

Simulación numérica del proceso de remodelación ósea

Nilton Alan García Hilares

Universidad Nacional Mayor de San Marcos



Introducción

El sistema óseo es una estructura fundamental para las actividades físicas, así como reserva de calcio y otros minerales. El esfuerzo físico causa estrés, el cual puede producir daño a los huesos, de forma similar si los niveles de calcio en la sangre disminuyen de cierto nivel, esto es regulado liberando calcio a través de la remoción (reabsorción) del sistema óseo. En ambos casos los daños causados al sistema óseo tienen que ser reparados, para reparar la integridad estructural.

Este proceso de reabsorción y regeneración es denominado remodelación ósea y se realiza por entidades multicelulares complejas a las cuales nos referiremos como BMU (bone multicellular unit), cada BMU consiste de varios tipos de células interactuantes y toda una variedad de factores bioquímicos.

La remodelación ósea es sumamente importante, ya que su mal funcionamiento o deficiencia genera daño microscópico en el sistema óseo y al agravarse genera daño macroscópico, como fracturas, además las patologías en el funcionamiento de las BMU en gran parte son las responsables de males como la osteoporosis.

Objetivos principales

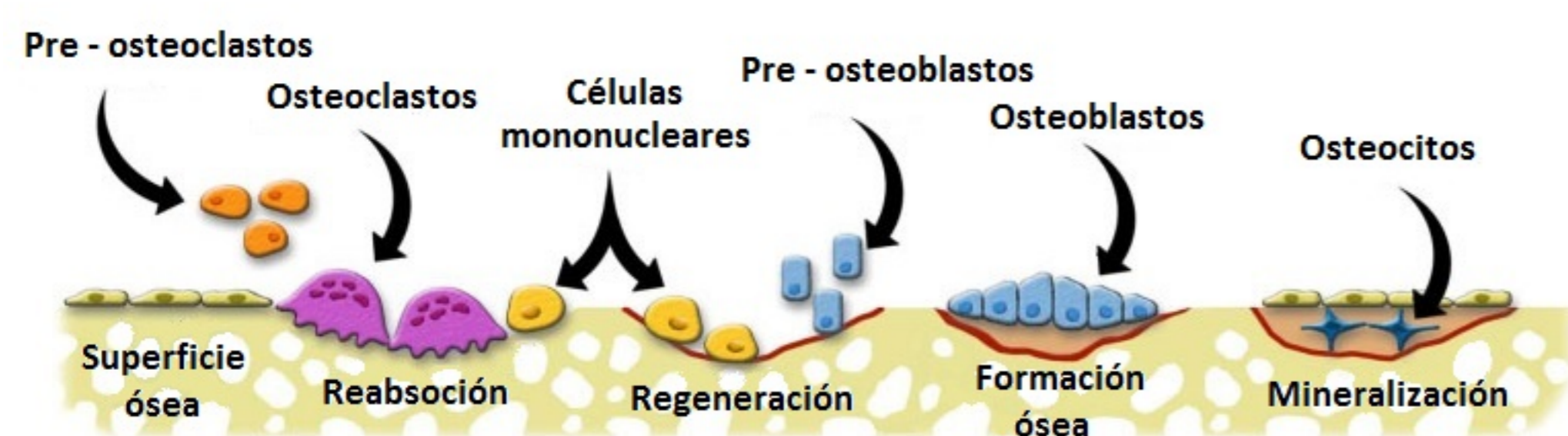
1. Identificar los principales actores y sus interacciones en el proceso de remodelación ósea.
2. Estudiar las condiciones de estabilidad del modelo de Komarova.
3. Desarrollar un entorno de simulación para el modelo de Komarova.
4. Buscar soluciones periódicas del modelo de Komarova mediante simulaciones.

Aspectos biológicos

Como ya se comentó antes, la remodelación ósea refiere a la reabsorción y regeneración ósea. Este proceso es coordinado por tres tipos diferentes de células que interactúan dependiendo de varios factores bioquímicos, dichas células son las siguientes:

- Osteoclastos: son células que absorben tejido óseo mineralizado, mientras se mueven a lo largo de la superficie del hueso.
- Osteoblastos: son células que llenan, la zona previamente reabsorbida, con osteoide (la parte orgánica del hueso).
- Osteocitos: se diferencian de los osteoblastos activos y se conectan entre sí para formar una gran red que es sepultada cuando el hueso se mineraliza.

Estos tres tipos de células se comunican mediante señales autocrinas y paracrinas. Generalmente las células óseas y sus mensajeros operan localmente en unidades de remodelación bien delimitadas (BMU) y operan hasta por 12 meses seguidos. La progresión del BMU alrededor de los huesos puede resumirse como indica la figura



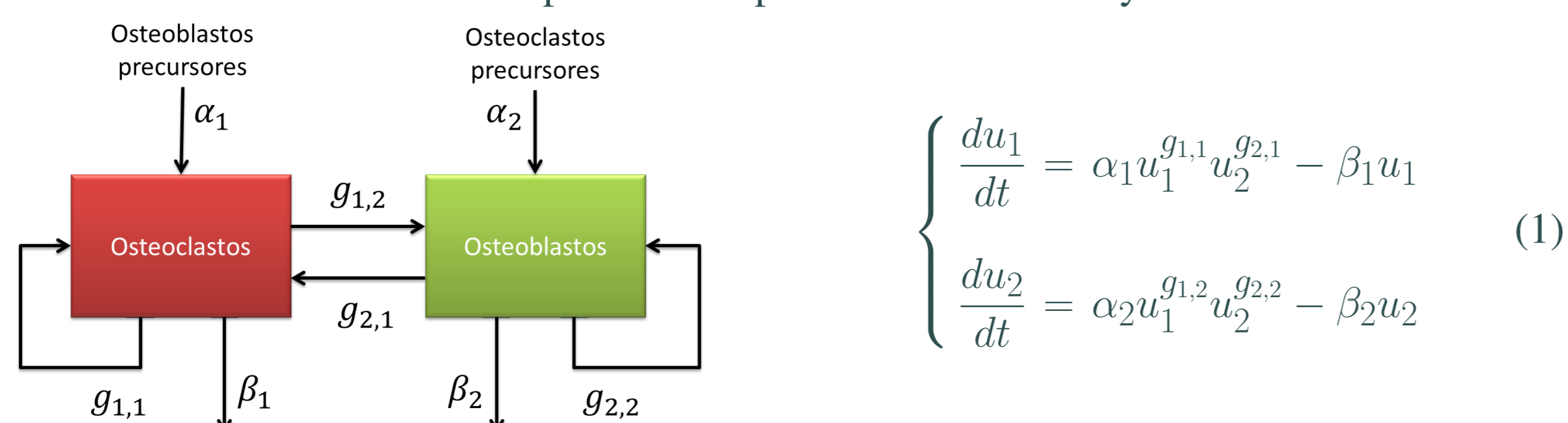
Modelo de Komarova

A continuación estudiaremos el modelo sugerido por Komarova en [2], que describe la dinámica poblacional de las células óseas en un solo punto dentro del BMU mediante el sistema de ecuaciones diferenciales. El modelo matemático es planteado bajo las siguientes suposiciones:

- Nos centramos en remodelación trabecular, con mayor precisión en la dinámica de un BMU moviéndose al rededor de una sola trabécula.
- La trabécula es lo suficientemente plana localmente así podemos ignorar la curvatura.
- El BMU evoluciona a lo largo de la superficie de la trabécula y la profundidad del cono de corte ($\approx 10\mu m$) es pequeña en comparación con su ancho ($\approx 500\mu m$).
- De los varios tipos de células involucradas en la remodelación ósea (osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y sus respectivos precursores) solo consideraremos osteoblastos y osteoclastos como variables de estado.
- La trabécula es abundante en médula ósea, la cual puede ser considerada como un reservorio de células precursoras.

Dinámica poblacional entre osteoclastos y osteoblastos

Empecemos analizando la dinámica poblacional para los osteoclastos y osteoblastos.



Análisis de estabilidad

Estudiaremos las singularidades del modelo temporal para esto primero suponemos que existe (\bar{u}_1, \bar{u}_2) no nula, considerando $\gamma = (1 - g_{2,2})(1 - g_{1,1}) - g_{1,2}g_{2,1}$, obtenemos:

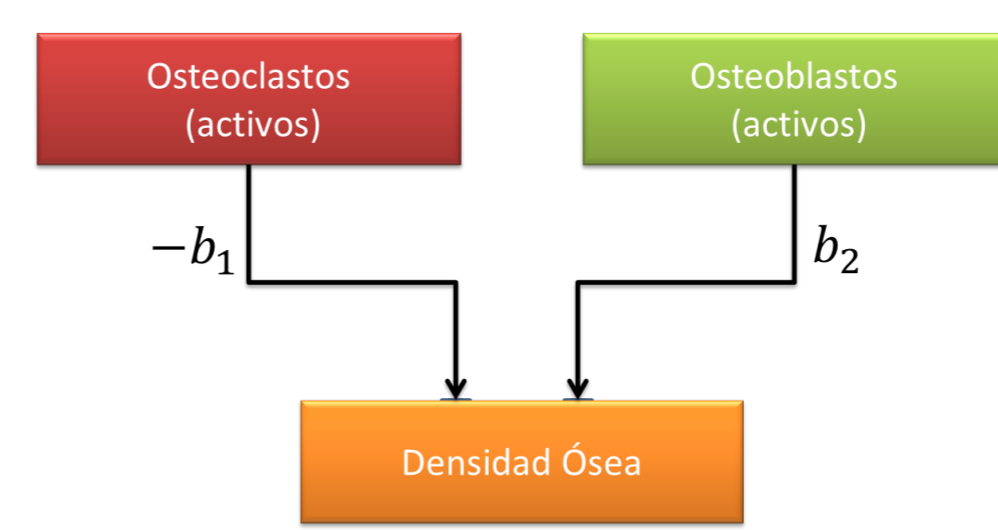
$$\bar{u}_1 = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{1-g_{2,2}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{2,1}}{\gamma}} \quad \wedge \quad \bar{u}_2 = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{1,2}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{1-g_{1,1}}{\gamma}}$$

Luego para que la singularidad (\bar{u}_1, \bar{u}_2) sea estable, se deben verificar las siguientes condiciones:

$$\gamma \neq 0, \quad \det[J(\bar{u}_1, \bar{u}_2)] > 0 \quad \wedge \quad \text{tr}[J(\bar{u}_1, \bar{u}_2)] < 0.$$

Densidad ósea

Para considerar la variación en la densidad ósea producto de las interacciones del BMU, consideraremos que las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos por debajo del valor de las soluciones estables (\bar{u}_1, \bar{u}_2) son células menos diferenciadas que no son capaces de absorber o formar tejido óseo.



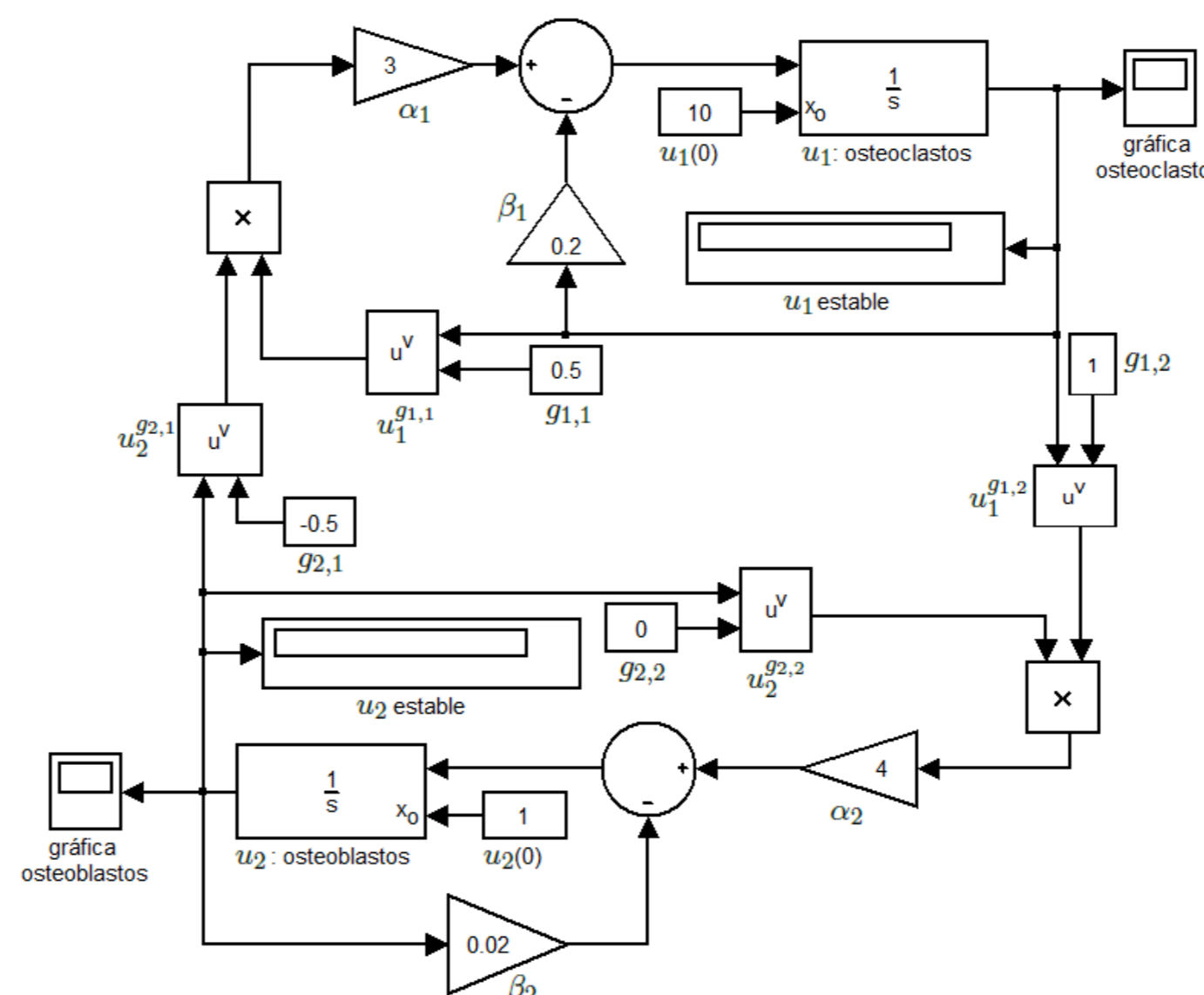
$$\frac{dz}{dt} = -b_1 v_1 + b_2 v_2. \quad (2)$$

Para $i = 1, 2$

$$v_i = \begin{cases} u_i - \bar{u}_i, & u_i > \bar{u}_i \\ 0, & u_i \leq \bar{u}_i \end{cases}$$

Simulaciones

A continuación analizaremos la resolución numérica del modelo temporal dado por las ecuaciones (1) y (2), tomando como antecedente el trabajo realizado por Fonseca en [1], desarrollaremos un diagrama de bloques, propio en Simulink® de MatLab R2010a.

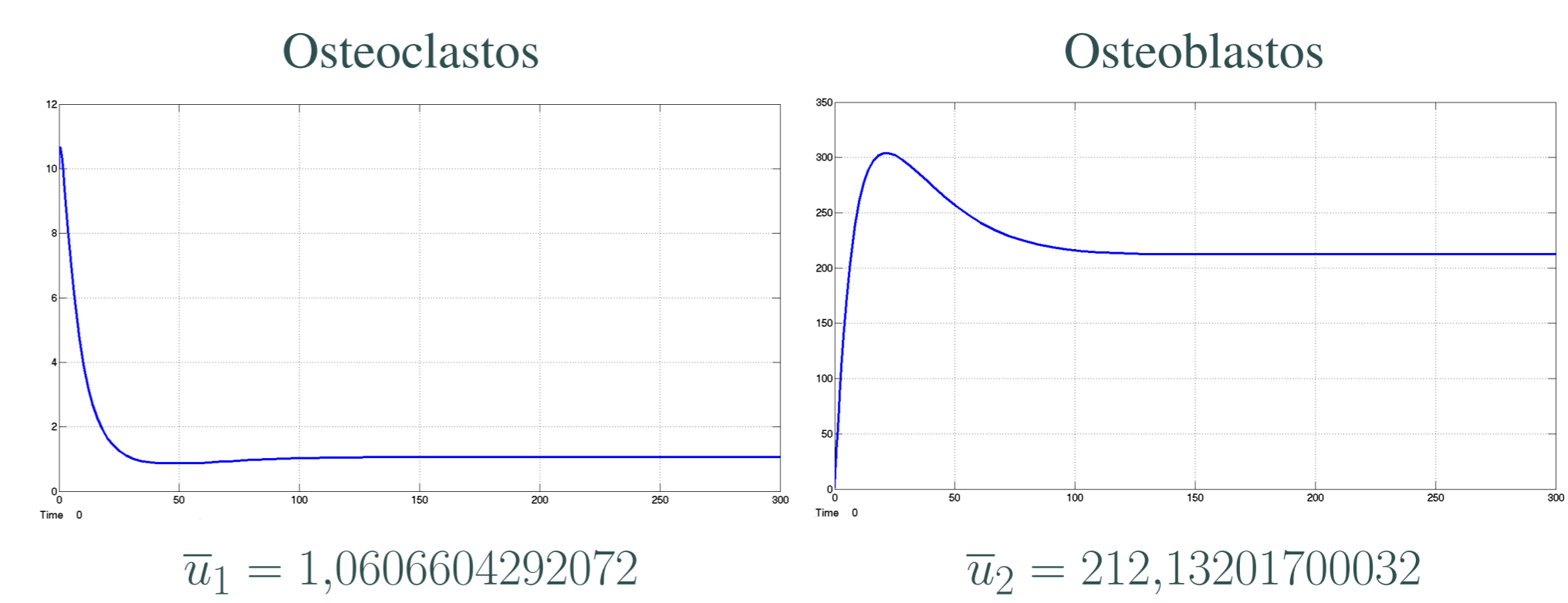


La resolución numérica se lleva a cabo mediante **ode45 solver**, método basado en la fórmula explícita de Runge-Kutta (4.5) con la variante Dormand-Prince.

Ejecutamos el diagrama de bloques con los siguientes datos:

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α_1	3	α_2	4
β_1	0.2	β_2	0.02
$g_{1,1}$	0.5	$g_{2,1}$	-0.5
$g_{1,2}$	1	$g_{2,2}$	0

Para obtener las estimaciones de las soluciones estables (\bar{u}_1, \bar{u}_2) .



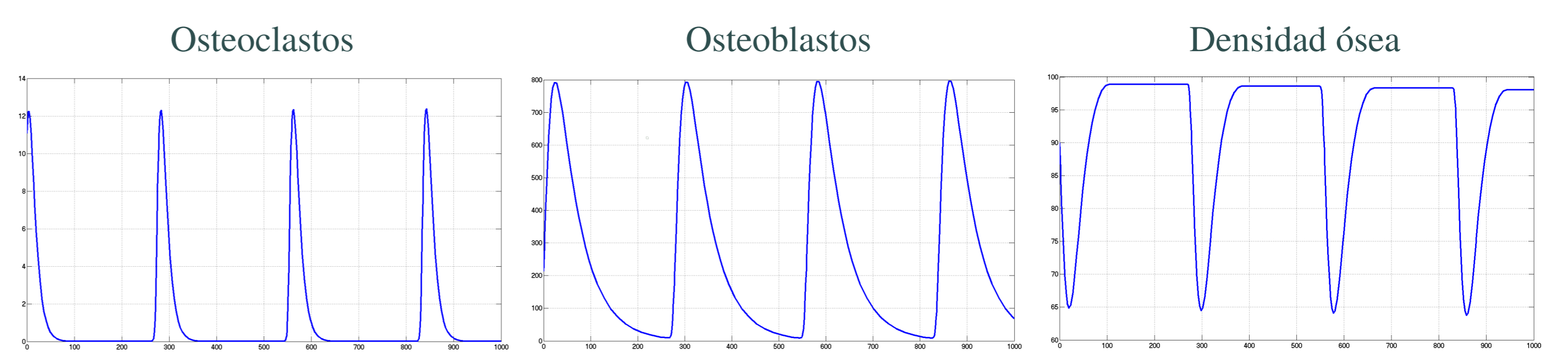
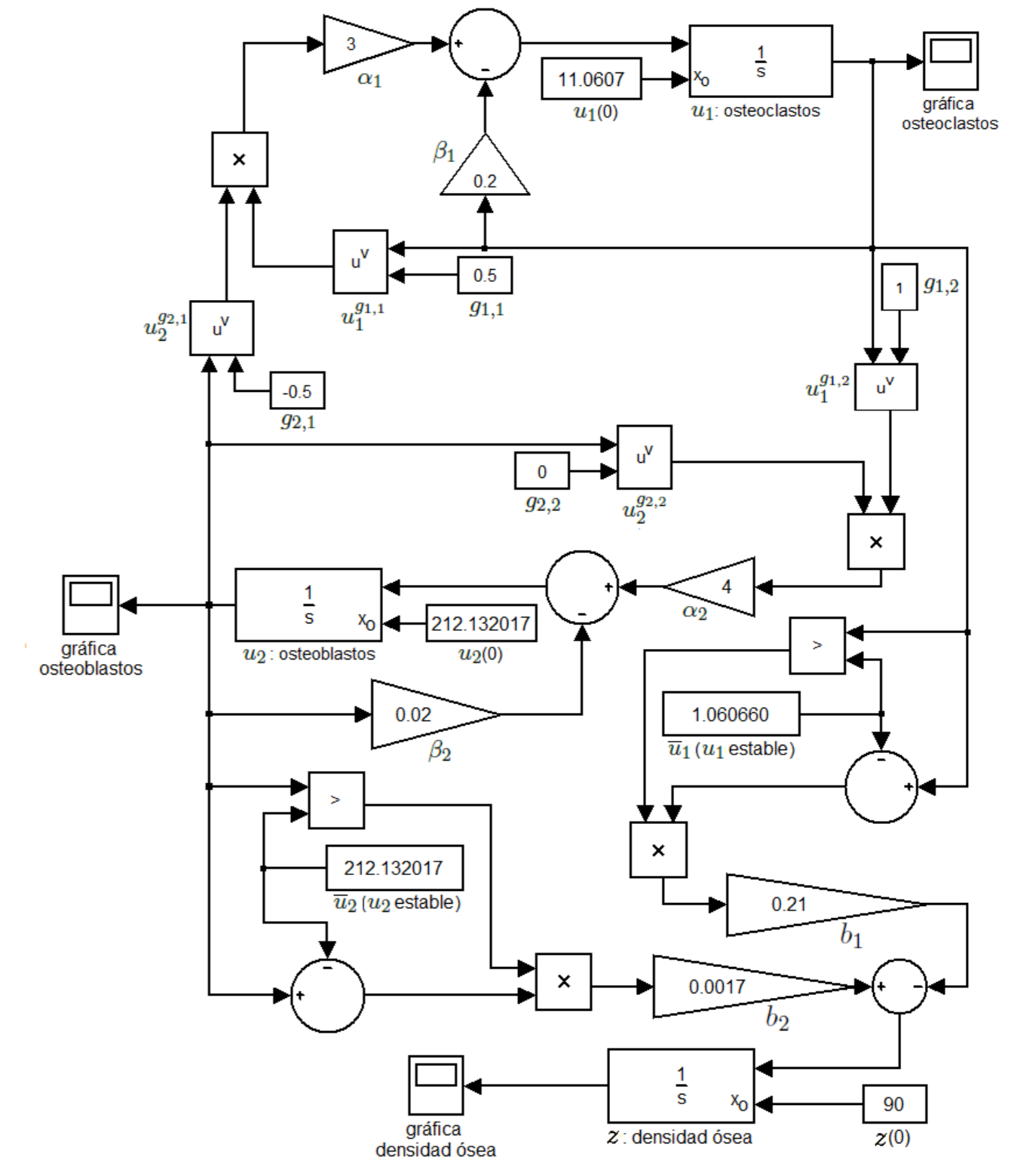
Una vez conocidos los valores estables, implementamos la dinámica de la densidad ósea, tal y como muestra la figura.

De esta manera tenemos completo el modelo para la remodelación ósea.

Para el cual utilizamos los siguientes datos

Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
α_1	3	α_2	4
β_1	0.2	β_2	0.02
$g_{1,1}$	1.1	$g_{2,1}$	-0.5
$g_{1,2}$	1	$g_{2,2}$	0
b_1	0.21	b_2	0.0017
\bar{u}_1	212.132017	\bar{u}_2	1.060660

Para obtener algunas soluciones periódicas.



Discusión

- El modelo de Komarova, no inicia el proceso de remodelación sino describe dicho acto una vez que el proceso se inició. Esta característica es controlada en las simulaciones por los valores iniciales dados a las osteoclastos y osteoblastos.
- El modelo temporal de Komarova, logra describir el nivel de densidad ósea constante con ciclos periódicos de remodelación ósea (fenómeno ocurrido aproximadamente de los 30 a 40 años).

Referencias

- [1] A. Fonseca and D. A. Garzón. Implementación del modelo de remodelación ósea de komarova para el estudio de la sensibilidad del proceso de remodelamiento óseo ante cambios en factores locales. *Ingeniería y Ciencia*, 5(10):107–132, 2009. Universidad EAFIT.
- [2] S. Komarova, R. Smith, J. Dixon, S. Sims, and L. Wahl. Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *ELSEVIER*, 33:206–215, 2003. Bone.

Agradecimientos

Agradezco a mi asesora Ph.D. Roxana López, por toda su dedicación brindada en la maestría y al SEMBIOMAT XI por darme la oportunidad de compartir mi trabajo.