

Potenciales efectos del desuso del tejido óseo según un modelo computacional

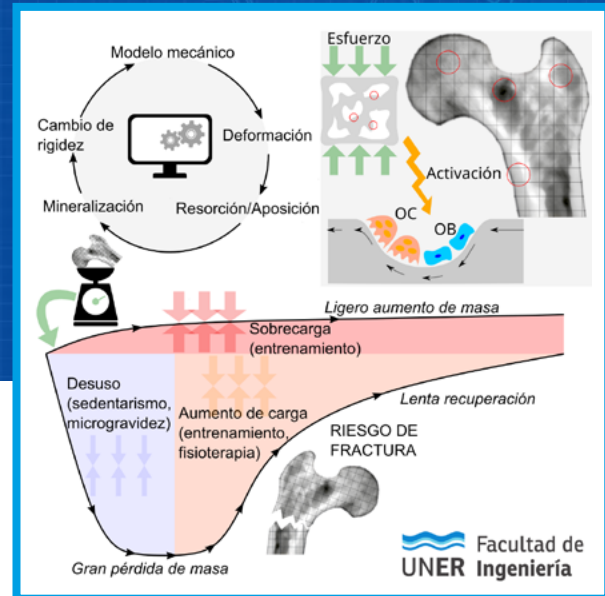
Berli, M.E.^a; Franco, F^b; Campana, D.M.^{a,b}; Di Paolo, J.^a; Borau, C.^c.

a. Facultad de Ingeniería. Universidad Nacional de Entre Ríos. Argentina.

b. Instituto de Bioingeniería y Bioinformática. Universidad Nacional de Entre Ríos. Argentina.

c. Grupo de Multiescala en Ingeniería Mecánica y Biológica. Universidad de Zaragoza. España.

Contacto: marcelo.berli@uner.edu.ar



RESUMEN

El hueso es un tejido vivo cuyas funciones mecánicas son proveer rigidez, resistencia y protección al cuerpo, permitiéndole contar con una estructura que le confiere soporte y la capacidad de transmitir esfuerzos. Si bien, existen factores genéticos y fisiológicos involucrados en el proceso de remodelación del hueso, tanto su arquitectura como los mecanismos dominantes de su sistema biológico están estrechamente vinculados a las solicitaciones mecánicas. Al utilizar un modelo computacional validado de remodelación ósea de una muestra representativa de hueso, los resultados indican que los efectos del desuso o carencia de estimulación mecánica por sedentarismo, postración o microgravedad a largo plazo pueden conducir a pérdidas severas de la masa ósea cuya recuperación requiere un tiempo tres veces mayor al tiempo de desuso en individuos sanos. Estos resultados son de gran importancia en aplicaciones clínicas sobre personas en edades avanzadas o luego de la menopausia, con pérdidas significativas de la masa ósea y escasa capacidad de recuperación.

ABSTRACT

Bone is a living tissue whose mechanical functions are to provide rigidity, resistance and protection to the body, allowing it to have a structure that confers support and capacity to transmit stresses. Although there are genetic and physiological factors involved in the bone remodelling process, both its architecture and the dominant mechanisms of its biological system are closely linked to mechanical stresses. Using a validated computational model for bone remodelling of a representative sample of bone, the results show that the effects of disuse or lack of mechanical stimulation due to sedentary lifestyle, prostration or long-term microgravity can lead to severe losses of bone mass whose recovery time is three times longer than the disuse time. These results are of great importance in clinical applications applied to people of advanced age or after menopause, with significant losses of bone mass and weak recovery capacity.

Palabras clave: Remodelación ósea, elementos finitos, hueso humano, sedentarismo.

INTRODUCCIÓN

El tejido óseo posee propiedades muy especializadas que le permiten al cuerpo humano contar con una estructura rígida de sostén en la cual se almacenan algunos de los minerales fundamentales. Sus principales funciones mecánicas son las de proveer rigidez, resistencia y protección al organismo, otorgándole al cuerpo humano la capacidad de moverse y transmitir esfuerzos [1-3].

Tanto la rigidez como la resistencia propias de los huesos, se deben fundamentalmente al depósito de minerales en la matriz orgánica, cuya constante remodelación obedece a la acción coordinada de un conjunto de células formadas por osteoclastos (células de resorción) y osteoblastos (células formadoras) que forman la Unidad Básica Multicelular (UBM) [4]. Este proceso le confiere al hueso capacidades únicas de repararse y adaptarse a las demandas mecánicas locales redistribuyendo su masa en respuesta a los cambiantes campos de esfuerzos creando una estructura heterogénea eficiente que puede ser monitorizada mediante la distribución de las densidades óseas [2, 5].

Existen numerosos trabajos orientados a la predicción de densidades óseas en el proceso de remodelación [2-4, 6-10]. Recientemente, se han propuesto nuevas hipótesis de remoción por parte de osteoclastos que se incluyen en este trabajo, cuyos resultados han sido comprobados experimentalmente y corroborados en un modelo 3D [4, 11]. Estas hipótesis se basan en que los osteoclastos remueven preferentemente hueso superficial de menor mineralización que el hueso más interno y mineralizado. Su accionar está a su vez gobernado por la superficie disponible del hueso y la teoría inhibitoria de Martin [12]. Entre las aplicaciones de mayor interés clínico se encuentran aquellas asociadas a la pérdida de la masa ósea mediante desuso, a causa del sedentarismo, la postración por enfermedades o la microgravedad de astronautas que deben permanecer largos períodos en el espacio. En este trabajo se aborda esta temática orientada a investigar cuáles son las consecuencias del desuso sobre la pérdida de la masa ósea, cuál es el tiempo requerido para corregir dichas consecuencias y, al mismo tiempo, los efectos que podría tener la práctica habitual de ejercicio físico.

MODELO Y MÉTODO

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

Composición del tejido

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

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

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

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

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

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

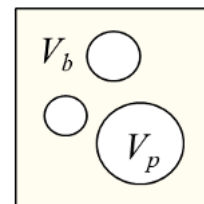


Figura 1. Volumen de hueso, donde V_b es el volumen de tejido óseo y V_p el volumen de poros.

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

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

donde las densidades de las fases mineral,

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

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

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

$$\alpha = \frac{\rho_m V_m}{\rho_m V_m + \rho_o V_o} \quad (6)$$

Dinámica de Remodelación

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

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

Las velocidades de formación y absorción dependen entre otras cosas del balance focal de hueso (f_{bb}) que representa la relación entre el hueso formado y reabsorbido. Si f_{bb} es mayor que 1, se forma más hueso del que se remueve, y si f_{bb} es menor, ocurre lo contrario. Por lo tanto $f_{bb} = 1$ representa el estado de equilibrio ($V_b = 0$).

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

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

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

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

donde f_{bio}

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

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

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

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

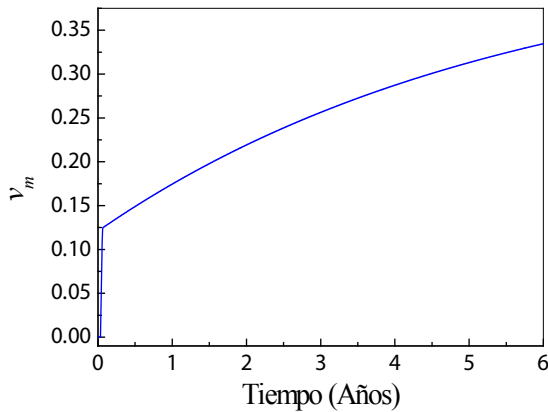


Figura 2. Evolución de la proporción de contenido mineral en el tiempo desde el momento en que el hueso se crea (osteóide).

Modelo mecánico

La figura 3 muestra un esquema del problema mecánico que se resuelve para obtener los resultados de este trabajo. El elemento es representativo de un trozo de hueso de dimensiones unitarias pero lo suficientemente pequeño como para considerar una porosidad constante representativa de su volumen. Para el análisis de los resultados, este elemento estará sujeto a un desplazamiento e unidireccional de compresión que genere deformaciones con los siguientes valores, $\varepsilon=0.00025$ (equilibrio), $\varepsilon=0.0000$ (desuso) y $\varepsilon=0.00050$ (sobrecarga). El estado de equilibrio o sobrecarga se definen seleccionando el valor del parámetro ζ_0^* inicial. Así, las deformaciones que se desarrollan con estas condiciones de contorno, corresponden a estímulos mecánicos de $\zeta = \zeta_0^*$ (equilibrio), $\zeta = 0$ (desuso) y $\zeta = 2\zeta_0^*$ (sobrecarga), respectivamente. Las distintas zonas del hueso se representan a través de la fracción de volumen del hueso (V_b) en función de los datos trabajos previos [2,4].

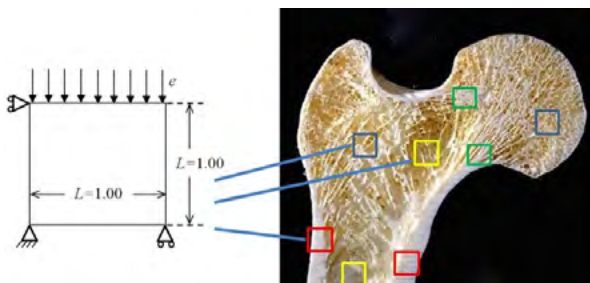


Figura 3: Esquema representativo de la situación mecánica del volumen unitario que representa a cada zona del hueso en función de su valor de fracción de volumen inicial. En color rojo se simbolizan trozos de zonas corticales ($1 > V_b > 0.7$), en amarillo zonas de hueso de elevada porosidad ($0.3 >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

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

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

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

Método

El método de resolución implica un proceso iterativo en el que interactúa el software de simulación basado en elementos finitos ABAQUS V.6.14, y un algoritmo de factura propia programado en lenguaje fortran en el cual se implementa todo el proceso de remodelación. En cada iteración, ABAQUS resuelve el problema mecánico y provee las variables mecánicas (tensor de deformación, tensor de tensiones) al algoritmo en Fortran. Allí se determinan las variables asociadas a todo el proceso de remodelación y se actualiza el módulo elástico, retornando al problema mecánico. El proceso iterativo culmina cuando se alcanza el estado estacionario, para el cual la variación de densidad aparente entre la iteración actual y la anterior es menor al 0.5 %. Ver [4] para más detalles.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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

lidad de superficie específica. Habiendo discutido esta característica en los trabajos de Zioupos et al. [13] y Berli et al. [4], el objetivo del presente trabajo es mostrar las consecuencias de someter a cada trozo de hueso a los casos extremos de sobrecarga y desuso, resaltando principalmente a este último.

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

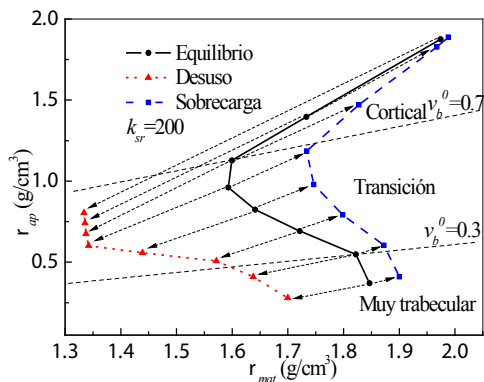


Figura 4. Densidad aparente (ρ_{ap}) vs Densidad material (ρ_{mat}) para diferentes condiciones de carga. Las flechas muestran la traslación de los puntos desde el caso de equilibrio hacia el desuso o la sobrecarga. Para el caso de desuso, ambas ρ_{mat} y ρ_{ap} experimentan importantes reducciones comparadas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

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

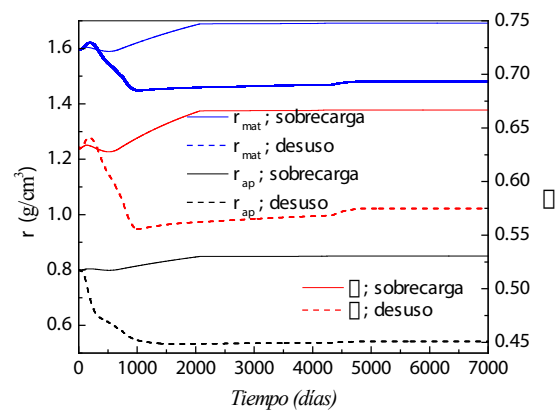


Figura 5: Evolución de las densidades aparente y material y de la fracción de ceniza para una fracción de volumen inicial $v_b^0 = 0.50$ y los dos casos de estudio (sobrecarga y desuso). Notar que los cambios para el desuso se realizan más rápidamente y con una mayor magnitud que los experimentados para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

De los resultados expuestos hasta aquí, se puede inferir que de acuerdo a las hipótesis asumidas, la recuperación y/o el fortalecimiento de los huesos podrían ser mucho más lentos que la pérdida de masa ósea ante el desuso, con importantes consecuencias sobre el estado del tejido. Para explorar esta hipótesis, se sometió al modelo mecánico de la figura 3 a un primer período de desuso ($\xi = 0$) de 3000 días a partir del equilibrio inicial, para retornar luego durante un segundo período a una actividad con las solicitaciones del equilibrio inicial

($\zeta = \zeta_{previo}^*$) Los 3000 días de desuso se eligieron debido a que se alcanza el estado estacionario en ese período. Como puede verse en la figura 6, se requiere tres veces más tiempo de sollicitación mecánica (aproximadamente 6000 días) que el período durante el cual el hueso tiene la máxima pérdida de densidad ósea (aproximadamente 2000 días) para recuperar el valor de densidad inicial. Conceptualmente, estos resultados concuerdan con datos experimentales extraídos de experiencias realizadas en viajes espaciales. Particularmente Grimm et al. [15] afirman que posteriormente a un viaje espacial, el tiempo requerido para recuperar la masa ósea perdida por los astronautas supera a la extensión de la misión en un factor de tres a cuatro veces.

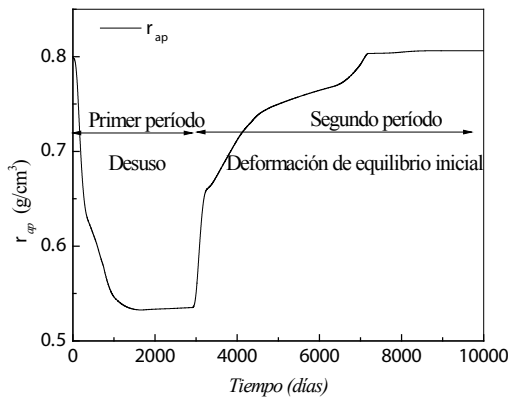


Figura 6: Evolución de la densidad aparente para el caso de un volumen normalizado inicial $\nu_b^0 = 0.50$ a través de dos períodos: Primer período de desuso ($\zeta = 0$) y un segundo período de sollicitación normal de equilibrio ($\zeta = \zeta_{equilibrio}$). La densidad aparente se grafica debido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

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

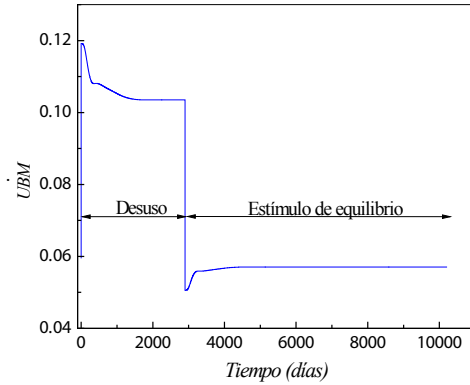


Figura 7: Evolución de la tasa de activación del complejo UBM durante los períodos de desuso y retorno al equilibrio inicial. Notar que durante el período de desuso (ausencia de sollicitación mecánica), la tasa de activación es un 50 % mayor que en el período de sollicitación mecánica, conduciendo a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

Puede observarse que un bajo estímulo en la segunda etapa reduce en más de un 50% la tasa de activación de las UBM respecto del período de desuso. En ambos períodos, luego de un cambio inicial por variación de la carga, las variaciones menores que se observan en la curva se deben al cambio de la superficie específica por un cambio en la porosidad, lo cual modifica la superficie de acción y por lo tanto el número de las UBM que pueden activarse. Pero es importante destacar que el acuerdo de estos resultados, junto con las evidencias experimentales de Grimm et al. [16], confieren más confianza a las hipótesis de los motivos que incrementan la activación del complejo UBM, esto es, principalmente por desuso o daño.

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

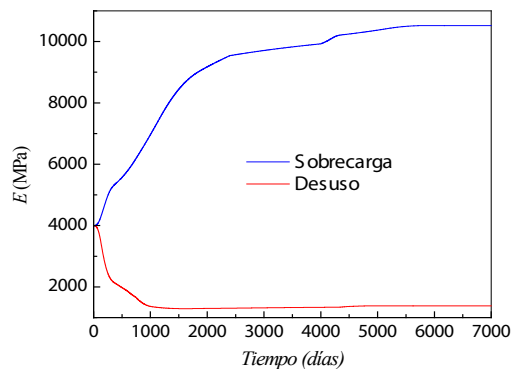


Figure 8: Evolución del módulo elástico para los dos casos (sobrecarga y desuso) estudiados y graficados en la figura 5 (sobrecarga y desuso) y una fracción de volumen inicial $v_b^0 = 0.50$. Observar que el módulo elástico para el desuso es prácticamente un 87 % menor que para el caso de la sobrecarga,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

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

CONCLUSIONES

En este trabajo se resuelve un modelo de remodelación ósea de trozos de hueso representativos de distintas zonas del tejido, desde el tipo compacto hasta el tipo altamente trabecular. El modelo simplificado es utilizado para analizar, en primera instancia, las consecuencias de someter al tejido óseo a situaciones de sobrecarga (sin daño) y desuso. Los resultados muestran que el tejido experimenta cambios más rápido y mucho más notorios en el desuso, durante el cual la pérdida de la masa y calidad ósea conducirían a huesos con menos capacidad de soportar carga y con mayores probabilidades de sufrir lesiones, como aquellas que suceden en huesos debilitados en personas de avanzada edad. En este sentido, los resultados indican que las cargas controladas superiores a las normales, como sucede con el ejercicio físico, podrían ayudar a prevenir estos efectos. Además, ante largos períodos de desuso, los resultados muestran que el tiempo requerido para recuperar el tejido perdido bajo cargas normales supera en al menos tres veces el tiempo durante el cual se pierde masa ósea por desuso. En futuros trabajos se explorarán las posibles estrategias de rehabilitación para huesos debilitados y las consecuencias de enfermedades óseas que conducen a osteoporosis, como la menopausia.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Universidad Nacional de Entre Ríos por el financiamiento de este trabajo mediante el PID 6226.

REFERENCIAS

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