

# reporte turnitin

*by* OSCAR RODRIGO LOPEZ VACA

---

|                |                                                                              |                 |       |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------|
| FILE           | 358_OSCAR_RODRIGO_LOPEZ_VACA_REPORTER_TURNITIN_274924_305579572.DOCX (1.02M) |                 |       |
| TIME SUBMITTED | 05-AUG-2019 07:36PM (UTC-0500)                                               | WORD COUNT      | 3733  |
| SUBMISSION ID  | 1157938110                                                                   | CHARACTER COUNT | 21370 |

## Modelo mecanobiológico de daño a escala micro en hueso trabecular primario

### Resumen

El hueso trabecular es una compleja estructura tridimensional, consiste en placas y laminillas que delimitan cavidades en las que se ubica la médula ósea, se produce a partir de un molde de cartílago de crecimiento mediante la osificación endocondral y alcanza su madurez morfológica durante el crecimiento por el modelado y remodelado óseo. El estímulo mecánico es altamente influyente en el proceso celular del desarrollo de este tejido, un desbalance del estímulo produce la variación en la expresión y diferenciación celular que conllevan a patologías que impiden su correcto desarrollo. Los modelos computacionales mecano-biológicos emplean varias herramientas de la mecánica de medio continuo. Específicamente emplean leyes de conservación que en conjunto con ecuaciones constitutivas correctamente planteadas pueden simular el comportamiento de los tejidos biológicos. En esta propuesta de investigación se presenta la planeación que orientará la ejecución de un modelo mecanobiológico de daño que permita estudiar el efecto del estímulo mecánico en la producción de microfracturas en las trabéculas por la variación en la expresión y diferenciación celular.

### Problema de investigación

La mayoría de los huesos se desarrollan a través de un proceso conocido como osificación endocondral, la etapa inicial en la cual se forma el molde cartilaginoso. Durante el desarrollo del feto y el crecimiento posnatal, este molde de cartílago es gradualmente reemplazado por hueso, produciendo su crecimiento longitudinal [1] y formando el hueso primario o reticular, el cual no se mineraliza completamente, pero se forma rápidamente creando un andamio para la generación de hueso maduro o trabecular [2].

El hueso trabecular es una compleja estructura tridimensional, consiste en placas y laminillas que delimitan cavidades en las que se ubica la médula ósea, este tejido alcanza su madurez morfológica durante el crecimiento en un proceso basado en una alta actividad celular llamado modelado. En la madurez, la resorción local del hueso y su subsecuente formación renueva continuamente su estructura en un proceso llamado remodelado. Estas actividades metabólicas son ejecutadas por osteoclastos (resorción de hueso), y osteoblastos (generadores de hueso), células que son incorporadas dentro del ambiente óseo. La masa y las orientaciones de las trabéculas se adaptan a la intensidad y dirección de las fuerzas externas. El ejercicio físico incrementa la masa ósea mientras que la inactividad o microgravedad la reduce. De igual forma, las cargas alternantes direccionadas causan adaptaciones en la orientación espacial de la arquitectura trabecular interna [3].

Los estudios realizados por Wolff [4] fueron los primeros en introducir el concepto de la relación entre el proceso de remodelado y el estímulo mecánico y su efecto en la microestructura del hueso. De acuerdo con la ley de Wolff la producción y atrofia del hueso

está en función de criterios auto-organizativos, por lo que intenta obtener la máxima rigidez estructural usando la menor cantidad de tejido óseo, por lo tanto, la naturaleza activa y dinámica del hueso conduce a variaciones espaciales en su microestructura e inherentemente a variaciones a escala macro de la densidad y la rigidez.

El remodelado y modelado óseo están perfectamente balanceados, un desequilibrio en el proceso biológico o un aumento o disminución en el estímulo mecánico conduce a la fatiga ósea y a la producción o disminución excesiva de hueso. lo que conlleva a afectaciones en la calidad y el desarrollo de la estructura ósea. Sin embargo, el conocimiento de la evolución tridimensional (3D) de la microestructura trabecular en adaptación al estímulo mecánico está actualmente limitado, así como su efecto en la expresión de funciones metabólicas locales de la resorción de hueso por los osteoclastos y su producción por los osteoblastos.

El estudio de la relación entre el estímulo mecánico y el proceso de remodelado y su influencia en el modelado y remodelado óseo, permitirán entender los posibles deterioros microestructurales que conllevan a enfermedades del desarrollo endocondral como Legg-calvé-Perthes, Freiberg, Paner, entre otras. Por lo anterior, esta investigación busca desarrollar un modelo mecanobiológico que relacione la interacción entre el estímulo mecánico y las células osteoblásticas y osteoclasticas que permita estudiar el desbalance biológico que da paso a la disminución de la calidad del hueso trabecular primario.

### Justificación

Los modelos computacionales están ampliando su importancia no solo para las ciencias básicas, también para el análisis de intervenciones clínicas y el soporte de cirujanos antes de una intervención quirúrgica [5]. Los modelos mecanobiológicos pueden ser usados para mejorar el entendimiento de la biología básica durante los procesos de modelado y regeneramiento óseo, los cuales se rigen por factores mecánicos, hormonales y fisiológicos. Estos modelos permiten determinar de forma cuantitativa la influencia del entorno mecánico en procesos como diferenciación celular, crecimiento, adaptación y modificación estructural de tejidos, relacionando los procesos biológicos y celulares. La generación de estos modelos es fundamental en la ingeniería de tejidos, puesto que permite sin necesidad de experimentación in-vivo o in-vitro manipular diferentes variables para hacer predicciones en poco tiempo de procesos biológicos que pueden durar años y cuya evaluación experimental es muy costosa y en algunos casos imposible, concluyendo en nuevos protocolos de experimentación más generales y menos costosos [6].

El estudio del modelado y remodelado del hueso trabecular primario o reticular, permitirá avanzar en el entendimiento de la influencia del estímulo mecánico en el proceso de osificación endocondral y su mecanismo de daño, que conlleva a patologías relacionadas con el retraso del desarrollo normal del tejido, fatiga y producción de micro-fracturas óseas que conllevan al deterioro de un conjunto articular. Por otro lado, existen modelos que explican la adaptación ósea desde la optimización topológica [7] [8], en donde sólo se considera el

estímulo mecánico y el remodelado se hace a partir de la energía de deformación resultado de las condiciones de carga aplicadas. El modelo propuesto en este trabajo, busca explicar el efecto de las fuerzas mecánicas en la morfología del hueso trabecular primario, mantenimiento y adaptación mediante la relación entre el estímulo mecánico en la matriz ósea y las expresiones de las células que están involucradas en el proceso de adaptación

## Objetivos

### Objetivo general

Desarrollar un modelo mecanobiológico a escala micro de daño en hueso trabecular primario

### Objetivos específicos

1. Determinar los factores biológicos y los parámetros mecánicos involucrados en el proceso de modelado y remodelado óseo.
2. Establecer el modelo matemático de daño que involucra las variables mecánicas y su relación con las variables biológicas.
3. Implementar computacionalmente el modelo matemático planteado para determinar las respuestas mecanobiológicas y su relación con el estímulo mecánico.
4. Validar cualitativamente los resultados obtenidos en las simulaciones realizadas mediante datos reportados en la literatura clínica.

## Marco teórico y estado del arte

2

### Osificación endocondral

La osificación endocondral es uno de los procesos de desarrollo del sistema óseo en mamíferos que culmina con la producción del tejido óseo, también es esencial en la formación y crecimiento longitudinal de huesos largos. Este proceso de osificación se lleva a cabo en gran parte por el cartílago de crecimiento, el cual subsecuentemente <sup>4</sup> reemplazado por tejido óseo. En los jóvenes, este crecimiento individual, tiene lugar en la placa de crecimiento fisiaria y en el cartilago epifisial de crecimiento. Tanto en animales como en humanos se conocen un amplio rango de trastornos ortopédicos del desarrollo, estos desordenes son frecuentemente asociados con fallas en la formación del hueso endocondral. Aunque se ha logrado caracterizar el crecimiento normal del cartilago, incluso hasta la morfología y la expresión genética de sus diferentes zonas, no se ha comprendido completamente muchos de sus mecanismos moleculares [9], [10].

La integridad mecánica del sistema óseo es impartida principalmente por dos tejidos: hueso y cartilago. Durante su desarrollo, las células de diferentes organismos embriónicos sufren

una secuencia similar de eventos que forman el esqueleto cartilaginoso fetal. La osificación endocondral contribuye en parte a la formación de huesos craneofaciales, temporomandibulares y huesos largos. En cada caso, el desarrollo de los elementos óseos inicia con una condensación celular para luego sufrir un complejo procesos de condrogénesis. Las células en el núcleo de condensación cambian su morfología a partir de fibroblastos a formas más esféricas e incrementan la síntesis de moléculas extracelulares específicas incluyendo agreganos y colágenos tipo II, IX, y XI. Los condrocitos en el núcleo de condensación rápidamente proliferan para promover la elongación y crecimiento lineal para el desarrollo de los huesos, seguido a esto la proliferación se detiene para dar paso a una hipertrofia progresiva. El paso final de la diferenciación es un programa coordinado que es gobernado en gran parte por el factor de transcripción RUNX2. Este ordenado proceso de proliferación y diferenciación conlleva a la formación de zonas estratificadas de células en diferentes ciclos de estados, como se muestra en la figura 1.

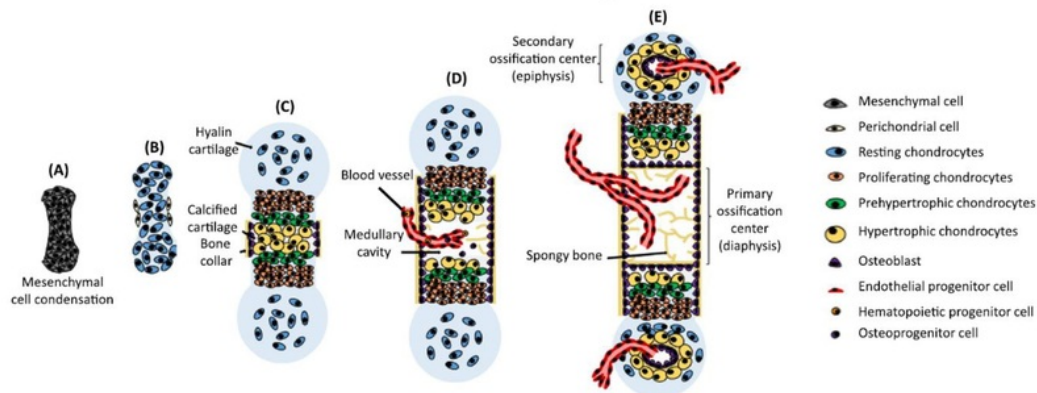


Figura 1. (A). condensación de células mesenquimales. (B) desarrollo del cartilago hialino fetal. (C) cartilago calcificado y collar de hueso perióstico alrededor de la diáfisis (D). Centro de osificación primario formado en la diáfisis. (E). centro secundario de osificación formado en la diáfisis. Tomado de [9]

Durante el proceso de osificación endocondral se han evidenciado diferentes patologías que afectan directamente este proceso e inhiben el crecimiento y formación de la epífisis y el correcto desarrollo y funcionamiento de la placa de crecimiento.

### Modelado y remodelado óseo

El proceso biológico basado en actividades celulares que ayuda al hueso a alcanzar su madurez morfológica durante el crecimiento se conoce como modelado. Los huesos maduros continuamente renuevan su estructura por medio de la resorción y posterior formación de tejido óseo, proceso denominado remodelado. Estas actividades metabólicas son ejecutadas

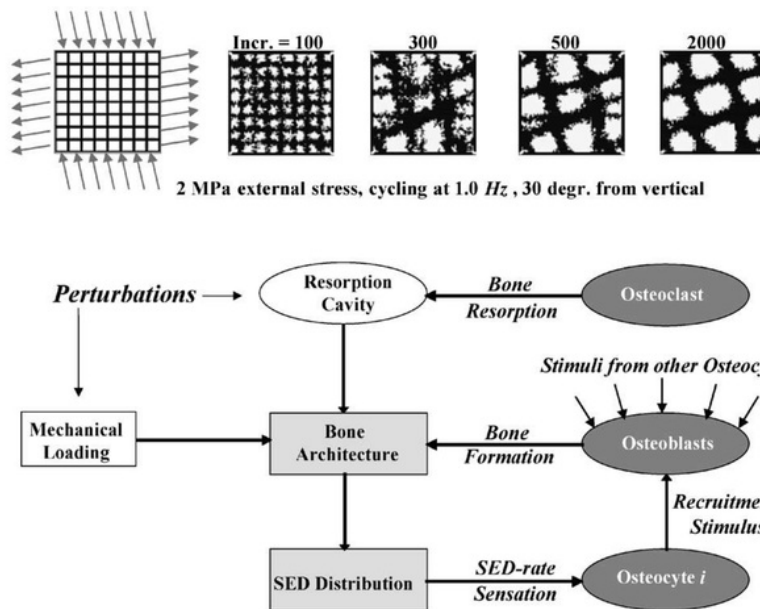


por células osteoclásticas (resorción de hueso) y células osteoblásticas (formación de hueso), las cuales son recluidas del ambiente óseo.

El remodelado óseo ha probado estar influenciado por el estímulo mecánico, los estudios de Wolff introdujeron este concepto declarando una relación entre los esfuerzos mecánicos y la microestructura del hueso. De acuerdo a la ley de Wolff, la producción y atrofia del hueso obedece a un criterio de autoorganización que intenta obtener la máxima rigidez estructural usando la menor cantidad de masa posible [4]. La simulación computacional del remodelado óseo es un problema clásico en biomecánica pero continúa recibiendo bastante atención por su importancia en aplicaciones clínicas y porque aún hay preguntas que siguen abiertas y requieren promover investigaciones al respecto.

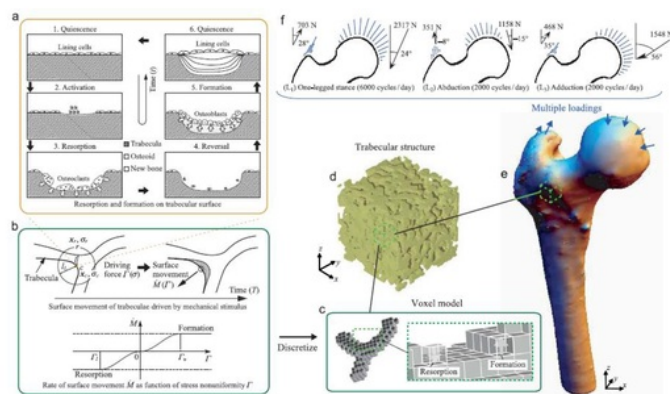
### Modelos computacionales de remodelado óseo

Los modelos de adaptación ósea se encuentran más desarrollados que los modelos de diferenciación de tejido, esto, porque los problemas están mejor definidos e involucran el modelado del hueso como un único tejido [11]. El fundamento teórico de la adaptación ósea es la ley de Wolff, en donde el hueso es considerado como una estructura óptima respecto a los requerimientos mecánicos de su entorno y se adapta de acuerdo a su variación. En el modelado del proceso de remodelado los desarrollos más importantes se dieron a partir de la teoría de elasticidad adaptiva, formulada por Cowin y Hegedus [12], en la cual se estudió la adaptación del hueso cortical ante las cargas externas. A partir de ese trabajo se han formulado diversas teorías alternas, tanto para el hueso cortical como para el hueso trabecular, muchas de ellas de carácter fenomenológico ya que simulan la actividad coordinada de los osteoblastos y osteocitos como un incremento o decremento de la densidad del hueso. Por otro lado Huiskes et al [13] estudiaron un modelo que incluye descripciones separadas de la reabsorción osteoclástica y la formación osteoblástica, permitiendo la simulación del crecimiento, adaptación y mantenimiento trabecular mecanobiológicamente regulados. La figura 2 ilustra esquemáticamente dicho modelo.



**Figura 2.** Modelo para simular el crecimiento, adaptación y mantenimiento trabecular gobernado por la tasa de densidad de energía, asumiendo mecanosensación y transducción por parte de los osteocitos. Tomado de: Huiskes et al [13]

En la misma línea, Tsubota et al [14] realizaron una simulación computacional tridimensional del remodelado trabecular en el fémur, demostrando que el remodelado a escala celular en respuesta a los estímulos mecánicos crea estructuras trabeculares tridimensionales complejas, como afirma la ley de Wolff. La figura 3 ilustra el modelo computacional empleado, en el cual se identifican: (a) los procesos celulares de reabsorción y formación trabecular, (b) el remodelado superficial de la trabécula debido al esfuerzo mecánico, (c) el ensamble por elementos finitos a la escala celular, (d) estructura trabecular del hueso esponjoso, (e) estructura tridimensional del hueso y (f) condiciones de carga externa.



**Figura 3.** Modelo computacional para simular el remodelado trabecular tridimensional del fémur. Tomado de: Tsubota et al [14]

La simulación numérica usando modelos de elementos finitos (FEM) se ha convertido en una herramienta apropiada para estimar las propiedades mecánicas del hueso trabecular. Los aspectos a tener en cuenta en este tipo de simulaciones incluyen el tamaño y tipo de los elementos involucrados. Por ejemplo, Depaillé et al., [15] analizaron la influencia de la formulación de elementos hexaédricos en la evaluación de los esfuerzos mecánicos aplicados al hueso trabecular durante la simulación de un ensayo de compresión. En este trabajo encontraron que la formulación del elemento es casi tan importante como su tamaño cuando se evalúa el comportamiento mecánico del hueso trabecular a escala. Por lo tanto, el tipo de elemento debe ser seleccionado cuidadosamente cuando se evalúe este tipo de tejido usando FEM.

Por otra parte, Hong et al., [16] utilizaron <sup>3</sup> un nuevo método de simulación tridimensional para remodelación de hueso trabecular humano. Este método, denominado Segmento de Trabécula Individual –ITS por sus siglas en inglés-, consiste en una nueva técnica de análisis <sup>3</sup> imágenes y fue desarrollado para analizar cuantitativamente el comportamiento dinámico de la masa ósea y la microestructura trabecular, en respuesta a condiciones de carga extrema. Para ello tuvieron en cuenta las características morfológicas, el espesor y la densidad trabecular, en diferentes orientaciones. Los investigadores encontraron que los parámetros morfológicos de la placa trabecular fueron sensibles a la aplicación de las cargas; esto indica que tuvieron un rol importante en las propiedades mecánicas del hueso trabecular. Asimismo, que las cargas aplicadas causaron deterioro microestructural severo en el hueso, perforación en las placas, roturas en columnas y conversión de placas en columnas.

En un estudio realizado en 2018, Pastrama et al., [17] indican que con frecuencia es utilizada una técnica de modelamiento matemático basada en RVE (Representative Volume Element), en la cual se emplean elementos de 1 mm de tamaño en la escala de observación. De esta



manera, no existe una consideración específica acerca de que la remodelación ósea, dirigida por células biológicas y factores bioquímicos, se encuentre realmente en espacios de poros de tamaños diferentes. Así, osteoblastos activos y osteoclastos pueden hallarse en poros vasculares, mientras los poros lacunares albergan los osteocitos. En la investigación, los autores proponen una descripción matemática que considera la forma y el tamaño de los espacios de los poros, justo donde los eventos biológicos y bioquímicos tienen lugar. Los investigadores tuvieron en cuenta mecanismos de regulación biomecánica tales como la ruta RANK-RANKL-OPG, que se convierte en un marco multiescala acoplado a un modelo poromicromecánico. Lo anterior da acceso a las presiones de poro vascular y lacunar, generadas de la carga macroscópica. Otros datos experimentales de las consecuencias mecánicas de estas cargas, sugieren que las presiones de poro mencionadas anteriormente, junto con la frecuencia de carga, son esenciales para el remodelamiento óseo.

Recientemente, Peyroteo et al., [18] utilizaron tres técnicas diferentes de desratización de elementos que fueron combinadas con un algoritmo mecanobiológico de remodelamiento óseo, el cual lo describe minimizando la densidad del campo de esfuerzo de deformación – SED, por sus siglas en inglés-. En un proceso de remodelamiento iterativo, las propiedades mecánicas de los tejidos óseos son correlacionadas con la densidad ósea aparente a través de leyes fenomenológicas. El objetivo del estudio desarrollado por Peyroteo era comparar las soluciones de remodelamiento óseo obtenidas por análisis por elementos finitos –FEM-, el Método de Interpolación del Punto Radial –RPIM- y RPIM Adyacente. Se llevó a cabo una comparación numérica entre los métodos numéricos; el modelo mostró alta adaptabilidad, ya que para cada método se obtuvieron resultados satisfactorios.

## **Metodología**

La metodología se desarrollará en cuatro diferentes etapas que permitirán el cumplimiento de los objetivos planteados. Cada etapa consta de diferentes actividades planeadas cronológicamente y acordes con los recursos solicitados para su cumplimiento. Todas las etapas se realizarán en conjunto por los grupos GNUM (Grupo de Modelado Numérico) de la Universidad Nacional de Colombia y el grupo GEAMEC (Grupo de Estudio y Aplicaciones en Ingeniería Mecánica), con la dirección del Profesor Diego Garzón. Las pruebas experimentales para caracterizar tejidos biológicos se realizarán en los laboratorios de ingeniería de la Universidad Nacional de Colombia.

### ***Etapas Conceptual***

*Objetivo:* Determinar los parámetros mecánicos y biológicos involucrados en el proceso de modelado y remodelado óseo.

### ***Actividades***

A.1 Revisión de literatura sobre osificación endocondral, modelado y remodelado óseo para identificar las diferentes características biológicas del proceso.

A.2. Estudio de modelos mecanostáticos, fenomenológicos y mecanobiológicos creados alrededor del regeneramiento óseo.

A.3 Identificación de los diferentes parámetros y variables que actúan durante el proceso de modelado y remodelado del tejido óseo.

A.4 Caracterización de tejidos biológicos mediante ensayos mecánicos.

A.5 Generación de hipótesis para el modelo mecanobiológico.

### ***Etapas de formulación de modelo matemático***

**Objetivo:** Desarrollar el modelo matemático de daño que involucra las variables mecánicas y su relación con las variables biológicas.

#### ***Actividades***

A.1 Revisión de las diferentes ecuaciones constitutivas del tejido óseo y el cartílago articular.

A.2 Formulación de la ecuación constitutiva del modelo de daño acorde con los aspectos mecánicos y biológicos de la osificación endocondral, y el remodelado óseo.

A.3 Determinación del problema de valor inicial acorde con las condiciones del problema, sus variables y parámetros, condiciones de linealidad o no linealidad.

### ***Etapas de implementación computacional***

**Objetivo:** Implementar computacionalmente el modelo matemático planteado para determinar las respuestas mecanobiológicas y su relación con estímulo mecánico.

#### ***Actividades***

A.1 Selección del método numérico más adecuado para la solución del problema de valor inicial planteado.

A.2 Selección del software requerido para la implementación del modelo planteado.

A.3 Identificación de las condiciones de contorno.

A.4 Selección de la geometría y del dominio de trabajo de acuerdo a las condiciones físicas del modelo.

A.5 Desarrollo del algoritmo de programación para el modelo mecanobiológico planteado.

A.6 Determinación de variables y análisis de resultados.

### ***Etapas de validación de resultados***

**Objetivo:** Validar de manera cualitativa los resultados obtenidos a partir de las simulaciones contra datos reportados en la literatura clínica.

### *Actividades*

- A.1 Comparación de resultados contra la literatura especializada.
- A.2 Validación del modelo y refinamiento del código empleado.
- A.3 Modificación de parámetros mecánicos para determinar el cambio de las variables biológicas y su influencia en el proceso de daño.
- A.4 Variación de dominio y geometría de trabajo para identificar el comportamiento del modelo en distintas partes del sistema óseo.

### **Resultados esperados**

Desarrollo de productos de formación e investigación haciendo uso de las tecnologías disponibles en la Facultad.

Generación de metodología para el desarrollo de modelos mec<sup>5</sup>obiológicos

Consolidación de las relaciones entre el grupo GNUM de la Universidad Nacional de Colombia y el grupo GEAMEC de la Universidad Santo Tomás.

El desarrollo de este tipo de trabajos impulsa el interés de estudiantes para continuar proyectos de investigación alrededor de la biomecánica computacional.

## Referencias

- [1] E. J. Mackie, Y. a Ahmed, L. Tatarczuch, K.-S. Chen, and M. Mirams, "Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton.," *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 40, no. 1, pp. 46–62, Jan. 2008.
- [2] A. J. S. Summerlee, "Bone formation and development," *Bone Clin. Orthop.*, pp. 1–21, 2002.
- [3] R. Ruimerman, P. Hilbers, B. Van Rietbergen, and R. Huiskes, "A theoretical framework for strain-related trabecular bone maintenance and adaptation," *J. Biomech.*, vol. 38, no. 4, pp. 931–941, 2005.
- [4] J. Chen, C. Liu, L. You, and C. A. Simmons, "Boning up on Wolff ' s Law : Mechanical regulation of the cells that make and maintain bone," *J. Biomech.*, vol. 43, no. 1, pp. 108–118, 2010.
- [5] S. D. Badilatti, G. A. Kuhn, S. J. Ferguson, and R. Müller, "Computational modelling of bone augmentation in the spine," *J. Orthop. Transl.*, vol. 3, no. 4, pp. 185–196, 2015.
- [6] H. Isaksson, "Recent advances in mechanobiological modeling of bone regeneration," vol. 42, pp. 22–31, 2012.
- [7] G. Bini, F. Bini, R. Bedini, A. Marinozzi, and F. Marinozzi, "A topological look at human trabecular bone tissue," *Math. Biosci.*, vol. 288, pp. 159–165, 2017.
- [8] I. Goda, J. F. Ganghoffer, S. Czarnecki, R. Czubacki, and P. Wawruch, "Topology optimization of bone using cubic material design and evolutionary methods based on internal remodeling," *Mech. Res. Commun.*, vol. 95, pp. 52–60, 2019.
- [9] L. Allas, K. Boumédiène, and C. Baugé, "Epigenetic dynamic during endochondral ossification and articular cartilage development," *Bone*, vol. 120, no. August 2018, pp. 523–532, 2019.
- [10] R. Nishimura, K. Hata, K. Ono, R. Takashima, M. Yoshida, and T. Yoneda, "Regulation of endochondral ossification by transcription factors," *J. Oral Biosci.*, vol. 54, no. 4, pp. 180–183, 2012.
- [11] D. A. Garzón-Alvarado, J. M. García-Aznar, and M. Doblaré, "Appearance and location of secondary ossification centres may be explained by a reaction-diffusion mechanism.," *Comput. Biol. Med.*, vol. 39, no. 6, pp. 554–61, Jun. 2009.
- [12] S. C. Cowin and D. H. Hegedus, "Bone remodeling I: theory of adaptive elasticity," *J. Elast.*, vol. 6, no. 3, pp. 313–326, 1976.
- [13] R. Huiskes, R. Ruimerman, L. G. Harry van, and J. D. Janssen, "Effects of mechanical forces on maintenance and adaptation of form in trabecular bone," *Nature*, vol. 405, no. 6787, pp. 704–706, 2000.
- [14] K. I. Tsubota, Y. Suzuki, T. Yamada, M. Hojo, A. Makinouchi, and T. Adachi, "Computer simulation of trabecular remodeling in human proximal femur using large-scale voxel FE models: Approach to understanding Wolff's law," *J. Biomech.*, vol. 42, no. 8, pp. 1088–1094, 2009.
- [15] B. Depalle, R. Chapurlat, H. Walter-Le-Berre, B. Bou-Saïd, and H. Follet, "Finite element dependence of stress evaluation for human trabecular bone," *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 18, pp. 200–212, 2013.



- [16] H. Wang, B. Ji, X. S. Liu, X. E. Guo, Y. Huang, and K. C. Hwang, "Analysis of microstructural and mechanical alterations of trabecular bone in a simulated three-dimensional remodeling process," *J. Biomech.*, vol. 45, no. 14, pp. 2417–2425, 2012.
- [17] M. I. Pastrama, S. Scheiner, P. Pivonka, and C. Hellmich, "A mathematical multiscale model of bone remodeling, accounting for pore space-specific mechanosensation," *Bone*, vol. 107, pp. 208–221, 2018.
- [18] M. M. A. Peyroteo, J. Belinha, S. Vinga, L. M. J. S. Dinis, and R. M. Natal Jorge, "Mechanical bone remodelling: Comparative study of distinct numerical approaches," *Eng. Anal. Bound. Elem.*, vol. 100, no. January 2018, pp. 125–139, 2019.

# reporte turnitin

## ORIGINALITY REPORT

% **12**  
SIMILARITY INDEX

% **12**  
INTERNET SOURCES

% **0**  
PUBLICATIONS

% **0**  
STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

**1** [scielo.sld.cu](http://scielo.sld.cu) % **5**  
Internet Source

**2** [201.234.78.173:8080](http://201.234.78.173:8080) % **3**  
Internet Source

**3** [bdigital.unal.edu.co](http://bdigital.unal.edu.co) % **2**  
Internet Source

**4** [www.bdigital.unal.edu.co](http://www.bdigital.unal.edu.co) % **1**  
Internet Source

**5** [www.scielo.org.co](http://www.scielo.org.co) % **1**  
Internet Source

**6** [www.unizar.es](http://www.unizar.es) % **1**  
Internet Source

EXCLUDE QUOTES ☒ ON  
EXCLUDE ☒ ON  
BIBLIOGRAPHY

EXCLUDE MATCHES ☒ < 20  
WORDS