



Universidad
Zaragoza

Trabajo Final de Grado

Simulación computacional de la función mecánica de
andamiajes poliméricos en lesiones tendinosas

Computational simulation of the mechanical role of
polymeric scaffolds in tendon injuries

Autor

David Caro Sierra

Directores

Begoña Calvo Calzada

Jorge Grasa Orús



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe remitirse a seceina@unizar.es dentro del plazo de depósito)

TRABAJOS DE FIN DE GRADO / FIN DE MÁSTER

D./D^a.

,
en aplicación de lo dispuesto en el art. 14 (Derechos de autor) del Acuerdo de
11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se
aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,
Declaro que el presente Trabajo de Fin de Estudios de la titulación de
(Título del Trabajo)

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser
citada debidamente.

Zaragoza,

Fdo:

AGRADECIMIENTOS

Sirvan estas líneas para agradecer a varias personas por haber contribuido a terminar este Trabajo Fin de Grado.

En primer lugar, agradecer a los directores de este Trabajo Fin de Grado, Begoña Calvo Calzada y Jorge Grasa Orús, por darme la oportunidad de realizarlo junto a ellos y confiar en mi, que además de haber tenido siempre un trato excelente y cercano, siempre han estado dispuestos a resolver todos los problemas que iban apareciendo.

A mis padres, por su confianza y su apoyo incondicional no solo durante la realización de este trabajo sino a lo largo de toda la carrera. A mi abuela Paca, por su forma de afrontar los retos y las risas mientras se los cuento. Y como homenaje mis abuelos, a los cuales les hubiese encantado leerlo.

Por último, también quiero agradecer a mis amigos, por ayudarme a desconectar, por todos los descansos y momentos que hemos pasado juntos.

RESUMEN

Una de la técnicas utilizadas en la clínica para la reparación de tendones es recurrir a la Ingeniería de Tejidos. Es decir, la utilización combinada de células, biomateriales y factores químicos para reparar el tejido lesionado. La células se colocan sobre un andamio, a las cuales se les pueden añadir factores que aceleran su proliferación, dicho andamio se puede unir al tendón lesionado y así conseguir su regeneración.

El andamio ideal debe crear un espacio para que las células huésped puedan sobrevivir transportando nutrientes y metabolitos; además, actúa como soporte para los tejidos en crecimiento y orienta la respuesta biológica de los tejidos circundantes. En este Trabajo Fin de Grado se han analizado andamios tubulares fabricados mediante electrohilado en 3D, utilizando policaprolactona (PCL), y cambiando diferentes ángulos de enrollamiento. Estos andamios se han caracterizado mecánicamente a tracción, y así, se ha conseguido estudiar la influencia del ángulo de enrollamiento en su rigidez.

Posteriormente se ha creado un modelo de elementos finitos de uno de estos andamios en el que se ha estudiado la dependencia de la rigidez del andamio en función del ángulo de impresión. Esta metodología nos ha permitido diseñar el andamio de forma que reproduzca las propiedades mecánicas del tendón a reparar. Se ha obtenido un modelo numérico plenamente funcional para andamiajes con un ángulo de enrollamiento inferior a los 35°

Para comprobar que el andamio proporciona la rigidez suficiente para garantizar la futura reparación del tendón, se ha particularizado la metodología para la reparación del tendón de Aquiles de un modelo animal, concretamente de ratón. A fin de estudiar la mecánica de dicho tendón se ha construido un modelo de elementos finitos de la pata trasera del múrido. Dicho modelo computacional se ha definido partiendo de las diferentes geometrías de músculo y tendón obtenidas a través de las imágenes de resonancia magnética de un trabajo previo (Charles et al., 2016).

Finalmente se ha procedido a estudiar el campo de desplazamientos y tensiones de un modelo de tendón de Aquiles sano y otro de un tendón reparado con el andamio dando como resultado una primera aproximación favorable.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Ingeniería tisular aplicada a la reparación de tendones	1
1.1.1. Andamios	5
1.1.2. Estructura y composición de los tendones	8
1.1.3. Tendón de Aquiles	10
1.2. Motivación	11
1.3. Objetivos	13
1.4. Contenidos	14
2. Material y métodos	15
2.1. Comportamiento mecánico del andamiaje polimérico	15
2.1.1. Caracterización experimental	15
2.1.2. Simulación numérica del andamio	17
2.2. Comportamiento mecánico del tendón de Aquiles	22
2.2.1. Modelos de elementos finitos de los tejidos musculares y tendinosos	24
3. Resultados de la simulación computacional	31
3.1. Caracterización de los andamios	31
3.1.1. Resultados experimentales	31
3.1.2. Resultados computacionales	33
3.2. Comportamiento experimental del tendón de Aquiles de ratón	38

3.3. Propiedades del andamio para reproducir el comportamiento del tendón de Aquiles de ratón	41
3.4. Simulación numérica de un andamiaje dimensionado a tamaño humano.	44
3.5. Simulación tejido tendinoso conjunto a andamiaje polimérico	46
4. Conclusiones y líneas futuras	51
4.1. Conclusiones	51
4.2. Líneas futuras	53
5. Bibliografía	55
Lista de Figuras	57
Lista de Tablas	63
Anexos	65
A. Desplazamientos, tensiones y orientación de fibras para los cuatro modelos	67

Capítulo 1

Introducción

En este capítulo se enmarca el problema abordado en este TFG, explicando brevemente cómo se consigue la reparación de tendones mediante ingeniería tisular, la estructura del tejido tendinoso y los tipos de andamios utilizados como soporte para el crecimiento y remodelación de células. Una vez definida la motivación del trabajo, se plantean los objetivos que se pretenden alcanzar durante el desarrollo y el alcance del mismo.

1.1. Ingeniería tisular aplicada a la reparación de tendones

En la actualidad, las lesiones de tendones son un problema de salud que afecta anualmente a millones de personas en todo el mundo, lo que supone una gran carga clínica para los sistemas de salud que tienen que hacer frente a un elevado coste asociado a operaciones, rehabilitaciones, infiltraciones, etc (Ruiz-Alonso et al., 2021). Además, se espera que el número de personas que sufran este tipo de lesiones aumente, ya que la esperanza de vida es cada vez mayor y el número de personas que practican deporte de forma continuada también está aumentando, ver Figura 1.1.

Las terapias utilizadas a día de hoy para tratar este tipo de lesiones van desde tratamientos quirúrgicos hasta tratamientos conservadores, o incluso tratamientos por infiltración de células o factores de crecimiento . Sin embargo, estas terapias no son del todo eficaces, ya que las recidivas son muy frecuentes (Ruiz-Alonso et al., 2021). Los grandes avances científicos se han producido en los últimos años en campos como los materiales, ingeniería, bioquímica y fisicoquímica han permitido el desarrollo de otro tipo de terapia muy prometedora, como es la ingeniería de tejidos, también conocida

como medicina regenerativa (Vasiliadis and Katakalos, 2020).

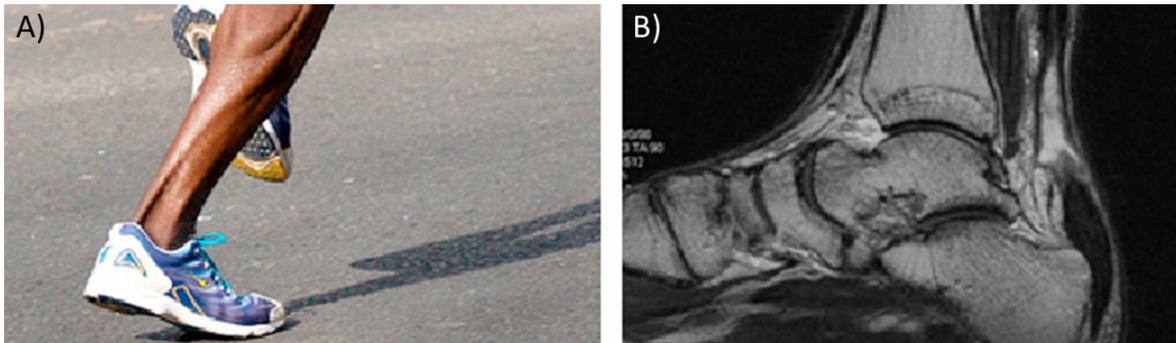


Figura 1.1: Lesiones del tendón de Aquiles en humano. A) Detalle de corredor sufriendo tendinitis. B) Detalle mediante radiografía de una tendinitis, (MEDs, 2022).

La ingeniería de tejidos aplica los conocimientos generados a partir de la ingeniería y las ciencias de la vida para obtener estructuras similares a las presentes en el cuerpo, formadas por la combinación de diferentes elementos (andamios, células y factores de crecimiento, generalmente) que, al ser utilizados en el organismo, permiten recuperar, mantener o mejorar la función de diversos órganos y tejidos. Por lo tanto, para entender las técnicas y los elementos utilizados en la ingeniería de tejidos aplicados a un determinado órgano, es necesario entender la naturaleza fisiológica de ese órgano.

El proceso natural de curación del tendón es muy complejo y lleva consigo diferentes fases como se puede observar en la Figura 1.2. La cicatrización natural es muy lenta y suele dar lugar a un tejido frágil que no recupera completamente la función y la fuerza del tendón no dañado, por lo que la investigación en los diferentes procesos podría solventar dichos inconvenientes.

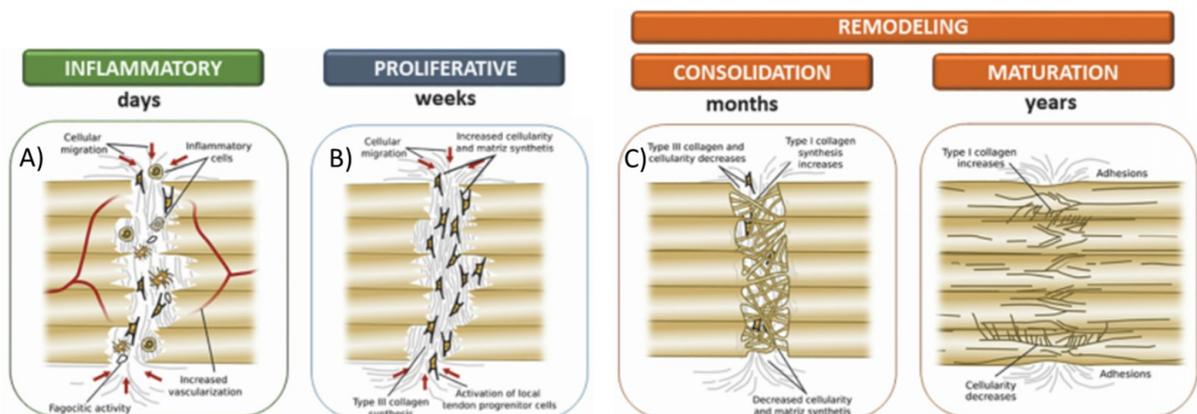


Figura 1.2: Principales procesos desarrolladas durante la regeneración del tendón: A) fase inflamatoria, B) fase proliferativa y C) fase de remodelación, (Ruiz-Alonso et al., 2021).

La primera fase, del transcurso regular de reparación del tendón de Aquiles, apenas dura unos días. Durante este periodo las células inflamatorias migran al lugar de la lesión; plaquetas, neutrófilos, células madre mesenquimales derivadas de la circulación. El segundo proceso, más lento, aproximadamente entre una y cuatro semanas (Figura 1.3) se caracteriza por un aumento de celularidad, la síntesis y la deposición de colágeno de tipo III. Además, se produce una elevada activación de las células madre del tendón.

Por último, el tercer proceso se divide en dos fases, una primera de consolidación la cual durara en torno a un mes, donde la celularidad y la creación de colágeno tipo III decrecen, pero aumenta la población de fibroblastos y la síntesis con colágeno de tipo I. La segunda fase, es una fase de maduración, es la fase más longeva puesto que transcurre a lo largo de los años. Ahora, ha aumentado mucho más que durante la consolidación el colágeno de tipo I y las deposiciones de este. Esto conlleva a la reticulación entre las fibrillas de colágeno a aumentar y a la formación de tejido tendinoso más maduro.

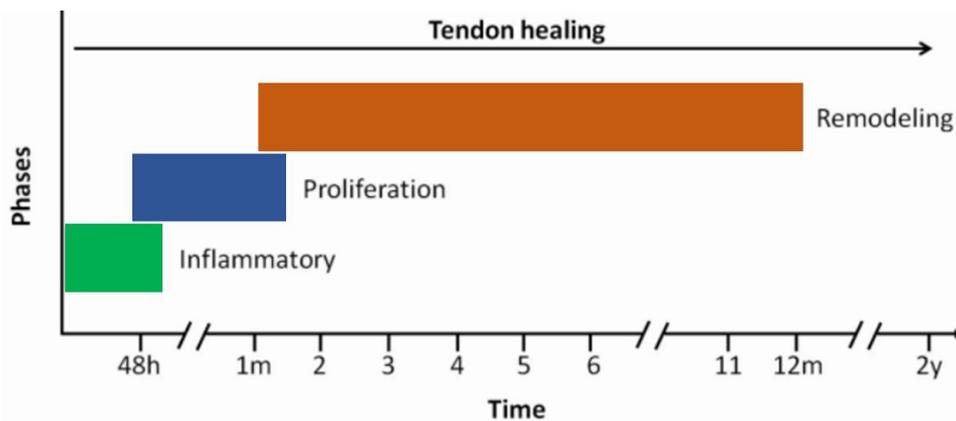


Figura 1.3: Evolución temporal de las diferentes fases de regeneración de un tendón, (Vasiliadis and Katakalos, 2020).

La reparación de tendones mediante ingeniería tisular implica la elección o desarrollo de materiales donde se siembren o coloquen las células, en este caso tenocitos, normalmente denominados andamios. Estos andamios se combinan con células y moléculas biológicamente activas para dar lugar a estructuras que sirvan para renovar, regenerar o sustituir partes o tejidos completos del cuerpo (Figura 1.4) (Ruiz-Alonso et al., 2021).

Lo primero, es la selección de las moléculas bioactivas, estas deben tener tanto factores de crecimiento como factores angiogénicos. A su vez deben poseer citocinas las cuales son cruciales para controlar el crecimiento de las otras células. Una vez seleccionadas estas moléculas, se selecciona la procedencia de las células; serán células diferenciadas tales como tenocitos o fibroblastos, o células madre indiferenciadas

(hiPSC, MSC, ADSCs, BSCs...). La mayoría de este tipo de células son células madre provenientes de distintos tejidos del cuerpo humano. Seleccionadas las moléculas y células que participaran en la regeneración del tendón, se escogen los materiales en función del tipo de andamios que se desee implementar. Los principales tipos de arquitectura de andamios son hidrogeles, nanofibras, microesfera y andamios porosos y mallados. Según el tipo de arquitectura se priorizarán materiales biológicos como colágenos, seda, alginato o tejido tendinoso descelularizado, o materiales sintéticos, principalmente poliuretanos. Posteriormente ya se puede fabricar el andamio, según su arquitectura previamente comentada, se contempla un método distinto de fabricación ya sea mediante electro hilado, impresión 3D, liofilización o trenzado. Después de la maduración y curado del andamio este esta listo para su implantación.

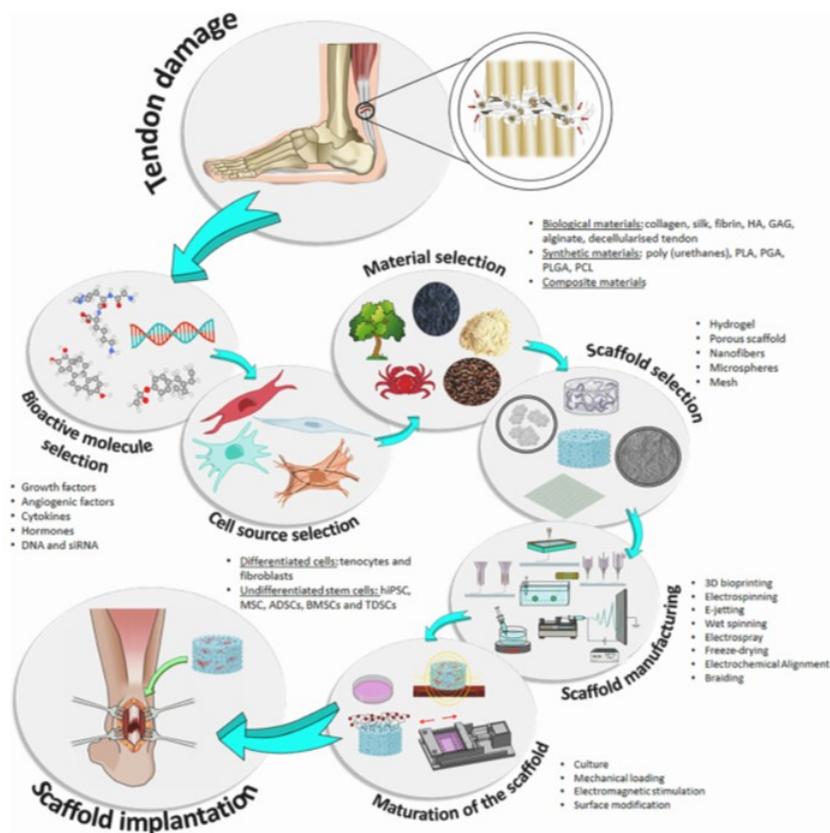


Figura 1.4: Esquema de la reconstrucción de tendón mediante ingeniería de tejidos, (Ruiz-Alonso et al., 2021).

1.1.1. Andamios

Los andamios son estructuras 3D diseñadas y fabricadas para mimetizar la forma y la función de la matriz extracelular del tejido nativo y provocar las interacciones celulares deseables (adhesión, proliferación y diferenciación) contribuyendo así a la formación de nuevos tejidos funcionales. Por lo general, tienen al menos una de estas funciones:

1. Permiten a las células adherirse y migrar.
2. Entregan y retienen células y moléculas con actividad biológica.
3. Facilitan la difusión de nutrientes y productos de interés.
4. Modifican el comportamiento de las células influyendo en ellas mecánica y/o biológicamente.

El andamio ideal para la regeneración de tejidos debe cumplir algunos requisitos específicos:

1. Ser biocompatible.
2. Ser capaz de mantener y soportar células y moléculas bioactivas.
3. Tener buenas características estructurales y dimensionales, lo que significa que debe tener una alta porosidad y un tamaño de los poros para facilitar la difusión de nutrientes y moléculas con actividad biológica.
4. Minimizar la respuesta inmune inflamatoria del huésped.
5. Ser biodegradable, lo que suele ser un factor crucial, ya que los andamios deben ser absorbidos por el organismo en lugar de ser eliminados con necesidad de intervención quirúrgica.
6. Ser clínicamente fácil de usar.
7. Económicamente deben ser rentables.

El primer paso, por lo tanto, consiste en el diseño de una estructura soporte o andamio mediante un software CAD en el que se tiene en cuenta el diseño de la trayectoria de impresión, puesto que guía los movimientos de los cabezales

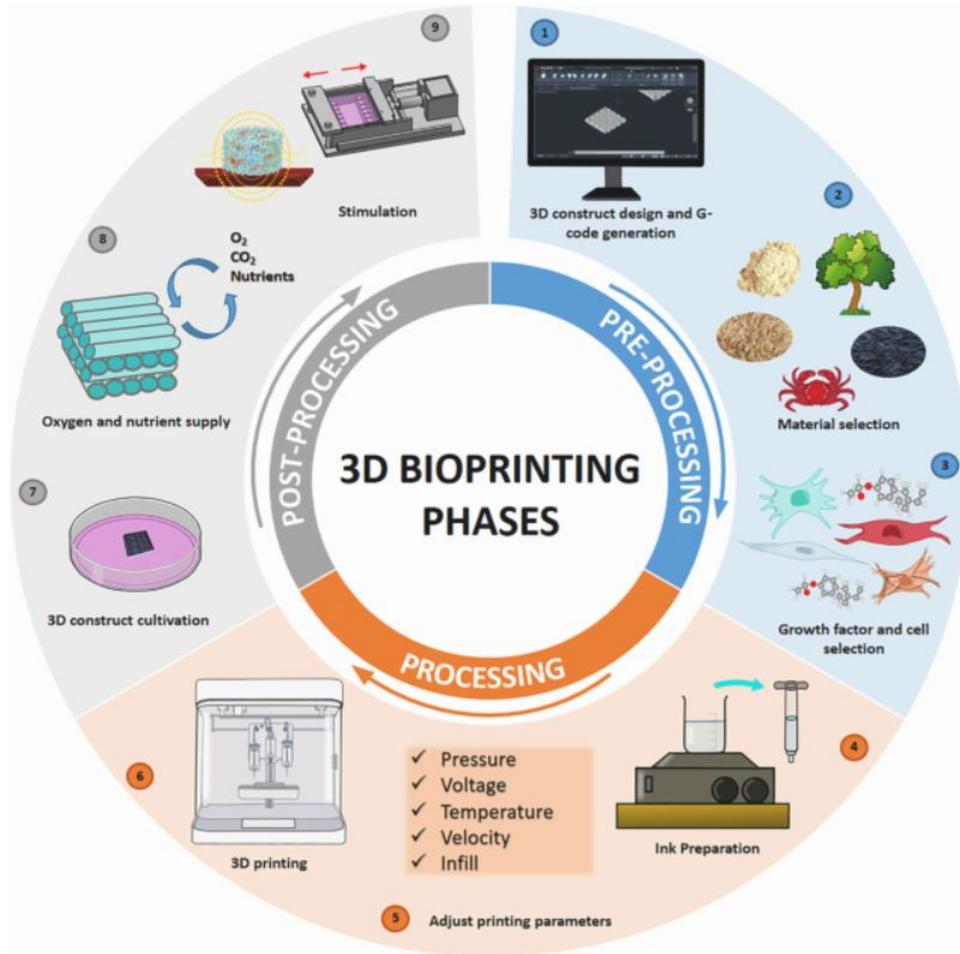


Figura 1.5: Pasos de un proceso de bioimpresión 3D: preprocesamiento (1-3), procesamiento (4-6) y postprocesamiento (7-9), (Ruiz-Alonso et al., 2021).

durante la misma, además, es prioridad la elección de los materiales y celdas que se utilizarán tal y como se ha comentando previamente. La elección del material y de la celda son puntos críticos en el proceso e influirán en las propiedades del andamio utilizado.

El procesamiento, es la bioimpresión 3D. Para ello las biotintas utilizadas, contienen células, factores de crecimiento y el material seleccionado para su fabricación. Estas se colocan en un cartucho de impresión para su posterior impresión. Ahora construye un andamio en 3D depositando las biotintas cargadas de células capa a capa. Como las necesidades del andamio pueden ser diversas se han desarrollado diferentes métodos de bioimpresión 3D. El último paso, el post-procesamiento, implica la maduración del tejido o andamios antes de ser implantados. Es un paso crucial en la producción de un tejido biomimético completamente funcional y estable.

Uno de los métodos mencionados consiste en el uso de tendón descelularizado

como tinta para la impresión 3D. La electrohilatura es una tecnología sólida y sencilla utilizada para la formación de nanofibras. Se basa en el uso de fuerzas eléctricas para producir polímeros con diámetros que van desde los submicrómetros hasta los nanómetros (Figura 1.6).

En el caso clínico que compete este estudio, el andamiaje polimérico se fabricó mediante la impresión 3D a través de electrohilatura.

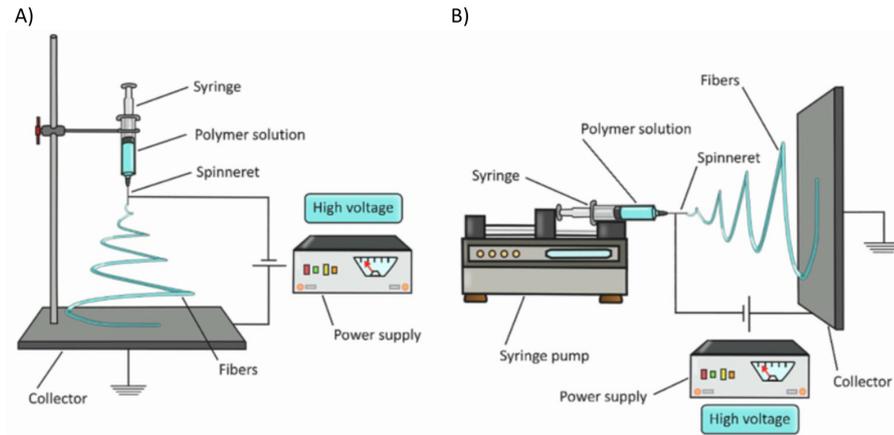


Figura 1.6: Diagramas de la tecnología de electrospinning. Esta técnica puede realizarse en vertical (A) o en horizontal (B) (Ruiz-Alonso et al., 2021).

Uno de sus principales atractivos es la gran variedad de soluciones poliméricas de origen natural y sintético que pueden utilizarse; PLA, poliuretanos, fibras de seda, colágeno y policaprolactona (PCL) (Figura 1.7).

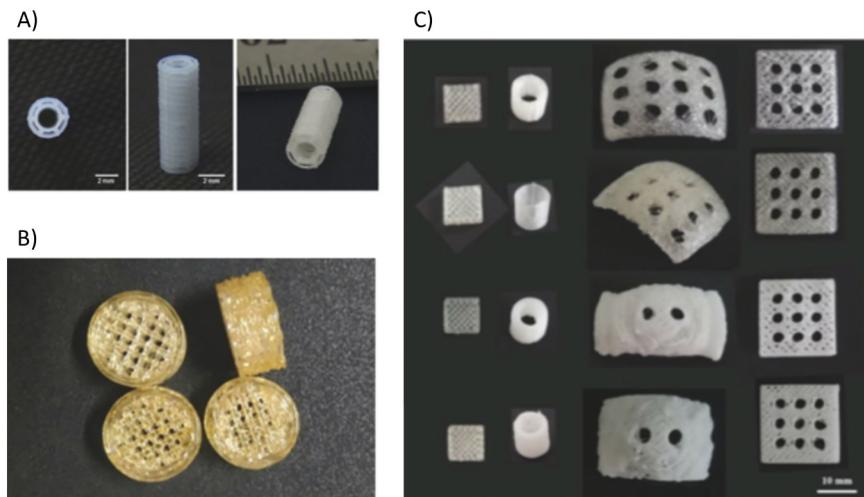


Figura 1.7: Andamiajes con diferentes tamaños y formas producidos mediante impresión 3D. A) Andamios impresos compuestos por PCL, ácido poliláctico-glicólico y fosfato tricálcico. B) Andamios impresos compuestos de PLGA. La superficie del andamiaje era rugosa. Se obtuvieron poros de tamaño micro. C) Andamio de copolímero PLLA y PCL (Ruiz-Alonso et al., 2021).

1.1.2. Estructura y composición de los tendones

Los tendones desempeñan un papel crucial en el sistema musculoesquelético al transmitir las fuerzas musculares al esqueleto. Hay aproximadamente 4.000 tendones y ligamentos en el cuerpo humano, pero el número exacto depende del tamaño y la masa muscular de la persona.

Los tendones son tejidos conectivos fibrosos cuya función principal es conectar y transmitir fuerzas de los músculos a los huesos. Actúan como lugares de almacenamiento de energía y ayudan a mantener la postura y el movimiento de las articulaciones, lo que implica que los tendones están sometidos a tensiones elevadas de tracción (Vasiliadis and Katakalos, 2020). Sus funciones están asociadas a propiedades fisicoquímicas y mecánicas únicas que hacen que este tejido sea muy diferente de otros tejidos del cuerpo.

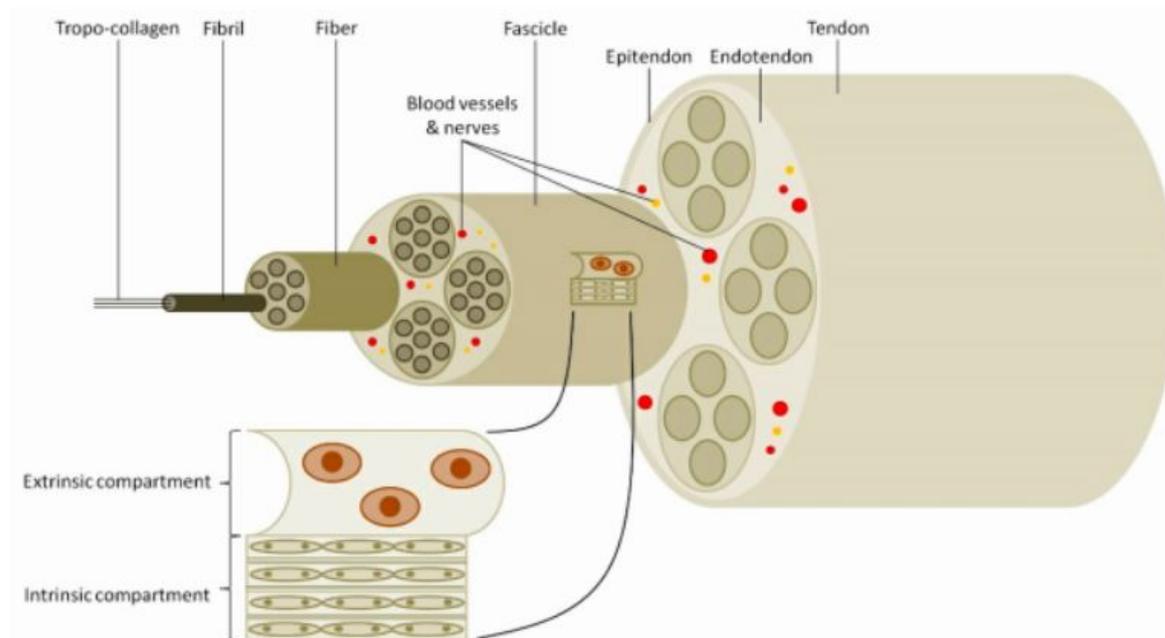


Figura 1.8: Modelo simplificado de la estructura jerárquica del tendón (Vasiliadis and Katakalos, 2020).

Macroscópicamente, los tendones tienen una estructura jerárquica de colágeno (microfibrillas, subfibras, fibras y fascículos), la composición de su matriz extracelular y las membranas o vainas recubren las diferentes estructuras. Estas últimas, permiten que las fibras se deslicen entre sí sin producir fricción (Vasiliadis and Katakalos, 2020). Con respecto a la vascularización de este tejido, se encuentra una alta variabilidad de aporte sanguíneo entre los diferentes tipos de tendones. En todos los casos, los tendones se consideran un tejido poco vascularizado.

El tendón está formado por dos tipos principales de células; los tenocitos, células terminalmente diferenciadas que constituyen el principal tipo celular del tendón maduro sano (90-95 % del contenido celular) y requieren un estímulo mecánico para su correcto funcionamiento, así como las células madre/progenitoras del tendón que residen en la matriz extracelular del tendón

Los tendones adultos sanos son tejidos fibrosos, con el rasgo estructural distintivo de los conjuntos de fibras de colágeno, agrupados en paralelo. Estos contienen principalmente colágeno de tipo I, un 70% en peso, y es el principal responsable de las propiedades del tendón (Voleti et al., 2012). La unidad básica del colágeno I es una triple hélice heteropolimérica formada por dos cadenas α_1 y una cadena α_2 . Los colágenos de tipo III y V a lo largo del mismo le proporcionan la combinación única de una resistencia a la tracción y flexibilidad.

Un grupo de fibrillas de colágeno forma una fibra de colágeno, mientras que las fibrillas forman fascículos y los grupos de fascículos forman la matriz fascicular (Figura 1.8).

El endotendón es una fina capa que contiene vasos linfáticos, sanguíneos y nervios, y ocupa el espacio entre los conjuntos de fascículos, lo que les permite realizar pequeños movimientos de deslizamiento. El tejido del endotendón continúa en forma de epitendón, es decir, la brillante membrana de aspecto sinovial que envuelve la superficie del tendón y evita la adhesión a los tejidos adyacentes (Voleti et al., 2012).

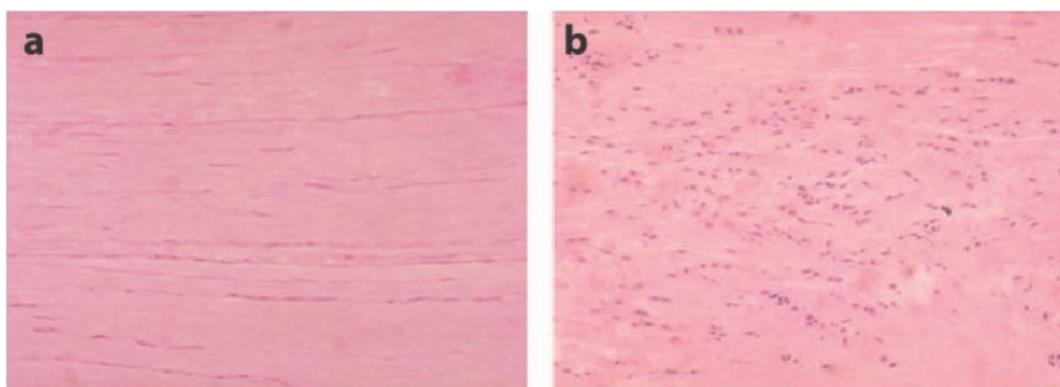


Figura 1.9: Secciones representativas de tendones de rata sometidos a (a) actividad normal en la jaula y (b) 8 semanas de ejercicio de sobrecarga. El grupo sometido a sobrecarga mostraba los signos típicos de la tendinopatía, como el aumento de la celularidad y disminución de la alineación del colágeno (Voleti et al., 2012).

1.1.3. Tendón de Aquiles

El tendón de Aquiles está formado por fibras que se originan en el músculo sóleo, que se encuentra en la profundidad, y en las cabezas medial y lateral del músculo gastrocnemio, que se encuentran en la superficie de la pantorrilla en el ser humano. A medida que las fibras descienden hacia la inserción del tendón de Aquiles, los subtendones individuales se enroscan entre sí (Pekala et al., 2017).

El tendón de Aquiles tiene una estructura retorcida, esto se produce porque los subtendones que se originan en el sóleo y en los dos gastrocnemios se unen mientras se trenzan. Existen distintos tipos de torsión, lo que da lugar a tres tipos de tendón de Aquiles como se observa en la Figura 1.10.

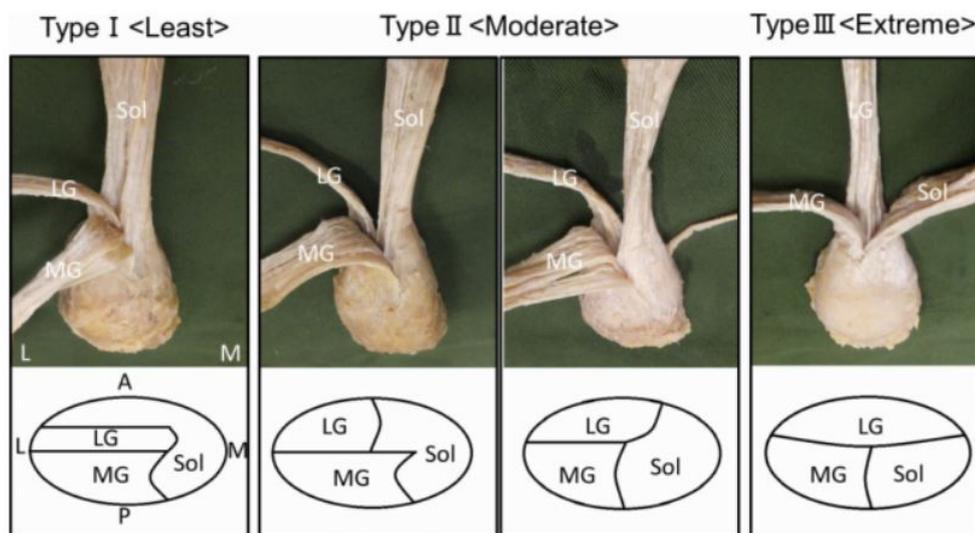


Figura 1.10: Patrones de “torsión” del tendón de Aquiles izquierdo, en vista posterosuperior (Edama et al., 2015).

El tendón de Aquiles es de tipo I (Least) aproximadamente en el 50% de los casos clínicos, de tipo II (Moderate) alrededor del 43% de las veces. Por último, el Tipo III (Extrem), es el patrón de torsión más raro que se da clínicamente, alrededor del 7% (Edama et al., 2015). En este TFG se estudiará un perfil de torsión tipo II puesto que es el más similar al modelo múrido.

1.2. Motivación

En este trabajo se tiene como finalidad establecer una metodología que ayude a diseñar andamios con las propiedades mecánicas deseadas. Para ello, se va estudiar el comportamiento mecánico de un andamio fabricado por impresión 3D mediante electrohilado utilizando policaprolactona (PCL). La PCL es un poliéster alifático biodegradable con un bajo punto de fusión de alrededor de 60°C y una temperatura de transición vítrea de alrededor de -60°C . Es obtenido a partir de la polimerización de la caprolactona. En la impresión se puede modificar el ángulo de enrollamiento, lo cual regula la cantidad de material depositado y el tamaño del poro, dando lugar a diferentes propiedades mecánicas. La meta sería conseguir un ángulo de impresión que proporcione al andamio una rigidez similar a la del tendón a reparar. En este caso, se selecciona un tendón de un modelo animal, concretamente ratón. El tendón a reparar será el tendón de Aquiles, el diámetro de este tendón es 1-2 mm, por lo que se procede a imprimir un andamio tubular de diámetro 1 mm, que posteriormente pueda ser cosido a los extremos del tendón de Aquiles.

El andamiaje polimérico fabricado a partir de la técnica de electrohilado está formado por una serie de hilos que se van enrollando y entrecruzando hasta formar un tubo hueco de una determinada longitud. Existen una serie de parámetros de diseño, como son el diámetro de la fibra, el número de fibras y la elección del ángulo de enrollamiento, β (Figura 1.11). La modificación de estos parámetros de diseño permite controlar la estructura del andamiaje (porosidad) y su comportamiento mecánico o rigidez del mismo.

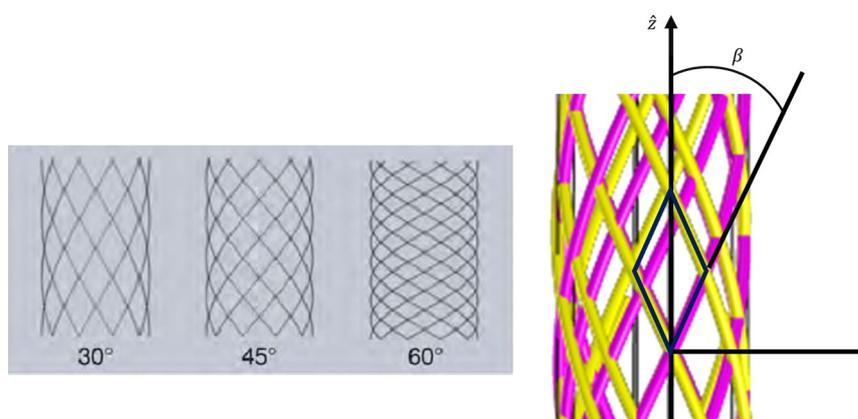


Figura 1.11: Arquitectura de scaffold para distintos ángulos de enrollamiento y número fijo de fibras.

Inicialmente se comienza imprimiendo andamios con ángulos de impresión de 25° y 42° (Figura 1.12), con la idea de que posteriormente sean ensayados mecánicamente

para definir su rigidez. La simulación numérica mediante elementos finitos nos permitirá definir un modelo del andamio que proporcione su respuesta mecánica en función del ángulo de inclinación de la impresión. Los parámetros del modelo numérico serán ajustados con los ensayos experimentales.



Figura 1.12: Andamios impresos en este TFG.

Durante el proceso de regeneración del tendón, el andamio debe permitir el adecuado funcionamiento de la articulación. Su función a lo largo del proceso de recuperación puede ser estudiado construyendo un modelo de elementos finitos de la articulación y comparando su respuesta con el tendón sano y con el tendón más el andamio a diferentes tiempos (Figura 1.13), en este TFG, nos limitaremos a estudiar el comportamiento de tendón de Aquiles de ratón sano y tras insertar el andamio en el tendón dañado, sin incorporar el crecimiento de células.

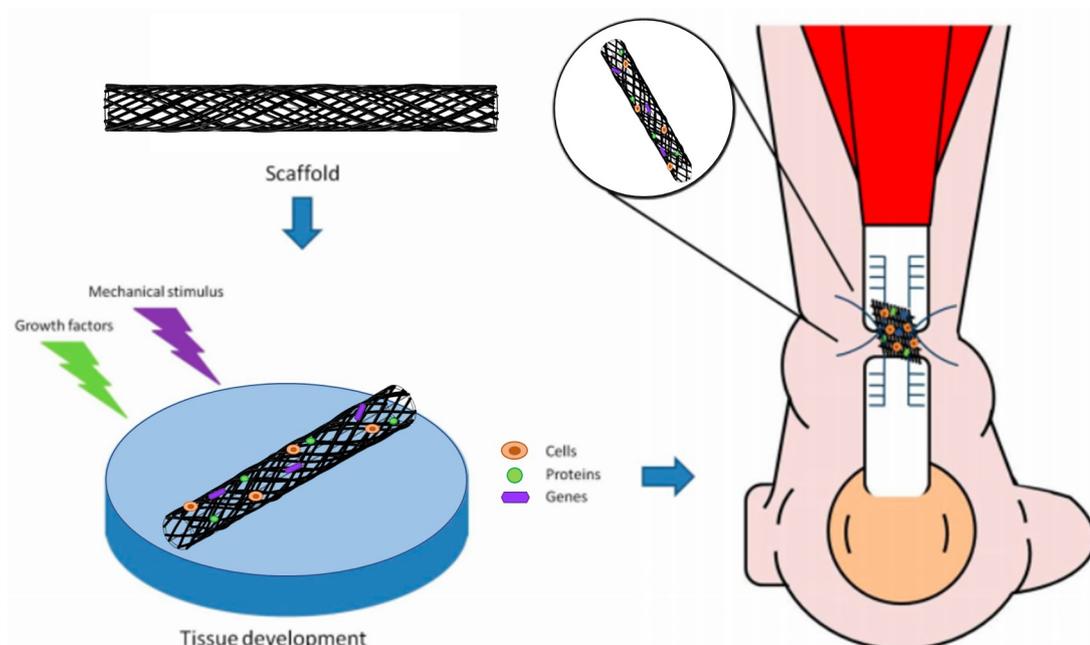


Figura 1.13: Esquema del tratamiento de una rotura del tendón de Aquiles. La estrategia de ingeniería tisular está orientada a la regeneración de los tendones, la cual incluye implantes que contiene una combinación de células, proteínas y andamios, que pueden implantarse directamente y saturarse en el flanco del tendón desgarrado. (Adaptación de Vasiliadis and Katakalos (2020))

1.3. Objetivos

El objetivo general del trabajo es la caracterización mecánica y simulación computacional de andamiajes poliméricos obtenidos por electro hilado y diseñados para facilitar la regeneración en tendones tras lesión. En concreto se quiere caracterizar el efecto del ángulo de impresión en su comportamiento mecánico. Para llevarlo a cabo se desarrollará un modelo de material en grandes deformaciones que incorpore la anisotropía debida a la orientación de los filamentos del polímero.

Para poder alcanzar el objetivo general, se han planteado los siguientes objetivos específicos:

- Caracterización mecánica, mediante ensayos uniaxiales de tracción, del efecto de la orientación de los filamentos del polímero.
- Implementar un modelo de elementos finitos en el software COMSOL, en grandes deformaciones, mediante la definición de diferentes de funciones de densidad de energía de deformación anisótropas. Posteriormente se procederá al ajuste de los parámetros de dichas funciones para reproducir los resultados experimentales.
- Construir un modelo de elementos finitos de la pata del ratón partiendo de las geometrías de los diferentes tejidos a partir de imágenes médicas mediante el uso de diferentes aplicaciones informáticas (Figura 1.14).
- Estudio de la respuesta a tracción del tendón de Aquiles sano y reparado con el andamio construido en función del ángulo de enrollamiento más adecuado.



Figura 1.14: Arquitectura del modelo múrido obtenida a partir de imágenes médicas y simulado en la aplicación COMSOL; soleo, gastrocnemio medio y lateral.

1.4. Contenidos

Esta memoria está compuesta por cuatro capítulos en los que se diferenciará una introducción, un planteamiento de los problemas, las soluciones propuestas y por ultimo unas conclusiones junto a posibles líneas de investigación futuras:

- **Capítulo uno:** En este primer capítulo se describe brevemente la reparación de tendones mediante Ingeniería Tisular, haciendo hincapié en la importancia del diseño de andamios, para conseguir la rigidez mecánica deseada. Se incluye también la motivación y los objetivos que se pretenden alcanzar con la realización de este trabajo.
- **Capítulo dos:** En el segundo capítulo se presenta la caracterización experimental del comportamiento mecánico de un andamiaje polimérico fabricado para reparar el tendón de Aquiles de un ratón. Se establece un modelo numérico en grandes deformaciones para simular numéricamente el comportamiento de ambos tejidos, y por último se construye un modelo de elementos finitos de la articulación del tobillo de ratón para analizar la mecánica de dicha articulación sana y tras la colocación del andamio.
- **Capítulo tres:** En el tercer capítulo se desarrollará toda la simulación computacional, para ambos modelos, andamio y tejido tendinoso real. Se analizará primero el comportamiento del modelo computacional del andamio y una vez ajustado al experimental se pasará a trabajar con el modelo real tanto para ratones como para dimensiones humanas. Finalmente se analizar el comportamiento del tejido tendinoso real y se verá si es compatible con lo ensayado previamente.
- **Capítulo cuatro:** En el cuarto y último capítulo se recogerán las conclusiones del trabajo, junto a líneas futuras en cuanto aplicaciones y posibles mejoras del andamiaje polimérico en tendones de Aquiles de humanos.

Capítulo 2

Material y métodos

En este capítulo se presenta el análisis del comportamiento mecánico del andamio impreso para diferentes ángulos de las fibras de polímero y del tendón de Aquiles de ratón. Se plantean diferentes funciones densidad energía de deformación para poder reproducir el comportamiento del mismo numéricamente. También se describe la definición del modelo de elementos finitos de la pata de ratón con los tejidos correspondientes a la articulación del tobillo.

2.1. Comportamiento mecánico del andamiaje polimérico

El scaffold, o andamiaje polimérico, es una estructura polimérica sólida, porosa y tridimensional que se utiliza como instrumento principal en la ingeniería de tejidos. Las principales funciones de los andamios son dirigir y facilitar el crecimiento y la migración de las células que se encuentran localizadas en el tejido alrededor del mismo, promoviendo de esta forma la formación del nuevo tejido (Ruiz-Alonso et al., 2021).

2.1.1. Caracterización experimental

Para poder reparar el tendón de Aquiles se fabricaron andamios con dos ángulos distintos, a 25° y para 42° . El comportamiento mecánico de estos fue determinado mediante ensayos experimentales a tracción en el laboratorio de caracterización tisular del Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A). Estos andamiajes son parte de un proyecto conjunto entre el grupo de investigación Applied Mechanics and Bioengineering (AMB) de la Universidad de Zaragoza y del grupo de investigadores del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de la Universidad de Navarra.

La máquina que fabrica dichos andamios tiene un error admisible de $\pm 5^\circ$ por lo que para el tratamiento de datos se utilizaron catorce muestras de 25° pero debido a la detección de rotura cerca de la zona de mordazas y una elevada diferencia entre algunas muestras se descartaron siete muestras. En el caso de 42° inicialmente se realizaron trece ensayos pero por motivos similares a los anteriormente explicados se decidieron invalidar cinco muestras.

Para el ensayo de los andamios se utilizó una maquina universal de ensayos electromecánica Instron 5548 (Figura 2.1). El ensayo de tracción consiste en una prueba destructiva en la que se aplica un desplazamiento controlado sobre uno de los extremos de la muestra hasta que esta falla completamente.

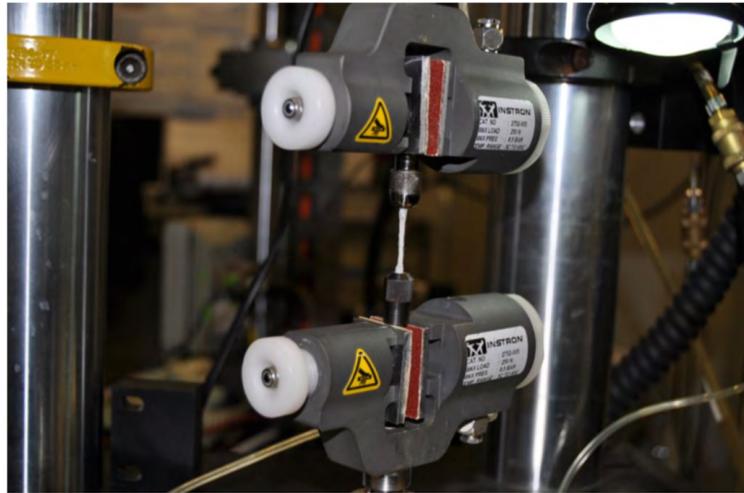


Figura 2.1: Máquina universal Instron 5548 realizando un ensayo a tracción a un andamiaje polimérico (Hernández Oliván, 2021).

Con los datos proporcionados por la máquina se construirán las curvas fuerza-deformación para los dos grupos de andamios.

2.1.2. Simulación numérica del andamio

Modelo de material del andamio

En este apartado se resume el modelo de comportamiento utilizado para reproducir la respuesta mecánica del andamio y que se basa en la definición de una función de energía de deformación que define el comportamiento hiperelástico anisótropo del andamio:

$$\Psi = \Psi(\mathbf{C}, \mathbf{N}, \mathbf{M}). \quad (2.1)$$

Esta función depende de las variables de estado, \mathbf{F} (gradiente de deformación) a través de $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}$ (tensor de deformación de Cauchy-Green) y de los tensores estructurales $\mathbf{M} = \mathbf{m}_0 \otimes \mathbf{m}_0$ y $\mathbf{N} = \mathbf{n}_0 \otimes \mathbf{n}_0$, que definen la anisotropía del material debida a la dirección preferencial de las fibras del polímero y de colágeno para el tendón. La función de energía de deformación puede dividirse en dos partes, una que contempla la energía cuando se produce cambio de volumen y otra asociada a la conservación del mismo, llamada desviadora; este tratamiento permite gestionar computacionalmente la restricción de cuasi-incomprensibilidad. Además, la parte desviadora, se divide en una contribución pasiva, $\bar{\Psi}_p$. Por consiguiente, la función energía de deformación total Ψ puede expresarse como:

$$\Psi = \Psi_{vol}(J) + \bar{\Psi}_p(\bar{\mathbf{C}}, \mathbf{N}, \mathbf{M}). \quad (2.2)$$

La Eq.(2.2) se puede expresar en función de los invariantes del tensor de deformación y formularse como:

$$\Psi = \Psi_{vol}(J) + \bar{\Psi}_p(\bar{I}_1, \bar{I}_2, \bar{I}_4, \bar{I}_6). \quad (2.3)$$

A continuación se describen cada una de las contribuciones.

La parte volumétrica se define mediante el jacobiano J de \mathbf{F} :

$$\Psi_{vol}(J) = \frac{\kappa_1}{2}(J - 1)^2 \quad (2.4)$$

La función de la energía de deformación pasiva, $\bar{\Psi}_p$, se define como una función de los invariantes:

$$\bar{I}_1 = tr \bar{\mathbf{C}}, \quad \bar{I}_2 = \frac{1}{2}((tr \bar{\mathbf{C}})^2 - tr \bar{\mathbf{C}}^2), \quad \bar{I}_4 = \mathbf{n}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}} \mathbf{n}_0 \quad \bar{I}_6 = \mathbf{m}_0 \cdot \bar{\mathbf{C}} \mathbf{m}_0. \quad (2.5)$$

donde \bar{I}_1 y \bar{I}_2 son el primer y segundo invariante del tensor de deformación simétrico de Cauchy-Green modificado $\bar{\mathbf{C}} = J^{-1/3}\mathbf{C}$, e \bar{I}_4, \bar{I}_6 es el pseudo-invariante relativo a la anisotropía de la respuesta del material.

Para caracterizar el andamiaje polimérico se supondrá una función densidad energía de deformación pasiva, $\bar{\Psi}_p$, se puede expresar como el sumatorio de tres términos:

$$\bar{\Psi}_p = \sum_{i=1}^N \bar{\Psi}_i = \bar{\Psi}_1 + \bar{\Psi}_4 + \bar{\Psi}_6 \quad (2.6)$$

El primer término $\bar{\Psi}_1$ corresponde a la matriz isótropa, en este caso se trabaja con un modelo Neo-Hookeano cuya función de densidad de energía de deformación es una particularización de la función de energía del modelo polinomial:

$$\bar{\Psi}_1 = \sum_{i+j=1}^N C_{ij}(\bar{I}_1 - 3)^i(\bar{I}_2 - 3)^j \quad (2.7)$$

Con $i = 1$, $j = 0$ y $N = 1$ se obtiene la particularización óptima para tejidos poliméricos:

$$\bar{\Psi}_1 = c_1(\bar{I}_1 - 3) \quad (2.8)$$

A esta función de densidad hay que incorporar el efecto de anisotropía de las fibras de PCL. Para ello se propusieron cuatro alternativas:

1. **Modelo anisótropo de Holzapfel:** La primera propuesta fue la contribución exponencial de Holzapfel utilizada en tejidos biológicos tales como vasos sanguíneos, donde intervienen el cuarto y sexto invariante.

$$\bar{\Psi}_4 = \frac{k_1}{2k_2}(e^{k_2(\bar{I}_4-1)^2} - 1) \quad (2.9)$$

$$\bar{\Psi}_6 = \frac{k_1}{2k_2}(e^{k_2(\bar{I}_6-1)^2} - 1) \quad (2.10)$$

Para ajustar el comportamiento mecánico se trabajará con k_1 y k_2 hasta obtener los valores compatibles con los ensayos experimentales.

2. **Modelos anisótropo exponencial:** La segunda propuesta es una modificación de la función de Holzapfel:

$$\bar{\Psi}_{4V} = \frac{k_1}{2k_2}(e^{k_2(\bar{I}_4-1)} - k_2(\bar{I}_4 - 1) - 1) \quad (2.11)$$

$$\bar{\Psi}_{6V} = \frac{k_1}{2k_2}(e^{k_2(\bar{I}_6-1)} - k_2(\bar{I}_6 - 1) - 1) \quad (2.12)$$

3. **Modelos anisótropo definidos por funciones polinómicas I:** Como tercera propuesta, se decidió eliminar la parte exponencial y trabajar con funciones cuadráticas o cúbicas puras:

$$\bar{\Psi}_{4C^2} = k_3(\bar{I}_4 - 1)^2 \quad (2.13)$$

$$\bar{\Psi}_{4C^3} = k_4(\bar{I}_4 - 1)^3 \quad (2.14)$$

$$\bar{\Psi}_{6C^2} = k_3(\bar{I}_6 - 1)^2 \quad (2.15)$$

$$\bar{\Psi}_{6C^3} = k_4(\bar{I}_6 - 1)^3 \quad (2.16)$$

4. **Modelos anisótropo definidos por funciones polinómicas II:** La cuarta y última propuesta fue un sumatorio de funciones cuadráticas y cúbicas:

$$\bar{\Psi}_{4C^2C^3} = k_3(I_4 - 1)^2 + k_4(I_4 - 1)^3 \quad (2.17)$$

$$\bar{\Psi}_{6C^2C^3} = k_3(I_6 - 1)^2 + k_4(I_6 - 1)^3 \quad (2.18)$$

Modelos de elementos finitos del andamio

Para el diseño del modelo del andamiaje en la aplicación COMSOL se realizó un cilindro hueco de altura 50 mm, radio 3 mm y espesor del mismo 0.5 mm. De este modo, para imitar el comportamiento de las fibras del tendón real se planteó la siguiente modelización:

- **(I)** Considerar el andamiaje polimérico como una matriz isótropa con una rigidez mínima (simulando las regiones entre las fibras), utilizando el modelo hiperelástico Neo-Hookeano.
- **(II)** Reforzar esa matriz de baja rigidez con dos direcciones de fibras de PCL. Con esto se consigue obtener las dos direcciones de fibras distintas que se obtienen en el electrohilado del andamiaje (unas de ida y otras de vuelta en el movimiento del dosificador sobre el husillo).

El resultado final tras el modelado es una red tridimensional de fibras conectadas entre sí generando una estructura porosa. Las fibras, se van enrollando y entrecruzando hasta que se consigue formar un tubo hueco de una longitud y diámetro previamente determinada. Para definir la anisotropía del material en el modelo, se ha de definir el ángulo de enrollamiento (β) respecto a la dirección \hat{z} , con el cual se podrá controlar la rigidez global del andamio, Figura 2.2.

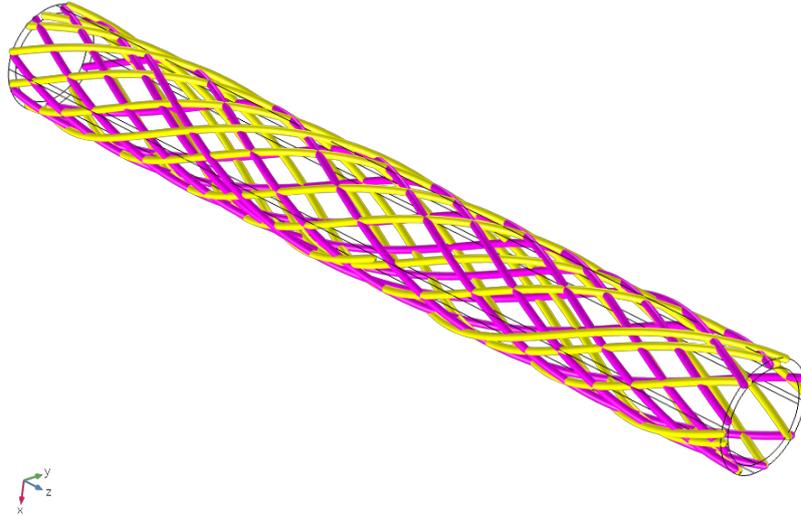


Figura 2.2: Definición de la anisotropía en el modelo mediante un ángulo de enrollamiento (β) de 25° .

Para terminar el modelo de EF, se procede a imponer las condiciones de contorno para simular el ensayo de tracción con el andamiaje, para ello es necesario empotrar una de las caras del modelo, es decir, se impide el desplazamiento en las 3 direcciones, simulando el estar sujeta por una mordaza durante todo el experimento (Figura 2.1), y en el otro extremo se aplica un desplazamiento impuesto de valor 5 mm para conseguir una deformación máxima del 10 %, en la dirección longitudinal, permitiendo el desplazamiento en las otras dos direcciones.

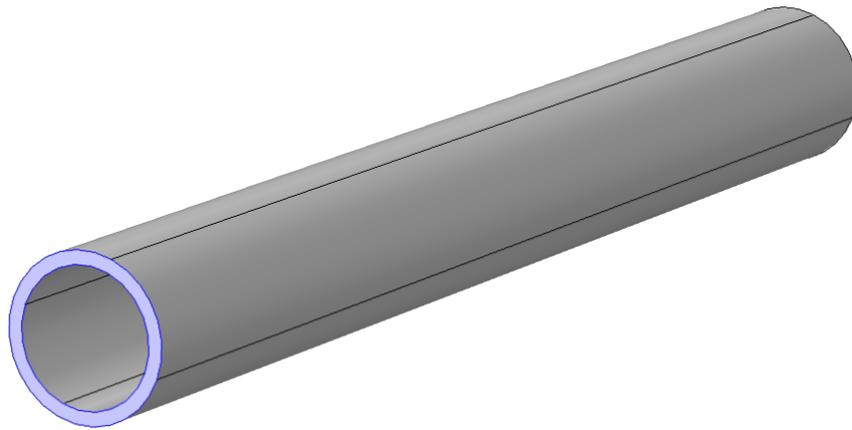


Figura 2.3: Bloqueo aplicado en la cara inferior simulando la mordaza del ensayo real.

Para poder comparar los resultados numéricos con los experimentales, se define una sonda en la cara restringida de movimiento para calcular la fuerza de reacción durante el ensayo. A fin de finalizar el modelo de elementos finitos de los andamiajes poliméricos se mallo toda la pieza con una malla extra fina formada por 32000 elementos cuadriláteros mediante aproximación cuadrática.

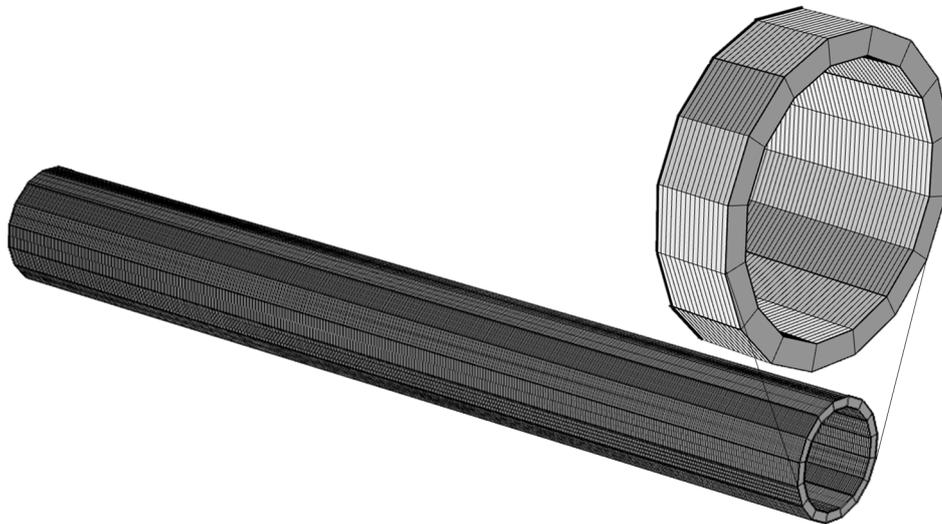


Figura 2.4: Malla utilizada en el modelo computacional.

2.2. Comportamiento mecánico del tendón de Aquiles

Los tendones son tejidos conectivos fibrosos cuya función principal es conectar y transmitir las fuerzas de los músculos a los huesos. Actúan como lugares de almacenamiento de energía y ayudan a mantener la postura y el movimiento de las articulaciones, lo que implica que los tendones tienen que sufrir grandes resistencias a la tracción y altas fuerzas de compresión.

Dado que el objetivo del trabajo es estudiar la articulación del tobillo, en el modelo de EF, tenemos que diferenciar los tejidos principales, es decir, tendón y músculos, concretamente el soleo y el gastrocnemio medio y lateral. Ambos gastrocnemios están situado en la región posterior de la pierna respectivamente y son los músculos más superficiales. Están ubicados sobre el musculo soleo y se extiende desde los cóndilos femorales, porción superior, hasta el tendón calcáneo en su porción inferior (Figura 2.5).

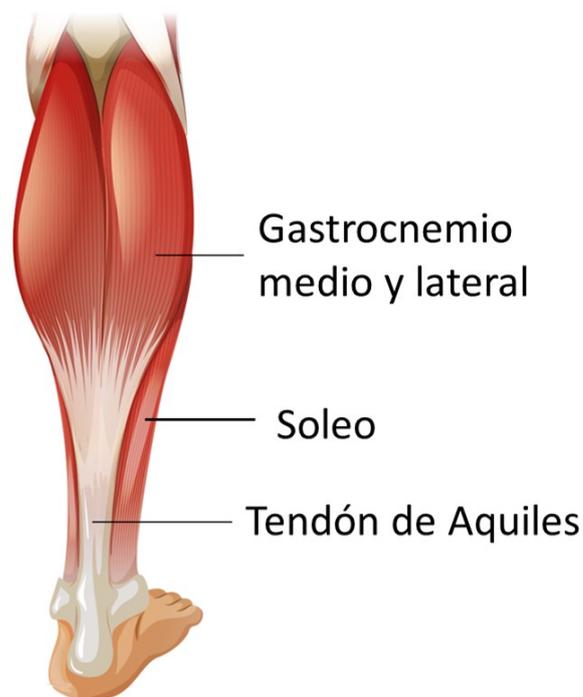


Figura 2.5: Representación de los tejidos reales diferenciando zona muscular de tejido tendinoso.

El tejido a reparar es el tendón de Aquiles, por lo que una vez ensayado este tejido mecánicamente se ha de ajustar mediante códigos de optimización las ecuaciones de densidad de energía de deformación definida por la ecuación (2.19) y sus constantes que serán obtenidas por el método de Montecarlo a una curva “Tensión Vs. Deformación” de un tendón real, siendo estas, una combinación de ecuaciones en función del primer y cuarto invariante, debido a que en el tendón solo hay una familia de fibras:

$$\bar{\Psi} = \bar{\Psi}_{vol} + \bar{\Psi}_p = \bar{\Psi}_1 + \bar{\Psi}_f \quad (2.19)$$

La parte volumétrica se define mediante el jacobiano J de \mathbf{F} :

$$\Psi_{vol}(J) = \frac{\kappa_2}{2}(J - 1)^2 \quad (2.20)$$

La parte isótropa se modela mediante un modelo Neo-Hookeano:

$$\bar{\Psi}_1 = C_1(\bar{I}_1 - 3) \quad (2.21)$$

y la parte anisótropa dependerá solo de una familia de fibras asociada a la organización del colágeno:

$$\bar{\Psi}_f = 0 \quad \forall \bar{I}_4 < \bar{I}_{40} \quad (2.22)$$

$$\bar{\Psi}_f = \frac{C_3}{C_4}(e^{C_4(\bar{I}_4 - \bar{I}_{40})} - C_4(\bar{I}_4 - \bar{I}_{40}) - 1) \quad \forall \bar{I}_4 \in (\bar{I}_{40}, \bar{I}_{4REF}) \quad (2.23)$$

$$\bar{\Psi}_f = 2C_5\sqrt{\bar{I}_4} + C_6 \ln \bar{I}_4 + C_7 \quad \forall \bar{I}_4 > \bar{I}_{4REF} \quad (2.24)$$

El tendón de Aquiles se une a tres músculos: el soleo y los dos gastrocnemios, medio y lateral, pero los tres se han modelado mediante un modelo isótropo Neo-Hookeano con idénticas propiedades, por simplicidad, ya que en este trabajo únicamente se va analizar la respuesta del tendón.

$$\bar{\Psi}_{mus} = \bar{\Psi}_p + \bar{\Psi}_{vol} = C_1(\bar{I}_1 - 3) + \frac{\kappa_2}{2}(J_{el} - 3)^2 \quad (2.25)$$

2.2.1. Modelos de elementos finitos de los tejidos musculares y tendinosos

Para poder analizar el comportamiento de la articulación del tobillo, se procede a crear un modelo de elementos finitos de dicha articulación. El disponer de imagen médica nos facilita definir modelos anatómicos complejos que reproduzcan con precisión los detalles geométricos de los diferentes tejidos.

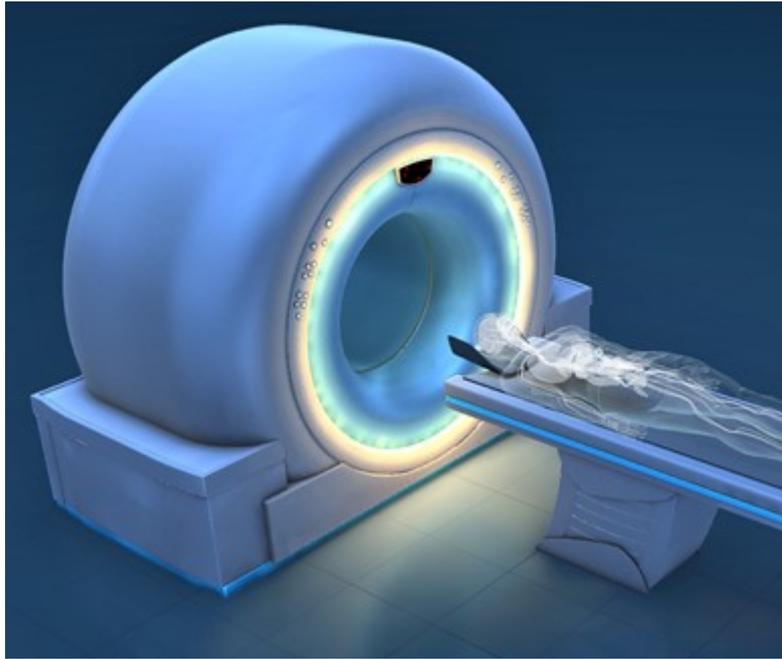


Figura 2.6: Tomografía computarizada,(Demircán, 2021).

La tomografía computarizada (TC) es una técnica de diagnóstico utilizada en medicina, se obtienen cortes transversales a lo largo de una región concreta del cuerpo, en nuestro caso se escaneará la pata de un ratón. La TC es una técnica de exploración de rayos X que produce imágenes detalladas de cortes de la sección escogida. En lugar de obtener una imagen como la radiografía convencional, la TC obtiene múltiples imágenes al rotar alrededor del cuerpo (Gavidia et al., 2011).

Después que las imágenes clínicas han sido adquiridas y digitalizadas se realiza un pre-procesamiento o mejora de las imágenes, es decir, con esta etapa se busca mejorar y corregir la imagen modificando el rango de intensidades de gris para mejorar la visualización de aquellas zonas más brillantes que por la característica del ojo humano son difíciles de diferenciar en comparación a las zonas más oscuras que se aprecian con mejor detalle, mejorar y resaltar estructuras de interés como bordes o regiones para poder trabajar con el modelo 3D posteriormente, esto facilitara el mallado y los cálculos pertinentes, y por ultimo corregir artefactos como ruido e heterogeneidades

que se hayan sumado durante su adquisición por causa del ensayo sobre el cuerpo o por el proceso de transmisión en el equipo médico. Por último, una segmentación de las regiones de interés para su posterior análisis. En el caso actual, sería segmentar todos los tejidos duros y blandos que componen la pata del ratón.

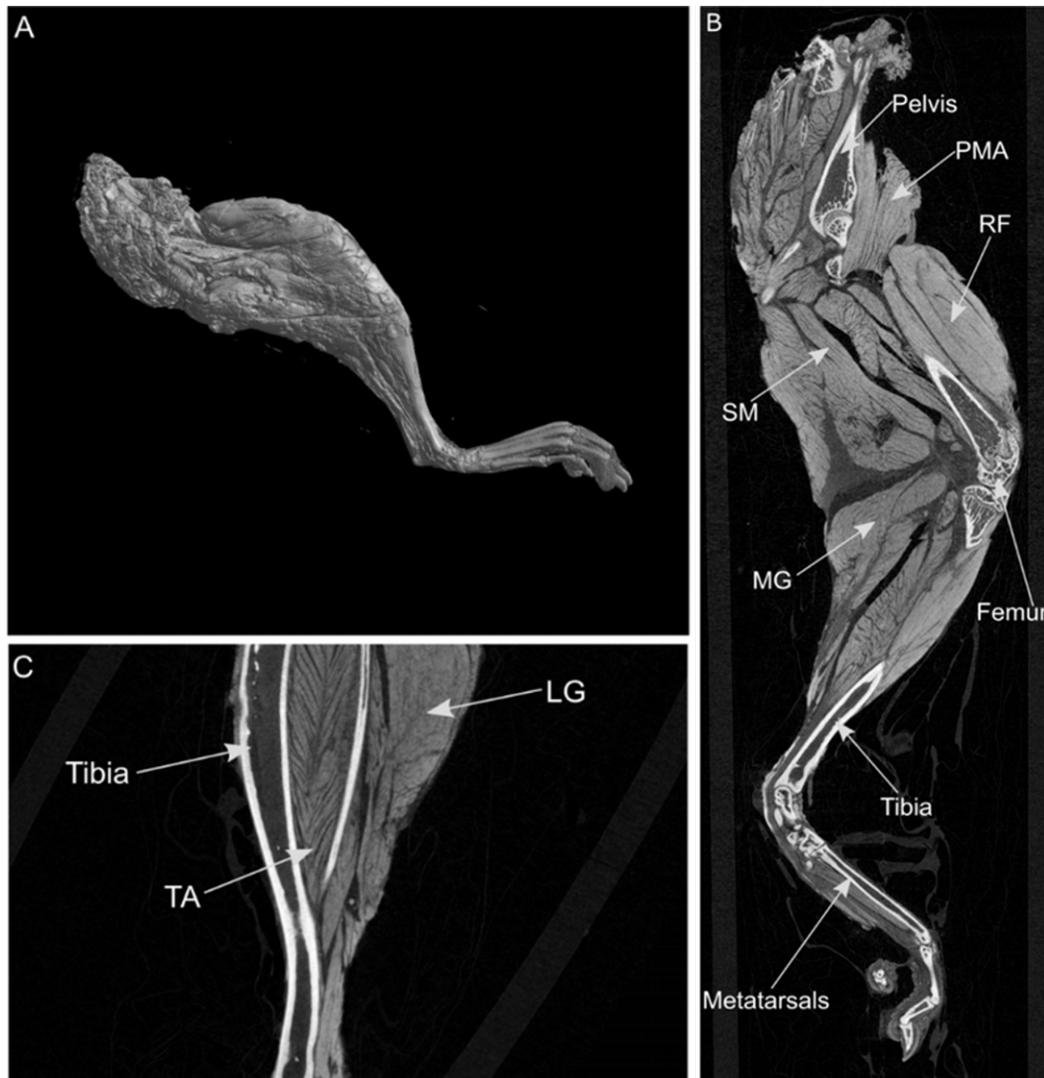


Figura 2.7: Imágenes reconstruidas de un miembro posterior de ratón. (A) vista medial; (B) sección sagital media de toda la extremidad; (C) sección sagital media de la extremidad distal (Charles et al., 2016).

Una vez realizada esta segmentación es necesario trabajar con otra aplicación que permita la modificación y el tratamiento de piezas para realizar particiones y construcciones de caras con las que trabajar como es la aplicación Solid EDGE.

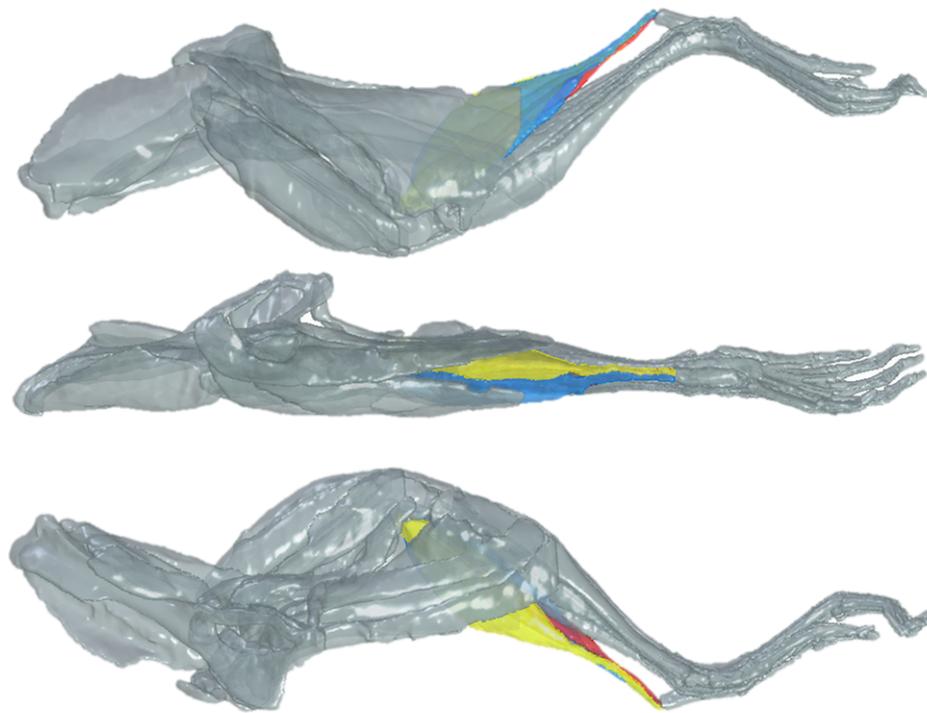


Figura 2.8: Modelo 3D de la pata de ratón obtenido mediante la técnica de imagen médica de tomografía computerizada y posteriormente tratado en la aplicación Solid EDGE 2020 en la que se han segmentado todos los tejidos. En color los músculos que serán simulados en la aplicación COMSOL: En amarillo el gastrocnemio medio, en azul el gastrocnemio lateral y en rojo el soleo.

Posteriormente fueron obtenidos los modelos 3D seleccionando aquellas partes necesarias para el estudio y se les aplicó un suavizado de la superficie dando lugar a una geometría analizable en la aplicación COMSOL. Tal y como se ve en la Figura 2.8 de toda la pata de ratón, este TFG se centrará únicamente en el estudio de los músculos soleo, gastrocnemio medio y el gastrocnemio lateral (Figura 2.9).



Figura 2.9: Modelo 3D de los músculos seleccionados para su estudio.

Para la construcción del modelo de EF se realizaron cuatro particiones de los tejidos para poder diferenciar la zona muscular, las zonas tendinosas y la zona donde se instalará el andamiaje cuando ocurra la lesión tendinosa.

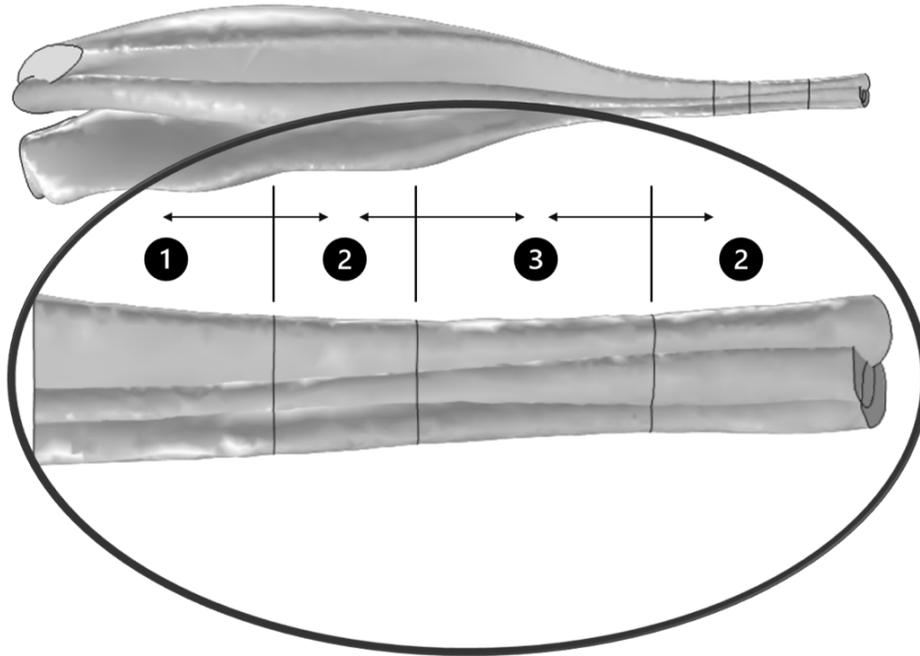


Figura 2.10: Detalle de los 3 dominios a diferenciar en el estudio. La **zona muscular (1)**, las **zonas tendinosas (2)** y la zona donde se introducirá el **andamio (3)**.

Para la simplificación de la simulación computacional se realiza la siguiente aproximación: en vez de sustituir la zona del andamiaje por un cilindro hueco únicamente se le cambiaron las propiedades mecánicas y la dirección de fibras. Por ello, el modelo matemático que regirá la zona del andamio es el mismo que se ha descrito previamente.

Definición de la anisotropía del tendón

A fin de simular las fibras de las zonas tendinosas se tendrá independencia de cada musculo por lo que habrá que simular las fibras de seis dominios. Por ello, para cada uno de los subtendones definidos previamente se determinaran distintas coordenadas curvilíneas gobernadas por un “principio de flujo”. Este enfoque para crear las fibras es equivalente a calcular el flujo de un fluido incompresible, es decir, el flujo de fluencia o el flujo de Stokes. El método del flujo es útil para geometrías con secciones transversales no constantes como son las de los tejidos tendinosos. Para definir la ecuación en la geometría, se añadieron las siguientes condiciones de contorno:

1. **Entrada:** El elemento de entrada se usa para definir dónde comienza el campo vectorial. Para el "Método de Flujo" aplicado en la zona tendinosa se escogió el método de velocidad normal, es decir, un valor por defecto: 1, (unidad SI: m/s) en el campo de velocidades.
2. **Salida:** Se utiliza un nodo de salida para definir dónde termina el campo vectorial. Para el "Método de Flujo", es una condición de presión cero y sin esfuerzos.
3. **Pared:** El elemento pared es la condición de contorno por defecto y define las paredes como límites donde la componente normal del campo vectorial es cero. Se aplica a todos los límites en los que no se asigna ninguna de las otras condiciones de contorno.

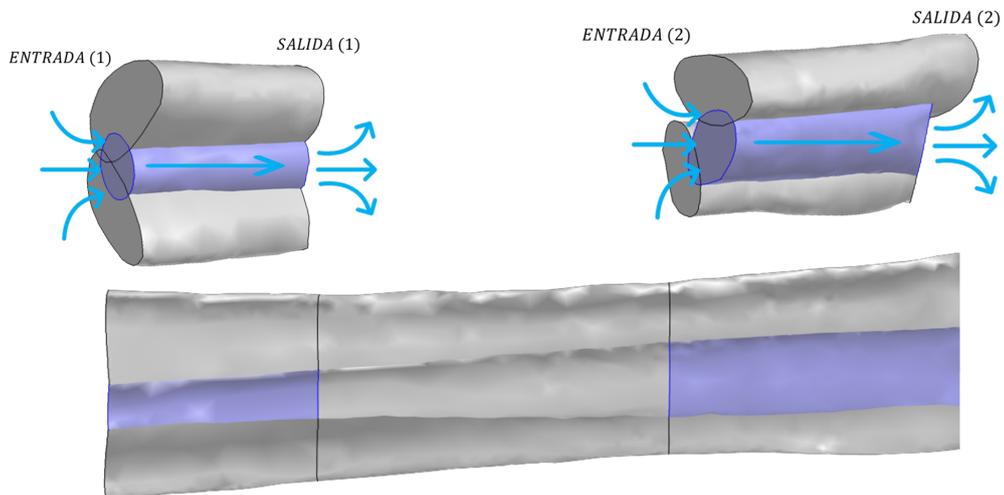


Figura 2.11: Representación de la definición mediante flujo de fibras para el soleo, donde se definen dos entradas y dos salidas de flujo, simulando así, la división surgida de la unión conjunto al andamio.

Para el dominio donde se introducirá el andamio, la construcción de las fibras seguirá el mismo procedimiento que en la simulación del andamiaje y el modelo matemático de la zona muscular no tiene en cuenta las posibles fibras de este, por lo tanto en el modelo de EF del conjunto tejido más andamio quedó como se observa en la Figura 2.12:

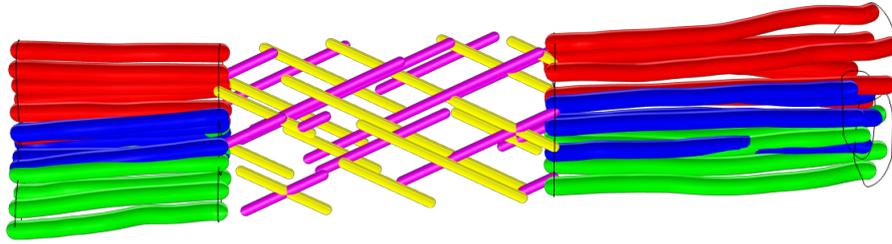


Figura 2.12: Representación de las fibras para el modelo conjunto de tejidos y andamio. En azul, fibras de la zona tendinosa del soleo, en rojo, las fibras del gastrocnemio lateral y en verde fibras del gastrocnemio medial.

A continuación se describen las condiciones de contorno a imponer, en este caso se simulará el comportamiento de la articulación a tracción. Así, se empotran las bases de los tejidos musculares, evitando su desplazamiento, simulando el estar sujeta al hueso poplíteo. En el otro extremo, se aplica un desplazamiento impuesto de valor 1 mm a los tres tejidos tendinosos en la dirección \hat{z} y de igual forma que se trató el andamio se le aplica un rodillo como condición de contorno para conseguir un desplazamiento nulo en la dirección perpendicular simulando una fijación al hueso calcáneo que se ubica en la parte posterior del pie.

A fin de finalizar el modelo de elementos finitos de los tejidos conjunto al andamio se malló toda la pieza diferenciando dos zonas distintas:

1. Tres mallados finos con elementos tetraédricos para los tres tejidos musculares.
2. Nueve mallados extra finos, para aumentar la precisión de cálculo, con elementos tetraédricos para los dominios tendinosos y la zona del andamiaje.

La suma de todas las mallas dio por resultado un total de 58000 elementos tetraédricos y 17000 elementos triangulares (Figura 2.13), todas ellas con aproximación cuadrática.

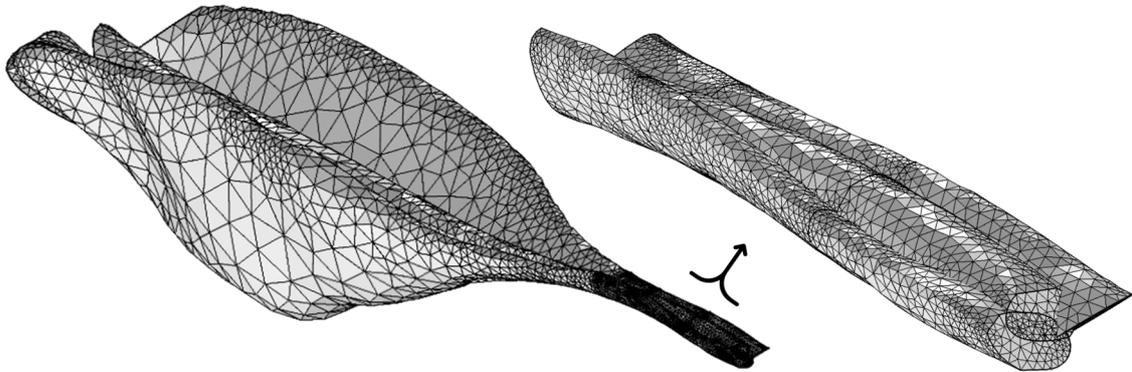


Figura 2.13: Modelo de EF del conjunto tendón de Aquiles más los músculos gastrocnemios y sóleo.

Capítulo 3

Resultados de la simulación computacional

Este capítulo se inicia con la presentación de los resultados obtenidos en los ensayos de andamiajes poliméricos ya impresos y con el ajuste en los modelos numéricos del andamio. Posteriormente se incluyen los resultados extraídos del modelo animal conjunto a un andamio.

3.1. Caracterización de los andamios

3.1.1. Resultados experimentales

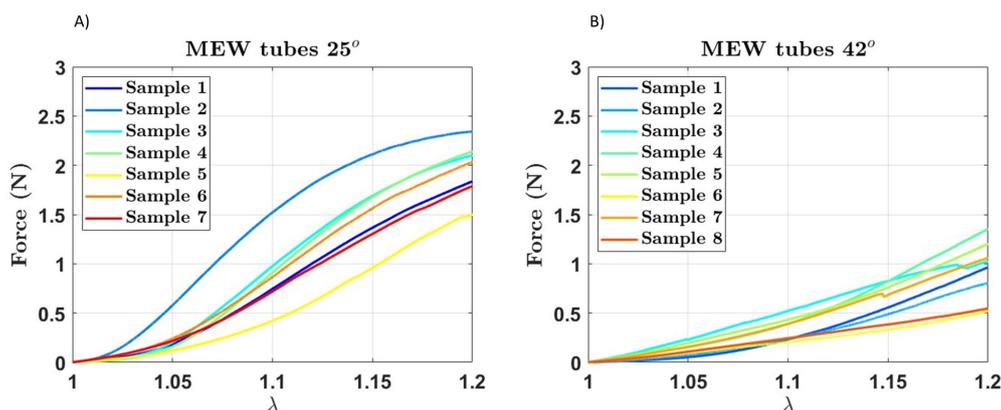


Figura 3.1: Curvas “Fuerza - Deformación” para distintos andamios. A) Curvas para andamiajes con un ángulo de enrollamiento de 25°. B) Curvas para andamiajes con un ángulo de enrollamiento de 42°.

En la Figura 3.1 se representan las curvas Fuerza-alargamiento para los dos modelos de andamios impresos. Como se puede observar, para un menor ángulo de enrollamiento el andamio muestra mayor rigidez puesto que las fibras están principalmente orientadas

en la dirección del ensayo. También se puede calcular las curvas medias y la desviación, Figura 3.2, las curvas se truncan para un alargamiento del 20 %.

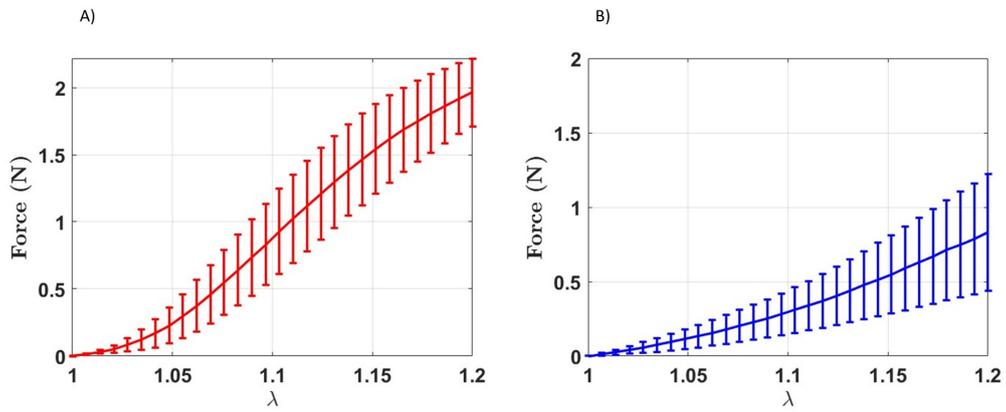


Figura 3.2: Media y desviación estándar de las curvas “Fuerza - Deformación”. A) Curva para andamio a 25°. B) Curva para andamio a 42°.

3.1.2. Resultados computacionales

En este apartado comenzamos mostrando el modelo de EF para las dos orientaciones de fibras o lo que lo mismo definiendo la anisotropía del material, como se ve en la Figura 3.3.

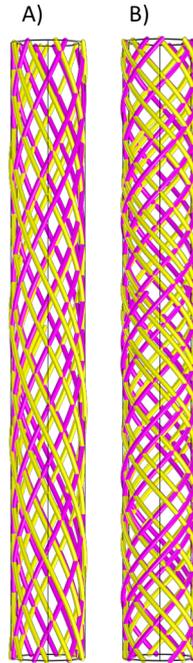


Figura 3.3: Arquitectura del modelo del andamio según el ángulo de enrollamiento. A) Andamiaje a 25° . B) Andamiaje a 42° .

Utilizando los softwares COMSOL y MATLAB se realizan múltiples simulaciones con el fin de ajustar adecuadamente los resultados experimentales. Las curvas se comparan hasta un máximo de un 10 – 20% de deformación correspondiente a los rangos de trabajo y para asegurarnos que reproducimos la zona de comportamiento elástico del material, evitando llegar a la zona de la plastificación del andamiaje.

En la siguiente tabla (Tabla 3.1) se muestran los parámetros utilizados para describir el comportamiento mecánico del material de los andamios, tanto el desplazamiento impuesto como las propiedades de la policaprolactona (PCL) .

Constante	Valor	Unidad	Descripción
U_z	4	[mm]	Desplazamiento prescrito
ρ	1,145	[g/cm ³]	Densidad PCL
K	$2,39 \cdot 10^6$	[Pa]	Módulo de compresibilidad
κ	1000	[MPa]	Bulk modulus PCL

Tabla 3.1: Parámetros fijos para los ensayos de los andamios en la aplicación COMSOL.

A la hora de simular en COMSOL con el modelo descrito anteriormente de Holzapfel, ver ecuación 2.9 y 2.10, se observó que el comportamiento era muy exponencial en comparación a lo experimentado en los ensayos con andamios reales.

Con el modelo definido por la ecuación 2.11, se mejoraba el comportamiento y se aproximaba mejor a los ensayos con β pequeños, sin embargo, seguía siendo muy distinta para β más grandes de 30° .

El modelo anisótropo de ecuaciones cúbicas y cuadráticas 2.13 conseguía que individualmente trabajaran ligeramente mejor que los modelos descritos anteriormente, pero seguían dando problemas para los β más grandes de 30° , ya fuera por exceso o defecto respectivamente.

Con la última propuesta 2.17 se consiguió reproducir el comportamiento de los ensayos casi a la perfección para β más pequeños de 30° por lo que se decidió usar dicho modelo. Con esto, se utilizó la siguiente formulación:

$$\bar{\Psi}_p = \sum_{i=1}^N \bar{\Psi}_i = \bar{\Psi}_1 + \bar{\Psi}_{4C^2C^3} + \bar{\Psi}_{6C^2C^3} \quad (3.1)$$

$$\bar{\Psi}_p = C_1(\bar{I}_1 - 3) + k_3(\bar{I}_4 - 1)^2 + k_4(\bar{I}_4 - 1)^3 + k_3(\bar{I}_6 - 1)^2 + k_4(\bar{I}_6 - 1)^3 \quad (3.2)$$

Una vez el modelo ya está construido, el siguiente objetivo fue obtener los valores más ajustados para las constantes C_1 , k_3 y k_4 tales que la deformación obtenida de manera numérica y la cual se ha extraído experimentalmente, sean equivalentes tanto como para 25° y para 42° .

Una vez realizadas las simulaciones en COMSOL se obtuvo el desplazamiento ejercido, el campo de desplazamientos y la fuerza de reacción en \hat{z} (Figura 3.4). Estos datos fueron procesados y transformados a fuerza y deformación a través de Matlab, con el objetivo de poder obtener curvas similares a los ensayos experimentales.

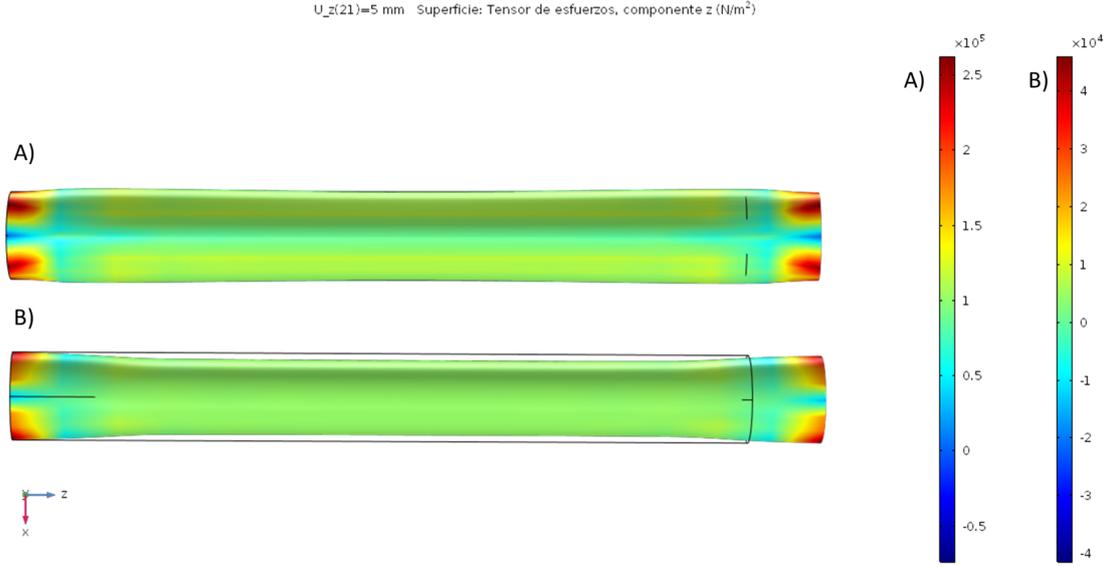


Figura 3.4: Tensiones obtenidas en los modelos en EF de los andamiajes. Se aprecia a través de la deformación como a mayor ángulo de enrollamiento, la rigidez disminuye. A) Andamiaje a 25°. B) Andamiaje a 42°.

Se realizaron más de un centenar de simulaciones numéricas hasta poder optimizar las constantes k_1 , k_3 y k_4 dando lugar a los valores recogidos en la Tabla 3.2.

Constante	Valor	Unidad	Descripción
k_1	5	[kPa]	Rigidez de la matriz
k_3	150	[kPa]	HGO material parameter
k_4	352	[kPa]	HGO material parameter

Tabla 3.2: Constantes de la función de densidad de energía del scaffold obtenidas en COMSOL.

Con estas constantes, los resultados obtenidos en COMSOL fueron tratados en Matlab. Esto se debe a que los datos de la fuerza de reacción en \hat{z} resultantes aparecen en newtons, en función del desplazamiento en milímetros, por esto hay que transformar el desplazamiento en milímetros en alargamiento siguiendo la relación:

$$\lambda = \frac{L_{\text{Inicial Scaffold}} + U_z}{L_{\text{Inicial Scaffold}}} \quad (3.3)$$

Una vez se trabajaron los datos se construyeron las dos gráficas de “Fuerza Vs. Deformación” en función del ángulo de enrollamiento (β) con el programa Matlab y se pudieron comparar con las curvas obtenidas experimentalmente de los andamios reales (Figura 3.2):

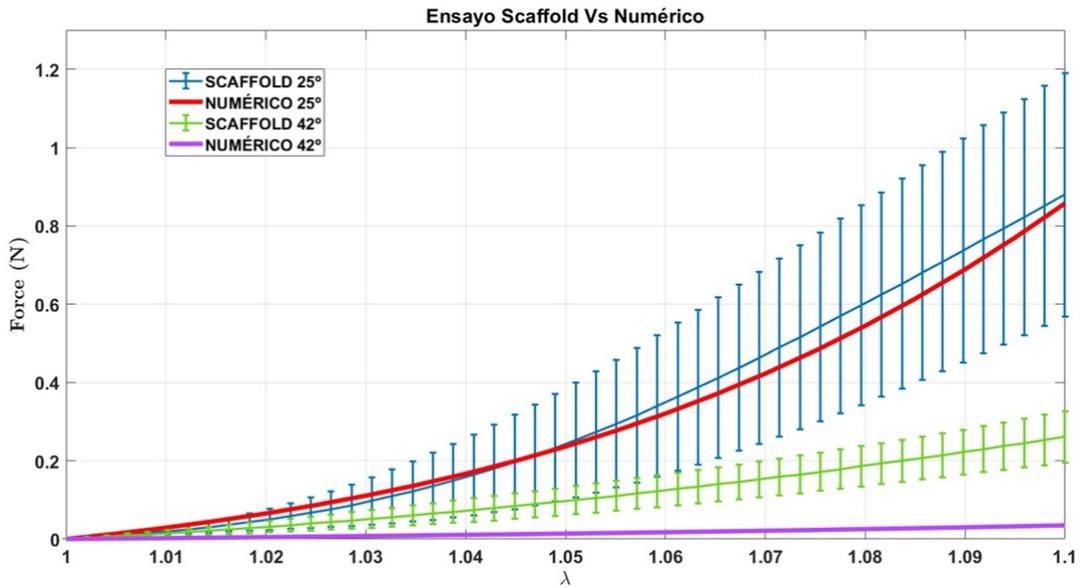


Figura 3.5: Estudio mediante la aplicación Matlab de las curvas experimentales y numéricas de los andamios. En rojo la curva obtenida de manera numérica para un andamiaje con un ángulo de enrollamiento (β) de valor 25° , comparada con la media en azul de los ensayos experimentales de distintos andamiajes con (β) de valor 25° . De igual manera, en morado los resultados numéricos comparados con la media de distintos andamiajes, en verde, con (β) de valor 42° .

A primera vista se observa que el ensayo numérico de 42° existe una elevada disparidad comparado con el ensayo experimental. Es por ello que se creó un código en Matlab para calcular el error exacto entre curvas con un mismo ángulo de enrollamiento (β). Mediante la aplicación se obtuvieron los errores de ambas comparaciones con dos métodos distintos; R^2 , el cual muestra que tan bien se ajustan los puntos obtenidos numéricamente a los puntos experimentales, y el error $RMSE$, que mide la cantidad de error que hay entre dos conjuntos de datos. Con el uso de Matlab y los resultados numéricamente obtenidos en COMSOL se obtuvieron los siguientes resultados:

Error	25°	42°
R^2	0.9906	0.6244
$RMSE$	0.0288	0.1244

Tabla 3.3: Errores entre curvas numéricas y experimentales

Con esto, podemos asegurar que para un (β) de 25° la función de densidad escogida y las constantes obtenidas reproducen el comportamiento de los andamiajes reales. Se asume el error obtenido para el caso de un ángulo de enrollamiento (β) de 42° por los siguientes motivos:

- Los tendones reales tienen un ángulo de enrollamiento (β) más similar al scaffold de 25° que para el caso de un β de 42° , lo que conlleva a priorizar el ajuste del ensayo más rígido, es decir, el de un ángulo de 25° .
- Las constantes escogidas minimizan el error en el caso de 25° , cualquier modificación de estas con el objetivo de mejorar los ensayos numéricos en 42° solo supondrían un aumento del error en el ensayo a 25° a cambio de una mínima mejora para 42° .

3.2. Comportamiento experimental del tendón de Aquiles de ratón

Una vez obtenida la mejor función de densidad de energía de deformación posible y definidas las constantes del material óptimas se procede a buscar el ángulo de impresión correcto tal que las curvas fuerza-deformación reproduzcan las curvas reales de tendón de Aquiles de ratón.

Las curvas experimentales del tendón real se construyeron a través de ensayos uniaxiales de tracción en el tendón de Aquiles de ratón siguiendo el mismo principio que el aplicado a los ensayos uniaxiales para andamiajes poliméricos:

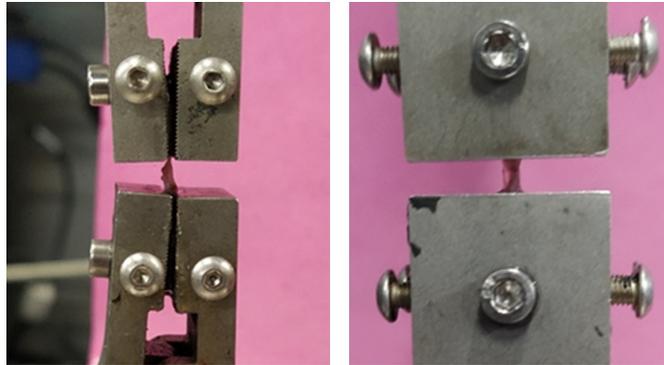


Figura 3.6: Ensayo a tracción a un tendón de Aquiles de ratón.

Con estos ensayos se obtuvieron múltiples curvas distintas, y con estas se construyó una curva media con su desviación estándar del mismo modo que se hizo para las curvas experimentales de los andamios (Figura 3.7).

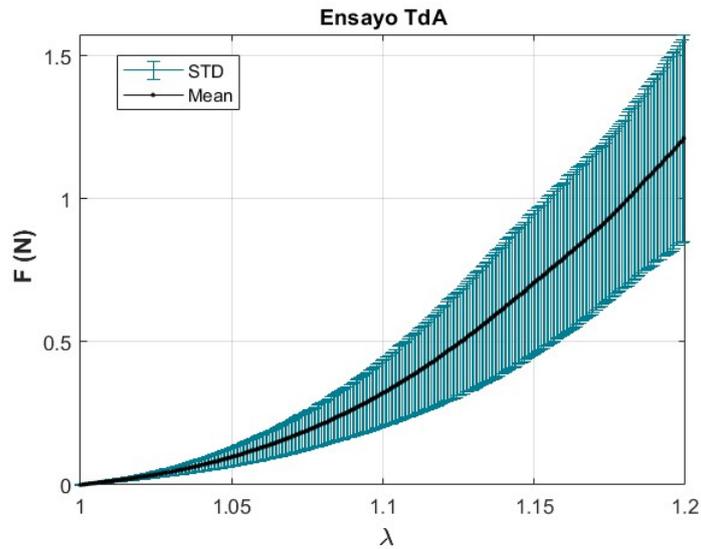


Figura 3.7: Curva media y desviación estándar de ensayos a tracción con varios tendones de Aquiles de ratón.

Mediante el método Montecarlo (Figura 3.8), tal y como se ha comentado y a partir de la curva obtenida de los ensayos (Figura 3.7) se obtendrán las constantes que particularizarán la función de densidad de energía de los tres subtendones (2.22) esta ecuación gobernará toda la zona tendinosa de cada uno de los músculos lo que dará lugar a tres ecuaciones distintas en función de la dirección de las fibras de cada uno de estos tejidos.

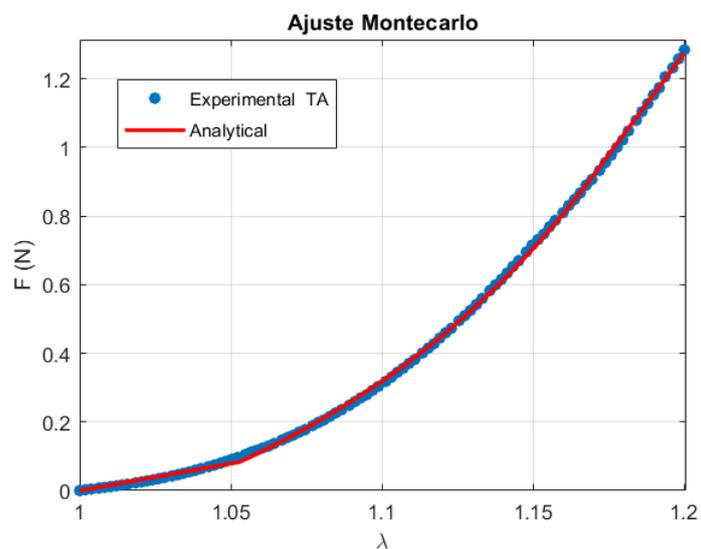


Figura 3.8: Ajuste mediante el método Montecarlo de la curva 3.7.

Error	
R^2	0.999666
$RMSE$	0.016441

Tabla 3.4: Error en ajuste mediante el método Montecarlo de la curva 3.7.

Sin embargo, las constantes que rigen la ecuación 2.22 serán las mismas para los tres subtendones:

Constante	Valor	Unidad
C_1	0.261879	[kPa]
C_3	0.146609	[kPa]
C_4	3.699359	-
C_5	10.204067	[kPa]
C_6	-11.289567	[kPa]
C_7	-10.140288	[kPa]
\bar{I}_{40}	1.108809	-
\bar{I}_{40}	1.368900	-

Tabla 3.5: Constantes del modelo de EF para el tendón de Aquiles.

De igual modo se procedió para obtener las constantes que definen el modelo Neo-Hookeano del musculo (2.25).

Constante	Valor	Unidad
C_1	0,261879	[kPa]
κ_2	0,146609	[kPa]
ρ_m	1,06	[g/cm ³]

Tabla 3.6: Constantes material Neo-Hookeano para tejido muscular.

3.3. Propiedades del andamio para reproducir el comportamiento del tendón de Aquiles de ratón

Una vez obtenida esta curva, mediante la aplicación COMSOL se puede empezar a trabajar para obtener el ángulo óptimo de impresión del andamio. Para ello, se realiza un barrido de ángulos entre 25° y 42° puesto que estos son los ángulos de los andamiajes experimentales.

Con esta premisa se obtienen aquellos ángulos que se ajustan mejor a los tendones reales según la ecuación de densidad de energía utilizada y las constantes obtenidas previamente (Tabla 3.1).

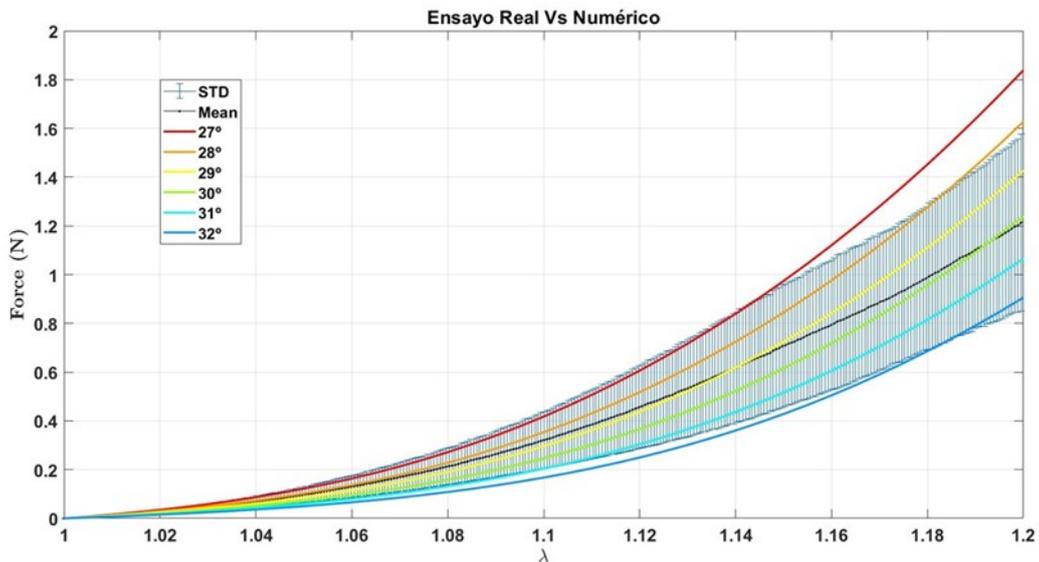


Figura 3.9: Curva media y desviación estándar de ensayos a tracción con un tendón de Aquiles de ratón comparada con resultados numéricos obtenidos mediante un barrido en la aplicación COMSOL.

De similar forma que se hizo con los ensayos experimentales, mediante el programa Matlab y con la presuposición de que la maquina tiene un error admisible de $\pm 5^\circ$ se obtuvieron los errores al comparar ensayos experimentales con tendones de Aquiles reales reales y ensayos numéricos, dando lugar a los siguientes resultados:

Error	27°	28°	29°	30°	31°	32°
R^2	0.8130	0.9048	0.9733	0.9801	0.8773	0.6422
$RMSE$	0.2678	0.1644	0.0749	0.0563	0.1245	0.1964

Tabla 3.7: Errores entre curvas numéricas y experimentales con tendones de Aquiles.

Con estos resultados se puede asegurar que el ángulo de enrollamiento (beta) óptimo de fabricación será de 30° . Una vez que se sabe que la ecuación de densidad de energía escogida y las constantes generadas cumplen los objetivos para una deformación del 10 %, se puede examinar con mayor detalle las deformaciones de hasta un 8 %:

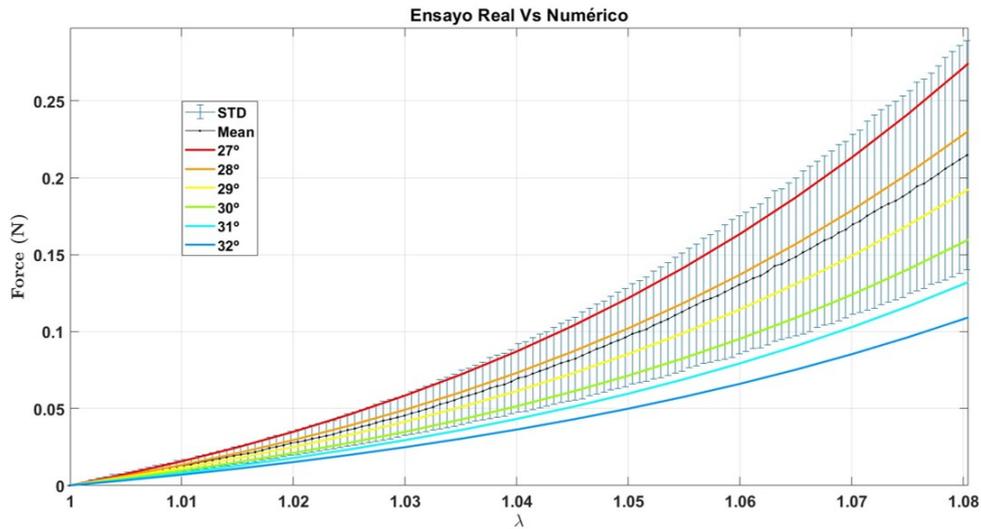


Figura 3.10: Detalle del estudio con una deformación del 8 %.

Conocido el cumplimiento de la ecuación y las constantes para esta remesa de tendones, se procedió a una segunda con tendones más rígidos que los anteriores dando el siguiente resultado:

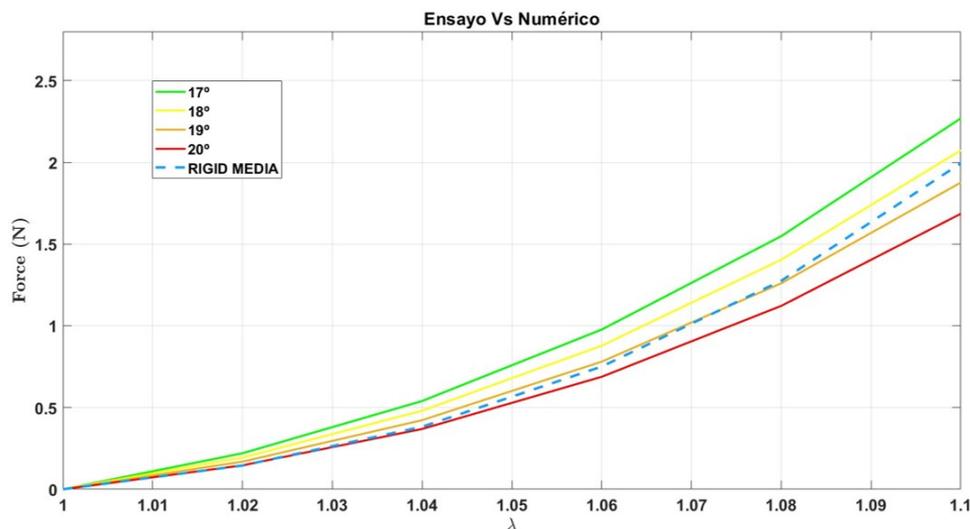


Figura 3.11: Curva media y desviación estándar de ensayos a tracción con un tendón de Aquiles de ratón más rígidos comparada con resultados numéricos obtenidos mediante la aplicación COMSOL.

De igual modo que se hizo con los ensayos experimentales de tendones de Aquiles menos rígidos, mediante el programa Matlab se obtuvieron los errores numéricos, dando lugar a los siguientes resultados:

Error	17°	18°	19°	20°
R^2	0.9401	0.9836	0.9932	0.9414
$RMSE$	0.1966	0.0924	0.0535	0.1431

Tabla 3.8: Errores entre curvas numéricas y experimentales con tendones de Aquiles.

Con esto, se aprecia con claridad que las ecuaciones y constantes escogidas siempre van a ser válidas para ángulos de enrollamiento (β) menores a 35°.

3.4. Simulación numérica de un andamiaje dimensionado a tamaño humano.

Una vez comprobados en los andamios de tamaño de ratón y tendones de Aquiles reales y entendido su comportamiento en función de distintos parámetros se pasó a sustituir el modelo numérico animal por uno de tamaño humano.

Para ello, se sustituyó la geometría inicial por una que cumpliera las condiciones de un tendón de Aquiles humano, haciendo así que el radio inicial de 3 mm introducido en el modelo del andamiaje pasase a ser de 10 mm:

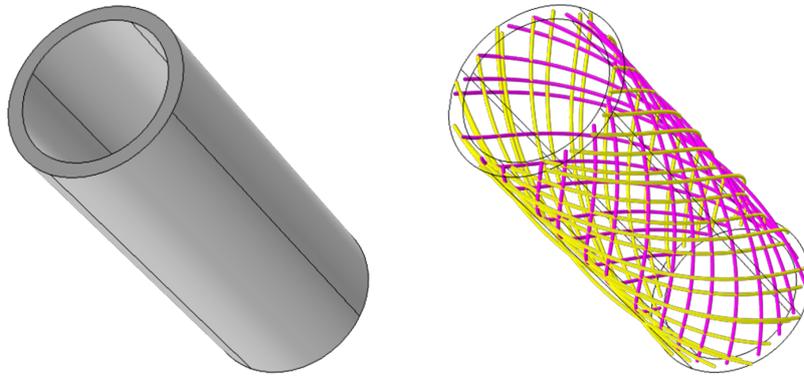


Figura 3.12: Arquitectura de un andamio con dimensiones humanas y cuyo ángulo de enrollamiento (β) es de 30° .

Construido el nuevo modelo, se procedió a actuar de igual forma que se hizo con el andamio original, es decir, bloqueando una de las caras para simular el ensayo a tracción uniaxial. Además, no se modificó el desplazamiento U_z por lo que seguía siendo el mismo que para el caso original.

Se analizó como se deformaba y se le aplicó un barrido de ángulos dando por resultado las siguientes curvas:

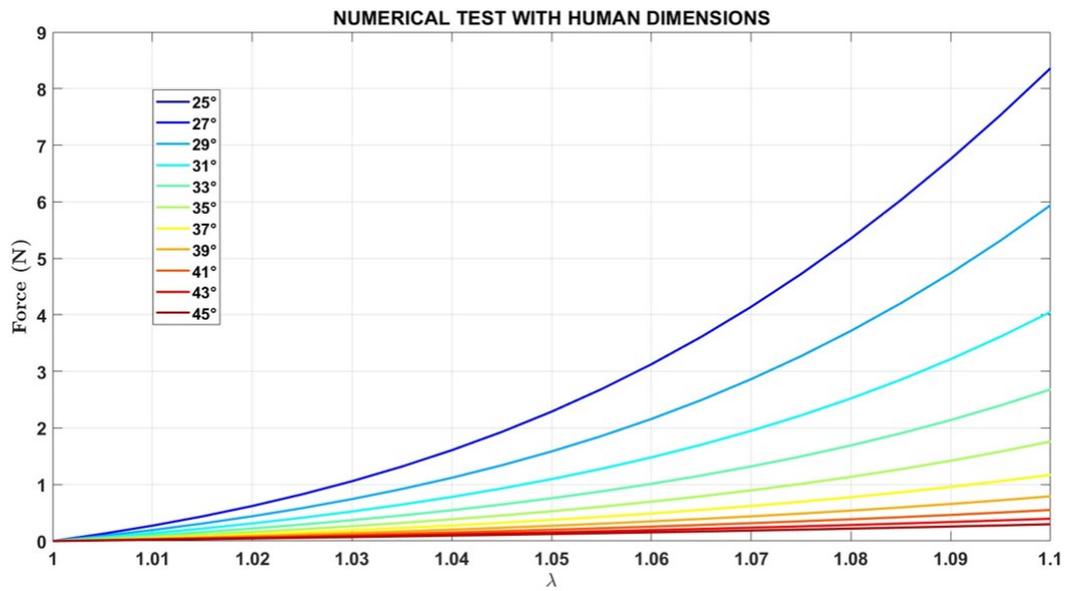


Figura 3.13: Curvas fuerza *vs* deformación en función del ángulo de enrollamiento β .

De estos resultados se puede destacar que será necesario cuadruplicar la fuerza en \hat{z} necesaria para conseguir la misma deformación que en el caso inicial, con un andamio con las dimensiones de ratón.

3.5. Simulación tejido tendinoso conjunto a andamiaje polimérico

Por último, verificadas las ecuaciones de energía empleadas, el correcto funcionamiento de los andamios poliméricos y cuantificado el ángulo de enrollamiento óptimo de impresión del andamio se procedió a analizar el comportamiento de los músculos conjunto al andamio con el modelo de EF previamente definido.

Con el modelo ya construido solo faltaba definir el desplazamiento prescrito para observar las fuerzas de reacción en \hat{z} . Aproximadamente, el modelo de EF de los músculos conjunto al andamio posee una longitud de 22 mm en contra parte al andamio introducido que es de 1.25 mm de longitud, por lo que para conseguir una deformación aproximadamente entre el 8-10 % en el andamio, se le impuso un desplazamiento de 1 mm a todo el modelo.

Una vez realizadas las simulaciones en COMSOL se obtuvieron los desplazamientos ejercidos por cada uno de los músculos, y los campos de desplazamientos y la fuerzas de reacción en \hat{z} en la base del modelo además de las tensiones producto de la tracción a la que fue sometido el modelo (Figura 3.14) .

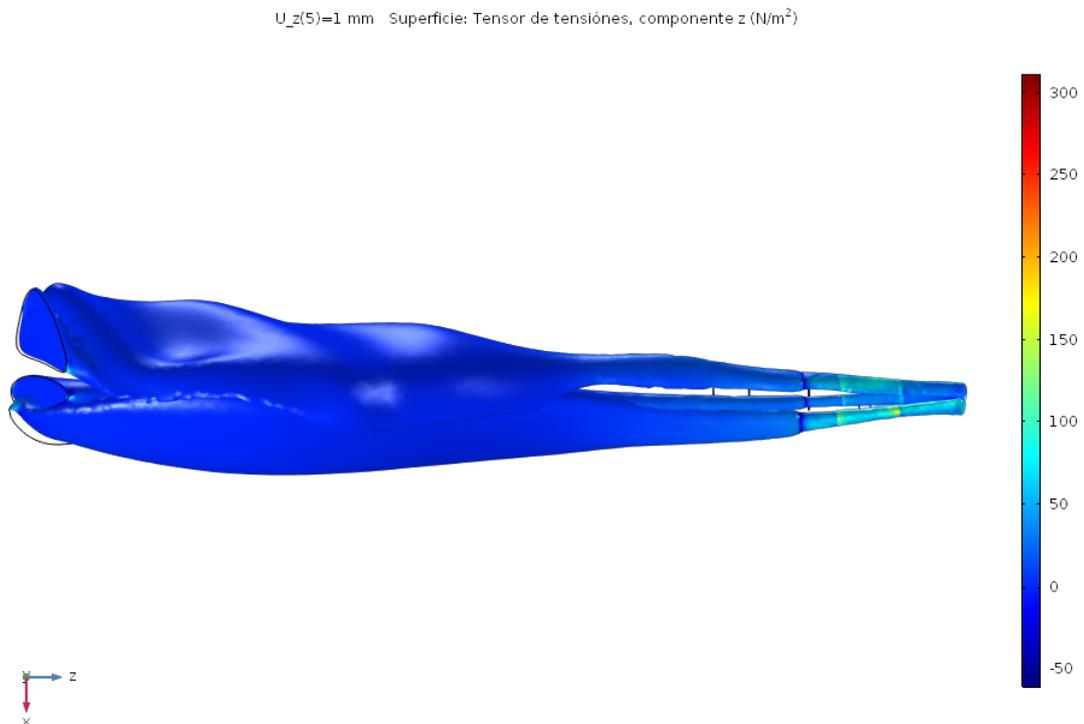


Figura 3.14: Tensiones máximas a tracción en N/m^2 sufridas en la zona tendinosa y la zona de acogida del andamiaje. Andamio con ángulo de enrollamiento de 30° .

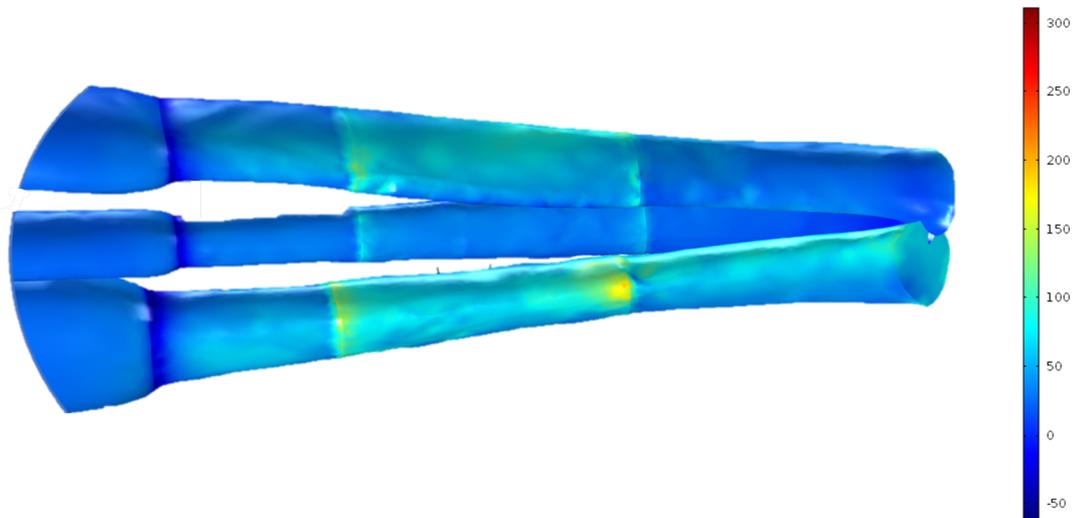


Figura 3.15: Detalle las tensiones máximas a tracción en N/m^2 sufridas en la zona tendinosa y la zona de acogida del andamiaje.

Tal y como se observa en la Figura 3.15 las zonas críticas del ensayo son las zonas de unión del andamio al tejido tendinoso debido a la diferencia de material, calidad de la unión y salto en las direcciones de las fibras. La zona de acople del andamio a aumentado 0.1 mm en promedio lo que implica una deformación aproximada del 8 % tal y como se supuso en un principio.

Una vez realizados todos los cálculos en la aplicación COMSOL y obtenidos los datos de las fuerzas de reacción en \hat{z} , se trabajaron con el programa Matlab para ilustrar las curvas “Fuerza vs. Deformación” en función del ángulo de enrollamiento (β). Así, se pudo comparar la curvas obtenidas numéricamente del andamio unido al tejido con la curva proporcionada por tendones reales en perfecto estado (Figura 3.16):

Con esto, se puede demostrar que si se imprimen andamios con un β de 30° , a la hora de reproducir el comportamiento del andamio junto a los tejidos se alcanzan unas fuerzas de reacción en \hat{z} menores, es decir, se necesitaría un menor esfuerzo para deformar un 8-10 % el andamio. Esto se debe a la existencia de músculo en el ensayo numérico, esto, hace que se deforme más, pues es menos rígido el conjunto.

Se realizó una última prueba, para comparar un modelo de EF sin el andamio, con el modelo que incorpora tejidos más andamio.

La principal diferencia es que este nuevo modelo únicamente contaba con la formulación para tejido tendinoso y muscular. Con esta premisa las tensiones sufridas quedaron como se observa en la Figura 3.17.

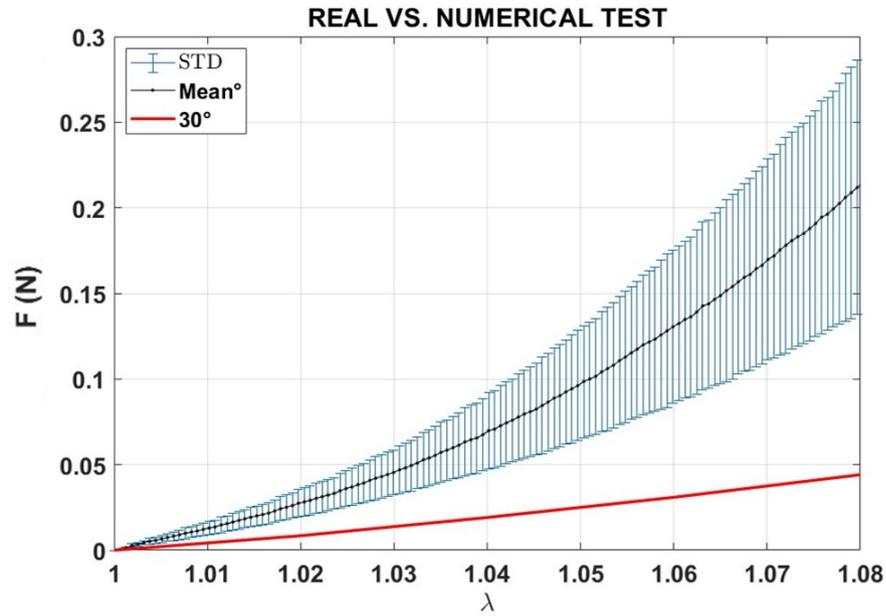


Figura 3.16: Estudio mediante la aplicación Matlab de las curvas numéricas del conjunto tejido y andamio, y los tendones de ratón en condiciones óptimas.

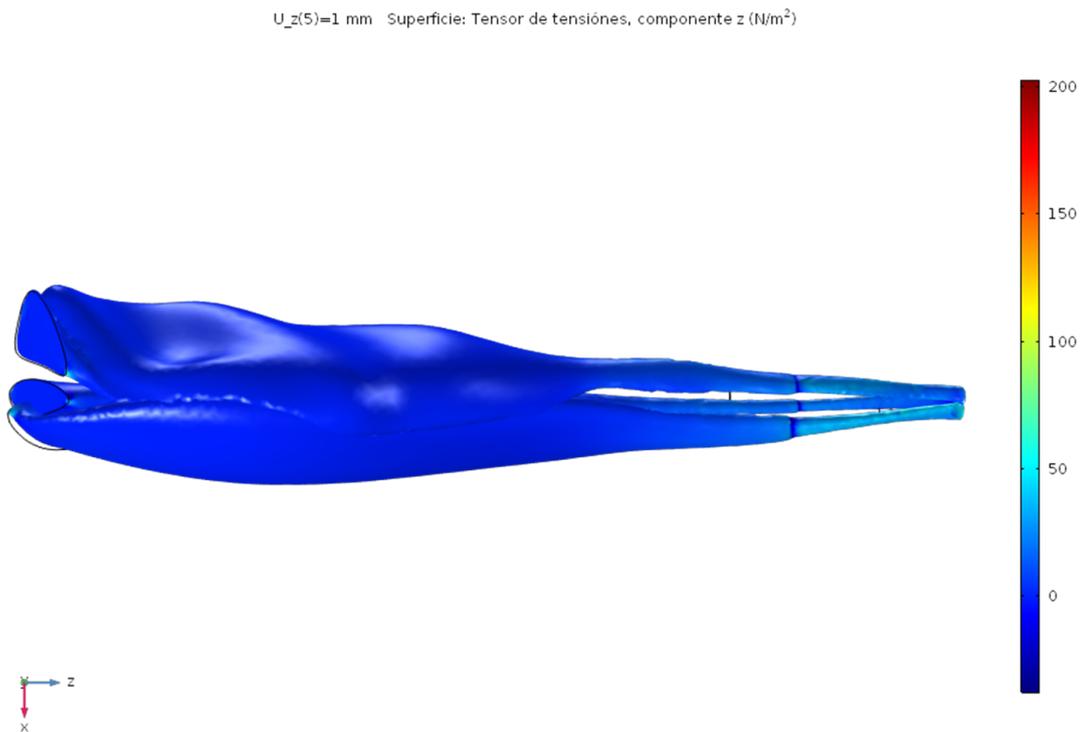


Figura 3.17: Tensiones máximas a tracción en N/m^2 sufridas en la zona tendinosa y la zona de unión muscular. Modelo sin andamio.

Como se esperaba, dado que no hay ningún elemento extra además de los dominios principales: tejido muscular y tendinoso, todas las tensiones principales se sufren en la zona de unión de estos. Pero podemos observar en la Figura 3.19 que las fuerzas de reacción en \hat{z} provocadas en ambos modelos son muy similares, siendo ligeramente más

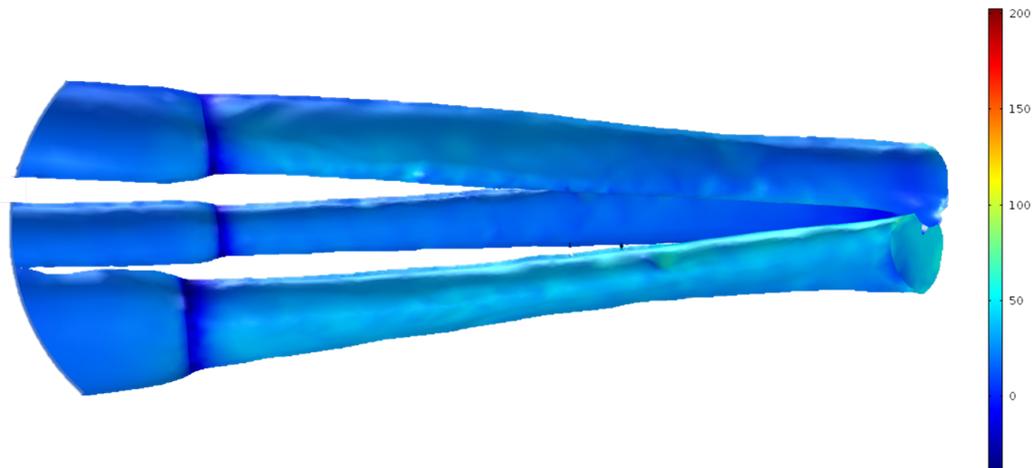


Figura 3.18: Detalle de las tensiones máximas a tracción en N/m^2 sufridas en la zona tendinosa y la zona de unión muscular. Modelo sin andamio.

rígido el modelo al cual se le ha introducido el andamio polimérico de PCL.

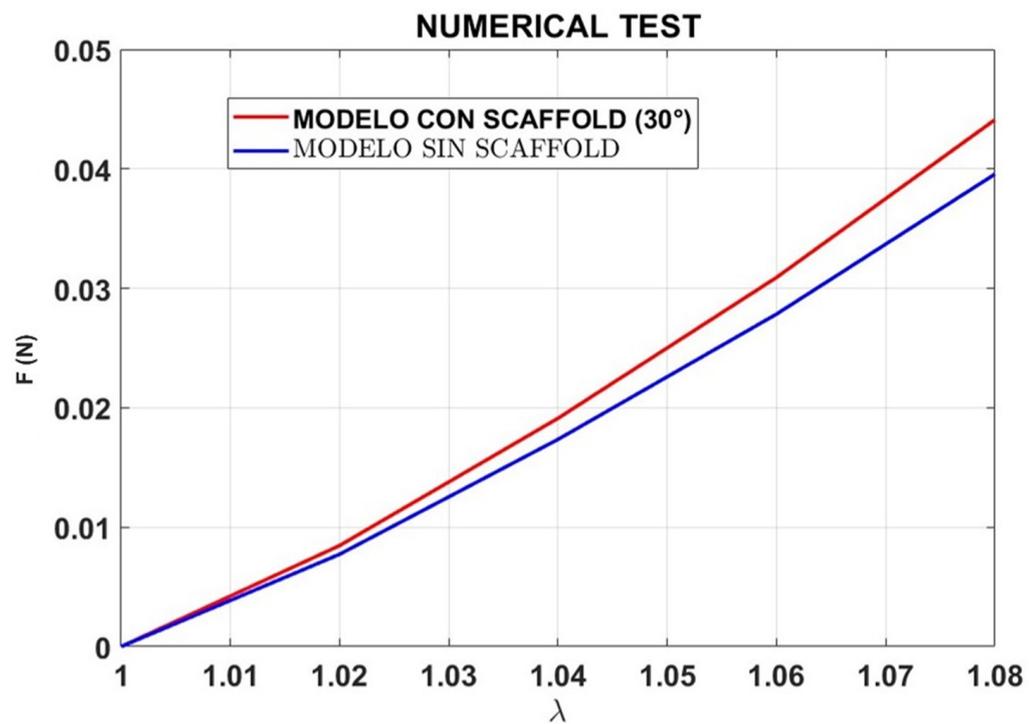


Figura 3.19: Estudio mediante la aplicación Matlab de las curvas numéricas del conjunto tejido y andamio, y curvas con solo tejidos naturales.

Capítulo 4

Conclusiones y líneas futuras

En este capítulo se exponen las principales conclusiones obtenidas de este estudio y se plantean posibles líneas futuras de investigación como continuación a este Trabajo Fin de Grado.

4.1. Conclusiones

El objetivo principal de este trabajo ha consistido en la caracterización experimental del comportamiento biomecánico del tendón de Aquiles de ratón, para poder diseñar un andamio polimérico con propiedades mecánicas equivalentes. Se ha definido una metodología numérica para poder diseñar el andamio, simulándolo mediante modelos de comportamiento hiperelásticos anisótropos mediante el software de elementos finitos COMSOL. La funcionalidad del andamio se ha evaluado gracias a un modelo de elementos finitos de la articulación del tobillo del ratón.

Los resultados de este TFG demuestran que los modelos de elementos finitos propuestos, son capaces de reproducir el comportamiento de andamiajes impresos mediante electrohilatura de policaprolactona (PCL) siempre que se mantenga un ángulo de enrollamiento menor de $35-40^\circ$. Numéricamente, es posible determinar el ángulo de impresión para que el comportamiento del andamio reproduzca el comportamiento del tendón a reparar, es decir, se pueden bioimprimir andamiajes poliméricos de PCL que repliquen el comportamiento de distintos tipos de tendones, en el caso concreto de este TFG, el tendón de Aquiles de ratón. El rango de deformaciones ajustadas es $8 - 10\%$, que se corresponde con rangos fisiológicos de movimiento.

Gracias al éxito en la simulación de los andamios poliméricos de PCL, se ha conseguido replicar el comportamiento analítico del modelo mudo con el modelo de

tejido mas andamiaje, pero lo que no podemos asegurar con certeza que se reproduce el comportamiento de un tendón de Aquiles completo real. Esto se puede explicar por las siguientes razones:

1. Las curvas experimentales de ratón se obtuvieron haciendo los ensayos únicamente sobre la zona tendinosa tal y como se puede ver en la Figura 3.6 mientras que en el modelo de EF de los tejidos, se tiene en cuenta un modelo completo, es decir se estudia el conjunto zona muscular mas zona tendinosa mas andamiaje.
2. Se consideraron los subtendones como tejidos independiente no conectados entre si, es decir, no se consideró el tejido conectivo encargado de aportar rigidez transversal y de mantener conectados los tres tejidos,
3. La aproximación geométrica realizada para introducir el andamio en el modelo real no es muy realista, pero puede servir como primera aproximación.

En conclusión, el objetivo del presente TFG de reproducir el comportamiento del tendón de Aquiles en andamiajes poliméricos para su posterior uso en ingeniería biomédica se da por favorable en una primera aproximación.

4.2. Líneas futuras

El presente Trabajo Fin de Grado resulta relevante en el estudio de la biomecánica de los andamiajes poliméricos para su uso en lesiones tendinosas. Este, puede suponer un buen punto de partida para futuros estudios dentro del ámbito de la ingeniería tisular, y así, ampliar su contenido.

A continuación, se enumeran algunas líneas futuras que podrían realizarse:

- Distinguir en el modelo del tendón de Aquiles la parte tendinosa de la muscular con mejores modelos de tomografía computarizada.
- Realizar una mejor aproximación a la unión de tejidos con el andamio, eliminando completamente el tejido tendinoso defectuoso e introduciendo un andamio funcional (Figura 4.1).
- Realizar simulaciones que impliquen distintos grados de lesión en el tendón en vez de roturas totales, lo cual implica una dificultad añadida a la hora de crear distintos tipos de andamiajes en función del tipo de rotura.

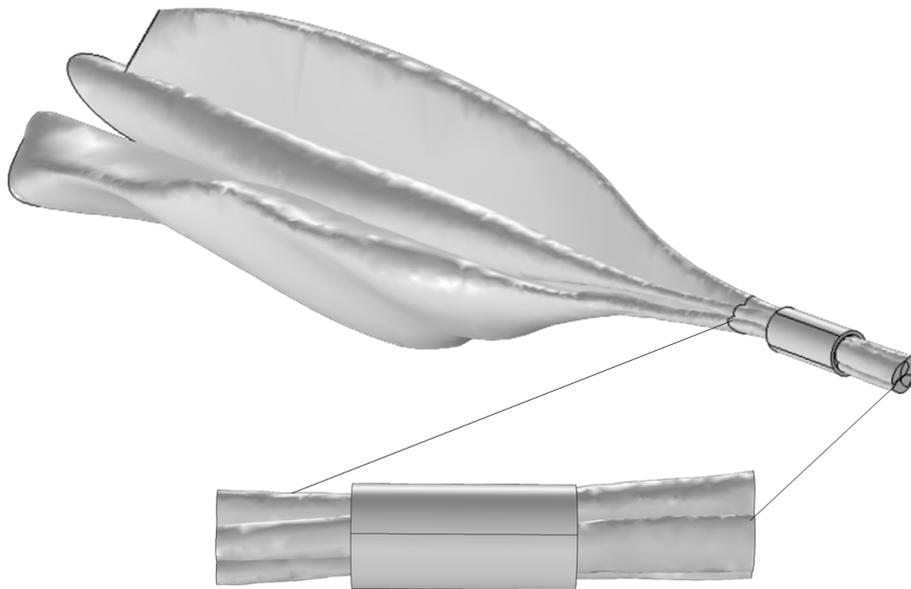


Figura 4.1: Posible próxima aproximación del modelo conjunto, tejidos más andamio.

Capítulo 5

Bibliografía

James P. Charles, Ornella Cappellari, Andrew J. Spence, John R. Hutchinson, and Dominic J. Wells. Musculoskeletal geometry, muscle architecture and functional specialisations of the mouse hindlimb. *PLOS ONE*, 11(4):e0147669, apr 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0147669.

Kozan Demircán. Pozitron emisyon tomografisi (pet) nasıl çalışır. *Medikal Fizik*, 2021.

M Edama, M Kubo, H Onishi, T Takabayashi, T Inai, E Yokoyama, W Hiroshi, N Satoshi, and I Kageyama. The twisted structure of the human achilles tendon. *Scand J Med Sci Sports*, 25(5):e497–503, Oct 2015. ISSN 1600-0838 (Electronic); 0905-7188 (Linking). doi: 10.1111/sms.12342.

G. Gavidia, M. Martín-Landrove, M. Cerrolaza, and E. Soudah. Anatomía computacional: Una metodología eficiente basada en imágenes médicas para la generación de modelos 3d. Tesis, Instituto Nacional de Bioingeniería (INABIO), Universidad Central de Venezuela, Centro Internacional de Métodos Numéricos en Ingeniería, Universidad Politécnica de Cataluña, 2011.

Javier Hernández Oliván. Computational simulation of the mechanical behaviour of polymeric scaffolds for tendon regeneration. Trabajo fin de grado, Universidad de Zaragoza, 2021.

Clinic MEDs. Achilles tendon (rupture), 2022.

P A Pekala, B M Henry, A Ochala, P Kopacz, G Tatoń, A Mlyniec, J A Walocha, and K A Tomaszewski. The twisted structure of the achilles tendon unraveled: A detailed quantitative and qualitative anatomical investigation. *Scand J Med Sci Sports*, 27(12):1705–1715, Dec 2017. ISSN 1600-0838 (Electronic); 0905-7188 (Linking). doi: 10.1111/sms.12835.

Sandra Ruiz-Alonso, Markel Lafuente-Merchan, Jesús Ciriza, Laura Saenz del Burgo, and Jose Luis Pedraz. Tendon tissue engineering: Cells, growth factors, scaffolds and production techniques. Journal of Controlled Release, 2021.

Angelo V. Vasiliadis and Konstantinos Katakalos. The role of scaffolds in tendon tissue engineering. Journal of Functional Biomaterials, 2020.

Pramod B. Voleti, Mark R. Buckley, and Louis J. Soslowsky. Tendon healing: Repair and regeneration. Bioeng Translational Medicine - A Bioengineering Journal, 2012.

Lista de Figuras

1.1. Lesiones del tendón de Aquiles en humano. A) Detalle de corredor sufriendo tendinitis. B) Detalle mediante radiografía de una tendinitis, (MEDs, 2022).	2
1.2. Principales procesos desarrolladas durante la regeneración del tendón: A) fase infamatoria, B) fase proliferativa y C) fase de remodelación, (Ruiz-Alonso et al., 2021).	2
1.3. Evolución temporal de las diferentes fases de regeneración de un tendón, (Vasiliadis and Katakalos, 2020).	3
1.4. Esquema de la reconstrucción de tendón mediante ingeniería de tejidos, (Ruiz-Alonso et al., 2021).	4
1.5. Pasos de un proceso de bioimpresión 3D: preprocesamiento (1-3), procesamiento (4-6) y postprocesamiento (7-9), (Ruiz-Alonso et al., 2021).	6
1.6. Diagramas de la tecnología de electrospinning. Esta técnica puede realizarse en vertical (A) o en horizontal (B) (Ruiz-Alonso et al., 2021).	7
1.7. Andamiajes con diferentes tamaños y formas producidos mediante impresión 3D. A) Andamios impresos compuestos por PCL, ácido poliláctico-glicólico y fosfato tricálcico. B) Andamios impresos compuestos de PLGA. La superficie del andamiaje era rugosa. Se obtuvieron poros de tamaño micro. C) Andamio de copolímero PLLA y PCL (Ruiz-Alonso et al., 2021).	7
1.8. Modelo simplificado de la estructura jerárquica del tendón (Vasiliadis and Katakalos, 2020).	8

1.9. Secciones representativas de tendones de rata sometidos a (a) actividad normal en la jaula y (b) 8 semanas de ejercicio de sobrecarga. El grupo sometido a sobrecarga mostraba los signos típicos de la tendinopatía, como el aumento de la celularidad y disminución de la alineación del colágeno (Voleti et al., 2012).	9
1.10. Patrones de “torsión” del tendón de Aquiles izquierdo, en vista posterosuperior (Edama et al., 2015).	10
1.11. Arquitectura de scaffold para distintos ángulos de enrollamiento y número fijo de fibras.	11
1.12. Andamios impresos en este TFG.	12
1.13. Esquema del tratamiento de una rotura del tendón de Aquiles. La estrategia de ingeniería tisular está orientada a la regeneración de los tendones, la cual incluye implantes que contiene una combinación de células, proteínas y andamios, que pueden implantarse directamente y saturarse en el flanco del tendón desgarrado. (Adaptación de Vasiliadis and Katakalos (2020))	12
1.14. Arquitectura del modelo múrido obtenida a partir de imágenes médicas y simulado en la aplicación COMSOL; soleo, gastrocnemio medio y lateral. 13	
2.1. Maquina universal Instron 5548 realizando un ensayo a tracción a un andamiaje polimérico (Hernández Oliván, 2021).	16
2.2. Definición de la anisotropía en el modelo mediante un ángulo de enrollamiento (β) de 25°	20
2.3. Bloqueo aplicado en la cara inferior simulando la mordaza del ensayo real. 21	
2.4. Malla utilizada en el modelo computacional.	21
2.5. Representación de los tejidos reales diferenciando zona muscular de tejido tendinoso.	22
2.6. Tomografía computarizada,(Demircán, 2021).	24
2.7. Imágenes reconstruidas de un miembro posterior de ratón. (A) vista medial; (B) sección sagital media de toda la extremidad; (C) sección sagital media de la extremidad distal (Charles et al., 2016).	25

2.8. Modelo 3D de la pata de ratón obtenido mediante la técnica de imagen médica de tomografía computerizada y posteriormente tratado en la aplicación Solid EDGE 2020 en la que se han segmentado todos los tejidos. En color los músculos que serán simulados en la aplicación COMSOL: En amarillo el gastrocnemio medio, en azul el gastrocnemio lateral y en rojo el soleo.	26
2.9. Modelo 3D de los músculos seleccionados para su estudio.	26
2.10. Detalle de los 3 dominios a diferenciar en el estudio. La zona muscular (1) , las zonas tendinosas (2) y la zona donde se introducirá el andamio (3)	27
2.11. Representación de la definición mediante flujo de fibras para el soleo, donde se definen dos entradas y dos salidas de flujo, simulando así, la división surgida de la unión conjunto al andamio.	28
2.12. Representación de las fibras para el modelo conjunto de tejidos y andamio. En azul, fibras de la zona tendinosa del soleo, en rojo, las fibras del gastrocnemio lateral y en verde fibras del gastrocnemio medial.	29
2.13. Modelo de EF del conjunto tendón de Aquiles más los músculos gastrocnemios y sóleo.	30
3.1. Curvas “Fuerza - Deformación” para distintos andamios. A) Curvas para andamiajes con un ángulo de enrollamiento de 25°. B) Curvas para andamiajes con un ángulo de enrollamiento de 42°.	31
3.2. Media y desviación estándar de las curvas “Fuerza - Deformación”. A) Curva para andamio a 25°. B) Curva para andamio a 42°.	32
3.3. Arquitectura del modelo del andamio según el ángulo de enrollamiento. A) Andamiaje a 25°. B) Andamiaje a 42°.	33
3.4. Tensiones obtenidas en los modelos en EF de los andamiajes. Se aprecia a través de la deformación como a mayor ángulo de enrollamiento, la rigidez disminuye. A) Andamiaje a 25°. B) Andamiaje a 42°.	35

3.5. Estudio mediante la aplicación Matlab de las curvas experimentales y numéricas de los andamios. En rojo la curva obtenida de manera numérica para un andamiaje con un ángulo de enrollamiento (β) de valor 25° , comparada con la media en azul de los ensayos experimentales de distintos andamiajes con (β) de valor 25° . De igual manera, en morado los resultados numéricos comparados con la media de distintos andamiajes, en verde, con (β) de valor 42°	36
3.6. Ensayo a tracción a un tendón de Aquiles de ratón.	38
3.7. Curva media y desviación estándar de ensayos a tracción con varios tendones de Aquiles de ratón.	39
3.8. Ajuste mediante el método Montecarlo de la curva 3.7.	39
3.9. Curva media y desviación estándar de ensayos a tracción con un tendón de Aquiles de ratón comparada con resultados numéricos obtenidos mediante un barrido en la aplicación COMSOL.	41
3.10. Detalle del estudio con una deformación del 8%.	42
3.11. Curva media y desviación estándar de ensayos a tracción con un tendón de Aquiles de ratón más rígidos comparada con resultados numéricos obtenidos mediante la aplicación COMSOL.	42
3.12. Arquitectura de un andamio con dimensiones humanas y cuyo ángulo de enrollamiento (β) es de 30°	44
3.13. Curvas fuerza <i>vs</i> deformación en función del ángulo de enrollamiento β	45
3.14. Tensiones máximas a tracción en N/m^2 sufridas en la zona tendinosa y la zona de acogida del andamiaje. Andamio con ángulo de enrollamiento de 30°	46
3.15. Detalle las tensiones máximas a tracción en N/m^2 sufridas en la zona tendinosa y la zona de acogida del andamiaje.	47
3.16. Estudio mediante la aplicación Matlab de las curvas numéricas del conjunto tejido y andamio, y los tendones de ratón en condiciones óptimas.	48
3.17. Tensiones máximas a tracción en N/m^2 sufridas en la zona tendinosa y la zona de unión muscular. Modelo sin andamio.	48

3.18. Detalle de las tensiones máximas a tracción en N/m^2 sufridas en la zona tendinosa y la zona de unión muscular. Modelo sin andamio.	49
3.19. Estudio mediante la aplicación Matlab de las curvas numéricas del conjunto tejido y andamio, y curvas con solo tejidos naturales.	49
4.1. Posible próxima aproximación del modelo conjunto, tejidos más andamio.	53
A.1. Modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múrido.	68
A.2. Orientación de fibras para el modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múrido y ángulo de enrollamiento β de 25° .	68
A.3. Orientación de fibras para el modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múrido y ángulo de enrollamiento β de 42° .	69
A.4. Orientación de fibras para el modelo en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de múrido. Ángulo de enrollamiento β de 30°	69
A.5. Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múrido y ángulo de enrollamiento β de 25° .	70
A.6. Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múrido y ángulo de enrollamiento β de 42° .	70
A.7. Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de múrido. Ángulo de enrollamiento β de 30°	71
A.8. Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múrido y ángulo de enrollamiento β de 25° .	71
A.9. Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múrido y ángulo de enrollamiento β de 42° .	72
A.10. Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de múrido. Ángulo de enrollamiento β de 30°	72
A.11. Modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones humanas.	73

A.12.Orientación de fibras para el modelo en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de humano. Ángulo de enrollamiento β de 30°	74
A.13.Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de humano. Ángulo de enrollamiento β de 30°	74
A.14.Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de humano. Ángulo de enrollamiento β de 30°	75
A.15.Modelo en COMSOL para el modelo de los músculos del múrido.	76
A.16.Orientación de fibras para el modelo en COMSOL de los músculos del múrido.	77
A.17.Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL de los músculos del múrido.	77
A.18.Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL de los músculos del múrido.	78
A.19.Modelo en COMSOL para el modelo de los músculos del múrido junto al andamiaje.	79
A.20.Orientación de fibras para el modelo en COMSOL de los músculos del múrido junto al andamiaje.	80
A.21.Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL de los músculos del múrido junto al andamiaje.	80
A.22.Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL de los músculos del múrido junto al andamiaje.	81

Lista de Tablas

3.1. Parámetros fijos para los ensayos de los andamios en la aplicación COMSOL.	34
3.2. Constantes de la función de densidad de energía del scaffold obtenidas en COMSOL.	35
3.3. Errores entre curvas numéricas y experimentales	36
3.4. Error en ajuste mediante el método Montecarlo de la curva 3.7.	40
3.5. Constantes del modelo de EF para el tendón de Aquiles.	40
3.6. Constantes material Neo-Hookeano para tejido muscular.	40
3.7. Errores entre curvas numéricas y experimentales con tendones de Aquiles.	41
3.8. Errores entre curvas numéricas y experimentales con tendones de Aquiles.	43

Anexos

Anexos A

Desplazamientos, tensiones y orientación de fibras para los cuatro modelos

En este anexo se detallan las tensiones, los desplazamientos y el resultado de la orientación de las fibras para los modelos de EF obtenidos en el capítulo 2.

El primer caso, son la orientación de las fibras, los desplazamientos y tensiones para el modelo del andamiaje en función del ángulo de enrollamiento β . Este andamiaje tenía un diámetro interno fijo de 5 mm. La orientación de las fibras se representaba respecto al eje \hat{z} .

Los resultados en materia de fibras, tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

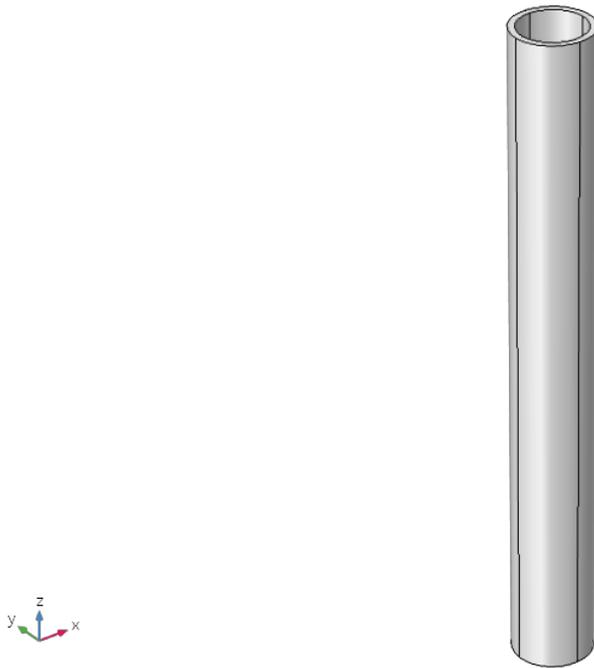


Figura A.1: Modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múmero.

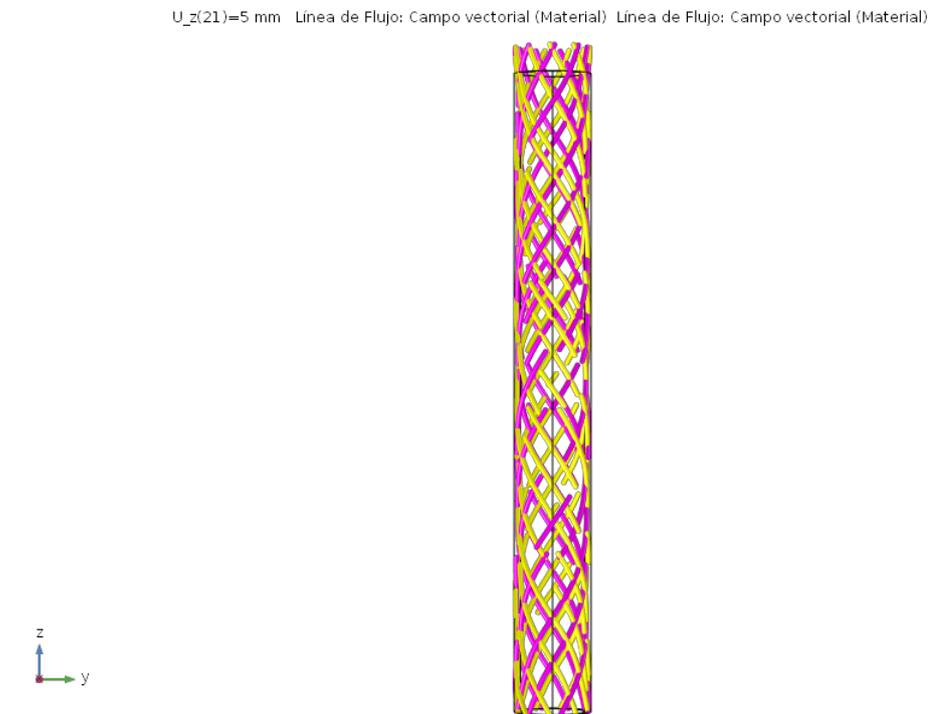


Figura A.2: Orientación de fibras para el modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múmero y ángulo de enrollamiento β de 25° .

El segundo caso, son la orientación de las fibras, los desplazamientos y tensiones para el modelo del andamiaje con dimensiones humanas, es decir un diámetro en función

U_z(21)=5 mm Línea de Flujo: Campo vectorial (Material) Línea de Flujo: Campo vectorial (Material)

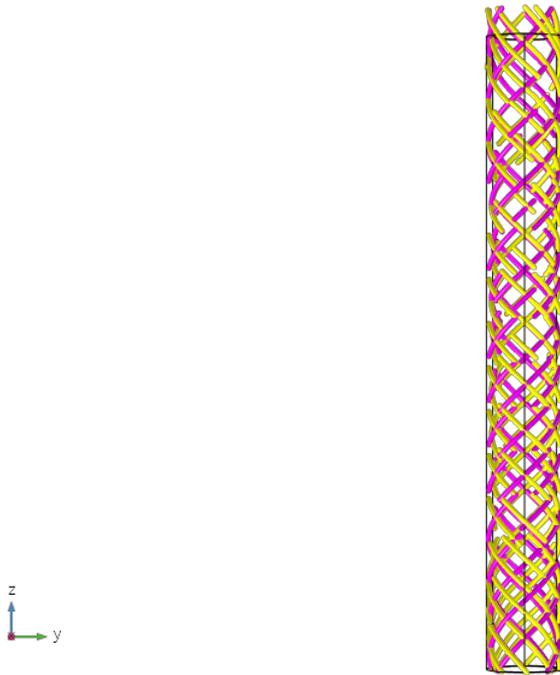


Figura A.3: Orientación de fibras para el modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múnido y ángulo de enrollamiento β de 42° .

U_z(21)=5 mm Línea de Flujo: Campo vectorial (Material) Línea de Flujo: Campo vectorial (Material)

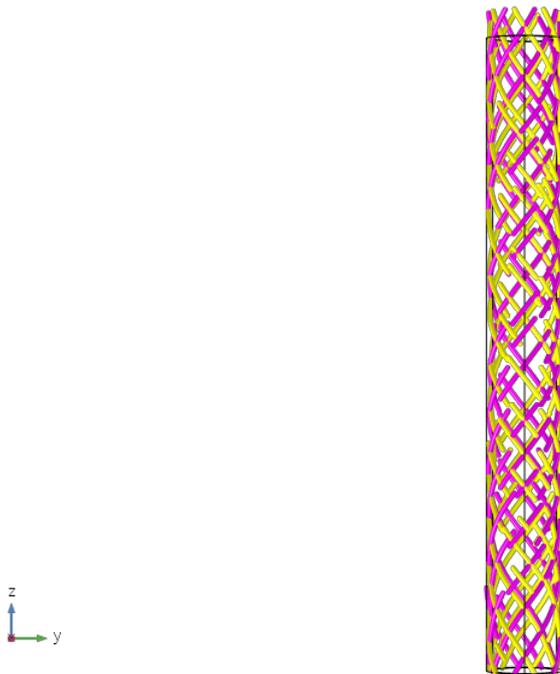


Figura A.4: Orientación de fibras para el modelo en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de múnido. Ángulo de enrollamiento β de 30° .

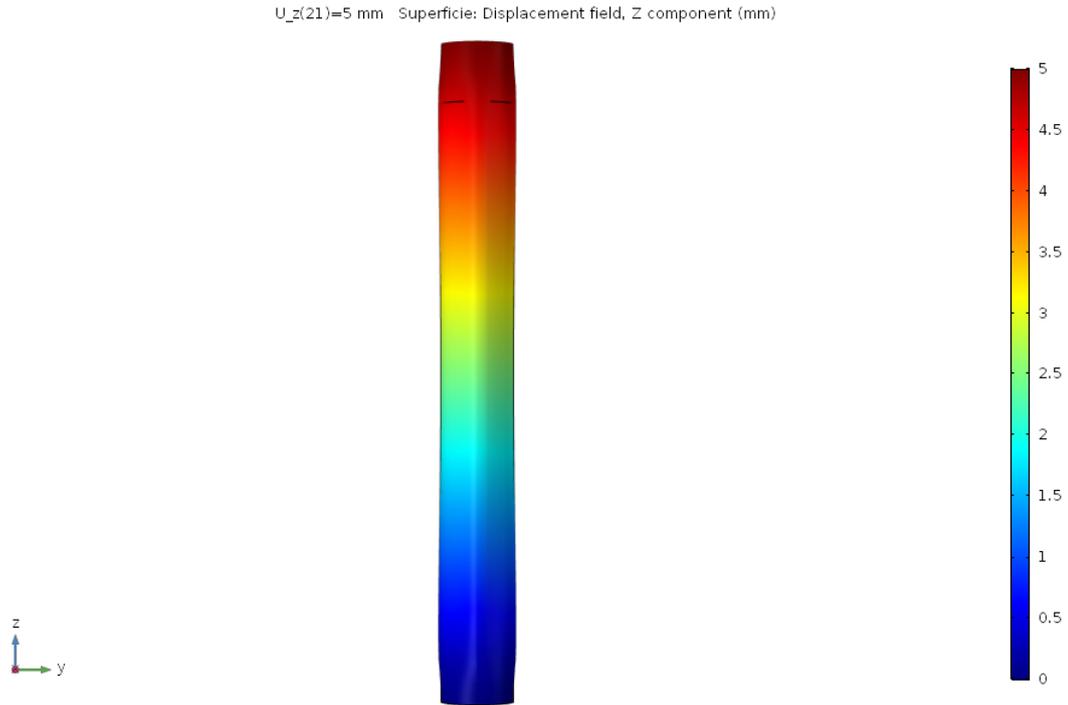


Figura A.5: Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múnido y ángulo de enrollamiento β de 25° .

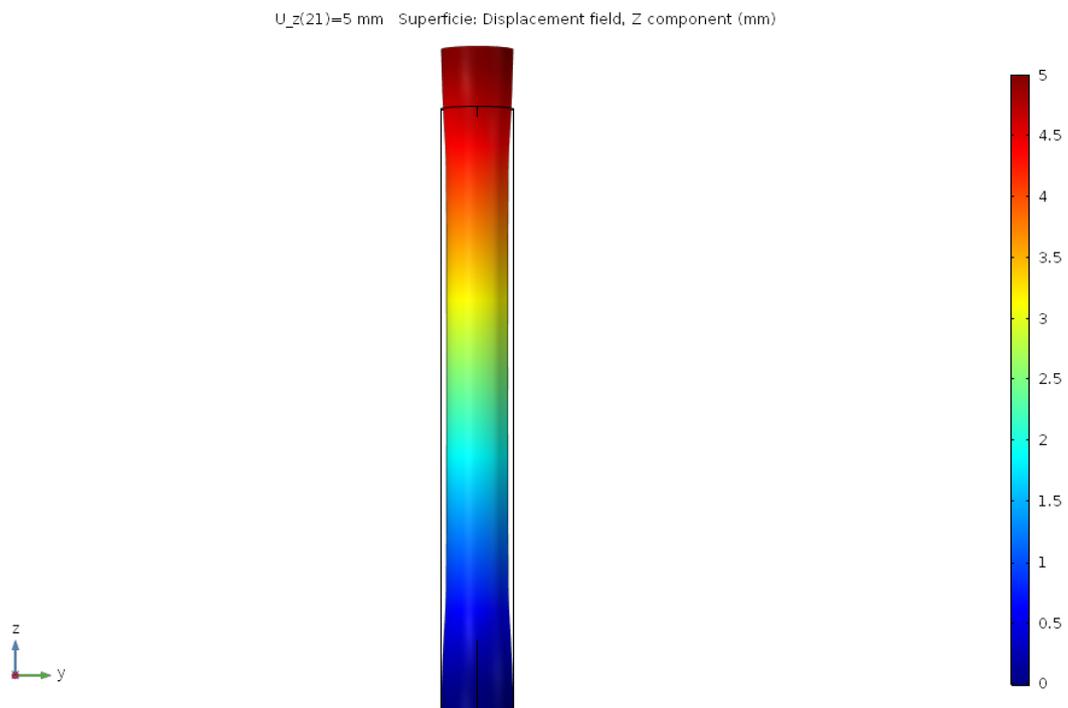


Figura A.6: Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múnido y ángulo de enrollamiento β de 42° .

del ángulo de enrollamiento β . Este andamiaje tenía un diámetro interno fijo de 16.67 mm. La orientación de las fibras se representaba respecto al eje \hat{z} .

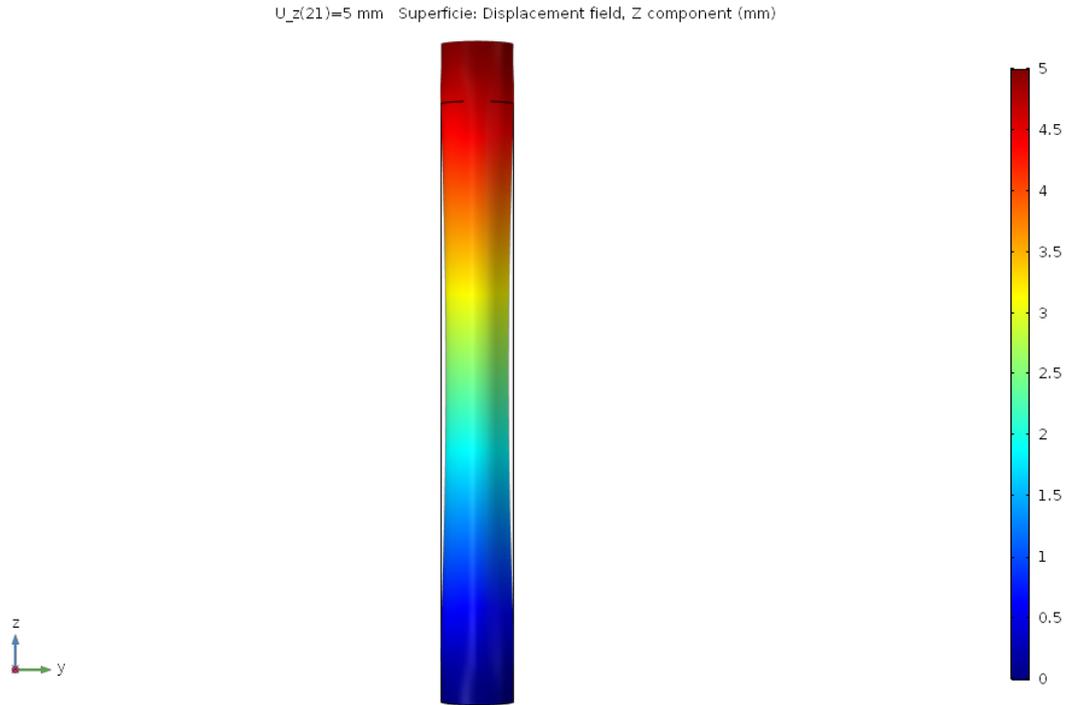


Figura A.7: Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de múrido. Ángulo de enrollamiento β de 30° .

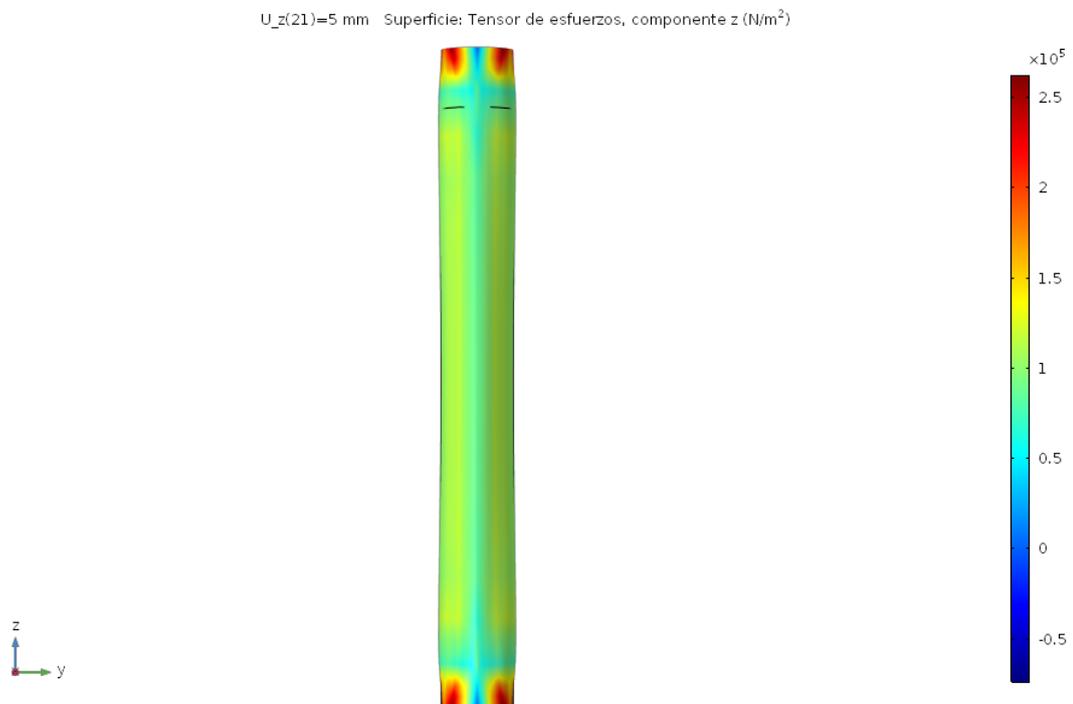


Figura A.8: Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múrido y ángulo de enrollamiento β de 25° .

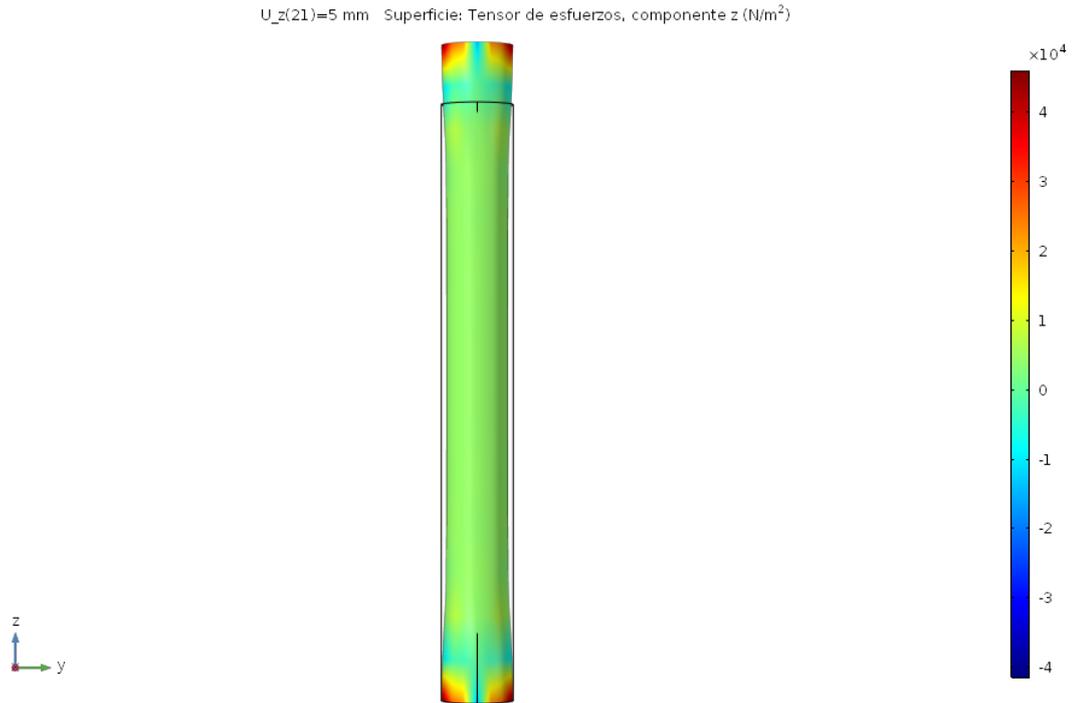


Figura A.9: Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones de múnido y ángulo de enrollamiento β de 42° .

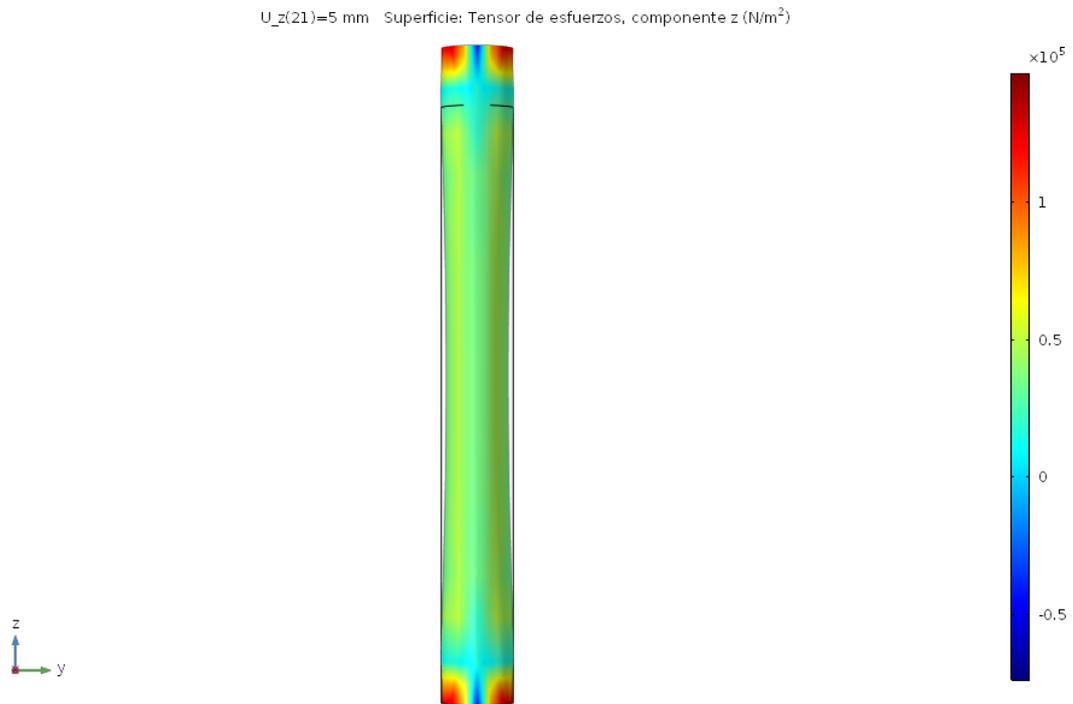


Figura A.10: Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de múnido. Ángulo de enrollamiento β de 30° .

Los resultados en materia de fibras, tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

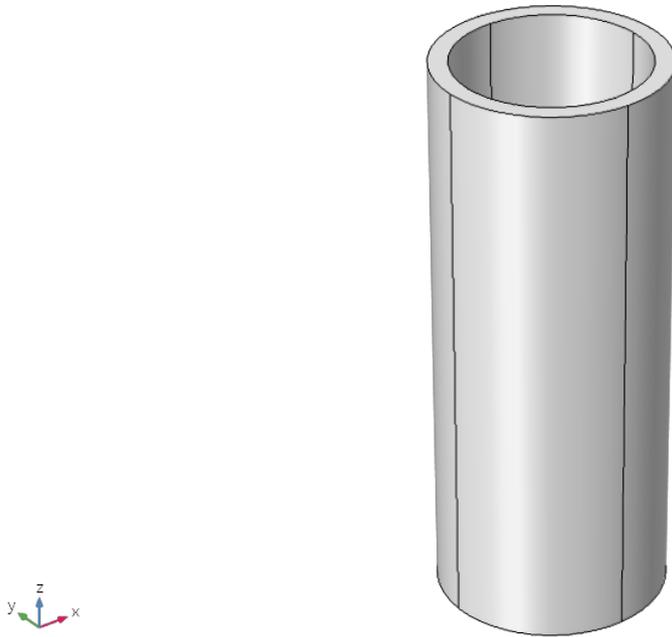


Figura A.11: Modelo en COMSOL para el andamiaje polimérico con dimensiones humanas.

U_z(21)=5 mm Línea de Flujo: Campo vectorial (Material) Línea de Flujo: Campo vectorial (Material)

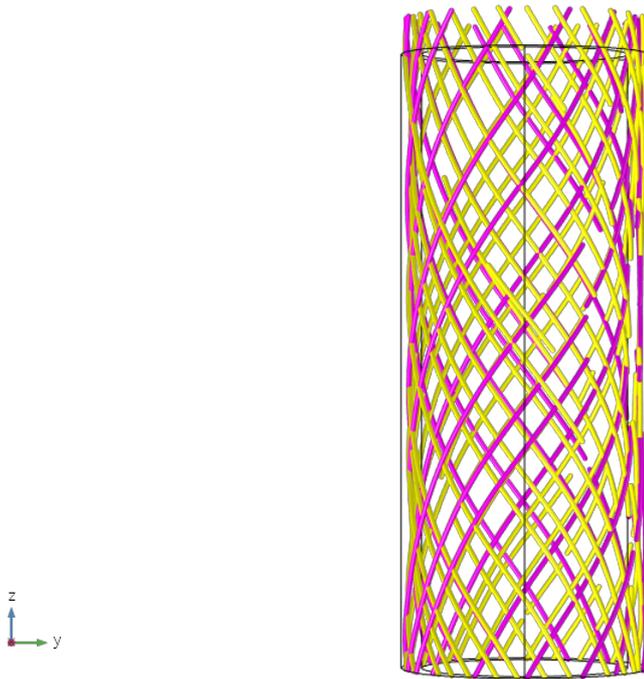


Figura A.12: Orientación de fibras para el modelo en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de humano. Ángulo de enrollamiento β de 30° .

U_z(21)=5 mm Superficie: Displacement field, Z component (mm)

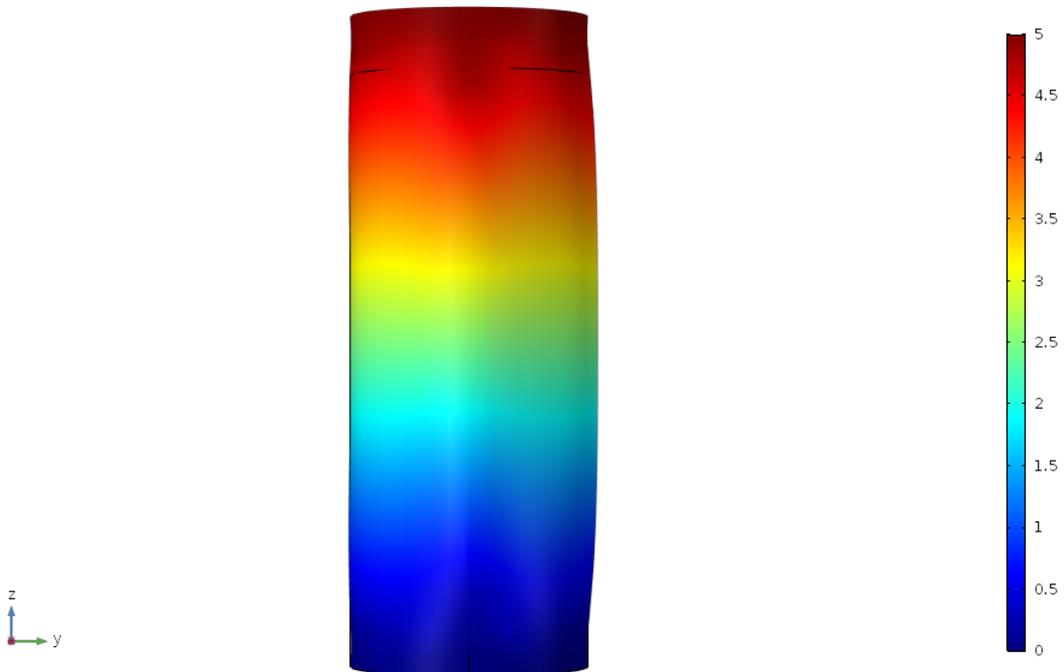


Figura A.13: Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de humano. Ángulo de enrollamiento β de 30° .

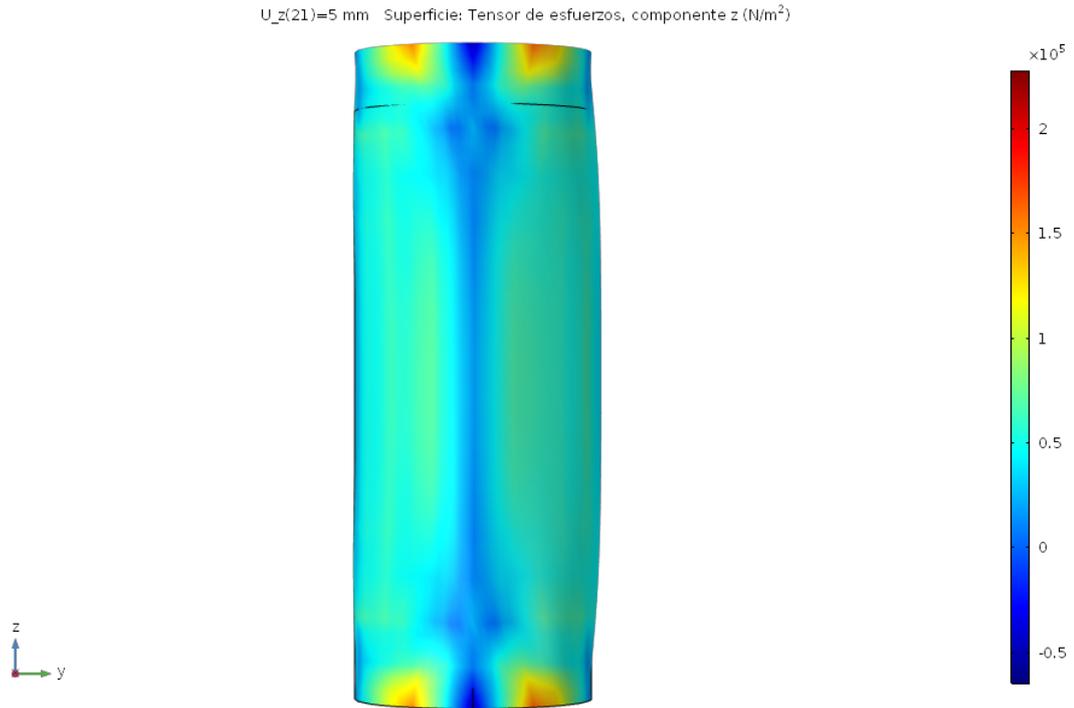


Figura A.14: Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL con el ángulo de enrollamiento β óptimo para andamiaje polimérico con dimensiones de humano. Ángulo de enrollamiento β de 30° .

El tercer caso, son la orientación de las fibras, los desplazamientos y tensiones para el modelo de la pata del múrido sin el andamiaje polimérico. Las fibras se representaba respecto al eje \hat{z} .

Los resultados en materia de fibras, tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

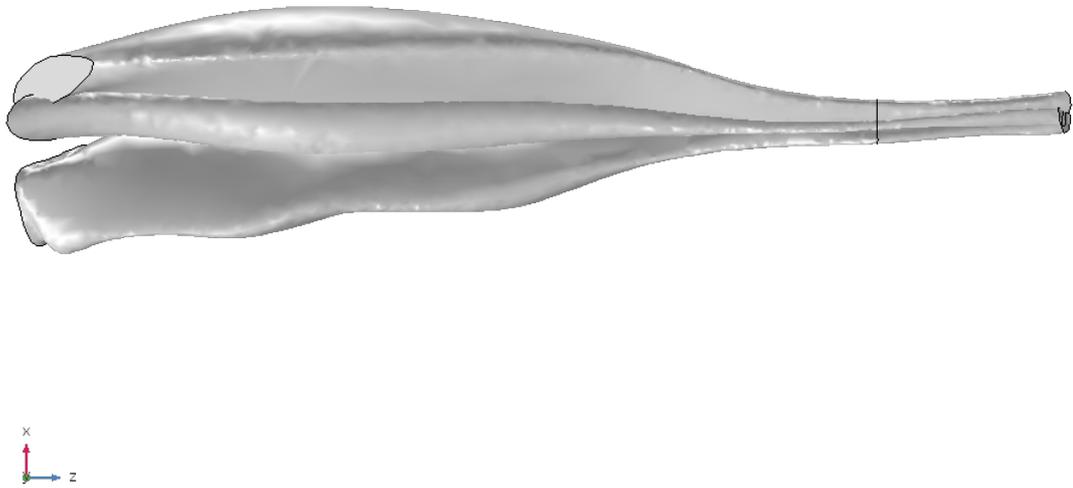


Figura A.15: Modelo en COMSOL para el modelo de los músculos del múrido.

Línea de Flujo: Campo vectorial marco geométrico y de material Línea de Flujo: Campo vectorial marco geométrico y de material
Línea de Flujo: Campo vectorial marco geométrico y de material



Figura A.16: Orientación de fibras para el modelo en COMSOL de los músculos del múrido.

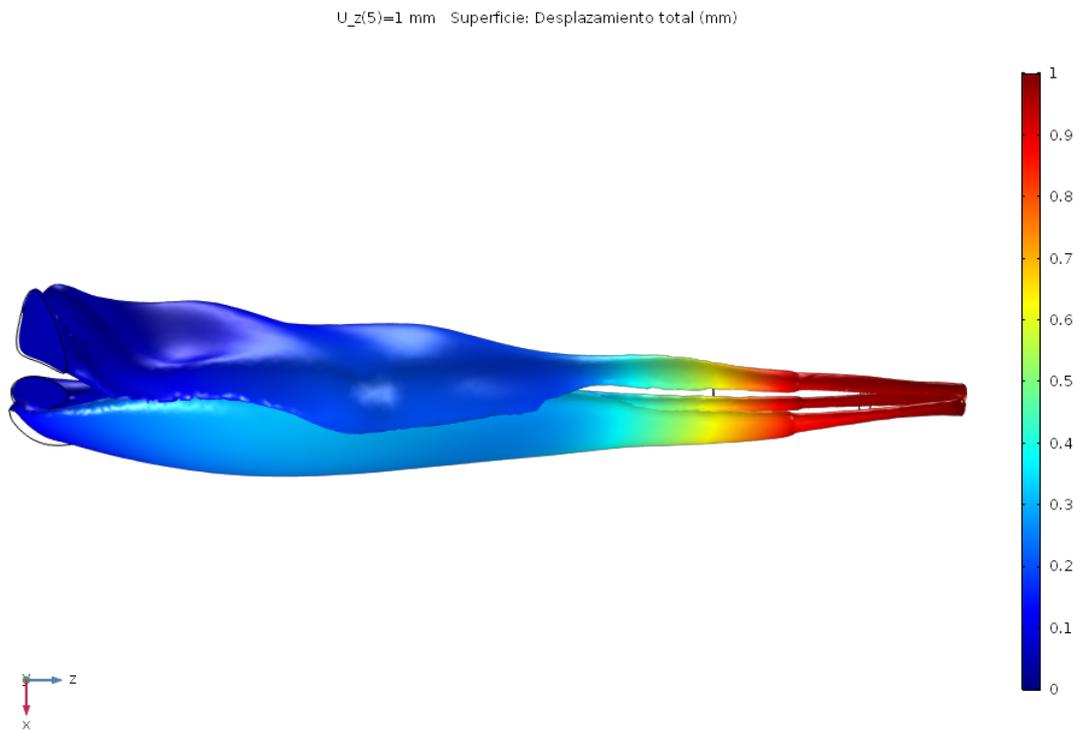


Figura A.17: Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL de los músculos del múrido.

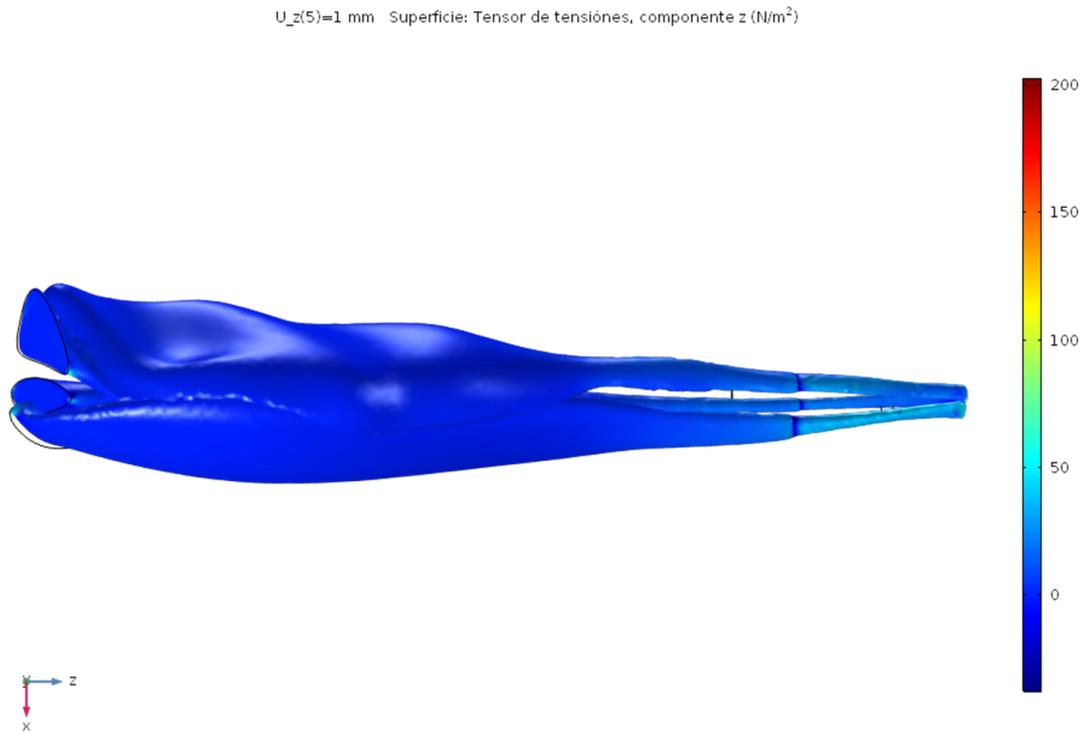


Figura A.18: Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL de los músculos del mórdo.

El cuarto caso, son la orientación de las fibras, los desplazamientos y tensiones para el modelo de la pata del múrido junto el andamiaje polimérico. Las fibras se representaba respecto al eje \hat{z} .

Los resultados en materia de fibras, tensiones y desplazamientos se muestran en las siguientes figuras.

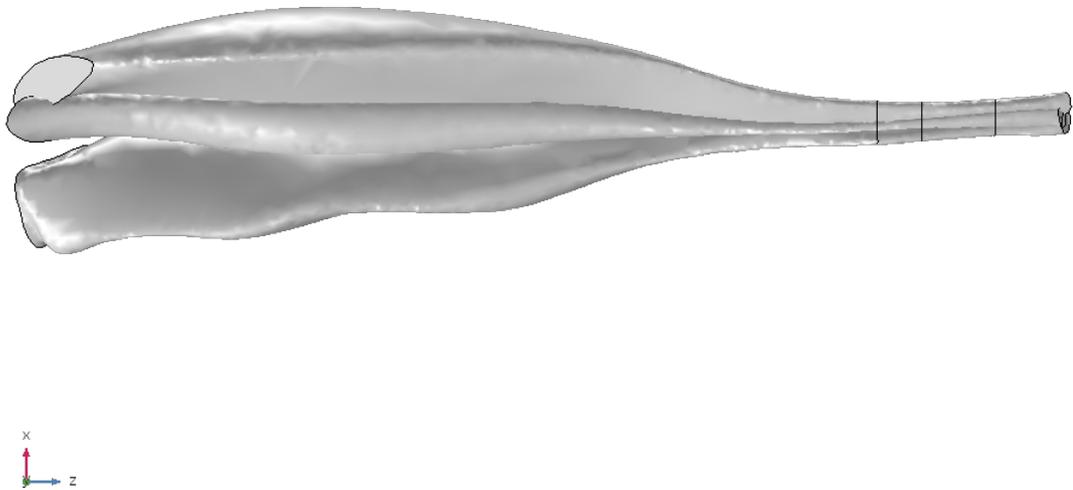


Figura A.19: Modelo en COMSOL para el modelo de los músculos del múrido junto al andamiaje.

Línea de Flujo: Campo vectorial marco geométrico y de material Línea de Flujo: Campo vectorial marco geométrico y de material
Línea de Flujo: Campo vectorial marco geométrico y de material Línea de Flujo: Campo vectorial marco geométrico y de material
Línea de Flujo: Campo vectorial marco geométrico y de material

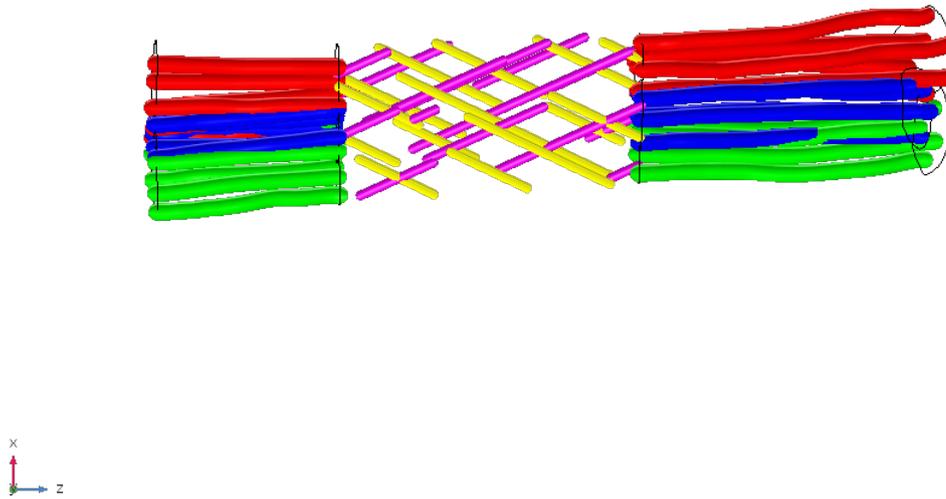


Figura A.20: Orientación de fibras para el modelo en COMSOL de los músculos del múrido junto al andamiaje.

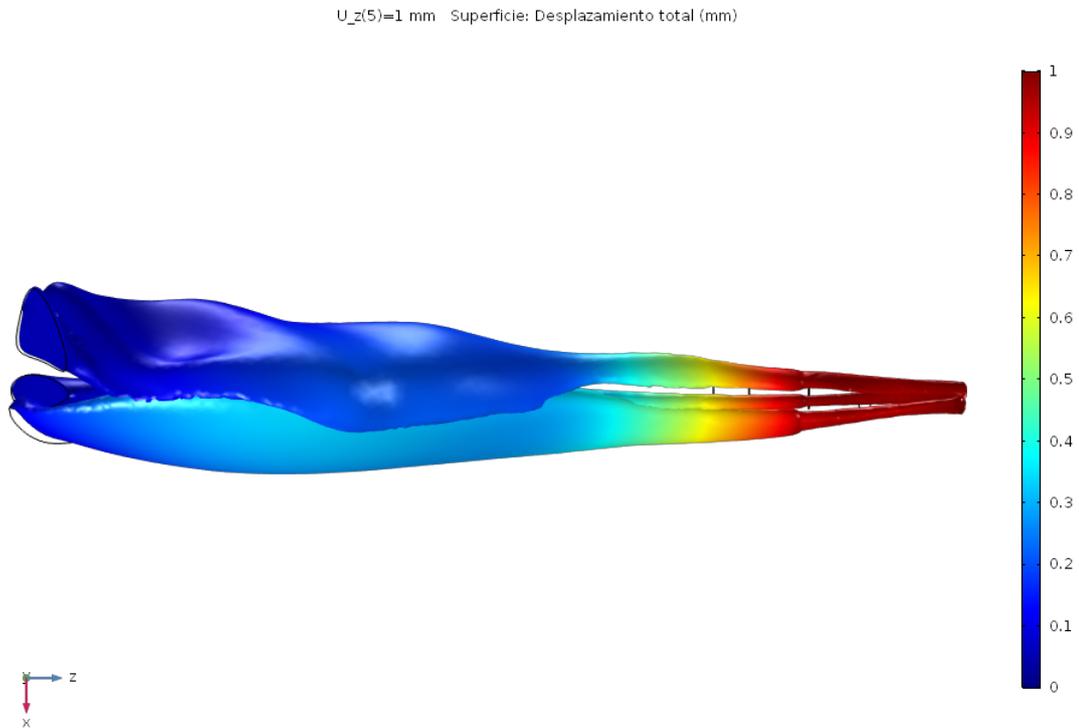


Figura A.21: Desplazamiento en \hat{z} del modelo en COMSOL de los músculos del múrido junto al andamiaje.

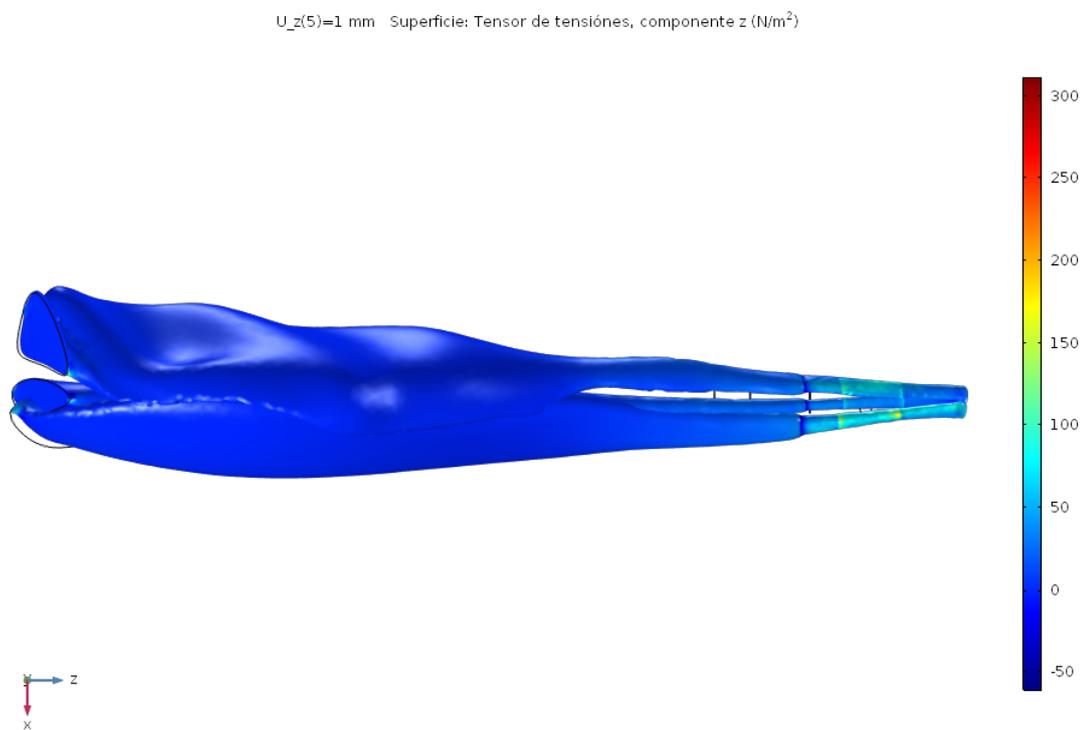


Figura A.22: Tensiones del modelo en N/m^2 en COMSOL de los músculos del múrido junto al andamiaje.