

MODELO NUMÉRICO DE REMODELACIÓN ÓSEA APLICADO A FÉMUR HUMANO PARA MOSTRAR LA IMPORTANCIA DEL DISEÑO GEOMÉTRICO DE UNA PRÓTESIS DE CADERA

NUMERICAL MODEL OF BONE REMODELING APPLIED TO THE HUMAN FEMUR TO DEMONSTRATE THE IMPORTANCE OF HIP PROSTHESIS GEOMETRIC DESIGN

Feliciano Franco^{a,b}, Diego M. Campana^{a,b} y Marcelo E. Berli^b

^a*Instituto de Investigación en Bioingeniería y Bioinformática, Ruta Pcial. N° 11 Km 10,5, 3100 Oro Verde, Argentina, <https://ibb.conicet.gov.ar/>*

^b*Grupo de Biomecánica Computacional, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta Pcial. N° 11 Km 10,5, 3100 Oro Verde, Argentina, <https://ingenieria.uner.edu.ar/>*

Palabras clave: remodelación ósea, implante de cadera, elementos finitos, stress shielding

Resumen. Los modelos numéricos para predecir el efecto mecánico de las prótesis de cadera en el hueso humano suelen considerar a este último como un material estático, sin cambios ante la presencia del implante. Esto limita su capacidad predictiva a largo plazo a nivel del tejido, generando dudas sobre el éxito mecánico del diseño de la prótesis. Para un análisis integral del implante y su efecto en el hueso receptor, se necesita un modelo que refleje la adaptación biológica del tejido mediante la remodelación ósea. Aunque algunos estudios han implementado modelos de remodelación, no abordan un análisis tridimensional que incluya una interacción implante-hueso con condiciones de contorno de contacto y un modelo capaz de predecir densidades óseas fisiológicamente posibles. Este trabajo presenta un modelo de remodelación ósea del fémur humano, aplicado al análisis de prótesis de cadera implantadas, con un modelo de contacto entre hueso e implante. Los resultados subrayan la importancia del diseño geométrico del implante en la evolución a largo plazo de la masa ósea.

Keywords: bone remodeling, hip implant, finite element, stress shielding

Abstract. Numerical models predicting the mechanical effect of hip prostheses on human bone often consider the bone as a static material, unchanging in the presence of the implant. This limits their long-term predictive capacity at the tissue level, raising doubts about the mechanical success of the prosthesis design. For a comprehensive analysis of the implant and its effect on the recipient bone, a model is needed that reflects the biological adaptation of the tissue through bone remodeling. While some studies have implemented remodeling models, they do not address a three-dimensional analysis that includes implant-bone interaction with contact boundary conditions and a model capable of predicting physiologically possible internal bone densities. This work presents a bone remodeling model of the human femur, applied to the analysis of implanted hip prostheses, with a contact model between bone and implant. The results highlight the importance of the geometric design of the implant on the long-term evolution of bone mass.

1. INTRODUCCIÓN

La remodelación ósea es un proceso metabólico que se produce dentro del hueso y es llevado a cabo por las Unidades Básicas Multicelulares (UBMs). Estas están compuestas de osteoblastos, osteoclastos y demás células de sus linajes. Mediante la remodelación ósea se produce la optimización de la arquitectura interna del hueso para soportar eficientemente las cargas mecánicas habituales, de acuerdo con la hipótesis del mecanostato (Frost, 1987). En condiciones saludables, la remodelación alcanza un equilibrio donde la microarquitectura ósea se adapta a las cargas diarias minimizando el gasto metabólico. Sin embargo, las alteraciones hormonales, la menopausia y el envejecimiento llevan a un desequilibrio en la formación y resorción ósea que puede conducir a una pérdida de la densidad ósea produciendo osteoporosis (Davis et al., 2015). Esto resulta en un debilitamiento estructural del hueso y puede resultar en fracturas que comprometan la movilidad y la independencia del paciente. En particular, cuando se producen fracturas involucrando a la articulación de la cadera se pueden derivar complicaciones graves, como la osteonecrosis de la cabeza femoral o la artritis postraumática (Moya-Angeler, 2015; Davis y Rudloff, 2019). En estos casos la cirugía de reemplazo de cadera se convierte en una opción recomendada, especialmente cuando el dolor y la pérdida funcional son severos (Ferguson et al., 2018).

La cirugía de reemplazo de cadera, ya sea parcial o total, introduce un implante que altera la distribución de tensiones en el fémur, afectando los patrones de remodelación ósea acorde a la hipótesis del mecanostato. Un fenómeno importante asociado a esta cirugía es el *stress shielding*, que ocurre cuando el implante, debido a su mayor rigidez en comparación con el hueso, reduce el estímulo mecánico en áreas adyacentes, provocando resorción ósea y un potencial aflojamiento de la prótesis (Savio y Bagno, 2022). En este sentido, diversos estudios han abordado estos efectos mediante simulaciones, contribuyendo a la comprensión del *stress shielding* y su impacto en la remodelación ósea. Entre estos modelos se encuentran los más sencillos basados en una descripción fenomenológica de la remodelación ósea, como Weinans et al. (1993), y modelos mecano-bioquímicos más complejos, como Avval et al. (2014). En este trabajo, persiguiendo el objetivo de estimar los cambios de densidad ósea tras una cirugía de cadera, se parte de un modelo que se basa en el comportamiento de las UBMs. Este modelo ha demostrado dar buenos resultados (Berli et al., 2017, 2022; Franco et al., 2023) y en este trabajo se lo adapta para su utilización en simulaciones de huesos con implantes.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Composición del tejido y dinámica de remodelación

El modelo propuesto se basa en el utilizado en trabajos previos Berli et al. (2017, 2022); Franco et al. (2023). En estos trabajos se describe en detalle los diferentes aspectos del modelo por lo que en esta sección solo se mencionan los conceptos más relevantes.

El modelo considera al hueso como un medio continuo donde las fracciones volumétricas de los componentes mineral, orgánico y acuoso del tejido óseo se expresan como variables promediadas en cada punto material. Es decir, se tienen las cantidades $v_b(\mathbf{x}, t)$, $v_m(\mathbf{x}, t)$, $v_o(\mathbf{x}, t)$ y $v_w(\mathbf{x}, t)$, que representan la fracción de volumen óseo por unidad de volumen de hueso y las fracciones de volumen mineral, orgánico y acuoso por unidad de volumen de tejido óseo, respectivamente. Se asume que el contenido orgánico se mantiene constante en el tiempo y su valor se estima en $v_o = 0,429$ (Martínez-Reina et al., 2008). Como v_w se obtiene como resultado de las otras dos fracciones, tan solo con las variables v_b y v_m el modelo describe la composición del tejido. El módulo elástico se puede estimar a partir de la fracción de volumen y el contenido

mineral. Esta relación para un modelo isotrópico se explora en el trabajo de [Hernandez et al. \(2001\)](#):

$$E = 84370v_b^{2,58}\alpha^{2,74} \text{ MPa} \quad (1)$$

donde α es la fracción de cenizas del tejido y puede computarse a partir de v_m .

La tasa de cambio de v_b está dada por la diferencia entre la formación y resorción ósea:

$$\dot{v}_b(t) = \dot{v}_f(t) - \dot{v}_r(t) \quad (2)$$

Estas tasas corresponden a los cambios de volumen óseo debido a la acción de las UBMs y están dadas por las siguientes ecuaciones:

$$\dot{v}_f(t) = \frac{1}{T_F} \int_{t-T_R-T_I-T_F}^{t-T_R-T_I} N_{\text{BMU}}(\tau) A_{\text{BMU}} f_{\text{bb}}(\tau) v_{\text{BMU}} d\tau \quad (3)$$

$$\dot{v}_r(t) = \frac{1}{T_R} \int_{t-T_R}^t N_{\text{BMU}}(\tau) A_{\text{BMU}} v_{\text{BMU}} d\tau \quad (4)$$

Donde T_R , T_I y T_F representan la duración de las fases de resorción, inversión y formación por las que atraviesan las UBMs, respectivamente. A_{BMU} es el área de la sección transversal de remodelación, v_{BMU} representa la velocidad de avance de las UBMs, f_{bb} indica el balance óseo focal, y N_{BMU} representa el número de UBMs activas por unidad de volumen.

La cantidad de UBMs activas depende de la frecuencia de activación de UBMs f_{or} . Esta última se encuentra moderada por la estimulación mecánica y, frente al desuso, alcanza su máximo valor determinado por factores genéticos y hormonales. Esto puede expresarse como:

$$f_{\text{or}} = f_{\text{bio}} \left(1 - \frac{\zeta}{\zeta + \zeta_{\text{ref}}} \right) \quad (5)$$

Donde f_{bio} es la frecuencia de activación máxima y ζ es el nivel de estímulo mecánico. Este último representa la historia de deformación a lo largo del día ([Mikić y Carter, 1995](#)). En condiciones normales el hueso está habituado a un nivel de estímulo de deformación de equilibrio. Este aparece en la Ec. (5) como ζ_{ref} .

Al examinar Ec. (3) y Ec. (4) se puede observar que la diferencia de la Ec. (2) es directamente proporcional a f_{bb} . Esta variable representa el nivel de actividad relativo entre osteoblastos y osteoclastos en una UBM en particular. En base a la hipótesis del mecanostato se asume que es una función de la diferencia entre los niveles de estímulo mecánico diario ζ y estímulo mecánico de equilibrio ζ_{ref} .

2.2. Modelo biomecánico

La región de interés se limitó a la mitad proximal del fémur, como se observa en la Fig. 1. Las cargas aplicadas corresponden a la marcha normal y marcha subiendo escalera. Para la estimación del nivel de estímulo de deformación ζ se tomaron los instantes de la máxima fuerza de contacto para la primera y de máximo momento de torsión para la segunda. Solo se tuvieron en cuenta los músculos más relevantes. Se consideraron 5000 pasos por día en marcha normal y 500 pasos por día en marcha subiendo escalera. Los valores de las fuerzas implicadas junto con sus puntos de aplicación se tomaron del trabajo de [Bergmann et al. \(2001\)](#). Estas cargas se aplicaron de forma estática considerando un peso corporal de 850 N. La magnitud de las fuerzas aplicadas y sus puntos de contacto se encuentran detalladas en el trabajo [Franco et al. \(2023\)](#).

El hueso se considera como un material elástico lineal y localmente isótropo con coeficiente de Poisson $\nu = 0,3$ (Martínez-Reina et al., 2016) y módulo de elasticidad E dado por la Ec. (1). El campo de desplazamiento se resuelve mediante el método de elementos finitos. Las variables materiales se actualizan iterativamente donde cada iteración representa un día de actividad.

Para evaluar la interacción implante-fémur se realizó una modificación sobre la geometría del hueso para luego implantar la prótesis. Para esto se eliminó la cabeza femoral mediante un corte a lo largo de un plano oblicuo en la base del cuello femoral. Luego, el implante se colocó como se observa en las Fig. 1a y 1b.

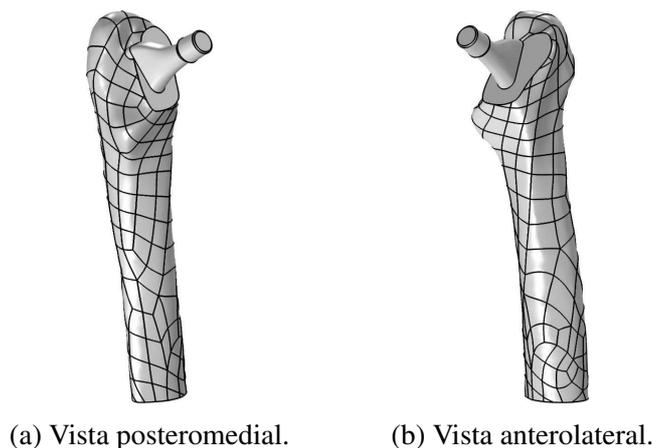


Figura 1: Geometría del fémur modificada con implante.

En la interfaz de contacto entre el fémur y el implante se producen transmisiones de tensiones y desplazamientos relativos cuyas magnitudes dependen de la orientación y forma de las superficies, de las propiedades mecánicas de los materiales y de la presencia o ausencia de fricción. El problema mecánico de la interacción implante-fémur corresponde, entonces, a dos cuerpos deformables en contacto y por lo tanto la formulación variacional correspondiente a un equilibrio estático se debe plantear para ambos cuerpos, a lo que se le agrega la contribución de la condición de contacto que acopla ambos campos de desplazamiento. En este trabajo se adoptó el método propuesto por Gustafsson et al. (2020) para resolver un problema de contacto sin fricción, conocido como formulación de Nitsche:

Formulación de Nitsche. Encontrar $\mathbf{u}_h \in \mathbf{V}_h$ tal que:

$$\sum_{i=1}^2 (\boldsymbol{\sigma}_i(\mathbf{u}_{i,h}), \boldsymbol{\epsilon}(\mathbf{v}_{i,h}))_{\Omega_i} + (\beta_h \llbracket u_{h,n} \rrbracket, \llbracket v_{h,n} \rrbracket)_{\Gamma_C(\mathbf{u}_h)} + (\{\!\!\{ \sigma_n(\mathbf{u}_h) \}\!\!\}, \llbracket v_{h,n} \rrbracket)_{\Gamma_C(\mathbf{u}_h)} + (\{\!\!\{ \sigma_n(\mathbf{v}_h) \}\!\!\}, \llbracket u_{h,n} \rrbracket)_{\Gamma_C(\mathbf{u}_h)} = \sum_{i=1}^2 \left[(\mathbf{f}_i, \mathbf{v}_{i,h})_{\Omega_i} + (\mathbf{F}_i, \mathbf{v}_{i,h})_{\Gamma_{N,i}} \right] \quad \forall \mathbf{v}_h \in \mathbf{V}_h \quad (6)$$

donde \mathbf{V}_h es el espacio de funciones de desplazamiento, $\boldsymbol{\sigma}_i(\mathbf{u}_{i,h})$ es el tensor de esfuerzos, $\boldsymbol{\epsilon}(\mathbf{v}_{i,h})$ es el tensor de deformaciones infinitesimales, $\mathbf{u}_{i,h}$ las funciones elementales de desplazamiento, $\llbracket u_{h,n} \rrbracket$ el salto en la dirección normal de la función desplazamiento en la frontera de contacto, $\{\!\!\{ \sigma_n(\mathbf{u}_h) \}\!\!\}$ la tensión normal promedio en la frontera de contacto, $(\dots, \dots)_{\Omega_i}$ el producto interior en el i -ésimo elemento, $(\dots, \dots)_{\Gamma_C(\mathbf{u}_h)}$ el producto interior en la superficie

de contacto, $(\dots, \dots)_{\Gamma_{N,i}}$ el producto interior en el i -ésimo elemento de la frontera con cargas externas y β_h un factor multiplicativo.

2.3. Experimentos in silico

Se realizaron simulaciones con el objetivo de evaluar los efectos del material sobre la distribución de masa ósea en el fémur y los efectos de diferentes geometrías. Las simulaciones partieron de una condición de equilibrio del fémur sin implante. Esta condición se obtuvo inicializando el hueso con una fracción de volumen $v_b = 0,94$ y permitiéndole evolucionar durante el tiempo suficiente hasta que el cambio relativo de masa sea de 5 partes por millón. La carga aplicada inicialmente en la cabeza femoral se aplicó, luego de la implantación, sobre el extremo proximal del vástago.

La evaluación del efecto del implante sobre el fémur se realizó mediante la comparación entre los resultados de la simulación del fémur con implante y los resultados de la simulación del fémur sin implante realizada en las mismas condiciones. A los fines de esta comparación se calculó la diferencia relativa de masa obtenida en ambas simulaciones. Esta comparación se realizó a los 19 años simulados a partir de la distribución inicial de equilibrio sin implante.

Las simulaciones para evaluar el efecto del material se realizaron con la geometría de implante Exeter V40 N° 3 cono $\varnothing 11,3$ (véase la Fig. 2a). Se simularon tres materiales diferentes cuyos valores de módulo de elasticidad y cociente de Poisson se asemejan a materiales reales. Estos se encuentran listados en la Tabla 1. Dos de estos materiales tienen módulos de elasticidad que superan en, al menos, un orden de magnitud al módulo de elasticidad promedio del fémur (alrededor de 10 GPa), mientras que el restante se encuentra dentro del mismo orden de magnitud.

Material	E (GPa)	ν	Referencia
1	200	0,27	AISI 316L
2	110	0,33	Ti Grado IV
3	3	0,35	PMMA

Tabla 1: Materiales simulados.

Para evaluar el efecto de la geometría se generó un implante mediante figuras sólidas simples manteniendo la longitud del vástago y ángulo de codo de la geometría Exeter V40, como se observa en la Fig. 2b. Se utilizó el material AISI 316L para simular los efectos debido a esta geometría genérica.

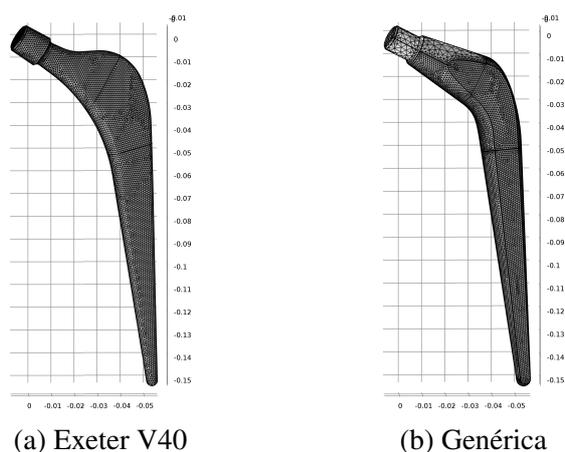


Figura 2: Comparación de la geometría de implantes. Izquierda: geometría Exeter V40 N° 3 cono $\varnothing 11,3$. Derecha: geometría genérica.

2.4. Recursos de cómputo

Para la realización de este trabajo se utilizaron los recursos de cómputo disponibles en el Laboratorio de Cómputo Avanzado de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Entre Ríos. El sistema de cluster HPC consta de 12 nodos con procesadores Intel Xeon E5-2670 v3 a 2.5 GHz, cada uno equipado con 128 GB de RAM corriendo a 2133 MT/s. Estos nodos están interconectados mediante un switch Infiniband SX6012F. Sobre esta plataforma se ejecutó la implementación del modelo mecánico en el software COMSOL Multiphysics 5.3a. El modelo de remodelación ósea se implementó mediante un algoritmo ad hoc programado en Java utilizando la API de COMSOL Multiphysics.

3. RESULTADOS

3.1. Efecto del material

En la Fig. 3 se representa la vista anteromedial de la geometría femoral y se indican las zonas donde se produce formación y resorción para los diferentes materiales. En el caso del material AISI 316L, se produce resorción en la zona medial, inmediatamente inferior a la posición del implante, que se extiende hacia abajo y atrás, hacia la línea áspera del fémur, y continuando por ella unos 3 cm. Esta región se encuentra señalada con el cuadrado A. En el caso del material Ti Grado IV se presenta el mismo patrón general, aunque en algunas zonas puntuales no se observa resorción. Para el caso del material PMMA no se encuentra resorción alguna en esta zonas, lo que supondría que la resorción cuando se usan los materiales de mayor módulo de elasticidad se produce como consecuencia de un efecto de *stress shielding*. Cabe agregar que en el caso del material PMMA, se observa un mayor volumen de formación de hueso en el extremo superior del fémur, incluyendo un anillo completo de formación de hueso rodeando al fémur en dirección superior desde el trocánter menor. Esta región se encuentra señalada con el cuadrado B.

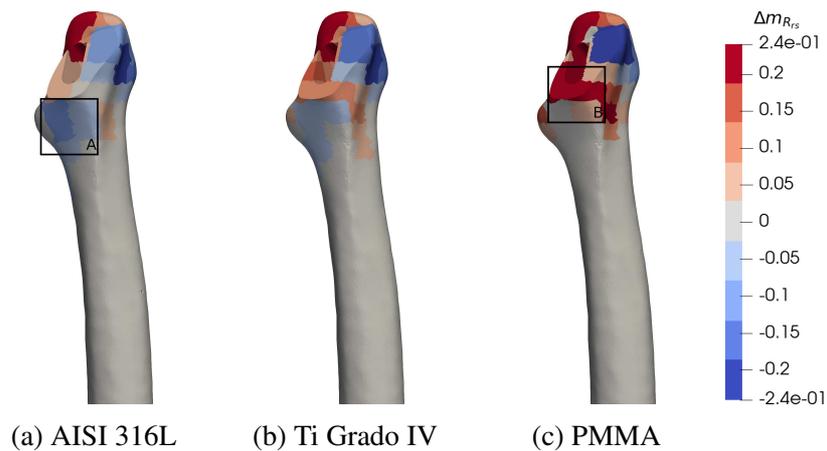


Figura 3: Cambio relativo en masa de regiones del fémur dependiendo del material del implante, vista anteromedial. Se observa que conforme el módulo de elasticidad del material se aproxima al módulo de elasticidad promedio del hueso (10 GPa, en el orden del PMMA) disminuyen las regiones que presentan resorción. Las regiones señaladas se explican en el texto.

3.2. Efecto de la geometría

Los resultados para la geometría genérica se pueden ver en la Fig. 4. El caso de la geometría genérica presenta una región amplia de resorción en el extremo superior del fémur (C), con un medio anillo de formación en la zona medial en dirección superior desde el trocánter menor (D). En contraste, en el caso de la geometría Exeter V40, el extremo superior del fémur solo presenta resorción en su parte frontal, mientras que en la parte posterior presenta formación de hueso. El caso de la geometría genérica replica la zona de resorción en la zona medial presente en la geometría Exeter V40, aunque se extiende un poco más en dirección inferior, y hacia el lateral en su parte media.

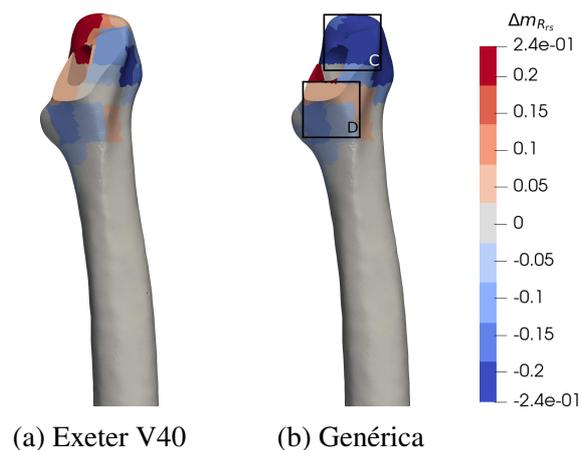


Figura 4: Cambio relativo en masa de regiones del fémur dependiendo de la geometría del implante, vista anteromedial. El pobre desempeño de la geometría genérica evidencia el mal diseño comparado a la geometría Exeter V40. Las regiones señaladas se explican en el texto.

4. DISCUSIÓN

Los resultados numéricos ponen en evidencia la extrema influencia de los materiales para implantes biomédicos. El efecto del *stress shielding* no solo se reduce casi completamente, sino que el implante se puede diseñar para mejorar inclusive la densidad ósea en lugares específicos, con diferencias que alcanzan casi el 40 % en favor de un material con rigidez similar al hueso. Las zonas de resorción presentes en la parte medial superior del fémur inmediatamente por debajo de la sección de corte de la artroplastía que remueve cabeza y cuello, llamada región calcar del fémur, se corresponden con los reportados en el trabajo de (Arabmotlagh et al., 2003). El trabajo de Westerman et al. (2018) reporta 540 casos de artroplastias totales de cadera utilizando vástagos Exeter V40. De aquellos casos que no fallecieron tempranamente, más de un 94 % permanecieron in situ superando los 10 años desde la implantación, lo cual sugiere el óptimo diseño geométrico que se manifiesta en los resultados numéricos al compararlo con el diseño genérico. La tasa de supervivencia del vástago a los 13,5 años fue de 96,8 %, lo cual evidencia un buen desempeño. En las radiografías a 10 años de la implantación se encontró hipertrofia cortical, principalmente en las zonas de Gruen 4 y 5 (véase la Fig. 5 para referencia), correspondiendo estas a las regiones periprostéticas inferior y medial, respectivamente, adyacentes a la punta del vástago, que puede deberse a las sollicitaciones mecánicas como sugieren los resultados de las simulaciones. Estos resultados también muestran resorción en la zona proximal lateral y en la zona posterior, que corresponderían a las zonas de Gruen 2, 3, 12 y 13 aproximadamente. En estas zonas, Westerman et al. (2018) reporta los principales casos de osteólisis. Se encuentra cierta correlación espacial entre la simulación y esta evidencia clínica aunque esto no necesariamente indica que la etiología sea por alteraciones en el nivel de estímulo mecánico.

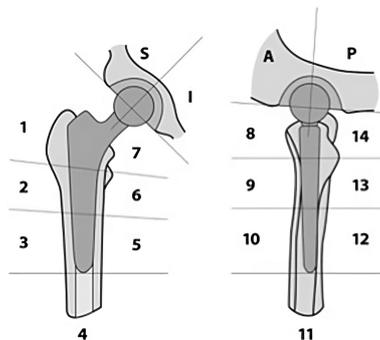


Figura 5: Zonas de Gruen. S: superior, I: inferior, A: anterior, P: posterior. Adaptada de Barthasat et al. (2017).

La geometría de los implantes Exeter V40 es esencialmente la misma que la de los implantes Exeter universal, salvo por un rediseño del muñón (Petheram et al., 2016). De esta forma, se pueden tomar los datos estadísticos de desempeño de los implantes Exeter universal como fuente adicional para evaluar los resultados de las simulaciones con Exeter V40. En este sentido, Petheram et al. (2016) reportan que los implantes Exeter universal tienen un buen desempeño general en una variedad de entornos clínicos, tanto simples como complejos, y en todos los rangos de edades. La tasa de supervivencia del implante, a 22,8 años de la cirugía, es de 95,6 %, lo cual evidencia que es un muy buen diseño. Estos datos estadísticos son coherentes con lo observado en las simulaciones con la geometría Exeter V40, ya que no aparecen resultados que sugieran condiciones extremas de *stress shielding* u osteólisis. Esto sí se observa en la geometría genérica, que presenta una gran resorción en el extremo proximal debido a la falta de estímulo

mecánico. Nótese la “rodilla” que posee el implante Exeter V40 en la región inmediatamente contigua al cuello en dirección distal (véase la Fig. 2a). Este ensanchamiento pronunciado transmite tensiones hacia la estructura ósea circundante y mantiene un estímulo mecánico que evita una resorción excesiva en el extremo proximal del fémur. Por otro lado, la geometría genérica carece de esta característica y las cargas de contacto de la articulación se transmiten de forma vertical, concentrándose en la región calcar del fémur y desarrollando una región de desuso en el extremo proximal. Esto lo convierte en un mal diseño desde el punto de vista de la biocompatibilidad mecánica.

5. CONCLUSIONES

Los patrones de resorción resultantes de la dinámica de remodelación muestran evidencia de que se produce el fenómeno conocido como *stress shielding* cuando el módulo de elasticidad del material del implante es mayor al módulo de elasticidad promedio del fémur en al menos un orden de magnitud (materiales AISI 316L y Ti Grado IV). Sin embargo, debido al buen diseño del implante evaluado este efecto no es muy acentuado. Mediante la comparación cualitativa con casos reportados en la literatura se observa que los patrones de resorción se asemejan a los encontrados en casos reales, con diferencias razonables debido a la fisiología y condición patológica particular de los pacientes. No debe sorprender el mal desempeño del implante genérico debido a la forma en que fue construido. Sin embargo, se resalta el hecho de que el modelo de remodelación ósea es sensible a estas diferencias geométricas.

En este modelo las superficies en contacto son suaves y continuas y se encuentran estáticas. Como consecuencia de esto se tienen ciertas limitaciones: en las simulaciones no existe concentración de tensión por contacto ni desgaste por fricción. Estos fenómenos podrían generar micro-daño en el tejido y fomentar la resorción ósea.

REFERENCIAS

- Arabmotlagh M., Hennigs T., y Rittmeister M. Periprothetischer Knochenumbau am proximalen Femur nach Implantation von individual- und standard-Hüftendoprothesen. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, 141(05):519–525, 2003. doi:10.1055/s-2003-42837.
- Avval P.T., Klika V., y Bougherara H. Predicting bone remodeling in response to total hip arthroplasty: Computational study using mechanobiochemical model. *Journal of Biomechanical Engineering*, 136(5), 2014. doi:10.1115/1.4026642.
- Barthassat E., Afifi F., Konala P., Rasch H., y Hirschmann M.T. Evaluation of patients with painful total hip arthroplasty using combined single photon emission tomography and conventional computerized tomography (SPECT/CT) – a comparison of semi-quantitative versus 3d volumetric quantitative measurements. *BMC Medical Imaging*, 17(1), 2017. doi:10.1186/s12880-017-0204-x.
- Bergmann G., Deuretzbacher G., Heller M., Graichen F., Rohlmann A., Strauss J., y Duda G. Hip contact forces and gait patterns from routine activities. *Journal of Biomechanics*, 34(7):859–871, 2001. doi:10.1016/s0021-9290(01)00040-9.
- Berli M., Borau C., Decco O., Adams G., Cook R.B., Aznar J.M.G., y Zioupos P. Localized tissue mineralization regulated by bone remodeling: A computational approach. *PLOS ONE*, 12(3):e0173228, 2017. doi:10.1371/journal.pone.0173228.
- Berli M.E., Franco F., Di Paolo J., Zioupos P., y Borau C. The interplay between BMU activity linked to mechanical stress, specific surface and inhibitory theory dictate bone mass distribution: Predictions from a 3d computational model. *Computers in Biology and Medicine*,

- 148:105898, 2022. doi:10.1016/j.combiomed.2022.105898.
- Davis J.T. y Rudloff M.I. Posttraumatic arthritis after intra-articular distal femur and proximal tibia fractures. *Orthopedic Clinics of North America*, 50(4):445–459, 2019. doi:10.1016/j.ocl.2019.06.002.
- Davis S.R., Lambrinouadaki I., Lumsden M., Mishra G.D., Pal L., Rees M., Santoro N., y Simoncini T. Menopause. *Nature Reviews Disease Primers*, 1(1), 2015. doi:10.1038/nrdp.2015.4.
- Ferguson R.J., Palmer A.J., Taylor A., Porter M.L., Malchau H., y Glyn-Jones S. Hip replacement. *The Lancet*, 392(10158):1662–1671, 2018. doi:10.1016/s0140-6736(18)31777-x.
- Franco F., Borau Zamora C., Campana D.M., y Berli M.E. Computational analysis of the influence of menopause and ageing on bone mineral density, exploring the impact of bone turnover and focal bone balance—a study on overload and underload scenarios. *Life*, 13(11):2155, 2023. ISSN 2075-1729. doi:10.3390/life13112155.
- Frost H.M. Bone “mass” and the “mechanostat”: A proposal. *The Anatomical Record*, 219(1):1–9, 1987. ISSN 1097-0185. doi:10.1002/ar.1092190104.
- Gustafsson T., Stenberg R., y Videman J. On nitsche's method for elastic contact problems. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 42(2):B425–B446, 2020. doi:10.1137/19m1246869.
- Hernandez C., Beaupré G., Keller T., y Carter D. The influence of bone volume fraction and ash fraction on bone strength and modulus. *Bone*, 29(1):74–78, 2001. doi:10.1016/s8756-3282(01)00467-7.
- Martínez-Reina J., García-Aznar J., Domínguez J., y Doblaré M. On the role of bone damage in calcium homeostasis. *Journal of Theoretical Biology*, 254(3):704–712, 2008. doi:10.1016/j.jtbi.2008.06.007.
- Martínez-Reina J., Ojeda J., y Mayo J. On the use of bone remodelling models to estimate the density distribution of bones. uniqueness of the solution. *PLOS ONE*, 11(2):e0148603, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0148603.
- Mikić B. y Carter D. Bone strain gage data and theoretical models of functional adaptation. *Journal of Biomechanics*, 28(4):465–469, 1995. ISSN 0021-9290. doi:https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)00085-I.
- Moya-Angeler J. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World Journal of Orthopedics*, 6(8):590, 2015. doi:10.5312/wjo.v6.i8.590.
- Petheram T.G., Whitehouse S.L., Kazi H.A., Hubble M.J.W., Timperley A.J., Wilson M.J., y Howell J.R. The exeter universal cemented femoral stem at 20 to 25 years. *The Bone and Joint Journal*, 98-B(11):1441–1449, 2016. doi:10.1302/0301-620x.98b11.37668.
- Savio D. y Bagno A. When the total hip replacement fails: A review on the stress-shielding effect. *Processes*, 10(3):612, 2022. doi:10.3390/pr10030612.
- Weinans H., Huiskes R., Rietbergen B.V., Sumner D.R., Turner T.M., y Galante J.O. Adaptive bone remodeling around bonded noncemented total hip arthroplasty: A comparison between animal experiments and computer simulation. *Journal of Orthopaedic Research*, 11(4):500–513, 1993. doi:10.1002/jor.1100110405.
- Westerman R.W., Whitehouse S.L., Hubble M.J.W., Timperley A.J., Howell J.R., y Wilson M.J. The exeter v40 cemented femoral component at a minimum 10-year follow-up. *The Bone and Joint Journal*, 100-B(8):1002–1009, 2018. doi:10.1302/0301-620x.100b8.bjj-2017-1535.r1.