	36
2.2.2 Modelación del material .....	37
2.2.4 Tejido óseo como un material continuo.....	40
2.2.5 Generación ósea.....	41
2.2.6 Modelación del tejido óseo.....	42
2.2.7 Modelación de los otros tejidos en el proceso DO .....	43
<b>2.3 Ensayo de una probeta ósea.....</b>	<b>43</b>
2.3.1 Descripción física del modelo.....	43
2.3.3 Modelación de la geometría .....	43
2.3.4 Modelación de condiciones de apoyo, frontera o borde.....	44
2.3.5 Estudio y selección del tipo de elemento a emplear .....	44
2.3.6 Estudio y selección de la densidad de malla.....	46
<b>2.4 Validación del proceso de simulación .....</b>	<b>52</b>
2.4.1 Modelación de los materiales en régimen elástico-lineal .....	52
<b>2.5 Modelo de Remodelación ósea interna propuesto por Doblaré. Teoría .....</b>	<b>54</b>
2.5.1 Formulación teórica.....	55
2.5.2 Implementación numérica del modelo de daño-reparo. ....	59
2.5.3 Algoritmo para el modelo de daño-reparo .....	60

<b>2.6 Implementando un nuevo modelo mecanobiológico.....</b>	<b>63</b>
2.6.1 Modelo Físico- Numérico .....	64
2.6.2 Diferenciación celular.....	64
2.6.3 Tejido Dañado.....	67
2.6.4 Ley de remodelación ósea para el tejido óseo formado.....	67
<b>2.7 Ensayo de los diversos modelos de remodelación en presencia de los criterios biológicos propuestos .....</b>	<b>68</b>
<b>2.8 Ensayo de una mandíbula humana durante el proceso de DO.....</b>	<b>70</b>
2.8.1 Descripción física del modelo.....	70
2.8.2 Modelación de la geometría .....	72
2.8.3 Modelación de condiciones de apoyo, frontera o borde.....	74
2.8.4 Estudio y selección del tipo de elemento finito a emplear.....	75
<b>2.9 Diagrama de la implementación del nuevo modelo mecanobiológico.....</b>	<b>84</b>
<b>Conclusiones del capítulo 2.....</b>	<b>88</b>
<b>CAPÍTULO 3 ESTUDIO DEI COMPORTAMIENTO DEL MODELO CONSTITUTIVO MECANOBIOLÓGICO Y SU APLICACIÓN.....</b>	<b>91</b>
3.1 Estudio paramétrico del modelo propuesto.....	91
3.1.1 Resultados del estudio paramétrico .....	92
<b>3.2 Comprobación del modelo para diferentes tamaños de callos .....</b>	<b>96</b>
<b>3.3 Estudio determinístico de un caso real.....</b>	<b>99</b>
3.3.1 Introducción.....	99
3.3.2 Modelo de elementos finitos.....	99
3.3.3 Resultados del modelo mecanobiológico propuesto.....	101
3.3.4 Análisis estadístico de los resultados.....	103
<b>3.4 Análisis del comportamiento del modelo para una razón de distracción de 0.6 mm/día .....</b>	<b>106</b>
<b>3.5 Discusión de los resultados.....</b>	<b>112</b>
<b>3.6 Estudio estocástico empleando el método de Monte Carlo.....</b>	<b>113</b>
3.6.1 Generación de números aleatorios .....	116
3.6.2 Combinación de números aleatorios.....	117
3.6.3 Muestreo aleatorio simple.....	117
3.6.4 Muestreo estratificado.....	117
3.6.5 Muestreo mediante el Hipercubo Latino.....	118



---

<b>3.7 Modelación y simulación virtual del proceso DO.....</b>	<b>118</b>
3.7.1 Respuesta del análisis estocástico .....	120
<b>3.8 Estudio mediante criterios de expertos. Validación de los resultados utilizando el criterio de expertos .....</b>	<b>124</b>
3.8.1 Introducción.....	124
3.8.2 Proceso de selección de los expertos.....	126
3.8.3 Aplicación del cuestionario a los expertos.....	127
<b>Conclusiones del capítulo 3.....</b>	<b>128</b>
<b>CONCLUSIONES DEL TRABAJO .....</b>	<b>130</b>
<b>Recomendaciones .....</b>	<b>133</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>134</b>
<b>ANEXO 2 .....</b>	<b>142</b>
<b>ANEXO 3 .....</b>	<b>152</b>
<b>ANEXO 4 .....</b>	<b>153</b>
<b>ANEXO 5 .....</b>	<b>155</b>
<b>ANEXO 6 .....</b>	<b>157</b>
<b>ANEXO 7 .....</b>	<b>163</b>
Lista de símbolos .....	165
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>166</b>

## INTRODUCCIÓN

El material óseo es radicalmente distinto a cualquier otro, tratado por la mecánica clásica; su estructura es heterogénea y anisótropa, y sus propiedades mecánicas varían no solo entre distintos individuos, sino que, para un mismo individuo, el hueso es capaz de evolucionar, modificando sus propiedades, en función del tipo de sollicitaciones a que se vea sometido. El hueso es capaz de regenerarse en caso de fractura, o por el contrario, de alterar sus propiedades mecánicas ante procesos patológicos graves, o simplemente, con la edad.

El tejido óseo tiene la capacidad de readaptar sus propiedades internas, fundamentalmente su densidad, así como la forma geométrica, bajo la acción de estímulos mecánicos externos, ajustando su estructura celular en un proceso llamado de readaptación que está constituido por la osteogénesis, la modelación ósea y la remodelación ósea; esta última se clasificada en remodelación ósea externa e interna.

El proceso de osteogénesis es la formación de hueso sobre tejido blando, donde los osteoblastos y los osteoclastos trabajan de forma separada; este proceso ocurre en la formación ósea embrionaria. La modelación es un proceso donde existe formación y reabsorción ósea, con un trabajo separado de osteoclastos y osteoblastos. El otro proceso, llamado remodelación, es el único mecanismo fisiológico normal para el cambio de los huesos en el esqueleto del adulto, y es el mejor mecanismo para el mantenimiento del tejido óseo, siendo considerado por especialistas como una unidad orgánica del trabajo de todas las células formadoras y destructoras de hueso; estas estructuras, llamadas Unidades Celulares de Modelación Ósea "Bone

Modeling Unit” (BMU) constituyen el principal modelo biológico de la restauración ósea [1].

El tejido óseo está formado por componentes inorgánicos (hidroxiapatita mineral) que le confiere la rigidez y resistencia a la compresión y por elementos orgánicos (colágeno, proteoglicanos y proteínas no colágenas) que contribuyen a sus propiedades a tracción; además la estructura del tejido óseo no es uniforme, sino heterogénea, porosa y anisótropa y con un comportamiento diferente a tracción y compresión.

En el hueso cortical, la anisotropía está asociada a la orientación de las osteonas, mientras que en el hueso esponjoso se asocia esencialmente a la orientación espacial de las trabéculas.

La remodelación del hueso, consecuencia de implantes óseos, es uno de los más importantes campos de investigación debido al aumento que la utilización de ellos ha experimentado en las últimas décadas.

Es un problema de análisis extremadamente complejo, por la cantidad de factores que en él influyen; entre estos se encuentran los relacionados con el implante: diseño, materiales utilizados y método de fijación, y los relacionados con el paciente: edad, sexo, balance hormonal y actividad. Este proceso biológico ocurre periódicamente en cada organismo, y depende del metabolismo de cada individuo y de la acción de estímulos mecánicos externos. El proceso de estudio y modelación matemática de la influencia de la acción mecánica de agentes externos sobre la estructura de los tejidos humanos vivos es una nueva área de conocimientos llamada Mecanobiología.

Los modelos mecanobiológicos intentan determinar de forma cuantitativa la influencia del entorno mecánico en la diferenciación de tejidos, así como en su crecimiento, adaptación y modificación estructural, incorporando los procesos biológicos y celulares implicados. La utilización de estos modelos es básica en ingeniería de tejidos y en el tratamiento y prevención de situaciones patológicas, como deformaciones congénitas, osteoporosis, osteoartritis, consolidación de fracturas óseas y curación de heridas.

La simulación de este comportamiento evolutivo permite entonces establecer predicciones sobre procesos que pueden durar años y cuya evaluación experimental es muy costosa y a veces imposible. En la actualidad se está haciendo un relevante esfuerzo multidisciplinar entre biólogos, médicos e ingenieros para establecer modelos mecanobiológicos fiables y útiles en la práctica clínica. Estos permitirán conseguir un mejor entendimiento de los patrones de comportamiento de los tejidos vivos, de la influencia de patologías determinadas y del efecto de fármacos sobre un proceso celular determinado, con lo cual se podrán establecer comparaciones, predecir efectos secundarios o plantear protocolos de experimentación de una forma más general y menos costosa.

### **Justificación de la investigación. Aspectos metodológicos de la investigación**

Con el desarrollo acelerado de nuevos y potentes procesadores, capaces de modelar y simular diferentes fenómenos físicos presentes en los sistemas mecánicos, y dado el gran avance logrado en Cuba por la medicina revolucionaria, se evidencia la necesaria colaboración nacional entre

ingenieros y médicos para dar respuesta a un sinnúmero de problemas crecientes en la medicina.

En Cuba se realizan tratamientos e intervenciones quirúrgicas, donde está presente tanto la readaptación como la formación ósea. Un ejemplo clásico donde se combinan estos dos procesos es la conocida técnica de Cirugía Máxilo-Facial por Distracción Osteogénica (**DO**), la cual se aplica en pacientes adultos y, fundamentalmente, en niños; ninguna rama de la medicina tiene mayor alcance, mayores responsabilidades ni más dilatadas posibilidades que la atención pediátrica[2]. El objetivo del tratamiento en el niño es permitir que este llegue a la edad adulta en un perfecto estado de desarrollo físico, mental y social.

El crecimiento inducido del hueso en este tipo de técnica quirúrgica puede ser simulado mediante el empleo de los modelos de remodelación ósea interna y criterios de formación y diferenciación propuestos por Doblaré[3] y Pauwels[4], respectivamente. Estos se aplicaron al estudio de los cambios de la densidad ósea y la formación ósea, en función del estímulo mecánico.

El modelo propuesto por Doblaré es un modelo fenomenológico y no tiene en cuenta los factores biológicos necesarios para la formulación de un modelo mecanobiológico que permita caracterizar el proceso de Distracción Osteogénica, en el cual el tejido en proceso evoluciona fuertemente en el tiempo. Partiendo del modelo propuesto por Doblaré y utilizando los criterios de formación y diferenciación propuestos por Pauwels, así como de una revisión exhaustiva de la bibliografía, se propuso un nuevo modelo mecanobiológico, que cuantitativamente tuviera en cuenta la influencia de la carga sobre la proliferación y diferenciación a nivel de tejido, y a la vez

incorporara los efectos de la remodelación para el nuevo tejido óseo formado.

En este trabajo se toman los modelos y criterios antes propuestos y son resueltos utilizando métodos numéricos, en especial el método de elementos finitos (*FEM*), con el objetivo de aplicarlos a tratamientos de **DO**.

### **Problema**

Cómo pronosticar el tejido regenerado en la mandíbula en el proceso de distracción osteogénica en los seres humanos.

### **Objeto de investigación**

Estudio de la formación ósea como una vía para modelar el crecimiento óseo en distintos tratamientos **DO**.

### **Campo de acción**

Modelo mecanobiológico de tejidos vivos en el proceso de distracción osteogénica.

### **Objetivo general**

Elaborar un modelo mecanobiológico de regeneración ósea durante el proceso de distracción osteogénica en las mandíbulas humanas que, sustentado en un modelo constitutivo, permita pronosticar el desarrollo de los tejidos.

### **Objetivos específicos**

- Estudio de la influencia de parámetros geométricos, físicos, biológicos y mecánicos del modelo propuesto en el proceso de regeneración ósea en la **DO**, empleando simulación numérica y procesando además resultados experimentales precedentes.
- Agrupar en una trilogía la vinculación de la modelación estocástica, la modelación numérica y la teoría de confiabilidad en la temática de modelación mecanobiológica.

**Hipótesis**

Si se elabora un modelo mecanobiológico de regeneración ósea durante el proceso de distracción osteogénica en la mandíbula de los seres humanos, es posible pronosticar el desarrollo del tejido regenerado durante este proceso.

**Novedad científica**

Modelo mecanobiológico de regeneración ósea durante el proceso de distracción osteogénica en las mandíbulas humanas.

**Tareas científicas**

1. Estudio bibliográfico y análisis del estado del arte de la temática
2. Diseño metodológico de la investigación y su alcance.
3. Estudio de los más importantes modelos de remodelación ósea y selección del mismo para el nuevo modelo mecanobiológico .
4. Elaboración e implementación del nuevo modelo mecanobiológico de regeneración ósea.
5. Aplicación del modelo mecanobiológico implementado a dominios geométricos 2D y 3D discretizados.
6. Estudio de la influencia de parámetros geométricos, físicos, biológicos y mecánicos del modelo propuesto en el proceso de regeneración ósea en la **DO**, empleando simulación numérica y procesando además resultados experimentales precedentes.
7. Análisis de los resultados del modelo propuesto, brindado por los programas de elementos finitos.
8. Aplicación de una metodología para la vinculación de la Modelación estocástica, la Modelación numérica y la Teoría de Confiabilidad en la temática de modelación mecanobiológica.
9. Valoración de la propuesta del modelo, con especialistas en el tema.

**Resultados científicos – técnicos**

Los nuevos recursos computacionales (las nuevas herramientas) y los métodos de simulación (métodos numéricos) deben interactuar con los

hallazgos biológicos y médicos, para permitir construir nuevos métodos de análisis con el fin de mejorar la predicción, análisis y diseño de nuevos tratamientos y dispositivos.

Principales publicaciones relacionadas con la tesis:

1. LOSADA, Henry Figueredo; FERNÁNDEZ, Vladimir González; AGUIAR, Aguiar, João Batista; MURAMATSU, Mikiya; GARMENDÍA, Ángel Mario Felipe. "Remodelación ósea a través del modelo de Stanford". Revista de Ingeniería Mecánica, CUJAE, 15 jul. 2009.
2. LOSADA, Henry Figueredo; FERNÁNDEZ, Vladimir González; AGUIAR, João Batista; MURAMATSU, Mikiya; GARMENDÍA, Ángel Mario Felipe." Modelo de remodelación Ósea: Un análisis computacional" .Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. Vol 29 No.4. 2010.
3. LOSADA, Henry Figueredo; FERNANDEZ, Vladimir González; AGUIAR, João Batista; MURAMATSU, Mikiya; GARMENDÍA, Angel Mario Felipe. "Bone regeneration during Mandibular Osteogenesis Distraction: A Computacional Analysis". In: XIII INTERNATIONAL WORKSHOP ON WAVELETS, DIFFERENTIAL EQUATIONS AND APPLICATIONS, 2010, Habana. University of Havana, Faculty of Mathematics and Computer Science. 2010.
4. AGUIAR, José Manoel; AGUIAR, João Batista; LOSADA, Henry Figueredo; FERNÁNDEZ, Vladimir González." Modified continuum damage-repair theory applied to bone remodeling".VI CONGRESSO NACIONAL DE ENGENHARIA MECÂNICA. Campina Grande-Paraíba-Brasil. agosto 2010.

## Resultados Sociales

La calidad de la asistencia médica de una nación puede medirse de manera óptima por la preocupación que muestra por sus niños y jóvenes en el contexto médico y social.

Hoy en día, los modelos biomecánicos y fisiológicos del cuerpo humano juegan un papel prominente en la prevención, diagnóstico y terapia de muchas enfermedades. La introducción generalizada de tales modelos en la



actividad médica contribuirá decisivamente al desarrollo de una medicina más preventiva y más individualizada.

La medicina cubana da muestras de una integración multidisciplinaria.

La población se beneficia de los conocimientos científicos y la tecnología que se aplica en estas investigaciones, pues son de gran utilidad para el sistema de salud, y racionalizan esfuerzos y recursos.

### **Beneficios económicos del modelo de elementos finitos.**

La utilización eficiente de los equipos e insumos médicos empleados, una gran parte de los cuales son importados a altos costos.

El mejoramiento de la calidad en la atención médica en el país, una de las tareas fundamentales del sector de la salud.

La planificación y sustitución del paciente real por un modelo de elementos finitos que traerá como consecuencia una serie de beneficios económicos, entre los cuales pueden ser citados:

- Reducción del tiempo de planificación de la operación **DO**.
- Aumento de la eficiencia en este tipo de tratamiento.

### **Utilidad práctica**

- La planificación y simulación del proceso de **DO** en pacientes tratados en hospitales.
- Una metodología para la simulación de la **DO**, que utiliza diferentes parámetros para alcanzar la eficiencia óptima en el tratamiento médico, y que permite exitosos resultados.
- Desarrollo de modelos de comportamiento material de tejidos que permitan auxiliar a los especialistas en la planificación y pronóstico de la cirugía Máxilo-facial por **DO** para la corrección de malformaciones de mandíbula, mediante el empleo del método de los elementos finitos.

## Métodos

### *Teóricos*

- Inducción – Deducción
- Análisis – Síntesis
- Hipotético – Deductivo
- Modelación
- Estadísticos

### *Empíricos*

- Criterios de expertos

## **Alcance y aportes de la tesis**

1. En el capítulo 1 se revisan críticamente los principales modelos de remodelación y mecano–regulación existentes en la bibliografía, para proponer posteriormente un modelo mecanobiológico aplicable a geometrías arbitrarias tridimensionales.
2. En el capítulo 2 se analiza la influencia de las variables mecánicas y los procesos de generación y remodelación ósea, así como algunos modelos y criterios sobre la formación y desarrollo de tejidos en los seres vivos.
3. Al elaborar un nuevo modelo constitutivo mecanobiológico basado en la teoría del daño-reparo[3], y solucionar numéricamente las ecuaciones resultantes, se implementó por el autor una subrutina *UMAT* [6] para el programa comercial de Elementos finitos Abaqus.
4. Se realizó un estudio de la influencia de parámetros geométricos, físicos, biológicos y mecánicos del modelo propuesto en el proceso de regeneración ósea en la **DO** empleando la simulación numérica y procesando estudios precedentes.

5. En el capítulo 3 se presenta una metodología para el tratamiento de una geometría real y la introducción de las propiedades del material.
6. Se muestra la aplicación del modelo mecanobiológico a una geometría real, construida a partir de una tomografía axial computarizada, y se estudia el proceso de Distracción Osteogénica, siguiendo un ejemplo planteado en la bibliografía por McCarthy [5]. Se realiza un estudio estadístico para cuantificar las relaciones entre tejidos y las variables mecánicas al aplicar diferentes razones y frecuencias en el proceso **DO**, y son comparadas con los resultados experimentales de Lobo[6].
7. Se agrupa en una trilogía la vinculación de la modelación estocástica, la modelación numérica y la teoría de confiabilidad en la temática de modelación mecanobiológica.

## **Capítulo 1. Estado del Arte**

**CAPÍTULO 1 .ESTADO DEL ARTE**

El aumento de la esperanza de vida ha traído consigo una demanda creciente de derivados sanitarios, y la aparición y desarrollo de tecnologías médicas de punta en los hospitales da idea de que palabras como acelerador, resonancia magnética nuclear y tomógrafo son ya habituales, y se incorporan a esta tendencia imparable de tecnificación de la Medicina.

La ingeniería biomédica identifica la rama de la Ingeniería que aplica sus principios y metodologías al estudio de problemas médicos y biológicos. Dentro del gran abanico de aplicaciones que componen la ingeniería biomédica, se conoce como Biomecánica[7] la disciplina que trata del análisis y predicción de la mecánica de los seres vivos. Ayuda, por tanto, a entender el funcionamiento motor de los organismos; a caracterizar el comportamiento de tejidos y órganos vivos desde el punto de vista estructural a predecir los cambios microestructurales que sufren éstos por distintas alteraciones y a proponer métodos de intervención artificial.

En la actualidad, las actividades de la Biomecánica se pueden extender fundamentalmente en tres campos: teórico, experimental y computacional. El consiguiente incremento del nivel de salud, así como el elevado costo que supone la experimentación y la imposibilidad de la personalización, han motivado un mayor protagonismo de la Biomecánica desde el punto de vista computacional. Una de las mayores dificultades con las que se encuentra la Biomecánica es la reconstrucción, en la mayoría de las ocasiones compleja, de la geometría del órgano a estudiar de una forma automatizada.

En los inicios de la Biomecánica tenemos algunos científicos que han contribuido a desarrollar aspectos particulares. Leonardo da Vinci (1452-

1519) puede ser considerado como el primer científico biomecánico. Figura (1.1). Sus observaciones del movimiento humano cumplían sorprendentemente la segunda ley de Newton. Además, trató temas como el grado de locomoción, el efecto de correr en contra del viento, la proyección del centro de gravedad sobre la base de apoyo, proceso de caminar y otros. Muchos son los investigadores que han estudiado la relación existente entre la estructura del hueso y las cargas a las que se encuentra sometido, desde el siglo diecisiete. Históricamente, el concepto de adaptación del hueso bajo condiciones mecánicas data de 1638, cuando Galileo Galilei señala la relación entre masa y forma del hueso, para una fuerza aplicada [8], como hicieron otros después [11-14].



*Figura 1.1.* Dibujos anatómicos de Leonardo da Vinci, citado en [7].

Sin embargo, fueron los dibujos del suizo anatomista Hermann Von Meyer los que marcaron el comienzo de la investigación de la influencia mecánica en la estructura del hueso trabecular [9]. Estos dibujos estudiados por el alemán Ingeniero Civil Karl Culmann, quien descubrió una gran similitud entre la arquitectura trabecular del fémur proximal y el patrón de la

trayectoria de tensiones calculadas con la teoría gráfica de la estática, las que son desarrolladas claramente (Figura 1.2).

Desde estos resultados, el anatomista y cirujano ortopédico Julius Wolff concluyó que la morfología trabecular perpendicular corresponde a las trayectorias principales de tensión, cuya proposición es llamada *trayectoria teórica* de alineamiento trabecular (Figura 1.2). Wolff anotó sus ideas en detalles en el libro ‘‘Das Gesetz der Transformation der Knochen’’[1].

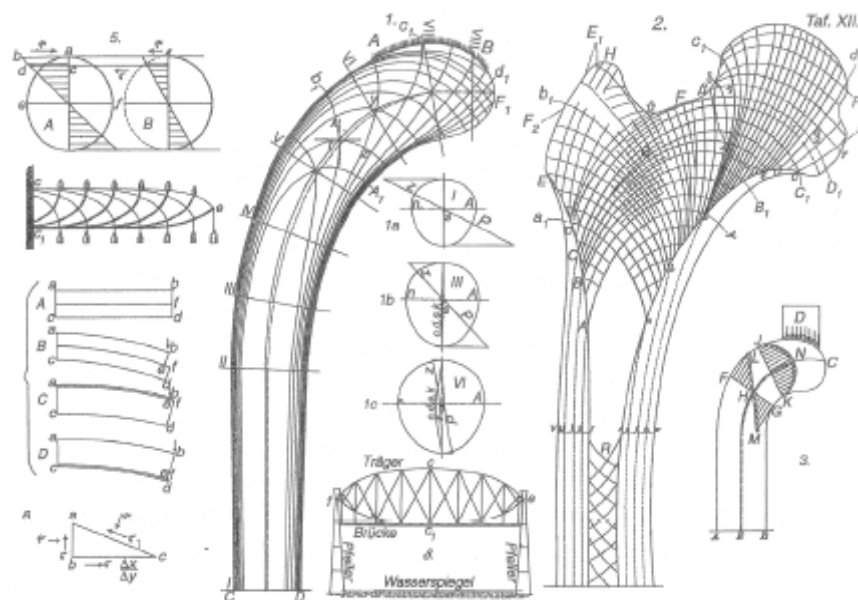


Figura 1.2. Trayectoria teórica. Culmann en el análisis estático gráfico de las trayectorias de tensión (izquierda) y Von Meyer dibujo del alineamiento trabecular en el fémur proximal (derecha). Figura de Von Meyer (1867) , citado por[10].

Las hipótesis de Wolff[1, 11] sugieren también que la estructura del hueso se adapta en respuesta a las alteraciones de carga que sufre de acuerdo a leyes matemáticas (ley de Wolff); lo que se ha llamado remodelación ósea.

Roux[12] incorpora las ideas de Wolff dentro de su teoría, y describe la adaptación funcional de estructuras biológicas y órganos. Roux creía que la teoría de adaptación funcional podía ser aplicada para cualquier sistema

biológico a través del proceso de atrofia e hipertrofia, por el cual las demandas funcionales conducen a la respuesta adaptativa.

La adaptación funcional fue ulteriormente propuesta para ser ejemplificada por el *principio de máximo-mínimo* de la estructura de tejidos. Los cuales se refieren a un problema de optimización, de máxima resistencia con mínimo material.

Por muchos años hubo poco progreso en la elaboración de una completa formulación matemática de la remodelación ósea. En uno de los pocos estudios teóricos, el anatomista americano John C. Koch publica en (*American Journal of Anatomy*[13]), en 1917, una descripción geométrica del fémur y un cálculo de tensión provocado por una fuerza de carga, que se asume ocurre durante el caminar. Koch correlaciona el modelo de tensión en el hueso trabecular con el concepto de Wolff, confirma la teoría de la trayectoria de las trabéculas alineadas a lo largo de la tensión principal, sugiere que la densidad del hueso debe ser alta en áreas de alta tensión cortante, y sugiere también que el hueso logra máxima resistencia con mínimo material.

Renovado interés surgió durante la década de los 70 con la posibilidad de realizar simulaciones numéricas; durante este tiempo muchos investigadores mostraron interés por establecer un modelo constitutivo para la remodelación ósea; fueron el físico Pauwels y ingeniero Kummer los que retomaron la idea de formular un modelo constitutivo de la adaptación ósea basándose en las ideas propuestas por Roux.

La adaptación ósea, desde 1920-1970 tiene fundamentalmente como exponente a Frost[14], quien determinó en 1966 que el hueso podría ser



adaptado por la formación o mecanismo de remodelación; estableció que la actividad del osteoblasto y la del osteoclasto están acopladas durante la remodelación, sin ninguna ganancia neta de hueso, y sugiere que la relación entre deformación y masa del hueso son diferentes en el crecimiento (“modeling”) y adulto (“remodeling”).

Pauwels (1965 [15]) propuso la existencia de un estímulo mecánico óptimo  $S_n$ , que controlaba el estado de hipertrofia o atrofia (la masa ósea). Los valores tensionales inferiores provocaban reabsorción, mientras que los niveles de tensión superiores implicaban formación. En 1972 Kummer[16] intentó cuantificar algunas de las observaciones y trabajos de Pauwels [4, 15].

Desde 1976 hasta la fecha, muchos son los trabajos que se reportan tratando de predecir la adaptación de hueso. El tejido óseo, además del cambio en la densidad aparente, presenta anisotropía en su comportamiento, no obstante, muchos modelos disponibles consideran la masa de hueso con una distribución uniforme en todas las direcciones, considerando su comportamiento isotrópico, lo cual es una limitación de esos modelos[17-20]. Esto se ha debido mayormente a la escasez de experimentación con resultados que involucren la micro estructura anisotrópica del tejido óseo. Solo recientemente ha sido propuesta la distribución direccional de la masa del hueso por Cowin[17]. Con el objetivo de cuantificar la anisotropía del tejido esponjoso, Cowin[18] introdujo el concepto de “fabric tensor”, definiéndolo como un tensor de segundo orden, positivo, cuyos ejes principales son coincidentes con las direcciones principales de las trabéculas y cuyos autovalores son proporcionales a la

cantidad de masa de la estructura trabecular, asociada a cada dirección principal. Muchos autores[19-21] han medido dicho tensor utilizando diferentes técnicas, y han concluido que todas ellas caracterizan bien la estructura anisótropa del tejido óseo trabecular, con lo que han demostrado que los valores y las direcciones principales del “*fabric tensor*” y las de ortotropía coinciden.

Han sido publicados varios reportes que intentan reproducir el efecto de la remodelación anisotrópica[22-27]. Por ejemplo, el modelo de Stanford propuesto por Jacobs[28], basado en trabajos previos de Beaupré[29, 30] asume una evolución anisotrópica del tensor de elasticidad.

Existe una formulación que supone que el hueso se adapta para obtener una resistencia óptima regulando el daño generado a nivel microestructural (Prendergast y Taylor, [31]). Para ello se basa fundamentalmente en dos hipótesis: I) se produce daño en la forma de una distribución de microfracturas incluso en la situación de equilibrio, escribiéndose como  $\omega^*$ ; II) el estímulo para la remodelación es la diferencia entre el daño existente y el considerado de equilibrio:

$$\Delta\omega = \omega - \omega^* \quad (0.0.1)$$

Se supone que las microfracturas son reparadas a la misma velocidad que las que son generadas en el equilibrio de remodelación, por lo que en el equilibrio se produce:

$$\omega = \omega^* (\Delta\omega = 0) \quad (0.0.2)$$

Según ellos, se plantea una ley de remodelación:

$$\dot{r} = \frac{dr}{dt} = C \int_{t_0}^t (\dot{\omega} - \dot{\omega}^*) dt \quad (0.0.3)$$

Donde  $\dot{r}$  es la cantidad de hueso formado o eliminado y la velocidad de generación de daño  $\dot{\omega}$ , se obtiene en función del estado tensional al que se encuentra sometido el hueso. Con ello la respuesta de adaptación del hueso depende no solo de lo que sucede en ese instante, sino de todo el proceso de acumulación de daño desde el inicio.

En un trabajo posterior, Prendergast y Huiskes[32] realizaron un estudio a nivel microestructural en el que muestran que existe una correlación entre la acumulación de daño y la iniciación de la reabsorción ósea.

Trabajos experimentales han determinado la influencia de la acumulación de microdaño en el incremento de la fragilidad ósea y de las fracturas (Norman y Wang[33]).

Doblaré y García-Aznar[3, 34] plantean la utilización de los conceptos de la Mecánica de variables internas como marco general para la formulación del problema de remodelación ósea.

Para ello consideran, desde un punto de vista puramente matemático, la porosidad del tejido óseo como una variable interna; en forma análoga a lo que puede ser el daño en Mecánica del Continuo[35, 36], de forma que puede aumentar (reabsorción) o disminuir (formación), con lo que generalizan por tanto las bases de dicha teoría al permitir la posibilidad de reparación (disminución del daño).

Se eligen como variables internas independientes la densidad aparente, que cuantifica el grado de porosidad, y el “fabric tensor” normalizado, que cuantifica la anisotropía.

Se define entonces el tensor de remodelación en función de estas variables independientes. La ley de evolución del tensor de remodelación se establece siguiendo el procedimiento estándar de la teoría de variables internas:

- (i) definición del estímulo mecánico como la variable termodinámica asociada al tensor de remodelación;
- (ii) planteamiento de los criterios que controlan los procesos de formación y reabsorción óseas en función del estímulo mecánico
- (iii) establecimiento de una regla de flujo asociada. La identificación de la ley de evolución resultante en su particularización al caso isótropo, con modelos isótropos bien establecidos como el de Jacobs[28].

Este modelo verifica, de forma teórica, muchas de las propiedades conocidas del comportamiento adaptativo del tejido óseo, como el alineamiento de la microestructura con las direcciones principales del tensor de comportamiento y también con el tensor de tensiones (o equivalente, el de deformaciones) para un caso único de carga (ley de Wolff), o el cumplimiento del principio de mínima disipación mecánica.

Para modelar el proceso de regeneración ósea se han desarrollado tres enfoques fundamentales: optimización, fenomenológico y mecanicista.

El enfoque de optimización está enmarcado en la minimización y uniformidad de la energía de deformación en el continuo de análisis.

La mayoría de los modelos de remodelación ósea parten de una idea fenomenológica (se analiza el estímulo y su respectiva respuesta en términos cuantitativos), obviando los procesos biológicos que se desarrollan y su interacción con los factores mecánicos. A pesar de las bondades de este análisis, no es factible incorporar en el modelo los efectos biológicos (genéticos, hormonal, y de terapias químicas). Los principales exponentes

de este enfoque son: La Universidad de Zaragoza y el departamento del City College, en la Universidad de la Ciudad de Nueva York.

A fin de entender apropiadamente la causa-efecto de los factores biológicos se han realizado modelos mecánicos que proveen herramientas de análisis para químicos y biólogos.

El éxito del modelamiento del proceso de regeneración ósea depende del grado de integración que se obtenga de estos enfoques. En la actualidad están comenzando a surgir algunos modelos que los incorporan[37-43].

Carter et al 1998 formulan un modelo mecanobiológico referente al proceso de regulación, en el cual se predice que, durante la regeneración ósea las fuerzas físicas contribuyen a la diferenciación de las células.

Uno de los últimos modelos propuestos [García-Aznar 2005] predice los cambios de fracción volumétrica ósea, como respuesta a estímulos mecánicos y tiene en cuenta también la evolución del daño y de la mineralización ósea. Como estímulo que controla la velocidad de nacimientos de las BMUs y la acumulación de microdaño, se utiliza un invariante escalar del estado de deformaciones. La desviación del valor del estímulo de un estado de equilibrio fisiológico determina las actividades celulares. Este estímulo de referencia es también dependiente del aplicado, acomodándose al valor promedio de este último a largo plazo. El cambio de fracción volumétrica ósea debido a la reabsorción y formación de tejido se determina mediante la integración a lo largo del tiempo de la velocidad de nacimiento de BMUs, y el valor del estímulo. El tensor elástico se determina, finalmente, a partir de la fracción volumétrica ósea, el grado de mineralización y el estado de daño interno.

Es importante destacar, en este momento, que los modelos mecanobiológico[44] también pueden plantearse siguiendo los conceptos de la teoría de campos o del continuo. Para ellos es necesario establecer los dos problemas acoplados[43, 45].

En la actualidad, los equipos más destacados en el estudio de remodelación ósea se encuentran en los Estados Unidos (con Cowin, departamento del City College, en la Universidad de la Ciudad de Nueva York, y Turner, en la Universidad de Indiana), Holanda (Huiskes, de la Universidad de Nijmegen) y España (Doblaré, en la Universidad de Zaragoza), en donde se llevan a cabo estudios experimentales y teóricos a nivel celular (microscópico) y a nivel de tejido (macroscópico) del remodelamiento del tejido musculo esquelético. La investigación referente al tejido óseo y su comportamiento ante cargas mecánicas está aún en desarrollo, por lo cual, los modelos propuestos están sometidos a evaluación experimental y a continuo debate médico (biológico) y matemático.

### **Distracción Osteogénica.**

El proceso de generación de nuevo hueso por estiramiento del callo óseo es denominado osteogénesis por distracción. Su concepto fue introducido por Codivilla en 1905, cuando reportó en Italia un alargamiento de hueso femoral por distracción repetida. Durante los pasados 35 años Ilizarov realizó osteogénesis por distracción en cientos de pacientes con diferentes afecciones ortopédicas en la antigua Unión Soviética, y hoy se ha convertido en proceder usual en países desarrollados, en el tratamiento de huesos endocondrales largos de extremidades[46].

La aplicación de osteogénesis por distracción en el esqueleto craneofacial fue reportada por primera vez por Snyder en 1973[47] al usar esta técnica en la mandíbula de un perro, y en 1992, McCarthy y colaboradores[5, 48, 49], reportaron el primer caso clínico de alargamiento mandibular por dicho método, con aparatos extraorales, figura 3.1. En 1994 se publicó una serie de más de 100 casos, por Monasterio y Molina[50].



*Figura 1.3 Distractor y mandíbula acoplados para el proceso de distracción.*

Adaptado de[46].

La osteogénesis por distracción está constituida por 3 periodos secuenciales; estos son: latencia, distracción y consolidación.

Desde entonces, la investigación de la **DO** ha sido desarrollada con el estudio que examina la latencia exitosa (periodo de tiempo después de la osteotomía hasta la primera tracción del hueso), la razón (total de distracción por día), la frecuencia (número de distracción por día) y el periodo de consolidación (total de tiempo donde no existe actividad expansiva del distractor, hasta removerlo)[46]. La variación en la osteogénesis, marcada por los valores de la magnitud de la deformación[51], las diferencias moleculares entre el éxito (unión de hueso) y fracaso (unión fibrosa) en la consolidación[51], la influencia de la razón de distracción en la posición de la

unión tempomandibular y la morfología del cartílago[52], el diseño de equipos para el control del vector distracción[53], así como una multitud de casos clínicos estudiados[5, 48-50, 54].

La idea de la influencia de la tensión mecánica en la diferenciación, no es nueva. En el texto *“Biomecánica del aparato locomotor”* (1980) , Pauwels[55] revisa las ideas de las primeras investigaciones desde 1800 a mediados de 1900 y organiza una cronología de la creencia con respecto al efecto de estímulo mecánico en diferenciación del tejido esquelético. Pauwels propone el mecanismo regulatorio del tejido, a partir de cargas mecánicas. La teoría se basa en el esfuerzo y deformación, que causa la diferenciación en las células mesenquimales.

Fick(1857)[56] aparece como la primera persona en reportar una diferenciación en presencia de un estímulo mecánico, proponiendo que el tejido óseo solamente puede ser diferenciado en lugares de absoluta inactividad. En 1895, Roux[12] refuta esta idea con la teoría de adaptación funcional, y propone que la compresión es el estímulo para la formación ósea, la tracción es el estímulo para el tejido conectivo, y ambas, compresión y tracción, conducen a la formación de cartílago. En 1924, Benninghoff[57] concuerda con las Ideas de Roux, relativas a la formación de cartílago y reporta que la fuerza cortante fue responsable de la formación y mantenimiento de cartílago. En 1937, sin embargo, Ploetz[58] refuta esta idea, usando un experimento en el que encontró que las células cartilaginosas desarrolladas entre las fibras en la región del tendón estaban transversalmente comprimidas.



Krompecher[59, 60] (1937,1955) aparece para agregar a los resultados de este experimento, su creencia de que el estímulo específico para la formación de cartílago hialino ("hyaline cartilage") no fue la fuerza cortante, sino la compresión pura. Él además agregó que el estímulo específico para la formación de tejido conectivo es la tracción. Sin embargo, en 1950, Altmann[61] muestra que las fibrillas de colágenos, el componente extensible primario del tejido conectivo, también puede desarrollarse bajo la compresión.

El interés en este procedimiento **DO** es comprensible, si se ve determinado por su potencial como terapia estratégica, para un sinnúmero de anomalías craneofacial, incluyendo la corrección de asimetría mandibular e hipoplasia[2].

Sin embargo, muchos de los estudios anteriores no proveen información suficiente sobre aspectos de la **DO**.

Mientras la caracterización mecánica de la **DO** mandibular está muy limitada, algunos análisis de las fuerzas mecánicas que ocurren durante **DO** en el alargamiento de extremidades han sido previamente realizados. A través del análisis por elementos finitos del modelo de alargamiento de una tibia de ratón, investigadores, en un laboratorio, han correlacionado la región de tensión hidrostática y valor de la deformación con el tejido generado para la formación de un tejido esquelético específico (Carter et 1998).

Un primer estudio realizado por Richard y colaboradores, intenta caracterizar la dependencia del tiempo de las células progenitoras multipotentes generadas durante **DO** en el alargamiento de una extremidad[62] . En este estudio se analizan seis alargamientos de la tibia de un conejo en día post-

operatorio 18 (seis días de latencia por 12 de distracción y  $750\text{ }\mu\text{m}/\text{día}$  protocolo). La tensión residual en cada una de las muestras fue registrada al tiempo de remover el distractor. Cada muestra estuvo sujeta a una serie de 6 pasos de ensayo de desplazamiento de 50, 150, 250, 500, 750 y  $1000\text{ }\mu\text{m}$  en orden creciente y fue registrado el comportamiento de relajación de la fuerza en el tejido. De los resultados de los ensayos mecánicos arribaron a dos funciones de relajación de tensiones para describir el desarrollo viscoelástico del tejido en el proceso de consolidación. Este análisis contribuye a una comprensión del desarrollo viscoelástico del callo óseo, pero presenta la limitación de que el tejido progenitor ("mesenchymal"), dentro de la abertura de distracción es analizado solamente en un punto en el tiempo: último día de la distracción (post-operatorio 18, en este protocolo de distracción). Sin embargo, las propiedades mecánicas del tejido generado pueden haber cambiado en todo el tiempo anterior, durante y después de la distracción. El estudio de Richards[62] no especifica si de hecho la diferenciación del tejido progenitor está ocurriendo realmente durante la distracción o si, en lugar de eso, el tejido progenitor ("mesenchymal tissue") ha sido diferenciado, y el nuevo tejido esquelético experimenta remodelación.

Muchos autores han utilizado modelos computacionales (mayormente basados en el método de elementos finitos) para estimar la deformación local y la tensión durante los diferentes estados de la cura de una fractura [43, 63-65]. En estos la evidencia experimental[6, 62] muestra que la diferenciación del tejido es dependiente mecánicamente.

También se debe destacar el estudio experimental presentado por Lobo[6] que ofrece la caracterización del tiempo en los factores del proceso de **DO** en la mandíbula de ratas, y determina la razón óptima de distracción para este experimento, además del daño causado al tejido en el proceso de distracción .

Más recientemente Isaksson[66] presentó su estudio para predecir la diferenciación y proliferación de los distintos tejidos en el tiempo, en un proceso de **DO** de un fémur, empleando un algoritmo de mecano-regulación, tratando de correlacionar su modelo numérico con uno experimental. También Boccaccio[45] empleó un algoritmo de mecano-regulación, utilizando para su solución el método de elementos finitos, para describir el proceso de formación ósea en la **DO**, en la mandíbula de ratas. Se debe señalar que el algoritmo implementado por Boccaccio [45] corresponde al modelo propuesto por Prendergast [67, 68] para solucionar el problema de una fractura ósea.

En su gran mayoría, los trabajos anteriores[28, 43, 45, 62, 66, 67, 69-73] evidencian en su contenido la selección del método de elementos finitos para estudiar cada una de las problemáticas puntuales investigadas. En todos los casos se expresan las ventajas de este método, su versatilidad y el grado de consolidación que presenta en la resolución de diversos problemas de ingeniería.

**Criterios conclusivos del análisis crítico a los modelos actuales.**

Los aspectos revisados tanto biológicos como mecánicos permiten afirmar que se hace necesaria la realización de estudios para el mejoramiento de los modelos **DO** existentes, y que no se encontró algún modelo que vincule el daño que experimenta el tejido sometido a las cargas durante la **DO** en la mandíbula.

Para llevar a cabo dichos estudios se propone un nuevo modelo mecanobiológico que sea capaz de integrar el daño mecánico sufrido por los tejidos, la remodelación ósea del nuevo tejido formado, junto con los criterios biológicos de diferenciación propuestos por Pauwels[55] para aplicar a la **DO** mandibular humana.

El nuevo modelo mecanobiológico propuesto, debido a la imposibilidad de la experimentación en humanos, será validado utilizando los datos experimentales publicados por otros autores, y será conveniente realizar, a través de la simulación numérica, estudios paramétricos para evaluar la influencia de las diferentes variables en el comportamiento del modelo propuesto; mediante la simulación estocástica se estudiará el comportamiento aleatorio de las variables de entrada y salida y el estudio determinista del modelo propuesto.

**Conclusiones del Estado del arte.**

Después del análisis de las fuentes bibliográficas consultadas se puede arribar a varias conclusiones agrupadas en los siguientes tópicos:

**Sobre experimentación en el estudio de la DO:**

A pesar de la poca información disponible para validar los modelos desarrollados, junto a la fuerte variabilidad de los parámetros implicados, y la

dificultad para conocer las propiedades y comportamiento del tejido estudiado durante todo el proceso de **DO**, se debe utilizar de modo combinado las técnicas de modelación y ensayo como herramientas de validación y corroboración de los resultados.

Los pocos trabajos experimentales realizados que sirven de base de datos y que pueden ser usados para calibración y validación de los modelos numéricos, no llegan a cubrir determinados aspectos de interés sobre los cuales se deben realizar estudios más profundos, por lo que es necesario abordarlo desde el punto de vista numérico en la presente investigación.

Entre estos aspectos se encuentran:

- Para la **DO** mandibular se hace necesario el estudio de la influencia geométrica en la capacidad de regeneración ósea.
- Se hace necesario el estudio del comportamiento constitutivo del tejido distraído en la capacidad de regeneración ósea mandibular.
- Se debe hacer un estudio paramétrico que evalúe la influencia de las variables geométricas y físico-mecánicas que intervienen en el comportamiento del tejido.
- Se debe hacer la simulación estocástica para estudiar el comportamiento aleatorio de las variables de entrada y salida y el estudio determinista del modelo propuesto.

**Sobre la modelación:**

- El MEF, combinado con la experimentación, es una vía que permite profundizar en el estudio del comportamiento de los tejidos. Varios autores consultados en la literatura han usado la simulación numérica como una alternativa de investigación.

- Se puede concluir que no existen, implementados en los programas comerciales de elementos finitos, modelos creados para estudiar la **DO**.
- Para la modelación de nuevos modelos constitutivos, en toda la literatura consultada se ha generalizado el uso del programa comercial de elementos finitos ABAQUS; se hace necesaria la creación de una subrutina de usuario UMAT.

De forma general, con el estudio efectuado, se pueden concluir además dos aspectos esenciales que justifican la realización de la presente tesis doctoral:

- La necesidad de llevar a cabo un estudio de la influencia de parámetros geométricos, físicos, biológicos y mecánicos en el comportamiento del tejido en la **DO** mandibular, empleando la simulación numérica.
- La necesidad de reajustar y perfeccionar los modelos existentes para la **DO**.

## **Capítulo 2. Elaboración de un modelo constitutivo mecanobiológico y su implementación numérica en el MEF**

## **CAPÍTULO 2 ELABORACIÓN DE UN MODELO CONSTITUTIVO MECANOBIOLÓGICO Y SU IMPLEMENTACIÓN NUMÉRICA EN EL MEF**

### **2.1 Concepción general de la modelación**

La modelación juega un papel fundamental como medio de solución de problemas existentes en el campo de la ingeniería. Por tal motivo, el desarrollo y utilización de los modelos para sistemas en general es una de las tareas científicas más importantes en la actualidad. Los modelos y los métodos de modelación se convierten por tanto en importantes herramientas de trabajo [74].

Se define la modelación como el método de manejo práctico o teórico de un sistema por medio del cual se estudiará este, pero no como tal, sino por medio de un sistema auxiliar natural o artificial, el que, desde el punto de vista de los intereses planteados, concuerda con el sistema real que se estudie. Es decir, el método que opera de forma práctica o teórica como un “objeto”, no de forma directa, sino utilizando cierto sistema auxiliar (natural o artificial) el cual se encuentra en una determinada correspondencia objetiva con el “objeto” modelado y está en condiciones de sustituir al “objeto” que se estudia en determinadas etapas de la investigación, permitiendo obtener información susceptible de comprobaciones experimentales [74].

La definición de modelación está además ligada al término modelo, sobre el que se ha escrito tanto como de la misma modelación en general. Una de las definiciones más sencillas y completas define un modelo como el cuerpo de información relativa a un sistema recabado para fines de estudiarlo, es decir, cualquier sistema que tenga las veces de representación de otro sistema, incluso puede tratarse del mismo sistema en cuestión [75, 76].



Hace ya décadas se planteaba[77] clasificar los modelos en tres tipos puros: el icónico, el analógico y el simbólico. Definiendo el icónico como el modelo que se parece al objeto que representa. Por su parte el analógico sustituye una propiedad por otra. Finalmente el modelo simbólico, también llamado matemático, es el más importante de todos, y es el único que resulta suficientemente abstracto y por tanto más general.

Dar solución a un problema real a través de la modelación es un proceso que transita por varias etapas con diferentes particularidades cada una de ellas, lo cual aparece esquematizado en la figura 2.1 y enfatiza en los métodos de solución, por constituir uno de los aspectos más controversiales a la hora de enfrentar un problema, los cuales pueden ser analíticos o numéricos. El modelo matemático, cuyas ecuaciones de gobierno se ubican muchas veces en el campo de las ecuaciones diferenciales, ya sean ordinarias o derivadas parciales, es de muy difícil solución mediante métodos clásicos o analíticos de integración, y se hace necesario recurrir a soluciones numéricas que se basan en procedimientos de aproximación de funciones. Dentro de los métodos numéricos más empleados en el campo de la ingeniería, se encuentran el Método de las Diferencias Finitas (MDF) y el método de Elementos Finitos (MEF)[78, 79] .

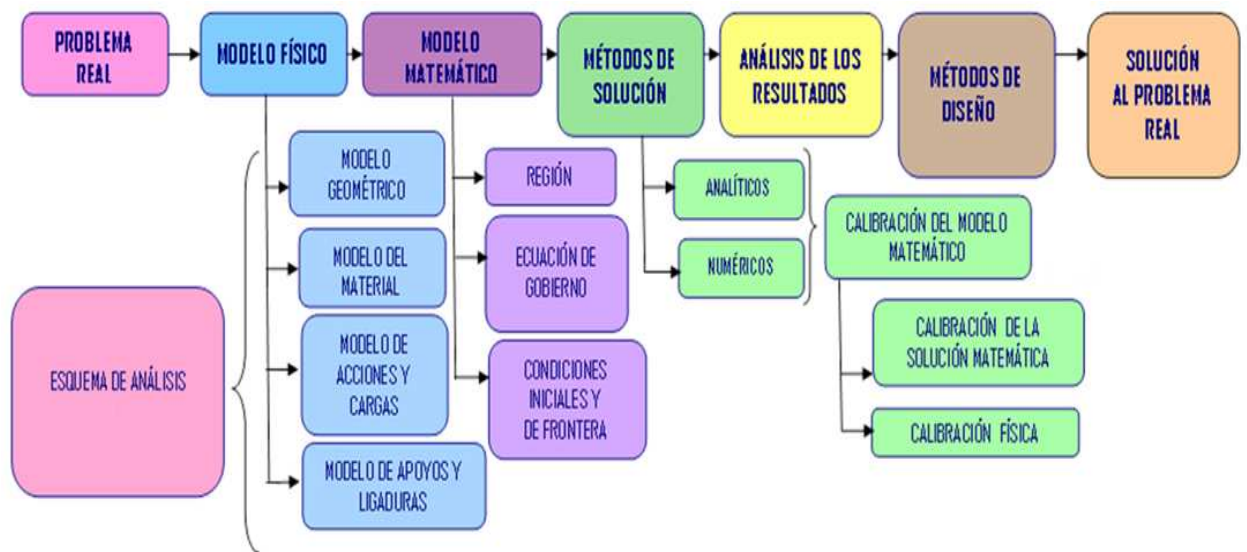


Figura 2.1 Diagrama para la modelación numérica.

Un elemento importante y presente en las etapas del proceso de modelación lo constituye el comportamiento de los materiales que intervienen en el objeto a modelar. A este aspecto se dedica el epígrafe siguiente.

### 2.1.2 Modelación constitutiva del comportamiento de materiales.

La modelación constitutiva de un material es uno de los elementos más importantes para la solución de problemas en el campo de la ingeniería [74, 80, 81]. Si no se parte de un modelo constitutivo adecuado no tendrían validez los resultados obtenidos, teniendo en cuenta que se toma un comportamiento equivocado del material ante el efecto de las cargas.

Conceptualmente el “Modelo constitutivo” se define como una formulación matemática capaz de describir el funcionamiento físico macroscópico de un “sólido ideal”, que resulta luego de aplicar hipótesis simplificativas sobre un “sólido real”. De aquí que la formulación de los modelos constitutivos sólo presente una realidad condicionada por ciertas hipótesis simplificativas y por tanto su utilización debe realizarse consecuentemente con ellas [82].

### 2.1.3 Los principios de la teoría material.

La teoría material tiene como meta describir el desarrollo individual de diferentes materiales. Los principios constitutivos, restricciones, son de gran importancia para la formulación de los modelos constitutivos entre los cuales tenemos:

- *Principio de determinismo.*
- *Principio de acción local.*
- *Principio de equipresencia.*
- *Principio de objetividad.*
- *Principio de la disipación.*

Los modelos constitutivos elásticos son la relación constitutiva básica de la que nacen la mayoría de los modelos. La elasticidad lineal se ha desarrollado basada en esta teoría, la que ha propiciado sencillez y operatividad en la solución de problemas de ingeniería [79-81]. Un proceso elástico no supone disipación de energía, es decir, toda la energía de deformación durante el proceso de carga es almacenada. En un ensayo uniaxial de sólidos caracterizado por un proceso de carga-descarga podemos observar los siguientes comportamientos: (figura 2.2)

- Comportamiento elástico lineal;
- Comportamiento elástico no-lineal;
- Comportamiento inelástico.

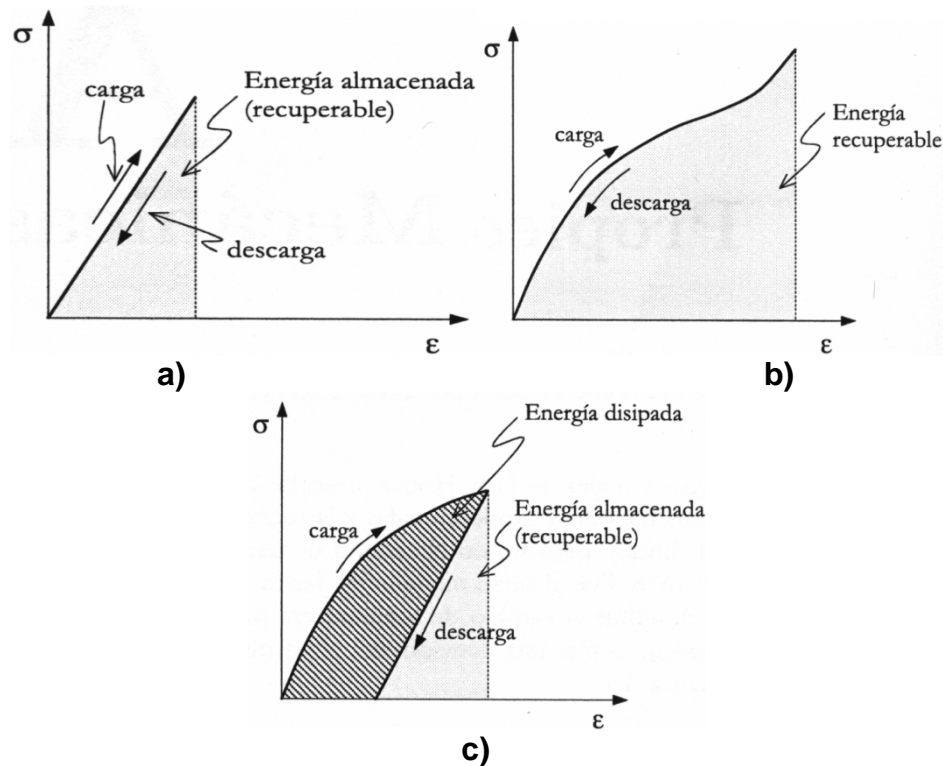


Figura 2.2 a) Comportamiento elástico lineal; b) Comportamiento elástico no-Lineal  
 c) Comportamiento inelástico. [81].

Un comportamiento inelástico está caracterizado por presentar disipación de energía; ocurre así el fenómeno de Histéresis. A los materiales que se comportan según estas peculiaridades los caracterizaremos a través de los Modelos de Plasticidad. Otro modelo inelástico que pueden presentar algunos materiales se muestra en la figura 2.3. Los materiales que tienen este comportamiento serán caracterizados según los Modelos de Daños, y particularizan por presentar una degradación del módulo elástico.

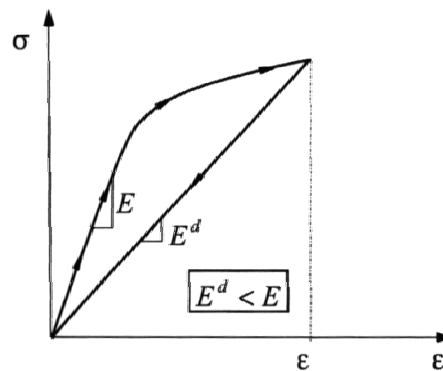


Figura 2.3 Comportamiento inelástico tipo daño. [81].

Las ecuaciones constitutivas basadas en la teoría de elasticidad presentan limitaciones, pues se pueden emplear solamente en rangos de cargas bajas y no toman en cuenta la historia pasada en el comportamiento del material [80, 81]. Son modelos mecánicos que no simulan la rotura, además de no tener en cuenta los efectos no estacionarios de fenómenos físicos.

Las deficiencias antes mencionadas han provocado que se trabaje en la formulación de nuevas tendencias, las cuales se presentan con una óptica más general, tratando de explicar el comportamiento de los materiales en régimen de trabajo no lineal.

Existen varias tendencias para clasificar los modelos constitutivos [80, 81].

La mecánica computacional resuelve problemas específicos mediante la simulación a través de herramientas numéricas implementadas en el ordenador. La mecánica computacional no es un bloque independiente, para su correcta aplicación depende directamente de tres bloques: análisis teórico, análisis experimental y análisis numérico, como se ve en la figura 2.4, se puede apreciar cómo encajan los modelos constitutivos que complementan el conjunto de ecuaciones del Problema de Valor de Contorno Inicial, dentro de la mecánica computacional.



## **2.2 Modelación y simulación numérica de tejidos**

### **2.2.1 Introducción**

En el presente trabajo se estudia el comportamiento de los tejidos en el proceso **DO**, utilizando la simulación numérica. Para ello se ha realizado la simulación virtual del proceso de **DO** en una probeta y una mandíbula humana. Ello permite estudiar el comportamiento del tejido vivo sin necesidad de utilizar experimentos en humanos.

En el desarrollo del capítulo se tratan los aspectos concernientes a la modelación de los materiales, y posteriormente se detalla el proceso de modelación del tejido para una probeta y una mandíbula humana. Se plantean las bases metodológicas para acometer la simulación virtual del tejido. Además se aborda todo el proceso de calibración, vinculado a la selección del tipo de elemento finito y de la densidad de malla óptima, acorde con un adecuado costo computacional.

Como aspecto relevante de este trabajo, específicamente en la simulación de la **DO** mandibular, se tiene que para la modelación ha sido utilizado, a diferencia de lo que han hecho otros autores, un modelo basado en la teoría de daño mecánico. Este modelo ha sido empleado en los trabajos de Doblaré para la remodelación ósea.

La herramienta numérica empleada para la simulación del tejido es el programa ABAQUS (Versión 6.4, 2003) de la compañía Hibbit, Karlsson & Sorencen, linc, programa de propósito general que se encuentra en la base del Método de Elementos Finitos (MEF). Un ejemplo de la utilización de este

software, específicamente para la simulación de tejidos, lo constituyen los trabajos[45, 66, 70]

### **2.2.2 Modelación del material**

#### **2.2.3 Propiedades mecánicas del hueso**

Para determinar el comportamiento de los materiales es habitual primero examinarlos ante estados de cargas simples (ensayos mecánicos estándares) para obtener las propiedades mecánicas que lo caracterizan y poder extrapolar luego a situaciones más complejas. Pero la aplicación del método resulta complicada por la dificultad de conseguir probetas de tamaño adecuado. Para evitar este inconveniente se han desarrollado distintos dispositivos mecánicos específicos que permiten determinar las propiedades del hueso con una mayor precisión y repetitividad que los métodos convencionales [83, 84]. Algunos autores relacionan el módulo de elasticidad directamente con la microdureza Vickers, más fácil de medir. Es un método sencillo, pero los resultados obtenidos no son fiables. Las técnicas basadas en ultrasonido suponen una herramienta muy potente para determinar las propiedades elásticas de sólidos anisótropos, especialmente cuando el tamaño de las muestras que se desea ensayar es demasiado pequeño para pruebas mecánicas, como es el caso del hueso. Pero sigue siendo un método laborioso y muy costoso. [85-87].

La mayoría de los autores utilizan valores determinados por el método de ultrasonido, ya que es el único capaz de cuantificar la anisotropía de la estructura. Las propiedades mecánicas del hueso varían considerablemente entre uno fresco y otro seco.



También existen otras características del hueso, como la porosidad, el contenido mineral y la densidad, que influyen significativamente en sus atributos mecánicos[83, 88-90]. En estos estudios se demuestra cómo una pequeña alteración de la densidad del tejido óseo produce una modificación de las propiedades mecánicas que es mucho más acusada en el hueso cortical que en el esponjoso.

Se ha demostrado, tanto experimentalmente[83, 91], como numéricamente[84], que el módulo de elasticidad del hueso esponjoso depende de su densidad estructural. Pero en determinadas zonas, el hueso esponjoso tiene una estructura anisótropa y, por lo tanto, su comportamiento no se puede predecir simplemente mediante una variable escalar. En estos casos las constantes elásticas del hueso esponjoso se determinan a partir de la densidad estructural y de algún parámetro que permita cuantificar la anisotropía de cada zona.

En 1993, Keaveny y Hayes[91] presentan un análisis de veinte años de estudio de las propiedades mecánicas del hueso trabecular. La mayor parte de estos estudios emplean ensayos mecánicos con gran número de muestras de un tamaño que refleja un sólido celular<sup>1</sup>. Estos trabajos muestran que tanto el módulo elástico como la dureza del hueso trabecular están fuertemente correlacionados con la densidad aparente.

La caracterización de las propiedades mecánicas del hueso trabecular se encuentra limitada por la heterogeneidad, la anisotropía de la

---

<sup>1</sup> Orden de un milímetro cúbico o mayor.

microestructura, las condiciones de apoyo no fisiológicas y otra serie de dificultades técnicas[92].

Diversos ensayos han sido realizados para evaluar el módulo de Young, rigidez transversal y coeficiente de Poisson, pero ningún método es capaz de determinar el tensor de comportamiento sobre el mismo volumen de hueso esponjoso. Estos métodos suponen una serie de simetrías en el tensor de comportamiento que no han sido determinadas. En la actualidad, se suelen utilizar reconstrucciones digitales tridimensionales para reproducir la microestructura del hueso trabecular, lo que requiere establecer alguna medida de la anisotropía estructural.

Existen diferentes maneras de medir el “*fabric tensor*”: la longitud de intersección promedio (*MIL*), la orientación de volumen (*VO*) y la distribución de volumen radial (*SVD*), (figura 2.6).

Todas las medidas del hueso esponjoso fueron expresadas en función del “*fabric tensor*”. Estudios experimentales de Odgaard [20] muestran que todos los métodos de medidas utilizados caracterizan bastante bien la estructura anisótropa del tejido óseo trabecular, porque no solo son coincidentes las direcciones principales del “*fabric tensor*” y del estado mecánico, sino que también los grados de anisotropía se encuentran directamente relacionados[89, 93, 94].

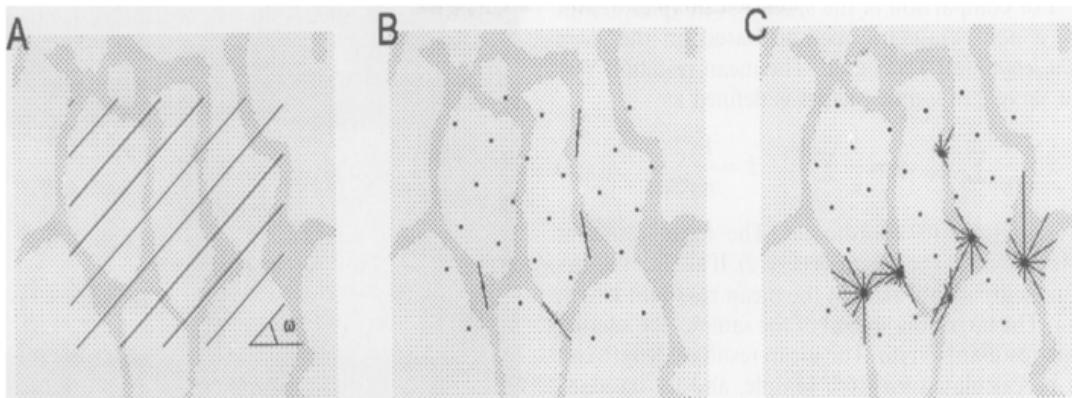


Figura 2.5. Esquema de los métodos de medida de la estructura anisótropa del tejido óseo. a) MIL, b) VO, c) SDV [94].

#### 2.2.4 Tejido óseo como un material continuo

El hueso esponjoso está formado por una fase mineral sólida y por una estructura porosa. Los poros están generalmente rellenos con médula ósea que aunque es bastante viscosa fluye entre ellos. En algunos huesos se ha demostrado que este material intersticial tiene una importante función bajo condiciones de cargas dinámicas[95]. Sin embargo, en casi todos los modelos revisados estos efectos son despreciados.



Figura 2.6: Estructura de hueso esponjoso, donde se puede distinguir el material óseo y los poros [10].

Un ejemplo de la estructura del hueso trabecular se muestra en la figura 2.6; Sin embargo cuando la mecánica de la estructura del hueso completo es de interés, es difícil modelar cada estructura trabecular por separado, por lo que

se necesita de la definición de propiedades continuas promedio o aparentes, más que de la utilización de propiedades reales del tejido óseo. Esto implica considerar al tejido óseo como si fuera un medio continuo, ya que lo que interesa no es la respuesta del hueso en un punto, sino en una región determinada de tamaño suficiente para recoger estadísticamente las propiedades o características promedio de esa zona; prácticamente todos los modelos caracterizan el entorno de una región del hueso a partir de la densidad aparente  $\rho$ , que es un valor promedio de la densidad real en dicho entorno. Esta densidad aparente está relacionada de forma directa con la porosidad mediante la siguiente expresión.

$$\rho = \hat{\rho}(1 - n) \quad (2.2.1)$$

$\hat{\rho}$  representa la densidad del hueso compacto (hueso con porosidad nula, que es del orden de  $2100 \text{ kg/m}^3$  y  $n$  la porosidad), y  $n$  está dada por la relación entre el volumen de huecos y el volumen total.

### 2.2.5 Generación ósea

Las células progenitoras residen dentro del periostio, hueso trabecular, tejido adiposo y potencialmente dentro del sistema esquelético.

A diferencia de las celdas de células embrionarias, ellas están disponibles como una constante fuente para la regeneración del tejido esquelético, a lo largo de toda la vida. Ellas sirven como un precursor diferenciado de células para una variedad de tejido esquelético: hueso, cartílago, tejido fibroso y fibrocartílago, y están incluidas en la regeneración del tejido esquelético en sitio de trauma o lesión.

En sitios de trauma esquelético (fractura de hueso, cortes quirúrgicos o taladrados) hay una emigración seguida por una proliferación de células progenitoras. Estas células tienen una matriz extracelular primaria compuesta de agua, hyaluronate y fribillas de colágeno, holgadamente arregladas, incluso en el tejido de células progenitoras multipotenciadas; se diferenciarán en los tejidos finos esqueléticos. La diferenciación del tejido progenitor es dependiente de muchos factores biológicos, que incluyen los genéticos y el suministro vascular, entre otros.

Sin embargo ésta es grandemente dependiente de la Mecanobiología. Ejemplo: la influencia mecánica en el tejido a través de mecanismos biológicos.

Una gran área de interés e investigación con relación al tejido progenitor es la regulación mecanobiológica de esta diferenciación, para controlar el tipo y localización del nuevo tejido esquelético formado durante el proceso de generación.

#### **2.2.6 Modelación del tejido óseo.**

De acuerdo con los trabajos de [3, 17, 22, 34, 37, 43, 69, 96-108] sobre la modelación del tejido óseo, se han adoptado diversos tipos de comportamiento desde lineal isotrópico homogéneo hasta el comportamiento no lineal heterogéneo anisotrópico; en este último se han obtenido muy buenos resultados en correspondencia con los experimentos, hecho que evidencia la factibilidad de utilizar un modelo constitutivo para el tejido óseo lineal heterogéneo anisotrópico.

### **2.2.7 Modelación de los otros tejidos en el proceso DO**

En el proceso de modelación de los tejidos[64, 67, 98, 109-112] se ha adoptado diversos tipos de comportamiento, que son tratados generalmente como lineales isotrópicos homogéneos o viscoelástico. Se utiliza el primero para el modelo constitutivo del tejido.

### **2.3 Ensayo de una probeta ósea**

Con la finalidad de estudiar el comportamiento del tejido óseo se ha simulado virtualmente una probeta para obtener facilidades en cuanto a geometría y costo computacional. Se ha asumido preliminarmente un comportamiento lineal elástico isotrópico con parámetros constantes.

#### **2.3.1 Descripción física del modelo**

Las características de la probeta de estudio están en correspondencia con las utilizadas en los estudios de[113].

La probeta presenta una forma cilíndrica cuyo diámetro tiene un valor de 15 mm y una longitud de 35 mm.

#### **2.3.3 Modelación de la geometría**

A partir de las facilidades en cuanto a representación geométrica que brinda ABAQUS/CAE, se ha adoptado la modelación tridimensional de la probeta (3D), figura 2.7.

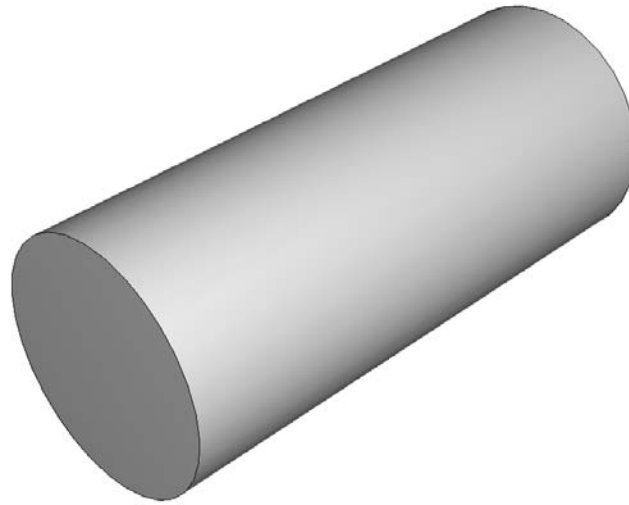


Figura 2.7 Vista en isométrico de la geometría de la probeta

#### 2.3.4 Modelación de condiciones de apoyo, frontera o borde

En la probeta de estudio se elimina todos los grados de libertad en un extremo, y al otro se le aplica una fuerza de tracción. Ver figura 2.8

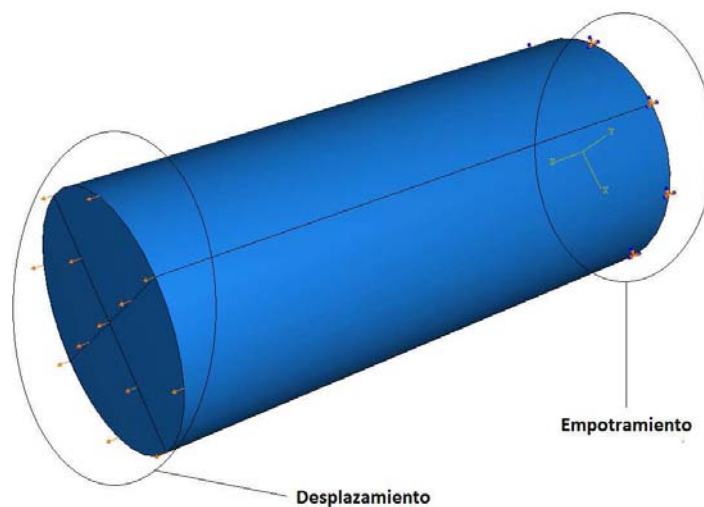


Figura 2.8 Vista en isométrico de la geometría de la probeta con las condiciones de apoyo.

#### 2.3.5 Estudio y selección del tipo de elemento a emplear

ABAQUS cuenta en su biblioteca de elementos sólidos (3D) con tres tipologías diferentes: los prismáticos de seis lados, prismáticos de cinco

lados (cuñas) y tetraedros (pirámide de base triangular), los cuales pueden pertenecer a las familias **lagrangeanas** o **serendípita**, indistintamente.

Se ha hecho un estudio para la selección del tipo de elemento óptimo, capaz de representar con la mayor aproximación el verdadero comportamiento físico de la probeta. Para tal propósito se ha discretizado la geometría volumétrica de la probeta con elementos tipo: C3D8, C3D8R, C3D6, C3D4, que permiten una interpolación lineal, y con elementos tipos C3D10 y C3D15 que permiten una interpolación cuadrática.

Todos estos aspectos han sido tratados en el manual de usuario de ABAQUS.

Los modelos virtuales, frente a uno de otro formato de malla, han sido sujetos a las mismas condiciones de borde y magnitud de la carga, así como a iguales propiedades físicas de los materiales. Independientemente de que la forma de los elementos finitos es diferente, se ha tratado en todo los casos de mantener un tamaño de los elementos y densidad de malla en mayor o menor medida similar.

En la tabla 2.1 se muestra comparativamente el resultado de las variables de respuesta, a partir de las soluciones numéricas. Para esto se han tomado como referencia los valores de carga obtenidos en un punto utilizando las diferentes configuraciones de elementos.

Se observa en la tabla 2.1 cómo no hay una apreciable diferencia en la aproximación en función del tipo de elemento seleccionado; se emplean elementos C3D4, pues su forma permite densificar la malla progresivamente sin alterar los rangos permisibles de los ángulos que forman sus lados.



Tabla 2.1 Resultados de la simulación virtual con diferentes tipos de elementos.

Configuración	Elemento	Carga (N)	Desplazamiento (mm)	Dif.relativa(%)
<b>A</b>	C3D4	671.704	1.25	0.000157
<b>B</b>	C3D10	671.777	1.25	0.0000491
<b>C</b>	C3D8	671.823	1.25	0.0000193
<b>D</b>	C3D8R	671.697	1.25	0.000168
<b>E</b>	C3D6	671.847	1.25	0.000055
<b>F</b>	C3D15	671.664	1.25	0.000217
<b>G</b>	C3D10M	671.696	1.25	0.000169
<b>Modelo de Prueba para convergencia</b>	<b>C3D4</b>	<b>671.810</b>	<b>1.25</b>	<b>0.000000</b>
<b>Nota:</b> El valor obtenido del modelo de prueba, fue el mayor mallado posible con el hardware disponible.				

### 2.3.6 Estudio y selección de la densidad de malla

Previamente se había llegado a la conclusión de que se utilizaría la malla con elementos C3D4 en la probeta de estudio para lo cual no basta con conocer el tipo de elemento, sino que es necesario determinar también su tamaño, de acuerdo con un óptimo coste computacional.

A medida que disminuye el tamaño de los elementos finitos al discretizarse un volumen, se minimiza el error, pues aumenta la cantidad de nodos, y disminuye la distancia entre estos, hecho que provoca el incremento del costo computacional. Mallas muy densas implicarían una mejor interpolación numérica, pero una mayor cantidad de ecuaciones lineales que solucionar.

Por tanto, es preciso minimizar la cantidad de nodos en la malla sin incrementar el error en valores considerables.

Los autores Zienkiewicz y Taylor[79] tratan en sus obras aspectos relacionados con los procesos de mallado.

Se analizan seis densidades de mallas diferentes en la probeta. En la figura 2.9 se muestra esquemáticamente la discretización.

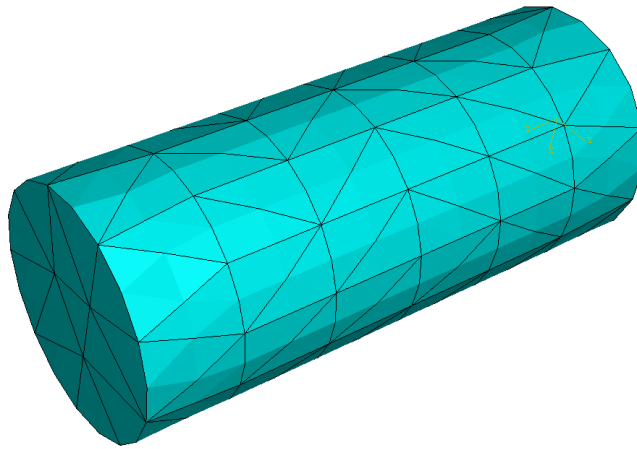


Figura 2.9 Esquema discreto de la probeta.

En la tabla 2.2 se muestran las configuraciones de la malla para la probeta, así como el tiempo computacional empleado en cada solución. (Se utilizó un Intel CPU Core 2 Quad Q800 @2.33 Ghz 2.34GHz, 2Gb RAM).

Las expresiones de los errores estimados se indican a continuación.

- Error absoluto según la norma:

$$e_i = |Q_{e(i)} - Q_{n(i)}|$$

Donde  $Q_{e(i)}$  es la i-ésima carga del ensayo experimental y  $Q_{n(i)}$  la i-ésima carga obtenida en el modelo.

Según la norma del espacio euclidiano:

$$e = \sqrt{\sum_{i=1}^n (Q_{e(i)} - Q_{n(i)})^2}$$

Se determinaron otras medidas de error y dispersión que aparecen en la tabla 2.3

Tabla 2.2. Configuración del modelo para diferentes densidades de malla.

Configuración	Cantidad de Elementos	Cantidad de Nodos	Tiempo aproximado (m:s)
MEF(a)	1637	446	00:01
MEF (b)	1846	497	00:02
MEF (c)	8591	1934	00:04
MEF (d)	25958	5475	00:06
MEF (e)	65212	12947	00:17
MEF (f)	207300	39040	03:13

Tabla 2.3. Medidas de error

Error medio cuadrático (EMC)	Desviación absoluta media (DAM)	Porcentaje del error medio absoluto (PEMA)
$\frac{\sum_{i=1}^n (Q_{e(i)} - Q_{n(i)})^2}{n_p}$	$\frac{\sum_{i=1}^n  Q_{e(i)} - Q_{n(i)} }{n_p}$	$\frac{\sum_{i=1}^n \left( \frac{Q_{e(i)} - Q_{n(i)}}{Q_{e(i)}} \right)}{n_p}$
$n_p$ : Número de puntos (i).		

Se ha realizado un estudio de los errores de pronóstico de cada uno de los modelos teóricos, así como otras medidas de dispersión. En las siguientes figuras 2.3-2.8 se muestra gráficamente el comportamiento de los resultados de cada una de estas medidas de error y desviación.

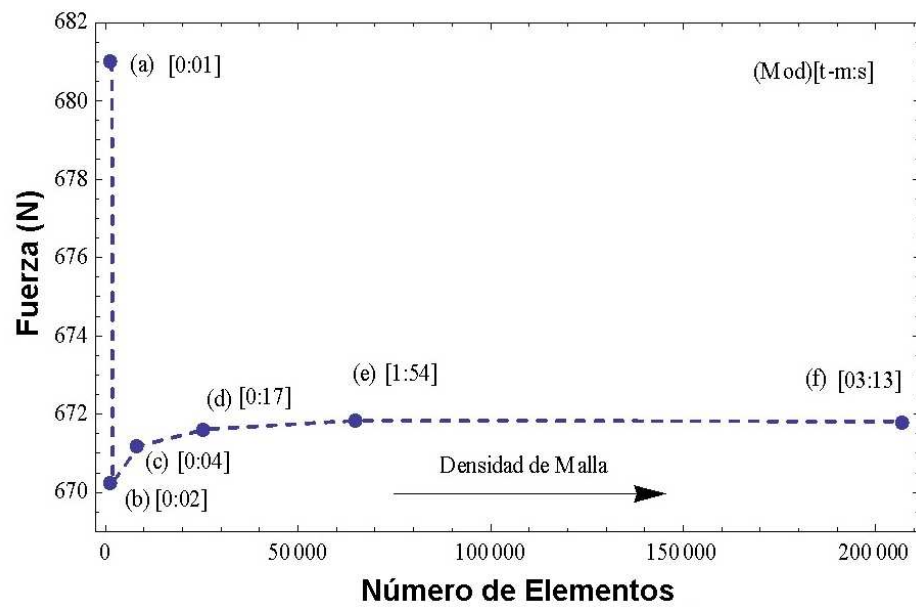


Figura 2.3 Comportamiento de la densidad de malla.

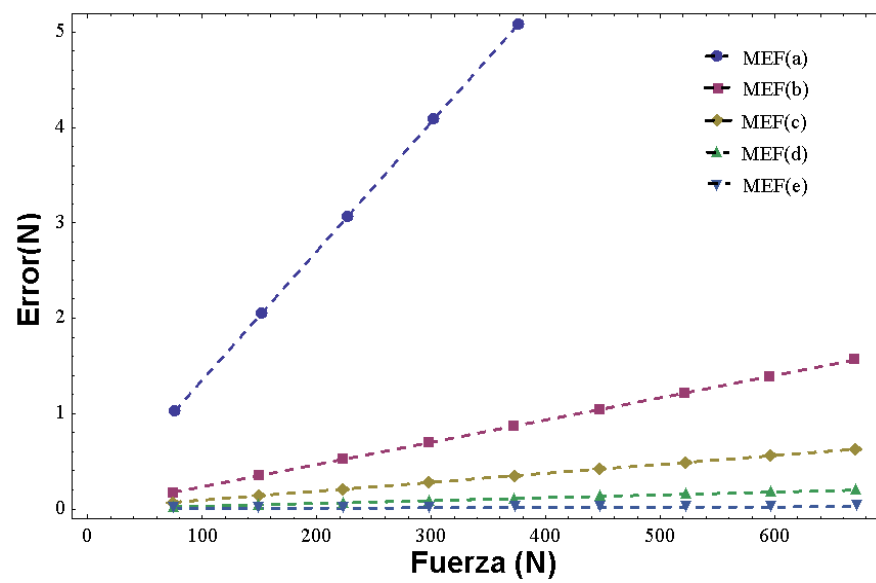


Figura 2.4 Error absoluto.

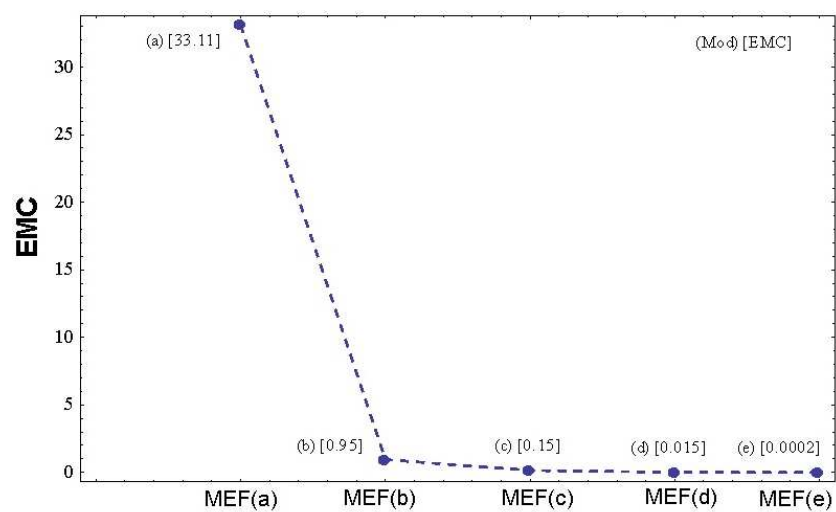


Figura 2.5 Error medio cuadrático.

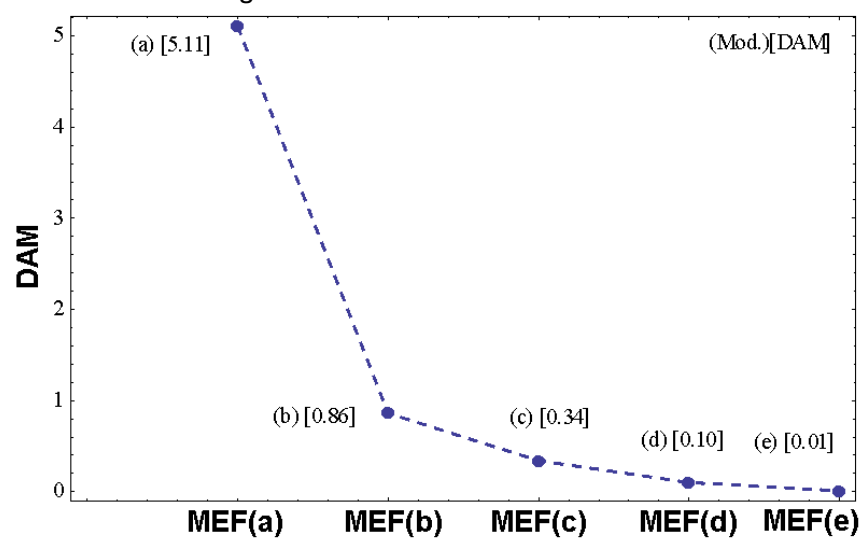


Figura 2.6 Desviación absoluta media.

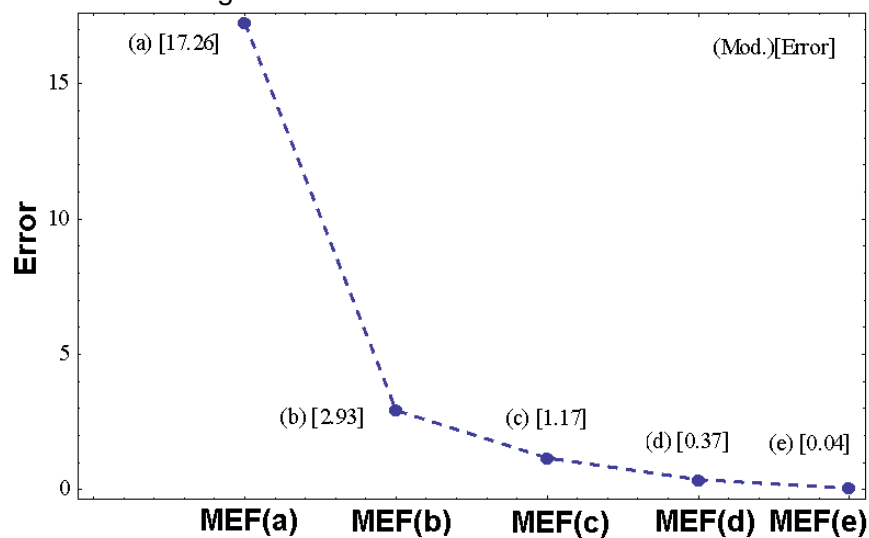


Figura 2.7 Error según norma del espacio euclidiano.

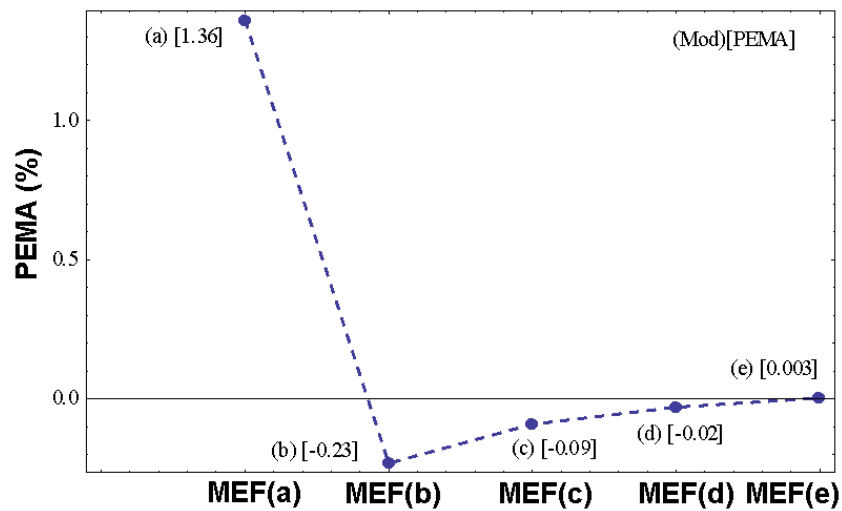


Figura 2.8 Porcentaje del error media absoluto.

Observando la figura 2.3 se aprecia cómo en la medida que se refina la malla, las diferencias que se van obteniendo en cuanto a la carga, son mucho menores. Se evidencia una convergencia hacia un límite próximo al valor de carga que se obtiene a partir del modelo *MEF* (e). Inicialmente esto corrobora, de cierta manera, la eficiencia de esta densidad de malla. Si se analiza el comportamiento del error absoluto de los diferentes modelos en la figura 2.4, se aprecia el solapamiento que comienza a haber entre los modelos *MEF* (d) y *MEF* (e). Al analizar la figura 2.5, el comportamiento del error medio cuadrático de cada modelo, se puede apreciar que *MEF* (e) presenta un valor inferior al obtenido en el *MEF* (d). Este ahora es un elemento, que unido al resto de las medidas de dispersión representadas en la figuras 2.6-2.8, demuestran la superioridad en cuanto a grado de exactitud del modelo *MEF* (e).

Después de una valoración de los criterios antes tratados, se decide adoptar la densidad de malla del modelo *MEF* (e) con un tiempo computacional aparente de 2 minutos.

## 2.4 Validación del proceso de simulación

### 2.4.1 Modelación de los materiales en régimen elástico-lineal

En el presente trabajo se han estado realizando la simulación del ensayo de la probeta con un comportamiento lineal elástico isotrópico con parámetros constantes. En la figura 2.9 se presentan los ensayos de compresión realizados al tejido óseo trabecular, con valores diferentes de densidad. Por tanto se infiere el uso de modelos constitutivos que expliquen el verdadero comportamiento del tejido óseo en correspondencia con los ensayos reales.

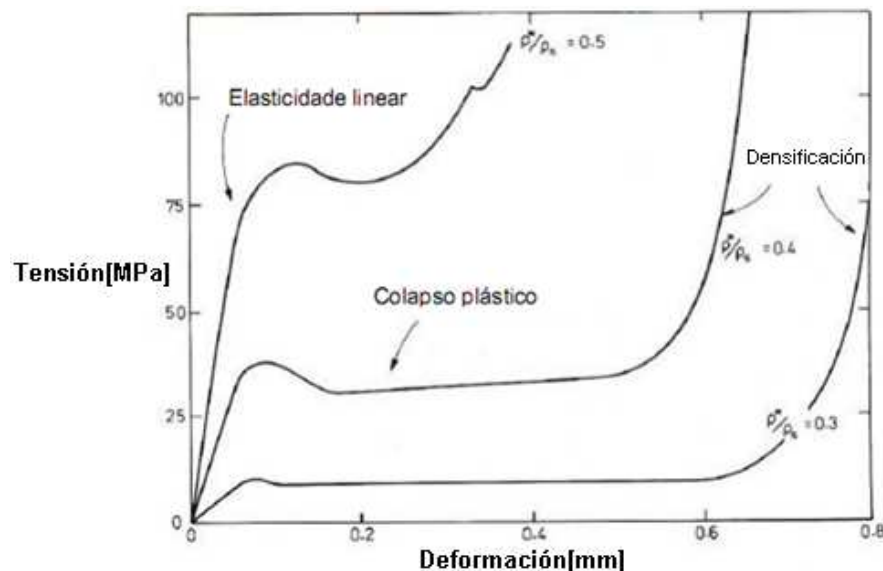


Figura 2.9 Curvas de tensión contra deformación en un ensayo a compresión del hueso esponjoso con 3 tipos de densidades[114].

Como parte de las tareas científicas de este trabajo se ha realizado la implementación en el programa de propósito general ABAQUS los siguientes modelos de remodelación propuestos por otros autores:

- Modelo de remodelación ósea isotrópico heterogéneo (Jacob).
- Modelo de remodelación ósea basado en la teoría de daño-reparo. (Doblaré)
- Modelo isotrópico con parámetros constantes ( $E, \nu$ ).

Para justificar el uso de los modelos (a) y (b) con parámetros variables se ha simulado la probeta teniendo en cuenta los diferentes modelos (a),(b),(c). En la figura 2.10 se observan las incongruencias entre las curvas de comportamiento del modelo (c) con respecto a (a) y (b). Se decide adoptar el modelo (b) en el proceso de remodelación ósea del tejido estudiado.

Se realiza un estudio sobre el modelo (b) basado en su parámetro  $w$ , el cual permite ajustar entre un comportamiento más isotrópico ( $w = 0$ ) y anisotrópico ( $w = 1$ )[3]; en la figura 2.11 se representa el comportamiento para los diferentes valores  $w$ .

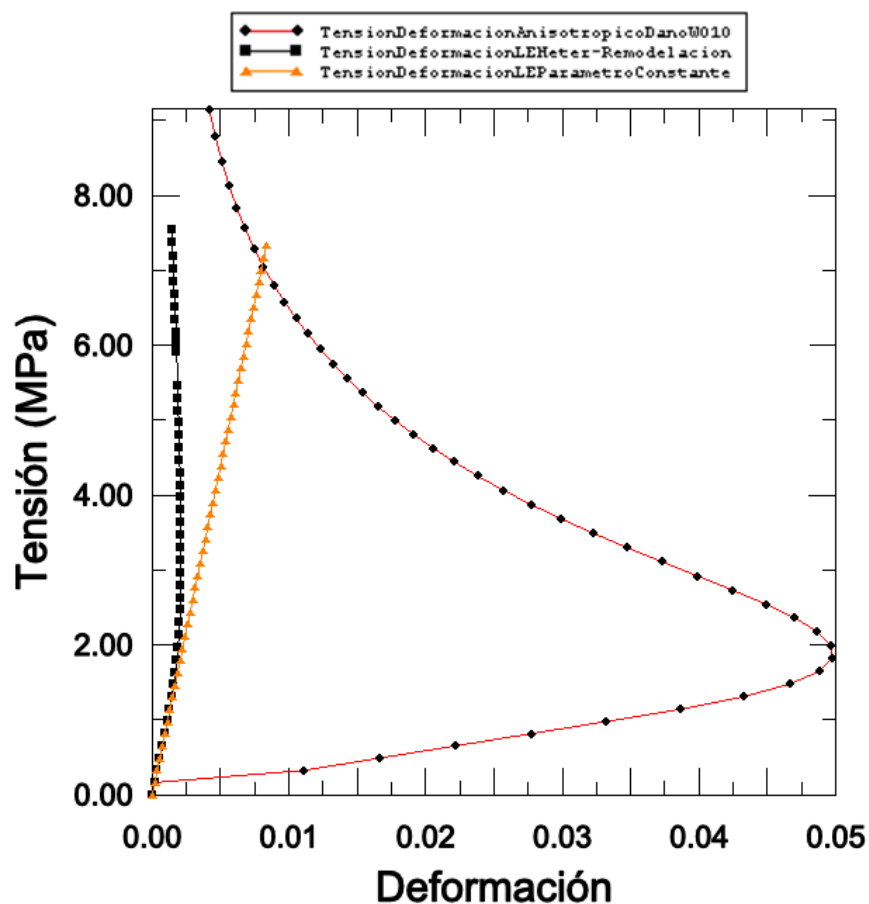


Figura 2.10 Curvas de comportamiento de los modelo (a),(b), (c).



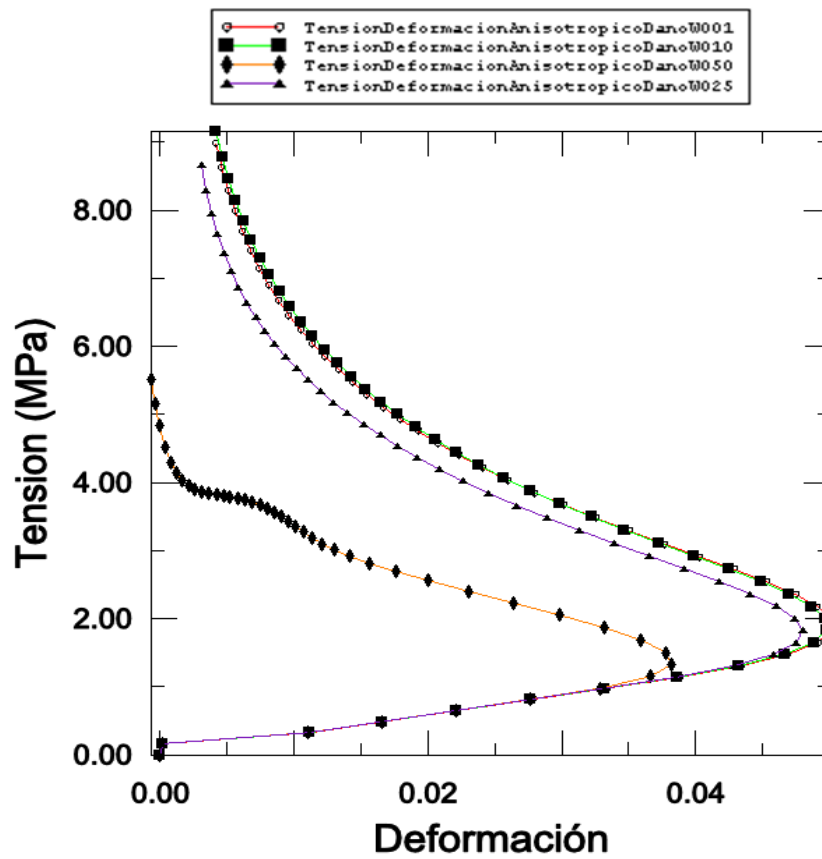


Figura 2.11 Curva de comportamiento para el modelo (b) variando el parámetro  $w$ .

## 2.5 Modelo de Remodelación ósea interna propuesto por Doblaré. Teoría

Serán utilizadas las ideas propuestas por Doblaré[3], acerca de un modelo de remodelación ósea anisótropo, utilizando para ello la teoría del daño anisótropo y el concepto físico de ``*fabric tensor*`` como medida de la anisotropía.

Entre los modelos de la mecánica del daño comentados anteriormente se deben destacar los propuestos por (Kachanov[115]; Lemaitre[116]; Simo y Ju[117, 118] y Souza [119]); estos estudian el problema desde un punto de vista macroscópico típico de la mecánica de los medios continuos. Para ello se definen los parámetros establecidos para la teoría de daño.

Se puede establecer la relación de comportamiento para el caso de un material elástico lineal isótropo como:

$$\mathcal{C} = (1 - d)\mathcal{C}^0 \quad (2.5.1)$$

Con  $\mathcal{C}$  se representa el tensor de comportamiento del material dañado y  $\mathcal{C}^0$ , el tensor de comportamiento del material virgen.

En relación con la situación isótropa, tan solo resta definir la variable que altera el valor de daño (“estímulo”), el valor del mismo para que comience a producirse esta variación (“criterio de daño”) y la evolución tanto del parámetro de daño (“ley de flujo”) como de los parámetros que junto al estímulo, aparecen en el criterio de daño (“ley de endurecimiento”).

Cordebois y Sideroff[107], extienden la idea del parámetro de daño que pasa ahora a ser un tensor  $\mathbf{D}$  y no un escalar, y definen la tensión efectiva en la forma general que conserva la simetría

$$\hat{\sigma} = (\mathbf{I} - \mathbf{D})^{-\frac{1}{2}} \sigma (\mathbf{I} - \mathbf{D})^{-\frac{1}{2}} \quad (2.5.2)$$

Asimismo definen la ecuación constitutiva del daño sobre la base de una identificación energética

$$U(\sigma, \mathbf{D}) = U_0(\hat{\sigma}) \quad (2.5.3)$$

Ambas expresiones, según demuestran Cordebois y Sideroff[107], dan lugar a un tensor de comportamiento localmente ortótropo, cuyas direcciones principales de ortotropía coinciden con los ejes principales de tensor de daño  $\mathbf{D}$ .

### 2.5.1 Formulación teórica

Desde un punto de vista físico se entiende aquí por daño a una medida del volumen de agujeros en el interior del tejido óseo, tomando como base la

idea sugerida por Cowin[96] para el “fabric tensor”. Se entenderá como material virgen o material con daño nulo a la situación ideal de hueso con porosidad nula.

Es fundamental observar entonces que el proceso de reabsorción ósea plantea una correspondencia directa con el concepto de evolución de daño antes dicho, mientras que la formación ósea provoca la disminución del daño o lo que es lo mismo la reparación del material.

Efectivamente, en todo modelo de daño se produce una evolución del daño siempre positiva, es decir, el daño siempre va aumentando como consecuencia de la segunda ley de la termodinámica. Sin embargo en la remodelación ósea, la evolución del daño no tiene por qué ser siempre positiva, sino que el daño puede disminuir ya que se producen *aportes energéticos metabólicos* no considerados en el modelo puramente mecánico.

Para el caso de reabsorción se define el tensor de daño mediante la expresión[3]

$$\mathbf{D} = \mathbf{1} - \mathbf{H}^2 = 1 - \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^{\beta/2} \sqrt{A} \hat{\mathbf{H}} \quad (2.5.4)$$

Con  $\rho$  la densidad aparente;  $\hat{\rho}$  la densidad máxima de hueso cortical;  $\beta$  el parámetro experimental que relaciona el modulo elástico con la densidad aparente, según Beaupré[29];  $A$ , un parámetro de ajuste también asociado con la relación entre el módulo elástico y la densidad aparente, y  $\hat{\mathbf{H}}$  el “fabric tensor” que se considera normalizado tal que  $\det \hat{\mathbf{H}} = 1$ .

Este tensor de daño no solo incorpora la microdireccionalidad de la estructura ósea a través del “fabric tensor”, sino también la porosidad a

través de  $\rho$ . Ambas variables son independientes y la expresión anterior cumple los requisitos de una variable de daño.

$$\begin{cases} D = 0 & \text{para } \rho = \hat{\rho} \text{ y } \hat{H} = 1 \\ D = 1 & \text{para } \rho = 0 \text{ independiente de } \hat{H} \end{cases} \quad (2.5.5)$$

Por comodidad se utiliza una variable intermedia, el tensor  $\mathbf{H}$ , directamente relacionado con el de daño  $\mathbf{D}$ .

Sustituyendo en la expresión de la tensión efectiva (2.5.2) queda inmediatamente

$$\hat{\sigma} = \mathbf{H}^{-1} \sigma \mathbf{H}^{-1} \quad (2.5.6)$$

dando lugar a un tensor de comportamiento cuyas direcciones de ortotropía coinciden con los ejes principales del tensor de daño  $\mathbf{D}$ . Con ello se puede calcular el tensor de comportamiento a partir de las direcciones y valores principales del tensor de daño. En ejes principales del tensor de daño  $\mathbf{D}$  se tiene

$$\mathbf{H}_{IIII} = \begin{pmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & H_{III} \end{pmatrix} \quad (2.5.7)$$

y en estos ejes se calculan los módulos elásticos principales del material , los coeficientes de Poisson y el módulo de rigidez como (Cordebois y Sideroff[107]):

$$\frac{1}{E_I} = \frac{1}{\hat{E}} \frac{1}{H_I^4} \quad (2.5.8)$$

$$-\frac{\nu_{III}}{E_{II}} = \frac{\nu_{III}}{E_I} = -\frac{\hat{\nu}}{\hat{E}} \frac{1}{H_I^2 H_{II}^2} \quad (2.5.9)$$

$$\frac{1}{2G_{I II}} = \frac{1+\hat{\nu}}{\hat{E}} \frac{1}{H_I^2 H_{II}^2} \quad (2.5.10)$$

Y análogamente para las otras dos direcciones.  $\hat{E}, \hat{\nu}$  es el módulo elástico y el coeficiente de Poisson, isotropos del material virgen o con daño nulo, que utilizando los datos experimentales de Jacob[28] se expresan como:

$$\hat{E} = B(\hat{\rho})\hat{\rho}^{\beta(\hat{\rho})} = 1763\hat{\rho}^{3.2} \quad (2.5.11)$$

$$\hat{\nu} = 0.3 \quad (2.5.12)$$

Es interesante para el trabajo mostrar el tensor de flexibilidad (inversa del tensor de comportamiento) para un material dañado en función del tensor de flexibilidad isotropo de un material virgen y del tensor de daño  $\mathbf{D}$  o del tensor intermedio  $\mathbf{H}$ .

$$\mathbf{C}^{-1} = \mathbf{H}^{-2}\hat{\mathbf{C}}^{-1}\mathbf{H}^{-2} = (\mathbf{1} - \mathbf{D})^{-1}\hat{\mathbf{C}}^{-1}(\mathbf{1} - \mathbf{D})^{-1} \quad (2.5.13)$$

El ajuste del parámetro  $A$  que se ha incorporado en el modelo, se obtiene particularizando para el caso isotropo, y siendo consecuentes con la definición de Doblaré[3] se obtiene:

$$A(\rho) = \frac{B(\rho)}{\hat{B}}\hat{\rho}^{\beta(\rho)-\hat{\beta}} \quad (2.5.14)$$

Se define el tensor como[3]

$$\mathbf{R} = \mathbf{H}^2 \quad (2.5.15)$$

con lo que la tensión efectiva queda:

$$\hat{\boldsymbol{\sigma}} = \mathbf{R}^{-1/2}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{R}^{-1/2} = \mathbf{H}^{-1}\boldsymbol{\sigma}\mathbf{H}^{-1} \quad (2.5.16)$$

Se define la variable de daño (o reparación) como el tensor  $\mathbf{D}(\mathbf{R})$ ; el siguiente paso se refiere a la definición del estímulo que se corresponderá con la variable termodinámica asociada al daño  $\mathbf{D}$  para el caso de reabsorción y la variable asociada a la reparación  $\mathbf{R}$  para el caso de formación ósea, o para la variable interna  $\mathbf{H}$  que caracteriza a ambas.

Para establecer este estímulo es necesario también definir la variable mecánica independiente del proceso (deformación o tensión). Siguiendo lo planteado en[3], en el caso de formación ósea la variable que rige el proceso es la tensión. Por el contrario, para el caso de reabsorción se utilizará la deformación como variable básica independiente.

Debido a que el modelo visto anteriormente es un modelo que describe el proceso de remodelación ósea interna y solo ha sido aplicado a estudios de huesos largos principalmente tales como el fémur, no puede resolver procesos más complejos tales como la **DO** en la que además de otros tejidos hay una mayor velocidad de regeneración y remodelación de tejido óseo en el tiempo. Esto no permite aplicar dicho modelo al estudio de la **DO**, sin antes modificarlo para convertirlo en un modelo mecanobiológico, que presente la mecánica y la biología en un solo modelo constitutivo.

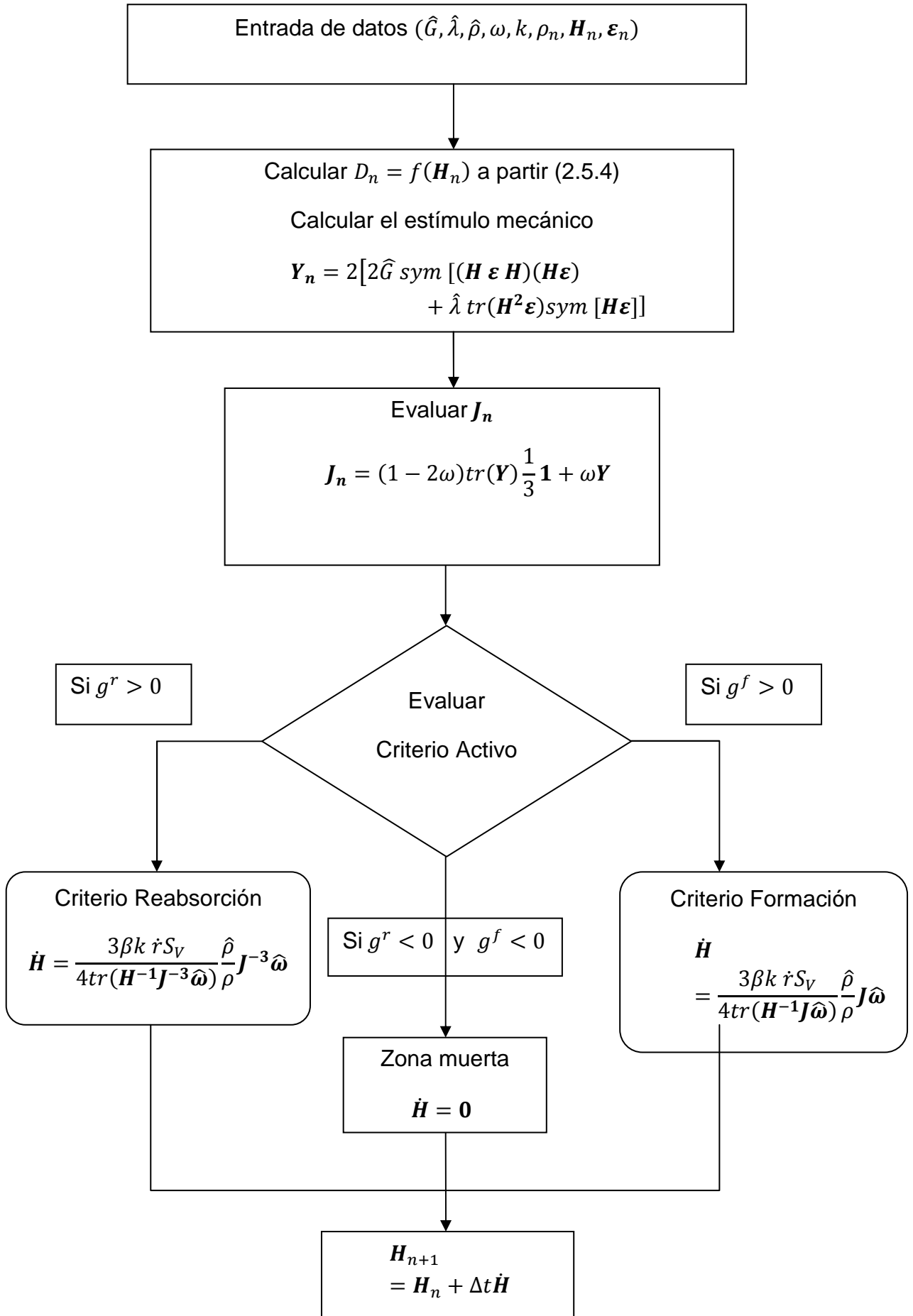
### **2.5.2 Implementación numérica del modelo de daño-reparo.**

Como se mencionó anteriormente el modelo basado en la teoría de daño-reparo por sí mismo no puede resolver este proceso biológico **DO**, por lo que se propone un nuevo modelo constitutivo que permita aplicar el modelo de daño al proceso **DO** durante todo el proceso teniendo en cuenta variables biológicas como la diferenciación de los tejidos y el estímulo biofísico de manera que se pueda aplicar el modelo de daño y obtener un modelo constitutivo mecanobiológico que sea capaz de simular todo el proceso de **DO**.

En el *anexo 1* se muestra en detalle todo el desarrollo matemático necesario para la implementación numérica del modelo daño-reparo, para poder

codificar una subrutina en Fortran (UMAT)[120-123], requerida para evaluar el modelo constitutivo. (Ver *anexo 2*).

### **2.5.3 Algoritmo para el modelo de daño-reparo**





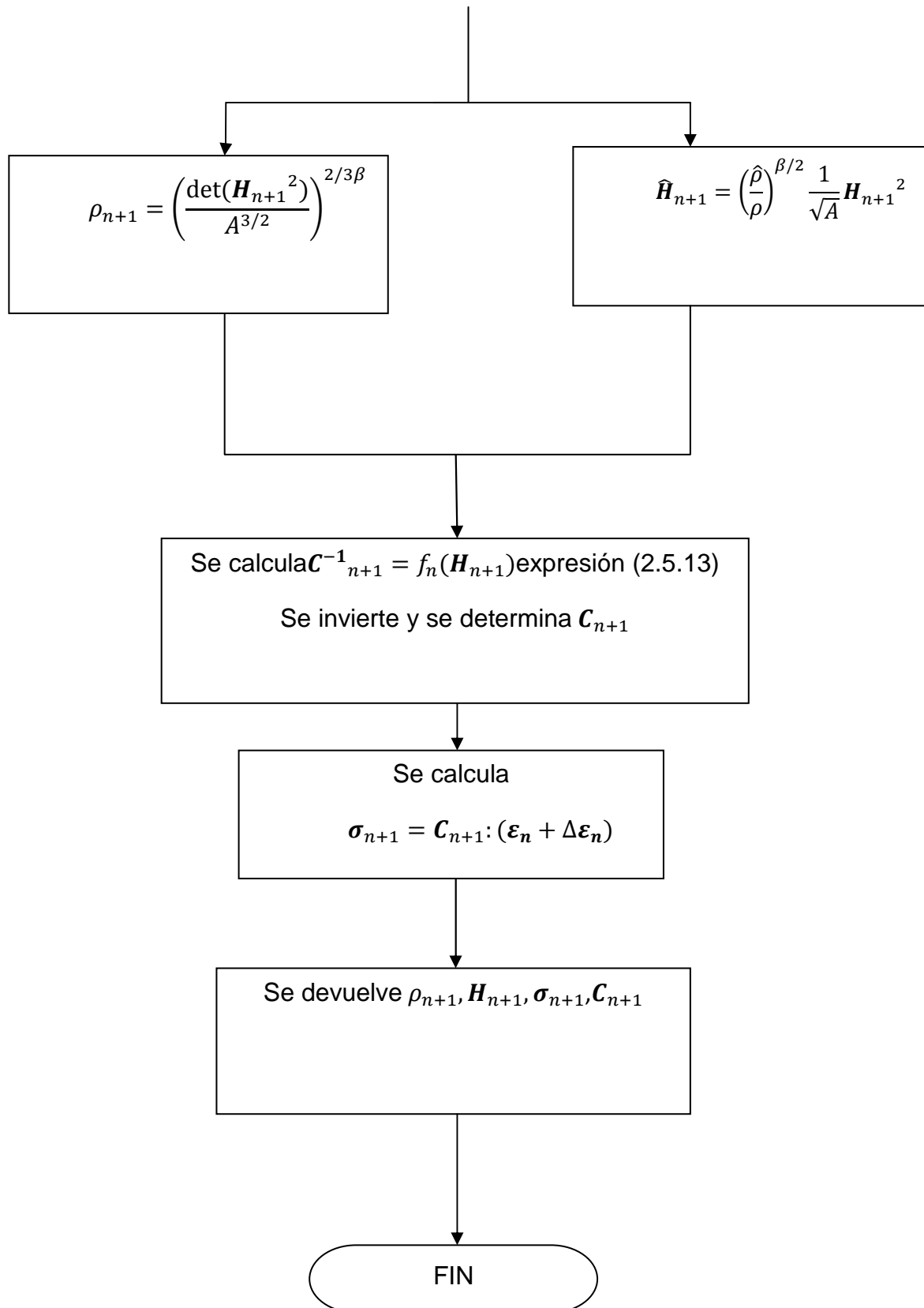


Figura 3.5 Diagrama de implementación de modelo de daño-reparo.

## **2.6 Implementando un nuevo modelo mecanobiológico**

Las principales suposiciones y limitaciones asociadas al modelo propuesto se explican a continuación.

En la presente formulación se asume que el desarrollo del callo ocurre mediante una combinación de las células progenitoras que se encuentran en cualquier parte dentro del callo donde se necesiten.

La diferenciación celular es asumida como una función del estímulo mecánico y un tiempo de maduración necesario para que esta célula termine de formar cada tipo de tejido. Con el objetivo de estudiar la influencia del estímulo mecánico en el desarrollo del callo óseo este es afectado por elevados valores de carga que provocan un daño celular, según los experimentos en[6].

Se decide utilizar como estímulo mecánico la 2da invariante de la parte desviadora del tensor deformación, la cual no es nueva como concepto, Muchos autores[4, 63, 64, 124-126] asumen que la componente desviadora de deformación es el mayor determinante del tipo de tejido.

El concepto de tiempo de maduración es un aspecto estudiado en investigaciones precedentes y en esta formulación que se desarrolla se toman en cuenta los propuestos[43, 66]. Los tiempos de maduración han sido observados en estudios de cultivos de células[43].

La relación entre estímulo local y la diferenciación celular usada en este modelo es de tipo fenomenológico. El mecanismo preciso por el cual un estímulo mecánico es convertido para dar la respuesta a la diferenciación celular es ignorado. Sin embargo la producción de tales factores bioquímicos

no está controladas solamente por el estímulo mecánico, también existen otros factores[126].

### 2.6.1 Modelo Físico- Numérico.

#### 2.6.2 Diferenciación celular.

El valor del tensor de deformación en las diferentes regiones del callo es el factor principal que determina la diferenciación de las células[71, 125, 127] (*''mesenchymal cells''*) y, consecuentemente, el proceso de la formación de tejido. Se usa la 2da invariante de la parte desviadora del tensor deformación como el estímulo mecánico que controla el proceso de diferenciación. Este estímulo es una función de localización  $x, y, z$  y del tiempo  $t$ :

$$\Psi(x, y, z, t) = J_2 \quad (2.6.1)$$

La ecuación (2.6.1) depende, además de la carga externa y la configuración geométrica.

Las células pueden diferenciarse dentro del siguiente fenotipo de células y sintetizar un nuevo tipo de tejido basado en los valores  $\Psi$ .[43]

$$\text{Si } \left\{ \begin{array}{l} 0 < \Psi \leq 0.006 \text{ } \textit{tejido granulado} \\ 0.006 < \Psi \leq 0.008 \text{ } \textit{tejido óseo laminar} \\ 0.008 < \Psi \leq 0.03 \text{ } \textit{tejido óseo reticular} \\ 0.03 < \Psi \leq 0.06 \text{ } \textit{osificación endocondral} \\ 0.06 < \Psi \leq 0.1 \text{ } \textit{cartílago calcificado} \\ 0.1 < \Psi \leq 0.35 \text{ } \textit{cartílago} \\ 0.35 < \Psi \leq 0.6 \text{ } \textit{tejido fibroso} \\ 0.6 < \Psi \leq 1.0 \text{ } \textit{ocurre daño} \\ 1.0 < \Psi \text{ } \textit{muerte} \end{array} \right. \quad (2.6.2)$$

Como las células se diferencian y sintetizan en una nueva matriz, las propiedades mecánicas del callo cambiarán en el tiempo  $t$ . El cambio temporal en el módulo de Young  $E_i$  para el fenotipo de tejido tipo  $i$  (donde  $i$

puede ser tejido fibroso, cartílago, cartílago calcificado, tejido granulado) el cual se describe utilizando la siguiente ecuación:

$$\dot{E}_t = E + \Delta t K_i e^{\gamma_i t} \quad (2.6.3)$$

donde  $t$  es el tiempo de la osteotomía y  $K_i$  y  $\gamma_i$  son dos parámetros que regulan la forma de la curva exponencial [45], y  $E$  se obtiene por una regla mixta[43], como se explicará más adelante.

Para la ecuación (2.6.3) no se diferencian las propiedades de los coeficientes de la tabla 2.4 entre cartílago y cartílago calcificado y tejido granulado.

Tabla 2.4. Valores de  $K_i$  y  $\gamma_i$  para evaluar el modulo de Young de los tejidos.

Material	$K_i$ [MPa]	$\gamma_i$ [iteration <sup>-1</sup> ]
<b>Cartílago</b>	0.198	0.011
<b>Tejido fibroso</b>	0.2	0.0063
<b>Cartílago calcificado</b>	0.198	0.011
<b>Tejido granulado</b>	0.198	0.011

Tabla 2.5 Composición utilizada para diferentes tipos de tejidos maduros[43].

% Volumen	Tejido granulación	Tejido óseo	Cartílago	Cartílago calcificado	Tejido fibroso
<b>Colágeno I</b>	0.00	0.2848	0.00	0.00	0.1861
<b>Colágeno II</b>	0.00	0.00	0.135	0.135	0.00
<b>Colágeno III</b>	0.018	0.00	0.00	0.00	0.00
<b>Grupo sustancia</b>	0.082	0.0352	0.079	0.079	0.07885
<b>Mineral</b>	0.00	0.43	0.00	0.015	0.00
<b>Agua</b>	0.9	0.25	0.736	0.721	0.736

Las propiedades iniciales del material para los diferentes tejidos, excepto para el hueso, son calculadas empleando una regla mixta, similar a la de otros autores[43, 63]. Tabla 2.5. El módulo de elasticidad  $E$  y el coeficiente de Poisson  $\nu$  son determinados desde la proporción de los componentes  $p_i$  (el subíndice  $i$  denota el componente específico)[63].

$$\begin{cases} E(MPa) = 20000p_{mi} + 430p_{cl} + 200p_{cII} + 100p_{cIII} + 0.7p_{gs} \\ \nu = 0.33p_{mi} + 0.48p_{coll} + 0.49p_{gs} \end{cases} \quad (2.6.4)$$

Durante la consolidación de una fractura dos tipos de hueso pueden ser distinguidos: hueso inmaduro y hueso maduro. El hueso inmaduro se forma en la reparación del tejido inicial. Cuando la fractura es más estable, la remodelación reemplaza el hueso inmaduro por el hueso maduro. El desarrollo del volumen de la matriz ósea es diferente entre el hueso inmaduro y el maduro, Turner[128] mostró que la formación del hueso inmaduro no está directamente relacionada con el estímulo mecánico, contrariamente a lo que sucede con el hueso maduro.

Para las propiedades iniciales del tejido óseo (hueso maduro y hueso inmaduro) las propiedades del material (hueso inmaduro) son determinadas inicialmente con un valor que se corresponde al propuesto por otros autores[66], en función de la densidad aparente  $\rho_0 = 0.75$ , para lo cual se utilizan las expresiones (Jacob [28]):

$$\begin{cases} E = 2014\rho^{2.5}, \quad \nu = 0.2 & \text{if } \rho \leq 1.2 \text{ g/cc} \\ E = 1763\rho^{3.2}, \quad \nu = 0.32 & \text{if } \rho \geq 1.2 \text{ g/cc} \end{cases} \quad (2.6.5)$$

El comportamiento de sus propiedades expresa diferentes grados de anisotropía; ver epígrafe anterior, donde ( $w = 0$ ) y representa un comportamiento isotrópico, y ( $w = 1$ ) es el mayor grado de anisotropía.

$$\begin{cases} \text{Tejido óseo reticular } \rho_0 = 0.75, w = 0 \\ \text{osificación endocondral } \rho_0 = 0.75, w = 0.5 \\ \text{Tejido óseo laminar } \rho_0 = 0.75, w = 1.0 \end{cases} \quad (2.6.6)$$

### 2.6.3 Tejido Dañado

El tejido puede ser dañado dependiendo del valor del estímulo mecánico. La evolución del parámetro de daño [117] es aplicada a los tejidos, excepto para el hueso y el cartílago, los que no serán afectados por esta relación. Se asume un umbral de estímulo para el daño como  $\Psi_{daño}$ . Cuando el estímulo mecánico excede este umbral  $f(\Psi) = \Psi - \Psi_{daño} > 0$ , ocurre un daño constante (en todos los casos  $d = 0.9$ ); consecuentemente, el módulo elástico en granulación y tejido fibroso es reducido de acuerdo al nivel de daño como:

$$E_{nuevo} = E(1 - d) \quad (2.6.7)$$

En función del estímulo mecánico se aplica para los tejidos la muerte celular, en los casos, como se observa en la ecuación (2.6.2), en que el valor supere el nominal de 1; como se supone que el tejido muera y tenga que ser generado de nuevo esto implica una demora por parte del tejido, el cual tiene que empezar de nuevo desde el inicio: ser sustituido por las células (*mesenchymal cells*) y que estas se diferencien, por tanto vamos a afectar el módulo de elasticidad el cual será igual en magnitud a 1.0 MPa.

### 2.6.4 Ley de remodelación ósea para el tejido óseo formado.

El modelo de remodelación ósea anisotrópico basado en la teoría del daño-reparo, será el utilizado una vez formado cualquier tipo de hueso, cuya ley fundamental del tensor de daño es:

$$\mathbf{D} = \mathbf{1} - \left(\frac{\rho}{\hat{\rho}}\right)^{\beta/2} \sqrt{\mathbf{A}} \hat{\mathbf{H}} = \mathbf{1} - \mathbf{H}^2 \quad (2.6.8)$$

Siendo  $\rho$  la densidad aparente,  $\hat{\rho}$  la densidad máxima del hueso cortical con porosidad nula,  $\mathbf{1}$  el tensor identidad de segundo orden,  $\beta$  el parámetro experimental el cual relaciona el módulo elástico y la densidad aparente,  $A$  un parámetro de ajuste que es obtenido particularizando el modelo de anisotropía general para el caso isotrópico y  $\hat{H}$  el "fabric tensor".

## 2.7 Ensayo de los diversos modelos de remodelación en presencia de los criterios biológicos propuestos

En el *anexo 2* se puede ver en detalle la subrutina UMAT del modelo constitutivo implementado sobre el modelo de daño-reparo. En el modelo constitutivo implementado se utilizó cada modelo de remodelación ósea propuesto por otros autores, de los cuales se disponía, como se mencionaron anteriormente para ver el comportamiento general del modelo constitutivo propuesto en presencia de los mismos.

Se realizan varios ensayos de la probeta y se estudia la influencia de los diferentes modelos (a), (b), (c) en el modelo constitutivo mecanobiológico, analizando la variable principal de respuesta del modelo (% densidad ósea).figura 2.12

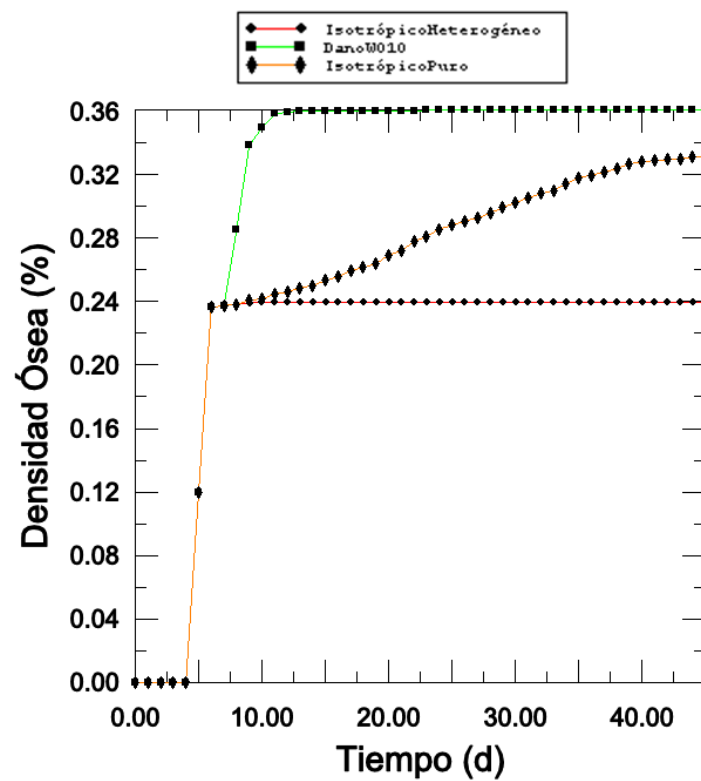


Figura 2.12 Porcentaje de densidad ósea obtenido con los diferentes modelos (a), (b), (c) en el tiempo.

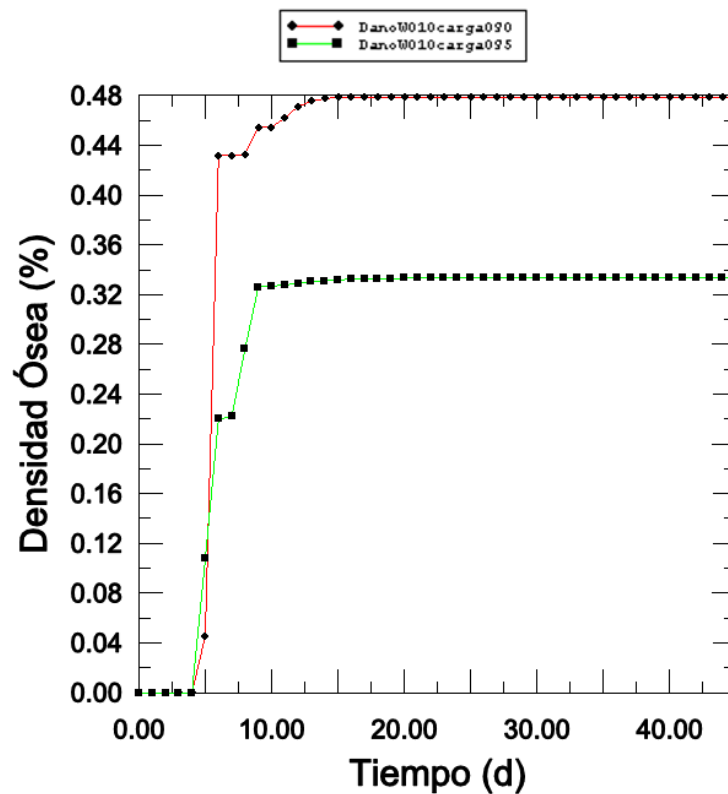


Figura 2.13 Porcentaje de densidad ósea obtenido para el modelo (b) con diferentes valores de carga.



Como se puede ver en la figura 2.12 se tienen los porcentos de densidad ósea y el comportamiento de esta para una misma carga aplicada a los 3 modelos constitutivos mecanobiológicos estudiados; el modelo *(b)* presenta el mayor porciento de densidad alcanzado con respecto a los otros modelo, en la figura 2.13 se observa el comportamiento del modelo *(b)* para dos diferentes cargas aplicadas. Se decide seleccionar el modelo constitutivo *(b)* para estudiar la **DO**.

## **2.8 Ensayo de una mandíbula humana durante el proceso de DO.**

Se plantean las bases metodológicas para la simulación virtual de un ensayo del proceso **DO** en una mandíbula humana, y se aplica como modelo constitutivo óseo el modelo *(b)* para el estudio de todo el proceso de la **DO**.

Se describe todo el proceso de adquisición, procesamiento, definición de condiciones de contorno y resultados del cuerpo que compone el modelo. Se cuenta con varios resultados experimentales, que se han escogido con fines de mostrar el proceso de modelación[6].

### **2.8.1 Descripción física del modelo**

Utilizando como geometría física un cráneo completo de un adulto, a partir de una tomografía axial computarizada (*TAC*) de un corte, se tomó un total de 41 imágenes transversales en formato DICOM<sup>2</sup>, y se realizaron cortes a una distancia promedio mayor de 3mm, para proceder a la reconstrucción del mismo. Ver figura 2.14.

Para el proceso inicial de los datos en bruto se usó un programa de código abierto llamado *Slicer*[129], desarrollado específicamente para visualización médica y análisis de imágenes. Este programa contiene avanzados

---

<sup>2</sup> Imágenes Digitales y COmunicación en Medicina

algoritmos para evaluar datos médicos, mediante segmentación y cuantificación. Las imágenes del TAC fueron procesadas después de segmentar e ir eliminando ruido; además se procedió a la identificación de los bordes para cada imagen de estudio y, terminado este proceso, se generó un fichero en formato *VTK*. El fichero fue posteriormente procesado mediante el programa *Rhinoceros 4.0*, el cual fue utilizado por presentar un gran potencial para generar superficies complejas a partir de las curvas de contorno *NURB* ‘‘Non Uniform Rational BSplines’’, que delimitan la morfología del modelo virtual. Este programa permite, además, la exportación de esta geometría en formatos *IGES*, *SAT* y *CAD*, facilitando su posterior utilización en programas de elementos finitos.

Aunque se debe señalar que el tratamiento geométrico no es el tema principal del presente trabajo, esta geometría fue tomada como un modelo de prueba, para que en trabajos posteriores pueda ser ajustada a pacientes reales, utilizando la metodología descrita.



a)

b)

Figura. 2.14 a) Mandíbula de adulto para realizar el TAC b) Mandíbula del adulto dentro del tomógrafo.

### 2.8.2 Modelación de la geometría

Se ha adoptado la modelación tridimensional de la mandíbula (3D). Para este estudio se aísla la mandíbula, separando mediante una aproximación, las distintas zonas de tejido óseo: hueso esponjoso y hueso cortical. Se procedió a la reconstrucción, mediante una aproximación de lo que serían las distintas zonas del tejido óseo trabecular y cortical (figura 2.15).

a) **Mandíbula:** La generación de los volúmenes se realizó teniendo en cuenta las interfaces hueso cortical/hueso esponjoso, separando los dos tejidos para la mandíbula estudiada, la cual se trabajará como elemento aislado del resto del cráneo, figura 2.16

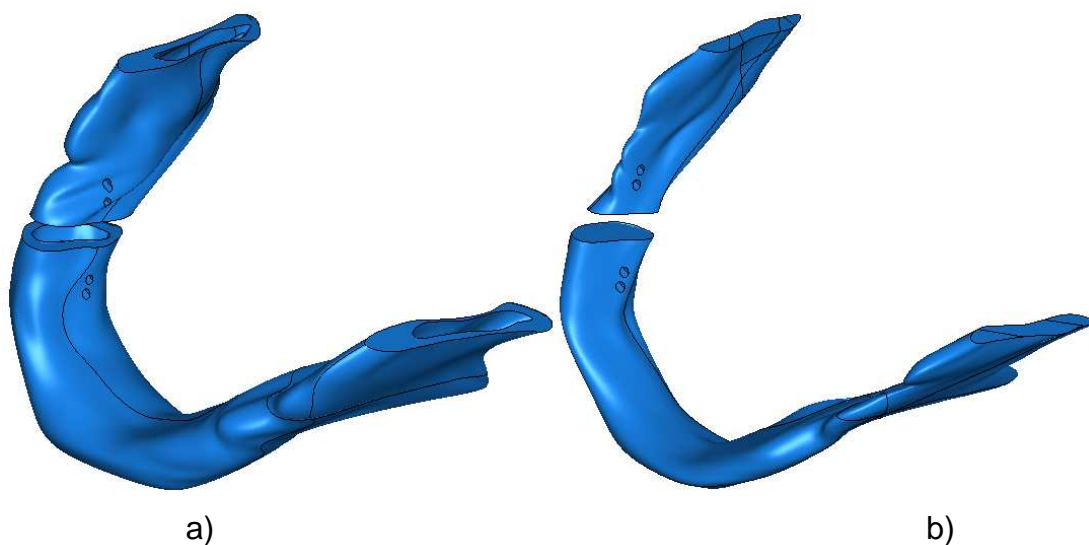


Figura 2.15 Visualización del hueso cortical y esponjoso a) Región de hueso cortical  
b) Región de hueso trabecular.

La anatomía de la mandíbula, figura 2.16, es importada en el software *ABAQUS*[130]. Realizando una operación booleana de sustracción, se elimina la presencia de los distractores, figura 2.18, transportando directamente los desplazamientos que éste provoca sobre la rama mandibular.

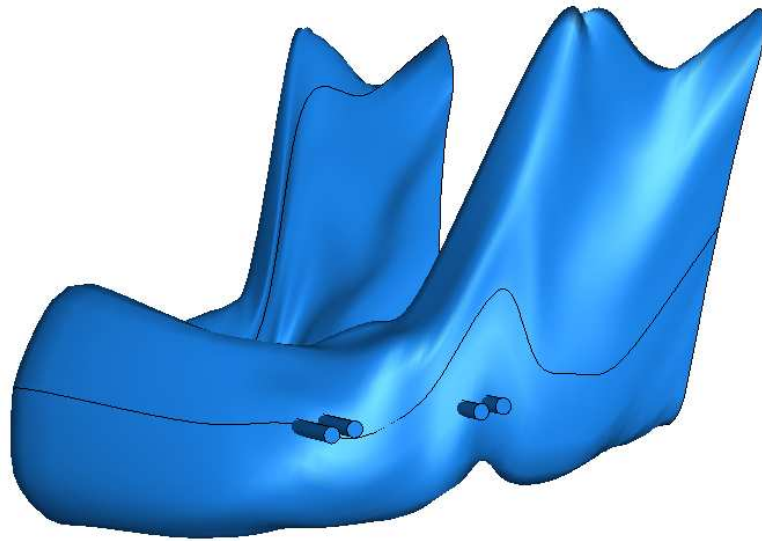


Figura.2.16. Modelo CAD mandíbula-varillas del distractor.

b) **Callo** : Basado en la geometría de la mandíbula con una fractura inicial de 3 mm entre la rama mandibular derecha [5, 46]. figura 2.17 Para lograr este callo se debe particionar la geometría de la mandíbula, permitiendo un mallado óptimo.

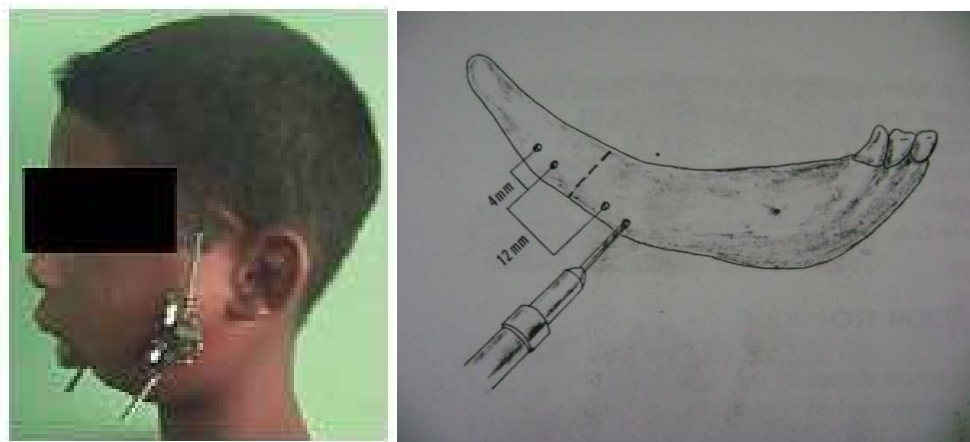


Figura.2.17 Modelo físico para conformar el modelo numérico a) Paciente con distractores puestos b) Distracción realizada por J.G. McCarthy. 1999[5, 46].



*Figura.2.18* Distractor unidireccional de **McCarthy**, para producir avances óseos en una sola dirección[46].

### **2.8.3 Modelación de condiciones de apoyo, frontera o borde**

El modelo *MEF* de la mandíbula es sujeto a las siguientes condiciones de frontera, figura 2.19 Una condición de frontera simulando la unión tempomandibular. El cóndilo es representado por los puntos de referencia en la localización de articulación. Estos puntos son conectados para la rama mandibular a través de restricciones, las cuales no permiten, en estos puntos ningún grado de libertad, limitando todo movimiento, por lo que no se tiene en cuenta ninguna acción sobre la articulación del cóndilo, figura 4.9 (cóndilo rígido). Se fijan los grados de libertad de lo que sería la parte fija del distractor, y en el otro extremo se aplica un desplazamiento, que varía en el tiempo.

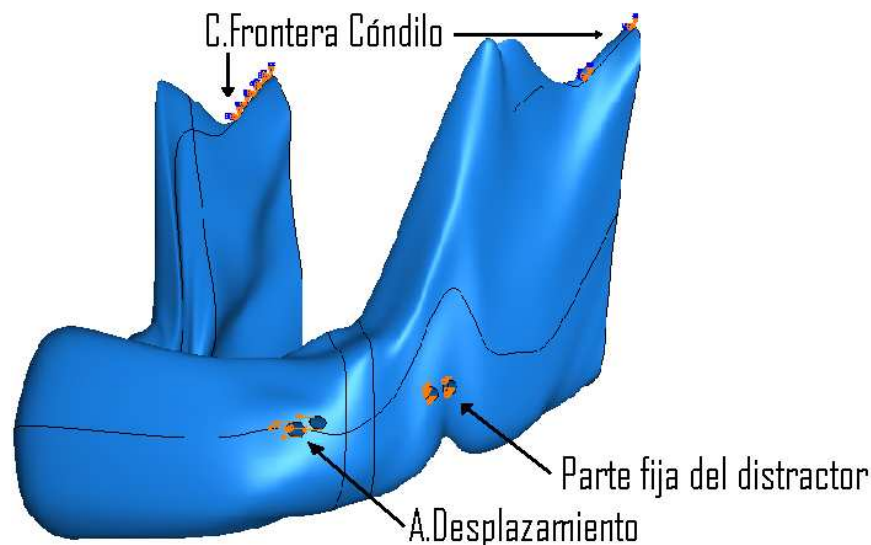


Figura 2.19 Condiciones de frontera y cargas para la mandíbula.

#### 2.8.4 Estudio y selección del tipo de elemento finito a emplear.

Con independencia de los estudios realizados en el modelo antes tratado para la probeta de estudio, se hace necesario para este nuevo modelo seleccionar de los tipos de elementos finitos disponibles en ABAQUS los que mejor se aproximan en la simulación al verdadero comportamiento. Para ello han sido tomadas en consideración las mismas recomendaciones del estudio precedente.

En el estudio realizado tenemos una geometría demasiado compleja incluso para el programa ABAQUS/CAE producto a la forma irregular de la misma; por lo que tenemos que utilizar tipos de elementos tetraédricos, los tipos son: C3D4, C3D10 y C3D10M. Como se ha dicho anteriormente, su forma permite densificar la malla progresivamente sin alterar los rangos permisibles de los ángulos que forman sus lados. Se utilizó el hardware disponible (un CPU Intel Core(TM) 2 Quad Q9550 @2.83 GHz 2.83GHz, 4Gb RAM). En la figura 2.20 tenemos un esquema simplificado para nombrar las zonas en el estudio de la convergencia.

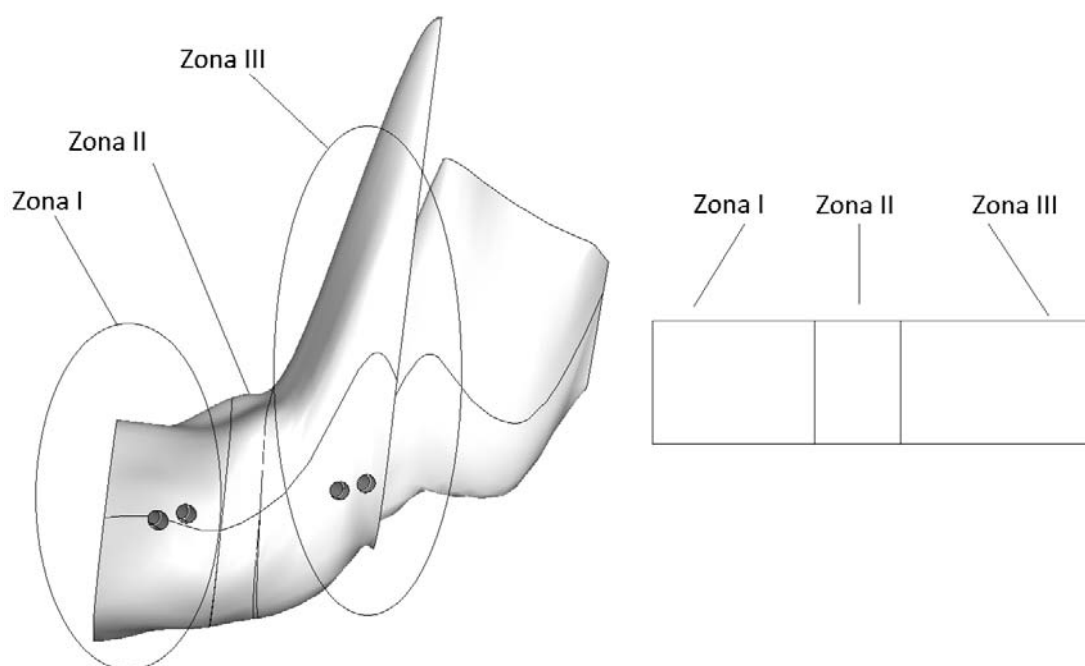


Figura 2.20 Esquema para el estudio de la convergencia.

En la tabla 2.6 se muestran comparativamente los resultados de las variables de respuesta a partir de las soluciones numéricas. Para esto se ha tomado como referencia el valor de tensión máxima obtenida en la Zona II, y los valores de tensión máxima obtenida utilizando las diferentes configuraciones de elementos.

Tabla 2.6 Resultados de la simulación virtual con diferentes tipos de elementos.

Configuración		Elemento	Tensión (MPa)	Desplazamiento (mm)	Dif.relativa (%)	Tiempo (h:m)
<b>A</b>	Zona I	C3D4	166.425	6.0	0.009	00:12
	Zona II	C3D4				
	Zona III	C3D4				
<b>B</b>	Zona I	C3D4	220.965	6.0	0.31	00:56 <sup>*</sup>
	Zona	C3D10				

Capítulo 2: Elaboración de un modelo constitutivo mecanobiológico y su implementación numérica en el MEF

	II					
	Zona III	C3D4				
<b>C</b>	Zona I	C3D10	147.161	6.0	0.12	00:40 <sup>*</sup>
	Zona II	C3D10				
	Zona III	C3D4				
<b>D</b>	Zona I	C3D10	155.379	6.0	0.07	00:19
	Zona II	C3D4				
	Zona III	C3D4				
<b>E</b>	Zona I	C3D4	198.702	6.0	0.18	01:26 <sup>**</sup>
	Zona II	C3D4				
	Zona III	C3D10				
<b>F</b>	Zona I	C3D10	195.466	6.0	0.16	23:28 <sup>**</sup>
	Zona II	C3D10				
	Zona III	C3D10				
<b>G</b>	Zona I	C3D10M	196.863	6.0	0.170	02:34
	Zona II	C3D10M				
	Zona III	C3D10M				



Capítulo 2: Elaboración de un modelo constitutivo mecanobiológico y su implementación numérica en el MEF

Modelo de Prueba para convergencia	Zona I	C3D10M	167.932	6.0	0.000000	14:08
	Zona II	C3D10M				
	Zona III	C3D10M				
<b>Nota:</b> El valor obtenido del modelo de prueba, fue el mayor mallado posible con el hardware disponible.						
<b>Nota:</b> * <b>Hardware utilizado</b> CPU Core 2 Quad Q800 @2.33 GHz 2.34 GHz, 2Gb RAM.						
<b>Nota</b> **: Disminución del tamaño del elemento a la mitad.						

Se observa en la tabla 2.6 cómo la configuración (A) arroja la mejor aproximación con relación al valor experimental, para un error de 0.009 %. Para el mallado de la mandíbula en zonas alejadas de la zona I, II y III, se emplean elementos C3D4, pues brindan una mejor aproximación comparados con el resto; además su forma permite densificar la malla progresivamente sin alterar los rangos permisibles de los ángulos que forman sus lados.

En la modelación se utilizará la configuración (A) donde existe una diferencia con relación al valor de prueba de 0.009 %, y además una disminución considerable en el tiempo de cómputo.

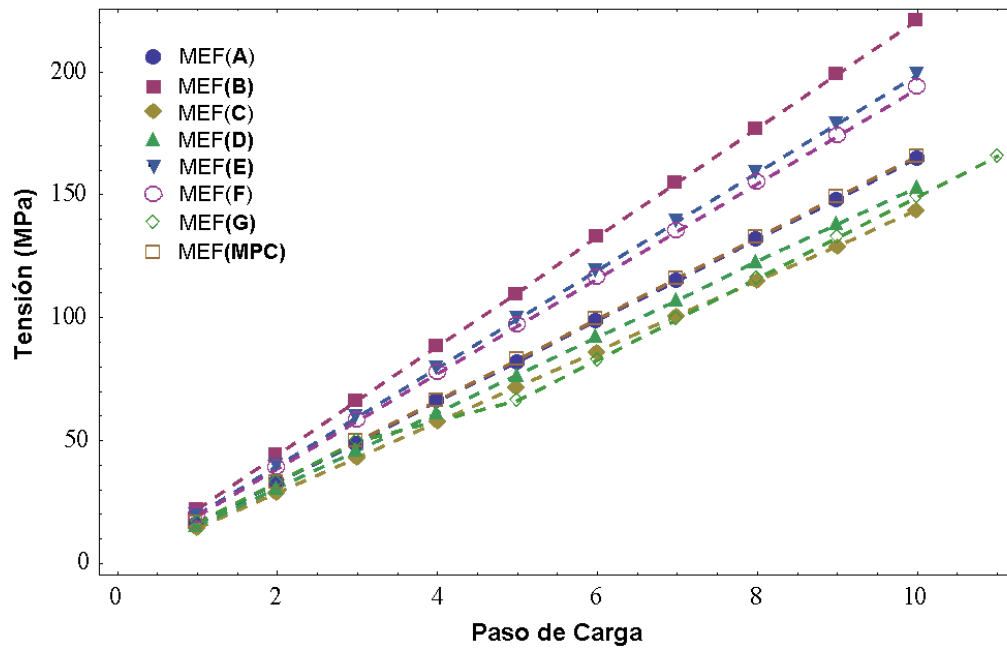


Figura 2.21 Comportamiento de la Tensión.

### 2.8.5 Estudio y selección de la densidad de malla

Previamente se había llegado a la conclusión de que se utilizaría el mallado con elementos C3D4 en las zonas de la mandíbula estudiada, por tanto, en este caso se tratarán los aspectos fundamentales sin detallar la metodología que ya ha sido abordada.

En la figura 2.22 se observa el modelo discretizado de la mandíbula, incrementando la densidad de malla hacia la zonas I, II y III que presentan las mayores concentraciones de tensiones. En zonas alejadas, se puede observar un mallado menos refinado, para así evitar un elevado costo computacional.

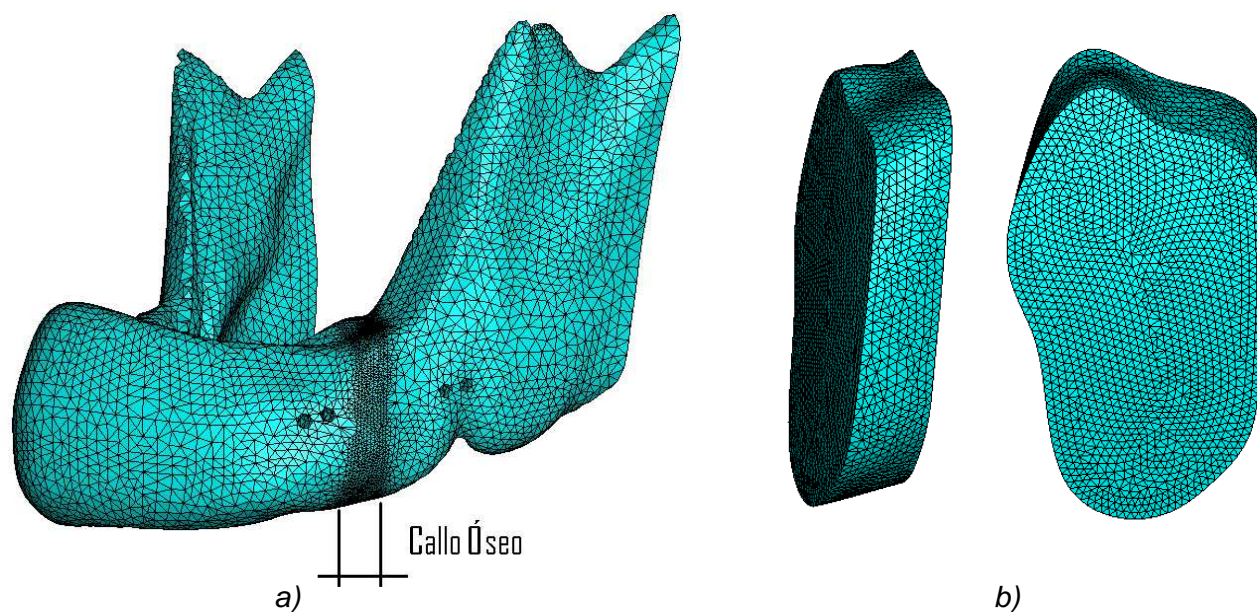


Figura 2.22 a) Mallado de la mandíbula con un refinado en la zona del callo óseo b) Detalle del callo ósea mallado.

Para la selección del mallado adecuado se han estudiado 7 configuraciones, recogidas en la tabla 2.7, donde se fue incrementando la densidad progresivamente hasta lograr una adecuada aproximación.

Tabla 2.7 Configuración del modelo para diferentes densidades de malla.

Modelo	Vol	Cant. Elem.	Cant. Nod.
<b>MEF(a)</b>	Zona I	5266	1422
	Zona II	908	319
	Zona III	6277	1858
<b>MEF(b)</b>	Zona I	6715	1778
	Zona II	1329	
	Zona III	8968	2546
<b>MEF(c)</b>	Zona I	9533	2540
	Zona II	3037	906

	Zona III	15550	4169
<b>MEF(d)</b>	Zona I	21154	5231
	Zona II	8916	2363
	Zona III	38541	8065
<b>MEF(e)</b>	Zona I	23143	5689
	Zona II	9980	2613
	Zona III	42688	10428
<b>MEF(f)</b>	Zona I	25218	6192
	Zona II	11428	2965
	Zona III	46564	11349
<b>MEF(g)</b>	Zona I	28870	7013
	Zona II	12725	3272
	Zona III	51675	12582

Se ha realizado un estudio de los errores de pronóstico de cada uno de los modelos teóricos, así como otras medidas de dispersión. En las siguientes figuras se muestra gráficamente el comportamiento de los resultados de cada una de estas medidas de error y desviación.

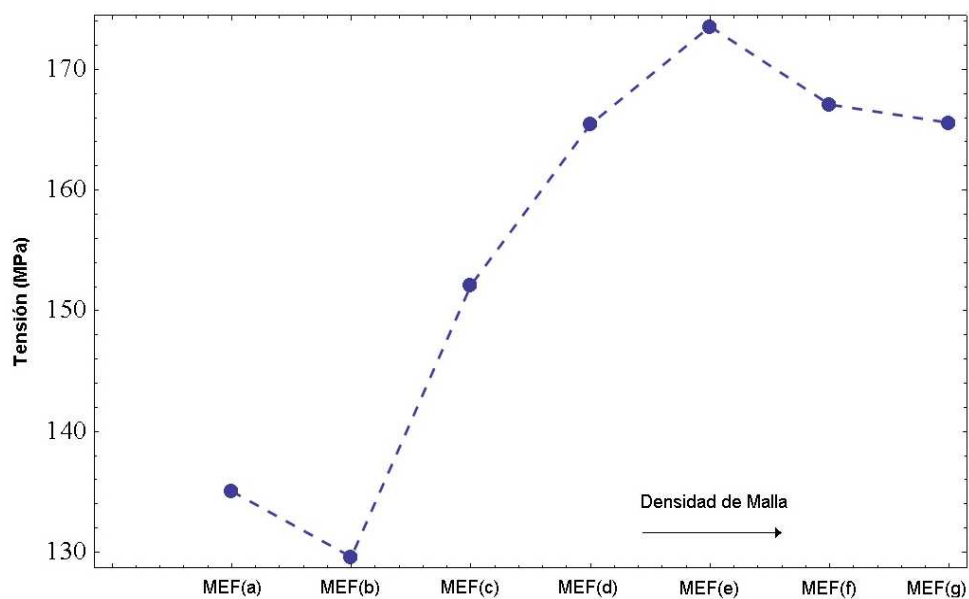


Figura 2.23 Comportamiento de la densidad de malla.

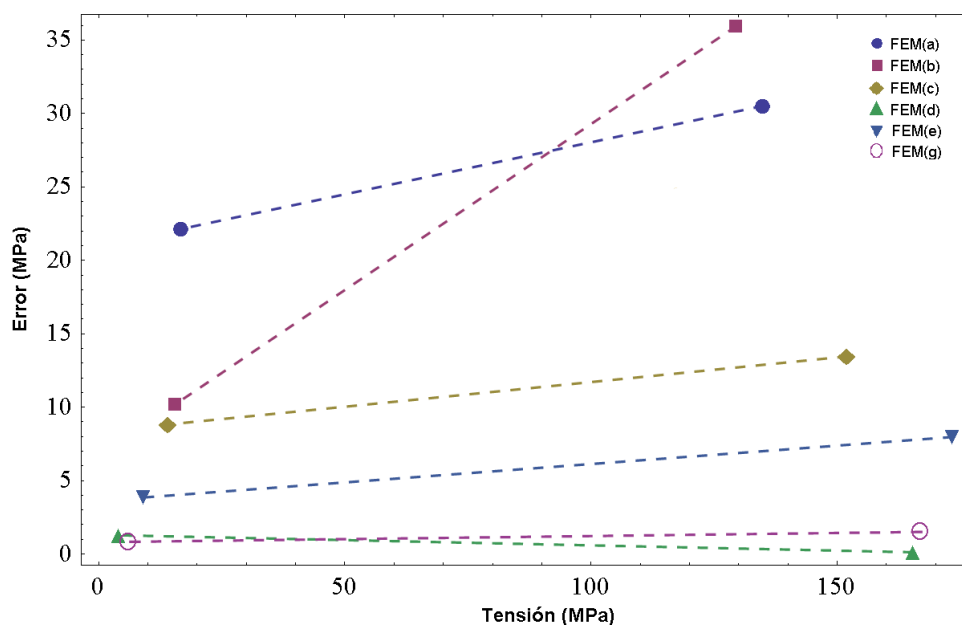


Figura 2.24 Error absoluto.

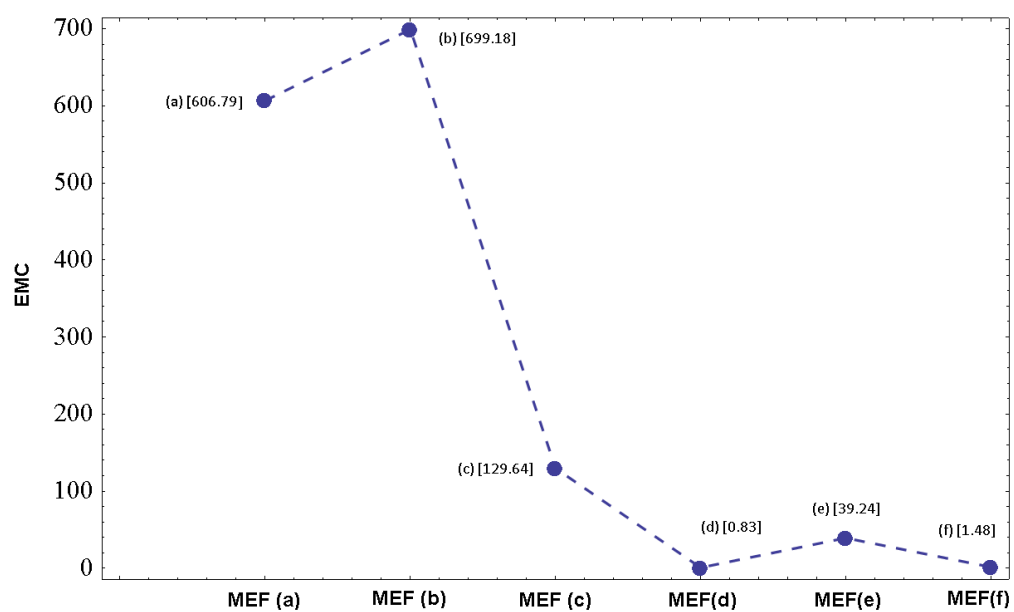


Figura 2.25 Error medio cuadrático.

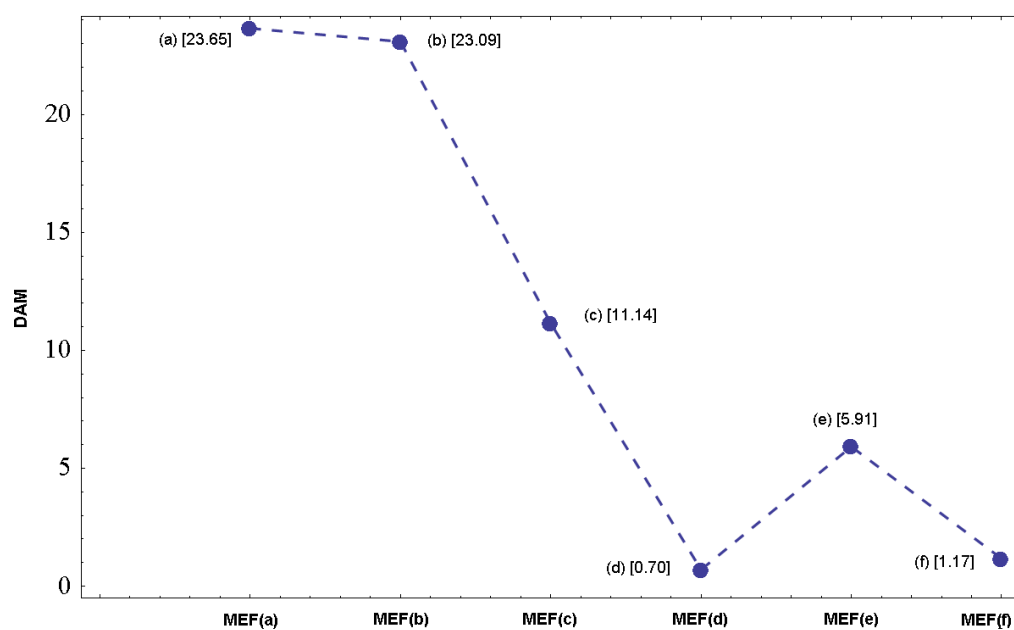


Figura 2.26 Desviación absoluta media.

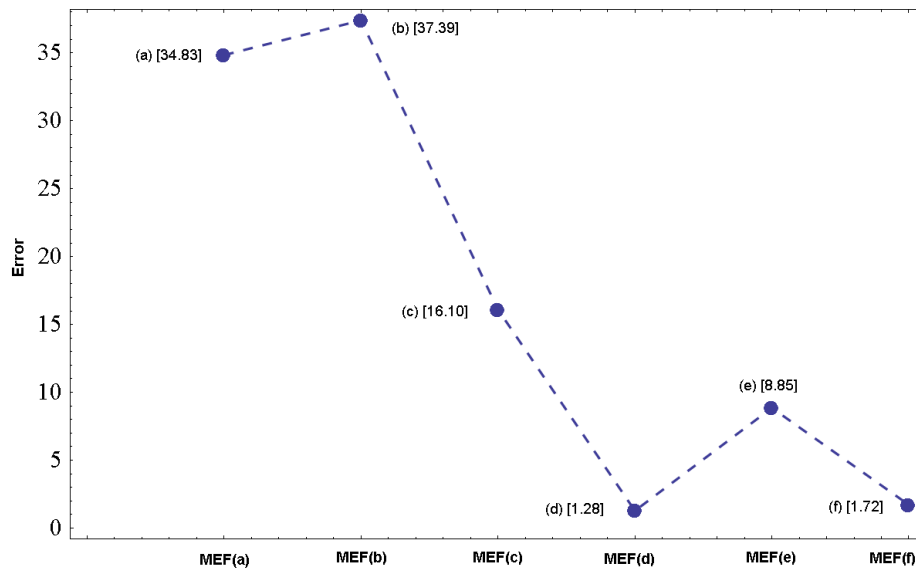


Figura 2.27 Error según norma del espacio euclidiano.

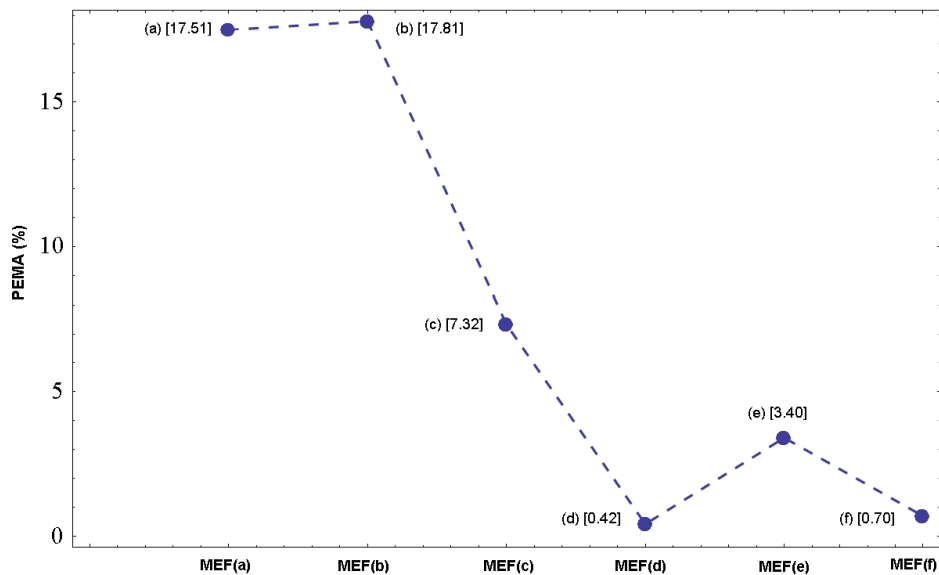


Figura 2.28 Porcentaje del error medio absoluto.

En la modelación se utilizará la configuración (D) que presenta una diferencia con relación al valor de prueba inferior al 1%, y una disminución considerable en el tiempo de cómputo.

## 2.9 Diagrama de la implementación del nuevo modelo mecanobiológico

El modelo propuesto[131] en la sección anterior como se había comentado, (ver el código en *anexo 2*) es resuelto por la implementación del uso de una subrutina dentro de ABAQUS[120, 121, 123, 130]. La ecuación que describe

la diferenciación es implementada dentro de este algoritmo. Un sumario gráfico es mostrado en la figura 2.29, como se detalla a continuación

1. En el tiempo inicial  $t = 0$  todo el callo es asumido como tejido granulado, cuyas propiedades están dadas por la tabla 2.5 se asume también que presenta un comportamiento lineal elástico isotrópico, y se calcula el módulo de elasticidad y coeficiente de Poisson por la ecuación (2.6.4)
2. Para un  $t > 0$  comienza el proceso de distracción del callo con su respectivo protocolo de aplicación.
3. Se calcula el estímulo biofísico utilizando la ecuación (2.6.1) siendo la segunda invariante de la parte desviadora del tensor de deformación expresada como ecuación:

$$J_2 = 1/2[(TrE_d)^2 - TrE_d^2] \quad (2.9.1)$$

4. Tomando como base los rangos para los valores de  $\Psi$  (2.6.2) se predice cada tipo de tejido y el tiempo de maduración para formar cada tipo de tejido figura A3 (ver *anexo 3*), así como los diferentes procesos para diferenciar las “Steam Celular”. Para cada tipo de tejido diferente al tejido óseo sus valores están representados en la tabla 2.5 cuyas propiedades de  $E$  y  $\nu$  son obtenidas por la ecuación (2.6.7).
5. Al estar en presencia de cualquiera de los procesos de formación de hueso, se inicializa con los valores en (2.6.6) usando, para el tejido óseo el modelo de comportamiento anisotrópico basado en el daño-reparo, y la ecuación de remodelación (2.6.8) cuyos valores iniciales de  $\tilde{E}$  y  $\tilde{\nu}$  están expresados por la ecuación (2.6.5), en la que para una



$\rho_0$ , se actualizan todas la variables para este material "fabric tensor"

$\tilde{H}$  así como la matriz de rigidez  $C_{KM}$  mostrada .

$$C_{KM}^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{E} \frac{1}{H_I^4} & \frac{\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_I^2 H_{II}^2} & \frac{\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_{III}^2 H_I^2} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_{II}^2 H_I^2} & \frac{1}{E} \frac{1}{H_{II}^4} & \frac{\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_{II}^2 H_{III}^2} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_{III}^2 H_I^2} & \frac{\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_{II}^2 H_{III}^2} & \frac{1}{E} \frac{1}{H_{III}^4} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1+\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_I^2 H_{II}^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1+\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_{III}^2 H_I^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1+\tilde{\nu}}{E} \frac{1}{H_{II}^2 H_{III}^2} \end{bmatrix} \quad (2.9.2)$$

6. Para los demás tejidos se empleará una ley exponencial cuyos valores se encuentran en la tabla 2.4 y la ecuación (2.6.3) con la cual se actualiza el módulo de elasticidad para cada tipo de tejido en el tiempo; donde  $E$  y  $\nu$  se calculan utilizando la ecuación (2.6.4) con sus respectivas componentes en la tabla 2.5.
7. Se actualizan todas las variables
8. Se actualizan las propiedades de los materiales para volver al próximo paso de distracción.

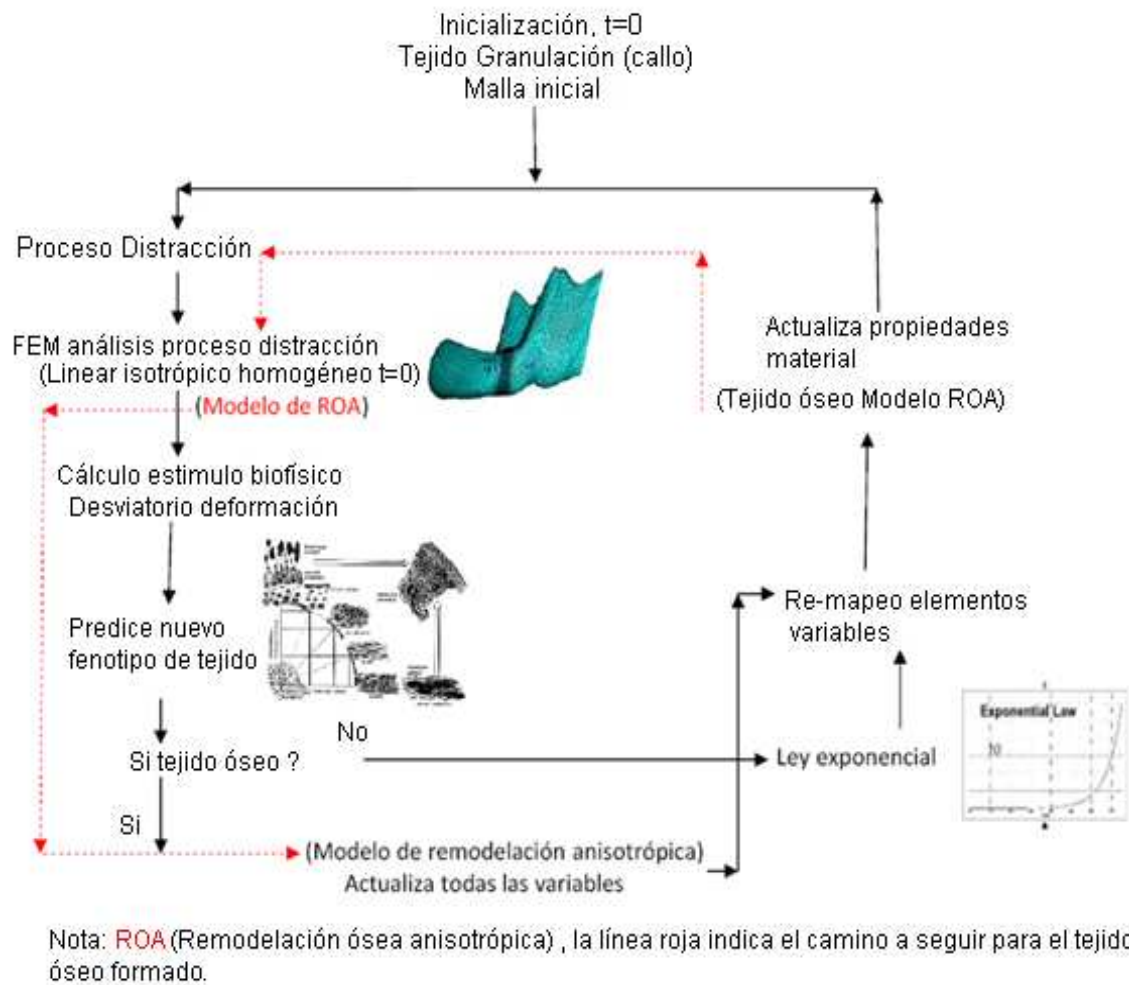


Figura 2.29 Gráfico del algoritmo mecanobiológico para la formación ósea[122, 131] propuesto en el trabajo

## **Conclusiones del capítulo 2.**

Después de ser abordada previamente la modelación constitutiva del comportamiento de materiales y la elaboración de un modelo constitutivo mecanobiológico, y su implementación numérica, utilizando el método de elementos finitos, se puede arribar a las siguientes conclusiones atendiendo a los tópicos:

### **Sobre la discretización del modelo:**

- Se presenta un método para la construcción de un modelo geométrico real *CAD* a partir de imágenes médicas (*TAC*).
- De los elementos finitos disponibles en *ABAQUS* y utilizados para discretizar los volúmenes del modelo, el que mejor describe el comportamiento del ensayo de la probeta es el *C3D4M* con una interpolación cuadrática en toda la mandíbula, aunque se reconoce la adecuada aproximación lograda con los elementos *C3D4* en toda la mandíbula.
- Se ha podido constatar que el tipo de elemento finito empleado, *C3D4*, utilizado para la discretización del modelo, con una interpolación lineal, que reduce la complejidad en el cálculo de la matriz de rigidez y a su vez el costo computacional, explica adecuadamente el comportamiento físico-mecánico del ensayo.

### **Sobre la elaboración del modelo constitutivo**

- Se ha constatado que la consideración del daño mecánico en el modelo constitutivo mecanobiológico, en correspondencia con los

trabajos experimentales consultados en la literatura, constituyen una adecuada aproximación para el estudio del proceso de **DO**.

- Se elaboró un modelo constitutivo mecanobiológico para incorporar los efectos biofísicos y el modelo de remodelación propuesto por Doblaré.
- Se implementó el nuevo modelo constitutivo mecanobiológico en una rutina material (*UMAT*) en el programa comercial de elementos finitos ABAQUS.
- En la simulación virtual del ensayo de la probeta utilizando el modelo constitutivo mecanobiológico se corroboran los planteamientos de Loba y otros autores que afirman la existencia del daño en el tejido y su influencia en el porcentaje del tejido óseo regenerado durante el proceso de **DO**.

### **Sobre la correspondencia ensayo-simulación**

- A partir de los modelos de comportamiento numéricos estudiados para obtener el porcentaje de tejido óseo regenerado, es adecuada la utilización modelo constitutivo daño mecánico, pues se evidencia una buena correspondencia entre los resultados experimentales y numéricos.
- Teniendo en cuenta la adecuada correspondencia, a lo largo del trabajo, entre experimentación y simulación virtual, se puede plantear la validez de la utilización del método de los elementos finitos con fines de estudiar el comportamiento de los tejidos en el proceso **DO**.

### **Capitulo 3. Estudio del comportamiento del modelo constitutivo mecanobiológico y su aplicación**

## **CAPÍTULO 3 ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DEL MODELO CONSTITUTIVO MECANOBIOLÓGICO Y SU APLICACIÓN**

### **3.1 Estudio paramétrico del modelo propuesto**

En este epígrafe se exponen los resultados del estudio paramétrico realizado a cada una de las variables que caracterizan el modelo propuesto.

Para realizar un estudio destinado a conocer el comportamiento del modelo propuesto y el peso de las variables constitutivas en la variable de respuesta, se realizó un diseño de experimento factorial completo.

Los diseños de experimentos factoriales logran una gran eficiencia en el uso de los recursos experimentales disponibles y los resultados son aplicables en un amplio rango de condiciones debido a la combinación de los diversos factores del experimento, lo que propicia ganancia por la reproducción latente que surge del arreglo factorial[132].

Se realizó un diseño experimental  $3 \times 3 \times 3 \times 3$  ( $3^4$ ) (tabla 3.1), para así tener las diversas combinaciones de las variables que más influyen en el porcentaje de densidad ósea regenerado, y evaluar cómo influyen dichas variables en ella. Los factores considerados son: la dimensión del callo óseo, densidad inicial del modelo, tiempo de diferenciación para el tejido óseo y razón de distracción. En cada factor se consideran tres niveles, dos extremos y uno intermedio.

A partir de los resultados que se obtienen de los estudios paramétricos desarrollados, se crean expresiones analíticas que sustituyen la modelación numérica o los métodos experimentales.

Tabla 3.1 Variables y niveles del diseño experimental.

<b>Diseño factorial 3<sup>4</sup></b>	
<b>Factores</b>	<b>Niveles</b>
Tamaño del callo	1 , 2, 3 (mm)
Razón de distracción	0.6 , 1.2, 2.0 (mm/día)
Tiempo (diferenciación)	1, 4 , 7 (días)
Densidad inicial (hueso )	0.9, 1.4, 1.92 (g/cc)

### 3.1.1 Resultados del estudio paramétrico

En el *anexo 5* se resumen las diferentes combinaciones y los resultados de la modelación virtual, con lo que se realizan diversos análisis empleando el paquete informático estadístico Statgraphics. Se estudia a partir del análisis del coeficiente de determinación  $R^2$  y el comportamiento de los errores de pronóstico.

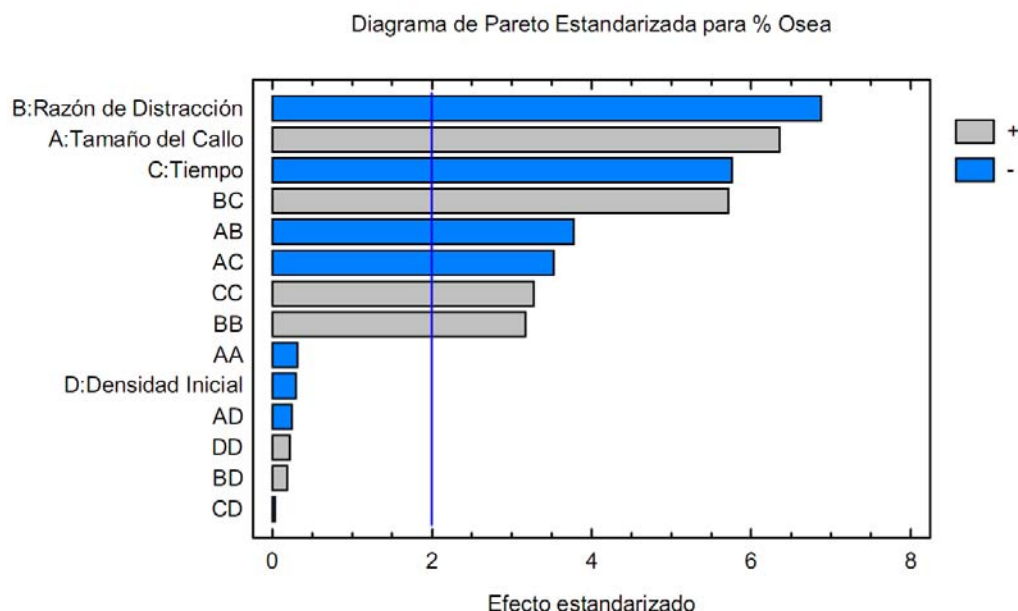


Figura 3.1 Diagrama de Pareto con los efectos principales.

En la *figura 3.1* tenemos los efectos principales estimados para el porcentaje de densidad ósea, en orden descendente. Es notable cómo las variables de

mayor significación son el tiempo de diferenciación, la razón de distracción y el tamaño del callo, aun cuando en este último es relativamente bajo el rango de variación de sus niveles.

Por otra parte la densidad inicial ajustada en el modelo propuesto tiene una influencia poco significativa en el porcentaje de tejido óseo generado, incluso con un rango de variación relativamente amplio.

En la *figura 3.2* tenemos el comportamiento de los factores principales en el modelo.

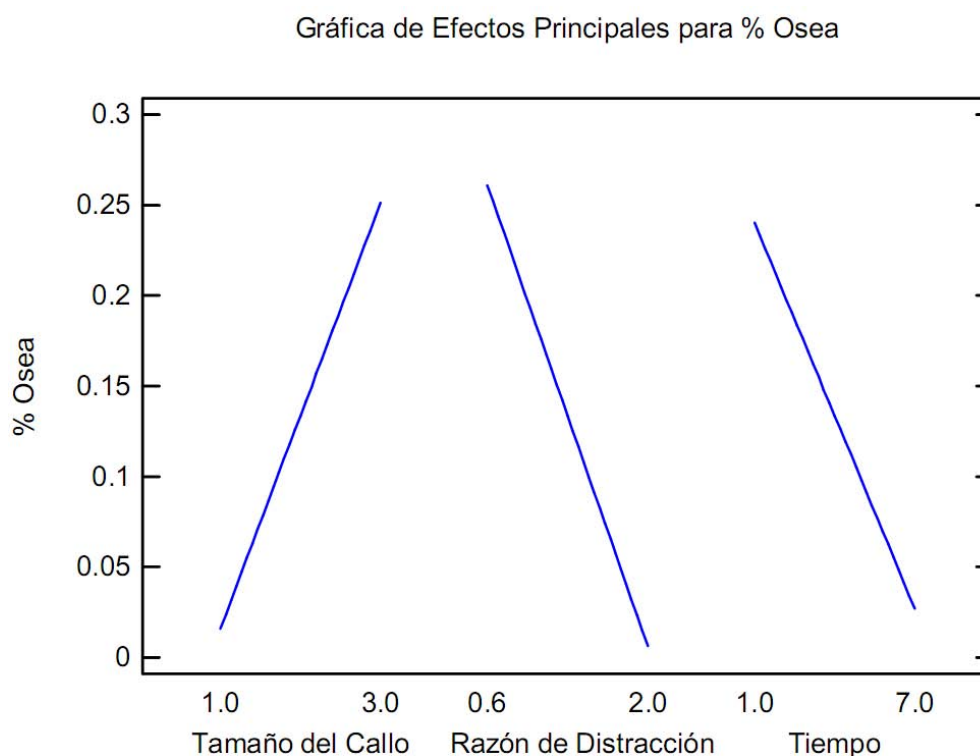


Figura 3.2 Efectos principales para el porcentaje de densidad ósea.

Los efectos de los factores y de las interacciones, graficados en un papel probabilístico normal, se muestran en el siguiente gráfico (figura 3.3):



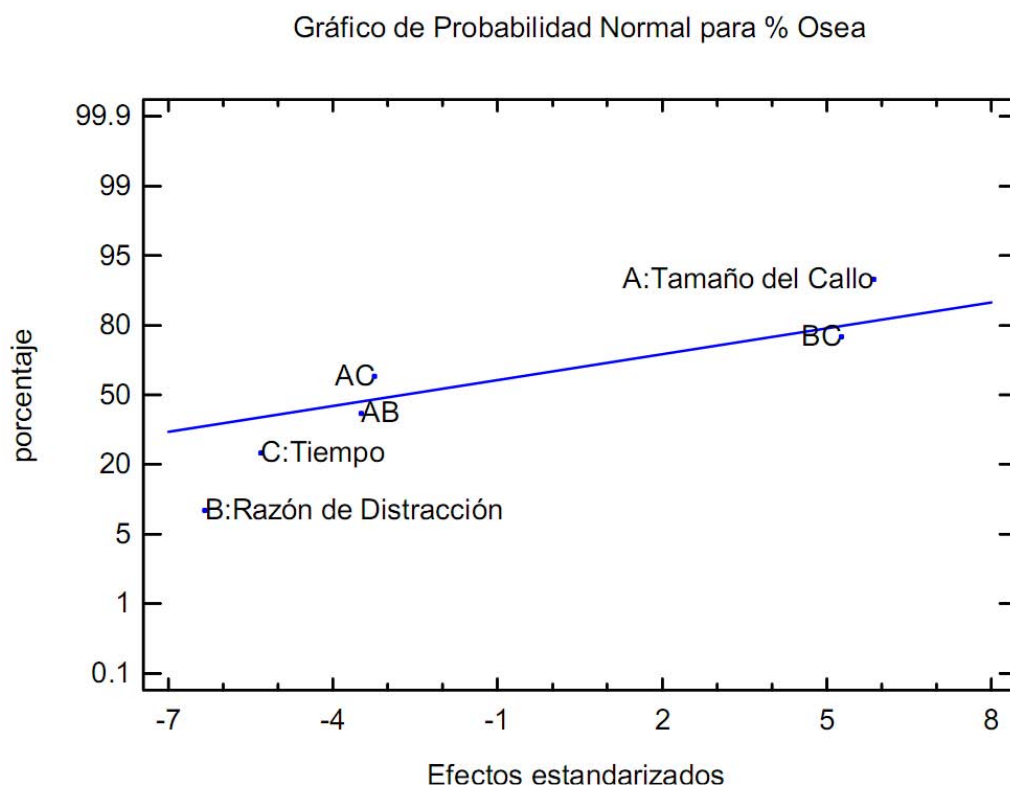


Figura 3.3 Efectos de los factores y las interacciones.

Como se observa en la gráfica de la figura 3.3, tienen un efecto significativo en el rendimiento los factores A, B, C y las interacciones BC, AC, AB.

La figura 3.4 presenta de una gráfica de cubo para los factores.

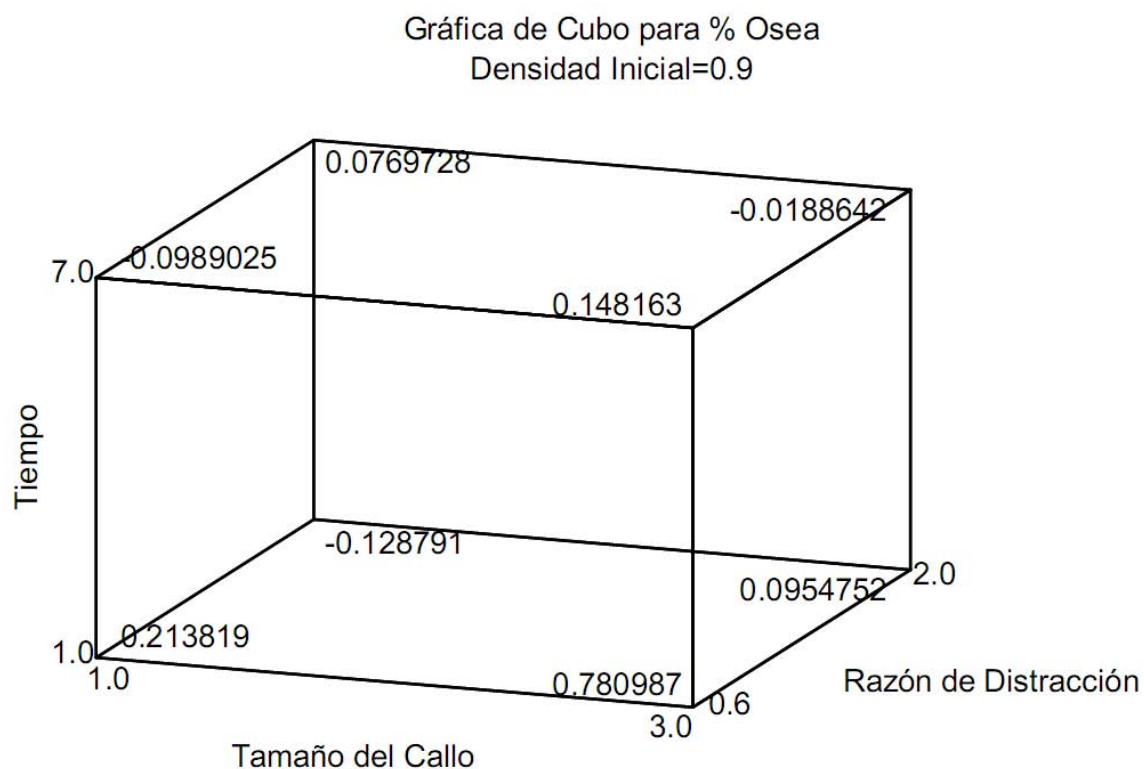


Figura 3.4 Gráfica de cubo para los factores del modelo.

Si se realiza una regresión para obtener la ecuación analítica como puede observarse en la tabla 3.2

Tabla 3.2 Coeficientes de regresión para la variable de respuesta % Ósea.

<i>Coeficiente</i>	<i>Estimado</i>
constante	0.066068
A:Tamaño del callo	0.383738
B:Razón de distracción	-0.18398
C:Tiempo	-0.0624796
AB	-0.122465
AC	-0.0266752
BC	0.0617244

La ecuación del modelo ajustado sería:

$$\begin{aligned} \% \text{ Ósea} = & 0.066068 + 0.383738 * Tc - 0.18398 * Rd - 0.0624796 * t \\ & - 0.122465 * Tc * Rd - 0.0266752 * Tc * t + 0.0617244 \\ & * Rd * t \end{aligned}$$

donde  $Tc$  es el Tamaño del Callo;  $Rd$ , la razón de distracción, y  $t$ , el tiempo. Los valores de las variables están especificados en sus unidades originales. En este caso el modelo brinda estadísticamente una adecuada precisión, respaldada por un coeficiente  $R^2$  (67.40) y el comportamiento de los errores de pronóstico.

Se decide realizar una corrida aumentando el tamaño del callo y seleccionando algunos parámetros. En la tabla 3.3 se resume, de manera comparativa, la predicción del porcentaje de densidad ósea regenerado a partir de la expresión del modelo de regresión propuesto y el estimado por vía numérica.

Tabla 3.3 Valores %Óseo utilizando el modelo de regresión y Modelo numérico.

Tamaño del callo	Densidad inicial	Tiempo	Razón de Distracción
5 mm	0.9	7.0	0.6
Modelo propuesto ( <i>Regresión</i> )		Modelo propuesto ( <i>MEF</i> )	
% Óseo <sub>(R)</sub> = 0.395		% Óseo <sub>(R)</sub> = 0.413	
% Error relativo = 0.043			

### 3.2 Comprobación del modelo para diferentes tamaños de callos

Se ha realizado un estudio para evaluar la validez de este resultado, considerando diferentes tamaños de callo y utilizando la vía numérica. Finalmente, para el objetivo que persigue el presente epígrafe, se han considerado los factores densidad inicial y tiempo de diferenciación constantes e iguales 0.9 g/cc y 7 días, respectivamente, de manera que

estos factores no afecten de forma significativa la respuesta de regeneración ósea.

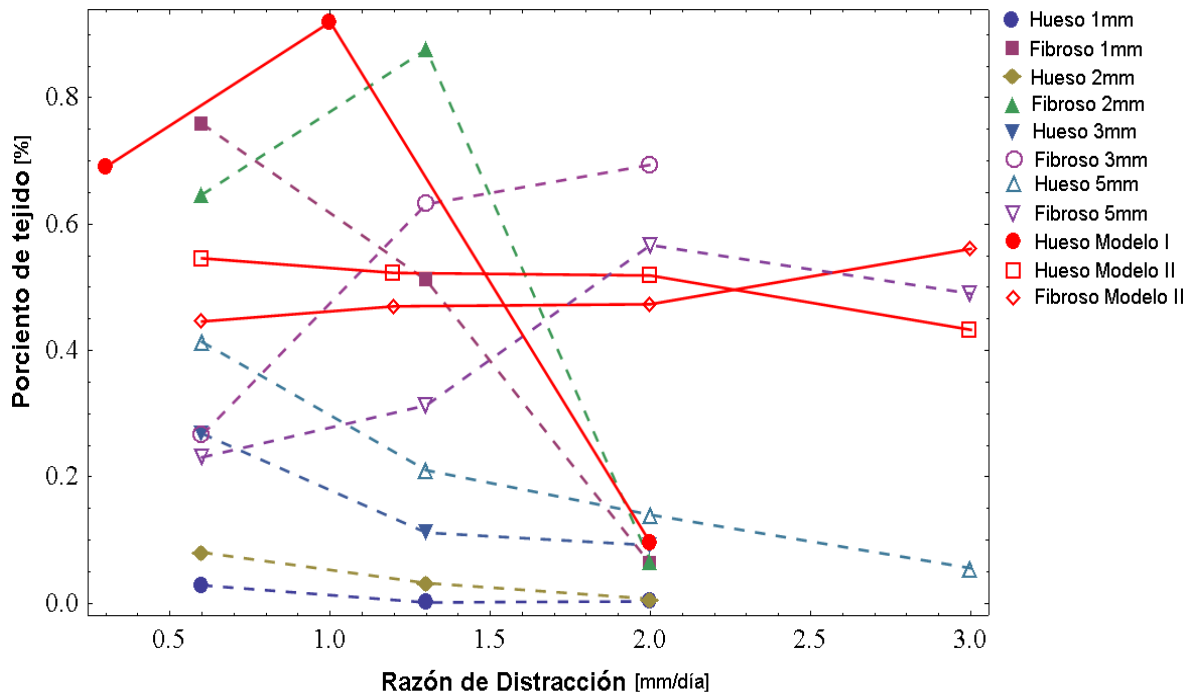


Figura 3.5 Porcentaje de tejido óseo regenerado y tejido fibroso por diferentes modelos.

En la figura 3.5 aparecen los resultados de la regeneración ósea; se destacan en color rojo los resultados obtenidos por otros autores, que se han denotado como modelo I[70] y al modelo II[45].

La razón de distracción óptima, propuesta por Boccacio, se efectuó mediante un protocolo experimental de distracción similar al realizado por Loba[6].

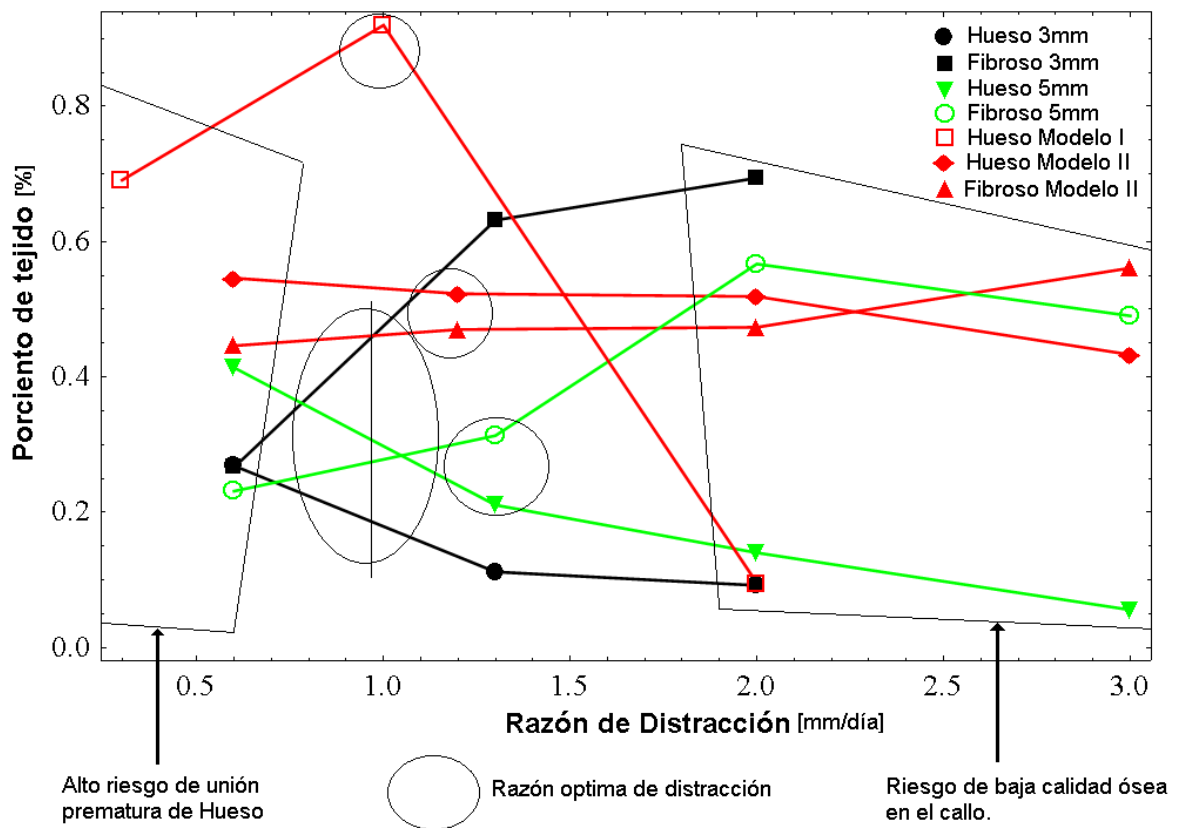


Figura 3.6 Porciento de tejido óseo y fibroso predicho por el modelo numérico para 45 días después de la osteotomía para un tamaño de callo de 3mm y 5mm comparado con los modelo I y II.

En la figura 3.6 hemos señalado la razón óptima de distracción propuesta por otros autores[70][45] y el modelo propuesto analizado para 2 diferentes tamaños de callo, donde la razón óptima es el compromiso entre el riesgo de la unión prematura de hueso y el riesgo de la unión del tejido fibroso.

El Modelo I propone la mejor razón 1.0 mm/día donde un aumento de ella propone una caída brusca del porciento regenerado de tejido óseo debido fundamentalmente al daño que se produce en los tejidos a altas razones de distracción. El Modelo II difiere notablemente al proponer una razón óptima de valor igual a 1.2 mm/día. Este Modelo II presenta una tendencia poco variable incluso para altos valores de distracción, debido a que no evalúa

ningún daño en el tejido en presencia de altas razones de distracción. Siguiendo el modelo propuesto en este trabajo se tiene que para un tamaño de callo de 3 mm la mejor razón propuesta es de 0.96 mm/día, debido a que una razón superior provoca la disminución de la calidad ósea y un aumento del tejido fibroso; para un tamaño de callo de 5 mm la razón óptima propuesta es 1.3 mm/día.

Hay que destacar que los resultados obtenidos tienen como base un tiempo de diferenciación de tejido alto, el cual puede ser ajustado en la práctica real para mejorar los resultados obtenidos.

### **3.3 Estudio determinístico de un caso real**

#### **3.3.1 Introducción**

Se creó una malla tridimensional de elementos finitos basada en la geometría de la mandíbula antes obtenida.

Para resolver el algoritmo mecanobiológico se utiliza la implementación de una subrutina en Abaqus[122, 130] desarrollada como parte de esta investigación. Todas las variables independientes fueron guardadas como valores nodales.

Los valores iniciales para el algoritmo fueron los utilizados para la simulación de la reparación de una fractura ósea[43].

El modelo fue sometido a condiciones de carga similares a las que actúan en un callo óseo durante todo el proceso de **DO**[5].

#### **3.3.2 Modelo de elementos finitos**

Considerando que la rigidez del hueso de la mandíbula es mucho mayor que la del callo, esta ha sido modelada utilizando un análisis lineal elástico

isotrópico, compuesto por un total de 283049 elementos tetraédricos, (C3D4). Las propiedades para el hueso cortical y esponjoso (figura 2.15) tienen los valores reflejados en la tabla 3.4

Siguiendo trabajos similares, como los de Meyer[38], se introdujo un callo óseo de 3 mm de espesor, en una rama mandibular del modelo. El callo fue mallado usando un total de 9980 elementos tetraédricos (C3D4)

Tabla 3.4 Propiedades mecánicas de los materiales utilizados.

	Hueso cortical	Hueso trabecular
<b>Módulo de Young (MPa)</b>	14500	1370
<b>Coefficiente de Poisson</b>	0.3	0.21

El desplazamiento aplicado fue como se muestra en la figura 3.7 de (0.6 mm/día, para un total de 10 días de activación y 25 de consolidación; 1.2 mm/día, para un total de 5 días de activación y 30 días de consolidación; 2.0 mm/día, para un total de 3 días de activación y 32 días de consolidación; 3.0 mm/día, para un total de 2 días de activación y 33 días de consolidación[45], figura 3.7. Durante el proceso de consolidación, ninguna carga fue aplicada de acuerdo al protocolo experimental.

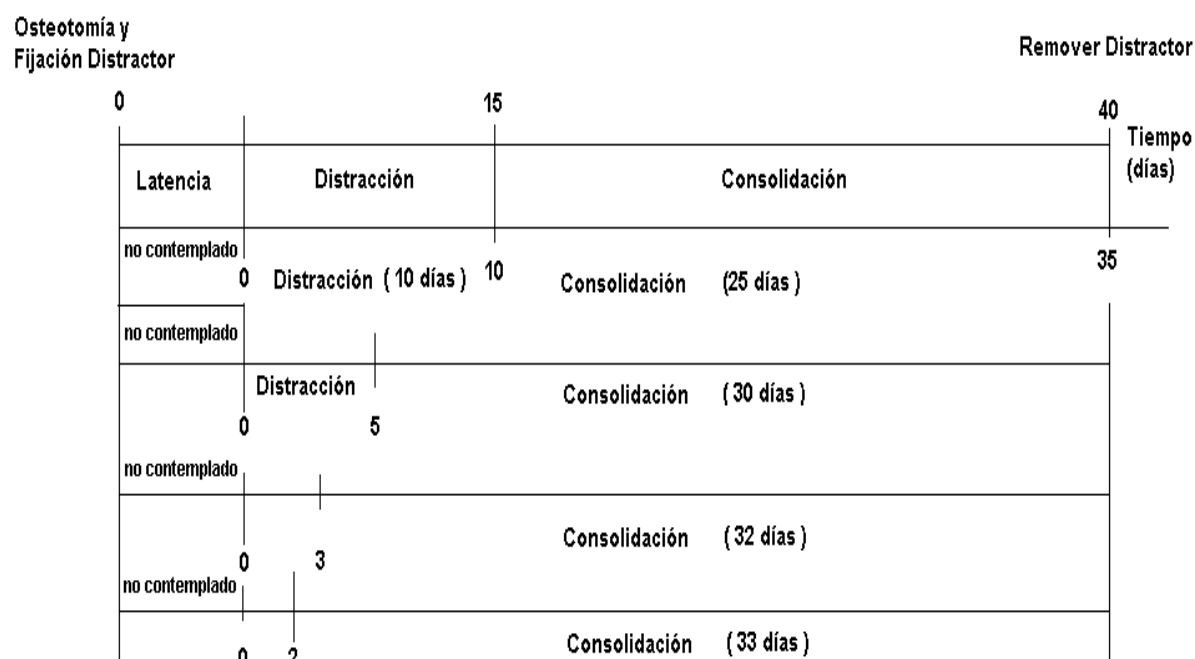


Figura 3.7 Duración del proceso base. Adaptado [6].

### 3.3.3 Resultados del modelo mecanobiológico propuesto

En la siguiente figura se puede ver la evolución de los diferentes tejidos en un proceso de **DO**, correspondiente a una razón de distracción de 0.6 mm/día aplicada al modelo. Las figuras muestran la distribución de los diferentes tipos de tejido por los que pasó el proceso de **DO** en cuatro días. Los datos en su conjunto están reflejados en el análisis estadístico para una mayor comprensión de los mismos. En la figuras 3.9 aparece una escala de colores que reflejan los valores de los diferentes tejidos; se reservan los colores carmelita y gris para valores fuera del rango de interés.



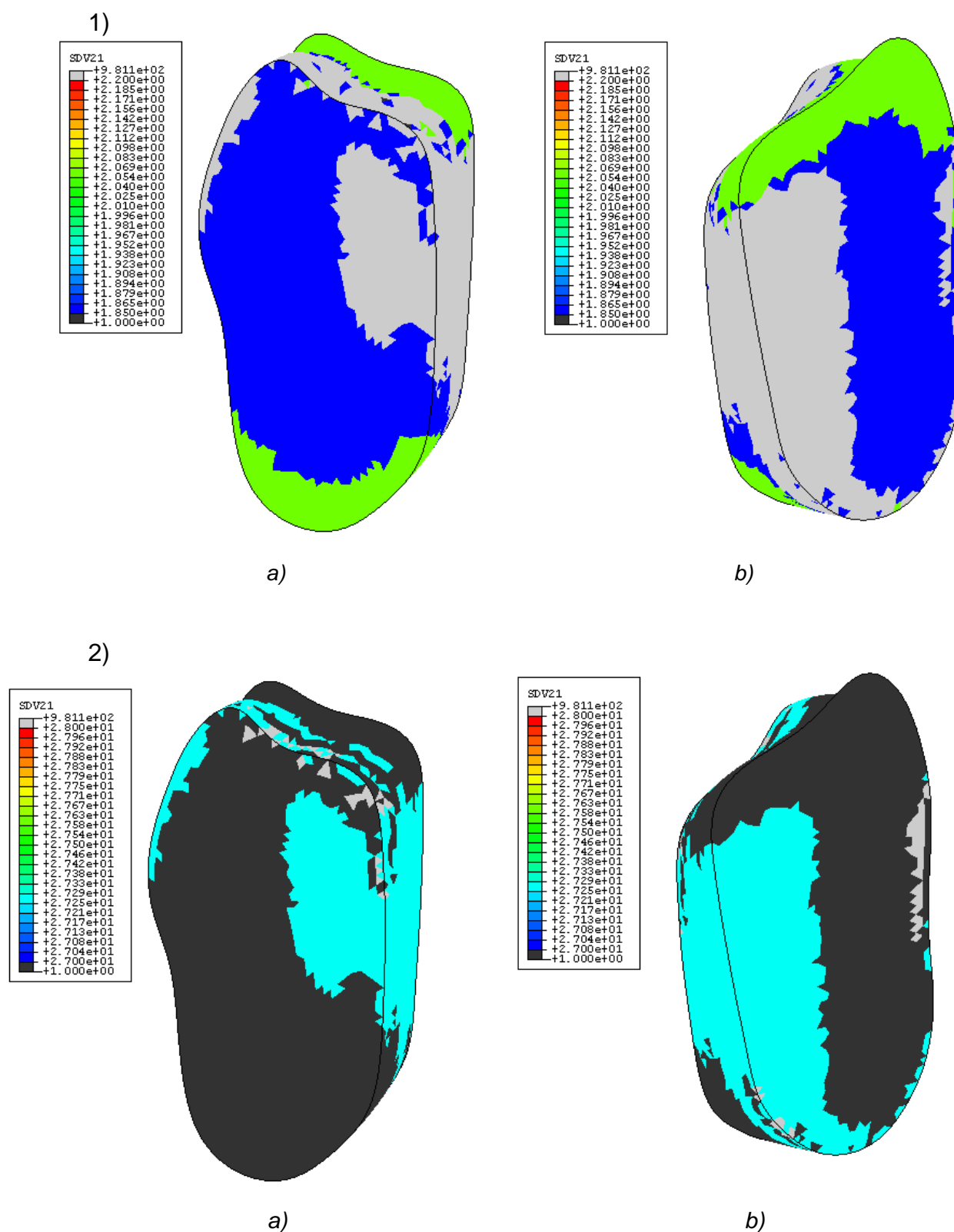


Figura 3.9 Distribución de los diferentes tejidos a los 4 días. 1) Tejido granulado a) Vista frontal b) posterior 2) Tejido cartilago a) Vista frontal b) posterior

### 3.3.4 Análisis estadístico de los resultados

Utilizando las técnicas de la estadística descriptiva se comprueban los resultados para todas las razones de distracción. En el gráfico de la figura 3.10 se pueden observar los valores de las medias de la densidad ósea en el tejido generado para los distintos experimentos, las figuras 3.11-3.14 representan los histogramas de frecuencia de ellos.

Independientemente de los análisis cuantitativos y cualitativos de los resultados, el comportamiento del modelo implementado, en términos de formación ósea y distribución de la densidad ósea, contribuye a lograr un avance importante en la comprensión del proceso de Distracción Osteogénica. En la figura 3.11 se ha hecho una comparación tomando como medida la media aritmética de la densidad ósea para cada razón de **DO** analizada en el modelo mecanobiológico (0.6, 1.2, 2.0, 3.0 mm/día). Se consideraran los valores de la densidad del tejido óseo para un tiempo igual a 35 días, y se obtuvo como resultado un mayor porcentaje de hueso para la razón de 0.6 mm/día[6, 133]. En los histogramas individuales, mostrados en las figuras 3.11-3.14, se aprecia la distribución de la densidad ósea alcanzada en el modelo mecanobiológico, para cada uno de los casos analizados.

### Medias y 95.0 Porcentajes Intervalos LSD

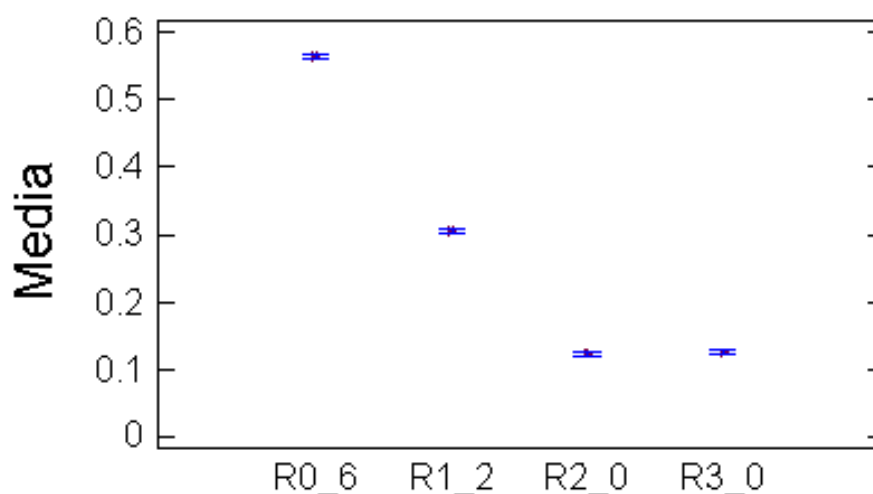


Figura.3.10 Valores de medias para las diferentes razones de distracción. Distribución de la densidad ósea.

### Histograma

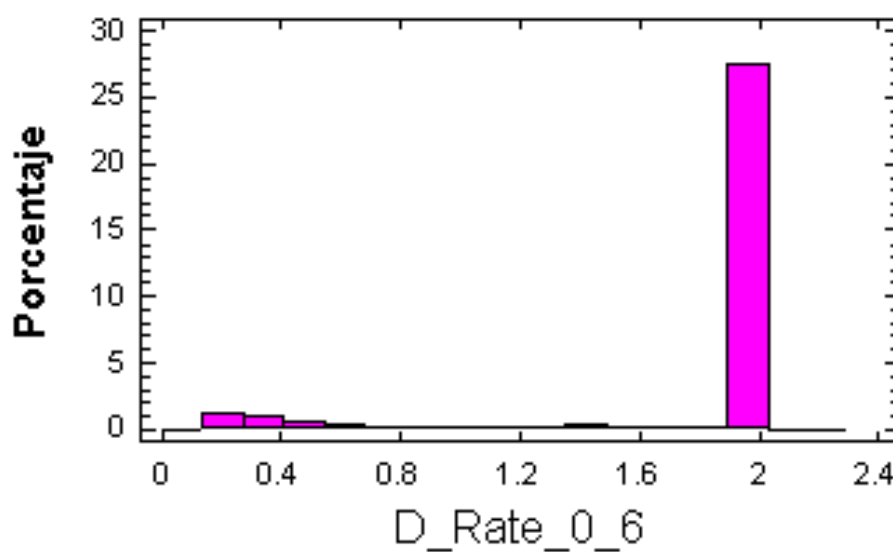


Figura.3.11 Histograma de frecuencia para una razón de distracción (**DO**) de 0.6mm/día. Distribución de la densidad ósea.

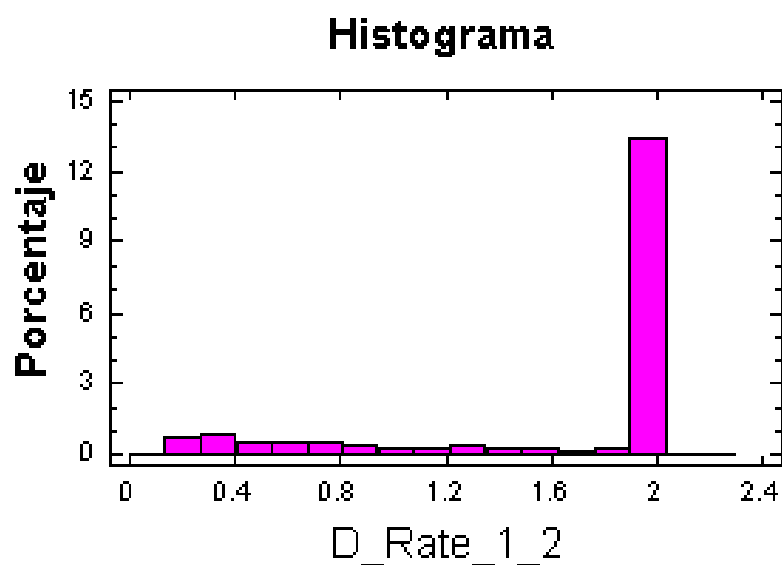


Figura.3.12 Histograma de frecuencia para una razón de distracción (**DO**) de 1.2 mm/día. Distribución de la densidad ósea.

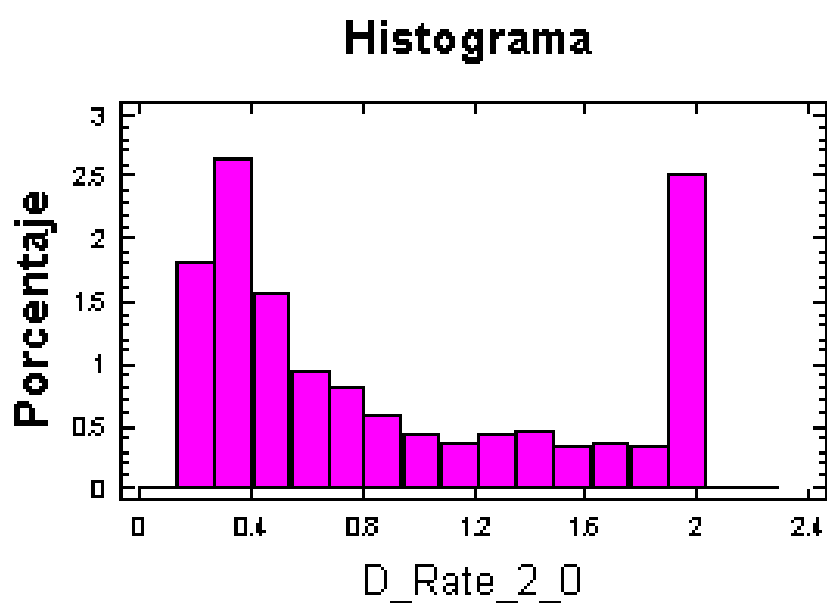


Figura.3.13 Histograma de frecuencia para una razón de distracción (**DO**) de 2.0mm/día. Distribución de la densidad ósea.

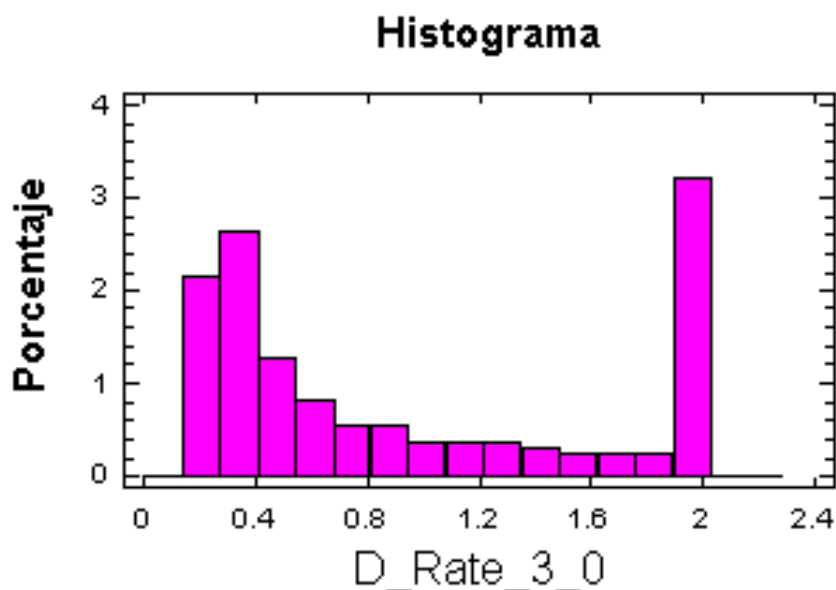


Figura.3.14 Histograma de frecuencia para una razón de distracción (*DO*) de 3,0mm/día. Distribución de la densidad ósea.

### 3.4 Análisis del comportamiento del modelo para una razón de distracción de 0.6 mm/día

El análisis cuantitativo y cualitativo de la respuesta del modelo mecanobiológico implementado, se realiza con apoyo en los resultados experimentales publicados por Loba[6].



Figura 3.15 Promedio de deformación durante la distracción. Adaptado[6].

En las figuras (3.16-3.19) se observan los histogramas de la respuesta de deformación del modelo mecanobiológico para los diferentes días

experimentados; se buscan en los elementos del callo los valores de deformación igual a cero para obtener el porcentaje de tejido que se está deformando en cada día. En el gráfico de la figura 3.16 se observa que casi todo el tejido se está deformando, y que se alcanza el 60% del total, ello muestra una diferencia en cuanto al mostrado por Lobo[6] en la figura 3.15, que obedece a las condiciones iniciales impuestas al modelo mecanobiológico propuesto.

En la figura 3.17 no se aprecia variación considerable en cuanto a la deformación porque el tiempo es igual a 4 días, lo que se ajusta al modelo para que se produzca la diferenciación; aunque en menor grado comienzan a endurecerse determinadas zonas debido a la diferenciación del tejido. Lo anterior se comprueba analizando los resultados mostrados por los histogramas de la figura 3.18.

Se debe destacar el aumento de la deformación, figura 3.19, como consecuencia del daño que se va produciendo en los tejidos, por el periodo de distracción en el cual se encuentran estos datos; el modelo evalúa dicho aumento y coincide con lo observado en los experimentos por Lobo[6], en los que el último día de la distracción casi todo el tejido está completamente dañado mecánicamente.

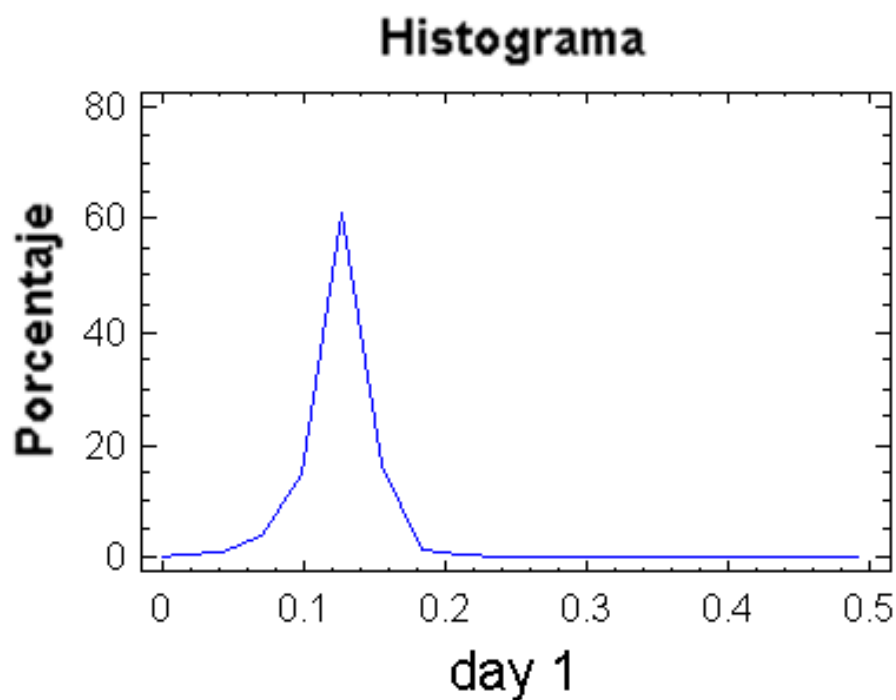


Figura 3.16 Histograma de deformación para el primer día de distracción.

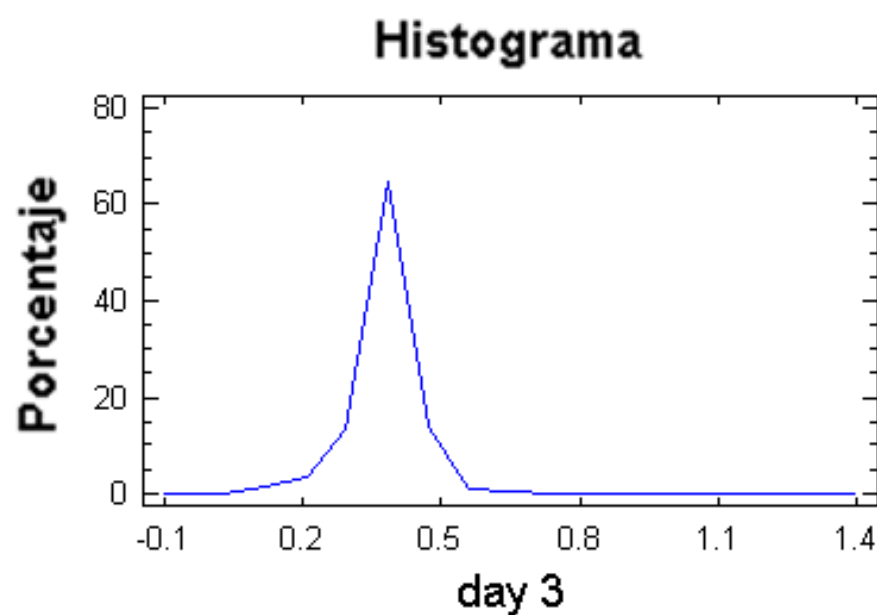


Figura 3.17 Histograma de deformación para el 3er día de distracción.

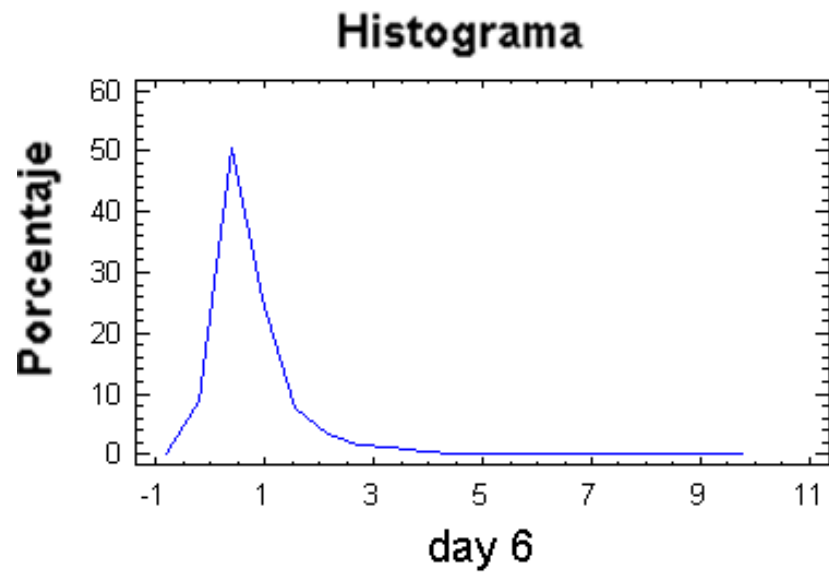


Figura 3.18 Histograma de deformación para el 6to día de distracción.

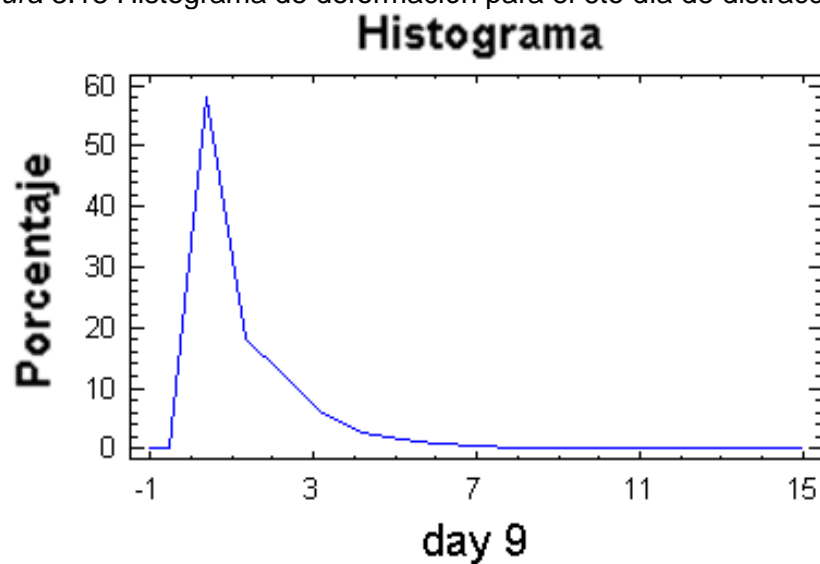


Figura 3.19 Histograma de deformación para el 9no día de distracción.

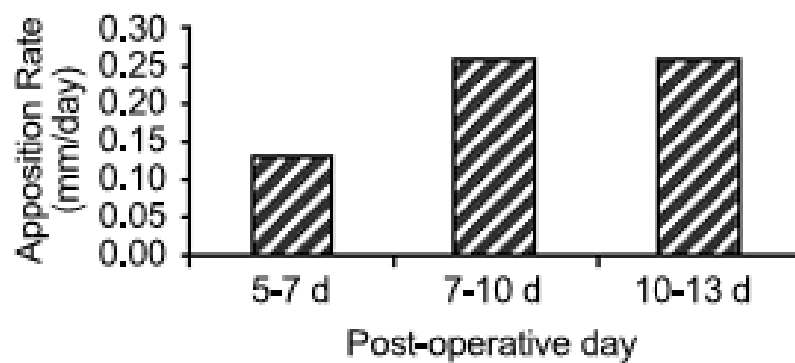


Figura 3.20 Razón de ganancia de tejido óseo para diferentes días. Adaptado[6].



Se debe señalar que para el día 3 en el modelo, que coincide con el de 7 días en el modelo de Loba[6], no ha habido formación de hueso como se mencionó anteriormente, obedece a las condiciones iniciales impuestas al modelo mecanobiológico propuesto, para que se produzca la diferenciación. En las figuras 3.21-3.23 se tienen los valores alcanzados de densidad, la cual solo es asignada al tejido óseo, donde el valor cero representa el tejido que no pertenece al óseo y cuyo porcentaje es alrededor de un 88 %; por tanto hay un 12% de tejido diferenciado en tejido óseo. En los gráficos se puede observar cómo hasta el día 35 se tiene alrededor de un 67% de tejido no óseo y, por tanto, hay un 33% de tejido óseo formado hasta ese momento. Esto es muy positivo y este resultado es similar al obtenido en los estudios experimentales de Loba[6].

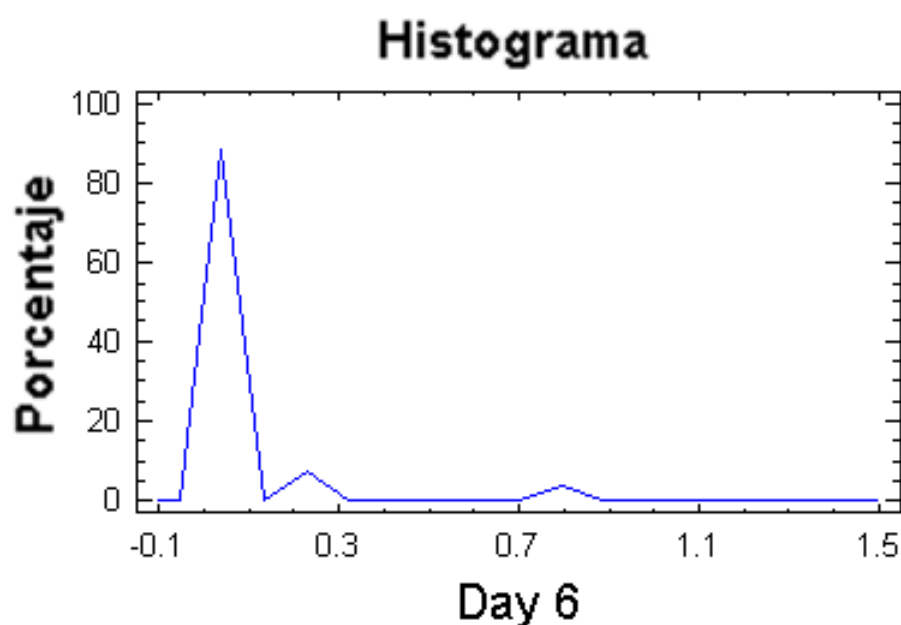


Figura 3.21 Porcentaje de densidad ósea en el tejido para el día 6.

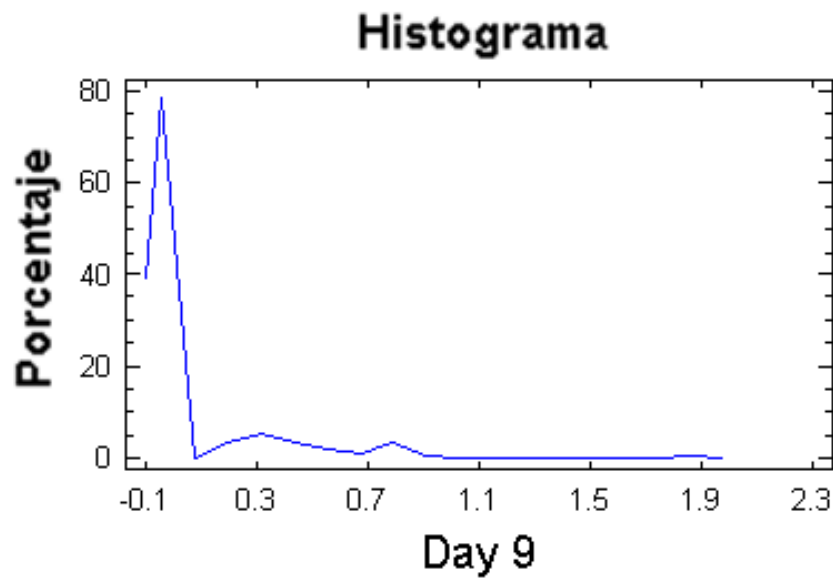


Figura 3.22 Porciento de densidad ósea en el tejido para el día 9.

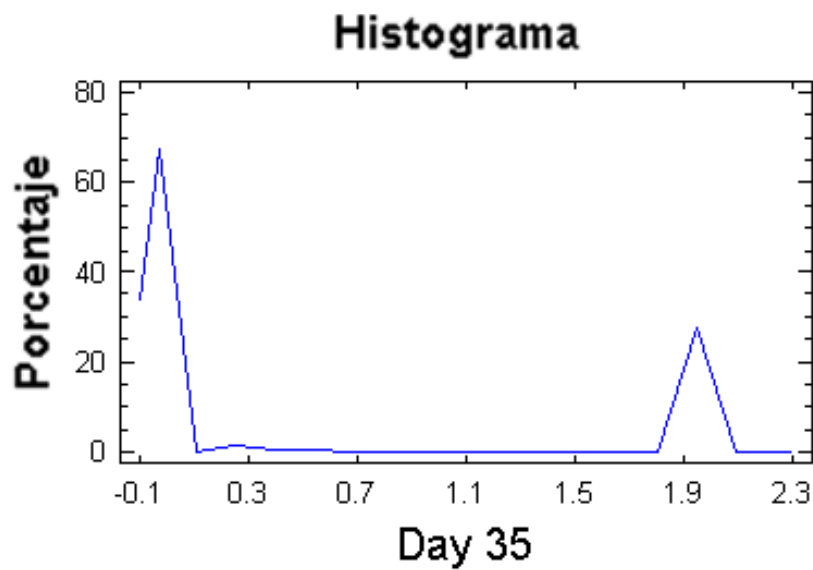


Figura 3.23 Porciento de densidad ósea en el tejido para el día 35.

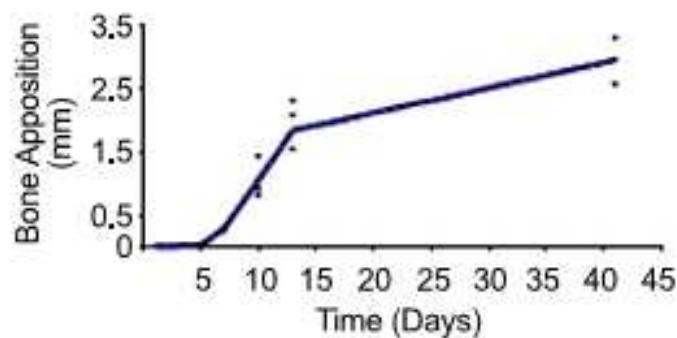


Figura 3.24 Promedio de aposición de hueso en el proceso de distracción. Los puntos que aparecen en la figura corresponden a los análisis histológicos de la nueva formación ósea. Adaptado[6].

En las figuras 3.21-3.23 se observa cómo el comportamiento de la ganancia ósea es similar al obtenido por Loba[6] figura 3.24.

### **3.5 Discusión de los resultados**

Experimentalmente varios autores han mostrado que la razón de formación de hueso está relacionada directamente con la deformación/tensión local, generada en el callo distraído[134, 135] y que la suma de esta tensión mecánica influye directamente en el fenotipo de diferenciación de las células en el callo[136].

Cuando la tensión en el callo es baja, por una reducción en la razón de distracción, la formación de hueso/día se incrementa. La razón de distracción más favorable encontrada fue para un valor de 0.6 mm/día, debido a que el tiempo total necesario para generar el hueso en el defecto fue más corto que para razones superiores.

Algunos estudios experimentales han demostrado que un incremento en la razón de distracción perjudica la curación[137, 138] y, principalmente para el callo distraído, provoca un predominio de tejido fibroso [138].

Loba[6] usa un modelo de rata sometido a una distracción osteogénica mandibular para investigar la diferenciación durante la osteogénesis, con los periodos mostrados en la figura 3.7, y un protocolo de 0.25 mm /12 h. Usando las técnicas histológicas se observó el período en el cual la distracción presenta un incremento en forma de tejido óseo dentro del callo fracturado. Con una baja razón de distracción, 0.6 mm/día, el modelo mecanobiológico predice un incremento en el tejido óseo formado, en comparación con una distracción más rápida de 1.2 mm/día, figura 4.16.

Zimmermann[133] realizó un análisis histológico en el callo óseo generado en un animal porcino sometido a una **DO**; el adoptó tres diferentes razones de distracción: 1, 2 y 4 mm/día , y concluyó que altas razones de distracción inducen pequeños porcentajes de tejido óseo, después de completarse el periodo de distracción. Este desarrollo es observado en el modelo mecanobiológico en las figuras 3.11-3.14. También después de 10 distracciones, a una razón de 1.0mm/día, el porcentaje ocupado por hueso en el callo es alrededor de 9%; el porcentaje de tejido óseo después de la distracción con el modelo mecanobiológico es similar al experimental (figura 3.12).

En el modelo mecanobiológico propuesto la formación ósea depende de la razón de distracciones aplicadas, similares a las observaciones experimentales; por tanto esta relación puede ser investigada con este algoritmo para optimizar los tratamientos de **DO** como se ha ilustrado en este epígrafe.

### **3.6 Estudio estocástico empleando el método de Monte Carlo**

Los estudios determinísticos con el método de los elementos finitos es una buena herramienta de investigación para el estudio de **DO**, pero un estudio más completo se puede efectuar con el desarrollo de la formulación estocástica del problema, tomando como base inicial la formulación determinística. Para ello solo basta fundamentarse en los estudios anteriores pero es necesario declarar las variables de entrada como variables aleatorias, siempre que se conozcan los parámetros estadísticos que las caracterizan y sus correspondientes estadígrafos.

En este epígrafe se exponen los resultados de un estudio aplicando un análisis estocástico y utilizando el método de Monte Carlo (**MMC**). En este caso los factores que influyen en el comportamiento de las variables de respuesta deben ser tratadas como variables aleatorias acotadas. Para la generación de las variables aleatorias (factores), asociadas a las variables independientes del problema se emplea la técnica de *MMC*. Los resultados obtenidos por este enfoque (figura 3.25) permiten conocer la influencia y el comportamiento de las variables de respuesta del modelo numérico.

En este enfoque se vinculan tres aspectos esenciales de ingeniería (figura 3.25): la modelación y simulación virtual (con previa calibración del modelo numérico respecto a ensayos experimentales en caso que sea posible), las mecánicas estocásticas o técnicas de estocasticidad (método de Monte Carlo) y la teoría de confiabilidad. Esta última teoría no es de interés para este trabajo, por lo que no se detalla.

Este enfoque es una herramienta muy novedosa para los estudios que se enfrentan en la presente investigación. Es conocido el empleo de estas técnicas de modo separado, por lo cual aglutinar estos aspectos en una trilogía para establecer un novedoso enfoque de investigación en la temática de modelación mecanobiológica, es un aporte esencial de este trabajo.

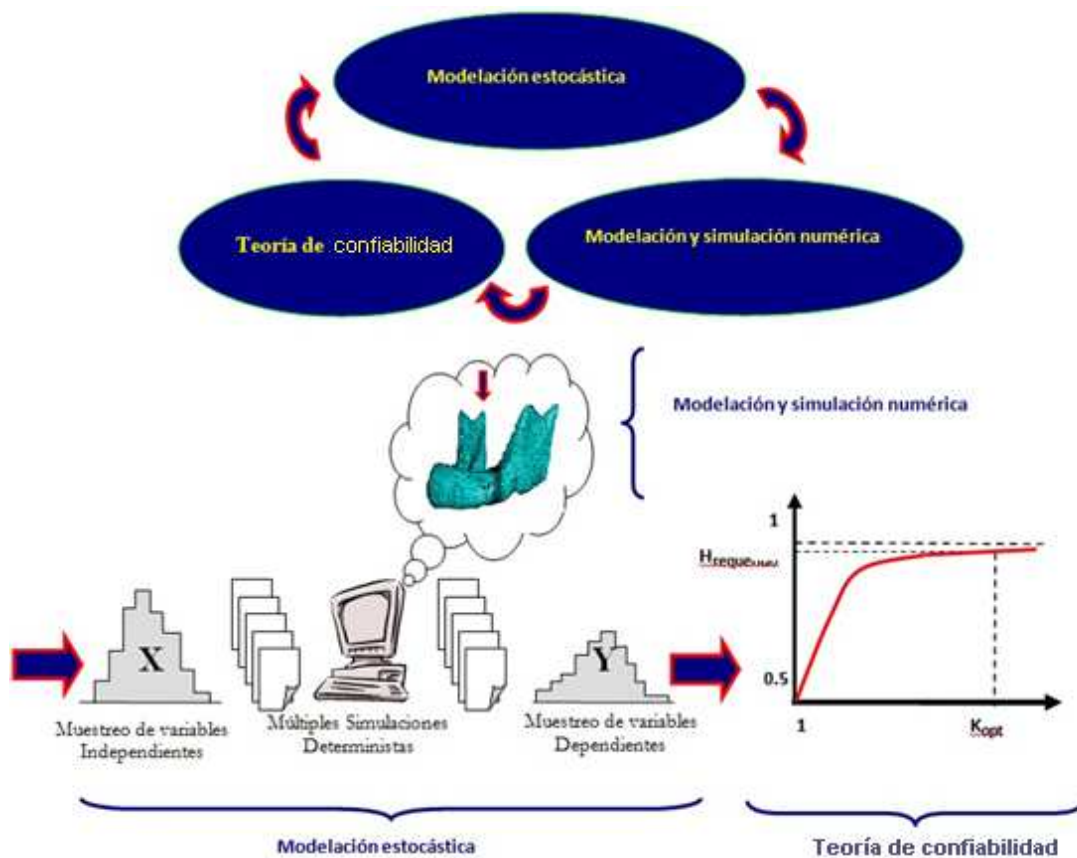


Figura 3.25: Trilogía del enfoque. Vinculación de la modelación estocástica, la modelación numérica y la teoría de confiabilidad.

### Fundamentos conceptuales del método de Monte Carlo

Las simulaciones realizadas aplicando el método de Monte Carlo representan una forma de pasar de una metodología de análisis determinista a una metodología más racional y completa, como es un análisis estocástico[139-142].

La idea más general del método de Monte Carlo dentro de la mecánica computacional se puede resumir como sigue (Figura 3.26):

Sean las respuestas  $y$  de un sistema, dependientes de un grupo de variables aleatorias  $x$  cuya descripción probabilística sea conocida.

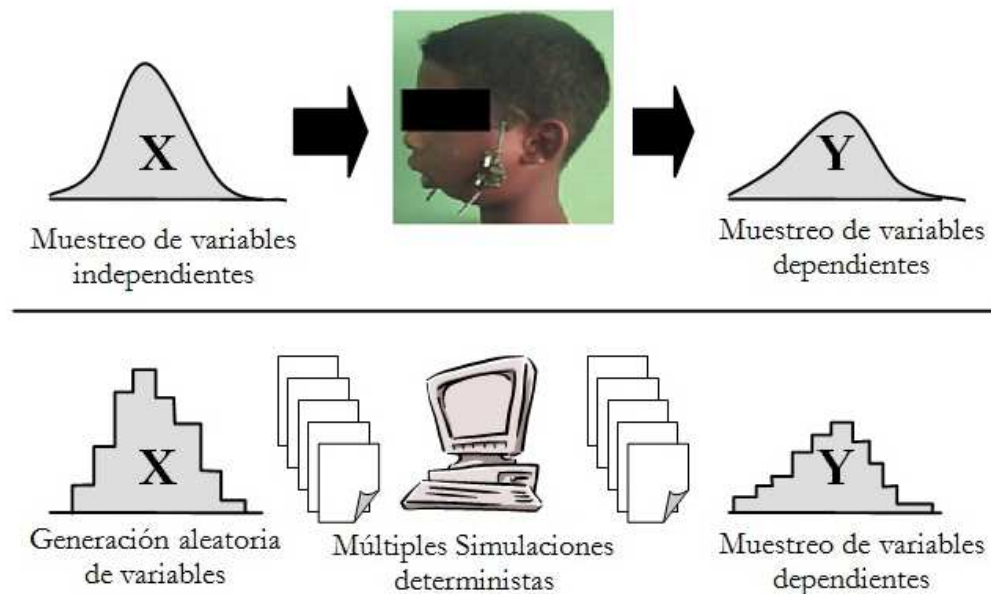


Figura 3.26 Simulación estocástica de la **DO** por el método de Monte Carlo.

Es posible obtener, mediante algoritmos de generación de números aleatorios[140, 143] un muestreo de variables  $x$  lo suficientemente grande, de manera que sus histogramas se aproximen a la descripción probabilística conocida, de forma más exacta cuanto mayor sea el tamaño de la muestra. Mediante el uso de un código de análisis o método de diseño del sistema utilizado de forma determinística (cada ejecución con un grupo de variables aleatorias como entrada) es posible generar una población de variables dependientes y del mismo tamaño que el muestreo.

### 3.6.1 Generación de números aleatorios

La generación de variables aleatorias ocupa un lugar importante en las aplicaciones modernas de la Teoría de Probabilidades, en aquellas situaciones en que se requiera conocer el comportamiento estocástico de un sistema por medio de simulación por ordenador. El objetivo de la generación es obtener una muestra sintética (artificial) de valores de una variable cuya

función de densidad empírica se ajuste lo más posible a la dada como modelo probabilista de ella [139-142].

### **3.6.2 Combinación de números aleatorios**

Los números aleatorios generados, asociados a las variables independientes del problema, deben ser combinados entre ellos para poder formar un conjunto de datos capaz de alimentar las simulaciones deterministas. De un adecuado procedimiento de muestreo sobre los números generados, se puede optimizar el tiempo total de cálculo asociado a la simulación.

### **3.6.3 Muestreo aleatorio simple.**

El algoritmo más simple consiste en combinar los distintos números generados sin restricciones y sin un orden aparente. En este muestreo no se aplica ninguna optimización a la población generada. En la Fig. 3.27a, se observa una típica nube de puntos obtenida mediante este muestreo. Obsérvese que existe un gran número de puntos alrededor de los valores medios; ello implica una gran cantidad de análisis a realizar en dicha zona, con resultados muy similares entre ellos, por lo que resulta un muestreo computacionalmente muy costoso.

### **3.6.4 Muestreo estratificado**

Con el objeto de poder generar una población de muestreo que cubra todo el rango de posibilidades combinatorias de las variables aleatorias, se ha propuesto un método que consiste en dividir el espacio de cada variable aleatoria en rangos de igual probabilidad de ocurrencia. El análisis estocástico se lleva a cabo con un punto perteneciente a cada rango generado, como se muestra en la Fig. 3.27b.



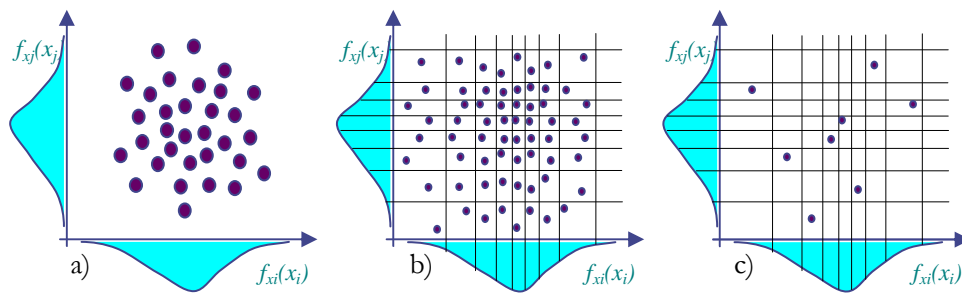


Figura 3.27: Tipos de muestreo.

a) Muestreo aleatorio simple, b) Muestreo estratificado c) Muestreo descriptivo.

### 3.6.5 Muestreo mediante el Hipercubo Latino.

Este método y otros métodos similares representan una reducción más drástica de la población que se analizará. Basándose en el muestreo estratificado, cada uno de los rangos de igual probabilidad para una variable (identificado con una letra latina, de aquí el nombre del algoritmo) se combina con otros rangos de las variables independientes, de forma única y aleatoria. Otro muestreo bastante similar es el Muestreo Descriptivo (Figura. 3.27c); se diferencia por la forma en que es generada la matriz de permutaciones de los rangos.

## 3.7 Modelación y simulación virtual del proceso DO

El enfoque de trabajo (figura 3.25) parte de realizar un sinnúmero de cálculos deterministas donde las variables de entrada son de naturaleza aleatoria y a su vez devuelven como variables de respuesta otras que presentan un comportamiento cuasi-aleatorio. En este caso (figura 3.28) se trata de la modelación del proceso **DO** donde los factores o variables aleatorias de entrada son: tamaño del callo, razón de distracción, tiempo de diferenciación, tiempo inicial del modelo.

Como variable de respuesta o de salida se tiene el porcentaje de tejido óseo regenerado.

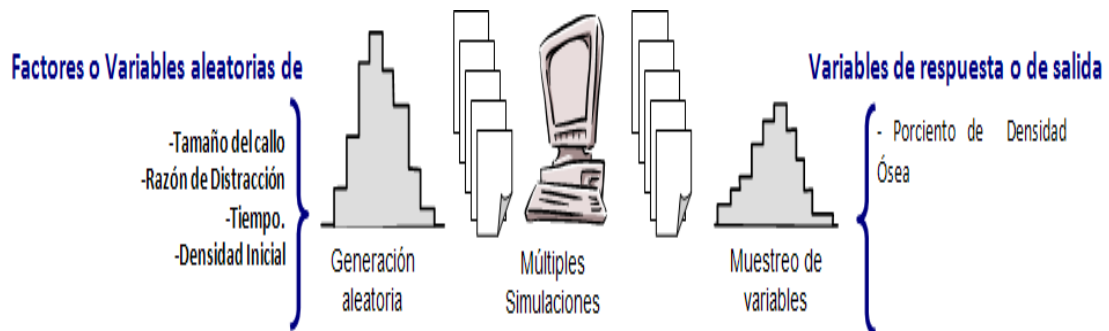


Figura 3.28: Diseño del experimento o ensayo virtual.

Conocido el diseño del experimento virtual (Figura 3.28) es necesario realizar el modelo de elementos finitos para llevar a cabo la simulación correspondiente del proceso de **DO**. Una vez definida la geometría, la malla de elementos finitos, propiedades del material, cargas y condiciones de contorno de la mandíbula, se define para cada factor de entrada o variable aleatoria de entrada (figura 3.28) el tipo de distribución que debe seguir y a su vez se delimita su espacio acotado. De este modo en cada corrida determinística se realiza con una data (variable aleatorias) diferentes generada a través del método de MMC.

Independiente del procedimiento que se utilice para la caracterización estadística de la función, siempre será necesario tener caracterizadas todas las variables que son consideradas aleatorias en los análisis. En el caso de esta investigación se hará uso del Método de Monte Carlo para demostrar su versatilidad.

De los resultados obtenidos en el estudio paramétrico se deduce que las variables que presentan naturaleza aleatoria y que más inciden en el

por ciento de densidad ósea regenerada son: razón, tamaño del callo y tiempo de diferenciación tabla 3.5.

Tabla 3.5 Distribuciones de probabilidad: Normal para factores.

Parámetros:	Media	Desv. Est.
Callo	2	0.81
Densidad	0.93	0.26
Tiempo	3.5	2.48
Razón	1.5	1.22

Se generan 282 corridas deterministas aleatorias, en el modelo pertenecen al conjunto de los números naturales las variables: tamaño de callo y tiempo de distracción, sobre estas se realiza una corrección acotando de la siguiente forma el tiempo de distracción [1 día a 8 día] y el tamaño del callo de [1mm - 3mm]; las demás variables del modelo no sufren ningún cambio.

### 3.7.1 Respuesta del análisis estocástico

En la figura 3.29 se muestran los resultados de las 282 corridas aleatorias contra el por ciento de densidad ósea, destacándose la convergencia de la variable de respuesta; hay que señalar que el comportamiento estadístico de la variable de respuesta no cumple con ser una distribución normal y las distribuciones más probables son las mostradas en la figura 3.30.

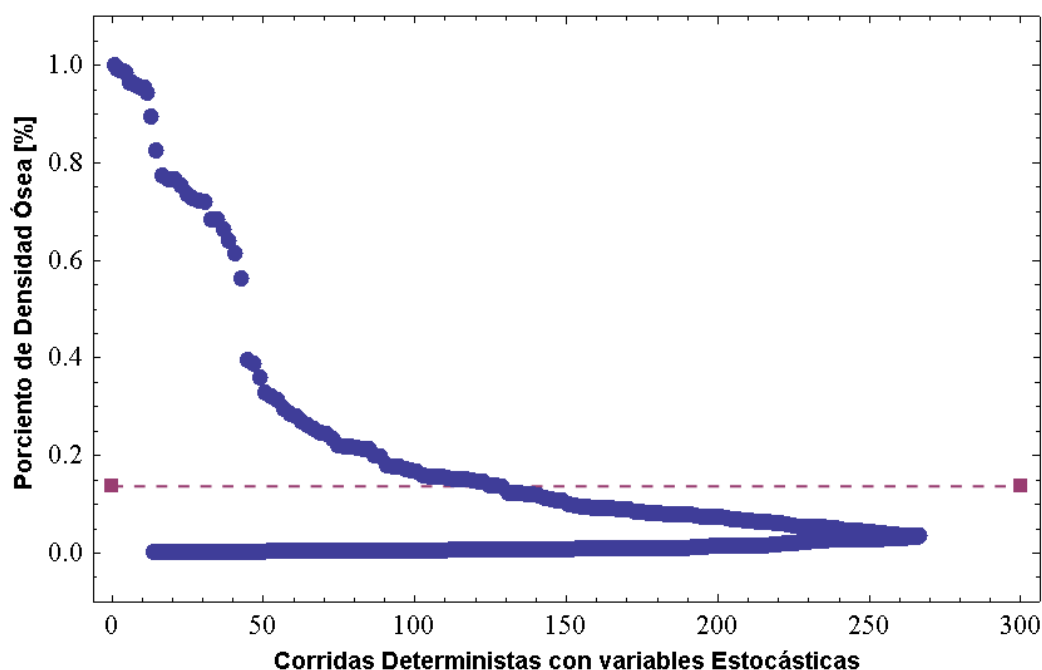


Figura 3.29 Comportamiento de la variable de respuesta (% Densidad ósea) en función del comportamiento aleatorio de cada una de las variables de entrada (señalando el valor medio).

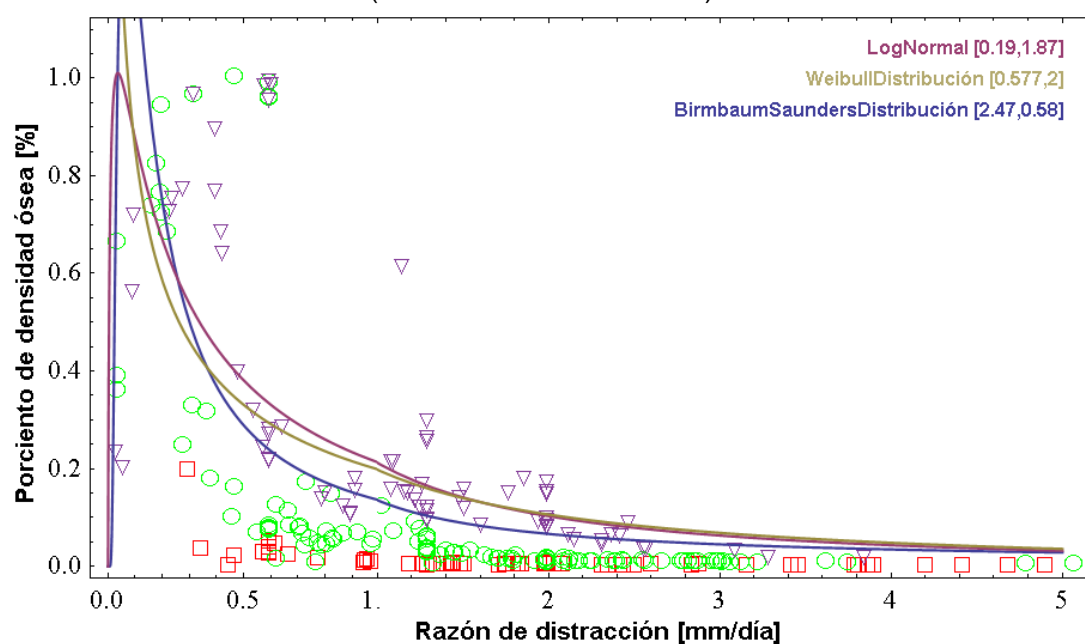


Figura 3.30 Predicción de los ajustes de diferentes distribuciones a la variable de respuesta (% Densidad ósea) en función de la razón de distracción.

A partir de los resultados obtenidos en los estudios desarrollados anteriormente, se proponen expresiones analíticas que sustituyen la modelación numérica o los métodos experimentales a fin de estimar

preliminarmente el porcentaje de densidad ósea regenerado. Figuras 3.31-3.34.

Con el objetivo de simplificar las relaciones entre el factor razón de distracción y la variable de salida (% densidad ósea) se ajusta un modelo exponencial para cada tamaño de callo cuyas expresiones se encuentran representadas en la siguiente tabla 3.6.

Tabla 3.6 Expresiones simplificadas de ajuste entre razón y porcentaje óseo para los diferentes tamaños de callos.

Parámetros:	Media	Porcentaje Óseo
Tamaño	1	$e^{-6.567347271250322x}$
Tamaño	2	$e^{-2.423577214730812x}$
Tamaño	3	$e^{-1.3228866655327194x}$

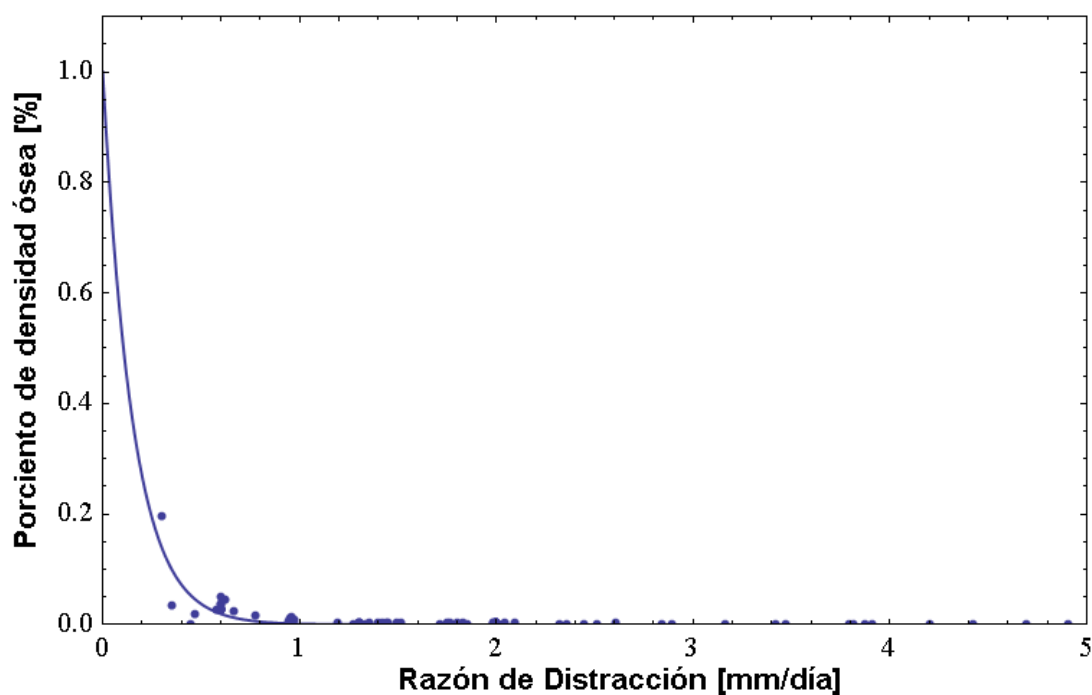


Figura 3.31 Predicción de variable de respuesta (% Densidad ósea) mediante el ajuste de una función exponencial para un tamaño de callo 1mm de espesor.

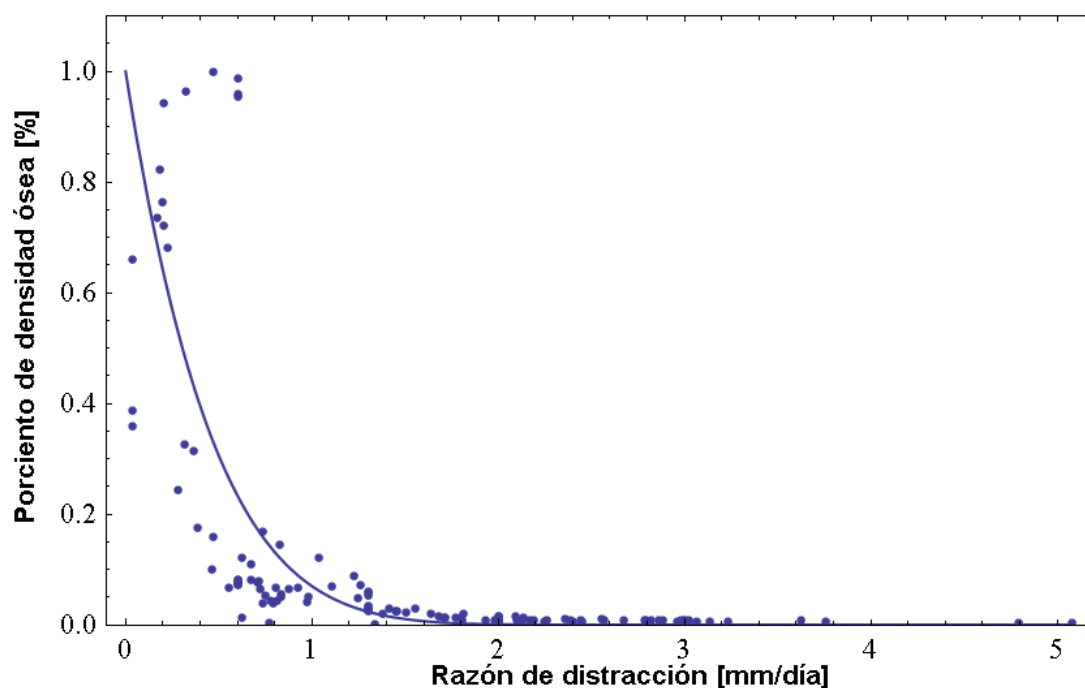


Figura 3.32 Predicción de la variable de respuesta (% Densidad ósea) mediante el ajuste de una función exponencial para un tamaño de callo 2mm de espesor.

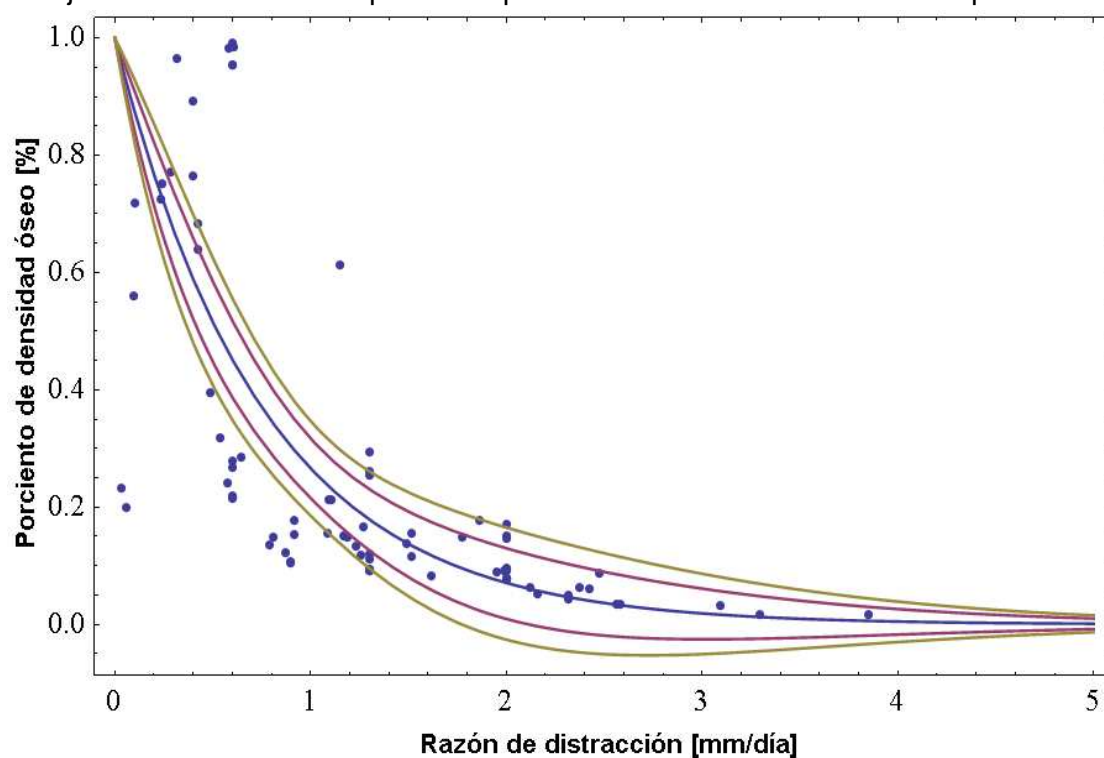


Figura 3.33 Predicción de la variable de respuesta (% Densidad ósea) mediante el ajuste de una función exponencial para un tamaño de callo 3mm de espesor, señalando un intervalo de confianza de un 90% y 99%.

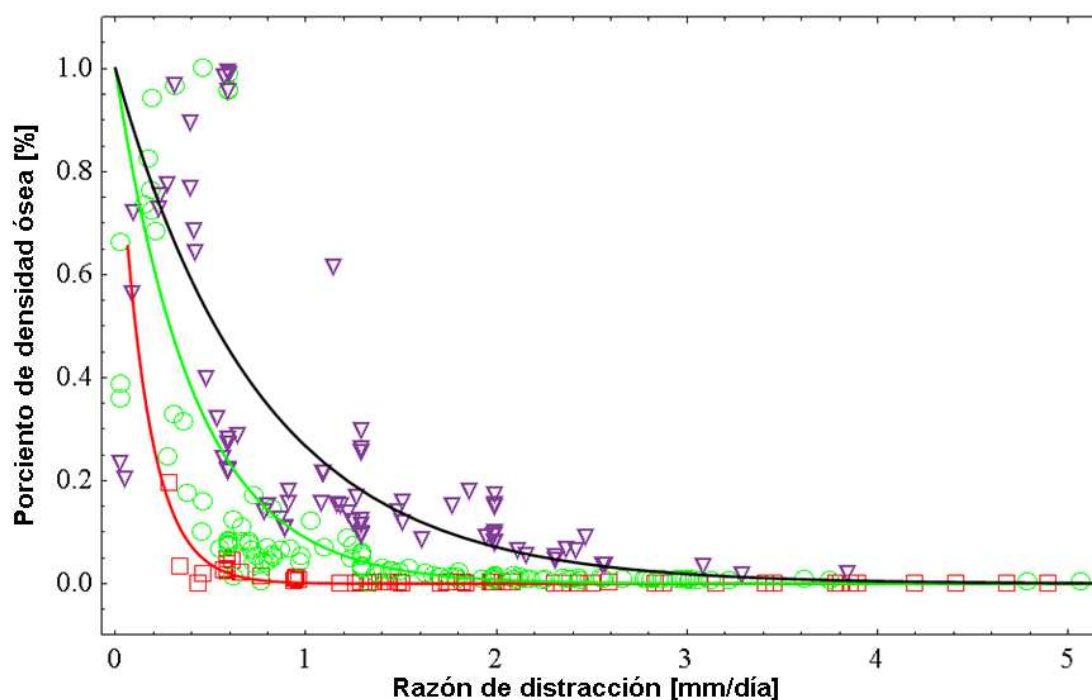


Figura 3.34 Predicción de la variable de respuesta (% Densidad ósea) mediante el ajuste de las funciones exponencial para cada tamaño de callo 1mm, 2mm y 3mm de espesor.

### 3.8 Estudio mediante criterios de expertos. Validación de los resultados utilizando el criterio de expertos

#### 3.8.1 Introducción

La experimentación constituye una de las principales formas para comprobar determinadas hipótesis científicas; sin embargo, su realización tiene una serie de exigencias que en algunas ocasiones el investigador no puede satisfacer, como por ejemplo el tiempo para realizar la planeación y ejecución del experimento, el impacto de los factores externos que tiene más influencia en la evolución que el de los internos. Las condiciones éticas y morales dominan sobre las económicas y tecnológicas, cuando el tema requiere la participación de expertos en las distintas áreas del conocimiento.

Desde la década de los años 50 se ha popularizado el uso de los métodos cualitativos de pronóstico y comprobación. Los análisis cualitativos son cada vez más importantes y comienzan a formar parte de las investigaciones en múltiples esferas. Un método de pronóstico cualitativo es el método Delphi, que el investigador puede emplear para someter sus resultados investigativos al análisis de expertos y de este modo, obtener juicios de valor sobre el aporte que propone. Este método no requiere que se llegue a un consenso. El objetivo es más bien obtener un número de opiniones que se haya reducido por la aplicación del método, esta información sirve después para validar la propuesta. Ante cada indagación científica se enfrenta el reto de demostrar la veracidad de la investigación. Muchas veces la experimentación se convierte en un método seguro; pero cuando la búsqueda es completamente teórica, ¿cómo demostrar la posible certeza de la propuesta? .Para resolver este problema se puede utilizar el criterio de expertos.

Para aplicar el método Delphi no existe una estructura rígida, pero es usual que se siga una determinada secuencia. La secuencia establecida es la siguiente:

1. La selección de los expertos.
2. La elaboración del cuestionario.
3. Se analizan las respuestas y se identifican las áreas en que están de acuerdo y en las que difieren.
4. Procesamiento y análisis de la información.



### 3.8.2 Proceso de selección de los expertos

En la selección de los expertos se tuvo en cuenta la competencia del experto sobre el tema. Esta se midió a partir de obtener el coeficiente K (coeficiente de competencia del experto) mediante la siguiente expresión:

$$K = \frac{1}{2}(K_c + K_a)(3.8.1)$$

Donde

K<sub>c</sub>- Coeficiente de conocimiento del experto sobre el tema.

K<sub>a</sub>- Coeficiente de argumentación del experto sobre el tema.

Al procesar la información recogida se obtuvo que el coeficiente de competencia (K) de los expertos es del orden de 0.97 y se establece que cuando K (0.8<K<1) es confiable la selección realizada.

De este modo, teniendo en cuenta el coeficiente de competencia de cada experto, de un proceso inicial de 12 se eligieron 8, de forma que se asegura la confiabilidad y factibilidad del estudio sometido a su consideración (*anexo 7*).

Las características principales de los expertos seleccionados son las siguientes:

- Entre los expertos se cuenta con profesiones variadas: médicos, matemáticos, ingenieros mecánicos.
- Promedio de experiencia laboral e investigativa mayor de 20 años.
- De los expertos seleccionados 3 matemáticos son profesores de la Universidad de La Habana, 2 son ingenieros mecánicos, profesores de la CUJAE y 3 son médicos del Hospital Ortopédico “Fructuoso Rodríguez”.
- Se destaca que los expertos matemáticos e ingenieros son Doctores en Ciencias y los médicos son especialistas de Primer Grado en Ortopedia y Traumatología.

- Todos los expertos tienen un coeficiente de competencia mayor que 0,97.

### 3.8.3 Aplicación del cuestionario a los expertos

El cuestionario aplicado a los expertos, fue explicado de forma individual para conocer el nivel de concordancia de los mismos con la propuesta mostrada. Las categorías evaluativas empleadas fueron Aplicable (A), no aplicable (NA).

#### Aspectos

1. La propuesta es aplicable o no.
2. La capacidad para incorporar el modelo al sistema nacional de salud.
3. Empleo del procedimiento para simular el tratamiento médico por **DO**.
4. Los resultados cumplen las expectativas (reales).

Una vez dados los criterios, las preguntas y recogidas las respuestas de todos los expertos, es determinado el nivel de concordancia a través de la expresión:

$$C_c = \left[ 1 - \frac{V_n}{V_t} \right] * 100 \quad (3.8.2)$$

Donde:

Cc: coeficiente de concordancia expresado en porcentaje.

Vn: cantidad de expertos en contra del criterio predominante.

Vt: cantidad total de expertos.

Se considera que los expertos están de acuerdo cuando el Cc es mayor o igual que el 60% [144].

Como resultado de las respuestas obtenidas de los expertos se debe concluir que todos los expertos están de acuerdo con un Cc mayor que 75% (tabla A.7, ver *anexo 7*), siendo el aspecto 2 el más problemático debido a que en estos momentos existe el desconocimiento de los médicos entrevistados de poder trabajar con la metodología propuesta (uso de

programas comerciales de elementos finitos), lo cual se puede solucionar mediante una superación programada.

### **Conclusiones del capítulo 3**

Al finalizar el capítulo donde se ha estudiado el comportamiento del modelo constitutivo mecanobiológico y su aplicación, además de proponer una expresión, se pueden arribar a varias conclusiones que serán agrupadas según los siguientes tópicos:

#### **Sobre el estudio paramétrico del modelo implementado:**

- Se comprueba cómo en el modelo el parámetro de densidad inicial no tiene una influencia en la variable de respuesta, además cómo los parámetros tamaño de callo, razón y el tiempo de diferenciación influyen significativamente en la variable de respuesta[6]. Esto permitió proponer una nueva expresión estadística para estimar la variable de respuesta considerando dichos parámetros.
- Se obtuvo la combinación más óptima para los parámetros tamaño de callo, razón de distracción y tiempo de diferenciación de 3mm, 0.6 mm/día y 1 día, respectivamente.
- La razón óptima obtenida es similar a otras razones de modelos propuestos por otros autores[45, 70].

#### **Sobre el estudio determinístico del modelo implementado:**

- A partir del estudio determinístico realizado se comprueba que los valores obtenidos de porciento de tejido óseo regenerado dependen de la razón de distracciones aplicadas; además los

porcientos de deformación en el tejido son similares a los experimentales[6].

- Se obtuvo que la razón 0.6 mm/día es la óptima y logra el mayor valor del por ciento de tejido óseo regenerado. Los valores de tejido óseo regenerado son similares a los encontrados experimentalmente por otros autores revisados[6, 45, 70, 133-135, 137, 138].

#### **Sobre el estudio estocástico del modelo implementado:**

- Se vinculan 3 aspectos esenciales de ingeniería (figura 3.25) la modelación y simulación virtual, las técnicas de estocasticidad y la teoría de confiabilidad, y constituye un enfoque novedoso en la temática de modelación mecanobiológica.
- Se proponen tres expresiones analíticas que sustituyen la modelación numérica o los métodos experimentales a fin de estimar preliminarmente el por ciento de tejido óseo regenerado para cada tamaño de callo.

#### **Sobre el estudio mediante criterios de expertos:**

- Se aceptaron los resultados obtenidos mediante el empleo del modelo constitutivo mecanobiológico por parte de un grupo de especialistas, el nivel de coincidencia total de los expertos encuestados es superior al 75 %.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## **CONCLUSIONES DEL TRABAJO**

En la tesis se ha abordado, mediante técnicas novedosas de modelación, el estudio de la distracción osteogénica a fin de resolver la problemática relacionada con la predicción del porcentaje de tejido óseo regenerado. A lo largo del trabajo se han planteado conclusiones parciales con gran nivel de detalle, por lo que aquí se exponen los aspectos más generales y significativos agrupados en los siguientes tópicos:

### **Sobre la geometría**

- Se presenta un método para la construcción de un modelo geométrico *CAD* a partir de imágenes médicas.
- Se logró la aplicación del nuevo modelo mecanobiológico a una geometría real construida a partir de tomografía axial computarizada.
- Se proponen tres expresiones analíticas a fin de estimar preliminarmente el porcentaje de tejido óseo regenerado para tres tamaños de callo: 1mm, 2mm y 3mm.

### **Sobre la modelación numérica de la DO**

- Se ha comprobado la factibilidad de estudiar el proceso de **DO**, a través de la simulación numérica, observándose una buena correspondencia entre los resultados numéricos y experimentales. Sobresalen los resultados que se obtienen en la determinación del porcentaje de tejido óseo regenerado cuando se adopta un modelo constitutivo de daño mecánico para el tejido óseo; se obtuvieron resultados similares a los experimentales. Lo anterior permite validar la aplicación del método de elementos finitos, así como las

consideraciones de modelación, en el estudio del comportamiento del tejido en el proceso de **DO**.

- Se puede concluir que el análisis numérico permite evaluar estados tensionales y deformacionales que tienen lugar en el tejido distraído, así como la evolución de estos que no pueden ser cuantificados u observados con gran nivel de detalle en estudios experimentales.

### **Sobre el modelo constitutivo propuesto**

- Se realizó un estudio estadístico para cuantificar las relaciones entre el tejido y las variables mecánicas al aplicar diferentes razones en el proceso **DO** y se logró una respuesta a los cambios mecánicos aplicados.
- Se logró implementar el nuevo modelo mecanobiológico utilizando el método de elementos finitos para evaluar las etapas, desde la distracción hasta la consolidación, y así simular el comportamiento del tejido durante el proceso **DO**.

### **Sobre la aplicación del modelo**

- Este modelo mecanobiológico puede ser utilizado para planificar las cirugías que requieran **DO**, pudiendo variar los parámetros geométricos, físicos y mecánicos para optimizar dicho proceso. De ahí la importancia de contar con este modelo desarrollado para trabajos futuros en el área médica.
- Se aceptaron los resultados obtenidos por parte de un grupo de especialistas, resultando en un nivel de coincidencia total de los expertos encuestados superior al 75 %.

## CONCLUSIONES DEL TRABAJO

---

- Se vinculan 3 aspectos esenciales de ingeniería la modelación y simulación virtual, las técnicas de estocasticidad y la teoría de confiabilidad.



**Recomendaciones**

- a) En los modelos de **DO** están presentes muchos factores, de ahí la necesidad de seguir incrementando modelos más generales que incluyan variables como la velocidad de vascularización , y tiempos más precisos para la formación de cada tipo de tejido.
- b) Elaborar modelos de tipo poromecánicos para describir el proceso de difusión presente en el callo óseo.
- c) Elaborar una estrategia de superación del personal médico, para incorporar la utilización del nuevo modelo mecanobiológico al Sistema Nacional de Salud.

## **ANEXOS**

**ANEXO 1**

$$\{\boldsymbol{\sigma}^{\sim}\} = [\mathbf{C}]\{\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}\} \quad (1.1.1)$$

Recordando que

$$[\boldsymbol{\sigma}^{\sim}] = [\mathbf{H}]^{-1}[\boldsymbol{\sigma}][\mathbf{H}]^{-1} \quad (1.1.2)$$

$$[\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] = [\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}] \quad (1.1.3)$$

Utilizando la ley de Hooke para un material lineal elástico isotrópico podemos expresarla como:

$$\{\boldsymbol{\sigma}^{\sim}\} = \lambda([\mathbf{I}] \otimes [\mathbf{I}])\{\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}\} + 2G\{\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}\} \quad (1.1.4)$$

Reajustando la expresión anterior (1.1.4)

$$[\boldsymbol{\sigma}^{\sim}] = \lambda \text{tr}(\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim})[\mathbf{I}] + 2G[\mathbf{J}^{\sim}]\{\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}\} = \lambda \text{tr}([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}])[\mathbf{I}] + 2G[\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}] \quad (1.1.5)$$

Se puede demostrar que:

$$\therefore \text{tr}([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) = \mathbf{H}_{1k}\boldsymbol{\varepsilon}_{kl}\mathbf{H}_{l1} + \mathbf{H}_{2k}\boldsymbol{\varepsilon}_{kl}\mathbf{H}_{l2} + \mathbf{H}_{3k}\boldsymbol{\varepsilon}_{kl}\mathbf{H}_{l3}, k, l = 1, 2, 3 \quad (1.1.6)$$

Calculando  $\psi^{\sim}$

$$\psi^{\sim} = \psi^{\sim}(\boldsymbol{\varepsilon}, \mathbf{H}) = W_e^{\sim} \quad (1.1.7)$$

$$\psi^{\sim} = \frac{1}{2}[\boldsymbol{\sigma}^{\sim}]\{\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}\} = \frac{1}{2}[\boldsymbol{\sigma}^{\sim}]:[\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] \quad (1.1.8)$$

$$[\boldsymbol{\sigma}^{\sim}] = \lambda \text{tr}(\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim})[\mathbf{I}] + 2G\{\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}\} \quad (1.1.9)$$

$$\psi^{\sim} = \frac{1}{2}\boldsymbol{\sigma}^{\sim}:\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} = \frac{1}{2}[\lambda \text{tr}\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}[\mathbf{I}] + 2G\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}]:[\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] \quad (1.1.10)$$

$$= \frac{1}{2}\lambda \text{tr}\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}[\mathbf{I}]:\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} + G\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}:\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} \quad (1.1.11)$$

$$[\boldsymbol{\sigma}^{\sim}]:[\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] = \lambda \text{tr}([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}])[\mathbf{I}]:([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) + 2G([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]:[\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) \quad (1.1.12)$$

Resolviendo algunos términos de la expresión anterior (1.1.11):

$$[\mathbf{I}]:[\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] = \text{tr}[\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] = \mathbf{H}_{\alpha k}\mathbf{H}_{kl}\mathbf{H}_{l\alpha}\alpha = 1, 2, 3 \quad k, l = 1, 2, 3 \quad (1.1.13)$$

$$[\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}]:[\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] = \text{tr}(\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim T}) \quad (1.1.14)$$

$$\psi^{\sim} = \frac{1}{2}\lambda \text{tr}^2([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) + G\{[\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]:[\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]\} \quad (1.1.15)$$

Finalmente

$$\psi^{\sim} = \frac{1}{2}\lambda \text{tr}^2\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} + G\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}:\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} \quad (1.1.16)$$

Para determinar  $\mathbf{Y}$  se procede

$$\mathbf{Y} = \frac{\partial \psi}{\partial \mathbf{H}} \quad (1.1.17)$$

$$\mathbf{Y} = \frac{\partial \psi}{\partial [\mathbf{H}]} = \frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} \left\{ \frac{1}{2} \lambda \text{tr}^2([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) + G([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]:[\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) \right\} \quad (1.1.18)$$

$$\mathbf{Y} = \lambda \text{tr}([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) \frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} \text{tr}([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) + G \frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} \{([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]:[\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}])\} \quad (1.1.19)$$

$$\mathbf{Y} = \lambda \text{tr} \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} \frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} \text{tr} \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} + G \frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} [\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}: \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] \quad (1.1.20)$$

Resolviendo algunos términos de la expresión anterior (1.1.20):

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} \text{tr}([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) = \frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} (\mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon} \mathbf{H}: \mathbf{I}) = \frac{\partial \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}}{\partial \mathbf{H}}: \mathbf{I} \quad (1.1.21)$$

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} [\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}: \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] = \frac{\partial \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}}{\partial \mathbf{H}}: \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} + \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}: \frac{\partial \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}}{\partial \mathbf{H}} = 2 \frac{\partial \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}}{\partial \mathbf{H}}: \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} \quad (1.1.22)$$

Se expresa:

$$\mathbf{Y} = \lambda \text{tr} \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} \frac{\partial}{\partial \mathbf{H}} \text{tr} \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} + 2G \frac{\partial \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}}{\partial \mathbf{H}}: \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} \quad (1.1.23)$$

Siendo

$$[\mathbf{H}] = \begin{bmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & H_{III} \end{bmatrix}, [\boldsymbol{\varepsilon}] = \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} \end{bmatrix} \quad (1.1.24)$$

Recordando  $\mathbf{A}:\mathbf{B} = \text{tr}(\mathbf{A}\mathbf{B}^T)$

$$\therefore [\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}] = \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & H_{III} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \varepsilon_{11}H_I & \varepsilon_{12}H_{II} & \varepsilon_{13}H_{III} \\ \varepsilon_{21}H_I & \varepsilon_{22}H_{II} & \varepsilon_{23}H_{III} \\ \varepsilon_{31}H_I & \varepsilon_{32}H_{II} & \varepsilon_{33}H_{III} \end{bmatrix} \quad (1.1.25)$$

$$\therefore [\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}] = \begin{bmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & H_{III} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} H_I\varepsilon_{11} & H_I\varepsilon_{12} & H_I\varepsilon_{13} \\ H_{II}\varepsilon_{21} & H_{II}\varepsilon_{22} & H_{II}\varepsilon_{23} \\ H_{III}\varepsilon_{31} & H_{III}\varepsilon_{32} & H_{III}\varepsilon_{33} \end{bmatrix} \quad (1.1.26)$$

$$\therefore [\boldsymbol{\varepsilon}^{\sim}] = [\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}] = \begin{bmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & H_{III} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \varepsilon_{11}H_I & \varepsilon_{12}H_{II} & \varepsilon_{13}H_{III} \\ \varepsilon_{21}H_I & \varepsilon_{22}H_{II} & \varepsilon_{23}H_{III} \\ \varepsilon_{31}H_I & \varepsilon_{32}H_{II} & \varepsilon_{33}H_{III} \end{bmatrix} \quad (1.1.27)$$

$$= \begin{bmatrix} \varepsilon_{11}H_I^2 & \varepsilon_{12}H_IH_{II} & \varepsilon_{13}H_IH_{III} \\ \varepsilon_{21}H_{II}H_I & \varepsilon_{22}H_{II}^2 & \varepsilon_{23}H_{II}H_{III} \\ \varepsilon_{31}H_{III}H_I & \varepsilon_{32}H_{III}H_{II} & \varepsilon_{33}H_{III}^2 \end{bmatrix} \in \text{Sym} \quad (1.1.28)$$

$$\therefore \text{tr} \boldsymbol{\varepsilon}^{\sim} = \varepsilon_{11}H_I^2 + \varepsilon_{22}H_{II}^2 + \varepsilon_{33}H_{III}^2 \quad (1.1.29)$$

$$[\mathbf{H}^2] = \begin{bmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & H_{III} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} H_I & 0 & 0 \\ 0 & H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & H_{III} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} H_I^2 & 0 & 0 \\ 0 & H_{II}^2 & 0 \\ 0 & 0 & H_{III}^2 \end{bmatrix} \quad (1.1.30)$$

$$\therefore H^2 \boldsymbol{\varepsilon} = \begin{bmatrix} H_I^2 & 0 & 0 \\ 0 & H_{II}^2 & 0 \\ 0 & 0 & H_{III}^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} H_I^2 \varepsilon_{11} & H_I^2 \varepsilon_{12} & H_I^2 \varepsilon_{13} \\ H_{II}^2 \varepsilon_{21} & H_{II}^2 \varepsilon_{22} & H_{II}^2 \varepsilon_{23} \\ H_{III}^2 \varepsilon_{31} & H_{III}^2 \varepsilon_{32} & H_{III}^2 \varepsilon_{33} \end{bmatrix} \quad (1.1.31)$$

$$\therefore \text{tr}(\mathbf{H}^2 \boldsymbol{\varepsilon}) = \varepsilon_{11} H_I^2 + \varepsilon_{22} H_{II}^2 + \varepsilon_{33} H_{III}^2 \equiv \text{tr} \boldsymbol{\varepsilon}^\sim \quad (1.1.32)$$

Recordando que la  $\text{Sym} \mathbf{A} = \frac{1}{2}(\mathbf{A} + \mathbf{A}^T)$

$$\therefore 2 \text{Sym}(\mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon}) = \begin{bmatrix} H_I \varepsilon_{11} & H_I \varepsilon_{12} & H_I \varepsilon_{13} \\ H_{II} \varepsilon_{21} & H_{II} \varepsilon_{22} & H_{II} \varepsilon_{23} \\ H_{III} \varepsilon_{31} & H_{III} \varepsilon_{32} & H_{III} \varepsilon_{33} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} H_I \varepsilon_{11} & H_{II} \varepsilon_{21} & H_{III} \varepsilon_{31} \\ H_I \varepsilon_{12} & H_{II} \varepsilon_{22} & H_{II} \varepsilon_{23} \\ H_I \varepsilon_{13} & H_{II} \varepsilon_{23} & H_{III} \varepsilon_{33} \end{bmatrix} \quad (1.1.33)$$

$$= \begin{bmatrix} 2H_I \varepsilon_{11} & (H_I + H_{II}) \varepsilon_{21} & (H_I + H_{III}) \varepsilon_{31} \\ (H_I + H_{II}) \varepsilon_{12} & 2H_{II} \varepsilon_{22} & (H_{II} + H_{III}) \varepsilon_{23} \\ (H_I + H_{III}) \varepsilon_{13} & (H_{II} + H_{III}) \varepsilon_{23} & 2H_{III} \varepsilon_{33} \end{bmatrix} \quad (1.1.34)$$

$$2 \text{Sym}(\mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon}): ([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) =$$

$$\begin{bmatrix} 2H_I \varepsilon_{11} & (H_I + H_{II}) \varepsilon_{21} & (H_I + H_{III}) \varepsilon_{31} \\ (H_I + H_{II}) \varepsilon_{12} & 2H_{II} \varepsilon_{22} & (H_{II} + H_{III}) \varepsilon_{23} \\ (H_I + H_{III}) \varepsilon_{13} & (H_{II} + H_{III}) \varepsilon_{23} & 2H_{III} \varepsilon_{33} \end{bmatrix} : \begin{bmatrix} \varepsilon_{11} H_I^2 & \varepsilon_{12} H_I H_{II} & \varepsilon_{13} H_I H_{III} \\ \varepsilon_{21} H_{II} H_I & \varepsilon_{22} H_{II}^2 & \varepsilon_{23} H_{II} H_{III} \\ \varepsilon_{31} H_{III} H_I & \varepsilon_{32} H_{III} H_{II} & \varepsilon_{33} H_{III}^2 \end{bmatrix} \quad (1.1.35)$$

$$\therefore 2 \text{Sym}(\mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon}): ([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) =$$

$$2\varepsilon_{11}^2 H_I^3 + 2\varepsilon_{12}^2 H_I H_{II} (H_I + H_{II}) + 2\varepsilon_{13}^2 H_I H_{III} (H_I + H_{III}) + 2\varepsilon_{22}^2 H_{II}^3 + 2\varepsilon_{23}^2 H_{II} H_{III} (H_{II} + H_{III}) + 2\varepsilon_{33}^2 H_{III}^3 \quad (1.1.36)$$

$$\therefore 2 \text{Sym}(\mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon}): ([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}]) = \text{tr}[2 \text{Sym}(\mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon}): ([\mathbf{H}][\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}])]^T = \text{tr}[(\mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon})(\mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon} \mathbf{H})^T + \mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon}^T \mathbf{H} \boldsymbol{\varepsilon} \mathbf{H}^T] \quad (1.1.37)$$

$$\therefore \frac{\partial \boldsymbol{\varepsilon}^\sim}{\partial \mathbf{H}} : \boldsymbol{\varepsilon}^\sim =$$

$$\begin{bmatrix} 2\varepsilon_{11}H_I & \varepsilon_{12}H_{II} & \varepsilon_{13}H_{III} & \varepsilon_{21}H_{II} & 0 & 0 & \varepsilon_{31}H_{III} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_{12}H_I & 0 & \varepsilon_{21}H_I & 2\varepsilon_{22}H_{II} & \varepsilon_{23}H_{III} & 0 & \varepsilon_{32}H_{III} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon_{31}H_I & 0 & 0 & \varepsilon_{23}H_{II} & \varepsilon_{31}H_I & \varepsilon_{32}H_{II} & 2\varepsilon_{33}H_{III} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \varepsilon_{11}H_I^2 \\ \varepsilon_{12}H_IH_{II} \\ \varepsilon_{13}H_IH_{III} \\ \varepsilon_{21}H_{II}H_I \\ \varepsilon_{22}H_{II}^2 \\ \varepsilon_{23}H_IH_{III} \\ \varepsilon_{31}H_{III}H_I \\ \varepsilon_{32}H_{III}H_{II} \\ \varepsilon_{33}H_{III}^2 \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} 2\varepsilon_{11}^2H_I^3 + \varepsilon_{12}^2H_IH_{II}^2 + \varepsilon_{13}^2H_IH_{III}^2 + \varepsilon_{21}^2H_{II}^2H_I + \varepsilon_{31}^2H_{III}^2H_I \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \varepsilon_{12}^2H_I^2H_{II} + \varepsilon_{21}^2H_{II}H_I^2 + 2\varepsilon_{22}^2H_{II}^3 + \varepsilon_{23}^2H_{II}H_{III}^2 + \varepsilon_{32}^2H_{III}^2H_{II} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ \varepsilon_{13}^2H_I^2H_{III} + \varepsilon_{23}^2H_{II}^2H_{III} + \varepsilon_{31}^2H_{III}H_I^2 + \varepsilon_{32}^2H_{III}H_{II}^2 + 2\varepsilon_{33}^2H_{III}^3 \end{bmatrix} \quad (1.1.38)$$

$$\therefore \tilde{\varepsilon}(\mathbf{H}\varepsilon) = \begin{bmatrix} \varepsilon_{11}H_I^2 & \varepsilon_{12}H_IH_{II} & \varepsilon_{13}H_IH_{III} \\ \varepsilon_{21}H_{II} & \varepsilon_{22}H_{II}^2 & \varepsilon_{23}H_{II}H_{III} \\ \varepsilon_{31}H_{III}H_I & \varepsilon_{32}H_{III}H_{II} & \varepsilon_{33}H_{III}^2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} H_I\varepsilon_{11} & H_I\varepsilon_{12} & H_I\varepsilon_{13} \\ H_{II}\varepsilon_{21} & H_{II}\varepsilon_{22} & H_{II}\varepsilon_{23} \\ H_{III}\varepsilon_{31} & H_{III}\varepsilon_{32} & H_{III}\varepsilon_{33} \end{bmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} H_I^3\varepsilon_{11}^2 + H_I(H_{II}^2\varepsilon_{12}\varepsilon_{21} + H_{III}^2\varepsilon_{13}\varepsilon_{31}) & H_I^3\varepsilon_{11}\varepsilon_{12} + H_I(H_{II}^2\varepsilon_{12}\varepsilon_{22} + H_{III}^2\varepsilon_{13}\varepsilon_{32}) & H_I^3\varepsilon_{11}\varepsilon_{13} + H_I(H_{II}^2\varepsilon_{12}\varepsilon_{23} + H_{III}^2\varepsilon_{13}\varepsilon_{33}) \\ H_I^2H_{II}\varepsilon_{11}\varepsilon_{21} + H_{II}^3\varepsilon_{21}\varepsilon_{22} + H_{II}H_{III}^2\varepsilon_{23}\varepsilon_{31} & H_I^2H_{II}\varepsilon_{12}\varepsilon_{21} + H_{II}^2\varepsilon_{22}^2 + H_{II}H_{III}^2\varepsilon_{23}\varepsilon_{32} & H_I^2H_{II}\varepsilon_{13}\varepsilon_{21} + H_{II}^3\varepsilon_{22}\varepsilon_{23} + H_{II}H_{III}^2\varepsilon_{23}\varepsilon_{32} \\ H_I^2H_{III}\varepsilon_{11}\varepsilon_{31} + H_{II}^2H_{III}\varepsilon_{21}\varepsilon_{32} + H_{III}^3\varepsilon_{31}\varepsilon_{33} & H_I^2H_{III}\varepsilon_{12}\varepsilon_{31} + H_{II}^2H_{III}\varepsilon_{22}\varepsilon_{32} + H_{III}^3\varepsilon_{32}\varepsilon_{33} & H_I^2H_{III}\varepsilon_{13}\varepsilon_{31} + H_{II}^2H_{III}\varepsilon_{23}\varepsilon_{32} + H_{III}^3\varepsilon_{32}\varepsilon_{33} \end{bmatrix}$$

(1.1.39)

También se tiene que:

$$\therefore \frac{\partial \tilde{\varepsilon}}{\partial \mathbf{H}} : \mathbf{I} = \quad (1.1.40)$$

$$\begin{bmatrix}
2\varepsilon_{11}H_I & \varepsilon_{12}H_{II} & \varepsilon_{13}H_{III} & \varepsilon_{21}H_{II} & 0 & 0 & \varepsilon_{31}H_{III} & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & \varepsilon_{12}H_I & 0 & \varepsilon_{21}H_I & 2\varepsilon_{22}H_{II} & \varepsilon_{23}H_{III} & 0 & \varepsilon_{32}H_{III} & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & \varepsilon_{31}H_I & 0 & 0 & \varepsilon_{23}H_{II} & \varepsilon_{31}H_I & \varepsilon_{32}H_{II} & 2\varepsilon_{33}H_{III}
\end{bmatrix}
\begin{bmatrix}
1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1
\end{bmatrix}
=
\begin{bmatrix}
2\varepsilon_{11}H_I \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 2\varepsilon_{22}H_{II} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 2\varepsilon_{33}H_{III}
\end{bmatrix}
= 2\text{diag}[H\varepsilon]$$

$$\therefore \text{tr}(\varepsilon^\sim) = \text{tr}(H^2\varepsilon) \quad (1.1.41)$$

$$\lambda \text{tr} \varepsilon^\sim \frac{\partial}{\partial H} \text{tr} \varepsilon^\sim = 2\lambda \text{tr}(H^2\varepsilon) \text{diag}(H\varepsilon) \quad (1.1.42)$$

$$Y = 2\lambda \text{tr}(H^2\varepsilon) \text{diag}(H\varepsilon) + 4G \text{diag}([H][\varepsilon][H])([H][\varepsilon]) \quad (1.1.43)$$

$$\text{Debiéndose destacar } Y = Y^\sim(\varepsilon, \rho) y H = \hat{H}(\rho)$$

### Cálculo de J

$$J = \frac{1}{3}(1 - \omega) \text{Tr}(y)I + \omega \text{dev} Y Y = \frac{1}{3} \text{Tr}(y)I + \text{dev}(Y) \therefore J \neq Y \quad (1.1.44)$$

$$\text{dev} Y = Y - \frac{1}{3} \text{tr}(Y)I \quad (1.1.45)$$

$$J = \frac{1}{3}(1 - \omega) \text{tr}(Y)I + \omega \left[ Y - \frac{1}{3} \text{tr} y I \right] \quad 0 \leq \omega \leq 1 \quad (1.1.46)$$

$$J = \frac{1}{3} \text{tr}(y)(1 - 2\omega)I + \omega Y \quad \text{siendo } Y = Y^\sim(\varepsilon, H), J = J^\sim(\varepsilon, H) \quad (1.1.47)$$

$$\begin{cases}
\omega = 0, & J = \frac{1}{3} \text{Tr}(y)I \\
\omega = 1, & J = \text{dev} Y
\end{cases} \quad (1.1.48)$$

### Cálculo de J:J

$$J = \frac{1}{3} \text{tr}(y)(1 - 2\omega)I + \omega Y \quad (1.1.49)$$

$$\begin{aligned}
J:J &= \\
&\frac{1}{3} \text{tr}(y)(1 - 2\omega)I: \frac{1}{3} \text{tr}(y)(1 - 2\omega)I + \frac{2}{3} \text{tr}(y)(1 - 2\omega)I: \omega Y + \\
&\omega Y: \omega Y
\end{aligned} \quad (1.1.50)$$

$$J:J = \frac{1}{9} \text{tr}^2(y)(1 - 2\omega)^2 I:I + \frac{2}{3} \text{tr}(y)(1 - 2\omega) \omega I:Y + \omega^2 Y:Y \quad (1.1.51)$$

$$J:J = \frac{1}{3} \text{tr}^2(y)(1 - 2\omega)^2 + \frac{2}{3} \text{tr}^2(y)(1 - 2\omega) \omega + \omega^2 Y:Y \quad (1.1.52)$$

$$J:J = \frac{1}{3}tr^2(\mathbf{y})[1 - 2\omega] + \omega^2\mathbf{Y}:\mathbf{Y} \quad (1.1.53)$$

Recordando que:

$$\mathbf{Y} = 2\lambda tr(\mathbf{H}^2\boldsymbol{\varepsilon})diag(\mathbf{H}\boldsymbol{\varepsilon}) + 4G diag[(\mathbf{H}[\boldsymbol{\varepsilon}][\mathbf{H}])(\mathbf{H}[\boldsymbol{\varepsilon}])](1.1.54)$$

$\mathbf{Y}$

$$= 2\lambda[\varepsilon_{11}H_I^2 + \varepsilon_{22}H_{II}^2 + \varepsilon_{33}H_{III}^3] \begin{bmatrix} \varepsilon_{11}H_I & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_{22}H_{II} & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon_{33}H_{III} \end{bmatrix} + 4G \begin{bmatrix} \varepsilon_{11}^2H_I^2 + \varepsilon_{12}^2H_IH_{II}^2 + \varepsilon_{13}^2H_IH_{III}^2 & 0 & 0 \\ 0 & \varepsilon_{21}^2H_{II}H_I^2 + \varepsilon_{22}^2H_{II}^3 + \varepsilon_{23}^2H_{II}H_{III}^2 & 0 \\ 0 & 0 & \varepsilon_{31}^2H_{III}H_I^2 + \varepsilon_{32}^2H_{III}^3H_{II}^2 + \varepsilon_{33}^2H_{III}^2 \end{bmatrix}$$

$$\therefore \mathbf{Y} = \begin{bmatrix} Y_I & 0 & 0 \\ 0 & Y_{II} & 0 \\ 0 & 0 & Y_{III} \end{bmatrix} \quad (1.1.55)$$

$$Y_I = 2\lambda[\varepsilon_{11}H_I^2 + \varepsilon_{22}H_{II}^2 + \varepsilon_{33}H_{III}^3]\varepsilon_{11}H_I + 4G[\varepsilon_{11}^2H_I^2 + \varepsilon_{12}^2H_IH_{II}^2 + \varepsilon_{13}^2H_IH_{III}^2] \quad (1.1.56)$$

$$Y_{II} = 2\lambda[\varepsilon_{11}H_I^2 + \varepsilon_{22}H_{II}^2 + \varepsilon_{33}H_{III}^3]\varepsilon_{22}H_{II} + 4G[\varepsilon_{21}^2H_{II}H_I^2 + \varepsilon_{22}^2H_{II}^3 + \varepsilon_{23}^2H_{II}H_{III}^2] \quad (1.1.57)$$

$$Y_{III} = 2\lambda[\varepsilon_{11}H_I^2 + \varepsilon_{22}H_{II}^2 + \varepsilon_{33}H_{III}^3]\varepsilon_{33}H_{III} + 4G[\varepsilon_{31}^2H_{III}H_I^2 + \varepsilon_{32}^2H_{III}^3H_{II}^2 + \varepsilon_{33}^2H_{III}^2] \quad (1.1.58)$$

Cálculo de  $\dot{\mathbf{H}}$

$$g^f = n^{\frac{1}{m}}\sqrt{B}\hat{\rho}^{2-\frac{\beta}{8}}A^{\frac{1}{8}}\frac{3^{\frac{1}{4}}}{\sqrt{2(1-w)}}(\mathbf{J}:\mathbf{J})^{\frac{1}{4}} - (\psi_t^* + w)\rho^{\frac{16-5\beta}{8}} \quad (1.1.59)$$

$$A = \hat{A}(\rho) \quad (1.1.60)$$

$$B = \hat{B}(\rho) \quad (1.1.61)$$

$$A(\rho) = \frac{B(\rho)}{\hat{B}}\hat{\rho}^{\beta-\hat{\beta}} \quad (1.1.62)$$

$$\ln A = \ln \frac{B(\rho)}{\hat{B}} + (\beta - \hat{\beta}) \ln \hat{\rho} \hat{B} = B(\hat{\rho}) \quad (1.1.63)$$

$$A(\rho) = \frac{B(\rho)}{B(\hat{\rho})} \frac{\hat{\rho}^{\beta}}{\hat{\rho}^{\hat{\beta}}} = \frac{A(\rho)}{B(\rho)} = \frac{\hat{\rho}^{\beta-\hat{\beta}}}{B(\hat{\rho})} \quad (1.1.64)$$

$$g^f = n^{\frac{1}{m}}B^{1/2}\frac{\hat{\rho}^2}{\hat{\rho}^{\beta/8}}\left[\frac{B}{\hat{B}}\right]^{1/8}\hat{\rho}^{\frac{\beta-\hat{\beta}}{8}}\frac{3^{1/4}}{\sqrt{2(1-\omega)}}[\mathbf{J}:\mathbf{J}]^{1/4} - (\psi_t^* + w)\rho^{\frac{16-5\beta}{8}} \quad (1.1.65)$$



$$g^f = n^{\frac{1}{m}} \left[ \frac{B^5}{\hat{B}} \right]^{1/8} \left[ \frac{\hat{\rho}^{16}}{\hat{\rho}^\beta} \right]^{1/8} \frac{3^{1/4}}{\sqrt{2(1-\omega)}} [J:J]^{1/4} - (\psi_t^* + w) \left[ \frac{\rho^{16}}{\rho^{5\beta}} \right]^{\frac{1}{8}} \quad (1.1.66)$$

Siendo  $w$  la mitad del ancho de la zona muerta

$$\dot{H} = \dot{\mu}^f \frac{\partial g^f}{\partial Y} \quad (1.1.67)$$

$$\frac{\partial g^f}{\partial Y} = n^{\frac{1}{m}} \left[ \frac{B^5}{\hat{B}} \right]^{1/8} \left[ \frac{\hat{\rho}^{16}}{\hat{\rho}^\beta} \right]^{1/8} \frac{3^{1/4}}{\sqrt{2(1-\omega)}} \frac{1}{4} [J:J]^{-3/4} \frac{\partial}{\partial Y} [J:J] \quad (1.1.68)$$

$$\therefore \frac{\partial}{\partial Y} [J:J] = 2 \frac{\partial J}{\partial Y} : J = 2 \hat{\omega} : J, \quad \frac{\partial J}{\partial Y} = \frac{1}{3} (1 - 2\omega) I \otimes I + \omega J_{\sim} = \hat{\omega} \quad (1.1.69)$$

Demostración

$$\frac{\partial}{\partial Y} [J:J] = 2 \left\{ \left[ \frac{1}{3} (1 - 2\omega) I \otimes I + \omega J_{\sim} \right] : \left[ \frac{1}{3} tr(y)(1 - 2\omega) I + \omega Y \right] \right\} \quad (1.1.70)$$

$$\frac{\partial}{\partial Y} [J:J] = \frac{2}{9} (1 - 2\omega)^2 tr(y) I \otimes I + \frac{2}{3} (1 - 2\omega) \omega I \otimes I : Y + \frac{2}{3} tr(y)(1 - 2\omega) \omega J_{\sim} : I + 2\omega J_{\sim} : Y \quad (1.1.71)$$

$$J_{\sim} : I = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} = \{I\} \quad (1.1.72)$$

$$I \otimes I : Y = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} Y_{11} \\ Y_{12} \\ Y_{13} \\ Y_{21} \\ Y_{22} \\ Y_{23} \\ Y_{31} \\ Y_{32} \\ Y_{33} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} tr(y) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ tr(y) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ tr(y) \end{bmatrix} = tr(y) \{I\} \quad J_{\sim} : Y =$$

$Y$

$$\frac{\partial}{\partial Y} [J:J] = \frac{2}{3} tr(y)(1 - 2\omega) I + 2\omega^2 Y \quad (1.1.73)$$

$$\dot{\mathbf{H}} = \dot{\mu}^f n^{\frac{1}{m}} \sqrt{B} \hat{\rho}^{2-\frac{\beta}{8}} A^{\frac{1}{8}} \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{1}{\sqrt{1-\omega}} \frac{1}{4} [\mathbf{J}:\mathbf{J}]^{-3/4} \cdot \left\{ \frac{2}{3} \text{tr}(\mathbf{y})(1-2\omega)\mathbf{I} + 2\omega^2 \mathbf{Y} \right\} \quad (1.1.74)$$

$$\alpha^f = \frac{\sqrt{2}}{4} n^{\frac{1}{m}} \sqrt{B} \hat{\rho}^{2-\frac{\beta}{8}} \frac{1}{3^{\frac{1}{4}}} [\mathbf{J}:\mathbf{J}]^{-\frac{3}{4}} \quad \therefore \alpha^f = \tilde{\alpha}^f(\rho, H, \sigma) \quad (1.1.75)$$

$$\dot{\mathbf{H}} = \dot{\mu}^f \alpha^f \frac{A^{\frac{1}{8}}}{\sqrt{1-\omega}} \hat{\omega}:\mathbf{J} \quad (1.1.76)$$

**ANEXO 2**

```

SUBROUTINE UMAT(STRESS,STATEV,DDSDDE,SSE,SPD,SCD,
  1 RPL,DDSDDT,DRPLDE,DRPLDT,STRAN,DSTRAN,
  2 TIME,DTIME,TEMP,DTEMP,PREDEF,DPRED,MATERL,NDI,NSHR,NTENS,

  3STATV,PROPS,NPROPS,COORDS,DROT,P
  NEWDT,CELENT,
  4DFGRD0,DFGRD1,NOEL,NPT,KSLAY,KSPT,
  KSTEP,KINC)

  DIMENSION
  STRESS(NTENS),STATEV(NSTATV),
    1
  DDSDDT(NTENS,NTENS),DDSDDT(NTENS),
  DRPLDE(NTENS),
    2
  STRAN(NTENS),DSTRAN(NTENS),TIME(2),
  PREDEF(1),DPRED(1),
    3
  ROPS(NPROPS),COORDS(3),DROT(3,3),DF
  GRD0(3,3),DFGRD1(3,3)

  DIMENSION
  Temp_l(3,3),H(3,3),epsilonbarra(3,3),eps(
  3,3),
    1
  sigmabarra(3,3),Y(3,3),Y1(3,3),Y2(3,3),c(6,
  6),d3(3),
    2
  Y3(3,3),Desviatorio_Y(3,3),Hn_inc(3,3),
    3
  temp_wj(3,3),Hn_temp(3,3),stran_M(3,3)
  ,c1(6,6),Hh(3,3),
    4
  J_temp(3,3),w_shapeu(3,3),Tr_temp1(3,3)
  )

  Real      ::
  rho,Tr_temp,iden(3,3),Y0,Y_Y,gf,alfa_f
  Real      ::
  ni,Tr_epsilonbarra,w,m,n,mu_f,mu_p,Mul
  _Jnl
  Real      ::
  Flujo_H(3,3),Mul_Jn,beta,b1,e,xnu,gr
  Real      ::
  epsilon_V(6),landa,d,d1,iH(6),mu_r
  Real      :: Tr_temp5
  Real      ::
  num,celular_y0,strain,tm(9)
  Real      :: pmi,pci,pcii,pciii,pgs
  Real      :: check

  if (time(1).lt.teps) then
    w=0.10
    pmi=props(1)
    pci=props(2)
    pcii=props(3)

    pciii=props(4)
    pgs=props(5)
    tm=0.0
    check=0.0

    call
    isos1(c,props,nprops,ntens,ndi,nshr,e,xnu
    )
    do i=1,ntens
      stress(i)=0.0
      do j=1,ntens

        stress(i)=stress(i)+c(i,j)*(stran(j)+dstran(j)
        )
      enddo
    enddo

    do i=1,ntens
      do j=1,ntens
        ddsdde(i,j)=c(i,j)
      enddo
    enddo

    endif
    rho=statev(20)
    call Vector_M(STRAN,stran_M)
    eps=stran_M
    call eye(3,Iden)
    Y0=((eps(1,1)+eps(2,2)+eps(3,3))/3.0)
    eps=eps-Y0*Iden
    strain=abs(eps(1,1)*eps(2,2)+eps(
    2,2)*eps(3,3)+eps(3,3)
      *eps(1,1)-
      (eps(1,2)**2.0+eps(2,3)**2.0+
      eps(3,1)**2.0))
    celular_y0=fdiferenciacion(cs,stra
    in,strain_limit,strain_lamellar,

    strain_bone,strain_calcified,strain_cartila
    ge,strain_fibrous,
      strain_damage,strain_death,tm,e)
    if((tm(2).eq.4.0.or.tm(3).eq.4.0.or
    .tm(4).eq.1.0).and.rho.eq.0.0)

```

## ANEXO 2 : Codigo subrutina UMAT

```

        then
        rho=0.750
        call
        bilin(rho,props,nprops,b1,beta,e,xnu)
        a=(b1/1763.0)*2.1**(beta-
3.2302)
        d=a*(rho/2.1)**beta
        call eye(3,Iden)
        Hh=Iden
        call
        Comp_C(rho,c,props,nprops,ntens,h,land
a,g)
        call stores(statev,nstatv,h,3) ! store the
compliance
        endif
        if
        (tm(2).ge.4.0.or.tm(3).ge.4.0.or.tm(4).ge.
1.0.or.rho.gt.0.0)
        then
        if (tm(2).ge.1.0) then
        call Iden_mcell(2.0,pmi,pci,pcii,pciii,pgs)
        elseif (tm(3).ge.1.0) then
        call
        Iden_mcell(3.0,pmi,pci,pcii,pciii,pgs)
        else if (tm(4).ge.1.0) then
        call
        Iden_mcell(4.0,pmi,pci,pcii,pciii,pgs)
        endif
        call Vector_M(STRAN,stran_M)
        eps=stran_M
        call gets(statev,nstatv,h,3)
        Temp_I=matmul(h,eps)
        epsilonbarra=matmul(Temp_I,h)

        call jacobi(h,3,3,d3,v3,nrot3)
        do 19 j=1,3
        do 18 i=1,3
        if (i.eq.j) then
            h(i,j)=d3(i)
        else
            h(i,j)=0
        endif
18      continue
19      continue
        call bilin(rho,props,nprops,b1,beta,e,xnu)
        Tr_epsilonbarra=sum((/(epsilonbarra
arra(i,j),i=1,3)/))
        Temp_I=matmul(h,eps)
        !Multiplica H por epsilon
        Y0=2.0*landa*(Tr_epsilonbarra)
        Y1=Y0*Temp_I

        Y=matmul(h,eps)
        Y2=matmul(Y,epsilonbarra)
        Y3=Y1+4.0*g*Y2
        Tr_Y=sum((/(Y3(i,i),i=1,3)/))
        do 24 j=1,3
        do 23 i=1,3
        Desviatorio_Y(i,j)=(Y3(i,j)-
(1.0/3.0)*Tr_Y*Iden(i,j))
23      continue
24      continue

        call eye(3,Iden)
        do 26 j=1,3
        do 25 i=1,3
        Jn(i,j)=(1.0/3.0*(1.0-
w)*Tr_Y*Iden(i,j))+w*Desviatorio_Y(i,j)
25      continue
26      continue
        Y_Y=sum((/(Y3(i,i)**2.0,i=1,3)/))
        Mul_Jn=((1.0/3.0)*(Tr_Y)**2.0*(1
.0-2.0*w))+((w**2.0)*
        Y_Y)
        gf=ni**(1.0/m)*sqrt(b1)*1.92**((
2.0-beta/8.0)*a**(1.0/8.0)
        *(3.0**(1.0/4.0)/sqrt(2.0*(1.0-
w)))*Mul_Jn**(1.0/4.0)-
(50.0+width)*rho**((16.0-
5.0*beta)/8.0)
        call eye(3,Iden)
        call
        MATXINVD(Desviatorio_Y,3,3,Hn_temp,d
)
        do 28 j=1,3
        do 27 i=1,3
        Jnl(i,j)=(3.0/((1.0+w)*Tr_Y))*Iden(i,j)+(1.0
/w)*Hn_temp(i,j)
27      continue
28      continue
        Mul_Jnl=(27.0/((1.0+w)**2.0*tr_
y**2.0))+6.0/((1.0+w)*tr_Y*(1.0/w)
        *(Hn_temp(1,1)+Hn_temp(2,2)+H
n_temp(3,3)))+(1.0/w**2.0)*
        ((1.0/Y3(1,1)**2.0+1.0/Y3(2,2)**2.0+1.0/
Y3(3,3)**2.0)
        -
        (6.0/tr_Y)*(1.0/y3(1,1)+1.0/y3(2,2)+1.0/y
3(3,3))
        +(27.0/tr_Y**2))

```

## ANEXO 2 :Codigo subrutina UMAT

```

        gr=SQRT(2.0*(1.0-
w))/(ni**(1.0/m)*SQRT(b1)*1.92**(2.0-
beta/8.0)
        *a**(1.0/8.0)*27.0**(1.0/4.0))*
Mul_Jnl**(1.0/4.0)
        -1.0/((50.0-width)*rho**((16.0-
5.0*beta)/8.0))

        if (gr.gt.0.0.and.gf.gt.0.0) then
            gr=0.0
        endif
        if (gr.gt.0.0) then
            alfa_r=(-sqrt(2.0)*Mul_Jnl**(-
3.0/4.0))/(2.0*ni**(1.0/m)*sqrt(b1)*
1.92**(2.0-beta/8.0)*27.0**(1.0/4.0))

mu_p=rhodot1(gr,rho,props,nprops,dtim
e,beta)
call MATXINVD(h,3,3,Hn_temp,d)
        Temp_l=matmul(Hn_temp,temp_
wj)
        Tr_temp=sum((/(temp_l(i,i),i=1,3)
/))
        mu_f=(3.0*beta)/(4.0*alfa_f)*sqr
t(1.0-w)*mu_p*1.92/(a**(1.0/8.0)*
        Tr_temp*rho)
        do 45 j=1,3
            do 44 i=1,3
                Flujo_H(i,j)=mu_f*(alfa_f*a**(1.0
/8.0)/sqrt(1.0-w))
                    *temp_wj(i,j)
44            continue
45            continue
            else
                Flujo_H=0.0
            endif
            Hn_temp=Hn_inc*Hn_inc
call det(Hn_temp,d1)
call bilin(rho,props,nprops,b1,beta,e,xnu)
            rho_inc=(D1/a**(3.0/2.0))**(2.0/
(3.0*beta))*1.92
            if
(rho_inc.gt.1.92.or.check.eq.1.0.and.gr.lt.
0.0) then
call
bilin(rho_inc,props,nprops,b1,beta,e,xnu)
                a=(b1/1763.0)*2.1**(beta-
3.2302)
                d=a*(rho_inc/2.1)**beta
call eye(3,Iden)
                Hh=Iden
                do i=1,3
                    do j=1,3
                        Hn_inc(i,j)=sqrt(d)*Hh(i,j)
                    enddo
                enddo
                H=Hn_inc
call stores(statev,nstatv,h,3)
call
Comp_C(rho,c,props,nprops,ntens,h,land
a,g)
call MATXINVD(C,6,6,C1,D)
                do i=1,ntens
                    stress(i)=0.0
                    do j=1,ntens

                        stress(i)=stress(i)+C1(i,j)*(stran(j)
+dstran(j))

```

## ANEXO 2 : Codigo subrutina UMAT

```

enddo
enddo
      do i=1,ntens
      do j=1,ntens
        ddsdde(i,j)=C1(i,j)
      enddo
    enddo
    call bilin(rho,props,nprops,b1,beta,e,xnu)
    ! actualiza e
      goto 200
    endif
    if (tm(5).ge.2.0) then
    call lden_mcell(5.0,pmi,pci,pcii,pciii,pgs)
    call bilin1(pmi,pci,pcii,pciii,pgs,e,xnu)
      e=e+dttime*0.198*(2.718)**(0.01
1*time(2))
    endif
    if (tm(6).ge.2.0) then
    call lden_mcell(6.0,pmi,pci,pcii,pciii,pgs)
    call bilin1(pmi,pci,pcii,pciii,pgs,e,xnu)
      e=e+dttime*0.198*(2.718)**(0.01
1*time(2))
    endif
    if (tm(7).ge.1.0) then
    call lden_mcell(7.0,pmi,pci,pcii,pciii,pgs)
    call bilin1(pmi,pci,pcii,pciii,pgs,e,xnu)
      e=e+dttime*0.2*(2.718)**(0.0063
*time(2))
    endif
190    call
isos1(c,props,nprops,ntens,ndi,nshr,e,xnu
)
    do i=1,ntens
      stress(i)=0.0
      do j=1,ntens
        stress(i)=stress(i)+c(i,j)*(stran(j)+dstran(j)
)
      enddo
    enddo
      do i=1,ntens
      do j=1,ntens
        ddsdde(i,j)=c(i,j)
      enddo
    enddo
200    continue
      sse=0.0
      do j=1,ntens
        sse=sse+0.5*stress(j)*(stran(j)+ds
tran(j))

```

```

enddo
Return
end

subroutine
isos(rho,c,props,nprops,ntens,ndi,nshr)

  INCLUDE 'ABA_PARAM.INC'
  dimension
  props(nprops),c(ntens,ntens)
  Real , intent(in) :: rho
  Real :: b1,beta,e,xnu
  call bilin(rho,props,nprops,b1,beta,e,xnu)
    c(1,1)=e*(1.0-xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(1,2)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(1,3)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(2,1)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(2,2)=e*(1.0-xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(2,3)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(3,1)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(3,2)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(3,3)=e*(1.0-xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(4,4)=e*0.5*(1.0-2.0*xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(5,5)=e*0.5*(1.0-2.0*xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(6,6)=e*0.5*(1.0-2.0*xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    return
  end
subroutine
isos1(c,props,nprops,ntens,ndi,nshr,e,xnu
)
  INCLUDE 'ABA_PARAM.INC'
  dimension
  props(nprops),c(ntens,ntens)
  Real :: e,xnu
    c(1,1)=e*(1.0-xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
    c(1,2)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))

```

```

      c(1,3)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(2,1)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(2,2)=e*(1.0-xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(2,3)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(3,1)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(3,2)=e*xnu/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(3,3)=e*(1.0-xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(4,4)=e*0.5*(1.0-2.0*xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(5,5)=e*0.5*(1.0-2.0*xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      c(6,6)=e*0.5*(1.0-2.0*xnu)/((1.0-
2.0*xnu)*(1.0+xnu))
      return
    end
  subroutine
  bilin1(pmi,pci,pcii,pciii,pgs,e,xnu)
    Real ::
  pmi,pci,pcii,pciii,pgs,e,xnu
    e=20000.0*pmi+430.0*pci+200.0
    *pcii+100.0*pciii+0.7*pgs
    xnu=0.33*pmi+0.48*(pci+pcii+pci
ii)+0.49*pgs
    return
  end
  subroutine
  lden_mcell(num,pmi,pci,pcii,pciii,pgs)
    INCLUDE 'ABA_PARAM.INC'
    real :: num
    real :: pmi,pci,pcii,pciii,pgs
    if (num.eq.1.0) then
      pmi=0.0
      pci=0.0
      pcii=0.0
      pciii=0.018
      pgs=0.082
    endif
    if (num.eq.2.0) then
      w=1.0
    endif
    if (num.eq.3.0) then
      w=0.0
    endif
    if (num.eq.4.0) then

```

```

      w=0.5
    endif
    if (num.eq.5.0) then
      pmi=0.015
      pci=0.0
      pcii=0.135
      pciii=0.0
      pgs=0.079
    endif
    if (num.eq.6.0) then
      pmi=0.0
      pci=0.0
      pcii=0.135
      pciii=0.0
      pgs=0.079
    endif
    if (num.eq.7.0) then
      pmi=0.0
      pci=0.0045999
      pcii=0.0
      pciii=0.0
      pgs=0.07885
    endif
    endif
    return
  end
  subroutine
  Comp_C(rho,c,props,nprops,ntens,h,land
a,g)
    Dimensionprops(nprops) ,c(6,6),
h(3,3)
    Real :: landa,g,e,xnu
    Real , intent(in):: rho
    c=0.0
    e=1763*(1.92)**3.2
    xnu=0.3
    c(1,1)=(1.0/e)*(1.0/h(1,1)**4.0)
    c(1,2)=(-
xnu/e)*(1.0/(h(1,1)**2.0*h(2,2)**2.0))
    c(1,3)=(-
xnu/e)*(1.0/(h(3,3)**2.0*h(1,1)**2.0))
    c(2,1)=(-
xnu/e)*(1.0/(h(1,1)**2.0*h(2,2)**2.0))
    c(2,2)=(1.0/e)*(1.0/h(2,2)**4.0)
    c(2,3)=(-
xnu/e)*(1.0/(h(3,3)**2.0*h(2,2)**2.0))
    c(3,1)=(-
xnu/e)*(1.0/(h(3,3)**2.0*h(1,1)**2.0))
    c(3,2)=(-
xnu/e)*(1.0/(h(3,3)**2.0*h(2,2)**2.0))
    c(3,3)=(1.0/e)*(1.0/h(3,3)**4.0)

```

## ANEXO 2 :Codigo subrutina UMAT

```

c(4,4)=((1+xnu)/e)*(1.0/(h(1,1)**2.0*h(2,
2)**2.0))

c(5,5)=((1+xnu)/e)*(1.0/(h(1,1)**2.0*h(3,
3)**2.0))

c(6,6)=((1+xnu)/e)*(1.0/(h(2,2)**2.0*h(3,
3)**2.0))
      return
end
      Function
rhodot(gf,rho,props,nprops,dtime,beta)
      dimension props(nprops)
      Real ,intent(in) ::rho,beta,gf
      rhot=rhoc/0.95
      rhoratio=(rhot/rho)**2.0
      rdot=0.02*(gf/rho**(2.0-
beta/2.0))
      poros=1.0-(rho/rhot)
      pormin=1.0-(rhoc/rhot)
      pormax=1.0-(rho0/rhot)
      if (poros.lt.pormin) then
poros=pormin
      if (poros.gt.pormax) then
poros=pormax
      por2=por1*por1
      por3=por2*por1
      por4=por3*por1
      por5=por4*por1
      Sv=0.03226*por1-
0.09394*por2+0.13396*por3
-0.10104*por4+0.02876*por5
      rhodot=rhot*rdot*Sv
      rhonew=rho+rhodot*dtime
      rhodot=rhodot
      Return
      End

subroutine eye(n,ld)
integer, intent(in) :: n
real, intent(out) :: ld(n,n)
integer :: i
      ld=0.0
do i=1,n
ld(i,i)=1.0
enddo
return
end

subroutine
gets(statev,nstatv,c,ntens)
dimension statev(nstatv),c(ntens,ntens)
nvar=1
do i=1,ntens
do j=i,ntens
nvar=nvar+1
c(i,j)=statev(nvar)
if (i.ne.j) then
c(j,i)=c(i,j)
endif
enddo
enddo
return
end
subroutine
Vector_M(stran,stran_M)
Dimension stran(6),stran_M(3,3)
stran_M=0.0
stran_M(1,1)=stran(1)
stran_M(1,2)=stran(4)
stran_M(1,3)=stran(5)
stran_M(2,1)=stran(4)
stran_M(2,2)=stran(2)
stran_M(2,3)=stran(6)
stran_M(3,1)=stran(5)
stran_M(3,2)=stran(6)
stran_M(3,3)=stran(3)
Return
end
subroutine
Matrix_V(Matrix,dimesion,epsilon_V)
integer :: dimesion
Dimension
epsilon_V(9),Matrix(dimesion,dimesion)
k=0.0
do j=1,dimesion
do i=1,dimesion
k=k+1
epsilon_V(k)=Matrix(i,j)
enddo
enddo
Return
subroutine stores(statev,nstatv,c,ntens)
dimension
statev(nstatv),c(ntens,ntens)
nvar=1
do i=1,ntens
do j=i,ntens
nvar=nvar+1
statev(nvar)=c(i,j)

```



## ANEXO 2 : Codigo subrutina UMAT

```

                enddo
            enddo
            return
        end
        subroutine
        bilin(rho,props,nprops,b,gamma,e,xnu)
            dimension props(nprops)
            real ::
        e,xnu,b,gamma,e2
            real,intent(in) :: rho
            e2=e1*rhotrans**(cexp1-cexp2)
            if (rho.le.rhotrans) then
                e=e1*rho**cexp1
                xnu=0.2
                b=e1
                gamma=cexp1
            elseif (rho.gt.rhotrans) then
                e=e2*rho**cexp2
                xnu=0.32
                b=e2
                gamma=cexp2
            endif
            return
        end
        SUBROUTINE
        MATXINVD(C,M,N,C1,D)
            Dimension c(M,M), c1(M,M)
            integer , intent(in) :: M,N
            Do 8 i=1,n
                do 5 j=1,n
5                 c1(i,j)=0
8                 c1(i,i)=1
                n1=n-1
                d=1
                Do 800 ie=1,n1
                    i1=ie+1
                    if (c(ie,ie).ne.0) goto 285
                    do 245 k=i1,n
                        if (c(k,ie).eq.0) goto 245
                        d=d*(-1)**(ie+k)
                        goto 260
245                 continue
                    d=0
                    return
260                 do 270 j=1,n
                        t=c(k,j)
                        c(k,j)=c(ie,j)
                        c(ie,j)=t
                        t=c1(k,j)
                        c1(k,j)=c1(ie,j)
270                 c1(ie,j)=t
                285         do 300 j=i1,n
                    300         c(ie,j)=c(ie,j)/c(ie,ie)
                    do 400 j=1,n
                        400         c1(ie,j)=c1(ie,j)/c(ie,ie)
                        do 422 k=ie+1,n
                            do 411 j=i1,n
                                411         c(k,j)=c(k,j)-c(k,ie)*c(ie,j)
                                do 416 j=1,n
                                    416         c1(k,j)=c1(k,j)-c(k,ie)*c1(ie,j)
                                422         continue
                            800         continue
                        do 900 j=1,n
                            c1(n,j)=c1(n,j)/c(n,n)
                            do 810 i=1,n1
                                ir=n-i
                                do 805 k=ir+1,n
                                    805         c1(ir,j)=c1(ir,j)-
                                c(ir,k)*c1(k,j)
                            810         continue
                        900         d=d*c(j,j)
                        return
                    end
                    subroutine factorize(c,n)
                        Dimension c(6,6)
                        Integer ::k,j,i
                        k=0
                        i=0
                        j=0
                        do 1030 k=1,5
                            c(k+1:6,k)=c(k+1:6,k)/c(k,k)
                            do 1022 j=k+1,6
                                do 1016 i=k+1,6
                                    c(i,j)=c(i,j)-c(i,k)*c(k,j)
                                1016         continue
                            1022         continue
                        1030         continue
                        return
                    end
                    Subroutine
                    jacobi(a3,n3,np3,d3,v3,nrot3)
                        Dimension
                    a3(np3,np3),d3(np3),v3(np3,np3)
                        integer n3,np3,nrot3,nmax3
                        parameter (nmax3=500)
                        integer i,ip,iq,j
                        real
                    c3,g3,h3,s,sm,t3,tau,theta,tresh,b3(nmax
                    3),z3(nmax3)
                        do ip=1,n3
                            do iq=1,n3
                                v3(ip,iq)=0.0

```

```

enddo
  v3(ip,ip)=1
enddo
do ip=1,n3
  b3(ip)=a3(ip,ip)
  d3(ip)=b3(ip)
  z3(ip)=0.0
enddo
nrot3=0.0
do i=1,50
  sm=0.0
  do ip=1,n3-1
    do iq=ip+1,n3
      sm=sm+abs(a3(ip,iq))
    enddo
  enddo
  if (sm.eq.0.) return
  if (i.lt.4) then
    tresh=0.2*sm/n3**2
  else
    tresh=0.
  endif
  do ip=1,n3-1
    do iq=ip+1,n3
      g3=100.*abs(a3(ip,iq))
      if
        ((i.gt.4).and.(abs(d3(ip))+g3.eq.abs(d3(ip)
        ))
        .and.(abs(d3(iq))+g3.eq.abs(d3(iq)))) then
        a3(ip,iq)=0.
      else if (abs(a3(ip,iq)).gt.tresh)
then
        h3=d3(iq)-d3(ip)
        if (abs(h3)+g3.eq.abs(h3)) then
          t3=a3(ip,iq)/h3
        else
          theta=0.5*h3/a3(ip,iq)
          t3=1./(abs(theta)+sqrt(1.+theta**
2))
        if (theta.lt.0) t3=-t3
      endif
      c3=1./sqrt(1+t3**2)
      s=t3*c3
      tau=s/(1.+c3)
      h3=t3*a3(ip,iq)
      z3(ip)=z3(ip)-h3

      z3(iq)=z3(iq)+h3
      d3(ip)=d3(ip)-h3
      d3(iq)=d3(iq)+h3

```

```

a3(ip,iq)=0.
do j=1,ip-1
  g3=a3(j,ip)
  h3=a3(j,iq)
  a3(j,ip)=g3-s*(h3+g3*tau)
  a3(j,iq)=h3+s*(g3-h3*tau)
enddo
do j=ip+1, iq-1
  g3=a3(ip,j)
  h3=a3(j,iq)
  a3(ip,j)=g3-s*(h3+g3*tau)
  a3(j,iq)=h3+s*(g3-h3*tau)
enddo
do j=iq+1,n3
  g3=a3(ip,j)
  h3=a3(iq,j)
  a3(ip,j)=g3-s*(h3+g3*tau)
  a3(iq,j)=h3+s*(g3-h3*tau)
enddo
do j=1,n3
  g3=v3(j,ip)
  h3=v3(j,iq)
  v3(j,ip)=g3-s*(h3+g3*tau)
  v3(j,iq)=h3+s*(g3-h3*tau)
enddo
nrot3=nrot3+1
endif
enddo
enddo
do ip=1,n3
  b3(ip)=b3(ip)+z3(ip)
  d3(ip)=b3(ip)
  z3(ip)=0.
enddo
enddo
return
end

real function
fdiferenciacion(cs,strain,strain_limit,
  strain_lamellar,strain_bone,strain
_calcified,
  strain_cartilage,strain_fibrous,strain_dam
age,
  strain_death,tm,e)
real :: strain,e
real :: tm_1,tm_2,tm(9),npt
tm_1=6.9
tm_2=6.9
if (strain.le.strain_limit) then

```

## ANEXO 2 : Codigo subrutina UMAT

```

        tm(1)=tm(1)+1.0
        tm(2)=0.0
        tm(3)=0.0
        tm(4)=0.0
        tm(5)=0.0
        tm(6)=0.0
        tm(7)=0.0
    endif
    if
(strain_limit.lt.strain.and.strain.le.strain_l
amellar) then
        tm(2)=tm(2)+1.0
        tm(1)=0.0
        tm(3)=0.0
        tm(4)=0.0
        tm(5)=0.0
        tm(6)=0.0
        tm(7)=0.0
    endif
    if
(strain_lamellar.lt.strain.and.strain.le.stra
in_bone) then
        tm(3)=tm(3)+1.0
        tm(1)=0.0
        tm(2)=0.0
        tm(4)=0.0
        tm(5)=0.0
        tm(6)=0.0
        tm(7)=0.0
    endif
    if
(strain_bone.lt.strain.and.strain.le.strain_
calcified) then
        if (tm(5).ge.1.0.or.tm(6).ge.1.0)
then
            tm(4)=tm(4)+1.0
            tm(6)=0.0
        else
            tm(6)=tm(6)+1.0
        endif
        tm(1)=0.0
        tm(3)=0.0
        tm(2)=0.0
        tm(5)=0.0
        tm(7)=0.0
    endif
    if
(strain_calcified.lt.strain.and.strain.le.stra
in_cartilage) then
        if (tm(6).ge.1.0) then
            tm(5)=tm(5)+1.0
            tm(6)=0.0
        else
            tm(6)=tm(6)+1.0
        endif
        tm(1)=0.0
        tm(3)=0.0
        tm(4)=0.0
        tm(2)=0.0
        tm(7)=0.0
    endif
    if
(strain_cartilage.lt.strain.and.strain.le.stra
in_fibrous) then
        tm(6)=tm(6)+1.0
        tm(1)=0.0
        tm(3)=0.0
        tm(4)=0.0
        tm(5)=0.0
        tm(2)=0.0
        tm(7)=0.0
    endif
    if
(strain_fibrous.lt.strain.and.strain.le.strai
n_damage) then
        tm(7)=tm(7)+1.0
        tm(1)=0.0
        tm(3)=0.0
        tm(4)=0.0
        tm(5)=0.0
        tm(6)=0.0
        tm(2)=0.0
    endif
    if
(strain_damage.lt.strain.and.strain.le.stra
in_death) then
        if (tm(7).eq.1.0.or.tm(1).eq.1.0)
then
            e=e-e*.10
            tm(8)=tm(8)+1.0
        endif
        if (strain_death.lt.strain) then
            tm(9)=tm(9)+1.0
            e=1.0
        endif
        fdiferenciacion=0.5
        return
    end
subroutine det(A,jac)
    Dimension A(3,3)
    real, intent(out):: jac

```

ANEXO 2 : Código subrutina UMAT

---

```
real      :: x(3)                      x=A(2,i)*A(3,j)-A(2,j)*A(3,i)
integer   :: i(3),j(3)                jac=sum(A(1,:)*x)
data i /2,3,1/; data j /3,1,2/        Return
```

### ANEXO 3

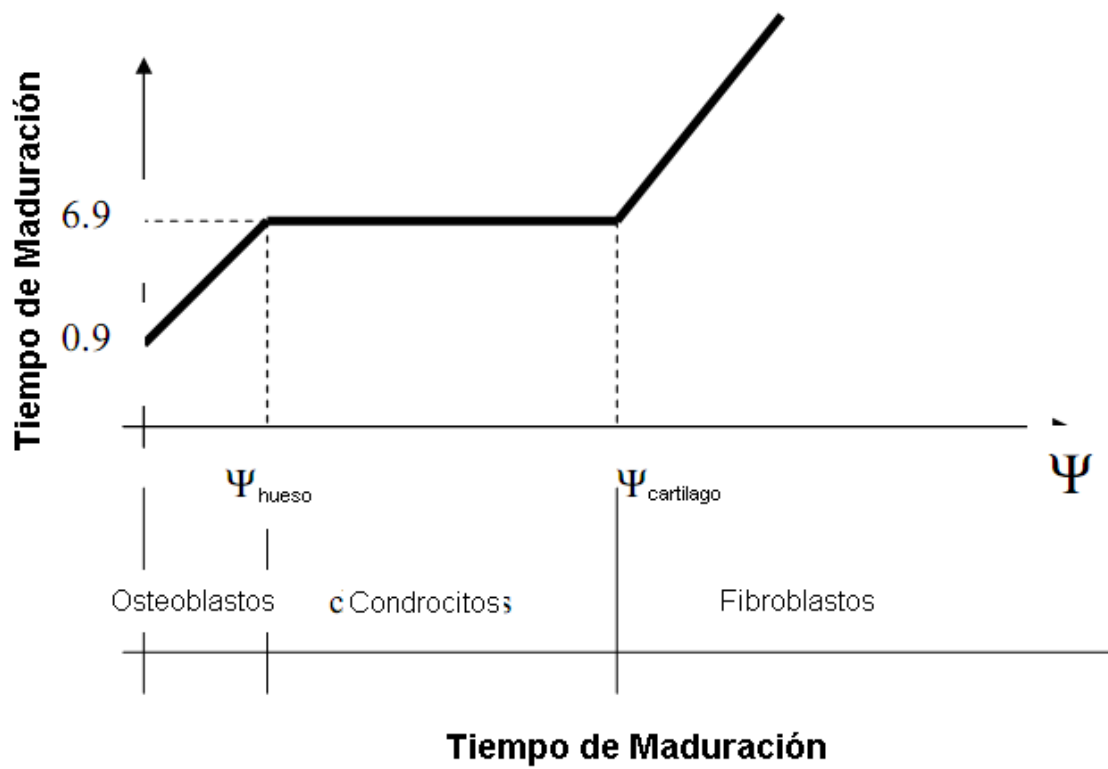


Figura.A7 Tiempo requerido para la maduración por cada tipo de células. Adaptado de [43].

## ANEXO 4

### Números aleatorios con distribución uniforme de probabilidad.

Debido a que los métodos actuales de generación de números aleatorios con distribuciones no uniformes se basan en la generación previa de números aleatorios con una distribución uniforme dentro del rango de (0,1), es importante mencionar la forma en que esta generación previa se realiza. La técnica más comúnmente utilizada se denomina el *Método de Congruencia Lineal* el cual genera las variables aleatorias  $X_i$  de forma secuencial

$$X_{i+1} = aX_i \bmod m$$

Donde:

$a$ : es un multiplicador.

$\bmod$ : representan el residuo al dividir por  $m$ .

Existen dos métodos generales para generar números aleatorios a partir de su función de distribución, estos son: el Método de Inversión y el Método de Rechazo.

### Método de Inversión.

El Método de Inversión se puede resumir en los siguientes pasos:

1. Generar un número con distribución uniforme entre 0 y 1, el cual representa un valor de la función de distribución  $F_X(X) = u$
2. Calcular la función inversa de la distribución  $x = F_X^{-1}(u)$

Tanto este Método de Inversión como el de Rechazo, parten de la generación de números con distribución uniforme, ya que se puede demostrar que si se toma la función de distribución como una variable aleatoria, su rango resulta  $U(0,1)$ .

Nótese en la figura siguiente (Fig.9) que debido a la forma de la curva de distribución, su mayor pendiente se encuentra en las zonas en que la densidad es mayor, por lo que se generarán valores muy cercanos entre sí en tales zonas y separados en las colas, donde la densidad tiende a cero. Por tanto, al hacer el histograma de los valores, se debe obtener algo cercano a la densidad dada como dato. La aproximación es mejor en la medida en que aumente el número de puntos. El Método de Inversión requiere conocer la función inversa de la función de distribución. Esta es su mayor desventaja, pues no siempre es posible invertir dicha función; en contrapartida es un método muy económico.

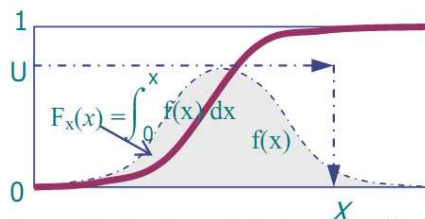


Figura 9: Generación de valores aleatorios por el Método de Inversión.

### Método de rechazo.

Este método se encuentra enfocado a la generación de números aleatorios con una función de distribución no invertible directamente. El mecanismo de cálculo se resume en la Fig 10. En el cual se genera una variable aleatoria, con una distribución de densidad ficticia  $g(x)$  tal que mayorice la función  $f(x)$  buscada. En realidad  $g(x)$  no es una función de densidades pues es mayor que 1, sin embargo  $h(x) = g(x)/a$  si que lo es. La densidad  $h(x)$  debe ser escogida de forma que sea sencillo obtener números aleatorios ( $Y$ ) que satisfagan dicha función.

$$a = \int_{-\infty}^{\infty} g(x) dx > \int_{-\infty}^{\infty} f(x) dx = 1$$

De acuerdo con esto, es posible escribir la función de distribución de  $X$  como una probabilidad condicionada sobre  $Y$  de la forma

$$P(X \leq x) = P(Y \leq \frac{x}{A})$$

Donde

A: denota el evento que Y sea aceptado como un valor aleatorio válido para X.

Esto ocurre dado que es fácilmente demostrable que:

$$P\left(Y \leq \frac{x}{A}\right) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) dx$$

El algoritmo para el Método de Rechazo se puede resumir como:

1. Generar un número Y con densidad h(x).
  2. Generar  $U \sim U(0,1)$  independiente de Y.
  3. Si  $U \leq f(y)/g(y)$  se regresa  $X=Y$ . En caso contrario repetir el proceso.
- Este método depende de la selección de una densidad ficticia g(x) cercana a f(x) de manera que se reduzca el número de iteraciones.

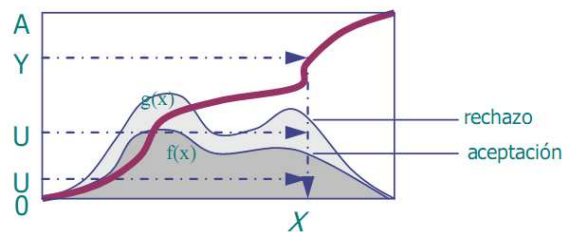


Figura 10: Generación de valores aleatorios por el Método del Rechazo.

**ANEXO 5**

No. Estudio	Tamaño del Callo (mm)	Razón de Distracción (mm)	Tiempo (días)	Densidad Inicial (g/cc)	% Densidad <sub>(MEF)</sub>
1	2	0.6	4	1.41	0.076148033
2	3	2	4	0.9	0.097128757
3	1	1.3	4	1.92	0.002893309
4	2	1.3	1	1.41	0.057546987
5	2	2	1	1.41	0.013563263
6	1	2	7	0.9	0.003254973
7	1	2	7	1.41	0.002531646
8	3	1.3	7	1.92	0.091969493
9	2	1.3	7	1.92	0.027126526
10	2	1.3	4	0.9	0.033714396
11	3	0.6	1	1.41	0.953230148
12	2	0.6	1	1.92	0.955628754
13	3	0.6	4	1.92	0.218707941
14	1	0.6	1	1.41	0.037974684
15	1	2	1	1.41	0.0039783
16	1	2	7	1.92	0.002531646
17	3	2	1	1.92	0.14602961
18	1	0.6	7	1.41	0.025678119
19	1	0.6	4	1.41	0.025678119
20	2	0.6	1	1.41	0.958535168
21	1	2	1	1.92	0.0039783
22	3	2	7	1.41	0.077949753
23	2	0.6	4	1.92	0.074210424
24	3	0.6	7	0.9	0.268730372
25	3	2	4	1.92	0.07918349
26	3	1.3	1	1.92	0.295087483
27	2	0.6	7	1.92	0.072660337
28	3	0.6	4	0.9	0.278600269
29	2	2	1	0.9	0.014338307
30	1	1.3	4	1.41	0.001446655
31	1	1.3	1	1.92	0.002169982
32	2	2	4	1.92	0.007362914
33	3	1.3	1	1.41	0.253701211
34	2	2	7	1.41	0.005812827
35	2	1.3	4	1.41	0.026932765
36	2	1.3	1	1.92	0.053090486
37	1	1.3	7	0.9	0.001446655
38	3	1.3	4	1.41	0.093876178
39	2	0.6	4	0.9	0.082348382
40	1	1.3	7	1.41	0.001446655
41	2	1.3	4	1.92	0.027514048
42	1	0.6	4	1.92	0.027124774
43	1	2	4	1.41	0.003254973
44	2	2	4	0.9	0.007750436
45	2	2	7	0.9	0.007169153
46	2	2	7	1.92	0.006781631
47	3	1.3	4	0.9	0.120457604



## ANEXO 5: Estudio parametrico

48	1	2	4	1.92	0.002893309
49	1	1.3	1	1.41	0.002169982
50	1	2	1	0.9	0.004339964
51	3	2	1	0.9	0.17081651
52	3	0.6	7	1.92	0.21769852
53	2	2	4	1.41	0.00639411
54	1	1.3	7	1.92	0.001446655
55	3	2	1	1.41	0.151749664
56	2	1.3	7	0.9	0.032164309
57	1	0.6	1	1.92	0.037974684
58	2	1.3	1	0.9	0.059678357
59	3	1.3	7	0.9	0.111933603
60	3	1.3	7	1.41	0.091408703
61	1	0.6	7	0.9	0.028571429
62	1	1.3	1	0.9	0.002893309
63	3	0.6	1	1.92	0.953566622
64	1	2	4	0.9	0.002893309
65	3	2	7	1.92	0.077164648
66	2	0.6	1	0.9	0.987793063
67	2	0.6	7	1.41	0.074404185
68	1	0.6	4	0.9	0.028571429
69	2	2	1	1.92	0.014919589
70	3	0.6	7	1.41	0.215006729
71	1	0.6	7	1.92	0.02676311
72	2	1.3	7	1.41	0.02596396
73	3	1.3	4	1.92	0.094997757
74	1	1.3	4	0.9	0.001446655
75	3	0.6	4	1.41	0.21713773
76	3	0.6	1	0.9	0.991139524
77	2	0.6	7	0.9	0.080604534
78	3	1.3	1	0.9	0.260430686
79	1	0.6	1	0.9	0.049186257
80	3	2	7	0.9	0.091969493
81	3	2	4	1.41	0.077837595

## ANEXO 6

### 2.3.-Estructura del hueso

Según la forma, los huesos se pueden clasificar en tres grupos: cortos, planos y largos. La complejidad de las propiedades del hueso proviene de la complejidad de su estructura, es importante tener una comprensión de la estructura del hueso para poder apreciar sus propiedades relativas. La Figura (2.3), es un diagrama que muestra la estructura de un fémur humano, agrupado en diferentes niveles; la estructura mostrada en la figura 2.3 puede ser agrupada dentro de cuatro niveles, para una mayor división organizativa, mostrada en la figura (2.4). Hay dos tipos fundamentales de tejido óseo: cortical (o compacto) y esponjoso (o trabecular)[83, 84, 145, 146]. El hueso cortical y el esponjoso tienen la misma composición y estructura, pero la masa de hueso cortical por unidad de volumen es mucho mayor, o lo que es lo mismo tiene mayor densidad o menor porosidad (aproximadamente 10 por ciento de porosidad) que el hueso esponjoso (50 al 90 por ciento de porosidad). El hueso cortical forma aproximadamente el 80 por ciento del esqueleto de una persona madura, y rodea la médula ósea y el hueso esponjoso.

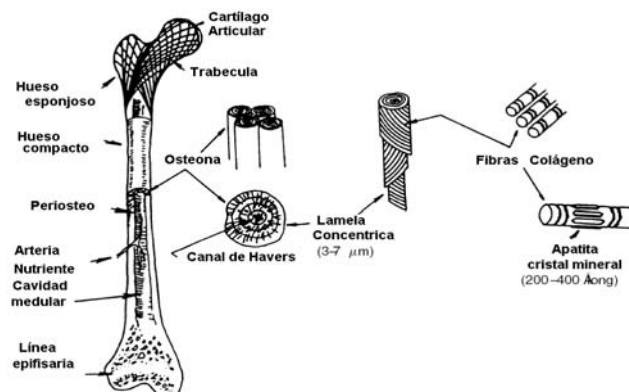


Figura 2.3 Niveles de Jerarquía de la estructura del Fémur Humano. Adaptado de [83].

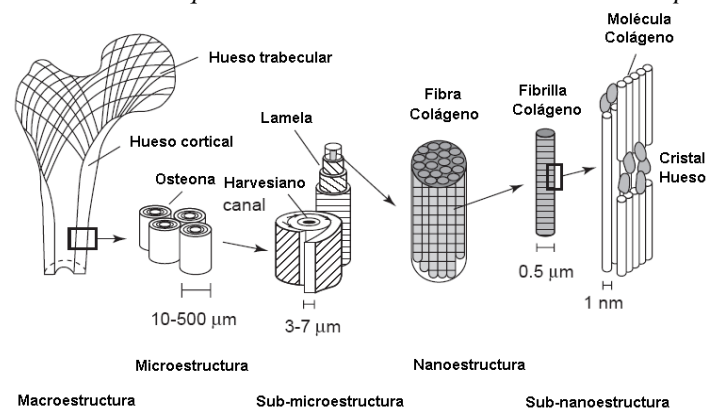


Figura 2.4 Diagrama organizativo de la estructura del hueso en sus diferentes niveles, los diferentes niveles son dibujados aumentando su magnificación. Adaptado de [84].

#### 2.3.1-Tejido óseo esponjoso

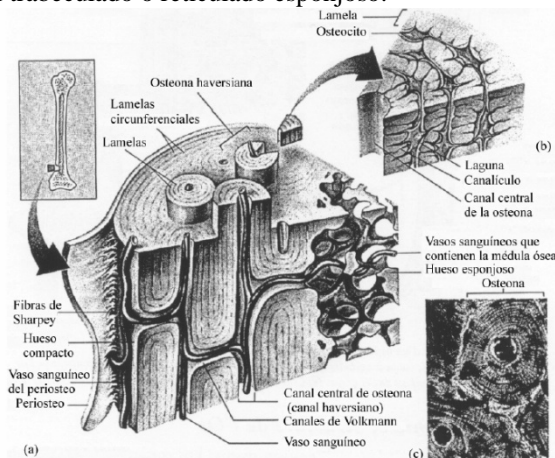
El hueso esponjo se denomina también trabecular porque está constituido por todo un entramado de material óseo, con estructura en forma de celdas tridimensionales que se llaman trabéculas.

La base de organización del esponjoso es la lámina ósea; la lámina se relaciona se relaciona por aposición, formando conjuntos entre los cuales se aprecian los osteocitos, en sus cavidades o lagunas. Todo esfuerzo incidente sobre la variedad esponjosa, encontrará en sus tabiques las posibilidades de descomposición de los esfuerzos, lo cual es la parte de asimilación y distribución.

#### 2.3.2-Tejido óseo compacto

En la variedad compacta se distinguen la compacta osteonal y la compacta de recubrimiento. Ambas son formas derivadas de la esponjosa primaria y constituyen expresiones de bioadaptación funcional. La compacta de recubrimiento es un conjunto de láminas más o menos apretadas, que conforman la superficie exterior de todos los huesos, y también Equation Section (Next) la encontramos en las partes internas de las cavidades medulares de los huesos diafisarios largos.

La compacta osteonal ha sido muchas veces catalogada como la esencia del tejido óseo. Se considera la compacta osteonal resultante del proceso de desarrollo óseo a partir de las láminas, y de su más primitiva organización: el trabeculado o reticulado esponjoso.



*Figura 2.5 Estructura microscópica de hueso cortical (a) Diagrama 3D del hueso compacto, mostrando sus unidades estructurales (sistemas haversianos). (b) Corte de un sistema haversiano, donde se muestra la situación de los osteocitos dentro de las lagunas. (c) Fotomicrografía de un sistema haversiano completo. Adaptado[147].*

Las líneas de cementación delimitan el contorno de cada osteona. Estas finas capas están formadas por una componente orgánica. En general, los procesos de las células óseas y las fibras de colágeno de las osteonas no atraviesan las líneas de cementación, de forma que cada osteona está aislada del resto. Por ello, cuando la matriz ósea se fractura, la línea de rotura tiende a seguir las líneas de cementación, más que atravesar una osteona[148]. Esta desviación, que puede sufrir la grieta, puede prevenir los fallos por fatiga, permitiendo a las células óseas reparar el fallo, antes de que se produzca la fractura completa.

Finalmente, dos parámetros muy importantes para conocer la estructura interna del hueso son la porosidad y la superficie específica. La porosidad se define como el volumen de vacío por unidad de volumen de hueso, o la parte proporcional de hueso ocupado por médula ósea. La superficie específica es el área interna superficial por unidad de volumen de hueso. La importancia de estos valores es clara ya que, como en otros materiales estructurales (hormigón, cerámicas) las propiedades mecánicas del hueso dependen de la porosidad. De hecho, la resistencia a la rotura es bastante diferente en el hueso esponjoso (porosidad  $>0,7$ ) y el hueso compacto (porosidad  $<0,4$ ). En ambos casos, pequeñas variaciones en la porosidad producen cambios significativos en las propiedades mecánicas.

La distinción entre hueso cortical y trabecular puede ser elaborada basada en la densidad relativa (la porción de la densidad aparente para la densidad de hueso cortical 2,3 g/cc [149]. Para hueso trabecular, la densidad relativa oscila en un rango desde 0,05-0,7[149] y el hueso cortical oscila en un rango de 0,7-0,95[149].

Como ya se ha comentado, el hueso no es un material inerte, sino que, se producen modificaciones sustanciales en su estructura interna y su composición a lo largo del tiempo. Estos cambios están regulados por procesos fisiológicos que, en cualquier caso, siempre se producen en las superficies internas de la matriz ósea o en las paredes de los huecos, dependiendo del punto de vista con el que se mire. Solamente en estas superficies puede ser añadido hueso (por células que se denominan osteoblastos) o eliminado (por células que se llaman osteoclastos), de modo que la velocidad de cambio de la porosidad se verá afectada por la cantidad de superficie interna que hay disponible para la actividad fisiológica.

#### **2.4.- Remodelación ósea**

El funcionamiento habitual del aparato locomotor requiere no sólo la formación de tejido óseo con la composición adecuada, sino también la creación de diferentes formas de hueso. La forma del hueso presenta complicados contornos y geometrías, y cualquier problema en el crecimiento del hueso puede generar deformaciones esqueléticas. Aunque los procesos que crean la forma de los huesos no son completamente conocidos[88], es evidente que existen complejas interacciones entre esquemas de desarrollo determinados genéticamente y las cargas mecánicas. Así, el normal desarrollo de la forma del hueso depende inicialmente de la genética, pero el movimiento y las cargas mecánicas, a las que se encuentra sometido, ejercen una fuerte influencia en el crecimiento del mismo.

El hueso sufre importantes cambios morfológicos en respuesta a la situación mecánica a la que se encuentra solicitado, modificando su geometría externa y su estructura interna (figura 2.7). Este proceso adaptativo se conoce como remodelación ósea adaptativa. Existen dos tipos de remodelación (remodelación externa), en la que la forma o geometría externa cambia con el tiempo y la remodelación interna, en la que las propiedades del material cambian con el tiempo, sin alterar su forma. Estos procesos suceden simultáneamente y las diferencias entre ambos no son aparentes.

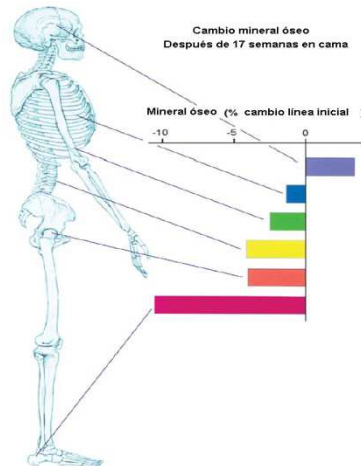


Figura 2.7 Cambio mineral después de 17 semanas en una cama. Gran pérdida de masa ósea en las extremidades inferiores. Adaptado [90].

Este proceso de remodelación no es el resultado de la actividad de un sólo tipo de célula (osteoclasto u osteoblasto) o una simple función celular (reabsorción o formación de hueso), sino que es el resultado de una coordinada función de reabsorción y formación de hueso sobre amplias regiones de hueso y durante periodos prolongados de tiempo, por lo que es muy importante un buen entendimiento del acoplamiento que existe entre osteoclastos y osteoblastos, figura 2.8.

La adaptación ósea se efectúa siempre dentro de focos, bien localizados, denominados “unidades estructurales ósea” (BSU) [150, 151], que se pueden observar en la figura 2.9. En el seno de las BSU, la reabsorción osteoclástica precede siempre la formación de huesos nuevos según una secuencia inmutable activación-reabsorción- formación (secuencia ARF)[150, 151], de modo que en el proceso de remodelación ósea se produce el acoplamiento biológico entre la reabsorción y la formación ósea. Las comunicaciones intercelulares dentro del hueso recorren un ciclo, la información es transferida desde las células de la línea osteoblástica hasta los osteoclastos, después desde los osteoclastos a los osteoblastos, a fin de indicar la necesidad de formación ósea.

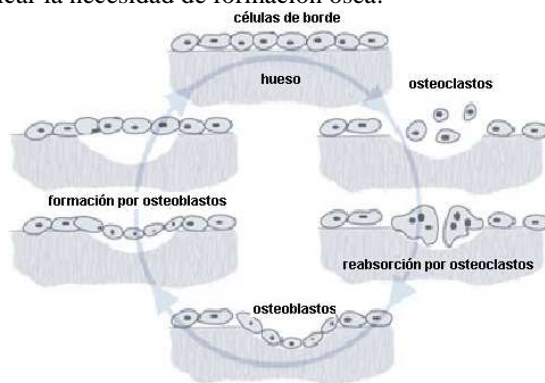


Figura 2.8 Proceso continuo de remodelación ósea

Una variación del reparto de las cargas induce a una adaptación funcional del tejido que sufre importantes cambios morfológicos. Así, se produce formación de hueso en los lugares de fuerte carga y reabsorción en los lugares donde la carga es menor, Figura 2.15.

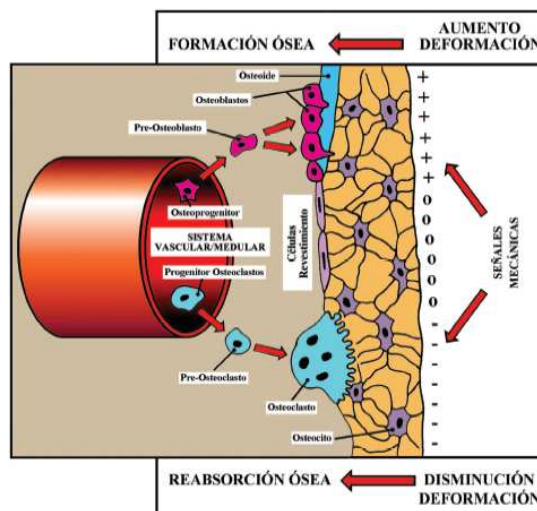


Figura 2.15 Esquema del acoplamiento en el remodelado óseo según las cargas aplicadas. Adaptado [152].

Estudios sobre hueso desvitalizado muestran que éste, ante cargas cíclicas, se fatiga rápidamente y que su pérdida de resistencia y rigidez es debida a la acumulación de microdaño que sufre la matriz. El microdaño, incluyendo la rotura en las líneas cementadas, evoluciona hasta la aparición de grietas visibles[106]. La remodelación puede actuar para remplazar hueso en la matriz, donde se han producido microfisuras debido al uso habitual; de modo que la remodelación puede prevenir la propagación de fracturas debidas a fatiga[148].

El daño y la reparación de las trabéculas individuales son ahora reconocidos como procesos fisiológicos normales[100, 153] con una tendencia a incrementarse con la edad[154] lo cual tiene una relevancia clínica y biológica. Este daño trabecular puede incrementar el riesgo de fractura osteoporótica, y actúa como un estímulo para la remodelación. El factor más ampliamente aceptado, causante de la fragilidad del esqueleto es la reducción de la masa ósea[155]. En efecto, un estudio encontró una relación inversa entre la masa ósea y el riesgo de fractura[156].

Se han realizado múltiples estudios experimentales del efecto de las cargas en el hueso[45, 102-104, 157-159], sobre todo con el objetivo de determinar cuál es el parámetro mecánico que sirve de estímulo al hueso para iniciar el proceso de remodelación. Los parámetros mecánicos más habituales que se suelen considerar son: las deformaciones, la energía de deformación, una tensión efectiva equivalente[109] y una deformación efectiva equivalente[158].

Experimentos en muestras de tibias de bovinos[160],[27] y vértebras humanas[161], han permitido establecer que cuando el hueso trabecular es cargado pasando el punto de "fluencia" y después es descargado para una deformación residual con tensión cero, recargando con un modulo equivalente al modulo inicial, entonces se aprecia que desarrolla una reducción del módulo característico de un perfecto material-dañado, figura 2.16.

Muchos son los trabajos que se están realizando para conseguir reproducir el proceso de adaptación que sufre el hueso en base al estado mecánico, utilizando leyes matemáticas, que relacionan el efecto del estado de cargas en las propiedades mecánicas y geometría del hueso.

La mayoría de estos modelos se basan en la idea de que el hueso, para mantener sus características, necesita un cierto nivel de estímulo mecánico, e intenta siempre autorregularse, para conseguir mantener dicho nivel, se conoce como proceso homeostático[3, 23, 24, 28-30, 37, 43, 73, 96, 162-165].

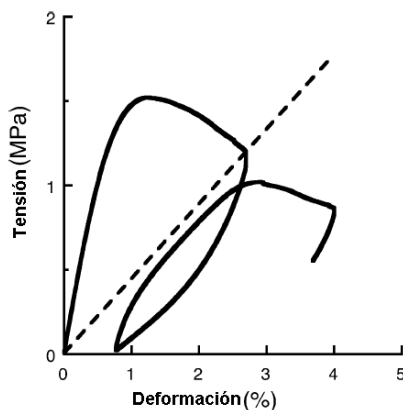


Figura 2.16 Carga-Descarga-Recarga postfluencia desarrollada en hueso trabecular de vértebra humana. La curva de recarga es estáticamente similar para el módulo del ciclo de carga inicial. Adaptado [161].

La formación de hueso que ocurre en una fractura sigue la misma secuencia que del desarrollo, crecimiento y mantenimiento del esqueleto. Aunque solo hay un mecanismo de formación ósea, éste puede ocurrir dentro del cartílago (encondral), dentro de la membrana de la matriz orgánica (intramembranoso) o por deposición de hueso nuevo donde ya existía (apositional).

### 2.7.-Generación ósea (continuación).

Por la combinación de los resultados de las investigaciones anteriores y con su propia observación, Pauwels[55] arribó a la teoría relativa del estímulo mecánico para la diferenciación del tejido esquelético. En esta teoría Pauwels describe dos mecanismos de estímulo:

- El esfuerzo cortante, el cual causa cambio de forma y estimula la diferenciación celular de la mesénquima, en tejido fibroso.
- La compresión hidrostática, la cual causa cambio en el volumen sin cambio de forma y estimula la mesenquima para diferenciarse en condrocitos.

Pauwels creía que el alargamiento fue responsable de la formación de tejido fibroso y que la presión hidrostática fue el estímulo específico para desarrollar cartílago y osificación. Una combinación de la compresión hidrostática más alargamiento, suministran el estímulo necesario para la formación (fibrocartílago). Pauwels[55] no creyó que hubiese un estímulo específico para la formación ósea, más bien esa diferenciación de hueso procedió “en lo básico de un armazón rígido (tejido conectivo, cartílago, o hueso)” de tejido existente, Figura 2.20.

Incorporando los conceptos presentados por Pauwels, con investigaciones en un laboratorio, Perren y Cordey[124], arriban a un nuevo concepto; proponiendo, que la diferenciación es controlada por la resistencia de los tejidos para deformarse. Esta idea principal es normalmente conocida como “The interfragmentary strain theory.”[124].

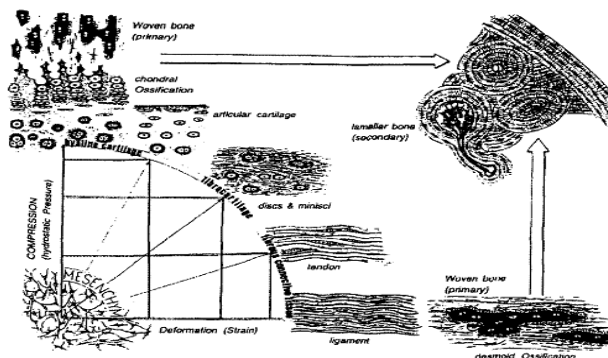


Figura 2.20 Diagrama de Pauwels, encapsulando la hipótesis con respecto a cómo las fuerzas regulan la diferenciación del tejido y la osificación. Adaptado[68].

Carter y colaboradores en [64, 65, 166] desarrollan un nuevo concepto de diferenciación, el cual correlaciona la formación de nuevo tejido con la historia local de tensión/deformación. Éste describe cuantitativamente la relación entre la osificación y la historia de carga, usando el método de elementos finitos, para cuantificar el nivel local de tensión/deformación, asumiendo que el tejido en el callo es

formado por una sola fase sólida. Una revisión de los conceptos de diferenciación del tejido y un diagrama de fase es mas tarde publicado figura 2.21.

El diagrama de fase es otra vez ligeramente modificado, para hacer énfasis en la componente de distorsión de la deformación, que es la encargada de la formación de tejido fibroso, figura 2.22

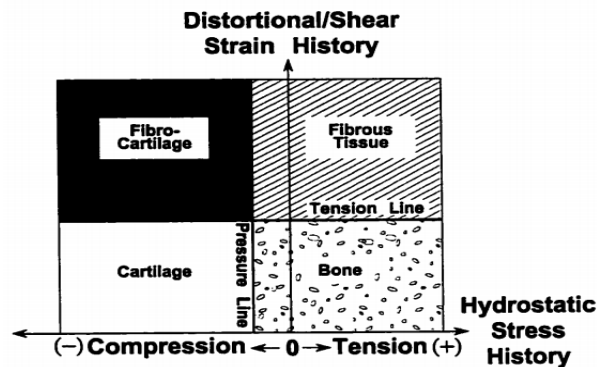


Figura 2.21 Diferenciación del tejido diagrama de fase. (adaptado de Carter y Giori [166])

Sin embargo, esta diferenciación de Pauwels incluye un estímulo mecánico para la formación de hueso en presencia de un buen abastecimiento vascular. Específicamente, una vascularización adecuada, bajo niveles de tensión hidrostática y la relación tensión/deformación, permite una formación directa del hueso intramembranoso.

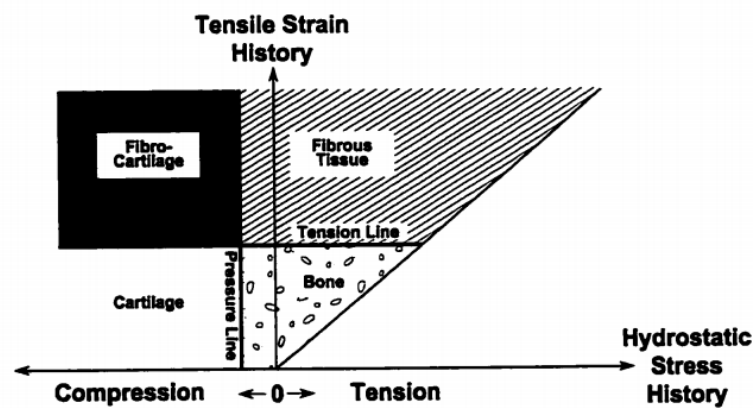


Figura 2.22 Relación entre el estímulo mecánico y la diferenciación de tejido. Adaptado[64].

## ANEXO 7

1. Confeccionar un listado inicial de personas posibles de cumplir los requisitos para ser expertos en la materia a trabajar.
2. Realizar una valoración sobre el nivel de experiencia que poseen, evaluando de esta forma los niveles de conocimientos que poseen sobre la materia. Para ello se realiza una primera pregunta para una autoevaluación de los niveles de información y argumentación que tienen sobre el tema en cuestión. En esta pregunta se les pide que marquen con una X, en una escala creciente del 1 al 10, el valor que se corresponde con el grado de conocimiento o información que tienen sobre el tema a estudiar.

Expertos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										
2										
3										

3. A partir de aquí se calcula fácilmente el **Coefficiente de Conocimiento o Información** ( $K_c$ ), a través de la siguiente fórmula:

$$K_c = n(0,1)$$

Donde:

$K_c$ : Coeficiente de Conocimiento o Información.

$n$ : Rango seleccionado por el experto.

4. Se realiza una segunda pregunta que permite valorar un grupo de aspectos que influyen sobre el nivel de argumentación o fundamentación del tema a estudiar.

Fuentes de argumentación o fundamentación	Alto	Medio	Bajo
Análisis teóricos realizados por usted			
Su experiencia obtenida			
Trabajos de autores nacionales			
Trabajos de autores extranjeros			
Su conocimiento del estado del problema en el extranjero			
Su intuición			

5. Aquí se determinan los aspectos de mayor influencia. A partir de estos valores reflejados por cada experto en la tabla se contrastan con los valores de una tabla patrón:

Fuentes de argumentación o fundamentación	Alto	Medio	Bajo
Análisis teóricos realizados por usted	0.3	0.2	0.1
Su experiencia obtenida	0.5	0.4	0.2
Trabajos de autores nacionales	0.05	0.05	0.05
Trabajos de autores extranjeros	0.05	0.05	0.05
Su conocimiento del estado del problema en el extranjero	0.05	0.05	0.05
Su intuición	0.05	0.05	0.05

6. Los aspectos que influyen sobre el nivel de argumentación o fundamentación del tema a estudiar permiten calcular el *Coefficiente de Argumentación* ( $K_a$ ) de cada experto:

$$K_a = a n_i = (n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6)$$

Donde:

$K_a$ : Coeficiente de Argumentación

$n_i$ : Valor correspondiente a la fuente de argumentación  $i$  (1 hasta 6)

7. Una vez obtenido los valores del *Coefficiente de Conocimiento* ( $K_c$ ) y el *Coefficiente de Argumentación* ( $K_a$ ) se procede a obtener el valor del *Coefficiente de Competencia* ( $K$ ) que



## ANEXO 7: Criterio de experto

finalmente es el coeficiente que determina en realidad que experto se toma en consideración para trabajar en esta investigación. Este coeficiente (K) se calcula de la siguiente forma:

$$K = 0,5 (K_c + K_a)$$

Donde:

K: Coeficiente de Competencia

K<sub>c</sub>: Coeficiente de Conocimiento

K<sub>a</sub>: Coeficiente de Argumentación

8. Posteriormente obtenido los resultados se valoran de la manera siguiente:

0,8 <K< 1,0 Coeficiente de Competencia Alto

0,5 <K< 0,8 Coeficiente de Competencia Medio

K< 0,5 Coeficiente de Competencia Bajo

**Tabla 4.5 Criterios sobre cada aspecto.**

Expertos	Aspectos			
	A1	A2	A3	A4
E1		NA		
E2	NA	NA		
E3				
E4				
E5				
E6				
E7				
E8				
Cc (%)	87.5	75	100	100

## Lista de símbolos

$V$	: Espacio de vectores (Euclidiano)
$R$	: Espacio de los números reales.
$\mathbf{T} = \boldsymbol{\sigma} \in Sym$	: Tensor de Cauchy.
$\rho \in R^+$	: Densidad de masa.
$\mathbf{t} = \mathbf{T}\mathbf{n} \in V$	: Vector de tensión en la superficie.
$\hat{\rho}$	: Densidad del hueso compacto (hueso con porosidad nula, que es del orden de 2100 kg/m <sup>3</sup> )
$n$	: porosidad del hueso (relación entre volumen de agujeros y el volumen total).
$n$	: número diferente de casos de carga.
$m$	: parámetro fisiológico cuantifica la importancia del estado tensional frente al número de ciclos( valores entre 3 y 8 ).
$\dot{\rho}$	: Razón de cambio de densidad.
$E$	: módulo elástico continuo.
$\dot{r}$	: velocidad de remodelación superficial, y cuantifica la cantidad de volumen de hueso generado o eliminado por unidad de superficie disponible y por unidad de tiempo (mm <sup>3</sup> /(mm <sup>2</sup> .día));
$S_v$	: superficie de hueso disponible para remodelar por unidad de volumen de hueso (mm <sup>3</sup> /mm <sup>2</sup> );
$k$	: porcentaje de superficie disponible que se encuentra activa para que se produzca la remodelación.
$\nu$	: Coeficiente de poisson.
$\lambda$	: Coeficiente de lamé.
$G, \mu$	: Coeficiente de lamé de segundo orden (cortante).
$\varepsilon_{11}$	: tensor de deformacion normal en la direccion x.
$\varepsilon_{22}$	: tensor de deformacion normal en la direccion y.
$\varepsilon_{12}$	: tensor de deformacion cortante.
$\varepsilon_0$	: Deformación inicial.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. J.Wolff, "*Das Gesetz der Transformation der Knochen*". Hirschwald Verlag, 1892.
2. Alfonso, J.L., *Cirugía MaxiloFacial Pediátrica*, Ecimed, Editor. 2007, Ciencias Médicas: Cuba. p. 77.
3. Doblaré M., G.-A.J.M. (2002) "*Anisotropic bone remodelling model based on a continuum damage-repair theory*". Journal of Biomechanics Volume, 1-17
4. Pauwels.F, "*Eine neue theorie über den einflub mechanischer reize auf die differenzierung der stützgewebe*". Z.Anat Entwicklungsgeschichte, 1960. 121: p. 478-515.
5. Joseph.G.McCarthy, ed. *DISTRACTION of the mandible.The New York University experience. En : McCarthy JG.Distracton of the craniofacial skeleton.*, ed. J.G. McCarthy. 1999, Springer: New York. 415.
6. E.G.Loboa, et al., *Mechanobiology of mandibular distraction osteogenesis: experimental analyses with a rat model*. Journal Bone, 2004. 34: p. 336-343.
7. Doblaré, M., "*Sobre el modelado en biomécanica y mecanobiología*", in *Discurso de ingreso leído por el académico electo*. 2005, Sdad.Coop.De Artes Gráficas: Zaragoza. p. 69.
8. Nicole M.Grosland , V.K.G., Roderic S.Lakes, "*Biomechanical Systems Techniques and Applications*", C. Leondes, Editor. 2001, CRC Press LLC: Florida.
9. Meyer, G.H.V., "*Die architektur der spongiosa*". Arch. anat.Physiol.Wiss .med, 1867. 34: p. 615-628.
10. Tovar, A., "*Bone remodeling as a Hybrid cellular automaton optimization process*, in *Aerospace and Mechanical Enginieering 2004*, Notre Dame: Indiana. p. 233.
11. Wolff, J., "*The law of bone remodeling*". 1986, Springer-Verlag: Berlin.
12. W.Roux, "*Gesammelte abhandlungen über entwicklungsmechanik der organisme*", V.I.y. II, Editor. 1895, Wilhelm Engelmann: Leipzig.
13. Joseph Fetto , A.L., Alex Moroz (2002) "*Evolution of th Koch model of the biomechanics of the hip:clinical perspective*". Journal of Orthopaedic Science Volume, 724-730
14. Frost.H.M., "*Bone dynamics in osteoporosis and osteomalcia*". Springfield,IL., 1966.
15. Pauwels.F, "*Gesammelte Abhandlungen zur Funktionellen Anatomic des Bewegungsapparates*". 1965, Springer-Verlag: Berlin.
16. B.K.F., K., "*Biomechanics of bone:mechanical properties, functional structure, functional adaptation*", in:*Biomechanic: Its Foundation and Objectives*, Y.C.Fung, Editor. 1972, Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ,. p. 237-271.
17. S.C.Cowin, "*Wolff's law of trabecular architecture at remodeling equilibrium*". Journal of Biomechanics Engineering, 1986. 108: p. 83-88.
18. Cowin.S.C, "*Microstructural continuum models for granular materials*" Continuum mechanical and statistical Approaches in the Mechanics of Granular Materials, 1978: p. 162.
19. Rietbergen, V., et al., "*Direct mechanics assessment of elastic symmetries and properties of trabecular bone architecture*". Journal Biomechanics, 1996. 29(12): p. 1653-1657.
20. Orgaard, A., et al. (1997) "*Fabric and elastic principal directions of cancellous bone are closely related*". Journal Biomechanics Volume, 487-495
21. P.K.Zysset, R.W.Goulet, and S.J.Hollister, "*A global relationship between trabecular bone morphology and homogenized elastic properties*". Journal Biomechanical Engineering, 1998. 120: p. 640-646.

22. H.Rodrigues , C.J., J.M.Guedes y M.P.Bendsoe,. "*Global and local material optimization models applied to anisotropic bone adaptation*". in *Iutam Symposium-Synthesis in bio solid mechanics*. 1998.
23. P.Fernades, H.Rodrigues, and C.R.Jacobs, "*A model of bone adaptation using a global optimisation criterion based on the trajectorial theory of Wolff*". Computer methods in Biomechanics and biomedical Eng., 1998.
24. C.R;Jacobs (1997) "*Adaptive bone remodeling incorporanting simultaneous density and anisotropy considerations*". Journal Biomechanics Volume, 603-613
25. D.R.Carter, T.E.Orr, and D.P.Fyhrie, "*Relationships between loading history and femoral cancellous bone architecture*". Journal Biomechanics, 1989. 22(3): p. 231-244.
26. P.K.Zysset and A.Curnier (1995) "*An alternative model for anisotropic elasticity based on fabric tensors*". Mechanics of Materials Volume, 243-250
27. P.K.Zysset and A.Curnier (1996) "*A 3D Damage model for trabecular bone based on fabric tensors*". Journal Biomechanics Volume, 1549-1558
28. Jacobs, C.R., "*Numerical simulation of bone adaptation to mechanical loading*", in *Mechanical engineering*. 1994, Stanford University. p. 239.
29. G.S.Beaupré, T.E.Orr, and D.R.Carter, "*An approach for time-dependent bone modeling and remodeling-theoretical development*". Journal of Orthopaedic Research, 1990a. 8(5): p. 551-651.
30. G.S.Beaupré, T.E.Orr, and D.R.Carter, "*An approach for time-dependent bone modeling and remodeling-application: A preliminary remodeling simulation*". Journal of Orthopaedic Research, 1990b. 8(5): p. 662-670.
31. P.J.Prendergast and D.Taylor (1994) "*Prediction of bone adaptation using damage accumulation*". Journal Biomechanics Volume, 1067-1076
32. P.J.Prendergast and H. R., "*Microdamage and osteocyte-lacuna strain in bone:A microstructural finite element analysis*". Journal of Biomechanics Engineering, 1996. 118: p. 241-246.
33. T.L.Norman and Z.Wang, "*Microdamage of human cortical bone:Incidence and morphology in long bones*". Bone, 1997. 20(4): p. 375-379.
34. Doblaré M., G.-A.J.M. (2001) "*Application of an anisotropic bone-remodeling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement*". Journal of Biomechanics Volume, 1157-1170
35. Leimatre,J, "*A continuous damage mechanics model for ductile fracture*". Journal of Engineering Materials and Technology, 1985. 107: p. 83-84.
36. Lemaitre, J. and R. Desmorat, "*Engineering Damage Mechanics*". 2005, Springer-Verlag: Berlin Heidelberg. p. 402.
37. Huiskes R., R.R., van Lenthe G.H., Janssen J.D., "*Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone*". Nature, 2000. 405: p. 704-706.
38. Hazelwood.S.J., M.R.B., Rashid M.M.,Rodrigo J.J., "*A mechanistic model for internal bone remodelling exhibits different dynamic responses in disuse and overload*". Journal of Biomechanics, 2001. 34: p. 299-308.
39. Hernandez C.J., B.G.S., Carter D.R, "*A model of mechanobiologic and metabolic influences on bone adaptation*". Journal of Rehabilitation Research and Development, 2000. 37(2): p. 235-244.
40. Hernandez.C.J., "*Simulation of bone remodelling during the development and treatment of osteoporosis*", in *Tesis doctoral*. 2001, Univesidad de Stanford.

41. Taylor.D. and Lee.T.C., "*Microdamage and mechanical behaviour: predicting failure and remodelling in compact bone*". Journal of Anatom, 2003. 203: p. 203-211.
42. Taylor D., Casolari E., and B. C., "*Predicting stress fracture using a probabilistic model of damage, repair and adaptation*". Journal of Orthopaedic Science, 2004. 22(3): p. 487-494.
43. M.Doblaré, J.M.García, and M.J.Gómez (2004) "*Modelling bone tissue fracture and healing: a review*". Engineering Fracture Mechanics Volume, 1809-1840 DOI: 10.1016/j.engfracmech.2003.08.03
44. Marjolein, C.H., v.d. Meulen, and R. Huiskes, *Why mechanobiology A survey article*. Journal of Biomechanics, 2002. 35: p. 401-414.
45. A.Boccaccio, C.Pappalettere, and D.J.Kelly (2007) "*The influence of Expansion rates on Mandibular distraction Osteogenesis:A computational Analysis*". Annals of Biomedical Engineering Volume, DOI: 10.1007/s10439-007-9367-x
46. Morales, D.V. and G.G. Hernández, *Osteogénesis por distracción esquelética maxilomandibular. Análisis de esta novedosa terapéutica*. Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez" Servicio de Cirugía Maxilofacial, 2004.
47. C.C.Snyder, *Mandibular lengthening by gradual distraction*. Plast Reconst Surg, 1973. 51(5): p. 506-8.
48. J.G.McCarthy, et al., *Lengthenning the human mandible by gradual distraction*. Plast Reconst Surg, 1992. 89(1): p. 1-8.
49. J.G.McCarthy, *Mandibular bone lengthening*. . Operat Techn Plast Reconst Surg, 1994. 1(2): p. 99-104.
50. F.Ortiz.Monasterio and F.Molina, *Mandibular distraction in hemifacial microsomia*. Operat Techn Plast Reconst Surg, 1994. 1(2): p. 105-12.
51. Warren SM, et al., *Rat mandibular distraction osteogenesis: Part III.Gradual distraction versus acute lengthening*. Plast Reconst Surg, 2001. 107: p. 441-453.
52. Kruse-Losler, B., et al., *Influence of distraction rates on the temporomandibular joint position and cartilage morphology in a rabbit model of mandibular lengthening*. J Oral Maxillofac Surg, 2001. 59: p. 1452-1459.
53. Hurmerinta K and H. J., *Vector control in lower jaw distraction osteogenesis using an extra-oral multidirectional device*. J Craneofac Surg, 2001. 29: p. 263-270.
54. Ayoub AF, et al., *Complications following orthognathic sugery that required early surgical intervention: fifteen years' experience*. Int J Adult Orthodon Orthognath Surg, 2001. 16: p. 138-144.
55. Pauwels, F., "*Biomechanics of the locomotor apparatus : contributions on the functional anatomy of the locomotor apparatus*", Springer-Verlag, Editor. 1980: New York.
56. Fick, L., *Über die Ursachen der Knochenformen*. 1857.
57. Benninghoff, A., *Experimentelle Unntersuchungen uber de Einflub verschiedenartiger mechannischer Beanspruchung auf den Knorpel*. Vern anat Ges (Jena), 1924. 33(194).
58. Ploetz, E., *Funktioneller Bau und funktionelle Anpassung der Gleitsehne*. Med.Diss.Freiburg i.Br. Z.Orthop, 1938. 67: p. 212-234.
59. Krompecher, S., *Die Knochenbildung*. Jena, Gustav Fischer., 1937.
60. Krompecher, S., "*Fonction et forme. Nouveaux points de vue et résultats dans l'adaptation fonctionnelle, régénération et néo-différemciation des tissus.VI*." in Congr.Fédératif Internat.d'Anatomie. 1955: Paris. p. 122.
61. Altmann, K., *Untersuchungen uber Frakturheilung unter besonderen experimentellen Bedingungen*. Z.Anat, 1950. 115(63).

62. Richards.Mark, Goulet.James.A, and Weiss.Jeffrey.A., *Bone regeneration and fracture healing: experience with distraction osteogenesis model*. Clinical Orthopaedic and Related Research, 1998. 355S: p. S191-S204.
63. Lacroix.D, *Simulation of tissue differentiation during fracture healing*, in Trinity College. 2000, Trinity College: Ireland.
64. Carter, D.R., et al., *Mechanobiology of skeletal regeneration* Clinical Orthopaedic and Related Research, 1998. 355S: p. S41-S55.
65. Carter, D.R., P.R.Blenman, and B. G.S., *Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing*. Journal of Orthopaedic Research, 1988. 6(5): p. 736-48.
66. H.Isaksson, et al., *Bone regeneration during distraction osteogenesis: Mechano-regulation by shear strain and fluid velocity*. Journal of Biomechanics, 2006. Article in Press.
67. P.J.Prendergast, *Some Problems in Computational Mechanobiology*, in VII Congresso de Mecânica Aplicada e Computacional. 2003: Universidade de Évora.
68. M.Cerrolaza, et al., *Computational Bioengineering*. 1 ed. Computational Bioengineering Current Trends and Applications, ed. I.C. Press. Vol. 1. 2004, London: Imperial College Press. 254.
69. Carter, D.R., D.P.Fyhrie, and R.T.Whalen, *"Trabecular bone density and loading history: regulation of tissue biology by mechanical energy"*. Journal Biomechanics, 1987. 20: p. 785-795.
70. E.Reina.Romo, et al., *Modeling distraction osteogenesis:analysis of the distraction rate*. Biomechan Model Mechanobiol, 2008. 8: p. 323-335.
71. J, K.D. and P.J. Prendergast, *Mechano-regulation of stem cell differentiation and tissue regeneration in osteochondral defects*. Journal Biomechanical Engineering, 2005. 38: p. 1413-1422.
72. Mark, R., G.J. A, and W.J. A, *Bone regeneration and fracture healing: experience with distraction osteogenesis model*. Clinical Orthopaedic and Related Research, 1998. 355S: p. S191-S204.
73. R.Huiskes, H.Weinans, and H.J.Grootenboer, *"Adaptative bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis"*. Journal Biomechanics, 1987. 20(11/12): p. 1135-1150.
74. Recarey, C.A., *Modelación del terreno y las estructuras en el dominio del tiempo*. 1999, UCLV: Sta Clara. p. 145.
75. Vemov, *Fundamentos lógicos del método de la modelación*. 1971: p. 48.
76. Almeida.A.B, *Contribución a la simulación de procesos discretos y continuos en estado estacionario*. 1997, UCLV: Sta Clara. p. 135.
77. Chorchman, C.M., *Introduction to operation research* J. Willey, Editor. 1957, New York.
78. Oñate, E., *Cálculo de Estructuras por el método de elementos finitos*. CIMNE, 1995. Segunda edición: p. 830.
79. O.C.Zienkiewicz and R.L.Taylor, *"El método de los elementos finitos"*, S.A. McGraW-Hill/INTERAMERICANA DE ESPAÑA, Editor. 1994, CENTRO INTERNACIONAL DE MÉTODOS NUMÉRICOS EN INGENIERÍA: España. p. 339.
80. Bertram, A., *Elasticity and Plasticity of Large Deformations an Introduction*. Second Edition ed. Vol. 1. 2008, Magdeburg. 349.
81. W.V.Chaves, E., *Mecánica del Medio Continuo. Modelos Constitutivos*. Vol. 1. 2009, Barcelona: Centro Internacional del Métodos Numéricos en Ingeniería (CIMNE). 383.
82. Oller, S., *Fractura mecánica. Un enfoque global*. CIMNE, 2001. Primera Edición: p. 286.

83. Akay, M., *"Biomedical Engineering"*, in *"Wiley encyclopedia"*, M. Akay, Editor. 2006, Wiley-Interscience: New Jersey. p. 4056.
84. Joseph.D.Bronzino, *"The Biomedical Engineering Handbook"*, J. D.Bronzino, Editor. 2006, Taylor & Francis: Trinity College, Hartford, Connecticut, U.S.A. p. 1424.
85. Rho.J.Y, Ashman.R.B, and T.C. H, *"Young's modulus of trabecular and cortical bone material; ultrasonic and microtensile measurements"*. Journal Biomechanics, 1993. 26: p. 111.
86. Yoon.H.S and Katz.J.L, *"Ultrasonic wave propagation in human cortical bone:I.Theoretical considerations of hexagonal symmetry"*. Journal Biomechanics, 1976a. 9: p. 407-412.
87. Yoon.H.S and Katz.J.L, *"Ultrasonic wave propagation in human cortical bone:II.Measurements of elastic properties and microhardness"*. Journal Biomechanics, 1976b. 9: p. 459-464.
88. Bouxsein, M.L., *"Physical activity and bone density"*, in *Mechanical Engineering*. 1992, stanford p. 221.
89. J.Kabel, et al. (1999) *"Constitutive Relationships of fabric, density, and elastic properties in cancellous bone architecture"*. Bone Volume, 481-486
90. Alexander.G.Robling, Alesha.B.Castillo, and Charles.H.Turner (2006) *"Biomechanical and Molecular Regulation of Bone Remodeling"*. Annual Review of Biomedical Engineering Volume, 455-498 DOI: 10.1146
91. Keaveny.T.M and Hayes.W.C, *"A 20-year perspective on the mechanical properties of trabecular bone"*. Journal Biomechanics, 1993: p. 115-535.
92. M.Zhu, T.S.Keller, and D.M.Spengler, *Effects of specimen load-bearing and free surface layer on the compressive mechanical properties of cellular materials*. Journal of Biomechanics, 1994. 27(1): p. 57-66.
93. Tsubota, K.-I. and T. Adachi, *Changes in the Fabric and Compliance Tensors of Cancellous Bone due to Trabecular Surface Remodeling , Predicted by a Digital Image-based Model*. Computer methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, 2004. 7(4): p. 187-192.
94. Odgaard, A., et al. (1997) *"Fabric and elastic principal directions of cancellous bone are closely related"*. Journal Biomechanics Volume, 487-495
95. V.Kafka, *"On Hydraulic strengthning of bones"*. Journal Biomechanics, 1993. 26(6): p. 761-762.
96. Cowin, S.C. (1985) *"The relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor."* Mechanics of Materials Volume, 137-147
97. S.C. Cowin, *"Wolff's law of trabecular architecture at remodeling equilibrium"*. Journal of Biomechanics Engineering, 1986. 108: p. 83-88.
98. Stephen.C.Cowin (2004) *"Tissue Growth and Remodeling"*. Annual Review of Biomedical Engineering Volume, 77-107 DOI: 10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140250
99. Theo.H.Smit, Jacques.M.Huyghe, and S.C. C. (2002) *"Estimation of the poroelastic parameters of cortical bone"*. Journal Biomechanics Volume, 829-835
100. Burr.D.D, Forwood.M.R, and Fyhrie.D.P, *"Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures"*. Journal Bone Miner.Res., 1997. 12: p. 6-15.
101. C.R.Jacobs (1997) *"Adaptive bone remodeling incorporanting simultaneous density and anisotropy considerations"*. Journal Biomechanics Volume, 603-613
102. C.T.Rubin and L.E.Lanyon, *"Regulation of bone formation by applied dynamic loads"*. Journal bone and Joint Surgery, 1984. 66-A: p. 397-402.



103. C.T.Rubin and M.R.Hausman, "*The cellular basic of Wolff's law. Transduction of physical stimuli to skeletal adaptation*". Rheumat.Dis.Clin.North America, 1988. 14: p. 503-517.
104. D.J.Adams, A.A.Spritt, and T.D.Brown, "*Testing the daily stress stimulus theory of bone adaptation with natural and experimentally controlled strain histories*". Journal Biomechanics, 1997. 30(7): p. 671-678.
105. G.Robling, A., A. B.Castillo, and C.H. Turner (2006) "*Biomechanical and Molecular Regulation of Bone Remodeling*". Annual Review of Biomedical Engineering Volume, 455-498 DOI: 10.1146
106. Gagik.P.Parsamian, "*Damage Mechanics of Human Cortical Bone*", in *Mechanical and Aerospace Engineering*. 2001, West Virginia Morgantown. p. 179.
107. J.P.Cordebois and F.Sidoroff, *Damage induce elastic anisotropic.*, in *Mechanics Behaviour of Anisotropic Solids* J.P.Boehler(ed.), Editor. 1979, Colloque Euromech 115: The Hague. p. 761-774.
108. Negus, C.H. and Thomas.J.Impelluso (2006) "*Continuum remodeling revisited Deformation rate driven functional adaptation using a hypoelastic constitutive law*". Biomechan Model Mechanobiol Volume, 211-226 DOI: 10.1007/s10237-006-0050-1
109. Carter, D.R. and Beaupré.G.S, "*Skeletal function and form: mechanobiology of skeletal development , aging , and regeneration.*" in *Cambridge University Press*. 2001: Cambridge,UK.
110. E.G.Loboa, et al., *Mechanobiology of mandibular distraction osteogenesis: experimental analyses with a rat model*. Journal Bone, 2004. 34: p. 336-343.
111. Grace, E. and L. Polefka, "*Mechanobiology of Multipotent Mesenchymal Tissue Differentiation* ", in *Mechanical engineering 2002*, Stanford university. p. 188.
112. M.Mullender, et al., *Mechanotransduction of bone cells in vitro: mechanobiology of bone tissue*. Medical & Biological Engineering & Computing 2004. 42: p. 14-21.
113. Xiang Wang, M.S., *Measurement and analysis of microdamage in bone*, in *Aerospace and Mechanical Engineering*. 2004, Notre Dame: Indiana. p. 128.
114. Gibson.L.J and Ashby.M.F, *Solids celular*, in *Cambridge Solid State Science Series*, Cambridge, Editor. 1997, Cambridge University Press. p. 429-52.
115. Kachanov, L.M., *Time of the rupture process under creep conditions*. Izv.AN.SSR,Otd.Tekh, 1958. 8: p. 26-31.
116. Lemaitre, J., *A continuum damage mechanics model for ductile fracture*. Journal Eng.Mat.Technol., 1985(107): p. 83-89.
117. J.C.Simo and J.W.Ju (1987) "*Strain- And stress-based continuum damage models-I. Formulation*". Pergamon Journals Ltd. Volume, 821-840
118. J.C.Simo and J.W.Ju, *Strain- and Stress-based continuum damage models-II. Computational aspects*. Int.J.Solids Structures, 1987. 23(7): p. 841-869.
119. Neto, E.A.d.S., D.Peric, and D.R.J. Owen, *Continuum modelling and numerical simulation of material damage at finite strains*. Archives of Computational Methods in Engineering, 1998. 5: p. 311-382.
120. H.Figuero.Losada, et al., *Remodelación ósea a través del modelo de Stanford*. Revista Ingeniería Mecánica, 2009. 12(3): p. 31-38.
121. H.Figuero.Losada, *Remodelación ósea a través de un modelo propuesto por Jacobs, implementación en Abaqus*, in *Facultad de Ingeniería Mecánica*. 2009, Instituto Superior Politécnico " José Antonio Echeverría": Havana. p. 85.
122. H.Figuero.Losada, et al., *Modelo de Remodelación Ósea: Un análisis computacional*. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas 2010. 29(4): p. 14.

123. Aguiar, J.M.d., et al., *Modified continuum damage-repair theory applied to bone remodeling*, in *VI Congresso Nacional de Engenharia Mecânica*, ABCM, Editor. 2010: Campina Grande-Paraíba-Brazil. p. 7.
124. Perren, S. and J.Cordey, *"The concept of interfragmentary strain.Current Concepts of Internal Fixation of Fractures."* Springer-Verlag, Editor. 1980, H.K.Uththoff: New York. p. 63-77.
125. Lacroix.D and P.J.Prendergast, *A mechano-regulation model for tissue differentiation during fracture healing: analysis of gap size and loading*. Journal Biomechanical Engineering, 2002. 35: p. 1163-1171.
126. Alicia, B.-P., *"Simulation of fracture healing mediated by growth factors and mechanical stimuli"*. 2003, Cornell university. p. 222.
127. P.J.Prendergast, Huiskes.R, and Soballe.K, *Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces*. Journal of Biomechanics, 1997. 30: p. 539-548.
128. Turner, C.H., et al., *Mechanical loading thresholds for lamellar and woven bone formation* Journal of Bone and Mineral Research, 1994(9): p. 87-97.
129. Slicer. 2009: [www.slicer.org](http://www.slicer.org).
130. Karlsson, H. and Sorensen, Inc., *"ABAQUS v6.4 User's Manual."* in *RI 02860-4847*, Pawtucket, Editor. 2002.
131. H.Figuero.Losada, et al., *Bone regeneration during Mandibular Osteogenesis Distraction :A Computacional Analysis*, in *XIII International Workshop on Wavelets , Differential Equations and Applications*, F.o.M.a.C.S. University of Havana, Editor. 2010, Faculty of Mathematics and Computer Science: Havana.
132. Montgomery, D.C., *"Design and Analysis of experiments"*. Vol. 1. 1991, Mexico: Grupo Editorial Iberoamérica S.A. de C.V. 591.
133. Zimmermann.C, et al., *Histology of the porcine mandibular distraction wound*. Int.J.Oral Max. Surg, 2005. 34: p. 411-419.
134. Li.G, et al., *Assessment of cell proliferation in regenerating bone during distraction osteogenesis at different distraction rates*. Journal of Orthopaedic Research, 1997. 15: p. 765-772.
135. Li.G., et al., *Effect of lengthening rate on angiogenesis during distraction osteogenesis*. Journal of Orthopaedic Research, 1999. 17: p. 362-367.
136. U.Meyer, et al., *Mechanical tension in distraction osteogenesis regulates chondrocytic differentiation*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2001a. 30: p. 522-530.
137. G.A.Illizarov, *The tension-stress effect on the genesis and growth of tissue. Part II. The influence of the rate and frequency of distraction.* . Clinical Orthopaedic and Related Research, 1989b: p. 263-285.
138. Choi.P, et al., *Cellular and molecular characterization of a murine non-union model*. Journal of Orthopaedic Research, 2004. 22: p. 1100-1107.
139. *Computational Stochastic Mechanics in a Meta-Computing Perspective*, J.Marczyk, Editor. 1997, CIMNE: Barcelona.
140. B.D.Ripley, *Stochastic Simulation*, J.W.a. Sons, Editor. 1987: New York.
141. M.Shinozuka, *Basic Issues in Stochastic Finite Element Analysis*, in *Reliability and Risk Analysis in Civil Engineering*, N.C.Lind, Editor: University of Waterloo, Ontario. p. 506-519.
142. Zarate, F., et al., *"Un entorno para el análisis estocástico en mecánica computacional"*, in *Congreso de métodos numéricos en la ingeniería y la ciencia aplicadas*, CIMNE, Editor. 2002: Barcelona.
143. P.Bratley, B.L.Fox, and L.E.Schrage. *A guide to simulations*. 1987. N.Y.

144. Santos, A.C., ed. *Tecnología de Gestión de los Recursos Humanos*. ed. ISPJAE. 2008: La Habana.
145. J.A.Buckwalter and R.R.Cooper, "*Bone structure and function*". in instructional Course lectures, the american academy of orthopaedic surgen, 1987. 36: p. 29-48.
146. J.A.Buckwalter, "*Bone Biology. Part I:Structure , blood supply , cells , Matrix and Mineralization* ". The american academy of orthopaedic surgeons, 1995a. 45: p. 1256-1275.
147. Aznar, J.M.G., "*Modelos de Remodelación ósea : Análisis numérico y aplicaciones al diseño de fijaciones de fracturas del femur proximal*", in *CPS de la superior de la universidad de Zaragoza*. 1999, Centro politécnico superior de la universidad de Zaragoza. p. 319.
148. J.D.Currey, "*The mechanical adaptations of bones*", in *Princeton University Press*. 1984: New Jersey.
149. Giddings, V.L., "*Computer Simulations of calcaneal loading and bone adaptation*", in *Mechanical Engineering*. 1998, Stanford University: United States. p. 183.
150. A.M.Parfitt, "*The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data*". In *Bone Histomorphometry:Techniques and Interpretation*,edit.por RR.Recker,Boca Raton,FL,CRC Press, 1983: p. 143-225.
151. P.Fridez, "*Modélisation de l'adaptation osseuse externe*", in *In Physics Department*. 1996, EPFL: Lausanne.
152. Cano.J, Campo.J, and Palacios.B (2007) "*Mecanobiología de los huesos maxilares.I.Conceptos generales*". *Avances en Odontoestomatología* Volume, 347-358
153. Hansson.T and Roos.B, "*Microcalluses of the trabeculae in lumbar vertebrae and their relation to th bone mineral content*. *Spine*, 1981. 6: p. 375-380.
154. Tony.M.Keaveny, Elise.F.Morgan, and Glen.L.Niebur (2001) "*Biomechanics of trabecular bone*". *Annual Review of Biomedical Engineering* Volume, 307-333
155. Heaney.R.P, "*Is the paradigm shifting? Bone*". 2003. 33(4): p. 457-465.
156. Hui.S.L, C.W.Slemenda, and C.C.Johnston, "*Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study*". *J Clint Invest*, 1988. 81(6): p. 1804-1809.
157. T.D.Brown, "*Toward an identification of mechanical parameters initiating periosteal remodeling: A combined experimental and analytic approach*". *Journal Biomechanics*, 1990. 23(9): p. 893-905.
158. B.Mikic and D.R.Carter (1995) "*Bone strain gage data an theoretical models of functional adaptation*". *Journal Biomechanics* Volume, 465-469
159. Cowin, S.C., L.Moss-Salentijn, and M.L.Moss, "*Candidates for the mechanosensory system in bone*". *Journal Biomechanical Engineering*, 1991. 113: p. 191-197.
160. Keaveny.T.M, Wachtel.E.F, and Guo.X.E, "*Mechanical behavior of damage trabecular bone*". *Journal Biomechanics*, 1994. 27: p. 1309-1318.
161. Keaveny.T.M, Wachtel.E.F, and Kopperdahl.D.L, "*Mechanical behaviour of human trabecular bone after overloading*". *Journal Orthop.Res*, 1999. 17: p. 346-353.
162. Kenneth.J.Fischer, et al. (1997) "*Observation of Convergence and Uniqueness of Node-Based Bone Remodeling Simulations*". *Annals of Biomedical Engineering* Volume, 261-268
163. H.Weinans, R.Huiskes, and H.J.Grootenboer (1992) "*The behaviour of adaptative bone remodeling simulation models*". *Journal Biomechanics* Volume, 1425-1441
164. Carpenter, R.D. and C.D. R. (2007) "*The mechanobiological effects of periosteal surface loads*". *Biomechan Model Mechanobiol* Volume,
165. D.P.Fyhrie and M.B.Schaffler (1994) "*The adaptation of bone apparent density to applied load*". *Journal Biomechanics* Volume, 135-146

166. Carter, D.R. and N.Giori, *"Effect of mechanical stress on tissue differentiation in the bony implant bed."* J.Davies, Editor. 1991, University of Toronto Press: Toronto. p. 367-379.