



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

**MODELACIÓN BIOLÓGICA PARA EL DISEÑO,
SIMULACIÓN Y PROCESAMIENTO DE ANDAMIOS
PARA REGENERACIÓN ÓSEA POR IMPRESIÓN 3D**

Tesis presentada al

Posgrado en Física Aplicada

como requisito para la obtención del grado de

Maestra en Ciencias Física Aplicada

Por

Rebeca Franco Reyes

Asesores de Tesis:

Dr. Martín Rodolfo Palomino Merino

Dr. Ricardo Agustín Serrano



Facultad de Ciencias
Físico Matemáticas

Agosto, 2023

COMITÉ TUTORIAL.

Presidente:

Dr. José Eduardo Espinosa Rosales – FCFM-BUAP
pepeespinosa58@gmail.com

Secretario:

Dr. Jorge Velázquez Castro – FCFM-BUAP
jorgevc@fcfm.buap.mx

Vocal:

Dr. Marco Antonio Morales Sánchez – FIQ-BUAP
spinor70@yahoo.com.mx

Suplente:

Dr. Eduardo Moreno Barbosa– FCFM-BUAP
emoreno@fcfm.buap.mx

*No importa cuán capacitado estes,
tú solo no puedes cambiar el mundo.
Pero eso es lo maravilloso del mundo*

— L

Agradecimientos

Compartir y disfrutar de la vida con quienes amamos es de lo mejor de nuestro día a día, podemos ayudar y guiar a muchas personas si ellos lo permiten, pero también podemos ser ayudados y guiados durante nuestro camino; por esto mismo, quiero agradecer a todos aquellos que estuvieron presentes durante este proceso de mi vida.

Agradezco al Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca otorgada con número (CVU): 996332.

Agradezco a la Facultad de Ciencias Físico Matemáticas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla por haberme acogido estos últimos años, le doy las gracias a mis mentores por todas sus enseñanzas, en especial al Dr. Ricardo Agustín Serrano y al Dr. Martín Rodolfo Palomino Merino por su atinada instrucción y asesoría en la elaboración de esta tesis.

Agradezco al Dr. Marco Antonio Morales Sánchez por sus aportes y discusiones en el desarrollo de este trabajo, gracias por confiar en mí en todo momento, por brindarme consejos y palabras de aliento. Agradezco al comité tutorial por sus atinadas revisiones y aportes en esta tesis.

Agradezco al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONAHCYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica en el proyecto con número: 202201034C. Agradezco al Laboratorio de impresión 3D de la FCFM por los recursos brindados en este proyecto.

Agradezco a mi madre por ser la principal promotora de mis sueños, gracias a ella por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas. Agradezco a mis amigos, aquellos que me enseñaron a disfrutar de las buenas cosas de la vida, quienes se han convertido en mi segunda familia, gracias por todas las risas y las alegrías, gracias a todos los que estuvieron cerca y también a aquellos que aun estando lejos me guiaron siempre hacia la dirección correcta, gracias por la confianza, por el cariño y simplemente por existir.

Infinitas gracias a todos los que sin darse cuenta fueron mi constante motivación en este recorrido.

Resumen

La ingeniería de tejidos es un campo de investigación multidisciplinario que involucra biología celular y molecular, ciencias de los materiales, bioingeniería, medicina, entre otras, que apuntan a restituir o reemplazar tejidos. Los enfoques predominantes incluyen el diseño y obtención de andamios que proporcionan el soporte estructural adecuado para el tejido óseo. En el presente trabajo, se propone una extensión del modelo matemático del tipo reacción-difusión propuesto por Svetlana V. Komarova et al. en 2003 de interacciones autocrinas y paracrinas entre osteoblastos y osteoclastos con términos biarmónicos que permite calcular la dinámica celular. Se realizó un estudio detallado de la dinámica y estabilidad del modelo de poblaciones estableciendo los valores de los parámetros de control del modelo propuesto, bajo inestabilidad de Turing y Hopf. El modelo es resuelto utilizando el método de Euler mejorado y diferencia finita en dos y tres dimensiones. Los resultados numéricos de la simulación computacional describen el proceso de remodelación ósea desde el punto de vista biológico. Posteriormente, mediante la técnica de proceso de diseño matemático y fabricación asistida por impresión 3D (MDP-3DPAM), se obtuvieron andamios que muestran una similitud con el tejido óseo trabecular humano, a base de ácido poliláctico (PLA), los cuales fueron caracterizados mediante pruebas de compresión mecánicas. Encontramos que la resistencia mecánica de nuestros andamios tiene un comportamiento viscoelástico que no se presenta en otros andamios obtenidos de la solución numérica del modelo de Komarova extendido por difusión empleando el mismo método.

Objetivos

Objetivo general

Modelar el proceso de remodelación ósea desde el punto de vista biológico para mimetizar la estructura ósea in silico y obtener mediante impresión 3D andamios de materiales biocompatibles.

Objetivos específicos.

- I. Revisión bibliográfica del proceso de remodelación ósea.
- II. Proponer el modelo matemático para reproducir la estructura ósea.
- III. Realizar el análisis de estabilidad lineal.
- IV. Resolver numéricamente por el método de Euler mejorado y diferencia finita.
- V. Obtención de los andamios para impresión 3D.
- VI. Realizar propiedades de resistencia mecánica a los andamios.

Índice

Agradecimientos.....	4
Resumen.....	5
Objetivos	6
Objetivo general.....	6
Objetivos específicos.....	6
Capítulo 1. Antecedentes y Marco Teórico	8
1.1 Introducción	8
1.2 Tejido óseo	11
1.2.1 Fisiología del hueso	14
1.2.2 Tipos de tejido óseo	17
1.2.3 Proceso de remodelación ósea	19
1.3 Formación de patrones en sistemas de reacción – difusión bajo inestabilidad de Turing y Hopf.	23
1.4 Teoría del análisis de estabilidad lineal.....	27
1.5 Biomateriales utilizados para la regeneración del tejido óseo	29
1.5.1 Ácido poliláctico (PLA).....	33
1.6 Ingeniería de tejidos	35
1.7 Impresión 3D como una aplicación a la ingeniería de tejidos.....	36
Capítulo 2. Dinámica de la remodelación ósea	39
2.1 Modelo extendido Komarova – Swift-Hohenberg.....	39
2.2 Análisis de estabilidad lineal	42
2.3 Método numérico	52
2.4 Proceso de diseño matemático y fabricación asistida por impresión 3D (MDP-3DPAM)	55
Capítulo 3. Resultados y discusión	57
3.1 Soluciones numéricas del modelo matemático en 2D	57
3.2 Solución numérica del modelo matemático en 3D	64
3.3 Procesamiento de andamios.....	67
Capítulo 4. Conclusiones	78
Apéndice A.....	80
Bibliografía	84

Capítulo 1. Antecedentes y Marco Teórico

1.1 Introducción

En diversas ocasiones, distintas enfermedades de origen infeccioso, genético, degenerativo, agresiones físicas o químicas pueden dar lugar a una pérdida o alteración de las células de un tejido u órgano. Esta pérdida o daño celular puede llevar a una alteración de la función normal del órgano y, como consecuencia, conducir al desarrollo de enfermedades o secuelas físicas que reducen la calidad de vida de una persona. Por este motivo, uno de los principales retos de la medicina actual involucra la regeneración total y el restablecimiento de la función normal de los tejidos u órganos. Estos dos objetivos, regeneración y restablecimiento de la función normal de un tejido u órgano dañado, son los fines principales de la medicina regenerativa e ingeniería de tejidos [1-2].

Actualmente la cirugía reconstructiva es el instrumento fundamental para la atención de estos pacientes; la utilización de órganos para trasplante usualmente se ve limitada por la escasez de donantes y el riesgo de transmisión de enfermedades. Esta necesidad de órganos y tejidos condujo a los investigadores a utilizar células para la reconstrucción de estos mismos. Hoy en día científicos de diversas áreas (molecular, celular, biológica) colaboran activamente con ingenieros mecánicos para desarrollar tejidos análogos que permitan a los médicos mejorar, mantener y restaurar la función de un órgano [3].

En el campo de la cirugía reconstructiva, se han generado soluciones basadas en trasplante de tejido xenogénico (origen animal), prótesis y manipulación localizada de sitios de lesión a nivel celular y molecular, en conjunto con los enfoques convencionales de reconstrucción a partir de tejido alogénico (origen en otro paciente humano) y auto génico (origen en el mismo paciente) [4].

El trasplante de órganos se convirtió en una terapia viable en 1954, cuando Joseph Murray y John Merrill realizaron satisfactoriamente el primer trasplante de riñón en dos hermanos gemelos univitelinos. El campo creció rápidamente después de eso, y el número y tipo de órganos a ser trasplantados se incrementaron drásticamente. En la actualidad, corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, córnea, hueso, médula ósea, piel, ovario, testículo, nervio,

oído medio e intestino están clínicamente disponibles para trasplante. Sin embargo, debido a que el número de procedimientos de trasplante realizados se encuentra limitado por el pequeño número de donantes de órganos disponibles, los cirujanos han empezado a desarrollar procedimientos alternativos.

La ingeniería de tejidos es un campo de investigación multidisciplinario que involucra biología celular y molecular, ciencias de los materiales, bioingeniería, medicina, entre otras, que apuntan a mejorar o reemplazar funciones biológicas [5]. La ingeniería de tejidos se conecta con la práctica médica mediante terapias basada en células. Los enfoques predominantes incluyen métodos de recolección y expansión de tejidos vivos in vitro, así como el diseño de los biomateriales y andamios que proporcionan el soporte estructural adecuado para el tejido de interés.

Uno de los objetivos más importantes de este campo es el diseño de los biomateriales que soporten las células, y de las moléculas de señalización que permitan la regeneración del tejido, el cual lleve a una alternativa de trasplante de órganos y a la posterior reconstrucción de tejidos. Las investigaciones y desarrollos en esta área han aumentado en los últimos 40 años (Figura 1.1), esto debido a la urgente necesidad de alternativas a tratamientos médicos relacionados con daños o pérdidas de tejidos, cáncer, enfermedades degenerativas, entre otras [6].

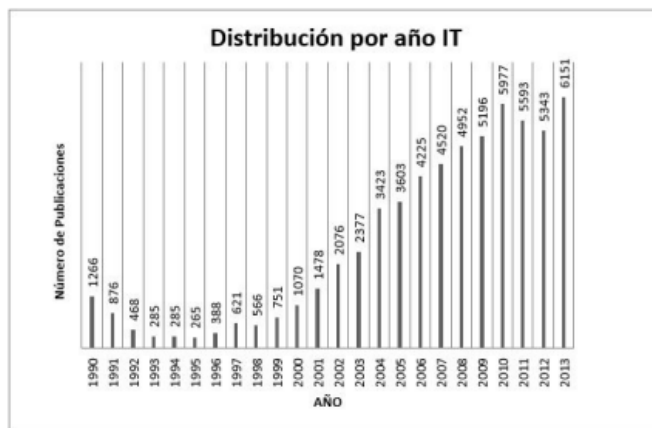


Figura 1.1-. Distribución por año de número de artículos publicados relacionados con la ingeniería de tejidos (tomado de [6]).

Uno de los principales problemas de los materiales utilizados para aplicaciones médicas es el déficit que presentan en cuanto a la analogía de propiedades (microestructura,

composición, funcionalidad, biocompatibilidad, etc.) específicas del tejido a sustituir. En cuanto al perfeccionamiento de la estructura y propiedades de estos materiales, la biología matemática puede servir como base fundamental, en donde tomando como base principios de bioquímica, física y fisicoquímica de los sistemas fuera de equilibrio [7-9] presentes en los sistemas biológicos y expresando mediante simulación; a partir de herramientas computacionales, la formación espacio-temporal y la dinámica de estos procesos a partir de por ejemplo, el planteamiento de modelos deterministas de crecimiento [10] que permitan el observar, estudiar e incluso diseñar la formación de tejidos u órganos a partir de la microestructura de la simulación resultante es muy prometedor.

Un área interesante de estudio para la ingeniería de tejidos es el llamado proceso de remodelación ósea. El remodelado óseo se produce en lugares espacial y temporalmente diferenciados del esqueleto e implica la reabsorción del tejido mineralizado existente por parte de los osteoclastos, seguida de la formación de hueso nuevo por parte de los osteoblastos [7, 11-13]. El modelado matemático de la remodelación ósea se ha centrado en varios aspectos de este proceso. Cada vez más, los datos experimentales sobre los mecanismos de señalización entre las células óseas indican que las interacciones son complejas, y sacar conclusiones basadas únicamente en la intuición puede ser muy difícil y posiblemente engañoso. El modelado matemático proporciona una herramienta poderosa para reducir la ambigüedad en cuanto a causas y efectos en sistemas complejos, y permite probar varias hipótesis experimentales [14].

El estudio de este proceso se lleva a cabo por dos vías, primero por modelos teóricos que permitan explicar la dinámica espacio-temporal, obteniendo a partir de estos patrones con microestructura análoga al tejido óseo para poder explicar la génesis del tejido analizado; segundo a partir de investigaciones experimentales que mediante las nuevas tecnologías de procesamiento de materiales se puedan crear matrices con mejores propiedades de biocompatibilidad, o biológicamente aceptables [7, 11-13]., de modo que resulta imprescindible que no se produzcan reacciones no deseadas en la interface tejido-material, y que mantenga sus propiedades durante el tiempo que tenga que desempeñar su función [3, 15, 16], es clave.

En la actualidad, los avances tecnológicos nos han permitido tener un crecimiento exponencial en el desarrollo de nuevos métodos de diseño y síntesis de materiales con

potenciales aplicaciones en el área médica [3, 15, 16]. En cuanto a la síntesis de este tipo de materiales, en años recientes con el avance de la tecnología de procesamiento de materiales, la impresión 3D resultó ser una herramienta bastante útil, la cual permite que un objeto tridimensional sea creado mediante la superposición de capas sucesivas de algún material deseado para un propósito en específico.

Teniendo en cuenta este contexto, resulta hasta cierto punto sorprendente que la cantidad de modelos matemáticos que estudien los efectos integrados de las interacciones conocidas entre el hueso y las células propuestos a la actualidad sean pocos. Sin embargo, es cierto que ha habido algunos documentos recientes. Por ejemplo, los modelos matemáticos de la dinámica de las células óseas que han sido propuestos por Komarova et al. [11] y Lemaire et al. [7].

En el presente trabajo, se propone un modelo matemático del tipo reacción-difusión (Komarova, 2003) de interacciones autocrinas y paracrinas entre osteoblastos y osteoclastos con términos biarmónicos que permite calcular la dinámica celular. Se realizó un estudio detallado de la dinámica y estabilidad del modelo de poblaciones estableciendo los valores de los parámetros de control del modelo propuesto, bajo inestabilidad de Turing y Hopf. El modelo es resuelto utilizando el método de Euler mejorado y diferencia finita en dos y tres dimensiones. Los resultados numéricos de la simulación computacional describen el proceso de remodelación ósea desde el punto de vista biológico. Posteriormente, mediante la técnica de proceso de diseño matemático y fabricación asistida por impresión 3D (MDP-3DPAM), se obtuvieron andamios que muestran una similitud con el tejido óseo trabecular humano, a base de ácido poliláctico (PLA), los cuales fueron sometidos a pruebas de compresión mecánicas de donde encontramos que la resistencia mecánica de nuestros andamios es un 60% mayor al de otros andamios obtenidos empleando el método MDP-3DPAM.

1.2 Tejido óseo

En esta sección se introducirá el marco teórico relacionado con el fenómeno principal que será tratado en esta tesis: la fisiología del tejido óseo. Conceptos que servirán de base para comprender la extensión del modelo matemático propuesto por Komarova [11] en 2003.

El tejido óseo es un tejido conectivo especializado que forma el esqueleto. Este sirve al cuerpo con varios propósitos, entre los cuales está el de soporte, otorgándole una estructura

rígida a los músculos; el de movimiento, donde la inserción de los músculos a los huesos por medio de los tendones permite los movimientos; el de protección, pues el esqueleto forma cavidades protegiendo a distintos órganos internos y finalmente, el de homeostasis mineral, pues los huesos sirven como depósito de minerales, principalmente de calcio (Ca) y fósforo (P) [17].

El hueso es un componente vivo, heterogéneo y altamente anisótropo. Está formado por células de cuatro tipos (osteoclastos, osteoblastos, células de borde y osteocitos) y una matriz ósea extracelular que muestra una estructura y propiedades diferentes en los diversos tipos de hueso. Si bien, no todos los huesos son iguales en tamaño y consistencia, en promedio, la composición en peso de la matriz ósea es de un 10% de agua, 65% de minerales y 20% de materia orgánica, principalmente colágeno y otras proteínas (ver Figura 1.2) [13].

Los minerales en los huesos no están inactivos y no permanecen fijos, sino que se intercambian y reemplazan constantemente con componentes orgánicos en un proceso llamado remodelación ósea.

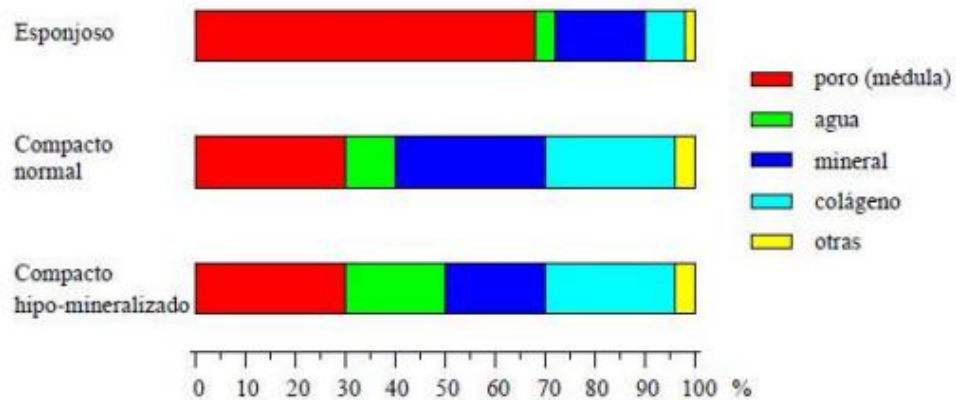


Figura 1.2.- Composición volumétrica aproximada de tres tipos de hueso (tomado de [13]).

El principal componente de la matriz ósea es el **colágeno tipo I** que supone entre el 90% y el 95% de la matriz orgánica. Las fibrillas de colágeno son similares a las que se presentan en otros tejidos y están distribuidas aleatoriamente formando una estructura. El siguiente producto en importancia es la **osteonectina**, una fosfoproteína que puede interaccionar tanto con el colágeno como con las sales inorgánicas. Es una proteína altamente reactiva que se localiza preferentemente en las áreas de mayor grado de calcificación. La osteonectina está codificada por el gen 5q31.3-q32. Su expresión descontrolada está asociada a diversos tipos de cáncer. La **osteocalcina** (también llamada Proteína Gla) se caracteriza por la presencia de tres residuos de ácido g-carboxiglutámico.

Otras proteínas no colagenosas son la **osteopontina** (también llamada sialoproteína I) que se une a la hidroxiapatita y es producida por los osteoblastos estimulados por la 1- α -1,25-dihidroxitamina D, las **proteínas óseas morfogenéticas** (BMPs) que juegan un papel similar al de los factores de crecimiento y los **proteoglicanos ácidos** que se encuentran en concentraciones mayores en el área osteoide en comparación con la matriz calcificada [17].

Por otro lado, la matriz ósea es rica en formas cristalinas de sales minerales, en particular $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2)$ hidroxiapatita y algo de carbonato de calcio. Pequeñas cantidades son sulfatos, fluoruros e hidróxido de magnesio. Todas estas sales se depositan en una red formada por fibras de colágeno. El proceso por el cual estas sales se depositan y cristalizan en la red cristalina se denomina calcificación. Mientras que la dureza del hueso se debe a su composición mineral, sin la presencia de una red de colágeno, el hueso se vuelve quebradizo.

Las fibras de colágeno y otras proteínas presentes en la matriz aportan flexibilidad, resistencia a la tensión. Si faltan las fibras de colágeno o están defectuosas se producen enfermedades como la osteogénesis imperfecta (ver Figura 1.3), también conocida como huesos de cristal. Por contrario, si se eliminan las sales minerales del hueso por disolución en un ácido débil como el vinagre, resulta una estructura flexible, esponjosa y gomosa [17].

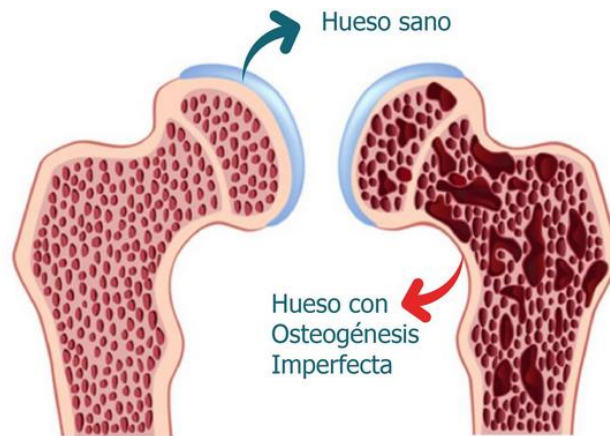


Figura 1.3- Infografía que muestra las diferencias entre un hueso sano y un hueso quebradizo como resultado de la osteogénesis imperfecta (tomado de [17]).

1.2.1 Fisiología del hueso

Todos los tejidos conectivos tienen dos componentes principales: células y material extracelular o matriz. La matriz, por otro lado, consta de una fracción orgánica y una fracción mineral. Las células están contenidas en la fracción orgánica del tejido óseo, del cual forman una parte muy pequeña, pero tienen funciones importantes: crean, destruyen y conservan esta matriz para renovarla constantemente.

Existen cuatro tipos de células implicadas en el metabolismo óseo las cuales pueden ser divididas en dos categorías; las que reabsorben el hueso, los osteoclastos y las que son responsables de la formación de tejido óseo, los osteoblastos o bien, los osteocitos y las células tapizantes.

Los osteoblastos (ver Figura 1.4) son las células responsables de la formación de tejido óseo. Un osteoblasto se define como una célula capaz de producir osteoide o matriz ósea. Este tipo de células produce colágeno de tipo I, osteocalcina y sialoproteína, además de proteínas constitutivas de la matriz extracelular ósea. Los osteoblastos son sensibles a las hormonas paratiroideas (PTH). Los osteoblastos se caracterizan por ser células polarizadas, es decir, su núcleo se encuentra en el extremo de la célula. La morfología de un osteoblasto está sujeta a variaciones, dependiendo de su estado funcional. Por ejemplo, en áreas donde está presente un

cuerpo extraño, la superficie del tejido óseo está limitada por células achatadas, las cuales corresponden quizás a osteoblastos inactivos [17].

Los osteoblastos se localizan principalmente en el periostio, en la membrana que rodea la parte externa del tejido óseo mediano y grande (excepto en ciertos lugares) y en la membrana endóstica que se desarrolla en la pared interna del canal medular.

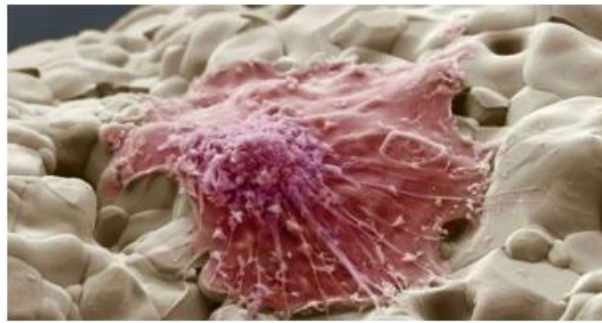


Figura 1.4.- Infografía que muestra a un osteoblasto generando tejido óseo (tomado de [17]).

Los osteoblastos (ver Figura 1.5) rodeados por osteoide (matriz ósea desmineralizada), una vez que han alcanzado el final de su actividad y la matriz ósea se mineraliza, convirtiéndose en osteocitos. Estas células se caracterizan por tener una relación núcleo/citoplasma mucho mayor que los osteoblastos, es decir, contienen menos orgánulos que los osteoblastos. Los osteocitos representan la población de células vivientes estables y tienen la tarea de mantener al hueso como un tejido vivo. Están orientados uniformemente con respecto a los ejes longitudinal y radial de las laminillas que lo conforman. Son alimentados por vía linfática con los líquidos fisiológicos presentes dentro del tejido óseo, y establecen la comunicación entre los osteocitos adyacentes y los canales centrales de osteonas por medio de uniones comunicantes.

Una de las principales funciones de los osteocitos es mantener un equilibrio constante entre las fracciones mineral y orgánica. A través de sus canales, los osteocitos deben facilitar el intercambio de materiales entre los fluidos, los tejidos y la matriz ósea, para que esta sobreviva y su parte mineral tenga cierta consistencia.

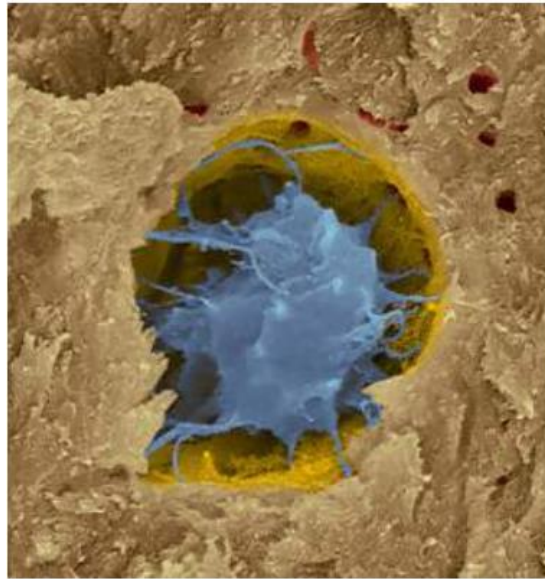
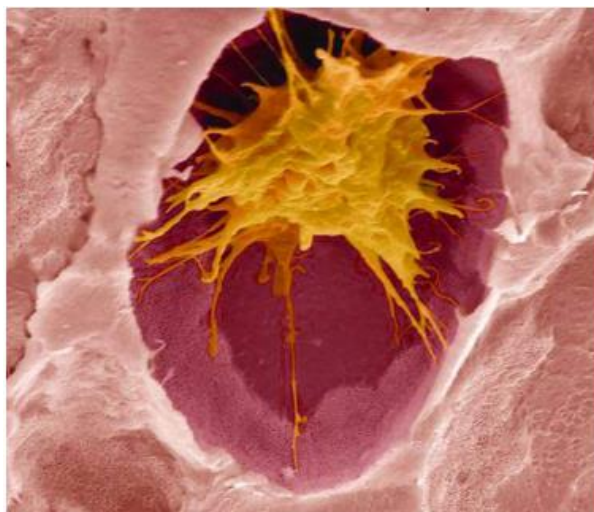


Figura 1.4.- Infografía que muestra a un osteocito rodeado por matriz ósea desmineralizada (tomado de [17]).

Los principales causantes de la reabsorción ósea son los osteoclastos. Se caracterizan por ser células de gran tamaño (20 a 100 μm de diámetro) y su multiplicidad de núcleos. Los osteoclastos (ver Figura 1.5) se derivan de células pluripotenciales de la médula ósea, las cuales son precursoras también dan origen a macrófagos. La reabsorción ósea y la marcadores celulares, así como la fosfatasa alcalina que osteoclastos, son las características que macrófagos.



hematopoyéticas que los monocitos y capacidad de expresión de ciertos superficiales actividad de la presentan los principales los diferencian de los

Figura 1.5- Infografía que muestra a un osteoclasto realizando el proceso de reabsorción ósea (tomado de [17]).

Los osteoclastos se encuentran en áreas de reabsorción ósea llamadas fosas de Howship. Estas células se adhieren a la superficie del tejido óseo utilizando proteínas llamadas integrinas, responsables de la adhesión celular. Aíslan la zona del hueso donde están adheridos y bajan el pH localmente generando protones a través del sistema de la anhidrasa carbónica. Un pH bajo aumenta la solubilidad de los cristales de hidroxapatita y, una vez eliminada la fase mineral, los componentes orgánicos de la matriz se hidrolizan mediante digestión con ácido proteolítico.

1.2.2 Tipos de tejido óseo

El tejido óseo puede clasificarse de varias maneras según diferentes factores. Algunas de las clasificaciones más comunes son las siguientes:

Según la estructura microscópica y la disposición de los componentes óseos:

Hueso compacto: También conocido como hueso cortical, es una forma más densa y resistente del tejido óseo. Está compuesto por unidades estructurales llamadas osteonas o sistemas de Havers, que consisten en capas concéntricas de tejido óseo lamelar alrededor de un conducto central llamado conducto de Havers. El hueso compacto se encuentra principalmente en la diáfisis (eje central) de los huesos largos y en las capas externas de otros huesos.

Hueso esponjoso: También conocido como hueso trabecular, es una forma menos densa y más porosa del tejido óseo. Está formado por una red de trabéculas óseas interconectadas que forman espacios o cavidades. Estos espacios contienen la médula ósea roja y están

atravesados por vasos sanguíneos y tejido conectivo. El hueso esponjoso se encuentra principalmente en las epífisis (extremos) de los huesos largos y en el interior de otros huesos.

Estos tipos óseos se encuentran en una proporción 1:4, trabécular:cortical, aunque distintos huesos o distintas porciones de un mismo hueso, pueden poseer distintas relaciones [17]. El hueso trabecular, posee una estructura altamente porosa con una porosidad variable entre 50 y 90 % con sus poros interconectados. El hueso compacto o cortical, es más denso que el trabecular, con una porosidad promedio de 5 % y se encuentra en la superficie de los huesos, variando su espesor según su localización (ver Figura 1.6).

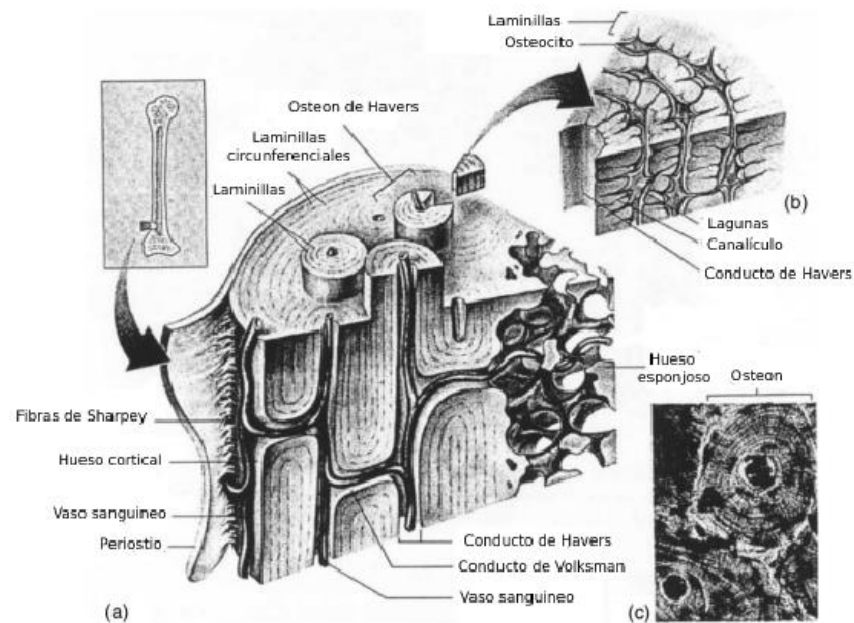


Figura 1.6.- Estructura microscópica del hueso cortical. (a) Bosquejo 3D del hueso cortical, (b) corte de un sistema de Havers, (c) fotomicrografía de un sistema de Havers (tomado de [18]).

Según el tipo de tejido óseo presente:

Hueso lamelar: Es un tipo de tejido óseo altamente organizado y estructurado. Está compuesto por láminas o capas concéntricas de matriz ósea lamelar. El hueso lamelar se encuentra en el tejido óseo compacto y en algunas partes del hueso esponjoso.

Hueso fibroso: Es un tipo de tejido óseo menos organizado y mineralizado. Contiene fibras colágenas entrelazadas en una matriz ósea menos estructurada. El hueso fibroso se

encuentra principalmente en los huesos del cráneo y en los huesos que se forman mediante osificación intramembranosa.

Según el estado de desarrollo del hueso cortical:

Hueso primario: También conocido como hueso inmaduro o primario. Es el tejido óseo que se forma inicialmente durante el desarrollo embrionario y en el proceso de reparación de una fractura. Presenta una organización menos estructurada y contiene células óseas inmaduras, como los osteoblastos.

Hueso secundario: También conocido como hueso maduro o secundario. Es el tejido óseo que reemplaza al hueso primario a medida que el esqueleto se desarrolla y crece. El hueso secundario tiene una organización más ordenada y contiene células óseas maduras, como los osteocitos.

Estas clasificaciones permiten diferenciar y describir las diferentes características y propiedades de los diferentes tipos de tejido óseo.

1.2.3 Proceso de remodelación ósea

Se denomina remodelación ósea al proceso por el cual se renueva la matriz ósea, es decir, cuando se produce un intercambio de tejido óseo mineralizado antiguo por un tejido óseo nuevo que inicia su proceso de mineralización; donde la tasa de intercambio es dependiente de la edad [17]. Muchos autores consideran que en este proceso se pueden distinguir tres fases: reabsorción, reposo y formación [13, 17, 18].

El tejido óseo en edad adulta es renovado permanentemente dentro del hueso trabecular por un proceso denominado remodelación ósea. Cerca de un ocho por ciento de masa ósea es renovado por este proceso en el año. Fisiológicamente quienes se encargan del proceso de remodelación son las células óseas, las cuales son de dos tipos: las de linaje osteoblástico (incluido los osteocitos) y las de linaje osteoclástico [17].

La fase de reabsorción se inicia con la diferenciación de un grupo de osteoclastos a partir de sus precursores. Estos osteoclastos erosionan o reabsorben matriz ósea extrayendo calcio de esta en formas cónicas denominadas lagunas de Howship. Esta fase termina con la eliminación de los osteoclastos por apoptosis [10]. La fase de reposo o inversión (fase inversa)

tiene lugar cuando se ha completado la reabsorción osteoclástica, y aparecen células mononucleares en la superficie ósea (preosteoblastos).

Estas células preparan la superficie para la formación de nuevo tejido óseo y proveen señales para la diferenciación y migración de osteoblastos [17]. La fase de formación se inicia con la diferenciación de un grupo de osteoblastos a partir de los preosteoblastos; en ella los osteoblastos van segregando matriz ósea nueva que rellena las zonas excavadas por los osteoclastos. La matriz ósea inicialmente no está mineralizada y forma una capa pequeña que se denomina ribete de osteoide [10]. En unos 10 a 20 días la nueva zona de matriz ósea se encuentra mineralizada. Con esto se termina el ciclo de remodelación en el sitio específico y queda listo para iniciar un nuevo ciclo más adelante (ver Figura 1.7). En consecuencia, estas dos células llevan a cabo y en conjunto lo que nosotros llamaremos la dinámica de remodelación ósea.

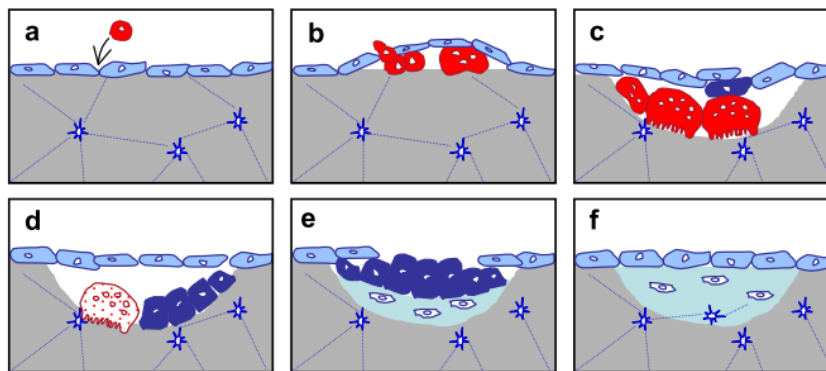


Figura 1.7.- Se muestran las células en los linajes de osteoclastos (rojo) y osteoblastos (azul claro y oscuro). a) Reclutamiento de precursores de osteoclastos en la fase de inicio temprano. b) Diferenciación de osteoclastos en la superficie ósea debajo de las células de revestimiento (azul claro) en la fase de iniciación. c) Resorción ósea por osteoclastos multinucleados, que inducen la diferenciación de osteoblastos (azul oscuro) en la fase de transición. d) Apoptosis de osteoclastos en lagunas de reabsorción en la fase de transición. e) Formación de hueso por osteoblastos y generación de osteocitos en osteoide en la fase de terminación. f) Entrada en quiescencia en la fase de terminación (tomado de [10]).

Esta interacción ocurre local e imperceptiblemente, pero ocurre simultáneamente en diferentes puntos del esqueleto humano. A través de señales de comunicación autocrinas y paracrinas, estas células se juntan y organizan y juegan un papel muy importante en la remodelación ósea.

Las tres fases descritas anteriormente, que constituyen el proceso de remodelación, son ejecutadas en un sitio específico por un bloque celular denominado BMU [19]. Una BMU es un conjunto de células que intervienen en un punto específico para realizar un ciclo de remodelación ósea, compuesto principalmente por osteoclastos y osteoblastos. Es importante señalar que en un instante dado existen muchas BMU actuando en diferentes lugares y su acción se presenta en diferentes fases [19].

La tasa de intercambio en el volumen total, de tejido óseo antiguo por nuevo por unidad de tiempo, se denomina recambio óseo [17], es decir, que el recambio óseo es proporcional a la cantidad de ciclos de remodelación en actividad. Se denomina balance óseo a la diferencia entre el volumen de hueso formado y el volumen de hueso reabsorbido, de tal manera que, si el balance óseo es igual a cero, el sistema se encuentra en equilibrio y la masa ósea final es igual a la anterior del ciclo de remodelación, es decir, se reabsorbió tanto hueso como el que se formó [17].

El trabajo y la organización de las BMU difieren morfológicamente entre hueso cortical y trabecular. En hueso cortical las BMU's forman un canal cilíndrico de unos 2 mm de longitud por un diámetro entre 150 a 200 μm , avanzando a través del hueso a una velocidad de 20 a 40 $\mu\text{m}/\text{día}$ [17].

El proceso de remodelación ósea es controlado por un conjunto de factores externos o sistémicos e internos o locales. Los factores sistémicos son representados por la acción de la Hormona Paratiroidea (PTH) y la vitamina D en mayor relevancia, y hormonas tiroideas, esteroides sexuales, glucocorticoides, insulina y la hormona del crecimiento. La acción puede ser directa sobre las células óseas o modulando algunos factores locales [20, 21]. La acción de los factores locales [22] (ver Figura 1.8), son representados por factores de crecimiento tales como la insulina, factores transformantes de la familia β , fibroblásticos y derivados de las

plaquetas, y citosinas de acción autocrina y paracrina, tales como (Interleucina) IL-1, IL-6, IL-11, factor transformante de crecimiento TGF y factores estimuladores de colonias CSF [17].

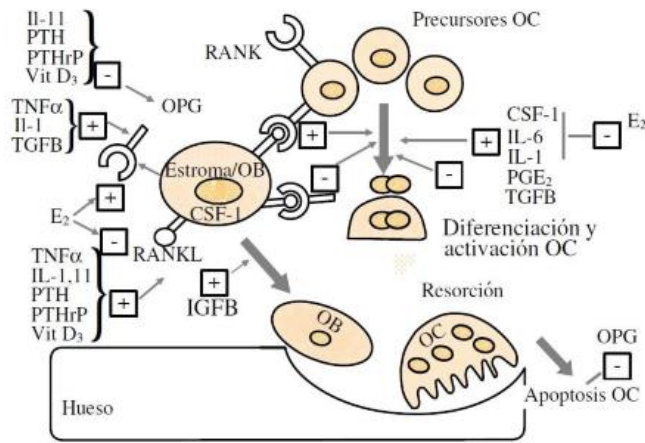


Figura 1.8.- Factores locales que se presentan en el microambiente óseo en el proceso de remodelación donde OB: osteoblastos, OC: osteoclastos, PTH: Hormona Paratiroidea, IL: Interleucina, TNF: Factor de Necrosis Tumoral, TGF: Factor transformante de crecimiento, RANK: Receptor Activador de Factor Nuclear kB, CSF: Factor de estimulación de colonias, PGE2: Prostaglandina E2, y OPG: Osteoprotegerina.

Estos factores locales son producidos por las células óseas y otras células presentes en la médula ósea. Aunque hay diferencias entre los autores [17] para determinar la secuencia de acciones en el proceso de remodelación, una aproximación reciente considera que las células de linaje osteoblásticas generan los dos factores principales en la formación de osteoclastos: CSF-1 y RANKL (ver Tabla 1.1). Con estos osteoclastos se inicia la fase de reabsorción. Luego, la matriz ósea junto con los mismos osteoclastos en acoplamiento con los precursores osteoblásticos, y a través de factores locales como TGF e IGFs [9, 22], incentivan la generación de osteoblastos para la fase de formación. La mayor parte de los conocimientos que se tienen en torno a los factores locales y su influencia en el proceso de remodelación (ver Tabla 1.1) proceden de estudios in-vitro, así que la relevancia de estos mismos in-vivo se desconoce [20, 22].

Factor	Acción	Origen
RANKL	Estimulador de osteoclastos.	Osteoblastos
PTH	Activa los osteoblastos, modula la expresión del RANKL.	Osteoblastos
OPG	Impide la interacción del RANKL e inhibe la resorción ósea.	Osteoblastos
TGFβ	Activa la formación de osteoclastos en ausencia de osteoblastos, disminuye el RANKL.	Osteoclastos y plaquetas
IL4, 11	Aumenta RANKL, disminuye OPG.	Osteoblastos
CSF-1	Activa los osteoclastos.	Osteoblastos

Tabla 1.1: Factores relevantes en el proceso de remodelación, su acción, origen y significado.

1.3 Formación de patrones en sistemas de reacción – difusión bajo inestabilidad de Turing y Hopf.

Existe una amplia variedad de fenómenos biológicos que involucran la dispersión y la interacción de individuos, de células o de especies químicas dentro de una región determinada [23]. Ejemplos de estos fenómenos son: el crecimiento de poblaciones [24], la regeneración de tejidos [25] y la formación de tumores [23]. Generalmente, los modelos matemáticos de tales fenómenos utilizan sistemas de reacción-difusión, en los cuales la parte difusiva ($D\nabla^2 u$) representa la dispersión y la parte reactiva ($\gamma \cdot F(u, v)$) la interacción de las especies (células o individuos) involucrados [23].

Un sistema de reacción-difusión se puede estudiar observando la evolución de las distribuciones de especies en una región o, de manera equivalente, sus patrones espaciotemporales. Los patrones espaciotemporales pueden presentar comportamientos estables o inestables en el tiempo y el espacio, dependiendo de las características de cada sistema [23]. Alan Turing demostró teóricamente que, debido a las denominadas inestabilidades por difusión o inestabilidades de Turing, un sistema de reacción-difusión puede generar espontáneamente patrones heterogéneos en el espacio desde un estado uniforme, en respuesta a perturbaciones infinitesimales [26, 27].

Con base en las conclusiones presentadas por Turing, los sistemas que causan inestabilidad por difusión están relacionados con procesos físicos y químicos que crean patrones espacio-temporales de especies en organismos vivos y controlan procesos biológicos complejos como la formación de extremidades o la aparición de patrones de pigmentación de piel de algunos animales. Las expresiones matemáticas de los sistemas de reacción-difusión contienen términos no lineales. Este hecho junto con la complejidad de las geometrías biológicas, motivan el uso de técnicas numéricas para la implementación computacional de los sistemas con inestabilidades de Turing.

Aunque en un sistema difusivo la concentración de especies tiende a homogeneizarse en el espacio, en un sistema reacción-difusión se pueden generar las denominadas inestabilidades por difusión o inestabilidades de Turing, que causan la organización de las especies en patrones heterogéneos [26]. La teoría de estabilidad lineal permite determinar las condiciones bajo las cuales se producen estas inestabilidades. La teoría consiste en la existencia

de sustancias químicas llamadas morfógenos, cuyas concentraciones obedecen ecuaciones de reacción-difusión para dos sustancias u y v , las cuales tienen ecuaciones generales propuestas por Turing en la siguiente forma:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \nabla^2 u + F(u, v) \quad (1.1)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \nabla^2 v + G(u, v) \quad (1.2)$$

donde bajo ciertas condiciones (según Turing), como por ejemplo en ausencia de la difusión, u y v tienden a un equilibrio estable (homogéneo), pero si la condición D_u y D_v es activada, heterogeneidades espaciales emergen a partir de la difusión y reacción de interacciones entre las sustancias químicas hipotéticas nombradas por Turing como morfógenos (ver Figura 1.9). A este fenómeno se le conoce como bifurcación de Turing, o mecanismo de inestabilidad inducido por difusión. Retomando la función de la difusión, ésta puede tomarse como un resultado anti-intuitivo, ya que tiende a uniformizar las concentraciones y distribuir las correlaciones espaciales.

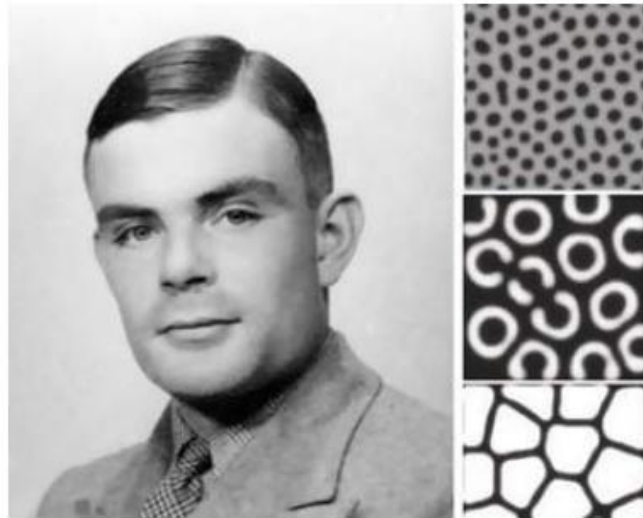


Figura 1.9.- Alan M. Turing y la formación de patrones químicos (tomado de [26]).

Un mecanismo que describe este tipo de sistema activador-inhibidor es la formación de tejidos biológicos, como por ejemplo el proceso de remodelación ósea [17], el cual será descritos con más detalles debido a su importancia en esta investigación. Un sistema de este tipo tiene una inestabilidad producida por la difusión (diffusion driven) si el estado estacionario homogéneo es estable ante perturbaciones homogéneas, pero inestable ante pequeñas

perturbaciones no homogéneas si la difusión está presente [23, 26]. Turing propuso que los morfógenos actúan a través de interacciones espacio-temporales no lineales, que se pueden describir mediante sistemas de reacción-difusión. Estos sistemas de ecuaciones diferenciales parciales no lineales describen cómo los morfógenos se difunden y reaccionan entre sí en el espacio, generando gradientes y patrones que influyen la formación de tejidos y estructuras durante el desarrollo embrionario. La hipótesis de Turing proporcionó una explicación teórica de cómo los procesos químicos podrían desempeñar un papel clave en la generación de formas y patrones en los organismos vivos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la biología del desarrollo es un campo muy complejo y que la morfogénesis implica múltiples factores, incluyendo la genética, la biología celular y otros mecanismos reguladores.

La gran aportación e importancia de sus investigaciones al mundo ha provocado que desde hace unas décadas a la actualidad se hayan escrito y publicado una gran cantidad de artículos y documentos alrededor del tema, ya sea reformulando las ideas de Turing, reproduciendo patrones por computadora con extraordinario parecido a los encontrados en los animales, o incluso usando las mismas ecuaciones para otras aplicaciones en los campos de la fisiología, la ecología y hasta en el procesamiento de imágenes [26].

Por otra parte, todos los sistemas vivos parecen tener un principio de autoorganización, que consiste en la repetición rítmica de algún proceso. A menudo, estos procesos químicos, como los fenómenos rítmicos observados, corresponden a reacciones químicas conectadas cuyas interacciones producen soluciones que fluctúan en concentración.

En diversos tejidos, la actividad química en las células puede ir acompañada de otras actividades análogas a éstas, en donde el acoplamiento de numerosos subsistemas cíclicos da lugar a fenómenos colectivos periódicos macroscópicos, caracterizados por la sincronización en la mayoría de los casos tan complejo como el ciclo de Krebs [27]. Es gracias a la evolución que se ha dado en las investigaciones en cuanto a la dinámica fuera de equilibrio se refiere, que han surgido análisis pertinentes a la modelación, los cuales pueden presentar diferentes tipos de comportamiento respecto a estados del sistema (Estacionario, Oscilante, dependiente de la difusión, caótico, etc.) que se traducen en la generación de patrones espacio-temporales con diferentes morfologías y que pueden tener diferentes significados del sistema real. En esta tesis, se aplicaron los fundamentos de estos estudios para centrarse en la aplicación de dichos

análisis y así, establecer patrones espaciotemporales y proporcionar una interpretación biológica de los sistemas fuera de equilibrio implementados en el proceso de remodelado óseo.

La bifurcación de Turing está asociada con el paso de la parte real de un valor propio a través de cero (bifurcación en estado estacionario). Y la bifurcación de Hopf con el cruce del eje imaginario por un par de valores propios complejos conjugados. Interacciones de la bifurcación de Hopf y bifurcaciones en estado de equilibrio puede traer una variedad de tipos complejos de comportamiento.

La bifurcación de Hopf es un concepto fundamental en la teoría de sistemas dinámicos no lineales. Se refiere a un tipo de cambio cualitativo que ocurre en un sistema dinámico cuando un parámetro crítico alcanza un valor específico. Durante una bifurcación de Hopf, un punto de equilibrio estable se vuelve inestable y da lugar a la aparición de órbitas periódicas en el sistema. En una bifurcación de Hopf, el sistema experimenta un cambio en su comportamiento dinámico, pasando de un estado estable a un estado oscilatorio o periódico. Esto significa que, para valores de parámetros por encima del valor crítico, el sistema exhibirá oscilaciones regulares en lugar de converger a un estado estacionario.

Esta bifurcación se presenta en muchos sistemas de ecuaciones en los cuales existen fenómenos oscilatorios. Supongamos que un sistema $\dot{x} = f(x, \mu)$ de dos ecuaciones (la bifurcación puede darse en una dimensión mayor). El cual tiene un punto de equilibrio fijo asintóticamente estable, de tal manera que el punto de equilibrio pueda cambiar de estabilidad mientras variamos el parámetro μ . La información con la cual el punto de equilibrio pueda cambiar de estabilidad, será proporcionada por los valores propios de la matriz de Jacobiana evaluada en el punto de equilibrio [28].

Una característica importante de la bifurcación de Hopf es que las órbitas periódicas que aparecen pueden tener diferentes amplitudes y frecuencias, dependiendo de los detalles del sistema y de las condiciones iniciales. Además, la bifurcación de Hopf puede ser supercrítica o subcrítica, lo que se refiere al tipo de cambio que ocurre cuando el parámetro crítico se cruza.

La bifurcación de Hopf ha sido ampliamente estudiada en diversas áreas de la ciencia, como la física, la biología, la química y la ingeniería, ya que proporciona una comprensión

fundamental de cómo los sistemas dinámicos no lineales pueden exhibir comportamientos oscilatorios y periódicos.

1.4 Teoría del análisis de estabilidad lineal

Hasta ahora, se ha comentado acerca de la existencia de estructuras ordenadas fuera de equilibrio termodinámico presentes en la naturaleza, y de cómo a lo largo del tiempo, con investigaciones pioneras en el área fueron estudiadas, caracterizadas e incluso modeladas a partir de teorías de la dinámica fuera de equilibrio [23, 26]. En cuanto a la modelación de los sistemas, se suele expresar a partir de ecuaciones matemáticas presentadas como sistemas de Ecuaciones Diferenciales Parciales no lineales, las cuales describen los fenómenos presentes en un proceso de forma particular. Éstas, dependiendo de la complejidad del sistema a modelar, pueden cambiar su forma algebraica para una descripción más específica del proceso, haciéndose más o menos complicadas.

El estudio de las ecuaciones diferenciales se centra en la obtención de soluciones a partir de algunos métodos numéricos de ciertos tipos de ecuaciones y sistemas diferenciales, sin embargo, el obtener información cualitativa sobre los diferentes tipos de comportamientos o estados en las soluciones del sistema es vital para conocer el comportamiento del sistema de ecuaciones diferenciales. Es decir, averiguar qué tan estable o inestable es el sistema. A este análisis se le conoce como análisis de estabilidad lineal para sistemas de ecuaciones diferenciales parciales.

La estabilidad es una de las características más importantes de los sistemas dinámicos. Al analizar la estabilidad de dichos sistemas, surgen diferentes problemas según la manera en cómo se caractericen éstos: estables; que al momento de resolver el sistema de ecuaciones diferenciales con algún método numérico presenten patrones uniformes en cuanto a morfología, o bien, inestables; es decir, la generación de patrones no uniformes con diferentes morfologías. Normalmente, la estabilidad o inestabilidad de un sistema es característico de las condiciones de frontera y las soluciones de este. Dicho análisis es de suma importancia en esta Tesis ya que brindará información acerca del comportamiento de la dinámica de la extensión del modelo de remodelación ósea.

En resumen, el análisis de estabilidad lineal es una técnica utilizada en la teoría de sistemas dinámicos para determinar la estabilidad de un punto de equilibrio o estado estacionario de un sistema. Este enfoque se basa en linealizar las ecuaciones del sistema alrededor del punto de equilibrio y estudiar las propiedades de estabilidad del sistema lineal resultante. El proceso de análisis de estabilidad lineal implica los siguientes pasos generales:

Identificar el punto de equilibrio: Determinar los valores de las variables del sistema en los que las derivadas son cero, es decir, donde no hay cambios en el tiempo. Estos puntos de equilibrio son candidatos a ser estudiados para su estabilidad.

Linealizar las ecuaciones: Alrededor del punto de equilibrio, las ecuaciones del sistema se pueden aproximar utilizando la expansión en series de Taylor de primer orden. Esto implica reemplazar las variables por su valor en el punto de equilibrio y retener solo los términos lineales en las ecuaciones resultantes.

Obtener la matriz jacobiana: La linealización da lugar a un sistema de ecuaciones diferenciales lineales. La matriz jacobiana se calcula tomando las derivadas parciales de las ecuaciones linealizadas con respecto a las variables del sistema.

Evaluar los valores propios: Los valores propios de la matriz jacobiana se calculan resolviendo la ecuación característica. Estos representan la tasa de crecimiento o decaimiento de las perturbaciones alrededor del punto de equilibrio.

Determinar la estabilidad: Dependiendo de los valores propios, se pueden realizar conclusiones sobre la estabilidad del punto de equilibrio. Si todos los valores propios tienen parte real negativa, el punto de equilibrio se considera estable. Si al menos uno de los valores propios tiene parte real positiva, el punto de equilibrio se considera inestable. Si existen valores propios con parte real negativa y otros con parte real positiva, el análisis es más complejo y pueden surgir diferentes comportamientos, como la presencia de oscilaciones o ciclos límite.

Dependiendo del valor del determinante y la traza de los valores propios determinados, existen diferentes tipos de inestabilidades, sin embargo, tal y como se mencionó en la sección anterior, los dos tipos de inestabilidades que nos interesan son:

Inestabilidad de Turing-. Esta inestabilidad existe sí se cumplen las siguientes condiciones:

$$|J^*| < 0 \quad (1.3)$$

$$Tr(J^*) > 0 \quad (1.4)$$

$$\sigma_+ > 0 \quad (1.5)$$

$$\sigma_- < 0 \quad (1.6)$$

En donde se puede deducir que existen dominios de valores reales inestables para σ en general de la cual surge esta inestabilidad.

Bifurcaciones de Hopf-. Esta inestabilidad existe sí se cumplen las siguientes condiciones:

$$|J^*| < 0 \quad (1.7)$$

$$Tr(J^*) = 0 \quad (1.8)$$

$$\sigma_+ \in \mathcal{C} \quad (1.9)$$

$$\sigma_- \in \mathcal{C} \quad (1.10)$$

En donde \mathcal{C} representa un número complejo. Además, se puede deducir que existen dominios de valores imaginarios puros en general y surge esta inestabilidad.

Es importante tener en cuenta que el análisis de estabilidad lineal proporciona información sobre la estabilidad local del sistema alrededor del punto de equilibrio linealizado. Sin embargo, no siempre es indicativo de la estabilidad global del sistema, especialmente en sistemas no lineales donde pueden ocurrir bifurcaciones y comportamientos no lineales. En esos casos, pueden requerirse técnicas de análisis de estabilidad más avanzadas.

1.5 Biomateriales utilizados para la regeneración del tejido óseo

De acuerdo con datos proporcionados por la organización de las naciones unidas, el mayor porcentaje de edad mundial (50.4 %) tiene un rango de entre 15 a 49 años. Por lo que la población mundial es mayormente joven. De esta forma, se espera que en las próximas

décadas la mayor parte de la población tenga una edad avanzada [29]. Esta situación conlleva a padecimientos que afectan principalmente a los adultos, como lo son las fracturas y las enfermedades óseas. Algunas estimaciones señalan que una de cada 2 mujeres y uno de cada cinco hombres mayores a 50 años sufrirá alguna fractura ósea ya sea por accidente o a causa de enfermedades como la osteoporosis [30].

Actualmente se realizan más de cuatro millones de cirugías al año que involucran injertos de tejido óseo en el mundo, sin embargo, existen casos en los cuales las cirugías a base de injertos de tejido óseo se llegan a asociar con diversas complicaciones postoperatorias, como lo son las hemorragias, infecciones, e inclusive el rechazo inmunitario [31]. Otra desventaja de estos injertos es el elevado costo que tienen los tratamientos y su baja disponibilidad para el público general. Debido a esto, se considera necesario desarrollar tratamientos y materiales novedosos que sean capaces de promover la restauración o sustitución del tejido óseo [32].

El término biomaterial se podría definir a partir de su etimología descomponiendo la palabra en dos: bio- y -material. La palabra “material” se puede entender como sustancia y el prefijo “bio” como vida. Estas dos palabras se pueden relacionar de diversas maneras, sin embargo, es posible que las dos que a continuación se mencionan sean las más obvias: Biomaterial es una sustancia creada por un organismo vivo o una sustancia que está en contacto con un organismo vivo. Ambas definiciones existen, pero corresponden a términos diferentes.

Aunque es común entenderlos como sinónimos, existe una diferencia entre el término material biológico y biomaterial. Esto es debido a que aparentemente el término “bio” delante o detrás de la palabra material no debería cambiar su significado, sin embargo, la Sociedad Europea de Biomateriales decidió, en 1991, definir los biomateriales como aquellos “materiales utilizados para evaluar, curar, corregir o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo humano” [3]. Por otro lado, el término material biológico se utiliza para cualquier material que proceda de un ser vivo, por ejemplo, las telarañas. Por lo tanto, podría decirse que el material biológico puede llegar a ser un tipo de biomaterial, más no al revés.

Como se ha mencionado en la definición de biomaterial, el fin de éste será entrar en contacto con un sistema biológico por lo que debe poseer ciertas propiedades características tanto mecánicas como biológicas. La característica esencial y que, sin excepción deben cumplir

todos los biomateriales es la biocompatibilidad, la cual se entiende como “la cualidad de no inducir efectos tóxicos o dañinos sobre los sistemas biológicos donde actúan, devolviendo una respuesta apropiada por parte del receptor y con un fin específico”. Debido a las características del sistema inmunológico cuando se introduce un cuerpo extraño en el organismo éste tiende a rechazarlo o incluso a atacarlo, generando dolores o inflamaciones que pueden provocar que dicho material sea retirado.

Por lo tanto, es de suma importancia garantizar la biocompatibilidad antes de proceder a la intervención, y, aun así, es conveniente esperar cierto tiempo después de la operación a que el cuerpo extraño no produzca efecto dañino en el organismo. La biocompatibilidad no es blanco o negro, existe un índice de compatibilidad, el cual indica lo adecuado o no de ese material, para ser utilizado como biomaterial en un ser vivo, teniendo en cuenta su aplicación.

Otra característica a tener en cuenta en la gran mayoría de biomateriales es su biodegradabilidad. Esta propiedad también está presente en todos los materiales convencionales como plásticos, vidrios, o incluso calcetines de lana. Todo es biodegradable, aunque el tiempo en que su descomposición ocurra no sea el mismo. Se define biodegradabilidad como la resistencia de una sustancia a ser descompuesta en los elementos químicos que la componen por la acción de organismos vivos, normalmente microorganismos, bajo condiciones ambientales. A mayor biodegradabilidad; más fácil su descomposición [3].

Un ejemplo claro se puede encontrar en la ingeniería de tejidos, donde gracias a esta propiedad se puede implantar un material que se comporte como sustituto temporal del tejido dañado, mientras éste se regenera. Progresivamente la masa del biomaterial irá disminuyendo por acción propia de las células del organismo, metabolismo, y por mecanismos físico-químicos, como la hidrólisis, de forma controlada hasta desaparecer completamente en el tiempo adecuado. En el caso de los implantes, la biodegradabilidad es muy importante ya que evita una segunda cirugía para eliminar el implante. Se debe garantizar también en el biomaterial que será químicamente estable y que tendrá un comportamiento eléctrico adecuado para su aplicación. Además, debido a la progresiva pérdida de masa, las propiedades mecánicas se verán afectadas.

Por lo tanto, otro aspecto a tener en cuenta a la hora de diseñar un biomaterial serán sus propiedades mecánicas, como la resistencia mecánica y a fatiga, que dependerán de su

aplicación. Otra propiedad muy importante de un biomaterial a tener en cuenta es que no sea tóxico ni cancerígeno, ya que estará en contacto con seres vivos [3].

Con respecto a la regeneración del hueso se buscan biomateriales con las siguientes propiedades [17]:

1. **Biocompatibilidad:** La habilidad de un material de actuar con una adecuada respuesta al huésped, en una aplicación específica.

2. **Bioactividad:** La capacidad de formar un enlace químico con el hueso.

3. **Osteointegración:** Proceso que ocurre cuando las células del hueso se adhieren directamente a la superficie del biomaterial, lo que fija el implante al hueso.

4. **Osteoconducción:** La capacidad para guiar el crecimiento del tejido óseo en formación sobre una superficie

5. **Osteoinducción:** La capacidad para inducir el crecimiento de hueso al favorecer la maduración de células formadoras de hueso.

6. **Biodegradabilidad:** La capacidad de desaparecer gradualmente y dejar espacio para el crecimiento de tejido sin obstaculizar el proceso de regeneración.

Los biomateriales pueden ser de origen natural, sintético o una combinación de ambos. Algunos ejemplos comunes de biomateriales incluyen:

Metales y aleaciones: Se utilizan en implantes ortopédicos, como prótesis de cadera o placas y tornillos para fijación de fracturas óseas.

Polímeros: Los polímeros biocompatibles se utilizan en una amplia gama de aplicaciones, como suturas, implantes de tejidos blandos, lentes de contacto y dispositivos de administración de fármacos.

Cerámicas: Las cerámicas biomédicas, como la cerámica de alúmina y la cerámica de zirconia, se utilizan en implantes dentales, recubrimientos de superficies articulares y huesos artificiales.

Materiales compuestos: Los biomateriales compuestos combinan diferentes tipos de materiales, como polímeros y cerámicas, para aprovechar las ventajas de cada uno. Por ejemplo, los compuestos de matriz polimérica reforzados con fibras se utilizan en implantes de tejidos blandos y dispositivos de ingeniería de tejidos.

Hidrogeles: Son polímeros reticulados con alta capacidad de retención de agua. Los hidrogeles se utilizan en aplicaciones de ingeniería de tejidos, como andamios para la regeneración de tejidos y sistemas de liberación de fármacos.

Materiales biodegradables: Estos materiales se degradan gradualmente en el cuerpo a medida que se produce la cicatrización o regeneración de tejidos. Los materiales biodegradables se utilizan en suturas, injertos vasculares y sistemas de liberación de fármacos temporales.

1.5.1 Ácido poliláctico (PLA)

El ácido poliláctico (ver Figura 1.10) es un biopolímero, termoplástico, biodegradable con numerosas aplicaciones, y presenta propiedades, desde el estado amorfo hasta estado cristalino [33]. Cuando el PLA tiene una alta pureza estereoquímica, tiende a formar una estructura altamente cristalina y la copolimerización de diferentes isómeros de lactida puede producir una variedad de características de PLA [33].

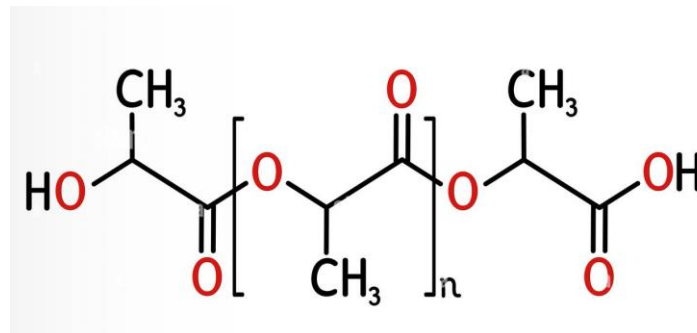


Figura 1.10-. Formula desarrollada del ácido poliláctico (tomado de [33]).

El PLA puede estar compuesto por los tres estereoisómeros de lactida: L-lactida, D-lactida y mesolactida (ver Figura 1.11) y dependiendo de sus constituyentes, se tendrán características diferentes para el polímero [34]. La composición estereoquímica del polímero tiene un efecto sobre el punto de fusión, la velocidad de cristalización y el grado final de

cristalización y tiene un punto de fusión de equilibrio de 207 °C y una temperatura de transición vítrea de aproximadamente 60 °C. Comúnmente, el PLA estereoquímicamente altamente puro ya sea en L o D, posee un punto de fusión de alrededor de 180 °C con una entalpía de fusión de 40-50 J/g [33].

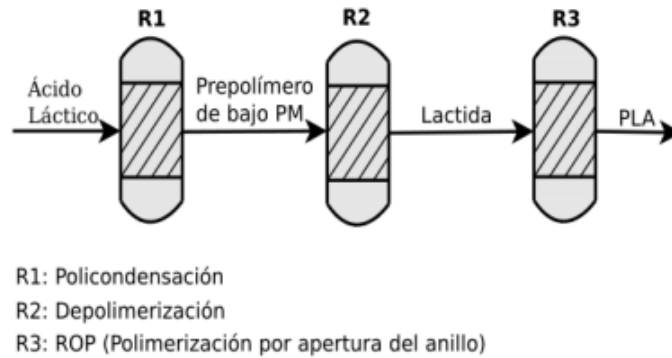


Figura 1.11.- Método de síntesis del ácido poliláctico (PLA) (tomado de [35]).

Aunque el ácido poliláctico tiene buena biocompatibilidad y capacidad de estiramiento, las propiedades de este polímero necesitan ser mejoradas. Ejemplo de ello es su hidrofobicidad, requiriendo la aplicación de métodos para mejorar de manera efectiva las deficiencias [36]. Como nanocompuesto, las propiedades del PLA pueden mejorarse agregando aditivos modificados durante la síntesis, o mezclándolo directamente con otros polímeros. Y se ha comprobado con varias investigaciones que el PLA si tiene compatibilidad con varios compuestos como aditivos y han obtenido buenos resultados en el proceso de investigación [33]. El control de la cristalinidad del ácido poliláctico (PLA) no es sólo importante para alcanzar la máxima temperatura de utilidad del polímero, sino también en lo que respecta a su tiempo de degradación.

La biodegradación se ve influenciada por la morfología en estado sólido, el grado de cristalinidad, la estructura química principal. De esta forma, el PLA cristalino es más resistente [34]. El PLA tiene aproximadamente una vida media de degradación en el medio ambiente que van desde 6 meses a 2 años, dependiendo del tamaño y forma del artículo, su relación de isómeros y la temperatura. Este se degrada en el medio biológico, donde las células vivas o microorganismos están presentes, tales como suelos, compost, mares, ríos, lagos, cuerpos de seres humanos y animales, a través de la hidrólisis enzimática o no enzimática [33].

El ácido poliláctico se ha destacado como un polímero importante debido a su alto potencial de aplicabilidad en diversas áreas, entre las cuales se mencionan el campo químico, médico, farmacéutico o biotecnológico. La buena biocompatibilidad es una razón importante para el amplio uso de PLA en el campo de la biomedicina, dado que el producto intermedio (ácido láctico) puede ser metabolizado por el cuerpo humano y no es tóxico. Su degradación puede utilizarse para la liberación de fármacos. Controlando la tasa de metabolismo del portador en el cuerpo, es posible asegurar la concentración efectiva del fármaco mientras se reducen los efectos secundarios, lo que le da ventajas obvias para su uso tanto en la administración de fármacos como material para implantes [33].

En ingeniería de tejidos, el ácido poliláctico también es una alternativa viable por ser no tóxico, bioreabsorbible, hemocompatible y biocompatible capaz de generar una respuesta biológica aceptable durante el tiempo y modo de contacto de una aplicación específica, para promover la reparación y regeneración de tejidos basados en soportes o andamios (scaffold). Investigaciones previas [34], reportan que los soportes de PLA pueden contar con refuerzos de partículas, incluido el acero inoxidable, haciéndolo adecuado para implantes y generar buenas perspectivas en aplicaciones de ingeniería del tejido óseo.

1.6 Ingeniería de tejidos

La ingeniería de tejidos es una disciplina interdisciplinaria que combina los principios de la ingeniería y las ciencias de la vida para diseñar y fabricar tejidos y órganos artificiales que puedan reemplazar, reparar o regenerar tejidos dañados o perdidos en el cuerpo humano. El objetivo principal de la ingeniería de tejidos es restaurar la función y la estructura de los tejidos y órganos, superando las limitaciones de los tratamientos convencionales, como los trasplantes de órganos y los dispositivos médicos.

Desde su concepción en la década de 1980, el campo de la ingeniería de tejidos ha presentado un importante crecimiento en términos de conocimiento, interés y aplicaciones. El término “ingeniería de tejidos” fue introducido en el área médica en 1987, y un año después fue acordada la siguiente definición: “La ingeniería de tejidos es la aplicación de principios y métodos de la ingeniería y las ciencias de la vida a través del entendimiento fundamental de la relación entre estructura y función en tejido mamífero normal y patológico y el desarrollo de substitutos biológicos para restaurar, mantener, o mejorar funciones” (Ulrich Meyer, 2008;

Schultheiss, Bloom, Wefer & Jonas, 2000). El surgimiento de la ingeniería de tejidos está directamente relacionado con el desarrollo de la medicina (prótesis, cirugía reconstructiva, medicina de trasplantes, microcirugía) y la biología (biología celular, bioquímica, biología molecular, genética).

Actualmente se ha dado inicio a la tercera generación de biomateriales. Los materiales de esta generación intentan interactuar con el tejido de forma específica a través de estímulos a nivel celular y molecular y combinan las propiedades de bioabsorbibilidad y bioactividad de un mismo material. Por tanto, los criterios se acercan cada vez más a cuál sería el biomaterial ideal.

La ingeniería de tejidos se basa en el uso de biomateriales que tengan las propiedades mencionadas para los materiales de tercera generación, es decir, que sean bioactivos y bioabsorbibles, y capaces de estimular respuestas celulares y moleculares de forma controlada, de manera que puedan actuar como soportes temporales en los tejidos cuando exista daño óseo (ver figura 1.32). Existen dos tendencias principales en este campo: la primera es el desarrollo de andamios tridimensionales sin células diseñados para acomodar varias células después de la implantación in vivo. La segunda, es el desarrollo de andamios tridimensionales, que primero se colonizan con células madre in vitro y luego se implantan en el paciente para reemplazar el tejido dañado. La ingeniería de tejidos es una de las áreas más prometedoras de la medicina regenerativa. Usar esta metodología significaría reducir diversos problemas asociados con otras técnicas, tales como: costosas y dolorosas intervenciones para remover tejido en autoinjertos; disponibilidad y rechazo de donantes en aloinjertos y riesgo de propagación de enfermedades infecciosas en xenoinjertos.

1.7 Impresión 3D como una aplicación a la ingeniería de tejidos

Los avances en imagenología médica y software de diseño 3D han proporcionado una oportunidad sin precedentes para la atención al paciente mediante la impresión de dispositivos médicos. La impresión 3D se basa en el principio de la fabricación en capas, es decir, los materiales se superponen capa por capa hasta formar el modelo deseado. Mediante esta tecnología se puede fabricar cualquier estructura compleja con ayuda de un diseño asistido por computadora (CAD) o tomografía computarizada (TC).

Recientemente se desarrolló un nuevo método denominado arreglos pseudoespectrales implícitos (IPSA) para obtener la solución numérica y trazarla como un patrón tridimensional (3D). Estos resultados se utilizan para elaborar la simulación computacional de la dinámica espaciotemporal de ecuaciones tipo de Swift-Hohenberg (SHE) de orden quíntico. Las soluciones numéricas obtenidas se emplean como modelos computacionales 3D complejos (archivo de diseño asistido por computadora), las cuales son estudiadas y analizadas para generar un nuevo método denominado "proceso de diseño matemático y fabricación asistida por impresión 3D (MDP-3DPAM)" [38].

Esta nueva técnica es una nueva forma de crear materiales poliméricos porosos a través de una forma matemáticamente controlada con distribución de tamaño de poro y microestructura modulada por parámetros de software.

Las técnicas de procesamiento de materiales porosos tienen un gran potencial en aplicaciones para áreas que van desde la nanociencia hasta la catálisis y la fotocatalisis, procesos de separación, conversión de energía y almacenamiento. Las aplicaciones de estos materiales porosos se dan de acuerdo con la jerarquía de la estructura porosa debido a su distribución de tamaño de poro y su morfología [38].

Por lo tanto, el control del tamaño de poro, la microestructura, la composición química y la morfología son las principales variables de control a considerar en su síntesis y procesamiento. El control total de estas variables no ha alcanzado el nivel de materiales naturales porosos estructurados jerárquicamente como la madera, la hoja, el coral, el hueso humano y la esponja; cuya estructura jerárquicamente porosa está formada por poros interconectados con diferentes longitudes que van desde microporos, mesoporos hasta macroporos.

La morfología de estos ejemplos de materiales naturales porosos puede tener multiporosidad (una combinación de dos o más tipos de porosidad). Todas estas estructuras porosas son difíciles de reproducir y controlar, hasta la fecha, no existe un método para fabricar y controlar la distribución del tamaño de los poros de manera efectiva para los materiales sintéticos. Sin embargo, la impresión tridimensional (3D) ofrece ventajas como alta precisión, bajo costo y geometría personalizada a escala de microporosidad. Actualmente, la tecnología de impresión 3D, como los nuevos materiales compuestos basados en termoplásticos de

ingeniería (ET) de alto rendimiento, proporciona una base para aumentar el rendimiento térmico y mecánico para abordar las limitaciones de la impresión 3D por extrusión.

Capítulo 2. Dinámica de la remodelación ósea

A lo largo del capítulo 1 se mostraron antecedentes y conceptos que fueron utilizados para dar fundamento y realización de esta tesis. En el desarrollo de este capítulo se expondrá el modelo temporal planteado por Svetlana V. Komarova *et. al.* en 2003 [11] junto a la extensión biológica del modelo (términos biarmonicos), posteriormente, se dará la explicación de los parámetros de control que fueron utilizados en este modelo extendido, se profundizará en la solución del análisis de estabilidad lineal de dicho modelo y finalmente se mencionará una breve explicación respecto al método numérico que se utilizó para obtener las soluciones numéricas en dos y tres dimensiones.

2.1 Modelo extendido Komarova – Swift-Hohenberg

El modelo planteado por Svetlana V. Komarova *et. al.* en 2003 [11], es un modelo matemático que describe la dinámica de la población de células óseas, con el número de osteoclastos y osteoblastos en una sola unidad multicelular básica (BMU) denotado por C y B , respectivamente. Las tasas de producción global de cada población celular reflejan el efecto neto del reclutamiento de precursores y la formación de células maduras. Las tasas de eliminación de células reflejan la muerte celular, así como la diferenciación de los osteoblastos en osteocitos y células de revestimiento del hueso.

Se propuso que las células tengan la capacidad de interactuar entre sí a través de efectores, los cuales son liberados o activados por las células óseas y actúan de forma autocrina o paracrina de manera que, afectan localmente al tipo celular de origen o a otro tipo celular, respectivamente. En este modelo, tanto los osteoclastos como los osteoblastos pueden producir efectores locales capaces de activarse o inhibirse a sí mismos o a otro tipo celular. El ciclo de remodelación inicia cuando los osteoclastos se diferencian a partir de los preosteoclastos para obtener un aumento en la población, lo cual constituye una condición inicial para el sistema. Estos osteoclastos inician la reabsorción de hueso con la consecuente pérdida de masa ósea. Sin embargo, este evento a su vez provoca la diferenciación de osteoblastos a partir de los preosteoblastos, provocándose un incremento en la población de osteoblastos con la consecuente formación y restitución de masa ósea por acción de estas células.

El hecho de que algunos factores, como el RANKL y el IGF fueron de cierta forma ignorados, se puede promover la supervivencia de osteoclastos y osteoblastos, de manera que se consiguió disminuir el número de parámetros, lo que hace que el modelo sea más más apto para una investigación exhaustiva. El modelo de remodelación ósea considera la región del hueso hasta el nivel celular, con influencia de factores locales y está basado en las ecuaciones:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \alpha_1 C^{g_{11}} B^{g_{21}} + (\lambda_C - \beta_1)C - \lambda_C(1 + \nabla^2)^2 C \quad (2.1)$$

$$\frac{\partial B}{\partial t} = \alpha_2 C^{g_{12}} B^{g_{22}} + (\lambda_B - \beta_2)B - \lambda_B(1 + \nabla^2)^2 B \quad (2.2)$$

$$\frac{dZ}{dt} = -k_1 \max(0, C(t) - \vec{C}) + k_2 \max(0, B(t) - \vec{B}) \quad (2.3)$$

donde C y B son el número de osteoclastos y osteoblastos; α_i y β_i son las actividades de producción y eliminación de células; los parámetros g_{ij} representan la eficacia neta de los factores autocrinos o paracrinos derivados de los osteoclastos. Es importante mencionar que, una propiedad destacable es que las células son capaces de moverse de forma independiente a través de la matriz extracelular. Este movimiento celular puede definirse por la interacción de las células con sus vecinos más cercanos. Pueden sentir y responder más allá de las condiciones inmediatas del vecindario. Sin embargo, las células mesenquimales pueden responder a la interacción espacial de largo alcance de las células vecinas (efecto no local en la dispersión difusiva). Teórica y experimentalmente, la difusión puede ser reemplazada por la combinación de los mecanismos subyacentes con interacciones espaciales de largo y corto alcance, estos comportamientos biológicos se consideran matemáticamente en los términos $\lambda_C(1 + \nabla^2)^2 C$, $\lambda_B(1 + \nabla^2)^2 B$, con λ_B , λ_C términos constantes [39, 40].

Finalmente, Z representa la masa ósea de acuerdo con una tasa de recambio óseo, con las constantes k_1 y k_2 siendo la tasa de reabsorción y formación ósea respectivamente, por célula osteoprogenitora al día [11]. Sin embargo, esta suposición no es suficiente tomando en cuenta que nos encontramos en la descripción de un proceso con dinámica espacio-temporal. En cuanto a la resolución temporal del modelo descrito por Svetlana V. Komarova et. al. [11], toman en cuenta que el proceso de remodelación ósea es un fenómeno de dinámica temporal, el cual nos dará pauta para conocer las condiciones de comportamiento de evolución temporal del modelo. Los parámetros k_1 y k_2 tendrían un significado de tal modo que la densidad de

masa ósea disminuye o avanza con dinámica de acuerdo con los efectos netos de la reabsorción ($C(t) > \bar{C}$) y la formación ($B(t) > \bar{B}$). Los parámetros $k_1(t)$ y $k_2(t)$, como parámetros dependientes del tiempo, satisfacen $k_1(t) = rR$, y $k_2(t) = r$, siendo R:

$$R = \frac{\int \max(0, C(t) - \bar{C})}{\int \max(0, B(t) - \bar{B})} \quad (2.4)$$

donde, \bar{t} es el período de los ciclos de $C(t)$ y $B(t)$, y r es determinada por la amplitud de las oscilaciones en cuanto a la evolución temporal de la densidad de masa ósea. El valor de R está bien definido, siempre y cuando $B(t) \neq \bar{B}$.

La primera ecuación del modelo extendido representa el comportamiento dinámico con evolución temporal en la población de osteoclastos que depende de los mismos osteoclastos y también de la población de osteoblastos modulados por un conjunto de factores locales. Los parámetros g_{ij} representan la influencia de los factores autocrinos y paracrinos, simultáneamente. La segunda ecuación del modelo extendido representa la dinámica en la población de osteoblastos que depende del tiempo y también de la población de osteoclastos modulados por un conjunto de factores locales. La tercera ecuación del modelo extendido describe el comportamiento dinámico espacio-temporal de la densidad de masa ósea de acuerdo con una tasa de recambio del tejido, que es dependiente de la población activa de osteoclastos y osteoblastos con la condición inicial $Z_0 = Z_0$.

Se está asumiendo que la concentración de un efector local concreto depende del número de células donantes en un momento dado. Los parámetros g_{ij} describen la eficacia neta de los factores autocrinos y paracrinos, reflejando procesos como la cantidad de efector producido por célula donante y la capacidad de respuesta de las células diana. El parámetro g_{11} describe los efectos combinados de todos los factores producidos por los osteoclastos que regulan la formación de osteoclastos (regulación autocrina de los osteoclastos). El parámetro g_{12} describe los efectos combinados de todos los factores producidos por los osteoclastos que regulan la formación de osteoblastos (regulación paracrina derivada de los osteoclastos). La regulación autocrina de los osteoblastos (g_{22}) incluye los efectos combinados de todos los factores producidos por los osteoblastos para regular la formación de osteoblastos. El parámetro g_{21} incluye los efectos combinados de todos los factores producidos por los

osteoblastos que regulan la formación de osteoclastos, como la OPG y el RANKL (regulación paracrina derivada de los osteoblastos) [11].

2.2 Análisis de estabilidad lineal

El estudio lineal de la estabilidad de soluciones estacionarias es una de las herramientas de análisis más recurrentes [41]. Su aplicación ha permitido la comprensión de muchos fenómenos presentes en la dinámica de diversos sistemas. Por otro lado, existen también muchos casos en los que los resultados de este tipo de análisis no coinciden con las observaciones experimentales o numéricas, verificándose transiciones en sistemas linealmente estables. En estos casos, la amplificación de las perturbaciones al estado estudiado solía atribuirse a efectos no lineales en el sistema linealizado. A continuación, se muestra cómo realizar dicho análisis. La metodología empleada es la siguiente:

Tal y como se mencionó, estamos en presencia de un sistema no lineal el cual tiene que ser resuelto numéricamente, esto calculando los puntos fijos del sistema de ecuaciones de nuestro modelo. El cálculo de los puntos fijos es la obtención de las raíces de los términos no lineales de nuestro sistema de ecuaciones diferenciales parciales no lineales.

Se considera que $\frac{\partial C}{\partial t} = F(C, B)$ y $\frac{\partial B}{\partial t} = G(C, B)$ y tomando únicamente los términos no lineales del sistema de ecuaciones toma la siguiente forma:

$$F(C, B) = \alpha_1 C^{g_{11}} B^{g_{21}} + (\Lambda_C - \beta_1)C \quad (2.5)$$

$$G(C, B) = \alpha_2 C^{g_{12}} B^{g_{22}} + (\lambda_B - \beta_2)B \quad (2.6)$$

El estado estable del sistema está en el punto $(C, B) = (C_0, B_0)$, de manera que igualando a cero se tiene $F(C_0, B_0) = 0$ y $G(C_0, B_0) = 0$, entonces para calcular el punto estable:

- Caso $F(C_0, B_0) = 0$.

$$\alpha_1 C^{g_{11}} B^{g_{21}} + (\Lambda_C - \beta_1)C = 0 \quad (2.7)$$

- Caso $G(C_0, B_0) = 0$.

$$\alpha_2 C^{g_{12}} B^{g_{22}} + (\lambda_B - \beta_2)B = 0 \quad (2.8)$$

Se calculan los valores propios, esto suponiendo que, por simplicidad se puede tener una solución en forma de una perturbación, de manera que siempre sea posible obtener una aproximación lineal de las funciones $F(C_0(x, y, t), B_0(x, y, t))$ y $G(C_0(x, y, t), B_0(x, y, t))$ mediante el Jacobiano ($J(C_0, B_0)$). Es decir, se pueden linealizar los términos no lineales mediante:

$$J(C_0, B_0) = \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial C} & \frac{\partial F}{\partial B} \\ \frac{\partial G}{\partial C} & \frac{\partial G}{\partial B} \end{pmatrix} \quad (2.9)$$

Y a partir de este obtener los valores propios (σ) del siguiente determinante, el cual considera la difusión y cuyo caso particular es $D_C = -2\Lambda_C$, $D_B = -2\lambda_B$.

$$\left| \sigma \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} - J(C_0, B_0) + \begin{pmatrix} D_C(1 - k^2)^2 & 0 \\ 0 & D_B(1 - k^2)^2 \end{pmatrix} \right| = 0 \quad (2.10)$$

Ahora, tomando en cuenta los datos del modelo extendido Komarova – Swift-Hohenberg, se tiene:

$$\frac{\partial F}{\partial C} = \alpha_1 g_{11} C^{g_{11}-1} B^{g_{21}} + \Lambda_C - \beta_1 \quad (2.11)$$

$$\frac{\partial F}{\partial B} = \alpha_1 g_{21} C^{g_{11}} B^{g_{21}-1} \quad (2.12)$$

$$\frac{\partial G}{\partial C} = \alpha_2 g_{12} C^{g_{12}-1} B^{g_{22}} \quad (2.13)$$

$$\frac{\partial G}{\partial B} = \alpha_2 g_{22} C^{g_{12}} B^{g_{22}-1} + \lambda_B - \beta_2 \quad (2.14)$$

De manera que sustituyendo lo anterior en (2.9):

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial C} & \frac{\partial F}{\partial B} \\ \frac{\partial G}{\partial C} & \frac{\partial G}{\partial B} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_1 g_{11} C^{g_{11}-1} B^{g_{21}} - \beta_1 + \Lambda_C & \alpha_1 g_{21} C^{g_{11}} B^{g_{21}-1} \\ \alpha_2 g_{12} C^{g_{12}-1} B^{g_{22}} & \alpha_2 g_{22} C^{g_{12}} B^{g_{22}-1} - \beta_2 + \lambda_B \end{pmatrix} \quad (2.15)$$

Ahora, suponiendo que se tiene una solución en forma de perturbación tal que:

$$C(\vec{r}, t) = C_0 + \delta C(t)e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}} \quad \text{donde } \delta C(t) = \delta c e^{\lambda t} \quad (2.16)$$

$$B(\vec{r}, t) = B_0 + \delta B(t)e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}} \quad \text{donde } \delta B(t) = \delta b e^{\lambda t} \quad (2.17)$$

Se calcula el gradiente:

$$\begin{aligned} \nabla^2 C(\vec{r}, t) &= \nabla^2 (C_0 + \delta C(t)e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}}) = 0 + \delta C(t)\nabla^2 (e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}}) \\ &= -\delta C(t)k^2 e^{i\vec{k}\cdot\vec{r}} = -k^2(C(\vec{r}, t) - C_0) \end{aligned} \quad (2.18)$$

Análogamente para B:

$$\nabla^2 B(\vec{r}, t) = -k^2(B(\vec{r}, t) - B_0) \quad (2.19)$$

De manera que, volviendo al determinante dado por la expresión (2.10):

$$\left| \begin{pmatrix} \sigma & 0 \\ 0 & \sigma \end{pmatrix} - J(C_0, B_0) + \begin{pmatrix} [\Lambda_C(1 - k^2)^2] & 0 \\ 0 & [\lambda_B(1 - k^2)^2] \end{pmatrix} \right| = 0 \quad (2.20)$$

Resolviendo (2.20) analíticamente:

$$\left| \begin{pmatrix} \sigma & 0 \\ 0 & \sigma \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \frac{\partial F}{\partial C} & \frac{\partial F}{\partial B} \\ \frac{\partial G}{\partial C} & \frac{\partial G}{\partial B} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \Lambda_C[(1 - k^2)^2] & 0 \\ 0 & \lambda_B[(1 - k^2)^2] \end{pmatrix} \right| = 0$$

$$\left| \begin{pmatrix} \sigma & 0 \\ 0 & \sigma \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \alpha_1 g_{11} C^{g_{11}-1} B^{g_{21}} - \beta_1 + \Lambda_C & \alpha_1 g_{21} C^{g_{11}} B^{g_{21}-1} \\ \alpha_2 g_{12} C^{g_{12}-1} B^{g_{22}} & \alpha_2 g_{22} C^{g_{12}} B^{g_{22}-1} - \beta_2 + \lambda_B \end{pmatrix} \right. \\ \left. + \begin{pmatrix} \Lambda_C[(1 - k^2)^2] & 0 \\ 0 & \lambda_B[(1 - k^2)^2] \end{pmatrix} \right| = 0$$

$$\left| \begin{matrix} \sigma + \Lambda_C[(1 - k^2)^2] - \frac{\partial F}{\partial C} & -\frac{\partial F}{\partial B} \\ -\frac{\partial G}{\partial C} & \sigma + \lambda_B[(1 - k^2)^2] - \frac{\partial G}{\partial B} \end{matrix} \right| = 0$$

$$\begin{aligned}
& \left(\sigma + \Lambda_C [(1 - k^2)^2] - \frac{\partial F}{\partial C} \right) \left(\sigma + \lambda_B [(1 - k^2)^2] - \frac{\partial G}{\partial B} \right) - \frac{\partial F}{\partial B} \frac{\partial G}{\partial C} = 0 \\
& \sigma^2 + \sigma \left((\Lambda_C + \lambda_B)(1 - k^2)^2 - \left(\frac{\partial F}{\partial C} + \frac{\partial G}{\partial B} \right) \right) + \Lambda_C \lambda_B [(1 - k^2)^2] [(1 - k^2)^2] \\
& - [(1 - k^2)^2] \left(\lambda_B \frac{\partial F}{\partial C} + \Lambda_C \frac{\partial G}{\partial B} \right) + \frac{\partial F}{\partial C} \frac{\partial G}{\partial B} - \frac{\partial F}{\partial B} \frac{\partial G}{\partial C} = 0 \\
& \sigma^2 + \sigma \left((\Lambda_C + \lambda_B)(1 - k^2)^2 - Tr[J(C_0, B_0)] \right) + \Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^4 \\
& - [(1 - k^2)^2] \left(\lambda_B \frac{\partial F}{\partial C} + \Lambda_C \frac{\partial G}{\partial B} \right) + |J(C_0, B_0)| = 0 \\
& \sigma^2 + \left((\Lambda_C + \lambda_B)(1 - k^2)^2 - Tr[J(C_0, B_0)] \right) \sigma + (1 - k^2)^2 \left[\Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^2 - \right. \\
& \left. \left(\lambda_B \frac{\partial F}{\partial C} + \Lambda_C \frac{\partial G}{\partial B} \right) \right] + |J(C_0, B_0)| = 0 \quad (2.21)
\end{aligned}$$

Se aplica la formula general a (2.21) para así obtener los valores de σ tal que:

$$\begin{aligned}
\sigma_{\pm} &= \frac{1}{2} (Tr[J(C_0, B_0)] - (\Lambda_C + \lambda_B)(1 - k^2)^2) \quad (2.22) \\
&\pm \sqrt{\frac{1}{4} \left((\Lambda_C + \lambda_B)(1 - k^2)^2 - Tr[J(C_0, B_0)] \right)^2 - (1 - k^2)^2 \left[\Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^2 + \left(\lambda_B \frac{\partial F}{\partial C} + \Lambda_C \frac{\partial G}{\partial B} \right) \right] - |J(C_0, B_0)|}
\end{aligned}$$

Ahora:

$$Tr[J_T(C_0, B_0, k^2)] = D_C + D_B - Tr[J(C_0, B_0)] \quad (2.23)$$

$$Tr[J(C_0, B_0)] = \frac{\partial F}{\partial C} + \frac{\partial G}{\partial B} \quad (2.24)$$

$$D_C = \Lambda_C (1 - k^2)^2 \quad (2.25)$$

$$D_B = \lambda_B (1 - k^2)^2 \quad (2.26)$$

$$J_T(C_0, B_0, k^2) = \frac{\partial F}{\partial C} \frac{\partial G}{\partial B} - \frac{\partial F}{\partial B} \frac{\partial G}{\partial C} \quad (2.27)$$

De manera que, sustituyendo valores:

$$Tr[J(C_0, B_0, k^2)] = \Lambda_C (1 - k^2)^2 + \lambda_B (1 - k^2)^2 - Tr[J(C, B_0)] \quad (2.28)$$

$$\text{Tr}[J(C_0, B_0)] = \alpha_1 g_{11} C^{g_{11}-1} B^{g_{21}} - \beta_1 + \Lambda_C + \alpha_2 g_{22} C^{g_{12}} B^{g_{22}-1} - \beta_2 + \lambda_B \quad (2.29)$$

$$D_C = \Lambda_C (1 - k^2)^2 \quad (2.30)$$

$$D_B = \lambda_B (1 - k^2)^2 \quad (2.31)$$

$$|J_T(C_0, B_0, k^2)| = \Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^4 - (1 - k^2)^2 (\lambda_B f_C - \Lambda_C g_B) + |J(C_0, B_0)| \quad (2.32)$$

$$J(C_0, B_0) = [\alpha_1 g_{11} C^{g_{11}-1} B^{g_{21}} - \beta_1 + \Lambda_C][\alpha_2 g_{22} C^{g_{12}} B^{g_{22}-1} - \beta_2 + \lambda_B] \\ - (\alpha_1 g_{21} C^{g_{11}} B^{g_{21}-1})(\alpha_2 g_{12} C^{g_{12}-1} B^{g_{22}}) \quad (2.33)$$

Considerando esta información se puede calcular la inestabilidad de Turing, si $\text{Tr}[J(C_0, B_0, k^2)] > 0$ y $|J_T(C_0, B_0, k^2)| < 0$. En particular, si $|k_c^4 \neq 0$ entonces $|J_T(C_0, B_0, k^2)|$ se reduce a:

$$|J_T(C_0, B_0, k^2)| = \Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^4 - [\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B] (1 - k^2)^2 + |J(C_0, B_0)| \quad (2.34)$$

Derivando respecto a k^2 tal que:

$$\frac{d}{dk^2} |J_T(C_0, B_0, k^2)| = 4\Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^2 (1 - k^2) - 2[\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B] (1 - k^2) = 0 \quad (2.35)$$

$$\Rightarrow [2\Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^2 - (\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B)] (1 - k^2) = 0 \quad (2.36)$$

$$\Rightarrow 2\Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^2 - (\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B) = 0 \quad (2.37)$$

$$\text{y } (1 - k^2) = 0 \Rightarrow k^2 = 1 \quad (2.38)$$

De (2.37) se despeja k^2 de manera que:

$$\Rightarrow 2\Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^2 = (\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B) \Rightarrow (1 - k^2)^2 = \frac{(\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B)}{2\Lambda_C \lambda_B} \\ \Rightarrow 1 - k^2 = \sqrt{\frac{\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B}{2\Lambda_C \lambda_B}} \\ \Rightarrow k^2 = 1 - \sqrt{\frac{\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B}{2\Lambda_C \lambda_B}} \quad (2.39)$$

De lo anterior se tienen dos casos para k^2 dados por las ecuaciones (2.38) y (2.39).

Sustituyendo (2.39) en (2.34) tal que:

$$\begin{aligned}
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left(1 - \left(1 - \sqrt{\frac{\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B}{2\Lambda_C \lambda_B}} \right) \right)^4 - (\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B) \left(1 - \left(1 - \sqrt{\frac{\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B}{2\Lambda_C \lambda_B}} \right) \right)^2 + |J(C_0, B_0)| \\
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left(-\sqrt{\frac{\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B}{2\Lambda_C \lambda_B}} \right)^4 - (\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B) \left(-\sqrt{\frac{\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B}{2\Lambda_C \lambda_B}} \right)^2 + |J(C_0, B_0)| \\
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left(\frac{\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B}{2\Lambda_C \lambda_B} \right)^2 - (\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B) \left(\frac{\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B}{2\Lambda_C \lambda_B} \right) + |J(C_0, B_0)| \\
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \frac{(\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B)^2}{4\Lambda_C^2 \lambda_B^2} - \frac{(\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B)^2}{2\Lambda_C \lambda_B} + |J(C_0, B_0)| \\
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \frac{(\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B)^2}{4\Lambda_C \lambda_B} - \frac{2(\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B)^2}{4\Lambda_C \lambda_B} + |J(C_0, B_0)| \\
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= |J(C_0, B_0)| - \frac{(\lambda_B f_C + \Lambda_C g_B)^2}{4\Lambda_C \lambda_B} \tag{2.40}
\end{aligned}$$

Igualando a 0 y definiendo $D = \frac{\Lambda_C}{\lambda_B}$ de manera que:

$$\begin{aligned}
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= |J(C_0, B_0)| - \frac{\left(\frac{\lambda_B^2 f_C}{\lambda_B} + \frac{\lambda_B \Lambda_C g_B}{\lambda_B} \right)^2}{4 \frac{\Lambda_C \lambda_B^2}{\lambda_B}} = 0 \\
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= |J(C_0, B_0)| - \frac{((\lambda_B)(f_C + D g_B))^2}{4\lambda_B^2 D} = 0 \\
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= |J(C_0, B_0)| - \frac{(\lambda_B)^2 (f_C + D g_B)^2}{\lambda_B^2 4D} = 0 \\
|J_T(C_0, B_0, k^2)| &= |J(C_0, B_0)| - \frac{(f_C + D g_B)^2}{4D} = 0 \tag{2.41}
\end{aligned}$$

Resolviendo:

$$\begin{aligned}
4D|J(C_0, B_0)| - (f_C + D g_B)^2 &= 0 \Rightarrow 4D|J(C_0, B_0)| - (f_C^2 + 2D f_C g_B + D^2 g_B^2) = 0 \\
\Rightarrow f_C^2 + 2D f_C g_B + D^2 g_B^2 - 4D|J(C_0, B_0)| &= 0 \\
\Rightarrow D^2 g_B^2 + D(-4|J(C_0, B_0)| + 2f_C g_B) + f_C^2 &= 0 \\
\Rightarrow D^2 g_B^2 + 2D(f_C g_B - 2|J(C_0, B_0)|) + f_C^2 &= 0 \tag{2.42}
\end{aligned}$$

Resolviendo para D tal que:

$$D_{\pm} = \frac{1}{2g_B^2} (4|J(C_0, B_0)| - 2f_C g_B) \pm \frac{1}{2g_B^2} \sqrt{(-4|J(C_0, B_0)| + 2f_C g_B)^2 - 4f_C^2 g_B^2}$$

$$\begin{aligned}
D_{\pm} &= \frac{1}{g_B^2} (2|J(C_0, B_0)| - f_C g_B) \pm \sqrt{\frac{1}{4g_B^4} [(-4|J(C_0, B_0)| + 2f_C g_B)^2 - 4f_C^2 g_B^2]} \\
D_{\pm} &= \frac{1}{g_B^2} (2|J(C_0, B_0)| - f_C g_B) \pm \sqrt{\frac{(-4|J(C_0, B_0)| + 2f_C g_B)^2}{4g_B^4} - \frac{4f_C^2 g_B^2}{4g_B^4}} \\
D_{\pm} &= \frac{2|J(C_0, B_0)| - f_C g_B}{g_B^2} \pm \sqrt{\frac{(f_C g_B - 2|J(C_0, B_0)|)^2}{g_B^4} - \frac{f_C^2}{g_B^2}} \tag{2.43}
\end{aligned}$$

Ahora, para el caso de la inestabilidad de Hopf vamos se considera que:

$$Tr[J(C_0, B_0, k^2)] = \Lambda_C(1 - k^2)^2 + \lambda_B(1 - k^2)^2 - Tr[J(C_0, B_0)] = 0 \tag{2.44}$$

Entonces:

$$\begin{aligned}
\Lambda_C[(1 - 2k^2 + k^4)] + \lambda_B[(1 - 2k^2 + k^4)] - Tr[J(C_0, B_0)] &= 0 \\
\Lambda_C[1 - 2k^2 - (k^2)^2] + \lambda_B[1 - 2k^2 - (k^2)^2] - Tr[J(C_0, B_0)] &= 0 \\
2k^2\Lambda_C - \Lambda_C(k^2)^2 + \Lambda_C + 2k^2\lambda_B - \lambda_B(k^2)^2 + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)] &= 0 \\
2k^2(\Lambda_C + \lambda_B) - (k^2)^2(\Lambda_C + \lambda_B) + \lambda_B + \Lambda_C - Tr[J(C_0, B_0)] &= 0 \\
(k^2)^2(\Lambda_C + \lambda_B) - 2k^2(\Lambda_C + \lambda_B) + \lambda_B + \Lambda_C + Tr[J(C_0, B_0)] &= 0 \tag{2.45}
\end{aligned}$$

Resolviendo para k^2 tal que:

$$\begin{aligned}
k^2 &= \frac{2(\Lambda_C + \lambda_B)}{2(\Lambda_C + \lambda_B)} \pm \frac{1}{2(\Lambda_C + \lambda_B)} \sqrt{(-2(\Lambda_C + \lambda_B))^2 - 4(\Lambda_C + \lambda_B)(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])} \\
k^2 &= 1 \pm \sqrt{\frac{1}{4(\Lambda_C + \lambda_B)^2} (4(\Lambda_C + \lambda_B)^2) - \frac{1}{4(\Lambda_C + \lambda_B)^2} (4(\Lambda_C + \lambda_B)(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)]))} \\
k^2 &= 1 \pm \sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \tag{2.46}
\end{aligned}$$

Por lo tanto:

$$k_+^2 = 1 + \sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \tag{2.47}$$

$$k_-^2 = 1 - \sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \quad (2.48)$$

Sustituyendo lo anterior en la ecuación (2.34):

$$|J_T(C_0, B_0, k^2)| = \Lambda_C \lambda_B (1 - k^2)^4 - [\lambda_B f_c + \Lambda_C g_B] (1 - k^2)^2 + |J(C_0, B_0)| \quad (2.49)$$

Caso (2.47).

$$\begin{aligned} |J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left[1 - \left(1 + \sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \right) \right]^4 - [\lambda_B f_c \\ &\quad + \Lambda_C g_B] \left[1 - \left(1 + \sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \right) \right]^2 + |J(C_0, B_0)|^2 \\ |J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left[\sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \right]^4 - [\lambda_B f_c \\ &\quad + \Lambda_C g_B] \left[\sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \right]^2 + |J(C_0, B_0)|^2 \\ |J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left(1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)} \right)^2 \\ &\quad - [\lambda_B f_c + \Lambda_C g_B] \left(1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)} \right) + |J(C_0, B_0)|^2 \end{aligned} \quad (2.50)$$

Igualando a 0 y considerando $D = \frac{\Lambda_C}{\lambda_B}$, de manera que, multiplicando por un uno disfrazado de

$\frac{\lambda_B}{\lambda_B}$.

$$\begin{aligned} |J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \frac{\Lambda_C}{\lambda_B} \lambda_B^2 \left(1 - \frac{\left(\frac{\Lambda_C}{\lambda_B} \lambda_B + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)] \right)}{\left(\frac{\Lambda_C}{\lambda_B} \lambda_B + \lambda_B \right)} \right)^2 - [\lambda_B f_c \\ &\quad + \frac{\Lambda_C}{\lambda_B} \lambda_B g_B] \left(1 - \frac{\left(\frac{\Lambda_C}{\lambda_B} \lambda_B + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)] \right)}{\left(\frac{\Lambda_C}{\lambda_B} \lambda_B + \lambda_B \right)} \right) + |J(C_0, B_0)|^2 = 0 \\ D \lambda_B^2 \left(1 - \frac{(D \lambda_B + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(D \lambda_B + \lambda_B)} \right)^2 &- [\lambda_B f_c + D \lambda_B g_B] \left(1 - \frac{(D \lambda_B + \lambda_B - \text{Tr}[J(C_0, B_0)])}{(D \lambda_B + \lambda_B)} \right) + |J(C_0, B_0)|^2 = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
D\lambda_B^2 \left(1 - \frac{\lambda_B(D+1) - \text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)}\right)^2 - [\lambda_B f_c + D\lambda_B g_B] \left(1 - \frac{\lambda_B(D+1) - \text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)}\right) + |J(C_0, B_0)|^2 &= 0 \\
D\lambda_B^2 \left(1 - \frac{\lambda_B(D+1) - \text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)} - \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)}\right)^2 - [\lambda_B f_c + D\lambda_B g_B] \left(1 - \frac{\lambda_B(D+1) - \text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)} - \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)}\right) + |J(C_0, B_0)|^2 &= 0 \\
D\lambda_B^2 \left(1 - 1 - \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)}\right)^2 - [\lambda_B f_c + D\lambda_B g_B] \left(1 - 1 - \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)}\right) + |J(C_0, B_0)|^2 &= 0 \\
D\lambda_B^2 \left(-\frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)}\right)^2 - [\lambda_B f_c + D\lambda_B g_B] \left(-\frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)}\right) + |J(C_0, B_0)|^2 &= 0 \\
D\lambda_B^2 \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]^2}{\lambda_B^2(D+1)^2} + \lambda_B f_c \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)} + D\lambda_B g_B \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{\lambda_B(D+1)} + |J(C_0, B_0)|^2 &= 0 \\
D \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]^2}{(D+1)^2} + f_c \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{(D+1)} + D g_B \frac{\text{Tr}[J(C_0, B_0)]}{(D+1)} + |J(C_0, B_0)|^2 &= 0 \tag{2.51}
\end{aligned}$$

Multiplicando por $(D+1)^2$ tal que:

$$\begin{aligned}
D\text{Tr}[J(C_0, B_0)]^2 + (D+1)f_c \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + D(D+1)g_B \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + (D+1)^2 |J(C_0, B_0)|^2 &= 0 \\
D\text{Tr}[J(C_0, B_0)]^2 + Df_c \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + f_c \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + D^2 g_B \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + Dg_B \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + (D^2 + 2D \\
+ 1)|J(C_0, B_0)|^2 &= 0
\end{aligned}$$

Agrupando términos:

$$\begin{aligned}
D^2(g_B \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + |J(C_0, B_0)|^2) + D(\text{Tr}[J(C_0, B_0)]^2 + (f_c + g_B)\text{Tr}[J(C_0, B_0)] \\
+ 2|J(C_0, B_0)|^2) + f_c \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + |J(C_0, B_0)|^2 &= 0 \tag{2.52}
\end{aligned}$$

Resolviendo usando la formula general para D en (2.52):

Sea:

$$\begin{aligned}
A_1 &= (g_B \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + |J(C_0, B_0)|^2) \\
A_2 &= \text{Tr}[J(C_0, B_0)]^2 + (f_c + g_B)\text{Tr}[J(C_0, B_0)] + 2|J(C_0, B_0)|^2 \\
A_3 &= f_c \text{Tr}[J(C_0, B_0)] + |J(C_0, B_0)|^2
\end{aligned}$$

Entonces:

$$D = \frac{-A_2 \pm \sqrt{A_2^2 - 4A_1A_3}}{2A_1} \tag{2.53}$$

Por lo tanto:

$$D = \frac{-A_2 + \sqrt{A_2^2 - 4A_1A_3}}{2A_1} \tag{2.54}$$

$$D = \frac{-A_2 - \sqrt{A_2^2 - 4A_1A_3}}{2A_1} \tag{2.55}$$

Caso (2.48):

$$\begin{aligned}
 ||J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left[1 - \left(1 - \sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \right) \right]^4 - [\lambda_B f_c \\
 &+ \Lambda_C g_B] \left[1 - \left(1 - \sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \right) \right]^2 + |J(C_0, B_0)|^2 \\
 ||J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left[-\sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \right]^4 - [\lambda_B f_c \\
 &+ \Lambda_C g_B] \left[-\sqrt{1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)}} \right]^2 + |J(C_0, B_0)|^2 \\
 ||J_T(C_0, B_0, k^2)| &= \Lambda_C \lambda_B \left(1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)} \right)^2 - [\lambda_B f_c \\
 &+ \Lambda_C g_B] \left(1 - \frac{(\Lambda_C + \lambda_B - Tr[J(C_0, B_0)])}{(\Lambda_C + \lambda_B)} \right) + |J(C_0, B_0)|^2
 \end{aligned}$$

Del desarrollo se puede observar que es análogo al caso 2.47, de manera que el resultado para D es el mismo dado en las expresiones (2.54) y (2.55).

Se analizó la estabilidad de las soluciones en estado estacionario del sistema de las ecuaciones del modelo (2.1) y (2.2) de forma analítica, se implicó que la difusión de ambas poblaciones era la misma, con $\lambda_C = 1.0$ y $\lambda_B = 1.0$, por lo tanto, el cociente de adimensionalización global de difusión en el sistema de ambas poblaciones λ resulta ser 1.0 también, esto con el fin de poder mantener la dinámica difusiva del sistema en estado estable.

A continuación, se presenta la infografía del análisis de estabilidad del modelo extendido que representan el espacio fase de acuerdo con la inestabilidad de Turing y de Hopf, la cual servirá de guía para establecer los parámetros que brindaran las soluciones numéricas de la biomasa ósea, la densidad de osteoblastos y la densidad de osteoclastos del modelo. Donde los valores dentro de las zonas señaladas desde el color morado hasta el amarillo representan un comportamiento con dinámica difusiva en estado estable e inestabilidad, ya sea de tipo Turing o tipo Hopf, presentando también una ruptura de simetría que es en donde “se crea” el fenómeno, mientras que los parámetros fuera de estas zonas (señaladas en color blanco), no presentan dicha ruptura, por lo tanto, no

muestran estabilidades ni inestabilidades del sistema y como consecuencia, no generan soluciones numéricas.

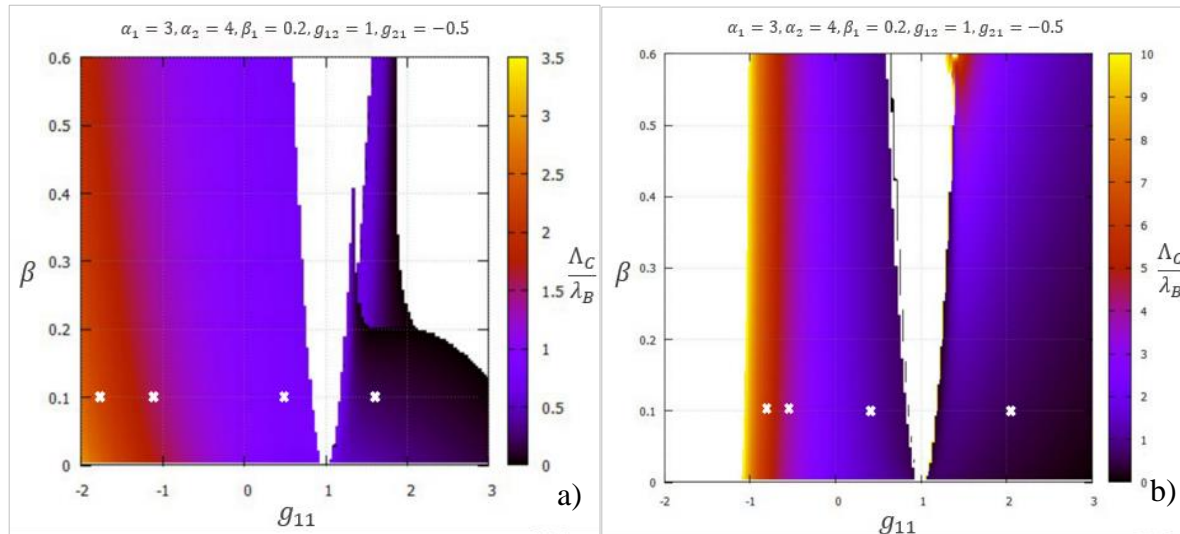


Figura 2.1- a) Gráfica del espacio fase resultante del análisis de estabilidad lineal mediante la inestabilidad de tipo Turing, b) Gráfica del espacio fase resultante del análisis de estabilidad lineal mediante la inestabilidad de tipo Hopf. Zonas señaladas desde el color morado hasta el amarillo representan un comportamiento con dinámica difusiva en estado estable e inestabilidad, ya sea de tipo Turing o tipo Hopf, presentando también una ruptura de simetría, mientras que los parámetros fuera de estas zonas (señaladas en color blanco), no presentan dicha ruptura, por lo tanto, no muestran estabilidades ni inestabilidades del sistema.

2.3 Método numérico

El análisis de estabilidad lineal de sistemas de ecuaciones diferenciales garantiza la existencia de patrones dados ciertos valores de los parámetros, sin embargo, dicho análisis no define el tipo de patrón que se obtendrá, ni como este dependería de las condiciones iniciales, tampoco parece indicar qué efectos podrían tener los términos no lineales. Usualmente no es posible encontrar soluciones analíticas para el tipo de ecuaciones diferenciales parciales no lineales. Sin embargo, para hacer un análisis exhaustivo, es posible obtener la forma y características de algunos patrones resolviendo convenientemente el sistema de ecuaciones diferenciales numéricamente.

La solución del sistema de reacción-difusión se realiza mediante algún método numérico para la parte temporal, además de una expresión discretizada para el operador de Laplace utilizando la fórmula de segundo orden de la segunda derivada centrada. Se utilizó el método de Euler para considerar una perturbación infinitesimal que influye en la generación de los patrones de biomasa ósea. Las condiciones o reglas de la dinámica pueden considerarse arbitrarias, sin embargo, pueden ser establecidas en términos para construir el modelo de algún sistema físico, biológico, químico, etc. [24].

Para ver el impacto de los términos espaciales, laplacianos y el termino biarmonico, se considera una sola perturbación. Para la parte espacial del sistema de ecuaciones de reacción-difusión se discretiza el operador Laplaciano usando diferencia finita central a partir de la serie de Taylor:

$$\nabla^2 C(x, y) \cong \frac{1}{h^2} [C(x + h, y) + C(x - h, y) + C(x, y + h) + C(x, y - h) - 4C(x, y)] \quad (2.56)$$

$$\nabla^2 B(x, y) \cong \frac{1}{h^2} [B(x + h, y) + B(x - h, y) + B(x, y + h) + B(x, y - h) - 4B(x, y)] \quad (2.57)$$

Por otra parte, el valor de $\nabla^2 C(x, y)$ y $\nabla^2 B(x, y)$ depende de los valores de los puntos vecinos cercanos a (x_i, y_i) . A partir de esta idea se deben introducir arreglos cuyas celdas tienen estados definidos por condiciones iniciales aleatorias. Los estados de las celdas evolucionan de manera que, en la parte temporal, satisfacen las reglas asociadas con las ecuaciones diferenciales (2.1) y (2.2) mientras que, en la parte espacial, sus estados dependen explícitamente de los estados de las celdas vecinas, de la forma presentada en (2.56) y en (2.57).

La aproximación (2.56) y (2.57) del operador Laplaciano es válida, con h pequeña, para funciones bien portadas, pero, al iniciar la dinámica a partir de estados aleatorios discretos y distribuidos en cada una de las celdas de los arreglos.

Al llevar a cabo la discretización espacial se sustituye la dinámica infinito-dimensional de la ecuación diferencial parcial por una dinámica en dimensión finita. En el cómputo científico, el método de las diferencias finitas es un método para calcular de manera aproximada las soluciones a las ecuaciones diferenciales usando diferencias divididas para aproximar derivadas. El estudio de la legitimidad de esta sustitución, en sí, es ya un objetivo

interesante no sólo desde un punto de vista práctico sino también en el plano conceptual. Una vez justificada la aptitud de esta primera discretización espacial, lo cual pasa obviamente por un análisis de la convergencia a medida que el paso del mallado espacial en el arreglo tiende a cero, se encuentra un escenario frente a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Esto hace que se puedan obtener con facilidad aproximaciones numéricas y visualizaciones gráficas de las soluciones de dicho sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias y, por consiguiente, de las ecuaciones diferenciales parciales no lineales, lo cual supone sin duda una razón importante para proceder de este modo.

De esta manera se encuentra que, usando condiciones de frontera periódicas para una $h = \pi/4$ para una matriz u se tiene:

$$\nabla^2 u_{i,j}^{k,t} = u_{i,j+1}^{k,t} + u_{i,j-1}^{k,t} + u_{i+1,j}^{k,t} + u_{i-1,j}^{k,t} - 4u_{i,j}^{k,t} \quad (2.58)$$

Donde, el símbolo $u_{i,j}^{k,t}$ representa el valor al tiempo t de la celda (i,j) de la variable u^k , que se obtiene del algoritmo de solución de las ecuaciones (2.1) y (2.2).

En este esquema cada elemento de matriz evoluciona en el tiempo de acuerdo con una regla general, es decir, si la ecuación diferencial del sistema de ecuaciones para la variable u^k tiene la forma

$$\frac{\partial u^k}{\partial t} = F^k(u^1, \dots, u^k, \dots, u^m, \{\mu_s\}) + D_k \nabla^2 u^k + D_k \nabla^4 u^k \quad (2.59)$$

en donde $\{\mu_s\}$ representa el conjunto de parámetros del sistema y $k = 1, 2, \dots, m$.

Entonces para el caso del método de Euler, el esquema de evolución en cada sitio de la malla será de la forma:

$$u_{i,j}^{k,t+1} = u_{i,j}^{k,t} + \Delta t [F^k(u_{i,j}^{1,t}, \dots, u_{i,j}^{k,t}, \dots, u_{i,j}^{m,t}, \{\mu_s\}) + D_k \nabla^2 u_{i,j}^{k,t} + D_k \nabla^4 u_{i,j}^{k,t}] \quad (2.60)$$

Donde $\Delta t \ll 1$, $t = 0.1, \dots$ y el término laplaciano esta dado por (2.58) [24].

2.4 Proceso de diseño matemático y fabricación asistida por impresión 3D (MDP-3DPAM)

El método numérico empleado para resolver el modelo extendido Komarova – Swift-Hohenberg, ecuaciones 2.1, 2.2 y 2.3, es el método pseudoespectral implícito descrito en [39] y esto se extiende al espacio 3D. El dominio espacial (discretizado por una malla de $N_x \times N_y \times N_z$ nodos) de esta ecuación es periódico en todas las direcciones (x, y, z). Este método basado en tales transformadas discretas brinda una precisión óptima en el sentido de que la tasa de convergencia para soluciones adecuadamente uniformes es más rápida que cualquier potencia de la malla de $N_x \times N_y \times N_z$ nodos [38].

La metodología para crear un archivo de diseño asistido por computadora (CAD) para un material polimérico con una distribución de tamaño de poro controlada se muestra en la Figura 2.2. La infografía muestra el proceso para desarrollar materiales con microestructura controlada. Partiendo de la solución numérica del patrón 3D obtenida del algoritmo del modelo extendido dado por las Ecs. (1), el cual fue implementado en Python. Posteriormente, la solución numérica en 3D es graficada la iso-superficie de mínimo valor en formato de archivo .pkl mediante el software Mayavi2. Posteriormente se exporta para obtener un archivo con extensión .obj. Este archivo es rediseñado haciendo uso del software Meshmixer y puede traducirse a la extensión de lenguaje triangular estándar (.stl). En esta etapa, el tamaño de los poros se controla tanto como se desee.

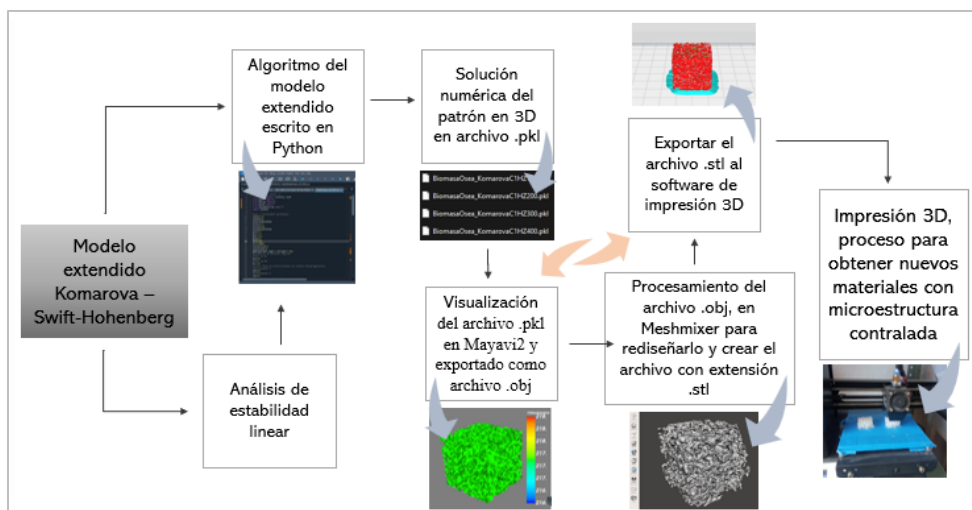


Figura 2.2.- Diagrama de flujo de trabajo del proceso de diseño matemático y fabricación asistida por impresión 3D (MDP-3DPAM) para generar materiales porosos impresos en 3D con microestructura controlada. El diagrama

debe leerse de izquierda a derecha. El análisis de estabilidad lineal se realizó para identificar puntos de interés para la formación de patrones de estudio (ver sección 2.2).

Los 3D modelos se pueden exportar a cualquier impresora generador de código de software para el paso final de procesamiento que también permite controlar el tamaño y los parámetros de impresión. La extrusión de diferentes polímeros permite la creación de estructuras sólidas que poseen propiedades mecánicas complejas y una distribución controlada del tamaño de los poros. El proceso de impresión 3D que usa modelos matemáticos para diseñar el patrón [38] es un método completamente nuevo para diseñar y crear nuevos materiales avanzados.

Capítulo 3. Resultados y discusión

3.1 Soluciones numéricas del modelo matemático en 2D

Para los parámetros iniciales del modelo, se utilizó como estimación inicial lo ya propuesto por Komarova, que son datos experimentales obtenidos del análisis histomorfométrico de secciones óseas [11]. De esto se estimó que el inicio de la reabsorción ósea en el hueso trabecular da lugar a la diferenciación de 10 a 20 osteoclastos que reabsorben hueso a un ritmo de $10 \mu\text{m}/\text{día}$.

En una misma localización, la erosión máxima se alcanza en un rango de 9 a 14 días. Más tarde, unos 2000 osteoblastos llegan a la base de la cavidad y construyen hueso a un ritmo de $1 \mu\text{m}/\text{día}$, de manera que, de tres a cinco meses después de iniciarse el ciclo, el hueso vuelve a un estado quiescente (estado estacionario). Se utilizaron esos datos para estimar las constantes de velocidad de eliminación de células óseas como:

$$\beta_1 = 0.2 \text{ día}^{-1} \quad (3.1)$$

$$\beta_2 = 0.02 \text{ día}^{-1} \quad (3.2)$$

Se tomaron valores iniciales de g_{ij} que dan lugar a un comportamiento similar al del ciclo de remodelación ósea:

$$g_{21} = -0.5 \quad (3.3)$$

$$g_{12} = 1.0 \quad (3.4)$$

$$g_{22} = 0 \quad (3.5)$$

Las constantes de velocidad de formación de células óseas fueron ajustadas para obtener valores razonables del número de células en estado estacionario en un solo lugar de remodelación, del orden de decenas para los osteoclastos y cientos para los osteoblastos:

$$\alpha_1 = 3 \text{ células día}^{-1} \quad (3.6)$$

$$\alpha_2 = 4 \text{ células día}^{-1} \quad (3.7)$$

Finalmente se presentaron los cambios en la masa ósea como un cambio relativo respecto al valor inicial (100%), los valores de la tasa de reabsorción y formación ósea por célula osteoprogenitora al día $k_1(\vec{r}; t)$ y $k_2(\vec{r}; t)$ respectivamente con $\vec{r} = (x_i \cdot y_j)$ para la resolución

en cuanto a la densidad de biomasa ósea, son tomados como parámetros con evolución espacio-temporal para el cálculo de la dinámica de densidad de biomasa.

Con estos parámetros y para la condición $Z(0) = -k_1(t)\bar{C} + k_2(t)\bar{B}$ (funciones) se llevó a cabo la simulación del modelo temporal de Komarova et. al. [11] utilizando el método numérico de Euler mejorado y diferencia finita en un arreglo cuadrado compuesto por una malla de 100×100 variando los parámetros de control g_{11} y λ de acuerdo con los valores obtenidos en las gráficas de las estabilidades e inestabilidades del sistema (Figura 2.1) a 1,000,000 de iteraciones en un paso de tiempo $dt = 1 \times 10^{-6}$. Los valores de la tasa de reabsorción y formación ósea por célula osteoprogenitora al día k_1 y k_2 , son tomados como valores constantes que actúan sobre la densidad de biomasa, con valores de 0.24 y 0.0017 respectivamente. El resto de los parámetros se mantuvieron fijos de acuerdo con lo reportado por Komarova [11], ecuaciones (3.1) a (3.7).

La solución numérica del modelo se obtuvo mediante la simulación computacional implementada en el software Python y sus librerías (pickle, Larray, pylab, Lgraphicarray, etc.), la programación del modelo fue elaborada en base al sistema de ecuaciones diferenciales parciales no lineales. Los resultados obtenidos de dicha solución numérica que muestran diferentes dinámicas de remodelación ósea presentes en el modelo con respecto a los cambios en la distribución de los osteoclastos y los osteoblastos se muestran a continuación.

Caso 1: Donde $g_{11} = -1.8$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 2.6$ y $\lambda_B = 1.0$.

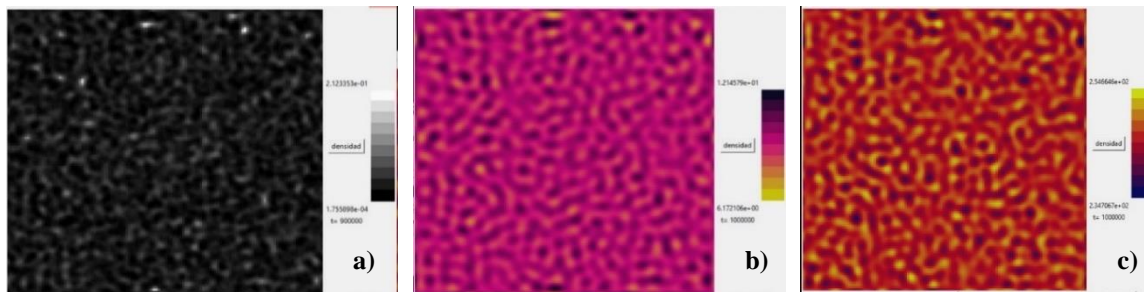


Figura 3.1.- a) Representa la densidad de biomasa ósea de la inestabilidad de tipo Turing, b) Representa la densidad poblacional de osteoclastos de la inestabilidad de tipo Turing, c) Representa la densidad poblacional de osteoblastos de la inestabilidad de tipo Turing.

Caso 2: Donde $g_{11} = -1.0$, $\frac{A_C}{\lambda_B} = 1.9$ y $\lambda_B = 1.0$.

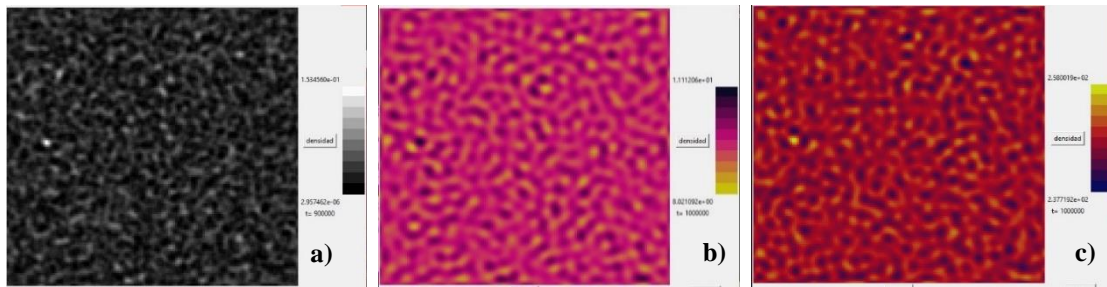


Figura 3.2.- a) Representa la densidad de biomasa ósea de la inestabilidad de tipo Turing, b) Representa la densidad poblacional de osteoclastos de la inestabilidad de tipo Turing, c) Representa la densidad poblacional de osteoblastos de la inestabilidad de tipo Turing.

Caso 3: Donde $g_{11} = 0.5$, $\frac{A_C}{\lambda_B} = 0.8$ y $\lambda_B = 1.0$.

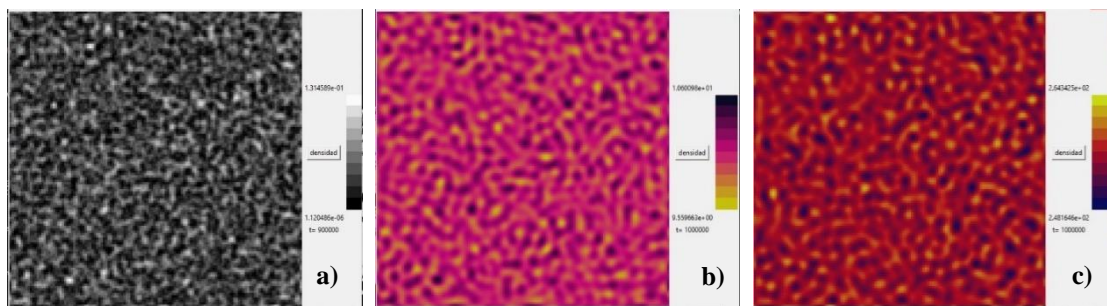


Figura 3.3.- a) Representa la densidad de biomasa ósea de la inestabilidad de tipo Turing, b) Representa la densidad poblacional de osteoclastos de la inestabilidad de tipo Turing, c) Representa la densidad poblacional de osteoblastos de la inestabilidad de tipo Turing.

Caso 4: Donde $g_{11} = 1.7$, $\frac{A_C}{\lambda_B} = 0.3$ y $\lambda_B = 1.0$.

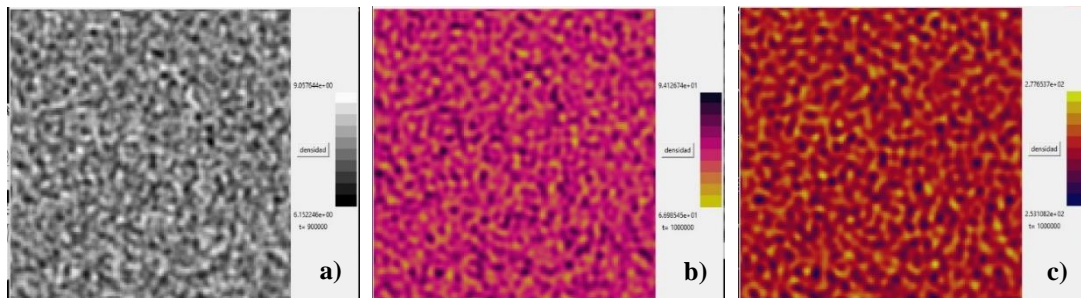


Figura 3.4.- a) Representa la densidad de biomasa ósea de la inestabilidad de tipo Turing, b) Representa la densidad poblacional de osteoclastos de la inestabilidad de tipo Turing, c) Representa la densidad poblacional de osteoblastos de la inestabilidad de tipo Turing.

Caso 5: $g_{11} = -0.8$, $\frac{\Lambda_C}{\lambda_B} = 5.5$ y $\lambda_B = 1.0$.

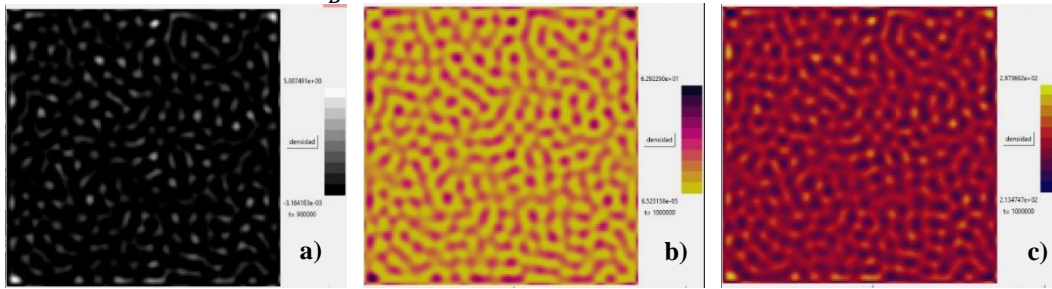


Figura 3.5.- a) Representa la densidad de biomasa ósea de la inestabilidad de tipo Hopf, b) Representa la densidad poblacional de osteoclastos de la inestabilidad de tipo Hopf, c) Representa la densidad poblacional de osteoblastos de la inestabilidad de tipo Hopf.

Caso 6: $g_{11} = -0.6$, $\frac{\Lambda_C}{\lambda_B} = 4.0$ y $\lambda_B = 1.0$.

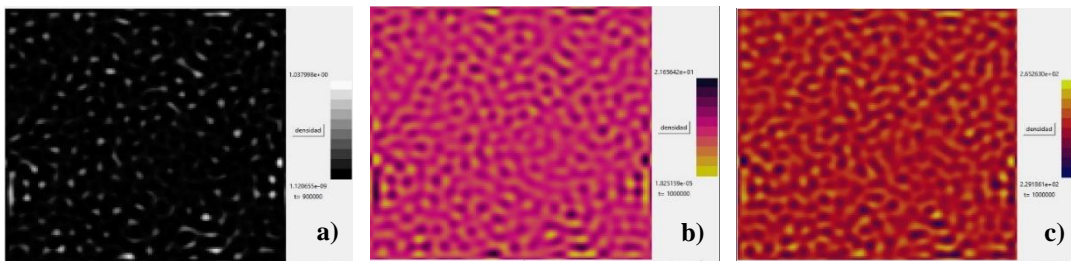


Figura 3.6.- a) Representa la densidad de biomasa ósea de la inestabilidad de tipo Hopf, b) Representa la densidad poblacional de osteoclastos de la inestabilidad de tipo Hopf, c) Representa la densidad poblacional de osteoblastos de la inestabilidad de tipo Hopf.

Caso 7: Donde $g_{11} = 0.5$, $\frac{\Lambda_C}{\lambda_B} = 1.8$ y $\lambda_B = 1.0$.

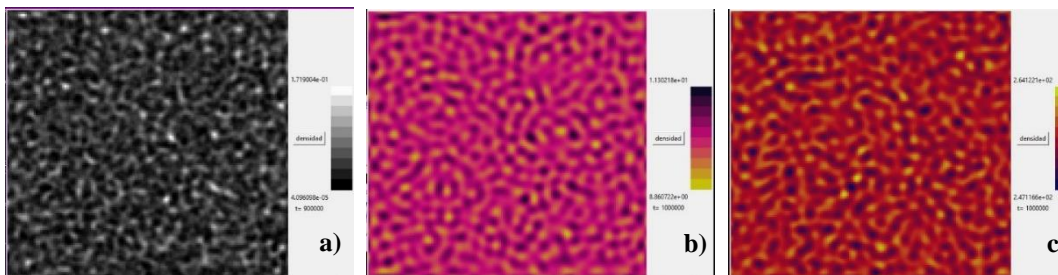


Figura 3.7.- a) Representa la densidad de biomasa ósea de la inestabilidad de tipo Hopf, b) Representa la densidad poblacional de osteoclastos de la inestabilidad de tipo Hopf, c) Representa la densidad poblacional de osteoblastos de la inestabilidad de tipo Hopf.

Caso 8: Donde $g_{11} = 2.0$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 0.5$ y $\lambda_B = 1.0$.

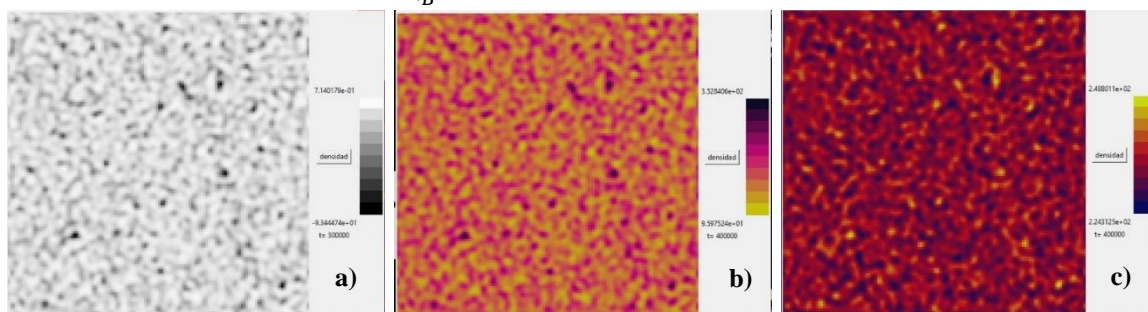


Figura 3.8- a) Representa la densidad de biomasa ósea de la inestabilidad de tipo Hopf, b) Representa la densidad poblacional de osteoclastos de la inestabilidad de tipo Hopf, c) Representa la densidad poblacional de osteoblastos de la inestabilidad de tipo Hopf.

El requisito de estabilidad de un estado estacionario impone ciertas limitaciones de los valores que puede tomar cada parámetro. Para la regulación autocrina de los osteoblastos, existe una solución estable con el comportamiento dinámico de un solo ciclo de remodelación cuando g_{22} es inferior a 0,9. Dado que el IGF es un conocido regulador autocrino positivo de los osteoblastos, para los cálculos se asume que g_{22} debe ser positivo pero pequeño. Un solo ciclo de remodelación es una solución estable para un amplio rango de valores positivos para la regulación paracrina derivada de los osteoclastos g_{12} , reflejando el hecho de que la activación de los osteoclastos conduce a un aumento de la formación de osteoblastos. La regulación paracrina g_{21} derivada de los osteoblastos se limita a valores negativos o positivos muy pequeños, lo que indica que el efecto neto de los factores producidos por los osteoblastos debe ser inhibitorio o neutro para formación de osteoclasto. En este sentido, los osteoblastos producen dos reguladores de osteoclastos opuestos, RANKL y OPG. El modelo sugiere que los efectos del RANKL no predominan.

De los resultados obtenidos podemos ver que, sorprendentemente, los cambios en los factores locales autocrinos y paracrinos pueden determinar el tipo de remodelación ósea resultante. El factor autocrino g_{11} de los osteoclastos tiene la capacidad de cambiar el sistema entre modos de comportamiento dinámico. Los valores negativos o pequeños positivos de g_{11} dan lugar a un único ciclo de remodelación. Cuando g_{11} aumenta a valores entre 0.8 y 1.5, el sistema presenta oscilaciones amortiguadas o sostenidas. Un mayor aumento de g_{11} da lugar al desarrollo de oscilaciones con una amplitud creciente, y finalmente el sistema se vuelve

inestable cuando g_{11} supera valores más allá de 1.5. En estas condiciones, la regulación autocrina de los osteoclastos es única en su capacidad de cambiar el sistema entre diferentes modos de comportamiento dinámico. El modelo predice que los factores autocrinos derivados de los osteoclastos controlan el comportamiento dinámico de la remodelación ósea.

Una de las ventajas que tiene el haber integrado los términos biarmonicos al modelo establecido por Komarova es que dichos parámetros corresponden a un panorama biológico, mostrando una interacción celular, entre las células cercanas a su entorno y a largo alcance.

En cuanto a los patrones que representan la densidad de biomasa ósea con la inestabilidad de tipo Turing y la inestabilidad de tipo Hopf (ver Figuras 3.1 – 3.8) obtenidas tomando los parámetros de control respectivos, muestra una distribución con máximos de densidad ósea [ver Figuras 3.1 – 3.8 a), zonas blancas]; los cuales pueden ser atribuidos a zonas de hueso trabecular donde se encuentra el tejido óseo, y mínimos de densidad ósea [ver Figuras 3.1 – 3.8 a), zonas negras] atribuidos a las zonas porosas presentes en el hueso trabecular (ausencia de tejido óseo).

Ahora analizando el caso de inestabilidad tipo Turing y tipo Hopf para la densidad poblacional tanto de osteoclastos como de osteoblastos [ver Figuras 3.1 – 3.8 b) y c)] respectivamente, se pueden observar la formación de patrones espacio-temporales debido a las inestabilidades de tipo oscilantes en donde las zonas de máximos [ver Figuras 3.1 – 3.8 b) zona rosa y c) zona azul oscuro] cambian con las zonas de mínimos [ver Figuras 3.1 – 3.8 b) zona amarilla y c) zona roja] conforme los valores del tiempo t avanzan, los cuales reafirman la formación de este tipo de inestabilidad.

De estos resultados se pretende analizar los cambios de los patrones espacio-temporales que podrían surgir a partir de la modificación de parámetros de control claves en el proceso de remodelación ósea. Estos cambios tienen repercusiones biológicas en cuanto a la formación de diferentes tipologías e incluso patologías debidas a cuestiones bioquímicas y también dinámicas del proceso. De la dinámica obtenida en las soluciones numéricas 2D se logró observar como el modelo es capaz de reproducir el tejido óseo sano (ver Figura 3.9) en distintos porcentajes (valores positivos de biomasa ósea) así como también reproduce patologías tales como el cáncer óseo, la osteoporosis, la osteogénesis imperfecta, entre otras, (valores negativos de biomasa ósea).

En la Figura 3.9 se puede observar la comparación de un hueso con tejido óseo sano (ver Figura 3.9 a) señalado de color amarillo, rojo y azul) con las simulaciones de los casos 5, 6 y 7 (ver Figura 3.5 – 3.7 a) mientras que en la figura 3.10 se muestra una comparación de un hueso con presencia de Cáncer en una zona específica de su estructura trabecular (ver Figura 3.10 b) señalado de color rojo y amarillo) en comparación con la simulación propuesta en el este Caso 8 (ver Figura 3.8 a)).

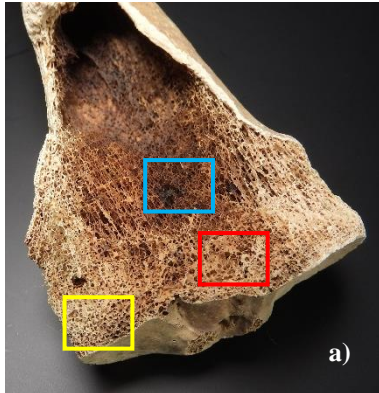


Figura 3.9.- Figura que presenta la comparación entre **a)** Imagen real de tejido óseo denso sano (señalado de color amarillo), tejido óseo desgastado, con poca concentración (señalado en azul) y tejido óseo con zonas porosas (señalado en color rojo), **b)** Simulación de la densidad de biomasa ósea que representa tejido óseo denso sano de la inestabilidad de tipo de Hopf, **c)** Simulación de la densidad de biomasa ósea que representa tejido óseo desgastado de la inestabilidad de tipo de Hopf, **d)** Simulación de la densidad de biomasa ósea que representa tejido óseo con zonas porosas de la inestabilidad de tipo de Hopf.

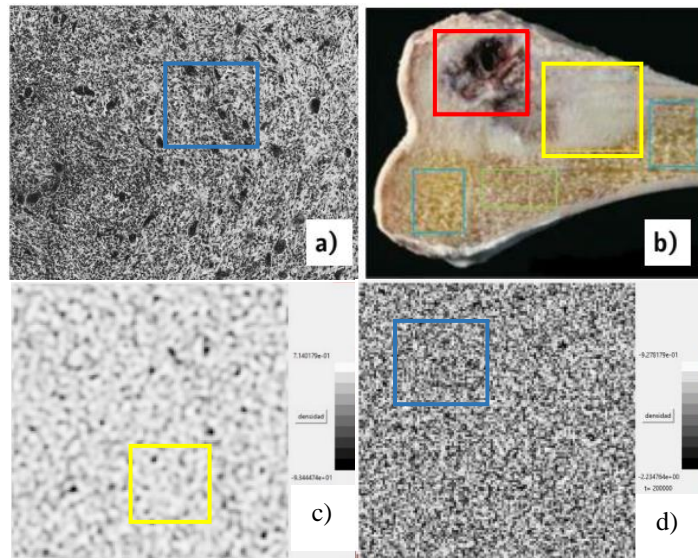
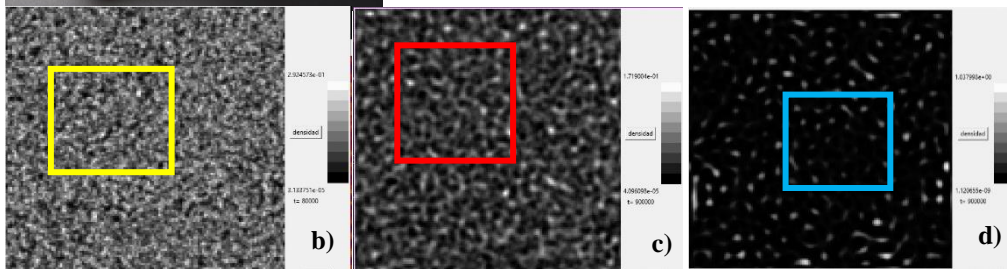


Figura 3.10.- Figura que presenta la comparación entre **a)** Tumor óseo de células gigantes, **b)** Imagen real de tejido óseo con cáncer (señalado de color rojo y amarillo), **c)** Simulación de la densidad de biomasa ósea que representa tejido óseo con cáncer de la inestabilidad de tipo Hopf (señalado de color amarillo), **d)** Simulación de la densidad de biomasa ósea que representa tejido óseo con cáncer de la inestabilidad de tipo Turing (señalado de color azul).

3.2 Solución numérica del modelo matemático en 3D

A lo largo de esta sección se mostrará la resolución de la extensión del modelo en 3D, así como la metodología para el procesamiento y la obtención de los andamios en materiales biocompatibles, en particular el ácido poliláctico (PLA) haciendo uso de la técnica de proceso de diseño matemático y fabricación asistida por impresión 3D (MDP-3DPAM).

Respecto a la simulación 3D del modelo, nuevamente se utilizó el método numérico de discretización de laplaciano para la parte espacial y el método de Euler para la parte temporal mencionados en el capítulo 2. Los valores de la tasa de reabsorción y formación ósea por densidad celular osteoprogenitora al día $k_1(\vec{r}, t)$ y $k_2(\vec{r}, t)$ respectivamente con $\vec{r} = (x_i, y_j, z_k)$ para todo $1 \leq i, j, k \leq 100$ para la solución de la densidad de biomasa ósea, son tomados como parámetros con evolución espacio-temporal para el cálculo de la microestructura tridimensional de densidad de tejido óseo.

De los resultados de la dinámica en 2D se tomó el caso 1, el caso 2 y el caso 4 obtenidos bajo inestabilidad de Turing así como el caso 7 obtenido bajo la inestabilidad de Hopf, los cuales muestran la microestructura de un hueso largo trabecular sano con diversos porcentajes de porosidad. Las soluciones numéricas del patrón en 3D fueron obtenidas haciendo uso de la metodología descrita en la sección 2.4.

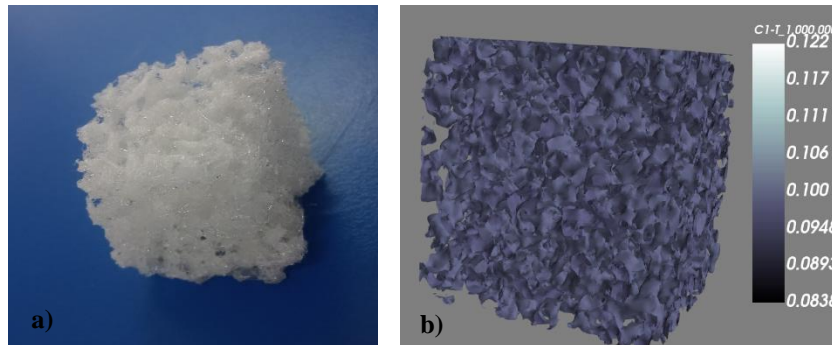


Figura 3.11- a) Impresión en 3D del caso 1 a 1,000,000 de iteraciones en PLA (ácido poliláctico), bajo inestabilidad de tipo Turing, donde $g_{11} = -1.8$, $\frac{Ac}{\lambda_B} = 2.6$ y $\lambda_B = 1.0$, b) Solución numérica visualizada en Mayavi.

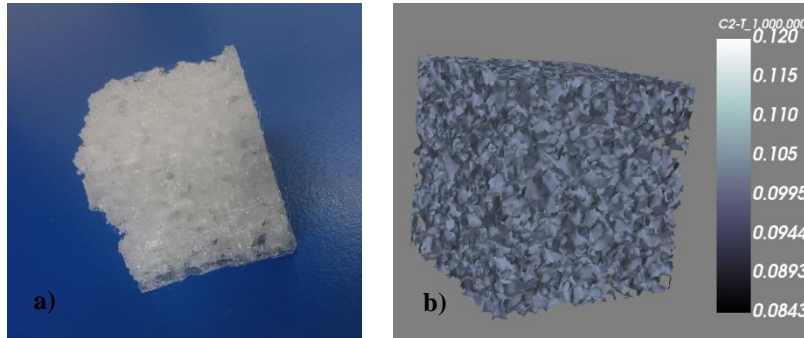


Figura 3.12.- a) Impresión en 3D del caso 2 a 1,000,000 de iteraciones en PLA (ácido poliláctico), bajo inestabilidad de tipo Turing, donde $g_{11} = -1.0$, $\frac{\Delta c}{\lambda_B} = 1.9$ y $\lambda_B = 1.0$, b) Solución numérica visualizada en Mayavi.

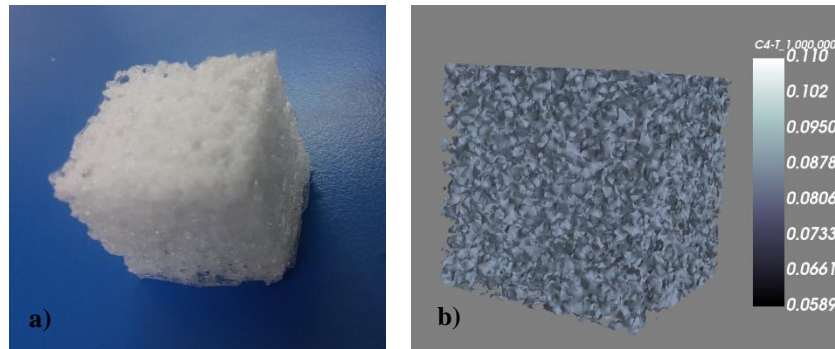


Figura 3.13.- a) Impresión en 3D del caso 4 a 1,000,000 de iteraciones en PLA (ácido poliláctico), bajo inestabilidad de tipo Turing, donde $g_{11} = 1.7$, $\frac{\Delta c}{\lambda_B} = 0.3$ y $\lambda_B = 1.0$, b) Solución numérica visualizada en Mayavi.

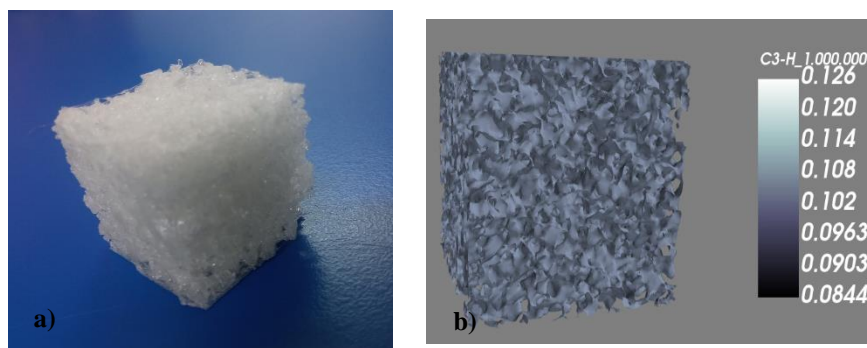


Figura 3.14.- a) Impresión en 3D del caso 7 a 1,000,000 de iteraciones en PLA (ácido poliláctico), bajo inestabilidad de tipo Hopf, donde $g_{11} = 0.5$, $\frac{\Delta c}{\lambda_B} = 1.8$ y $\lambda_B = 1.0$, b) Solución numérica visualizada en Mayavi.

Las soluciones numéricas fueron obtenidas a 1,000,000 de iteraciones, considerando este valor como el máximo e ideal para el andamio. El sistema no presenta la misma densidad a lo largo de diversos puntos, sin embargo, tras llegar a ese número de iteraciones se comienza a presentar cierta continuidad (ver Figura 3.15 a-b), de manera que las soluciones numéricas no van a presentar cambios significativos.

El porcentaje de la densidad se calcula con la siguiente fórmula: el tamaño de la celda es l^3 donde $l = 100$ bits, i, j, k representa la posición de un nodo en la malla, el nodo tiene una densidad numérica ρ . En la fórmula se obtiene la densidad numérica normalizada $\langle \rho \rangle$, por lo tanto, se realiza la sumatoria del valor de la densidad en cada uno de los nodos de la malla y se divide por el volumen total de la malla multiplicado por el valor máximo de algún nodo [42]. A continuación, se muestran las gráficas de la densidad numérica para cada fase, observándose el desarrollo en cada morfología a través del tiempo adimensional. Para el cálculo de la densidad en cada nodo se tomó la suma de los campos Z_0 .

$$\rho = \frac{\sum_{i,j,k}^1 \rho_{i,j,k}}{\max(\rho)l^3} \quad (3.8)$$

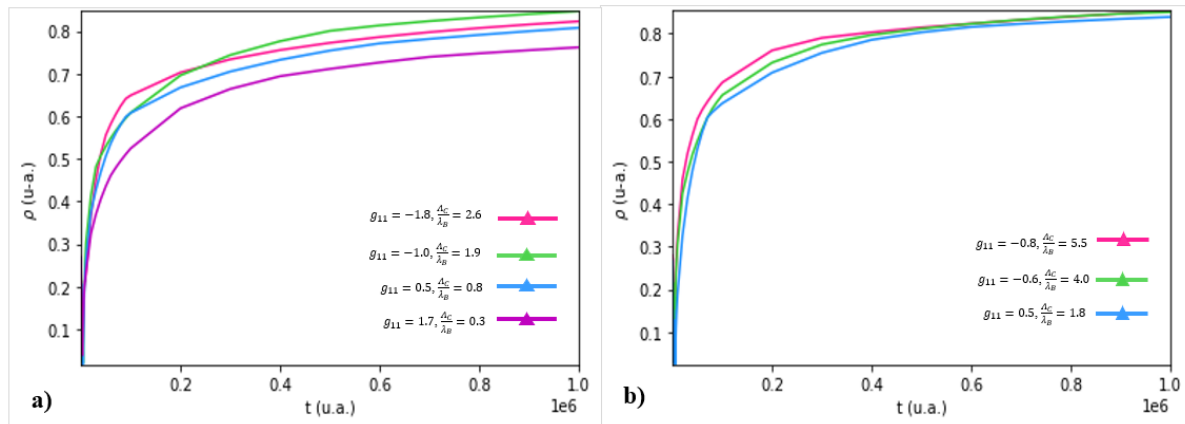


Figura 3.15.- Gráficos de densidad patrones del campo Z_0 en el tiempo adimensional $t=100$ a 1000000 , **a)** caso 1-4 bajo inestabilidad de Turing, **b)** caso 5-7 bajo inestabilidad de Hopf.

Analizando los resultados en 3D de dichos casos que representan tejido óseo sano de la inestabilidad de tipo Turing y la inestabilidad de tipo Hopf muestran una distribución con máximos normalizados de densidad ósea que van desde una zona donde existe una gran concentración de tejido óseo (100 por ciento) hasta zonas donde existe baja o nula concentración del tejido óseo. Si se observa la comparación del tejido óseo simulado en 3D

sano (ver Figura 3.16 a)) en comparación con el tejido óseo trabecular sano específicamente de la Tibia (ver Figura 3.16 b)) se puede observar una gran similitud entre ambos. Además, tras analizar con detalle ambos casos, se puede observar que en general el tejido óseo trabecular tiene una distribución de concentración de biomasa ósea que va desde el 42.9 al 57.1 por ciento [28] (ver Figura 3.16 a) y b) zona señalada de color amarillo) debido a la dinámica de remodelación con respecto al tiempo, contando también con zonas muy concentradas de biomasa ósea que va desde el 85.7 al 100 por ciento [28] (ver Figura 3.16 a) y b) zona señalada de color rojo) la cual sirve para brindarle mayores propiedades biomecánicas al tejido.

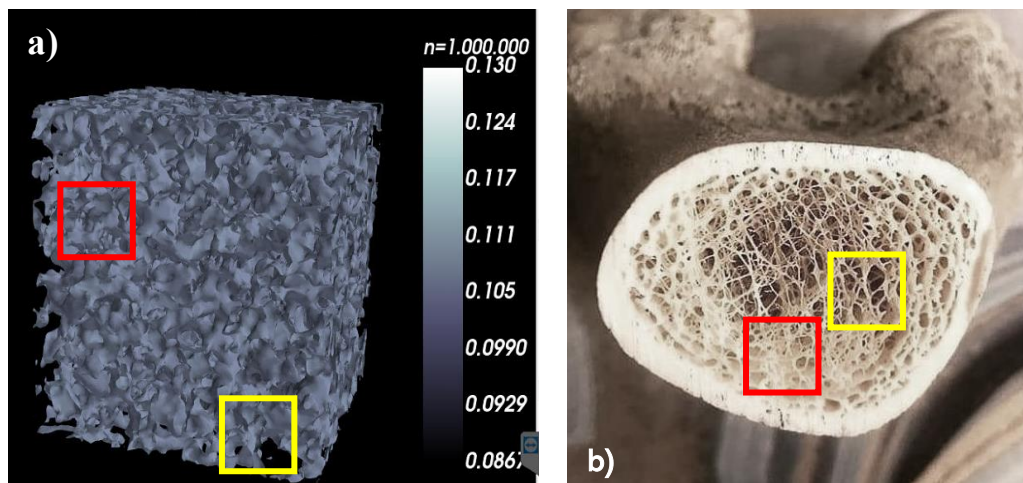


Figura 3.16- Infografía que presenta la comparación entre **a)** Simulación 3D del caso 7 que representa tejido óseo sano de la inestabilidad de tipo Hopf señalando los diferentes tipos de porcentaje en la distribución de la simulación, **b)** Imagen real de tejido óseo sano trabecular de la Tibia mostrando los diferentes tipos de porcentaje en la distribución del tejido óseo.

3.3 Procesamiento de andamios

En el desarrollo de esta sección se explicará con mayor detalle el procedimiento que se realizó para obtener los andamios de ácido poliláctico (PLA), además, se muestran los resultados obtenidos tras realizar pruebas de resistencia a la compresión con el fin de comparar las propiedades mecánicas resultantes de este material con las del tejido óseo humano y así poder determinar su analogía.

Se procesaron 24 probetas con dimensiones de 25×25×25 mm tomando como base estructural las soluciones numéricas de los casos 1, 2 y 4 bajo inestabilidad de tipo Turing y

caso 3 bajo inestabilidad de tipo Hopf. Para cada caso fueron procesados 6 andamios, 3 de ellos bajo su posición original y los tres restantes con la posición rotada 90° hacía la derecha desde su posición original, esto con el fin de observar que la dirección de impresión no afecta a la estructura. Se utilizó una impresora 3D Select Mini V2 Monoprice para la obtención de los andamios lo cual se puede observar en las figuras 3.17 – 3.18, la temperatura de extrusión fue de 210° a una velocidad de 50 mm/s.

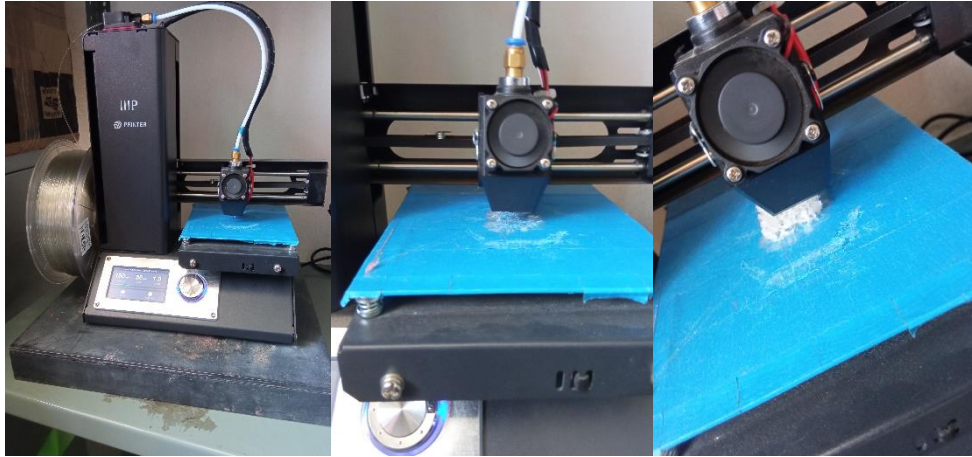


Figura 3.17-. Impresora 3D Select Mini V2 Monoprice.



Figura 3.18-. Fotografía de los andamios obtenidos en ácido poliláctico con dimensiones 25×25×25 mm.

Para la realización de las pruebas mecánicas se sometieron las 24 probetas a ensayos de resistencia a la compresión con el equipo compresivo Universal Testing Machine CMSUTM-10 (ver Figura 3.19) las cuales fueron determinadas mediante el software Smart Test, el equipo está configurado para soportar una fuerza máxima de 10 kN, con una pendiente

de la rampa con valor de 3.00 mm/min, con condiciones de temperatura con valor de 25 grados Centígrados (ver Figura 3.20).

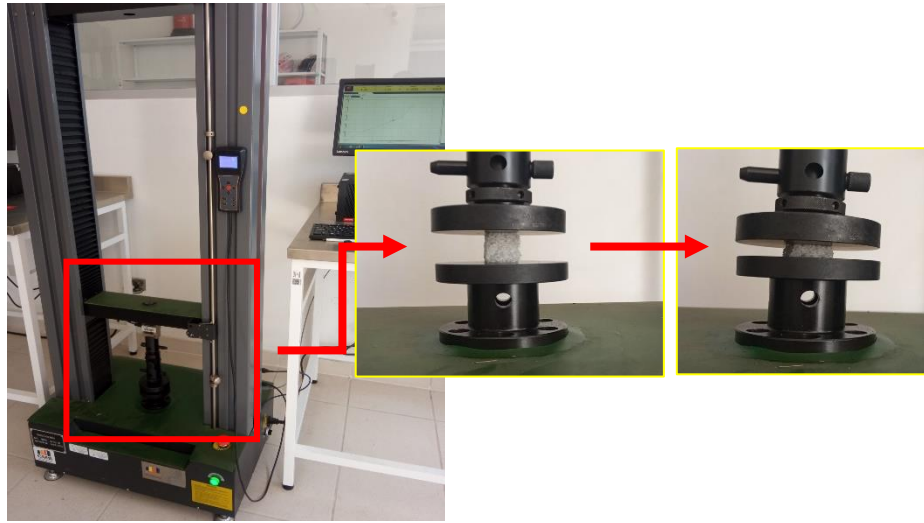


Figura 3.19- Equipo compresivo. Universal Testing Machine CMSUTM-10.

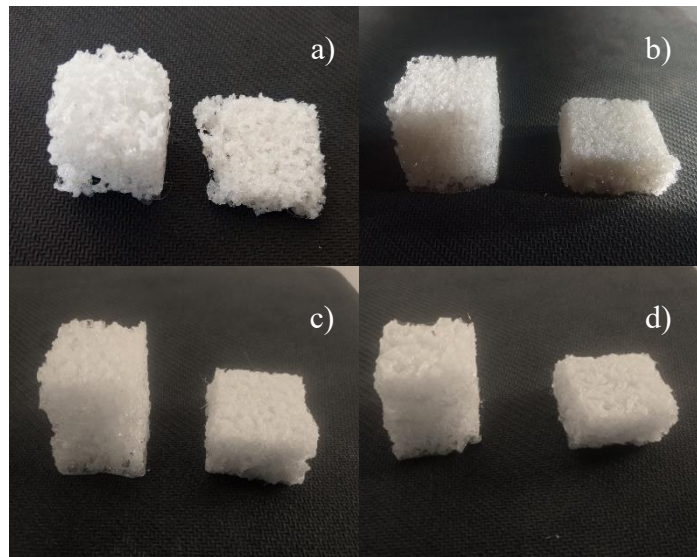


Figura 3.20- Comparación de andamios, escenario antes y después del ensayo de compresión, **a)** caso 1, figura 3.1; **b)** caso 2, figura 3.2; **c)** caso 4, figura 3.4; **d)** caso 7, figura 3.7.

Las gráficas de los ensayos de resistencia a la compresión (bajo el parámetro de máxima carga soportada) y los parámetros obtenidos del límite de compresión y el límite de carga soportado por cada andamio se muestran en las Figuras 3.21, 3.22, 3.23, 3.24 y en la Tabla 3.1 respectivamente.

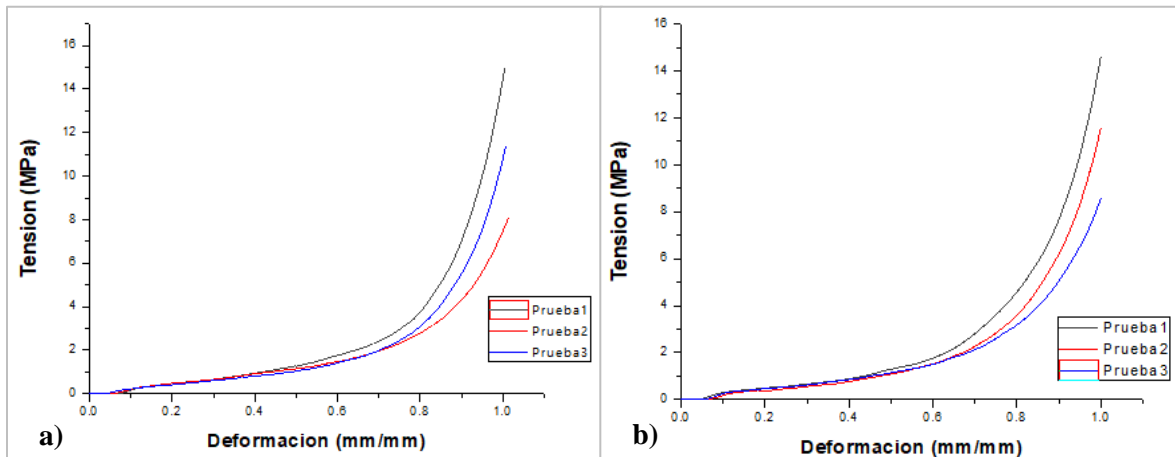


Figura 3.21- Gráfica tensión-deformación de andamios basados en PLA con morfología de tejido óseo del caso 1 con inestabilidad de tipo Turing, donde $g_{11} = -1.8$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 2.6$ y $\lambda_B = 1.0$; **a)** andamios en su posición original; **b)** andamios rotados 90° a la derecha respecto a su posición original.

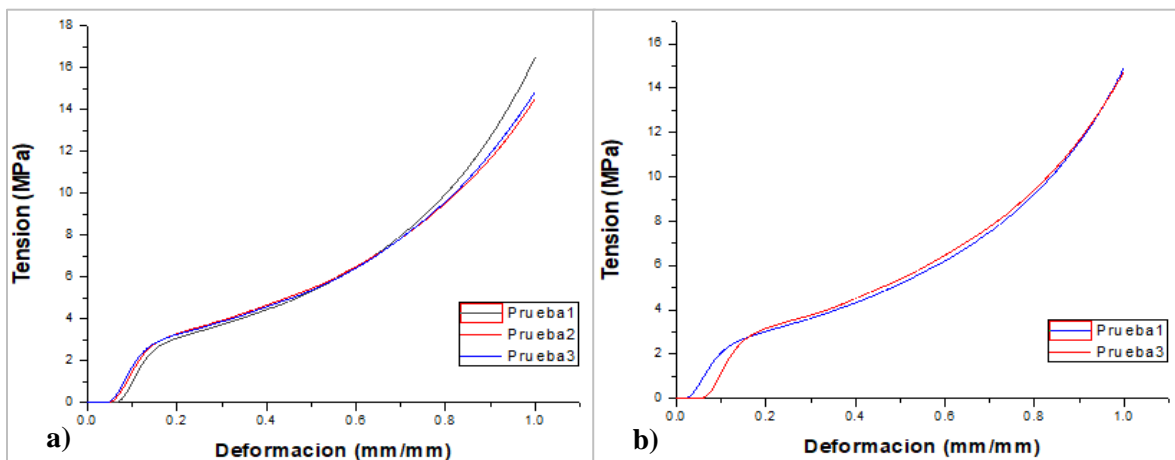


Figura 3.22- Gráfica tensión-deformación de andamios basados en PLA con morfología de tejido óseo del caso 2 con inestabilidad de tipo Turing, $g_{11} = -1.0$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 1.9$ y $\lambda_B = 1.0$; **a)** andamios en su posición original; **b)** andamios rotados 90° a la derecha respecto a su posición original.

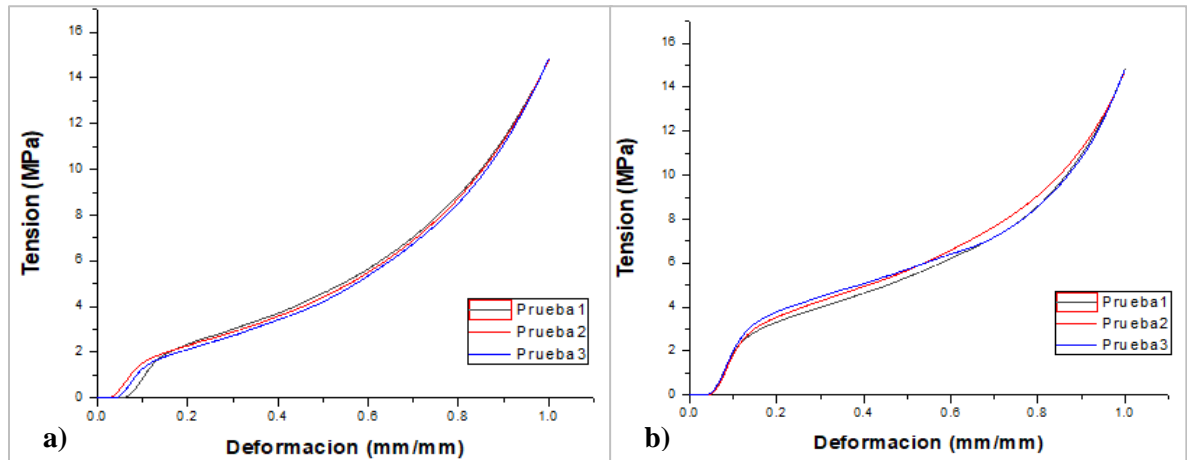


Figura 3.23- Gráfica tensión-deformación de andamios basados en PLA con morfología de tejido óseo del caso 4 con inestabilidad de tipo Turing, $g_{11} = 1.7$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 0.3$ y $\lambda_B = 1.0$; **a)** andamios en su posición original; **b)** andamios rotados 90° a la derecha respecto a su posición original.

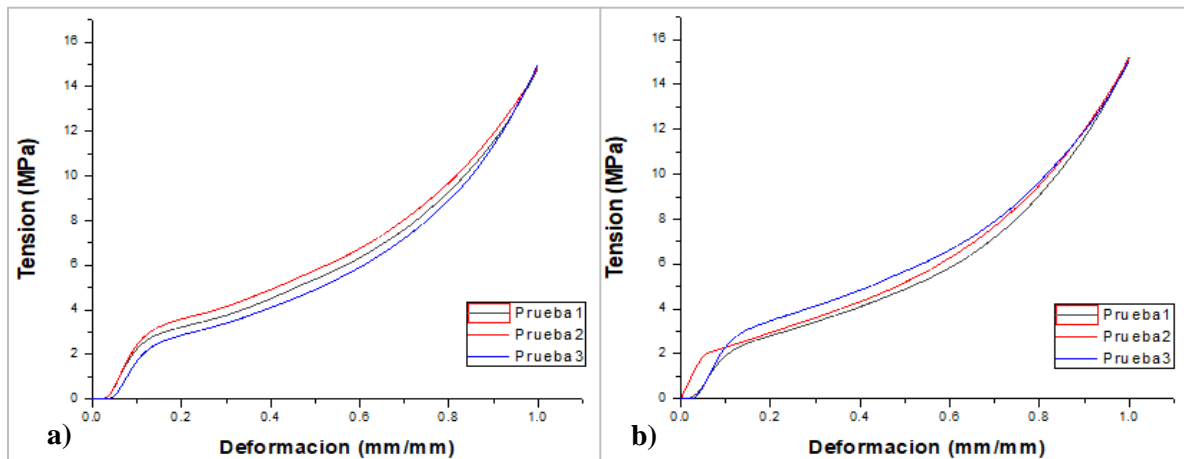


Figura 3.24- Gráfica tensión-deformación de andamios basados en PLA con morfología de tejido óseo del caso 7 con inestabilidad de tipo Hopf, $g_{11} = 0.5$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 1.8$ y $\lambda_B = 1.0$; **a)** andamios en su posición original; **b)** andamios rotados 90° a la derecha respecto a su posición original

Muestra	Límite de compresión (MPa)	Límite de carga (N)	Promedio límite de compresión (MPa)	Promedio límite de carga (N)
Andamio 1.1-O	15.1	9125.31	11.63	9184.97
Andamio 1.2-O	8.3	9067.11		
Andamio 1.3-O	11.5	9362.51		
Andamio 1.1-R	14.5	9145.71	11.66	9254.77
Andamio 1.2-R	11.8	9248.21		
Andamio 1.3-R	8.7	9370.41		
Andamio 2.1-O	16.6	10302.71	15.33	9557.296
Andamio 2.2-O	14.3	9081.51		
Andamio 2.3-O	15.1	9287.61		
Andamio 2.1-R	15.2	9328.31	12.66	7839.94
Andamio 2.2-R	7.98	4966.0		
Andamio 2.3-R	14.8	9225.51		
Andamio 3.1-O	14.9	9251.41	14.83	9258.01
Andamio 3.2-O	14.8	9251.81		
Andamio 3.3-O	14.8	9270.81		
Andamio 3.1-R	15.0	9279.11	14.93	9253.54
Andamio 3.2-R	14.9	9215.11		
Andamio 3.3-R	14.9	9266.41		
Andamio 4.1-O	14.76	9268.01	15.05	9312.61
Andamio 4.2-O	15.0	9292.81		
Andamio 4.3-O	15.4	9377.01		
Andamio 4.1-R	15.7	9535.71	15.4	9482.54
Andamio 4.2-R	15.5	9503.91		
Andamio 4.-3-R	15.0	9408.01		

Tabla 3.1.- Resultados de las pruebas de resistencia a la compresión de andamios basados en PLA.

Las propiedades estructurales del hueso trabecular se determinan habitualmente mediante ensayos de compresión, tracción o flexión. Con los resultados obtenidos en estos distintos ensayos se ha observado que el hueso trabecular, de la misma manera que el cortical, presenta una mayor resistencia ante la carga de compresión que ante cualquier otro tipo [43].

La resistencia en ensayos de compresión tiende a variar entre 1,5 y 9,3 MPa en función de la región del esqueleto.

Considerando los resultados podemos observar que el promedio de la resistencia en los ensayos de compresión de los andamios se encuentra en un intervalo de 11.66 a 15.33 MPa. Tomando como referencia estos resultados se llevó a cabo el cálculo del módulo de Young, cuyos valores se encuentran resumidos en la Tabla 3.2 (ver Apéndice A), de los datos obtenidos se puede observar que el módulo de Young obtenido de las pruebas de resistencia a la compresión se encuentra en un rango desde 4 a 39 MPa. De acuerdo con lo reportado en la literatura, el módulo de Young para un hueso trabecular puede estar entre 10 a 500 MPa, estas relaciones varían según los distintos tipos de hueso trabecular debido a las variaciones en la región anatómica, la edad y las enfermedades que alteran la arquitectura trabecular.

Muestra	Módulo de Young (MPa)	Muestra	Módulo de Young (MPa)
Andamio 1.1-O	5.8569	Andamio 3.1-O	36.1476
Andamio 1.2-O	5.2413	Andamio 3.2-O	39.9011
Andamio 1.3-O	4.2764	Andamio 3.3-O	32.2069
Andamio 1.1-R	5.2454	Andamio 3.1-R	28.6996
Andamio 1.2-R	5.1723	Andamio 3.2-R	39.1864
Andamio 1.3-R	5.6164	Andamio 3.3-R	36.6226
Andamio 2.1-O	35.5472	Andamio 4.1-O	25.4499
Andamio 2.2-O	32.18004	Andamio 4.2-O	23.4340
Andamio 2.3-O	35.2187	Andamio 4.3-O	23.9159
Andamio 2.1-R	29.1946	Andamio 4.1-R	36.4057
Andamio 2.2-R	----	Andamio 4.2-R	38.0254
Andamio 2.3-R	33.1993	Andamio 4.-3-R	37.9658

Tabla 3.2.- Módulo de Young de andamios basados en PLA.

Estos resultados se encuentran en un rango superior si los comparamos al establecido, sin embargo, este comportamiento puede ser atribuido a las propiedades mecánicas del PLA, lo cual es conveniente debido a que el PLA es un material que tiene propiedades de

biodegradación en el cuerpo humano [36], brindándole mayor soporte durante el proceso de reabsorción y formación de hueso nuevo durante el proceso de remodelación ósea que sucede en el material.

Los materiales termoplásticos o polímeros lineales suelen presentar una dualidad de comportamiento ya que su respuesta de deformación frente a la aplicación de un estado tensional está constituida por dos componentes; una elástica la cual está relacionada con su naturaleza de sólido elástico y una viscosa, ligada a su naturaleza de líquido viscoso. Es por ello por lo que se considera que el comportamiento de estos materiales es de tipo “viscoelástico”, término que engloba ambas componentes en la respuesta del material [44]. Esta dualidad de comportamiento conlleva un cambio importante en el comportamiento mecánico, ya que sus propiedades mecánicas varían con el tiempo.

Los polímeros termoplásticos presentan un comportamiento mecánico que incluye una naturaleza dual: por un lado, se comportan como sólidos elásticos, con una respuesta inmediata que no depende del tiempo. No obstante, debido a su estructura en forma de ovillo, también ofrecen una respuesta de “líquido viscoso” con el paso del tiempo. Así pues, la respuesta global, por ejemplo, la elongación, bajo un determinado estado tensional, en un material polimérico, presenta una componente elástica y una componente viscosa [44].

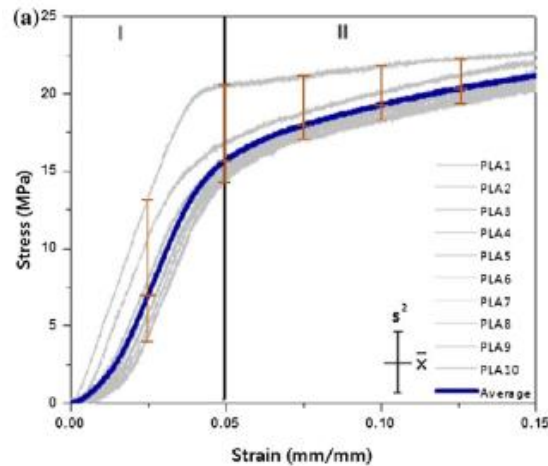


Figura 3.29- Gráfica de prueba de tensión-deformación de las diez repeticiones (líneas grises) para el grupo de muestra en materiales PLA (gráfico promedio en línea azul). Tomado de [25].

Cuando un material plástico se somete a una tensión constante, se produce una elongación inicial inmediata, esto debido a la respuesta de sólido elástico y, además, se produce

una elongación creciente relacionada con la componente de líquido viscoso del material. Cuanto mayor es el valor de la tensión aplicada, mayor es la elongación inicial elástica, y más rápido es el crecimiento de la elongación con el tiempo debido a la componente viscosa, este tipo de comportamiento se logra visualizar en las gráficas resultantes de los ensayos de compresión realizados a los andamios, comportamiento que se puede relacionar con la estructura del andamio obtenida de las soluciones numéricas del modelo matemático más que con el material, pues, realizando una comparación con los datos reportados por Fernández–Cervantes [25] (ver Figura 3.29), se logra observar una evidente mejora en la deformación que soportan los andamios al ser sometidos al ensayo de compresión, demostrando así que, el modelo matemático con una extensión de términos biarmónicos es eficiente en cuanto a la creación de andamios para la regeneración ósea.

Como una aplicación y resultado final, se realizó una comparación de las soluciones numéricas obtenidas mediante el modelo con imágenes de cortes transversales del hueso trabecular humano (aislado de una cabeza femoral), fotografiado por tomografía microcomputarizada de radiación sincrotrón [45]. Estas comparaciones fueron evaluadas mediante los métodos de Transformada de Fourier y Dimensión fractal.

Cuando una imagen contiene estructuras periódicas, como es el caso de los patrones de vegetación que presentan cierto grado de periodicidad, su transformada de Fourier (TF), tiene un aspecto característico representado con Modos de Fourier correspondientes a las frecuencias espaciales de sus estructuras. De esta forma se propone el uso de descriptores geométricos para la TF digital, que están relacionados con los modos de la transformada de Fourier (tomando como centro del espacio coordenado, el modo más notable) y están asociados a la estructura pseudoperiódica elemental del patrón [24]. Los resultados de las comparaciones se muestran en las figuras 3.30 y 3.31. los modos de Fourier fueron obtenidos con el software libre: IMAGE J, versión 1.52a [46].

Adicionalmente, se calculó la dimensión fractal, en donde se usan técnicas de segmentación que consideran los valores, o niveles digitales, contenidos en cada píxel y la relación que tienen con sus vecinos [46], esto para asignar un significado en el mundo real. Esto se consideró, dado que en imágenes con ruido multiplicativo la clasificación basada en los niveles de luminancia resulta ser muy difícil tanto para umbralizar como para detectar

contornos. La relación entre distribuciones aleatorias y la dimensión fractal es muy significativa. La idea subyacente en este análisis es que las distribuciones aleatorias poseen características de autosimilitud que son análogas a la de los objetos fractales. Por dicha razón se utilizan estimadores estadísticos de autosimilitud como el método de cajas para calcular la dimensión fractal [24]. El método de cajas se basa en medir el conjunto a evaluar sobre una grilla de resolución y posición variable. La relación entre la dimensión fractal y la densidad de la vegetación es una observable física que puede ser cuantificada. En este caso, la dimensión fractal utiliza la variación espacial de los niveles de gris como ayuda en la clasificación digital a partir de fotos satelitales y, en forma más reciente, se ha incorporado como pieza fundamental en la extracción de información cuantitativa a partir de imágenes digitales de resolución espacial [46].

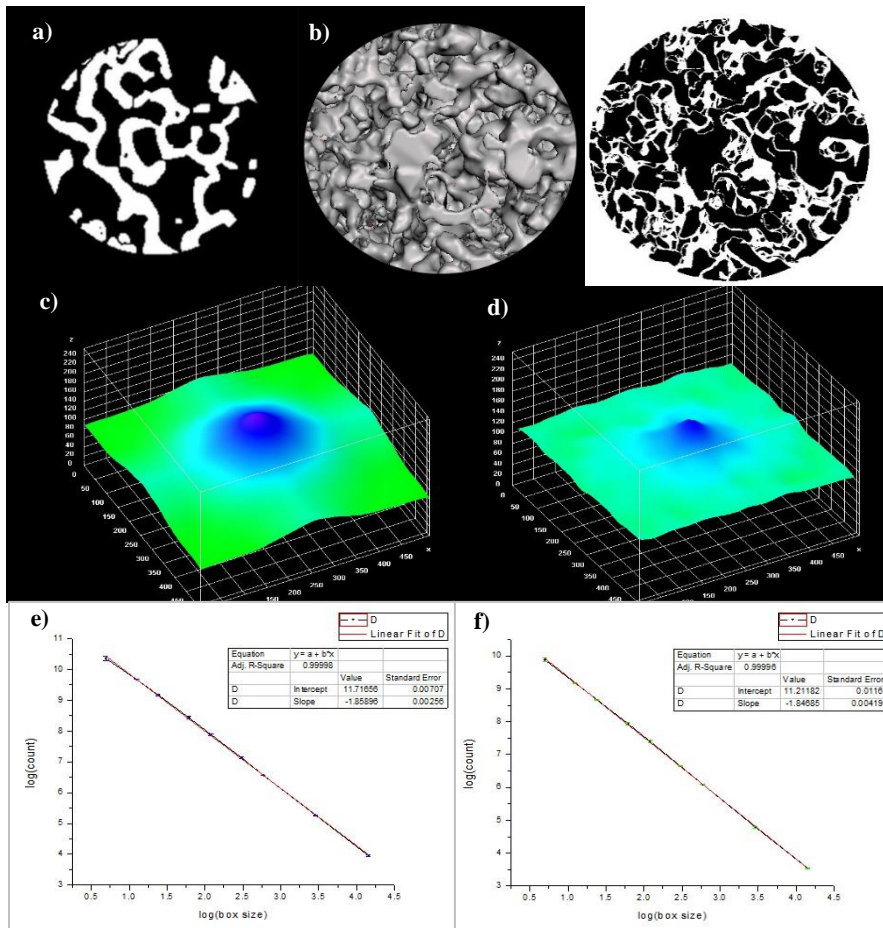


Figura 3.30- a) Corte transversal del hueso trabecular reflejado por tomografía microcomputarizada de radiación de sincrotrón, hueso (blanco) y aire (negro); tomado de [45], b) corte transversal del caso 1 por inestabilidad de Turing, Figura 3.11, c-d) Transformadas de Fourier de a) y b) respectivamente, e-f) Resultado de la dimensión fractal de a) y b) respectivamente, podemos ver que en e) $D=1.85896$ y en f) $D=1.84685$.

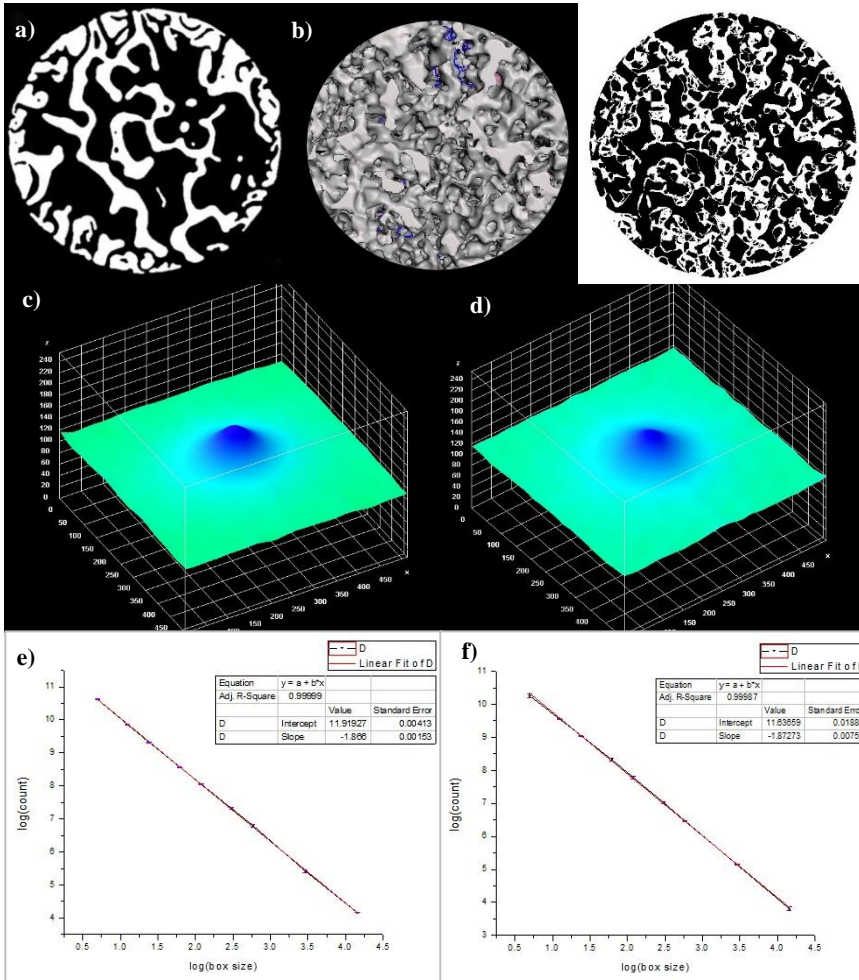


Figura 3.31- a) Corte transversal del hueso trabecular reflejado por tomografía microcomputarizada de radiación de sincrotrón, hueso (blanco) y aire (negro); tomado de [45], b) corte transversal del caso 4 por inestabilidad de Turing, Figura 3.13, c-d) Transformadas de Fourier de a) y b) respectivamente, e-f) Resultado de la dimensión fractal de a) y b) respectivamente, podemos ver que en e) $D=1.866$ y en f) $D=1.87273$.

De las Figuras 3.30 – 3.31 se puede observar que para el caso de las Transformadas de Fourier de los escenarios a) y b) respectivamente, se tienen modos de Fourier principales al centro, los cuales son iguales en ambos casos y por lo tanto nos muestran una verdadera similitud entre los resultados. En los resultados de la dimensión fractal, en el caso de la Figura 3.30 se tiene una diferencia de 0.01211 que equivale al 1.211%, mientras que, para el caso de la Figura 3.31 se observa una diferencia de 0.00673 la cual es equivalente a un 0.673%, de esta manera se puede observar que el error entre los resultados es pequeño, mucho menor al 5%, demostrando así, la similitud entre ellos. Finalmente, mediante esta comparación se logra comprobar el modelo extendido Komarova - Swift-Hohenberg es un modelo descriptivo.

Capítulo 4. Conclusiones

Se presenta un modelo matemático que examina las funciones cooperativas de la regulación autocrina y paracrina en el control de la remodelación ósea. El modelo matemático se basa en la suposición de que los efectores locales producidos por los osteoclastos y los osteoblastos regulan las tasas de formación de estos mismos, encontrando así que, el modelo predice diferentes modos de comportamiento los cuales se asemejan a la dinámica de la remodelación ósea de tejido trabecular, sano además de ser capaz de reproducir ciertas patologías como lo es la osteoporosis, la osteogénesis imperfecta o el cáncer óseo.

El sistema es más sensible a la regulación autocrina de los osteoclastos, lo que refleja el hecho de que los osteoclastos reabsorben el hueso como pequeños equipos de células muy activas, que se reclutan rápidamente y luego se eliminan. Contrario a eso, los osteoblastos son mucho menos activos y los cambios en el número de osteoblastos se producen con mayor lentitud; en consecuencia, se necesitan muchos más osteoblastos en un mismo lugar de remodelación ósea.

En este trabajo se observó que, la modelación de los procesos simultáneos que regulan los osteoclastos, los osteoblastos y sus interacciones da lugar a un comportamiento altamente complejo y no lineal. Además, el modelo indica que las propiedades del sistema pueden dar lugar a modos complejos de remodelación ósea observados in vivo.

Del procesamiento de los andamios se comprobó que la técnica de proceso de diseño matemático y fabricación asistida por impresión 3D (MDP-3DPAM) permite la reproducción exitosa de piezas con morfología de tejido óseo. Los andamios obtenidos son comparados con el tejido óseo trabecular humano sano, en donde en ambos casos existen trabéculas interconectadas. Los resultados de las propiedades mecánicas mostraron una similitud con respecto a las propiedades mecánicas del hueso trabecular humano, así mismo, se observa que cuando los andamios están sometidos a una deformación constante con el paso del tiempo, estos dan lugar a un fenómeno ligado a viscoelasticidad.

Tras una exhaustiva comparación con los datos reportados por Fernández–Cervantes [25], se observó una mejora en la deformación de los andamios después de someterlos al

ensayo de compresión, es de importancia resaltar que el material utilizado en ambos casos fue el mismo (ácido poliláctico), por lo que, el fenómeno ligado a la viscoelasticidad que se presenta en este trabajo es asociado a la estructura del andamio obtenida de las soluciones numéricas del modelo extendido Komarova – Swift-Hohenberg.

Apéndice A.

Gráficas que muestran el resultado del modulo de Young para cada andamio, resultantes tras realizar un ajuste lineal a las gráficas de tensión-deformación reportadas en la sección 3.3.

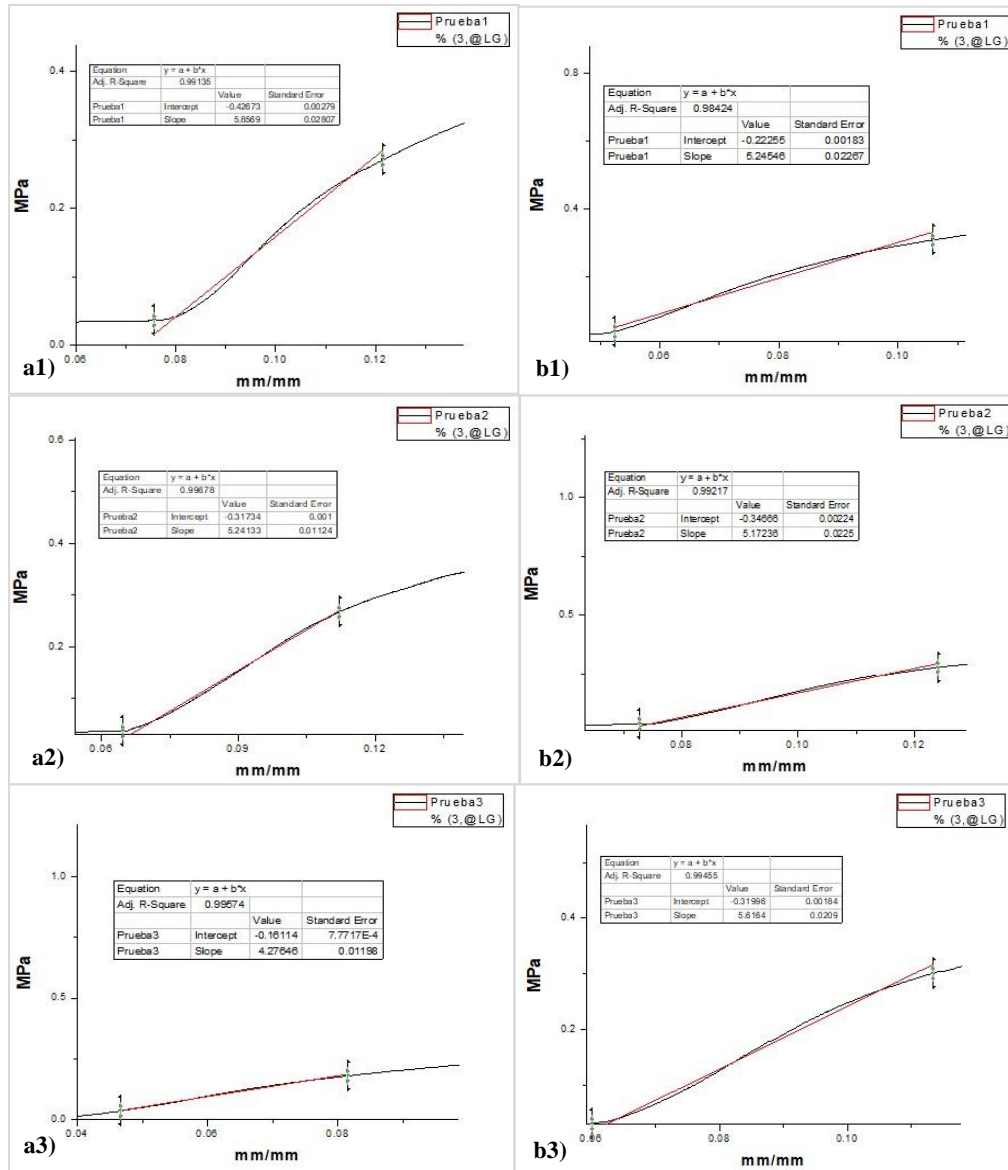


Figura 3.25-. Módulo de Young de andamios basados en PLA con morfología de tejido óseo del caso 1 con inestabilidad de tipo Turing, donde $g_{11} = -1.8$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 2.6$ y $\lambda_B = 1.0$; **a1-a3)** andamios en su posición original; **b1-b3)** andamios rotados 90° a la derecha respecto a su posición original

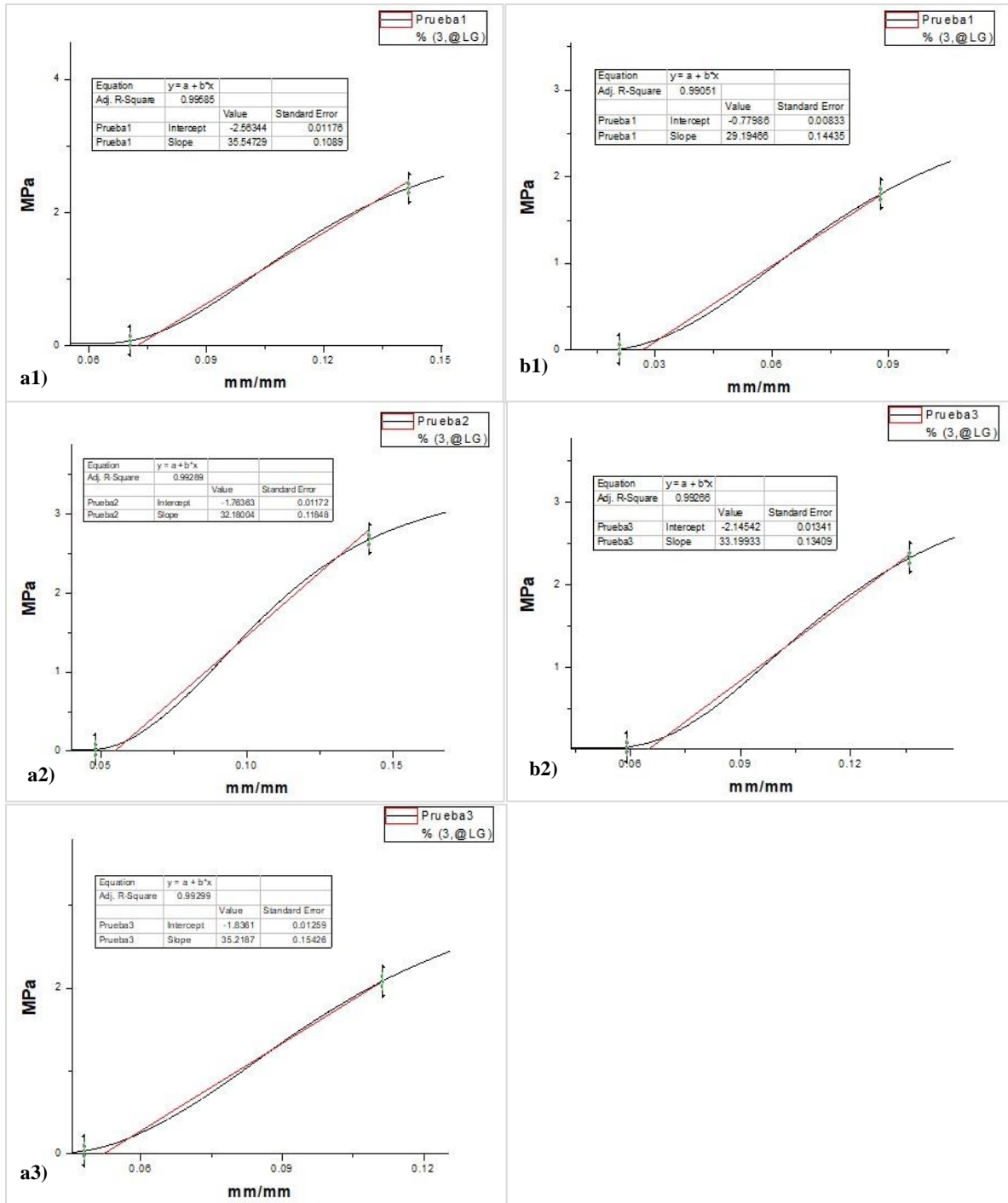


Figura 3.26.- Módulo de Young de andamios basados en PLA con morfología de tejido óseo del caso 2 con inestabilidad de tipo Turing, $g_{11} = -1.0$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 1.9$ y $\lambda_B = 1.0$; **a1-a3)** andamios en su posición original; **b1-b2)** andamios rotados 90° a la derecha respecto a su posición original.

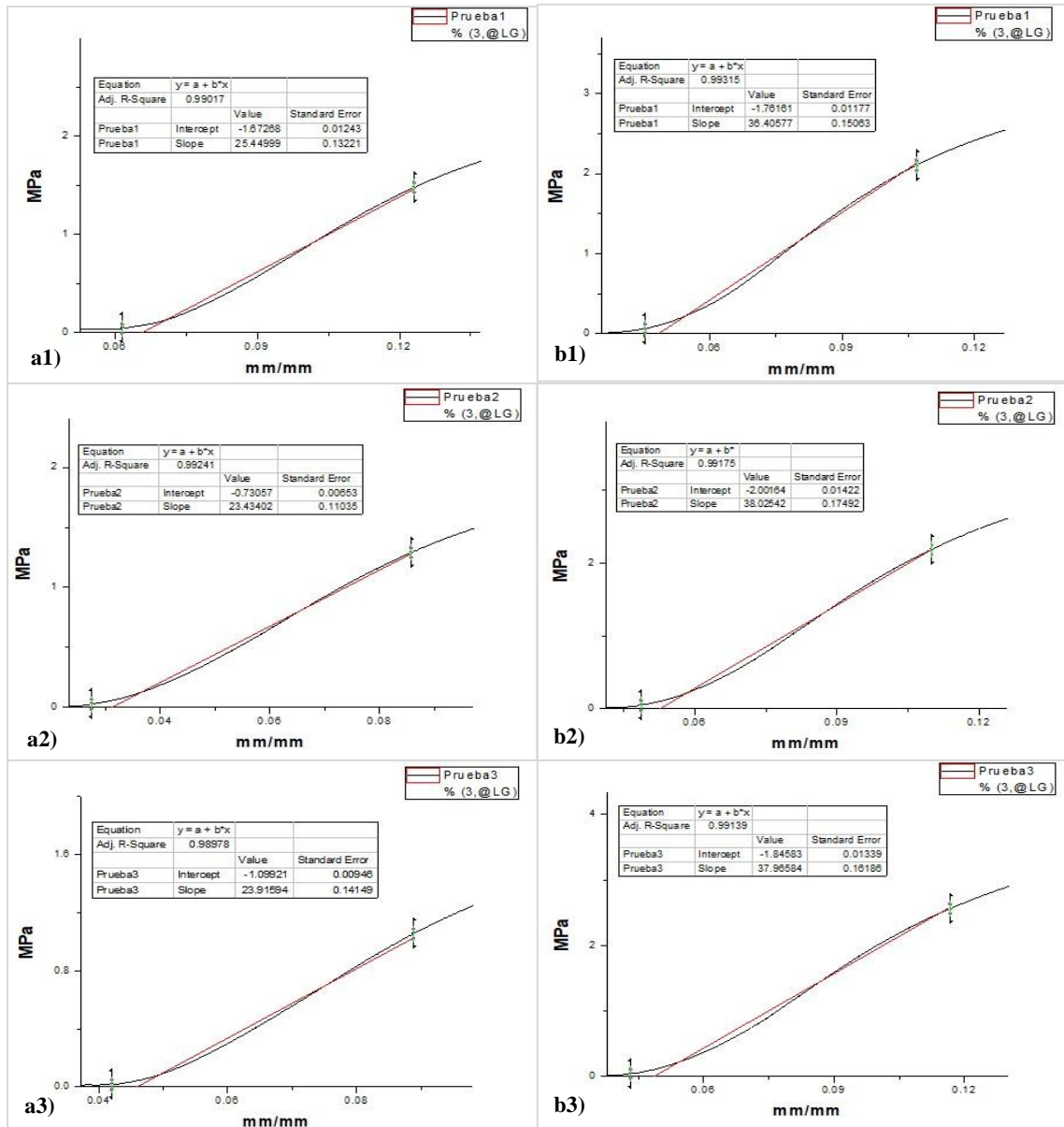


Figura 3.27.- Módulo de Young de andamios basados en PLA con morfología de tejido óseo del caso 4 con inestabilidad de tipo Turing, $g_{11} = 1.7$, $\frac{A_C}{\lambda_B} = 0.3$ y $\lambda_B = 1.0$; **a1-a3)** andamios en su posición original; **b1-b3)** andamios rotados 90° a la derecha respecto a su posición original.

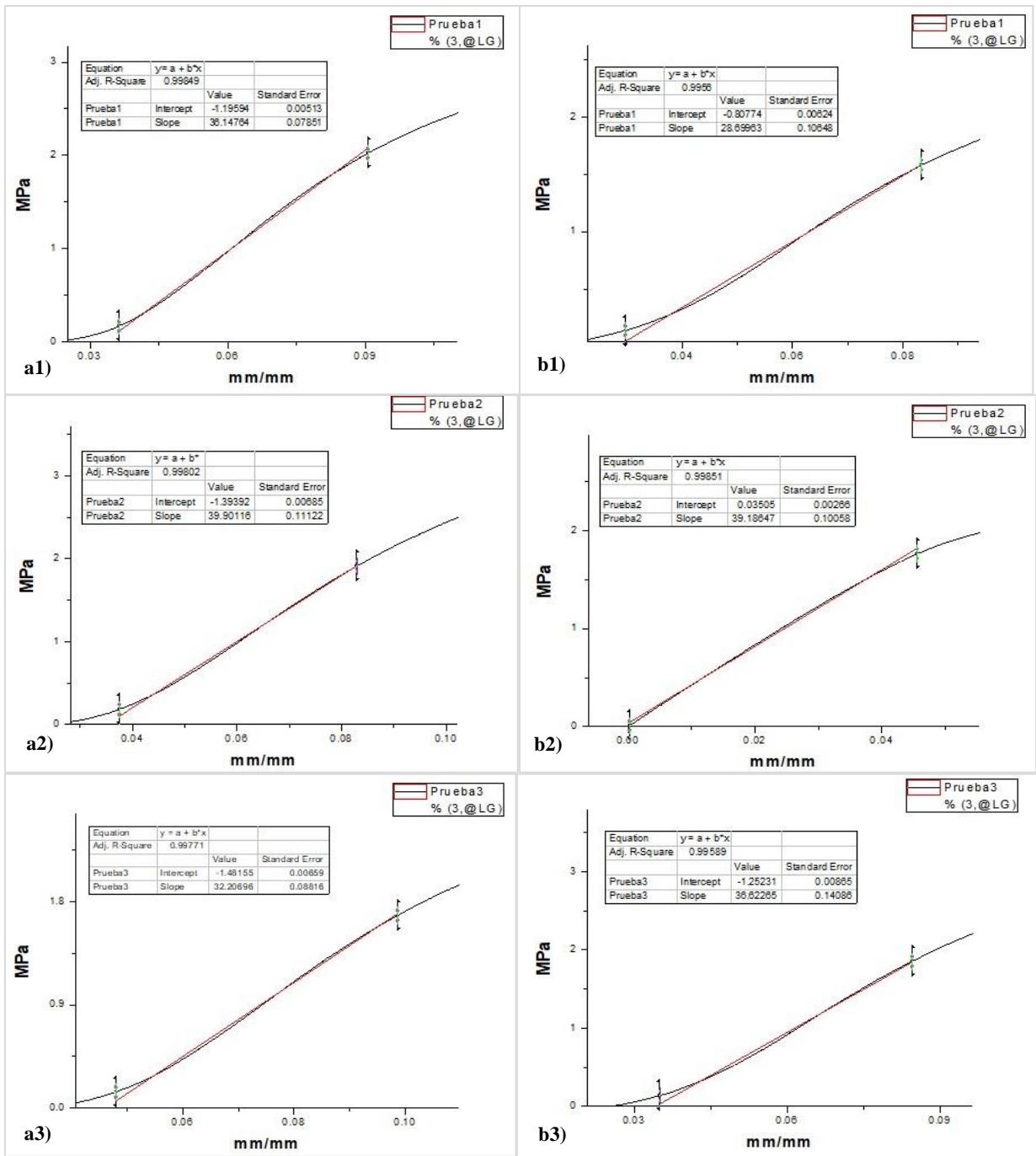


Figura 3.28- Módulo de Young de andamios basados en PLA con morfología de tejido óseo del caso 7 con inestabilidad de tipo Hopf, $g_{11} = 0.5$, $\frac{\lambda_C}{\lambda_B} = 1.8$ y $\lambda_B = 1.0$; **a1-a3)** andamios en su posición original; **b1-b3)** andamios rotados 90° a la derecha respecto a su posición original.

Bibliografía

- [1] Morrison, J. I. Editing our way to regeneration. *Cell Tissue Res.*, 7356(3): 533-537, 2014
- [2] Rosa, V. What and where are the stem cells for Dentistry? *Singapore Dent J.*, 34(1): 13-18, 2013
- [3] Joon Park, R.S. Lakes. (2007). *Biomaterials, An introduction*. Estados Unidos: Springer.
- [4] Artico, M., Ferrante, L., Pastore, F. S., Ramundo, E. O., Cantarelli, D., Scopelliti, D. & Iannetti, G. (2003). Bone autografting of the calvaria and craniofacial skeleton: historical background, surgical results in a series of 15 patients, and review of the literature. *Surgical Neurology*, 60(1), 71–9.
- [5] Ueda, M. (2011). *Applied Tissue Engineering*. (D. Minoru, Ed.). InTech. <http://doi.org/10.5772/2630>
- [6] Chen, Q., Zhu, C. & Thouas, G. A. (2012). Progress and challenges in biomaterials used for bone tissue engineering: bioactive glasses and elastomeric composites. *Progress in Biomaterials*, 1(1), 2. <http://doi.org/10.1186/2194-0517-1-2>
- [7] Vincent Lemaire, Frank L.Tobin, Larry D. Greller, Carolyn R. Cho, Larry J. Suva. Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology*, v. 229, p. 293 – 309, 2004.
- [8] Adam Moroz, Martin C. Crane, Geoff Smith, Davis Ian Wimpenny. Phenomenological modelo f bone remodeling cycle containing osteocyte regulation loop. *ByoSystems*, v. 84, p. 183 – 190, 2006.
- [9] Martin H. Kroll. Parathyroid Hormone Temporal Effects on Bone Formation and Resorption. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 62, p. 163 – 187, 2000.
- [10] Koichi Matsuo, Naoko Irie. Osteoclast – osteoblast communication. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 473, p. 201 – 209, 2008.
- [11] Svetlana V. Komarova, Robert J. Smith, S. Jeffrey Dixon, Stephen M. Sims, Lindi M. Wahl. Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone* v. 33, p. 206 – 215, 2003.

- [12] Bruce P Ayati, Claire M Edwards, Glenn F Webb, John P Wikswo. A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease. *Biology Direct*, v. 5, n. 28, 2010.
- [13] Peter Pivonka, Jan Zimak, David W. Smith, Bruce S. Gardiner, Colin R. Dunstan, Natalie A. Sims, T. John Martin, Gregory R. Mundy. Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study. *Bone* v. 43, p. 249 – 263, 2008.
- [14] Murray, J. D. *Mathematical biology: I. An introduction*. Vol. 17. Springer Science & Business Media, 2007. ISBN: 978-0-387-22437-4.
- [15] D. Eberly. (2011). *Tissue Engineering for tissue and organ regeneration*. Croacia: InTech.
- [16] Song Li, Nicolas L'H., Jennifer E. (2011). *Stem cell and tissue engineering*. Reino Unido: World Scientific.
- [17] Bilezikian J. P., Raisz L.G., Rodan G. A. *Principles of Bone Biology*. Segunda edición. Academic Press, 1996.
- [18] Doblaré M., García J. M., Gómez M. J. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics*, v. 71, pg. 1809-1840, 2004. doi:10.1016/j.engfracmech.2003.08.003
- [19] E. F. Eriksen, D. W. Axelrod and F. Melsen. (1993). Bone histology and bone histomorphometry. En *Bone Histomorphometry*, ISBN 10 0781701228. Estados Unidos: Raven Press.
- [20] Martin TJ. Paracrine regulation of osteoclast formation and activity: milestones in discovery. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, v. 4, p. 243–53, 2004.
- [21] G. David Roodman. Role of Cytokines in the Regulation of Bone Resorption. *Calcified Tissue*, v. 53, p. 594 – 598, 1993.
- [22] Peter Pivonka, Jan Zimak, David W. Smith, Bruce S. Gardiner, Colin R. Dunstan, Natalie A. Sims, T. John Martin, Gregory R. Mundy. Theoretical investigation of the rol of the RANK – RANKL – OPG system in bone remodeling. *Journal of Theoretical Biology*, v. 262, p. 306 – 316, 2010.

- [23] Libardo A. González, Juan C. Vanegas, Diego A. Garzón. Formación de patrones en sistemas de reacción-difusión en dominios crecientes. *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería*, v. 25, 2, pg. 145-161, 2009.
- [24] Franco-Reyes, R. Modelación de patrones de vegetación mediante el modelo de Hardenberg – Lefever. Tesis para obtener el grado de Licenciatura en Física Aplicada. Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- [25] I. Fernández-Cervantes, M. A. Morales, R. Agustín-Serrano, M. Cardenas-García, P. V. Pérez-Luna, B. L. Arroyo-Reyes, et al. Polylactic acid/sodium alginate/hydroxyapatite composite scaffolds with trabecular tissue morphology designed by a bone remodeling model using 3D printing. *Journal of Materials Science*, v. 54, n. 13, 2019.
- [26] A.M. Turing, “The chemical basis of morphogenesis”, *Philos. Trans. Roy. Soc.*, Vol. 237, pp. 37-72, (1952).
- [27] Z. Wang, S. Li y S. Ruan. “Travelling wave fronts in reaction-diffusion systems with spatio-temporal delays”, *J. Differential Equations*, Vol. 222, pp. 185-232, (2006).
- [28] Ling Wang, Hongyong Zhao, Hopf bifurcation and Turing instability of 2-D Lengyel-Epstein system with reaction-diffusion terms, Elsevier, (2013) DOI: 10.1016/j.amc.2013.03.071.
- [29] UN DESA. (2019). World Population Prospects 2019. In Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects 2019. (Issue 141). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12283219>
- [30] Barberán M., M., Campusano M., C., Trincado M., P., Oviedo G., S., Brantes G., S., Sapunar Z., J., Canessa, J., Cid, P., Escobar, F., Eugenin, D., Florenzano, P., Gajardo, H., González, G., Illanes, F., Jiménez, B., Martínez, C., Miranda, E., Rivera, S., Salman, P., ... Velasco, S. (2018). Guidelines of the Chilean Endocrinology Society for the correct clinical use of bone densitometry. *Revista Médica de Chile*, 146(12), 1471–1480. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018001201471>
- [31] Turnbull, G., Clarke, J., Picard, F., Riches, P., Jia, L., Han, F., Li, B., & Shu, W. (2018). 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. In *Bioactive Materials* (Vol. 3, Issue 3, pp. 278–314). KeAi Communications Co. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.10.001>

- [32] Qu, H., Fu, H., Han, Z., & Sun, Y. (2019). Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: A review. In *RSC Advances* (Vol. 9, Issue 45, pp. 26252–26262). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c9ra05214c>
- [33] E. Vatansever; D. Arslan and M. Nofar. “Polylactide cellulose-based nanocomposites”, *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 137, pp. 912–938, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.205>
- [34] P. Saini; M. Arora and M. Kumar. “Poly (lactic acid) blends in biomedical applications”, *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 107, pp. 47–59, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.014>
- [35] I.R. Campozano Mendoza y M.A. Riera. Ácido poliláctico: una revisión de los métodos de producción y sus aplicaciones. *Publicaciones en Ciencias y Tecnología*. Vol.16, No 1, enero-junio (2022) 42-53. ISSN: 1856-8890. EISSN: 2477-9660. CC BY-NC-SA.
- [36] M. S. Singhvi; S. S. Zinjarde, and D. V. Gokhale. “Polylactic acid: Synthesis and biomedical applications”, *Journal of Applied Microbiology*, vol. 127, n.º 6, pp. 1612–1626. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.14290>
- [37] Y. Bozkurt and E. Karayel. “3D printing technology; methods, biomedical applications, future opportunities and trends”, *Journal of Materials Research and Technology*, vol. 14, pp. 1430–1450, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.07.050>
- [38] Marco A. Morales, Sinuhé Ruiz-Salgado, Ricardo Agustín-Serrano, Benito Zenteno-Mateo, José I. Rodríguez-Mora. Design and mathematical modeling of polymeric phases to obtains controlled microporosity by materials by 3D printing. *Advanced Material Letters*, v. 12, n. 11, 2021.
- [39] Walderich, B., Singh, A. P., Mahalwar, P. and Nüsslein-Volhard, C. Homotypic cell competition regulates proliferation and tiling of zebrafish pigment cells during colour pattern formation. *Nature Communication*, 1038/11462, 2016. DOI: 10.1038/ncomms11462.
- [40] Mahalwar P., Singh A.P., Fadeev A., Nüsslein-Volhard C, Irion U. Heterotypic interactions regulate cell shape and density during color pattern formation in zebrafish. *Biology Open*, v. 5, pg. 1680-1690, 2016. DOI: 10.1242/bio.022251.
- [41] M. C. Cross, P. C. Hohenberg, Pattern formation outside of equilibrium, *Rev. Mod. Phys.* 65, (1993), pp. 851-1112.

- [42] F. Martínez-Agustín, S. Ruiz-Salgado, B. Zenteno-Mateo, E. Rubio, M.A. Morales. 3D pattern formation from coupled Cahn-Hilliard and Swift-Hohenberg equations: Morphological phases transitions of polymers, bock and diblock copolymers. *Computational Materials Science*, v. 210, Julio 2022, 111431. DOI: 10.1016/j.commatsci.2022.111431.
- [43] Guede, D.; González, P. y Caeiro, J.R. Biomecánica y hueso (I): Conceptos básicos y ensayos mecánicos clásicos. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, vol.5, n.1, pp.43-50, 2003. ISSN 2173-2345. <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2013000100008>.
- [44] Balart-Gimeno, R., Quiles-Carrillo, L. et. al. Viscoelasticidad. Comportamiento mecánico de materiales plásticos a largo plazo. Departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales (DIMM).
- [45] Wu D., Spanou A., Diez-Escudero A., Persson C. 3D-printed PLA/HA composite structures as synthetic trabecular bone: A feasibility study using fused deposition modeling. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, vol. 103, 103608, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.103608>.
- [46] Ferreira, T., Rasband, W. *Image J User Guide*. IJ1.46r. Octubre 2012.
- [47] Langtangen, Hans Petter, and Hans Petter Langtangen. *A primer on scientific programming with Python*. Vol. 6. Berlin/Heidelberg: Springer, 2011.
- [48] James F. Shackelford. *Introducción a la ciencia de materiales para ingenieros*. Sexta Edición, PEARSON Prentice Hall, 2005. ISBN: 978-84-205-4415-9.
- [49] William F. Smith, Javad Hashemi. *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de materiales*. Cuarta Edición, McGraw-Hill, 2004. ISBN: 970-10-5638-8.
- [50] William D. Callister, Jr., David G. Rethwisch. *Materials science and engineering and introduction*. Octava edición, John Wiley & Sons, Inc., 2009. ISBN: 978-0470-41997-7.
- [51] Donald R. Askeland, Wendelin J. Wright. *The Science and Engineering of Materials*. Séptima edición, CENGAGE Learning, 2014. ISBN: 978-1-306-07676-1.