

PROYECTO DE TRABAJO DE GRADO
“APLICATIVO CAD PARA GENERACIÓN DE GEOMETRÍAS POROSAS INTERNAS EN
IMPLANTES ÓSEOS”

JAVIER LEONARDO SIERRA PRECIADO

UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA
DIVISION DE INGENIERIAS
BOGOTÁ D.C.
2015

PROYECTO DE TRABAJO DE GRADO
“APLICATIVO CAD PARA GENERACIÓN DE GEOMETRÍAS POROSAS INTERNAS EN
IMPLANTES ÓSEOS”

JAVIER LEONARDO SIERRA PRECIADO

**Proyecto de Trabajo de Grado en la modalidad de Solución de un problema de ingeniería
para optar al título de Ingeniero Mecánico**

Director

Ing. Marco Antonio Velasco Peña

UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS
FACULTAD DE INGENIERÍA MECÁNICA
DIVISION DE INGENIERIAS
BOGOTÁ D.C.

2015

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

NOTA ACLARATORIA

Todos los resultados obtenidos en el presente documento son netamente de ámbito académico y su implementación en el campo de la medicina, especialmente en la ingeniería de tejidos y regeneración ósea está sujeta a revisión por parte de organismos de control y salubridad. No se recomienda ser implementados sin el previo análisis de personal médico que garantice la fiabilidad y seguridad para el paciente.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece en primer lugar al Ingeniero Marco Antonio Velasco por sus valiosas enseñanzas, su paciencia, dedicación, tiempo empleado para la realización del presente proyecto y por la confianza que depositó como una persona idónea, profesional y ética.

A la empresa Voxel3D Consulting & Training por poner a disposición sus instalaciones, grupo humano y equipos, en cabeza del Ing. Leonardo Velasco que estuvo siempre dispuestos brindar de la mejor manera las accesorias necesarias en el manejo del software Rhinoceros 3D y Grasshopper 3D.

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
1 OBJETIVOS.....	5
1.1 GENERAL.....	5
1.2 ESPECIFICOS.....	5
2 CONSOLIDACIÓN DE REQUERIMIENTOS PARA LA GENERACION DE LA POROSIDAD INTERNA	5
2.1 Porosidad.....	7
2.1.1 Necesidades de la porosidad	8
2.2 Métodos para medir la porosidad y el tamaño de poro	8
2.3 La porosidad de biomateriales para ingeniería de tejido óseo	9
2.3.1 Cerámicos.....	10
2.3.2 Metales.....	11
2.3.3 Polímeros	13
2.3.4 Compuestos.....	17
2.4 Efectos de la porosidad y el tamaño de poro en la osteogénesis.....	17
2.4.1 Efectos de la porosidad y el tamaño de poro in vitro	17
2.4.2 Efectos de la porosidad in vivo	18
2.4.3 Efectos del tamaño de poro in vivo	19
2.5 Efectos de la porosidad en las propiedades mecánicas.....	20
3 SECCIONAMIENTO DE LA ESTRUCTURA EXTERNA.....	21
3.1 Imágenes Diagnosticas	21
3.1.1 Tomografías computarizadas (TAC/TC)	21
3.1.2 Radiografía	22
3.1.3 Imágenes por resonancia magnética (MRI)	23
3.1.4 Ecografías	24
3.2 Sistemas de información hospitalaria (HIS)	24
3.2.1 Imagen Digital y Comunicaciones en Medicina (DICOM)	25

3.3	Densitometría ósea y relación con imágenes DICOM	26
3.3.1	Densitometría ósea	26
3.3.2	Implementación de análisis mediante escala de grises en imágenes DICOM	26
3.4	Diagramas de Voronoi	27
3.5	Redacción de comandos empleados	28
3.5.1	Rhinoceros 3D	28
3.5.2	Grasshopper 3D.....	29
3.5.3	Uso de Rhinoceros 3D en estructuras orgánicas óseas	29
3.5.4	Comandos	30
4	GENERACION DE LA POROSIDAD INTERNA	21
4.1	Desarrollo de Script con programación en Visual Basic y C++	35
4.1.1	Ubicación en la interfaz gráfica y funcionalidad	35
4.2	Levantamiento de volumen.....	37
4.3	Generación de nube de puntos	38
4.4	Voronoi en 3D.....	39
4.5	Comandos.....	40
4.5.1	Caja.....	40
4.5.2	Operaciones	42
4.5.3	Voronoi.....	45
5	INTERCONECTIVIDAD Y ENSAMBLE DE LA ESTRUCTURA EXTERNA	47
5.1	Interconexión generada por diagramas de Voronoi	47
5.2	Corte del Scaffold a medida	48
5.3	Comandos.....	48
5.3.1	Superficie.....	49
5.3.2	Extrusión del Voronoi.....	51
5.3.3	Extrusión de Superficie	51
5.3.4	Operaciones Booleanas.....	52
6	VALIDACION DE RESULTADOS	53
6.1	Interfaz de programación y datos a suministrar	53
6.1.1	Dominio	53

6.1.2	Divisiones	54
6.1.3	Caja.....	55
6.1.4	Radio Voronoi.....	55
6.1.5	Factor de Superficie	56
6.2	Seleccionamiento de imágenes DICOM	56
6.3	Obtención de <i>Scaffold</i> y resultados obtenidos	58
7	CONCLUSIONES.....	61
8	RECOMENDACIONES.....	62
9	BIBLIOGRAFIA.....	63
ANEXOS		74
ANEXO A: Código Fuente Grasshopper para el desarrollo de <i>Scaffolds</i> en 3D.....		74
ANEXO B: Desarrollo de <i>Scaffolds</i> en 2D.....		75
ANEXO C: Desarrollo de Scaffold en 3D con variación de porosidad y tamaño de poro. 77		

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Valores medidos para el módulo de elasticidad del hueso y la resistencia a la rotura.	7
Tabla 2. Porosidades y tamaños de poro de los scaffolds de metal para la regeneración ósea.	11
Tabla 3. Porosidades y tamaños de poro de andamios para la regeneración ósea a partir de polímeros sintetizados químicamente.....	14

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Examen tomográfico computarizado.	22
Figura 2. Representación gráfica de un estudio radiográfico.	23
Figura 3. Representación gráfica de un estudio mediante resonancia magnética.	23
Figura 4. Representación de un estudio ecográfico.	24
Figura 5. Archivos DICOM de una tomografía de cráneo.	25
Figura 6. Representación gráfica del análisis mediante escala de grises [92].	27
Figura 7. Representación gráfica de diagramas de Voronoi (Polígonos de Voronoi).	28
Figura 8. Representación de vertebra desarrollada en Grasshopper [99].	30
Figura 9. Definición de Controles numéricos deslizables de inicio y finalización de dominio.	31
Figura 10. Visualización de subgrupo <i>Dominio</i>	32
Figura 11. Definición de control numérico deslizante para control de divisiones.	32
Figura 12. Visualización del subgrupo <i>Divisiones</i>	32
Figura 13. Visualización del subgrupo <i>Rango</i>	33
Figura 14. Visualización del subgrupo <i>Puntos</i>	34
Figura 15. Ubicación del componente <i>Script</i> en la interfaz de <i>Grasshopper</i>	36
Figura 16. Ventana de edición del comando <i>Script</i>	37
Figura 17. Representación de elevación de volúmenes basada en archivos DICOM.	38
Figura 18. Representación gráfica de las nubes de puntos en diferentes alturas del plano.	39
Figura 19. Representación de la creación de diagramas de Voronoi en una sección del implante.	40
Figura 20. Creación de Diagramas de Voronoi sin volumen limitante.	41
Figura 21. Creación de Diagramas de Voronoi con volumen limitante.	41
Figura 22. Definición de comandos numéricos deslizables para el subgrupo <i>Caja</i>	42
Figura 23. Visualización del subgrupo <i>Caja</i>	42
Figura 24. Selección de imágenes DICOM.	43
Figura 25. Ajuste de parámetros para imágenes DICOM.	43
Figura 26. Implementación del comando <i>Image Sampler</i> en <i>Grasshopper</i>	44
Figura 27. Representación de comandos empleados en la transformación de datos a tipo lógico.	44
Figura 28. Visualización del subgrupo <i>Operaciones</i>	45
Figura 29. Visualización del subgrupo <i>Voronoi</i>	46
Figura 30. Cuadro de programación del comando <i>Surface</i>	49
Figura 31. Representación de los comandos empleados en el subgrupo Superficie.	49
Figura 32. Representación de los comandos empleados en el subgrupo Superficie.	50

Figura 33. Visualización del subgrupo <i>Superficie</i> .	50
Figura 34. Visualización del comando <i>Factor de Superficie</i> .	50
Figura 35. Visualización del subgrupo <i>Extrusión Voronoi</i> .	51
Figura 36. Visualización del subgrupo <i>Extrusión Superficie</i> .	51
Figura 37. Visualización del subgrupo <i>Operaciones Booleanas</i> .	52
Figura 38. Definición de parámetros en el dominio.	53
Figura 39. Definición de parámetros en divisiones.	54
Figura 40. Definición de los parámetros de Caja.	55
Figura 41. Definición del Radio de Voronoi.	55
Figura 42. Definición del parámetro Factor de Superficie.	56
Figura 43. Seleccionamiento de imagen DICOM.	56
Figura 44. Seleccionamiento de imágenes DICOM.	57
Figura 45. Seleccionamiento de imágenes DICOM.	57
Figura 46. Ajuste de parámetros de imágenes DICOM.	58
Figura 47. Generación de nube de puntos.	59
Figura 48. Generación de estructura interna del <i>Scaffold</i> .	59
Figura 49. Superficies generadas para corte a medida del <i>scaffold</i> .	60

RESUMEN

El estudio de biomateriales, como las técnicas para el modelamiento y la fabricación de implantes óseos, son áreas de interés comunes para la ingeniería, la medicina, la bioquímica y otras disciplinas; pues el conocimiento de estas características son de vital importancia para llevar a cabo una implantación exitosa, que logré mejorar la calidad de vida de los pacientes y dar solución a los problemas que presenta.

En la actualidad la población mundial está viendo su calidad de vida afectada por un sin número de patologías y accidentes que afectan su sistema esquelético. Para ayudar en la reparación del tejido óseo se vienen desarrollando estructuras tridimensionales conocidos como *Scaffolds*, que actúan como andamios en la zona afectada y estimulan el crecimiento de tejido sano. Sin duda el avance en métodos de experimentación para el diseño y la manufactura de estas estructuras ha presentado un cambio positivo con los avances tecnológicos y hoy en día se tiene el diseño asistido por computador (CAD) como una de las principales herramientas para el modelamiento de la geometría del *scaffold*.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente estudio realizado para optar al título de Ingeniero Mecánico de la Universidad Santo Tomás, pretendió desarrollar un aplicativo CAD que genere de geometría porosa interna en implantes óseos basándose en la caracterización de su estructura externa.

En la primera parte del documento, se describen los requerimientos necesarios para la fabricación de los implantes para regeneración ósea. Luego se presenta la metodología necesaria para realizar el seccionamiento del implante basándose en su estructura externa con apoyo de imágenes diagnósticas DICOM. Enseguida, se expone el desarrollo de la estructura interna porosa que cumpla con los requerimientos de interconectividad y se avanza en el corte a medida del *scaffold* que permita realizar una óptima implantación del mismo. Por último, se presenta el procedimiento y los resultados obtenidos en un ejercicio de validación computacional el cual permite analizar los requerimientos planteados y las soluciones obtenidas.

Palabras clave:

Scaffolds, implante óseo, porosidad, estructura orgánica, tamaño de poro.

ABSTRACT

The study of biomaterials, such as techniques for modeling and manufacture of bone implants, are areas of common interest for engineering, medicine, biochemistry and other disciplines; because knowledge of these characteristics are vital to carry out a successful implementation, I managed to improve the quality of life of patients and solve the problems it presents.

Today the world population is seeing their quality of life affected by a number of diseases and accidents affecting your skeletal system. To assist in the repair of bone tissue are being developed as *Scaffolds* known three-dimensional structures, which act as scaffolding in the affected and stimulate the growth of healthy tissue area. Certainly progress in experimental methods for the design and manufacture of these structures has presented a positive change with technological advances and today is the computer-aided design (CAD) as one of the main tools for modeling *scaffold* geometry.

Considering the above, the present study for the degree in Mechanical Engineering from the University of Santo Tomas, a CAD application development intended to generate internal geometry porous bone implants based on the characterization of its external structure.

In the first part of the document, the requirements for making implants are described for bone regeneration. The necessary methodology is then presented for sectioning the implant based on its external structure with DICOM diagnostic support. Then, it is developing the porous internal structure that meets the requirements of interconnectivity and advanced in the cutting to size of the scaffold that allows for an optimal implementation of the same is exposed. Finally, the procedure and the results of a computational validation exercise which allows to analyze the requirements set and the resulting solutions are presented.

Keywords:

Scaffolds, Bone Implant, Porosity, Organic Structure, Pore Size.

INTRODUCCION

Los huesos son órganos importantes para el desarrollo del ser humano pues no solo dan soporte y permiten el movimiento, sino también sirven de protección para órganos vitales como el cerebro y el corazón, entre otros. Para mantener la salud de los huesos, se pueden controlar algunos aspectos como la dieta alimenticia, adecuada actividad física, mantener un peso adecuado y controlar el consumo de cigarrillo, alcohol y medicinas; sin embargo, factores como la edad, el género, la etnia, e incluso, la historia familiar, pueden influir en la salud de los huesos [1]. Cuando se afecta la salud de los huesos, se habla de lesiones y pérdida de tejido óseo, afecciones que han sido de gran preocupación para la medicina.

Según el Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), 1.7 millones de personas fueron diagnosticadas con enfermedades o lesiones del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo en Colombia durante el año 2013, lo cual representa aproximadamente el 14% de las enfermedades diagnosticadas en ese mismo año. En muchos de estos casos las lesiones no son capaces de curarse solamente con la ayuda de fijación mecánica, lo que conduce a una no unión de la lesión, quedando espacios vacíos, conocidos como defectos óseos los cuales deben ser cubiertos para lograr la curación esperada esto requiere el uso de biomateriales adecuados que permitan la reconstitución de los huesos o tejidos afectados y así puedan seguir cumpliendo su función [2].

Un biomaterial se define como “un compuesto farmacológicamente inerte diseñado para ser implantado o incorporado dentro del sistema vivo. En este sentido el biomaterial se implanta con el objeto de sustituir o regenerar tejidos vivos y sus funciones” [3]. Su estudio es un área de interés común para la ingeniería, la medicina, la bioquímica y otras disciplinas, pues deben contar con características específicas que permitan su uso como implantes, también conocidos como *Scaffolds*, e induzcan a la regeneración ósea, permitiendo la curación satisfactoria de las lesiones de carácter óseo para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, se utilizan diversos tipos de materiales en la elaboración de implantes, entre éstos están los materiales orgánicos, metálicos, poliméricos y cerámicos; los cuales son procesados de acuerdo al tipo de tejido que necesita ser regenerado [4], [5], [6]. Los biomateriales que son usados para ingeniería de tejidos óseos deben ser procesados de manera que se obtengan estructuras porosas, para el alojamiento de células que se encargan de regenerar el tejido circundante, y al degradarse deben liberar de manera controlada sustancias que ayuden al proceso de regeneración. Adicionalmente, el desarrollo de *scaffolds* para implantes óseos requiere una investigación exhaustiva de características como son tipo de poro, interconexión, comportamientos mecánicos, etc., con el objetivo de desarrollar el implante más eficiente en el proceso de recuperación de patologías de tipo óseo [4]. Debido a la complejidad de estas estructuras, se hace necesario

el uso de herramientas computacionales, para garantizar mayor reproducibilidad y disponibilidad de *scaffolds*.

Una de estas herramientas son los softwares CAD (Diseño Asistido por Computadora), que sirven para simular y modelar la estructura interna y externa del implante al igual que su comportamiento mecánico. Con base en lo anterior, y haciendo uso de las herramientas CAD, el presente trabajo busca desarrollar un aplicativo CAD que genere de geometría porosa interna en implantes óseos basándose en la caracterización de su estructura externa

Para el desarrollo del proyecto se realizó una consolidación bibliográfica en la cual se describen los requerimientos necesarios para la fabricación de los implantes para regeneración ósea al igual que los aspectos a considerar en el momento de generar la estructura interna del implante. Se abordan temáticas referentes a la porosidad, los métodos de medición de la porosidad, la porosidad en biomateriales como los cerámicos, metales, polímeros y compuestos y los efectos que tiene la porosidad en la fabricación de implantes óseos.

Posterior a esto se presenta la metodología necesaria para realizar el seccionamiento del implante basándose en su estructura externa con apoyo de imágenes diagnosticas DICOM. Se abordan temas referentes a imágenes diagnosticas al igual que los sistemas de información hospitalario y el cálculo de la densidad mineral ósea. El capítulo concluye con la redacción de los comandos en el software de modelamiento paramétrico Rhinoceros 3D para el seccionamiento del implante óseo.

Enseguida, se expone el desarrollo de la estructura interna porosa que cumpla con los requerimientos de interconectividad y se avanza en el corte a medida del *scaffold* que permita realizar una óptima implantación del mismo. Por último, se presenta el procedimiento y los resultados obtenidos en un ejercicio de validación computacional el cual permite analizar los requerimientos planteados y las soluciones obtenidas.

El proyecto se limita al desarrollar un aplicativo CAD que genere de geometría porosa interna en implantes óseos basándose en imágenes DICOM que representan su estructura externa. Se emplearon software con licencia adquirida por la Universidad Santo Tomás y programas de uso libre. Adicionalmente, el presente proyecto abre las puertas para iniciar una línea de investigación e innovación en el área de implantes para regeneración ósea.

OBJETIVOS

GENERAL

Elaborar una aplicación para un programa CAD (*Computer Aided Design*) que a partir de la geometría externa del implante genere un modelo de la estructura interna porosa para el mismo.

ESPECIFICOS

- Consolidar los requerimientos que debe tener la geometría porosa interna de un implante óseo.
- Desarrollar un algoritmo y su respectivo código para seccionar un modelo CAD que represente la geometría externa del implante.
- Desarrollar un algoritmo y su respectivo código que para cada porción del modelo CAD seccionado genere una geometría porosa interna.
- Desarrollar un algoritmo y su respectivo código que ensamble las porciones del modelo CAD garantizando interconectividad de los poros entre porciones.
- Realizar un ejercicio de validación computacional del modelo CAD obtenido garantizando que cumpla con los requerimientos planteados.

1 CONSOLIDACIÓN DE REQUERIMIENTOS PARA LA GENERACION DE LA POROSIDAD INTERNA

Los huesos son considerados órganos rígidos que se forman a partir de tejido óseo, médula ósea, cartílago, endostio, nervios, periostio y canales vasculares y constituyen el esqueleto de los animales vertebrados. El tejido óseo está conformado por células del tejido conectivo, como osteoblastos, osteocitos y osteoclastos en una matriz extracelular compuesta principalmente de minerales, proteínas y agua [7], [8].

Un componente clave para la regeneración ósea es el *scaffold* que sirve como plantilla para las interacciones de células y la formación de matriz extracelular-hueso para proporcionar soporte estructural al tejido que se está formando y además de esto pueden servir como vehículo de suministro para citoquinas tales como proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) y factores de crecimiento de transformación (TGF) proporcionando así osteoinducción [9].

Sin duda en la ingeniería de tejido, factores como la porosidad y tamaño de poro de los biomateriales juegan un papel fundamental en la formación de tejido óseo ya sea *in vitro* o *in vivo*. *In vitro* una menor porosidad estimula la osteogénesis mediante la supresión de la proliferación celular y obliga la agregación de células, mientras que *In vivo* una mayor porosidad y tamaño de poro dan como resultado un mayor crecimiento del hueso [9]. La configuración y composición del hueso pueden variar de acuerdo con factores como la edad, las cargas soportadas, la ubicación anatómica, e incluso las posibles enfermedades que sufre el individuo [5]. Estudios realizados demuestran que luego de la etapa de maduración, la resistencia a la tracción y el módulo de elasticidad presentan una disminución de aproximadamente el 2% por década en huesos corticales femorales [10].

Tabla 1. Valores medidos para el módulo de elasticidad del hueso y la resistencia a la rotura.

Tipo de Hueso	Dirección y tipo de carga	Ultimo Esfuerzo (MPa)	Módulo de elasticidad (GPa)	Referencia
Cortical (midfemoral)	Tensión longitudinal	133	17	[11]
	Compresión longitudinal	193	17	[11]
	Cizalladura longitudinal	68	3	[11]
	Tensión transversal	51	11.5	[11]
	Compresión transversal	33	11.5	[11]

Tabla 1. (Continuación).

Tipo de Hueso	Dirección y tipo de carga	Ultimo Esfuerzo (MPa)	Módulo de elasticidad (GPa)	Referencia
Trabecular (fémur proximal)	Axial	6.8	0,441	[12]
Trabecular (tibia proximal)	Axial	6.8	0.445	[13]

Fuente: V. Karageorgiou and D. Kaplan, "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and Osteogenesis." *Biomaterials*, vol. 26, no. 27, pp. 5474–91, Sep. 2005.

Las propiedades del scaffold dependen principalmente de la naturaleza del biomaterial y el proceso de fabricación. La naturaleza del biomaterial ha sido objeto de extensos estudios, incluyendo diversos materiales tales como metales, materiales cerámicos, polímeros sintetizados químicamente, polímeros naturales y combinaciones de estos materiales para formar materiales compuestos.

A continuación se analizan algunas de las principales características que deben ser consideradas en la ingeniería de tejidos para la regeneración ósea.

1.1 Porosidad

Una de las principales características a considerar en los *scaffolds* para la regeneración ósea es la porosidad. Esta es definida como el porcentaje de espacio vacío en un sólido [14] y es una propiedad morfológica independiente del material. Los poros juegan un papel importante en la formación de tejido óseo, ya que permiten la migración y la proliferación de los osteoblastos y células mesenquimales, así como la vascularización [15].

Una superficie porosa proporciona un mejor enclavamiento mecánico entre el biomaterial (implante) y el hueso natural que lo rodea, proporcionando de esta manera una mayor estabilidad mecánica [16]. Las técnicas más comunes que se utilizan para crear la porosidad en un biomaterial son lixiviación con sal [17], espumado con gas [18], separación de fases, secado por congelación [19] y la sinterización en función del material utilizado para fabricar el *scaffold* [20].

El tamaño de poro y la porosidad son parámetros importantes del *scaffold* ya que teniendo en cuenta el tamaño de porosidad las diferentes aplicaciones del tejido varían [21], [22]. El tamaño de poro mínimo requerido para regenerar hueso mineralizado se considera generalmente que es de 100 μm después del estudio de Hulbert donde se implantaron pastillas de aluminato de calcio cilíndricas con 46% de porosidad en femorales de perro [23]. Los poros grandes (100-150 y 150-200 μm) mostraron el crecimiento del hueso sustancial

mientras que los poros más pequeños (75-100 μm) dieron como resultado el crecimiento de tejido osteoide no mineralizado [23].

En la actualidad el tamaño de poro y la porosidad crítica para diferentes biomateriales son revisados en el contexto de las propiedades mecánicas, la extensión y el tipo de formación de hueso (in vitro o in vivo). Sobre la base de esta evaluación se extraen conclusiones sobre la relación entre estas características morfológicas y funcionales para proporcionar orientación sobre las opciones de diseño para los *scaffolds* relacionados con la reparación ósea.

1.1.1 Necesidades de la porosidad

Se ha demostrado la necesidad de la porosidad en la regeneración ósea mediante múltiples estudios realizados en animales como ratas utilizando un modelo ectópico y partículas sólidas de hidroxiapatita [15]. Se demostró que la osteogénesis directa se presentó en *scaffolds* porosos mientras que en las partículas sólidas no se evidencio ningún cambio.

Otras fuentes de apoyo que demuestra la necesidad de una superficie porosa, proviene de estudios con implantes metálicos con recubrimiento poroso en comparación con el material no revestido. Los tratamientos realizados con granos sinterizados a las superficies de Titanio de los implantes óseos creó un recubrimiento poroso que arrojó como resultado el aumento de resistencia a la cizalladura cortical de los implantes recuperados de las tibias, mientras que el recubrimiento adicional con bolas con hidroxiapatita no resultó en una mejora significativa [24].

1.2 Métodos para medir la porosidad y el tamaño de poro

En la actualidad la ingeniería de tejido han desarrollado múltiples técnicas para la medición de la porosidad y el tamaño de poro en *scaffolds* para la regeneración ósea. La porosidad total (Π) es medida mediante gravimetría [25], [26], [27] y su ecuación se expresa a continuación:

$$\Pi = 1 - \frac{\rho_{scaffold}}{\rho_{material}} \quad (1)$$

Donde $\rho_{material}$ es la densidad del material en el que se está fabricado el *scaffold* y $\rho_{scaffold}$ es la densidad aparente del *scaffold* que se mide dividiendo el peso por el volumen del *scaffold*.

Otro de los métodos usados para realizar la medición de la porosidad como del tamaño de poro es la Porosimetría de intrusión de mercurio [28], [29], [30]. El *scaffold* a medir es colocado en un penetrómetro y se infunde con mercurio una presión creciente. A continuación se presenta la ecuación que describe esta técnica.

$$P = 2\sigma \cos(\theta/r) \quad (2)$$

Donde σ es la tensión superficial del mercurio y θ es el ángulo de contacto. La porosidad abierta (π) o porosidad accesible para intrusión de mercurio es dada como [9], [26].

$$\pi = V_{intrusión}/V_{scaffold} \quad (3)$$

Donde $V_{intrusión}$ es el volumen total de la intrusión de mercurio y $V_{scaffold}$ es el volumen del *scaffold*. Por último, la porosidad cerrada (ϖ) o porosidad no accesible al mercurio se puede determinar cómo [9], [26].

$$\varpi = \Pi - \pi \quad (4)$$

La porosidad abierta puede ser calculada por medio del método de desplazamiento de líquido [31], [32] sumergiendo en un volumen conocido (V_1) de líquido que no es un disolvente para el *scaffold* y una serie de breves ciclos de evacuación - presurización forzando al líquido en los poros del *scaffold*. Después de estos ciclos el volumen resultante (V_3) es la sustracción del volumen inicial (V_1) menos el volumen que se impregno en el *scaffold* (V_2). Cuando se retira el *scaffold*, la porosidad abierta se da como [31], [32].

$$\pi = \frac{(V_1 - V_3)}{(V_2 - V_3)} \quad (5)$$

Como resultado de la medición por porosímetros de intrusión de mercurio las presiones aplicadas oscilan entre los 0.5 psi y los 60.000 psi [14]. Estos estudios son fundamentales para determinar las cargas que puedan soportar los *scaffolds* dependiendo de su material de fabricación.

Técnicas computacionales también han sido desarrolladas para la medición de porosidad y tamaño de poro y entre las más importantes se resalta la tomografía microtomografica (microCT). La formación de imágenes y el análisis de esta tecnología se han utilizado para determinar la porosidad y el tamaño de poro en biomateriales en 3D usados en ingeniería de tejido óseo [33], [34]. Definido en pocas palabras, se obtienen datos de sector isotrópicos y se reconstruyen en imágenes 2D, que se compilan y analizan para generar imágenes en 3D y obtener el detalle morfológico cuantitativo [34]. Esta técnica es particularmente atractiva, ya que no es invasiva y se puede utilizar la imagen y cuantificar la reparación ósea.

1.3 La porosidad de biomateriales para ingeniería de tejido óseo

El campo de la biomecánica presenta desarrollos importantes en lo que se relaciona directamente con materiales adecuados para la fabricación de implantes para la generación ósea. Entre los principales componentes que se pueden encontrar se encuentran los cerámicos, metales, polímeros y compuestos los cuales se abordaran en mayor detalle a continuación.

1.3.1 Cerámicos

Los materiales cerámicos presentan propiedades específicas que permiten ser considerados como un componente importante en la fabricación de *scaffolds* para regeneración ósea. Estos materiales pueden ser clasificados como cerámicos cristalinos y vitrocerámicos los cuales se desglosaran a continuación.

1.3.1.1 Cerámicos cristalinos Los implantes de cerámica para la osteogénesis se basan principalmente en hidroxiapatita, ya que este es el componente inorgánico del hueso y la técnica de fabricación habitual para los implantes de cerámica es la sinterización del polvo de cerámica a altas temperaturas. Por ejemplo, el polvo de hidroxiapatita se ha sinterizado para generar bloques con poros totalmente interconectados (500 μm), con 77% de porosidad de compresión y de dos puntos de resistencia a la flexión de 17,4 y 7.2 MPa, respectivamente, y módulo elástico de 0.12 GPa [35].

Otros tipos de cerámicas utilizadas en la reparación ósea incluyen metafosfato de calcio poroso en bloques con un tamaño de poro de 200 μm que son utilizados para el cultivo de células estromales de médula de rata [36] y andamios de coral naturales moldeados en la forma de un cóndilo mandibular humano con tamaños de poro de 150 μm a 220 μm y 36% de porosidad [37]. También las combinaciones de cerámica han sido exploradas como la cerámica bifásica porosa (fosfato tricálcico de hidroxiapatita) con 50% de porosidad y tamaños de poro entre 100 μm y 150 μm la cual se ha implementado para curar defectos femorales [38].

En general, los biomateriales cerámicos son capaces de formar un material de apatita como la hidroxiapatita ósea o carbonato en sus superficies, mejorando su osteointegración. Estos materiales también son capaces de unirse y concentrar citoquinas, como es el caso del hueso natural [39]. Las tasas de fragilidad y de degradación lenta son desventajas asociadas con su uso.

1.3.1.2 Vidrios amorfos y vitrocerámicos Los cerámicos incluyen vidrios y vitrocerámicos los cuales han sido usados para la regeneración ósea como los estudios realizados por Gong. Los implantes de vidrios fabricados en sus estudios contenían un 5% de porosidad y poros que van desde los 100 μm hasta los 150 μm y también implantes de cerámica de vidrio con macroporos de 100 μm a 200 μm y microporos de 5 μm [40].

También el Bioglass que es un material con diferentes composiciones de SiO_2 , CaO , Na_2O , y P_2O_5 [41], [42] ha sido usado para crear una red interconectada de aproximadamente (10-500 μm), y el marco entre (2-50 μm) [42] y han sido demostrados para apoyar la teoría de los osteoblastos primarios humanos [41].

1.3.2 Metales

Los aceros inoxidables o aleaciones de titanio son los materiales que normalmente comprenden la base de los implantes de metal para la regeneración ósea. La mayor parte de los implantes consiste en metal sólido, mientras que los revestimientos de partículas de titanio crean una superficie porosa (espesor que oscila desde unos pocos nanómetros a cientos de micrómetros, dependiendo de la técnica de fabricación) [16], [43], [44].

Diferentes técnicas se han utilizado para fabricar los revestimientos porosos Tabla 0, incluyendo plasma - pulverización en el caso de implantes con 50% a 60% de porosidad y revestimientos de tamaño de poro de 200 μm a 400 μm para la curación de defectos femorales [45], o la sinterización en el caso de los implantes con 35% de porosidad y revestimientos de tamaño de poro de 50 μm a 200 μm [46]. Otras técnicas incluyen el mecanizado y grabado ácido, pero resultan en tamaños de poro de menos de 10 μm [46].

La principal ventaja de los implantes metálicos son sus excelentes propiedades mecánicas, lo que le da material de implante un amplio rango de aplicación como su utilización en reparaciones quirúrgicas de huesos normalmente propensos a colapsos o fracturas. Sin embargo, la falta de adherencia del tejido [23] y la baja tasa de degradación crea la necesidad de hacer otros procedimientos como una segunda cirugía para extirpar el implante o considerar la implantación permanente en el cuerpo con los riesgos relacionados de la toxicidad debido a la acumulación de iones metálicos debido a la corrosión [9], [23].

Tabla 2. Porosidades y tamaños de poro de los scaffolds de metal para la regeneración ósea.

Técnica de fabricación de la superficie porosa	El tamaño de poro (μm)	Porosidad (%)	Aplicación	Referencia
N / A (fibra de titanio sinterizado mallas)	250	86	Células estromales de la médula ósea de y defectos.	[47]
N / A (fibra de titanio sinterizado mallas)	250	86	Entrega TGF- β 1 en defectos craneales en conejos	[48]

Tabla 2. (Continuación).

Técnica de fabricación de la superficie porosa	El tamaño de poro (μm)	Porosidad (%)	Aplicación	Referencia
N / A (alta temperatura autopropagante sintetiza implantes de nitinol)	259 y 505	66 y 47	Defectos femorales en ratas	[49]
N / A (láser perforada implantes de titanio)	353, 218 y 179	43, 54 y 51	Defectos craneales en conejos	[48]
	50, 75, 100, 125		Defectos femorales en conejos	[50]
Plasma - pulverización	200 -400	50 -60	Defectos femorales en los perros	[50]
		56 -60	Cóndilos femorales en los perros	[45]
Difusión	350	45	Artroplastia de cadera en los perros	[51]
Laser - textura	100, 200 y 300		Defecto femoral en conejos	[43]
Oxidación electroquímica	< 8	13 -24	Defectos de Tibia en conejos	[44]
Grabado ácido	< 10	44 y 48	El defecto mandibular y femorales en los perros	[43]

Tabla 2. (Continuación).

Técnica de fabricación de la superficie porosa	El tamaño de poro (μm)	Porosidad (%)	Aplicación	Referencia
Deposición a través de perlas de látex de poliestireno	0.4, 13 y 40		Las células derivadas de la médula humana in vitro	[46]

Fuente: V. Karageorgiou and D. Kaplan, "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and Osteogenesis." *Biomaterials*, vol. 26, no. 27, pp. 5474–91, Sep. 2005.

1.3.3 Polímeros

Al igual que los materiales cerámicos, los polímeros presentan una gran variedad empleada en la fabricación de materiales para la ingeniería de tejidos entre los cuales se pueden encontrar los polímeros naturales y sintéticos. A continuación se explican en detalle sus principales características y los beneficios del uso de estos.

1.3.3.1 Polímeros Naturales Muchos polímeros a partir de la naturaleza tienen la ventaja de biocompatibilidad y biodegradabilidad, ya que componen los materiales estructurales de los tejidos (es decir, de colágeno y glicosaminoglicanos). Un derivado de bencil éster de ácido hialurónico con 80-90% de porosidad y poros que van desde 100 a 600 μm se usó para la entrega de BMP-2 in vitro [52]. Mientras que las matrices de colágeno con poros que van desde 11μm a 105 μm y de 14 μm a 134 μm fueron usadas para curar defectos de tibias [53].

Sin embargo, las bajas tasas de resistencia mecánica y altos niveles de degradación de los polímeros naturales a menudo resultan en su uso en materiales compuestos o en la modificación química por reticulación para mejorar las propiedades y reducir las tasas de degradación. Sin embargo, estos cambios pueden causar efectos citotóxicos y reducir biocompatibilidad [54].

Para superar estos problemas se han desarrollado estudios con la finalidad de centrar la fabricación de biomateriales basándose en la seda, debido a la biocompatibilidad [55], y sus excelentes propiedades mecánicas [56], derivado del uso de larga duración de la seda como material de sutura.

1.3.3.2 Polímeros Sintéticos La versatilidad de los polímeros sintetizados químicamente permite la fabricación de *scaffolds* con diferentes características (formas, porosidades y

tamaños de poros, las tasas de degradación y propiedades mecánicas) para que coincida con las aplicaciones específicas de tejido. Hulbert estudio el efecto de los parámetros de fabricación en poli (a-hidroxiácido) (poli (D, L-lactida) y poli (lactida-co-glicólido)) en las propiedades de los *scaffolds* para analizar los cambios sustanciales que tendría en comparación con la fabricación en polímeros naturales [25].

Dos tipos de estudios para la fabricación de *scaffolds* fueron desarrolladas. La poli (D-Lactida) con 118 μm de tamaño medio de poro y 92% de porosidad y poli (lactida-co-glicolida) con 78 μm tamaño medio de poro y 90% de porosidad, se probaron in vitro arrojando excelentes resultados y no interviniendo sustancialmente en la proliferación [25]. La poli (lactida-co-glicolida) es la más es la técnica más común entre los dos compuestos y se ha utilizado para el cultivo de células osteoprogenitoras humanas en los *scaffolds* con 200 μm tamaño medio de poro [57] y para la fabricación de implantes dentales con 65% de porosidad y un tamaño medio de poro de 100 μm [26].

A continuación se muestran las diferentes técnicas desarrolladas para la fabricación de *scaffolds* para la regeneración ósea basándose en polímeros sintéticos.

Tabla 2. Porosidades y tamaños de poro de andamios para la regeneración ósea a partir de polímeros sintetizados químicamente.

Polímero	Técnica de fabricación	El tamaño de poro (μm)	Porosidad (%)	Aplicación	Referencias
Poli (lactida)	Sal-lixiviación	600			[58]
Poli (lactida) / poli (glicolida)	Moldura	800			[58]
Poli (L-lactida-co-D, L-lactida)	Fusión porógena		58 y 80		[33]
Poli (lactida-co-glicolida)	Consolidación por caída de presión	100	65	Implantes de dientes	[26]

Tabla 3. (Continuación).

Polímero	Técnica de fabricación	El tamaño de poro (μm)	Porosidad (%)	Aplicación	Referencias
Poli (lactida-co-glicolida)	Consolidación por caída de presión	100	65	Implantes de dientes	[26]
	Sinterización	187	31		[28]
	Formación de espuma de gas	200		Células mesenquimales humanas in vitro	[57]
	Electro hilado	2 -465	92		[60]
Poli (lactida-co-glicolida) / poli (etilenglicol)	Disolución porógena	300 -500	85	Células del periostio en vivo	[61]
Poli (lactida-co-glicolida) / alcohol de polivinilo	Sal-lixiviación	200 -300	90	Defectos craneales en conejos	[62]
Poli (ácido láctico multifuncional oligómero basado)	Sal-lixiviación	45 -150 y 300-600	80		[63]
Poli (fumarato de propileno)	Formación de espuma de gas efervescente	70	51	Defectos de tibia en ratas	[64]
Poli (fumarato de propileno)	Sal-lixiviación	300 -500	70	Entrega TGF-β1 en defectos craneales en conejos	[9]

Tabla 4. (Continuación).

Polímero	Técnica de fabricación	El tamaño de poro (μm)	Porosidad (%)	Aplicación	Referencias
Poli (fumarato de propileno)	Sal-lixiviación	300 -500	70	Entrega TGF-b1 en defectos craneales en conejos	[9]
	Sal-lixiviación		80		[65]
	Sal-lixiviación	300 -500 y 600-800	57 -75	Defectos craneales en conejos	[66]
Tereftalato de polietileno	Derretir-soplado		93 -97	Células madre mesenquimal es de la rata in vitro	[67]
Espumas Poliméricas	Polimerización en emulsión	y 100		Osteoblastos de rata in vitro	[68]
Poli (propileno glicol-cofumaric ácido)	Formación de espuma de gas con reacción efervescente (in vivo)	100 -500		Defectos cortical en ratas	[69]
Poli (desaminotiro sil-tirosina carbonato de éster etílico)	Sal-lixiviación	500	a 87,5 (Gradiente)	Defectos craneales en conejos	[70]

Fuente: V. Karageorgiou and D. Kaplan, "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and Osteogenesis." *Biomaterials*, vol. 26, no. 27, pp. 5474–91, Sep. 2005.

1.3.4 Compuestos

Aunque cada material individual tiene ventajas para aplicaciones osteogénicas, cada uno también tiene desventajas asociadas en ciertas propiedades que pueden superarse mediante la combinación de diferentes materiales. Por ejemplo el recubrimiento de los *scaffolds* de hidroxiapatita con 87% de porosidad y tamaño de poro entre 150-200 μm con hidroxiapatita poli (e-caprolactona) genera un compuesto mejorado que aumenta las propiedades mecánicas entre las que se presentan mayores cantidades del revestimiento de material compuesto (más polímero), aumento de resistencia a la compresión (máximo 0,45 frente a 0.16 MPa sin revestimiento) y el módulo elástico (máximo 1,43 frente a 0,79 para ningún recubrimiento) [27].

Otro ejemplo de compuestos son los recubrimientos cerámicos para aumentar la osteointegración de otros biomateriales. *Scaffolds* de colágeno han sido recubiertos con hidroxiapatita (poros entre 30 - 100 μm y porosidad 85%), se ve reforzados por la formación de una capa superficial de apatita bioactiva, y la fijación y proliferación de células en periostio de conejo [71]. Del mismo modo, los recubrimientos con nano-apatita biomiméticos de *scaffolds* de titanio resultaron en la formación mejorada de osteoblastos humanos así como una mayor generación de hueso en una cámara de óseo canino [30].

1.4 Efectos de la porosidad y el tamaño de poro en la osteogénesis

La osteogénesis u osteogenia imperfecta también conocida como enfermedad de los huesos de cristal, es una enfermedad que debilita los huesos y hace que se rompan con facilidad sin ninguna causa aparente. La osteogénesis imperfecta puede causar también otros problemas como músculos débiles, dientes quebradizos y sordera [72].

1.4.1 Efectos de la porosidad y el tamaño de poro in vitro

El efecto de diferentes porosidades y los tamaños de poros de la extensión de la osteogénesis in vitro se ha demostrado tanto con osteoblastos y células indiferenciadas.

Cuando osteoblastos primarios de rata fueron sembrados en los *scaffolds* con diferentes tamaños de poros, se encontraron más células en los andamios de poro pequeño (40 μm) [68]. Las células migran más rápido dentro del poro más grande (100 μm) pero el tamaño de poro no afectó directamente a la profundidad de penetración celular o mineralización medida [68]. Del mismo modo, los poros más pequeños entre 0,4 y 13 μm aumentaron la proliferación de las células humanas tratadas con tripsina a partir de hueso en contraste con los poros más grandes (49 μm) [46].

En materiales compuestos de apatita y colágeno con poros que van desde 50 a 300 μm , el contenido de apatita supero el 90, 70, y 0% en peso y se presentó una disminución de la porosidad entre 49%, 73% y 79%, respectivamente, pero no se observaron diferencias significativas en la proliferación de osteoblastos [73]. Las células madre mesenquimales de rata se estudiaron en telas no tejidas preparadas a partir de fibras de Tereftalato de

polietileno con diferentes diámetros entre 2 μm y 42 μm y porosidades del 93 - 97%. Las fibras de menor diámetro resultaron en menor unión que las células más esférica, porque el tamaño de las células fue comparable o incluso mayor que el diámetro de la fibra [67].

Una tendencia similar se observó para la proliferación celular y esto se atribuyó al espacio de poro más pequeño de andamios hechos a partir de fibras más delgadas [67]. Diámetros de fibra de 9 y 12 μm estimuló la actividad de la fosfatasa alcalina y la expresión de osteocalcina más que cualquier otro diámetro [67]. Mayor porosidad no afectó la unión de células, pero produjo un aumento de la proliferación celular, ya que el espacio de los poros aumenta con la porosidad y facilita el transporte de oxígeno y nutrientes [67].

En contraste, las células cultivadas en los andamios con menor porosidad mostraron mayor actividad de fosfatasa alcalina y expresaron más osteocalcina; los autores atribuyen este efecto a la proliferación suprimida y la agregación de células que se observó en las telas hechas de las fibras más gruesas [67]. En resumen, la osteogénesis *in vitro* no se ve afectada por el tamaño de los poros, pero se ve reforzada por menor porosidad. Cabe señalar, que las dimensiones de los poros estudiados son un orden de magnitud menor que el requisito mínimo para la osteogénesis *in vivo* y que en un ambiente donde la osteogénesis depende de otros procesos, tales como la vascularización, el efecto de la porosidad sería opuesto.

1.4.2 Efectos de la porosidad *in vivo*

La regeneración ósea en un *scaffold* *in vivo* implica el reclutamiento y la penetración de células del tejido óseo circundante, así como la vascularización. Se espera que la porosidad aumente para mejorar la osteogénesis y numerosos estudios han comprobado esta hipótesis. Usando una técnica de fabricación de forma libre sólida un gradiente de porosidad de 80% a 88% fue creado en *scaffolds* de poli (L-lactida-co-D, L-lactida) que contienen 20% en peso de fosfato tricálcico-b (tamaño de poro entre 125 - 150 μm) [74]. Un mayor crecimiento interno del tejido y la formación de hueso nuevo se produjeron en las zonas con mayor porosidad después de la implantación en cráneos de conejo [74]. Los *scaffolds* formados con cuatro canales axiales y cuatro canales radiales macroscópicos mejoraron aún más la osteogénesis [74].

A fin de crear la porosidad durante la curación de hueso, poli (fumarato de propileno) se combinó con sales de carga de calcio soluble y se implanto en la tibia de rata, los *scaffolds* con un mayor porcentaje de sales (y posteriormente mayor porosidad formada *in vivo*) mostraron un mayor y más profundo crecimiento óseo [64]. También algunos implantes dentales se recubrieron con estructura esponjosa de titanio con 44% y 48% de porosidad y se implantaron en mandíbulas caninas y femorales lo cual generó un mayor crecimiento del hueso para los recubrimientos de porosidad más altos en todos los puntos de tiempo (14 semanas) en los femorales y en los puntos de tiempo iniciales (2 y 4 semanas) en las mandíbulas [16].

Sin duda hay un avance significativo demostrado por múltiples estudios que reafirman la importancia de la porosidad en estudios *in vivo*, la mayoría de estos fueron aplicados a

animales pero dejan grandes resultados para la ingeniería de tejidos en el campo de la regeneración ósea.

1.4.3 Efectos del tamaño de poro in vivo

Aparte de los trabajos iniciales de Hulbert [23], donde el requisito mínimo de tamaño de poro se definió por primera vez como 100 μm , muchos investigadores han explorado tamaños de poro superiores de 100 μm con el fin de definir los óptimos para los resultados óseos relacionados. Bloques porosos de hidroxiapatita con diferentes tamaños de poro (106-212, 212-300, 300-400, 400-500, 500-600 μm) se compararon cuando se implanta subcutáneamente en ratas [75]. La actividad fosfatasa alcalina, contenido osteocalcina y la formación de hueso nuevo fueron mayores para el tamaño de los poros 300-400 μm y este fue el tamaño crítico por encima del cual se podían observar los capilares [75].

El inicio de la remodelación ósea se retrasó en superficie de la aleación de titanio láser de textura (Ti6Al4V) con tamaños de poro de 100 μm contra implantes con 200 y 300 μm de tamaño de poro que fueron implantados en la corteza femoral distal de conejos [76]. Aunque los implantes de 300 μm de poro tuvieron el mayor porcentaje de hueso laminar, su osteointegración era más lento que los implantes de 200 μm de tamaño de poro sobre la base de los porcentajes más bajos del total de contacto (dentro de poros y la superficie de hueso-implante) [76].

Un aspecto muy interesante del efecto de tamaño de poro en la regeneración ósea es el impacto en la progresión hacia la osteogénesis. *Scaffolds* en forma de panal con hidroxiapatita con un tamaño de poro pequeño entre 90 μm y 120 μm y grandes túneles de alrededor de 350 μm de diámetro se utilizaron para la entrega de BMP-2 y se implantaron subcutáneamente en ratas [75], [76]. En pequeños túneles de diámetro la condrogénesis ocurrió antes de la osteogénesis. En contraste, en los túneles de gran diámetro con el hueso se formó directamente. La vascularización mejorada que se observó en túneles con los diámetros más grandes produjo una mayor tensión de oxígeno y el suministro de nutrientes, condiciones que favorecieron la osteogénesis directa [75], [76]. Un efecto similar sobre el tipo de formación de hueso se ha encontrado que dependerá del tipo de BMP-2 cargado al *scaffold* de hidroxiapatita porosa. Cuando los *scaffolds* con tamaños de poro promedio similares (100 – 200 μm) se implantaron subcutáneamente en ratas, tanto en forma de partículas y de bloque, la formación ósea directa tuvo lugar.

Sin embargo, la geometría del andamio permitido vascularización mejorada para los bloques y las partículas que favorecen la formación de hueso directa; por el contrario, las condiciones de bajos de oxígeno en la hidroxiapatita en forma de panal indujeron una fase condrogénesis inicial [77]. La formación de hueso directa también se vio afectada por la geometría de los poros ya que más tiempo y poros curvados en los bloques obstaculizada la penetración de células mesenquimales y capilares resultantes en la formación ósea sólo

en la superficie exterior del material en contraposición a los sistemas de partículas donde se encontró hueso más profunda en el material de [77].

1.5 Efectos de la porosidad en las propiedades mecánicas

Los huesos están sometidos a diferentes tipos de cargas e impactos, las cargas que actúan sobre un hueso pueden ser de compresión, tensión, flexión y torsión. Así mismo, la aplicación de las cargas puede ser de forma perpendicular u oblicua a la superficie. El comportamiento mecánico del tejido óseo depende de factores como la densidad, arquitectura y composición. Además de esto los huesos son materiales de tipo anisotrópicos (las propiedades del material varían respecto a la dirección en que sea analizado) y viscoelástico [5].

Debido a su comportamiento anisotrópico, la resistencia del hueso es distinta con respecto a la dirección de aplicación de las fuerzas. “Los ensayos de compresión se emplean a menudo para muestras de hueso trabecular o cortical, o para cuerpos vertebrales. Los huesos largos como fémur o tibia, suelen someterse a ensayos de tracción, torsión o flexión [78].

Aunque el aumento de la porosidad y tamaño de poro facilitan el crecimiento del hueso, el resultado es una reducción en las propiedades mecánicas, ya que esto compromete la integridad estructural del *scaffold*. Esponjas de quitosan con 100 μm de tamaño de poro se formaron dentro de los *scaffolds* de fosfato hidroxiapatita / b-tricálcico con macroporos entre 300 y 600 μm y tanto módulo de compresión como el límite de elasticidad tuvieron una reducción de aproximadamente cuatro veces [79].

2 SECCIONAMIENTO DE LA ESTRUCTURA EXTERNA

El uso de estudios médicos en la actualidad está regido por parámetros de privacidad en cuanto al manejo de datos de pacientes. Se busca que la información contenida en exámenes diagnósticos siempre este ligada de manera adecuada al paciente con datos característicos del mismo.

Cuando se emplean imágenes diagnosticas es fundamental conocer los parámetros de los sistemas de información médica con el fin de no incurrir en errores que a largo plazo puede acarrear resultados que no concuerdan con la condición expuesta por un paciente determinado.

Naturalmente las imágenes diagnosticas en el campo de la biomecánica han representado un avance primordial para la implementación de nuevas técnicas que permitan dar solución a los problemas expuestos, ya que son procesos mínimamente invasivos y el porcentaje de exactitud es muy elevado.

Por este motivo en el presente capítulo se abordan temas referentes a los procesos médicos para obtener imágenes diagnósticas, las cuales serán la base fundamental para el seccionamiento de modelos computarizados que representen las estructuras externas de modelos óseos.

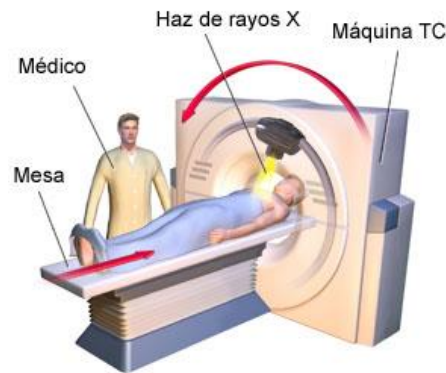
2.1 Imágenes Diagnosticas

Actualmente el campo de la medicina cuenta con grandes avances tecnológicos con el fin de obtener diagnósticos veraces y certeros de los diferentes tratamientos empleados. Una de las técnicas desarrolladas son las imágenes diagnósticas. El diagnóstico por imágenes permite a los médicos observar el interior del cuerpo para buscar indicios sobre una condición médica. Las técnicas empleadas en estos estudios pueden crear imágenes de las estructuras y actividades dentro del cuerpo. El tipo de imagen que use el personal médico dependerá de la sintomatología y la parte del cuerpo que se desee analizar. Entre los principales estudios mediante imágenes diagnosticas se pueden encontrar los que se detallan a continuación.

2.1.1 Tomografías computarizadas (TAC/TC)

La tomografía computarizada (TC) es una técnica de imagen médica que utiliza rayos X para obtener cortes o secciones detalladas, o exploraciones, de regiones internas del cuerpo. Se denomina también tomografía axial computarizada (TAC) [80], [81].

Figura 1. Examen tomográfico computarizado.



Fuente: V. Karageorgiou and D. Kaplan, "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and Osteogenesis." *Biomaterials*, vol. 26, no. 27, pp. 5474–91, Sep. 2005.

Sus bases matemáticas fueron planteadas en 1917 por Johann Radón. El término tomografía se origina de las palabras griegas tomos (corte o sección) y grafein (escribir o grabar). Cada imagen que se crea en un procedimiento de tomografía computarizada muestra los órganos, los huesos y otros tejidos en una sección delgada del cuerpo [80], [83]. En sus inicios los equipos tomográficos tan solo podían obtener imágenes de forma axial a la sección estudiada es por tal motivo que recibieron el nombre de tomografías axiales.

La mayoría de los equipos de TC modernos toman imágenes continuas en una forma helicoidal (o espiral) en vez de tomar una serie de imágenes de secciones individuales del cuerpo, como lo hacían las máquinas originales [81]. La tomografía computarizada helicoidal posee varias ventajas sobre las técnicas antiguas de TC ya que son más rápidas, produce mejores imágenes de tercera dimensión de regiones internas del cuerpo y puede detectar mejor pequeñas anomalías.

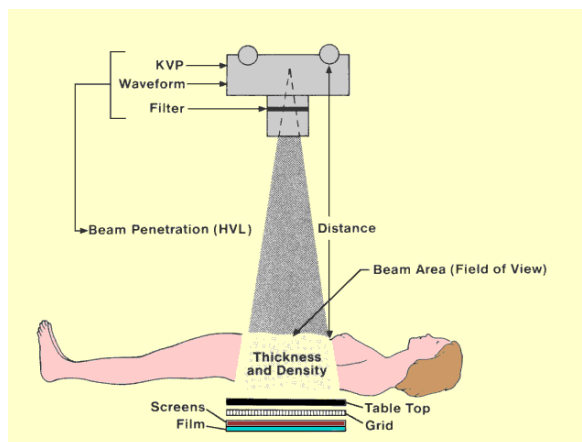
2.1.2 Radiografía

La radiografía es una técnica de imagen que utiliza radiación electromagnética especialmente los rayos X, para ver la estructura interna de un objeto de forma no uniforme compuesto y opaco (un objeto no transparente y sin variación de la densidad), como el cuerpo humano [84].

Para crear la imagen, un haz de rayos X es producido por un generador (de rayos X) y se proyecta hacia el objeto. Una cierta cantidad de rayos X es absorbida por el objeto, esto depende de la densidad particular y la composición de ese objeto. Los rayos X que pasan a través del objeto son capturados por un detector (ya sea una película fotográfica o un

detector digital). De esta manera el detector puede entonces proporcionar una representación 2D superpuesta de todas las estructuras internas del objeto [84], [85].

Figura 2. Representación gráfica de un estudio radiográfico.

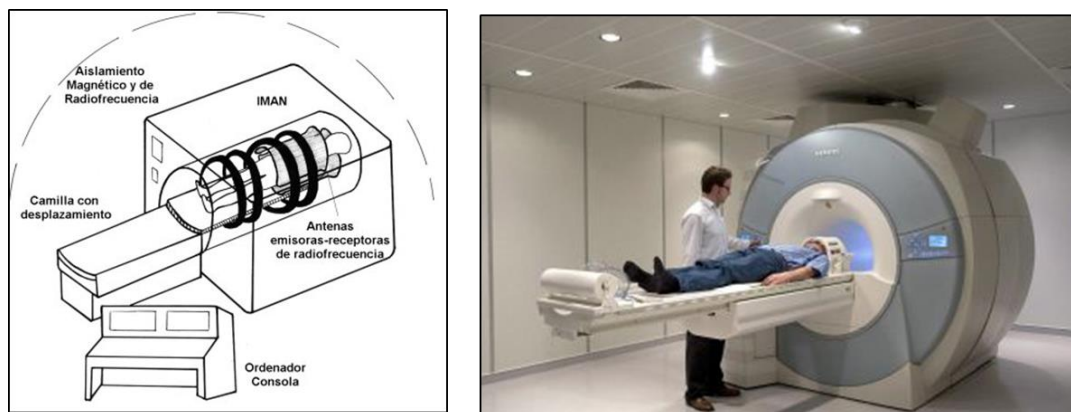


Fuente: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003337.htm>

2.1.3 Imágenes por resonancia magnética (MRI)

La resonancia magnética es una técnica médica de imágenes utilizados en radiología para investigar la anatomía y la fisiología del cuerpo. Los escáneres de resonancia magnética utilizan campos magnéticos y ondas de radio para formar imágenes del cuerpo. La técnica es ampliamente utilizada en los hospitales para el diagnóstico médico, la detección de enfermedades y el seguimiento sin exposición a la radiación ionizante [86].

Figura 3. Represetacion grafica de un estudio mediante resonancia magnetica.

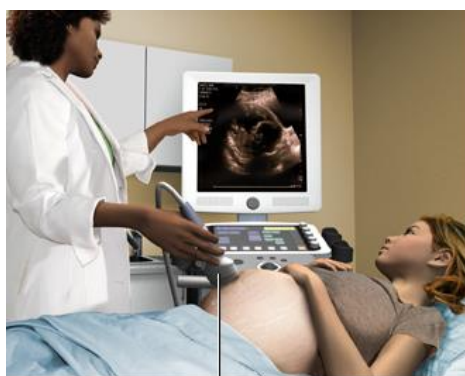


Fuente: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003337.htm>

2.1.4 Ecografías

Es una técnica de imagen diagnóstica basada en la aplicación del ultrasonido. Se utiliza para ver las estructuras internas del cuerpo, tales como los tendones, los músculos, las articulaciones, los vasos y los órganos internos [87]. Las imágenes de ultrasonido también conocidas como sonogramas se realizan mediante el envío de pulsos de ultrasonido en el tejido usando una sonda. El sonido hace eco de los tejidos; con diferentes tejidos que reflejan diferentes grados de sonido. Estos ecos se registran y se muestran como una imagen [88].

Figura 4. Representación de un estudio ecográfico.



En comparación con otros métodos prominentes de imágenes médicas, el ultrasonido tiene varias ventajas. Proporciona imágenes en tiempo real, es portátil y puede ser llevado a la cabecera del paciente, es sustancialmente menor en costo y que no utiliza radiación ionizante perjudicial [87].

2.2 Sistemas de información hospitalaria (HIS)

El sistema de información hospitalaria (HIS) es un sistema informático de gestión para el manejo de tres categorías de tareas en un entorno sanitario [89]:

- Apoyo de actividades de atención de pacientes clínicos y médicos en los centros hospitalarios.
- Administración de transacciones comerciales diarias de los centros hospitalarios.
- Evaluación de actuaciones hospitalarias, costes y proyección de pronósticos a largo plazo.

Dentro del desarrollo de este sistema de información las entidades prestadoras de salud y los centros médicos deben registrarse por políticas de manejo de información de los pacientes con el fin de que los datos derivados de estudios tan solo sean manejados por el personal

idóneo para este fin. Por este motivo se han diseñado sistemas de información los cuales controlan datos claves de pacientes y vigilan el control de su información.

2.2.1 Imagen Digital y Comunicaciones en Medicina (DICOM)

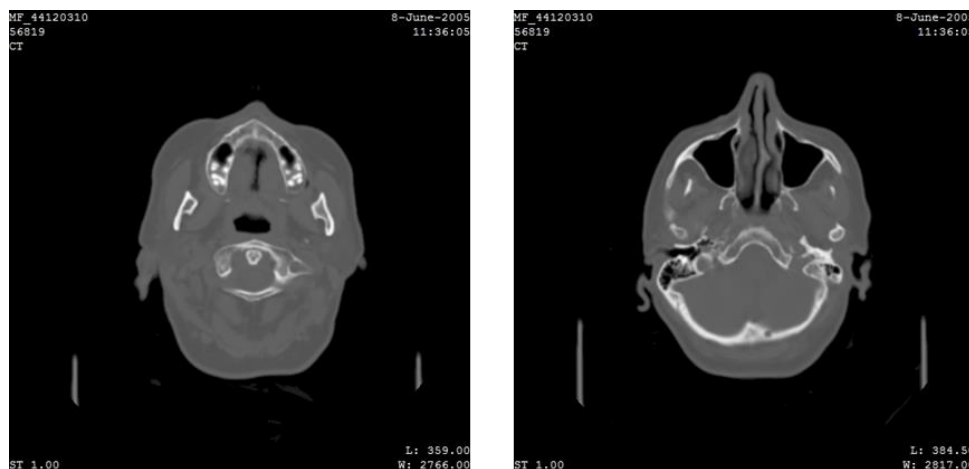
Es el estándar reconocido mundialmente para el intercambio de pruebas médicas, pensado para su manejo, visualización, almacenamiento, impresión y transmisión. Incluye la definición de un formato de archivo y de un protocolo de comunicación de red [90]. No sólo es considerado un formato de imagen o archivo de imágenes médicas y datos relacionados, sino que también se incluyen los servicios orientados a redes, tales como: la transmisión de imágenes, búsqueda de un archivo de imágenes (PACS) e impresión.

Una imagen DICOM consiste en una lista de elementos de datos relacionados con la información del paciente (nombre, sexo, número de identificación), también incluye la información de la modalidad y procedimiento de la imagen (parámetros del dispositivo, calibración, la dosis de radiación, medios de contraste), e información de la imagen (resolución, ventanas).

El objetivo de DICOM es asegurar la interoperabilidad de los sistemas utilizados para: producir, almacenar, visualizar, procesar, enviar, recuperar, consultar o imprimir imágenes médicas. El formato DICOM es totalmente útil para los hospitales, clínicas, centros de imágenes o especialistas mediante la utilización de sólo equipos y sistemas de información que cumplan con el estándares [90]. Estas herramientas trabajarán en conjunto para producir, administrar y distribuir imágenes médicas, independientemente de los proveedores actuales o futuros.

Los dos elementos más importantes son nombrados como SCP (Dispositivo Receptor) y SCU, (Dispositivo Emisor o Transistor) [91]. En la actualidad estudios médicos como tomografías y radiografías utilizan el estándar DICOM para el análisis y procesamiento de datos.

Figura 5. Archivos DICOM de una tomografía de cráneo.



Los archivos DICOM consisten en una cabecera con campos estandarizados y de forma libre, y un cuerpo con datos de imagen. Un archivo DICOM simple puede contener solamente una imagen, pero esta imagen puede tener múltiples "fotogramas" (frames), permitiendo el almacenamiento de cualquier otro dato con varios fotogramas. Los datos de imagen puede estar comprimidos usando gran variedad de estándares, incluidos JPEG, JPEG Lossless, JPEG 2000, LZW y Run-length encoding (RLE) [90].

2.3 Densitometría ósea y relación con imágenes DICOM

A medida que el cuerpo humano envejece se presenta un fenómeno denominado osteopenia, los huesos se vuelven naturalmente más delgados porque el hueso existente se descompone más rápido que lo que se regenera hueso nuevo. Mientras esto ocurre, los huesos pierden calcio y otros minerales y se vuelven más ligero, menos denso y más porosos. Esto hace a los huesos más débiles y aumenta la posibilidad de que pudieran romperse. La densitometría ósea actualmente es el parámetro mundial para medir la descomposición de la masa ósea. A continuación se desarrollara la temática referente a este parámetro y la influencia que presenta en el desarrollo de proyecto.

2.3.1 Densitometría ósea

La exploración de la densidad ósea, también llamada absorciometría dual de rayos X (DXA) o densitometría ósea, es una forma mejorada de tecnología radiográfica que se utiliza para medir la pérdida ósea. Se realiza con mayor frecuencia en la región lumbar y las caderas. En los niños y algunos adultos, en ocasiones todo el cuerpo es escaneado [92].

Los dispositivos periféricos que utilizan rayos X o ultrasonido se utilizan para detectar una masa ósea baja. En algunas ocasiones, una tomografía computarizada con un software especializado también se puede utilizar para diagnosticar o controlar una baja masa ósea. La DXA es el estándar actual establecido por la organización mundial de la salud (OMS) para medir la densidad de mineral ósea (DMO).

La densidad ósea o densidad de mineral óseo (DMO) es un término médico que normalmente hace referencia a la cantidad de materia mineral por centímetro cuadrado de los huesos. La densidad ósea se utiliza en la medicina clínica como un indicador indirecto de la osteoporosis y la fractura de riesgos [92].

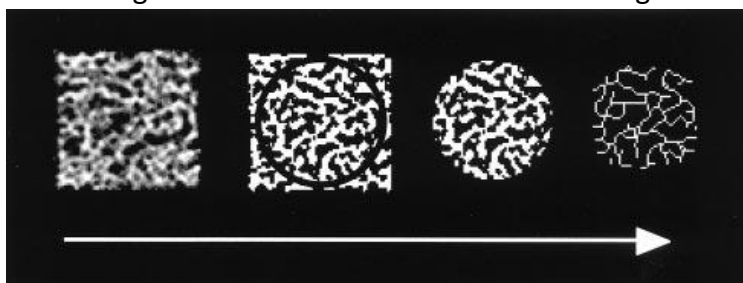
2.3.2 Implementación de análisis mediante escala de grises en imágenes DICOM

Aunque la densidad mineral ósea se ha demostrado que es uno de los factores más importantes que contribuyen a la resistencia ósea y un buen predictor del riesgo de fractura en la osteoporosis, muchos estudios recientes han demostrado que la DMO por sí sola puede ser insuficiente para determinar la fuerza de hueso esponjoso y que la arquitectura trabecular también puede ser un factor importante que influye en la determinación de la resistencia ósea y el riesgo individual de fractura [92].

La influencia de estos otros factores se cree que explica en cierta medida la superposición observada en el hueso entre los pacientes con y sin fracturas osteoporóticas. La aplicación de la tomografía computarizada (CT) ha sido explorada en estudios preclínicos y clínicos, in vitro e in vivo, en la evaluación de la DMO y de la geometría del hueso cortical. El potencial de CT para la evaluación de la estructura trabecular y su relación con las propiedades biomecánicas ha sido recientemente de considerable interés en investigaciones [93].

Estudios realizados implementan el análisis mediante escalada de grises en tomografías computarizadas para solucionar problemas referentes a la medición del material óseo esquelético [92]. Dentro del procedimiento que se empleó para el desarrollo de esta técnica se buscó modificar el tamaño de poro centrándose en la modificación de las paredes de interconexión del *scaffold*.

Figura 6. Representación gráfica del análisis mediante escala de grises



Fuente: Y. Jiang, J. Zhao, P. Augat, X. Ouyang, Y. Lu, S. Majumdar, and H. K. Genant, "Trabecular bone mineral and calculated structure of human bone specimens scanned by peripheral quantitative computed tomography: relation to biomechanical properties.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 13, no. 11, pp. 1783–90, 1998.

Como se observa en la anterior representación las paredes de la trabécula buscan ser disminuidas con el fin de obtener un mayor o menor tamaño de poro del implante óseo. Estos avances crean un gran antecedente para la modificación de implantes óseos y facilita la poliferación celular dentro del *scaffold* y la estructura ósea de los pacientes.

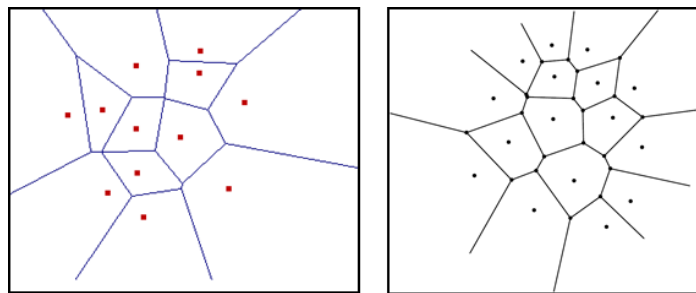
2.4 Diagramas de Voronoi

El diagrama de Voronoi también conocido como la teselación de Voronoi, es una partición de un plano en regiones en base a la distancia de puntos en un subconjunto específico del plano. Se especifica que conjunto de puntos (llamados puntos generadores o semillas) se va a emplear de antemano, y para cada generador hay una región correspondiente que consta de todos los puntos más cerca de ese generador que a cualquier otro. Estas regiones se llaman celdas de Voronoi. En pocas palabras, es un diagrama creado tomando pares de puntos que están muy juntos y trazar una línea equidistante entre ellos y perpendicular a la línea que los conecta. Es decir, todos los puntos de las líneas en el diagrama son equidistantes a los dos (o más) puntos fuente más cercana [94].

Se ha sugerido que las relaciones de vecindad definidos por los diagramas de Voronoi están más estrechamente relacionados con la percepción humana que otros modelos de datos relacionados [95]. La construcción de diagramas de Voronoi depende del tipo de espacio y la definición de la distancia espacial. Convencionalmente, un diagrama de Voronoi es la partición del plano en N regiones poligonales, cada uno de los cuales está asociado a un punto dado. La región asociada con un punto es el lugar geométrico de los puntos más cerca de ese punto por algún criterio que a cualquier otro punto dado [96] Este tipo de diagrama de Voronoi puede ser llamado el diagrama de Voronoi planar (PVD por sus siglas en ingles), basado en la distancia euclidiana 2D.

Esencialmente se fundamenta en la construcción geométrica de polígonos de N lados que se caracterizan porque los vértices de intersección entre estos poseen la misma distancia a cualquier punto adyacente. De ahí parte la consideración de los polígonos o diagramas de Voronoi como una serie de vecindades a lo largo del plano euclidiano.

Figura 7. Representación gráfica de diagramas de Voronoi (Polígonos de Voronoi).



Fuente: Y. Jiang, J. Zhao, P. Augat, X. Ouyang, Y. Lu, S. Majumdar, and H. K. Genant, "Trabecular bone mineral and calculated structure of human bone specimens scanned by peripheral quantitative computed tomography: relation to biomechanical properties.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 13, no. 11, pp. 1783–90, 1998.

2.5 Redacción de comandos empleados

En la presente sección se profundiza sobre la interfaz y metodología que posee el programa de diseño asistido Rhinoceros 3D como también su plug-in Grasshopper 3D. Además se nombran algunos trabajos desarrollados en la actualidad referente a estructuras orgánicas para implantes óseos y se concluye con la redacción de los comandos empleados para el cumplimiento del primer objetivo específico.

2.5.1 Rhinoceros 3D

Es un programa de diseño asistido por computadora (CAD) con herramientas para el modelamiento en tres dimensiones basado en NURBS. Rhinoceros 3D es empleado en los procesos de diseño asistido por ordenador (CAD), fabricación asistida por ordenador (CAM), prototipado rápido, la impresión 3D y la ingeniería en industrias incluyendo la arquitectura,

el diseño industrial, el diseño de ingeniería inversa, así como para aplicaciones multimedia y diseño gráfico. [97].

Una de las principales características que posee este software es el manejo de plug-ins que amplían el campo de desarrollo que se puede obtener. Entre los principales se encuentra Flamingo y Keyshot (para renderizado fotorealístico), Penguin (para renderizado no fotorealístico) y Bongo (para animación) [97]. Existen también componentes como Grasshopper 3D, que se ha popularizado por su capacidad para generar diseño paramétrico basado en un lenguaje de programación gráfico [98].

2.5.2 Grasshopper 3D

Grasshopper es un lenguaje de programación visual desarrollado por David Rutten y se ejecuta dentro del entorno de plug-in en Rhinoceros 3D. Los algoritmos se crean arrastrando componentes en un lienzo lo cual a diferencia de otros software de programación permite un ambiente más interactivo con el usuario y fácil de comprender [97], [98].

Grasshopper se utiliza principalmente para construir algoritmos generativos que pueden ser controlados mediante comandos sencillos para el usuario. Muchos de los componentes de Grasshopper crean geometrías en 3D, pero también contiene muchos otros componentes que pueden desarrollar algoritmos de tipo numérico, textual, audiovisual y aplicaciones táctiles.

La transferencia de datos entre los comandos se efectúa mediante canales de conexión que parten de la salida de un componente y concluye en la entrada de otro. Asimismo algunos de los datos que contienen los comandos pueden ser heredados o preestablecidos por el usuario como es el caso de los *Sliders* que son controladores numéricos deslizables, los cuales permiten establecer un valor numérico como entrada a un comando determinado.

2.5.3 Uso de Rhinoceros 3D en estructuras orgánicas óseas

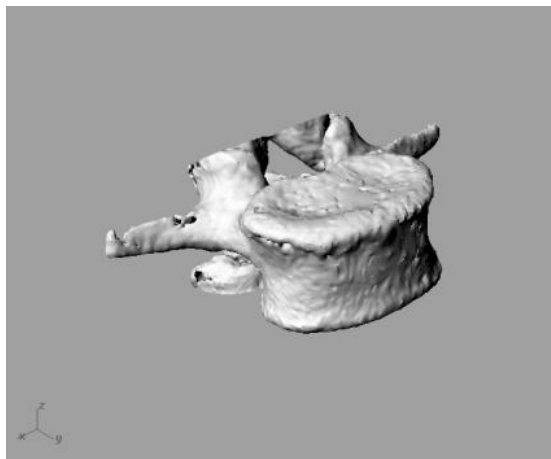
Las estructuras orgánicas en la actualidad han sido empleadas como solución en diferentes campos como la arquitectura, ingeniería de diseño e incluso topología. Dentro del área de la biomecánica el manejo de estructuras que permitan obtener un alto grado de confiabilidad a la hora de garantizar una estabilidad y soporte para la fabricación de partes óseo esqueléticas sin duda es un avance fundamental.

Rhinoceros 3D es un programa de modelamiento y diseño que brinda al usuario un amplio rango de versatilidad el cual cada día se emplea más en el campo de la ingeniería de tejidos y la biomecánica. Estudios y avances importantes han sido desarrollados en países como Alemania, Japón y Estados Unidos, donde con ayuda de modelamiento computacional se han creado estructuras que permiten ser usadas por individuos donde sus limitaciones no permiten realizar de manera adecuada sus actividades y llevar una vida normal.

Tal es el caso de los implantes de rodilla que surgió como una solución a los problemas de movilidad que presentaban individuos, los cuales por problemas de sobrepeso o degenerativos ven afectados de manera gradual su desplazamiento en actividades cotidianas. Los implantes de rodilla son usados ampliamente en la actualidad y tanto este como el implante completo de cadera son los más usados por los departamentos médicos.

Actualmente tanto Rhinoceros como Grasshopper cuentan con comunidades crecientes, que comparten sus progresos y las investigaciones que están realizando. Al día de hoy se están realizando investigaciones para lograr una óptima fabricación de implantes como vertebras entre otros [99].

Figura 8. Representación de vertebra desarrollada en Grasshopper



Fuente: “3D Voronoi subtraction with original MESH.” [Online]. Available: <http://www.grasshopper3d.com/forum/topics/3d-voronoi-substraction-with-original-mesh?page=2&commentId=2985220%3AComment%3A1230111&x=1#2985220Comment1230111>. [Accessed: 11-Nov-2015].

2.5.4 Comandos

En esta sección se definen los comandos empleados en la programación con el fin de alcanzar el primer objetivo específico trazado en el desarrollo del proyecto. Se desarrolló la organización de los comandos en subgrupos para que permita examinar de manera sencilla y correcta los comandos empleados.

Se parte de la obtención de archivos DICOM de estudios realizados en partes óseas del cuerpo humano. Estos archivos DICOM cuya extensión es JPGE, representan el seccionamiento del modelo CAD. Son empleados para construir el modelo tridimensional y generar la estructura porosa interna del *scaffold*.

En un estudio tomográfico el número de imágenes obtenidas está directamente ligado con el espesor de la sección a estudiar, por este hecho no es congruente obtener el mismo

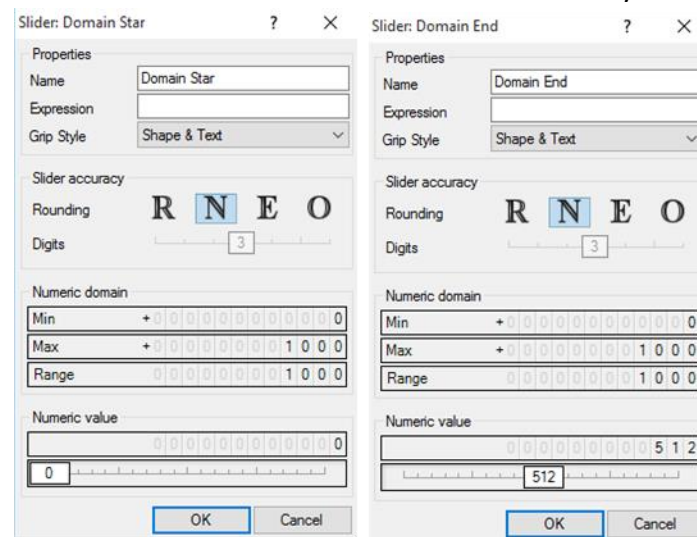
número de imágenes en el estudio de un fémur que el del estudio de un cráneo. Sin duda el número de las imágenes DICOM a emplear es un dato de gran relevancia para la generación de la porosidad interna del implante. En el desarrollo del presente trabajo se desarrollara en base a cinco imágenes DICOM que representan un porcentaje estadístico de las imágenes a emplear

A continuación se desglosa la programación realizada en cada subgrupo y el objetivo que presenta este en el desarrollo del proyecto.

2.5.4.1 Dominio El primer subgrupo establecido esta nombrado como *Dominio*, el cual representa el espacio de trabajo en el que se va a desenvolver el desarrollo del *scaffold*. Es uno de los pilares elementales del desarrollo.

Se inicia con la definición de dos controles numéricos deslizables (*Sliders*) que tomaran el valor inicial y final del dominio en el que se desea trabajar y se identificaran con el nombre de *Domain Start* (Inicio del dominio) y *Domain End* (Final del dominio).

Figura 9. Definición de Controles numéricos deslizables de inicio y finalización de dominio.

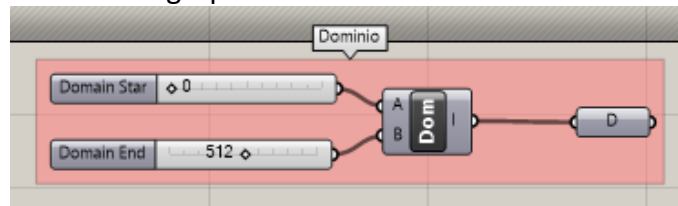


Fuente: Fuente propia

Los controles numéricos deslizables conservan las mismas propiedades y el rango de trabajo es puntualmente el mismo pero difieren en el valor numérico que tiene cada uno.

Posterior a la definición de los controles numéricos deslizables se define el dominio de trabajo empleando el control matemático *Construc Domain (Dom)* que está establecido de forma predeterminada en la interfaz de Grasshopper. El subconjunto *Dominio* agrupa los comandos empleados para la formación del dominio de trabajo y se evidencia a continuación.

Figura 10. Visualización de subgrupo *Dominio*.



Fuente: Fuente propia

2.5.4.2 Divisiones Al ya estar definido el dominio en el que se va a trabajar, el siguiente subgrupo que es establecido se denomina *Divisiones* y el papel que cumple en el desarrollo del proyecto está enfocado en la realización del número de divisiones en el que dominio es fragmentado.

Este subgrupo tan solo está comprendido por un comando deslizable (*Slider*) que contendrá el valor numérico de las divisiones que se deseen realizar. A continuación se muestra las propiedades y el rango que posee este comando.

Figura 11. Definición de control numérico deslizable para control de divisiones.

Fuente: Fuente propia

La visualización del subgrupo *Divisiones* está definido de la siguiente manera.

Figura 12. Visualización del subgrupo *Divisiones*.



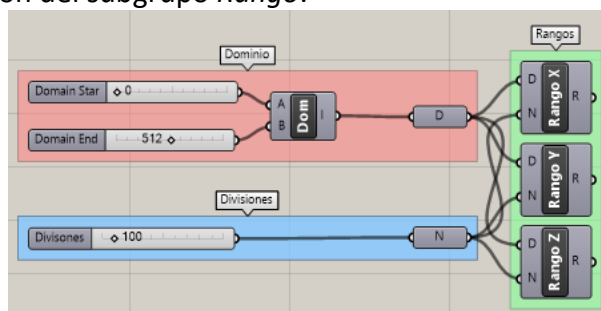
Fuente: Fuente propia

2.5.4.3 Rango El subgrupo *Rango* agrupa los datos obtenidos de los dos anteriores subgrupos con el fin de establecer el rango de trabajo que se va a tener en cada uno de los ejes coordenados. Para dicho fin se emplean comandos independientes en cada eje y estarán definidos como “Rango X”, “Rango Y” y “Rango Z”.

Se emplea el comando secuencial *Range* de la plantilla *Sets* en la interfaz de Grasshopper para la construcción de este subgrupo. Este comando posee dos entradas denominadas como D (*Domain*) y N (*Steps*). La entrada D como es indicado recibe los datos definidos en el subgrupo *Dominio* y N contendrá el valor numérico correspondiente al subgrupo *Divisiones*.

Seguidamente se muestra la disposición del subgrupo *Rango* con las concernientes conexiones realizadas en los anteriores subgrupos desarrollados.

Figura 13. Visualización del subgrupo *Rango*.



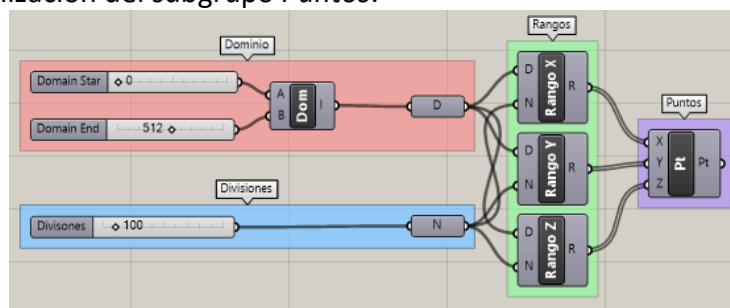
Fuente: Fuente propia

Los datos de salida de este grupo están definidos por R, que representan en cada eje coordenado los rangos de trabajo.

2.5.4.4 Puntos La generación de la porosidad interna está basada en el análisis de escala de grises en las imágenes DICOM. Este proceso es la combinación de análisis de colores y posicionamiento de puntos. Por este fin es de vital importancia que en los rangos de trabajo se defina una malla de puntos con el fin de realizar la construcción de la porosidad.

La construcción del subgrupo *Puntos* está definida por el comando vector *Construct Point*. Este comando cuenta con tres entradas las cuales definen el posicionamiento en los tres ejes coordenados. Para este caso los datos de estas entradas son los obtenidos en el subgrupo *Rango* en cada uno de los ejes. El subgrupo y las conexiones realizadas se observan a continuación.

Figura 14. Visualización del subgrupo *Puntos*.



Fuente: Fuente propia

3 GENERACION DE LA POROSIDAD INTERNA

Para generar la porosidad interna de un implante óseo se deben considerar parámetros esenciales que permitan dar solución a este objetivo de una manera acorde al planteamiento del problema.

Como es de conocimiento el desarrollo de algoritmos gráficos mediante Grasshopper permite un sin número de opciones a la hora de crear diferentes comandos que posean una función específica. Por este motivo se profundizara en el desarrollo de *Script* y se nombraran los lenguajes de programación en los que se desenvuelve.

Posterior a esto se abordara la temática concerniente al levantamiento de volúmenes y generación de nubes de puntos que desempeñan un papel importante en la creación de diagramas de Voronoi los cuales son la principal base para la creación de porosidad interna en un *scaffold*.

Al finalizar el presente capítulo se expondrán los diferentes comandos empleados en el algoritmo para generar la porosidad interna del implante óseo.

3.1 Desarrollo de Script con programación en Visual Basic y C++

La funcionalidad de Grasshopper puede ser ampliada con el uso de los componentes de *scripting* para escribir códigos usando los lenguajes de programación VB DotNet o C#. La programación de los comandos estándares de Grasshopper de hecho esta dada por medio del lenguaje de programación VB DotNet, es por esto que los comandos *scripting* toman mayor relevancia en el desarrollo de algoritmos con un grado de complejidad alto [97].

Cuando los comandos estándar de Grasshopper no plantean una solución a un problema en específico el programador puede tener la libertad de dar solución a esto mediante la creación de un nuevo comando que lo satisfaga. Los códigos del usuario se sitúan dentro de una clase generada dinámicamente mediante plantillas que se ensamblan utilizando un compilador de CLR que funciona con el marco DotNet [98].

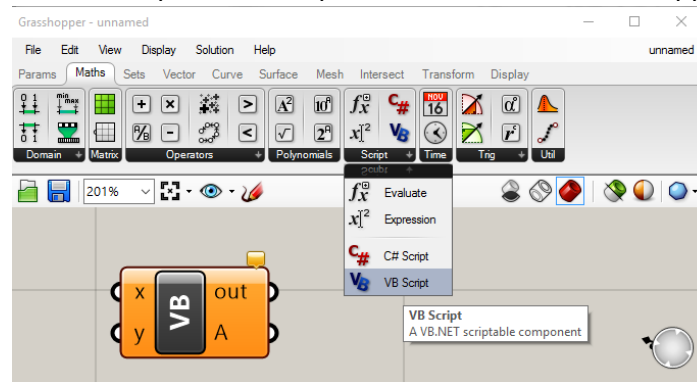
Para tener una vista más detallada sobre el desarrollo de Script se desglosara de manera adecuada el funcionamiento, en donde están ubicados en la interfaz gráfica de Grasshopper y las principales funciones de programación con VB DotNet y C#.

3.1.1 Ubicación en la interfaz gráfica y funcionalidad

El componente *Script* se encuentra situado bajo la pestaña de operaciones matemáticas (*Maths*) en la interfaz de Grasshopper. Actualmente se pueden contar con dos diferentes lenguajes de programación como lo son VB DotNet (Visual Basic) y C# (C++) que representan

un amplio campo de desarrollo con el fin de tener diversidad al momento de realizar la programación.

Figura 15. Ubicación del componente *Script* en la interfaz de *Grasshopper*.



Fuente: Fuente propia

El componente de comandos de secuencia por defecto dispone de dos entradas y dos salidas las cuales el usuario puede modificar en su nombre, tipo y número de las mismas. Para tener más detalle de esto se profundizara en desarrollo de las entradas y salidas.

3.1.1.1 Parámetros de entrada Por defecto, existen dos parámetros de entrada: X e Y. Es posible editar los parámetros de nombres, eliminar o agregarlos y también asignar un tipo de dato a recibir mediante los menús desplegables en Grasshopper. Si el usuario hace clic derecho sobre cualquiera de los parámetros de entrada, se desplegara un menú dinámico que contiene los siguientes parámetros:

- **Nombre del parámetro:** Modificación del nombre de la entrada.
- **Run Time Message:** Advertencias y errores que se pueda tener.
- **Disconnect and Disconnect All:** Desconexión de cualquier componente por el que pueda estar precedido.
- **Flatten:** Aplanar datos en el caso de una lista jerarquizada de datos ya que la convierte en una serie única de elementos.
- **List:** Indica si la entrada es una lista de datos.
- **Type Hint:** Tipo de dato que soporta la entrada.

El tipo de datos que una entrada puede recibir en la actualidad es muy amplio ya que se pueden asociar entradas para tan solo recibir datos alfanuméricos como también se puede heredar datos de tipo vector o incluso superficies adyacentes en otros procesos. El parámetro *List* también desempeña un papel fundamental en la programación ya que de este se puede definir si la entrada obtendrá un valor único o poseerá una lista de datos sin precisar qué tipo de variable es.

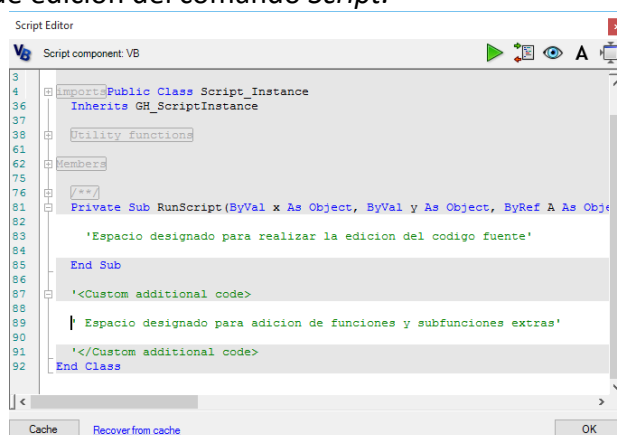
3.1.1.2 Parámetros de salida Los parámetros de salida también pueden ser de un número ilimitado según lo desee el usuario, pero a diferencia de los parámetros de entrada, no están

asociados a un tipo específico de salida. En contraste son definidos como un tipo de sistema genérico y la función puede asignar cualquier tipo de variedad a las salidas.

En los parámetros de salida se observa un ítem definido por defecto designado como *Out*. La ventana de salida *Out* proporciona la información de depuración y elabora una lista de todos los errores y advertencias. El usuario también puede imprimir valores en esta salida0 desde adentro del código para ayudar a depurarlos. Es muy útil para leer los mensajes compilados cuidadosamente cuando el código no se ejecuta correctamente.

3.1.1.3 Programación y funcionalidad Luego de delimitar el número de entradas y salidas que el componente tendrá, la programación se realiza mediante una ventana dinámica de edición que se abre al realizar doble clic en el componente y recibe el nombre de *ScriptEditor*. En este cuadro el usuario puede definir los parámetros y funciones que cumplirá el componente, pero cabe denotar que se debe tener conocimiento del lenguaje de programación en el que se está realizando la programación.

Figura 16. Ventana de edición del comando *Script*.



Fuente: Fuente propia

Al finalizar la edición del código fuente el componente estará preparado para cumplir con la función asignada de manera idónea.

3.2 Levantamiento de volumen

Los archivos DICOM son la representación bidimensional de secciones de partes del cuerpo humano que han sido sometidos a estudios con el fin de detectar alguna anomalía o problema. Pero estos tipos de archivos presentan un déficit y es debido a su poca información que poseen en un ambiente tridimensional.

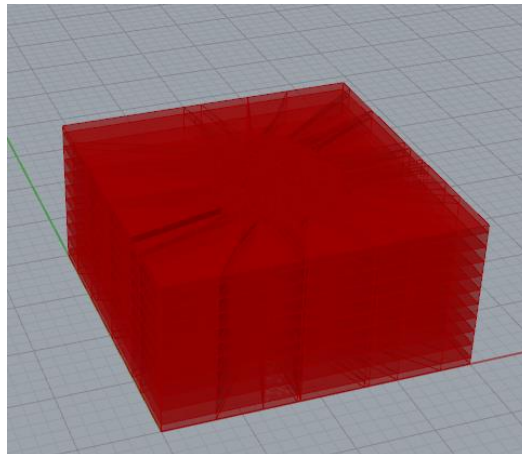
Para obtener un modelo detallado de un implante óseo que posea la porosidad interna deseada, se debe plantear una solución que este definida tridimensionalmente para obtener un *scaffold* que pueda suplir la parte ósea analizada. Por lo anterior esbozado es de gran importancia analizar el desarrollo de volúmenes con porosidad interna que propicien la creación del implante.

La elevación de volúmenes en Grasshopper al igual que en otros programas de modelamiento paramétrico está definidos por superficies que adquieren una altura determinada y de esta manera se obtiene un sólido regular. Los huesos a diferencia de otros solidos presentan una fisionomía compleja de modelar paramétricamente por sus excéntricas formas y es por esto que se debe plantear una solución coherente.

Los estudios tomográfico juegan un rol importante en la elevación de solidos computarizados que representen la estructura de un implante óseo, por este motivo se emplean gran cantidad de imágenes que están situadas a diferentes alturas y posean una interconexión entre sí mismas.

El proceso de elevación de solidos inicia tan pronto el algoritmo de seccionamiento del solido recopila la información de los archivos DICOM suministrados, posterior a esto ejecuta el análisis mediante escala de grises para obtener una silueta detalla del implante y finaliza con la construcción tridimensional del modelo CAD basándose en posicionamiento a lo largo del eje coordenado Z.

Figura 17. Representación de elevación de volúmenes basada en archivos DICOM.



Fuente: Fuente propia

3.3 Generación de nube de puntos

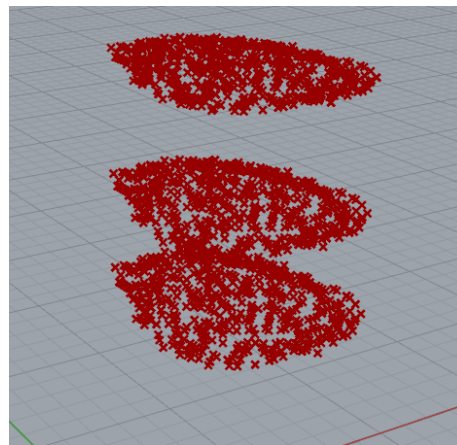
El concepto de vecindad de puntos está ligado directamente con la formación de diagramas de Voronoi. Con el fin de crear la porosidad interna del implante óseo se hace necesario entrar en la temática referente a una nube de puntos.

Al iniciar el análisis y correlación que tiene la densidad ósea con el mapeo por medio de escala de grises se pueden obtener redes de puntos, los cuales se presentan en mayor cantidad donde el hueso posee una gran porosidad y pasan a ser imperceptibles donde no existe un patrón de porosidad definido. En general el algoritmo que desarrolla la porosidad interna del implante se limita a analizar las imágenes suministras y crear una red de puntos en los lugares donde se tiene una mayor porosidad.

Sin duda este desarrollo describe un avance fundamental en la creación de implantes óseos a medida, ya que permite modelar estructuras que poseen propiedades similares a las presentadas en los huesos. Se pueden obtener estructuras que presentan una mayor porosidad donde las cargas mecánicas lo requieren y disminuir está en secciones que no presentan gran esfuerzo.

La generación de nube de puntos es el paso previo para la realización de diagramas de Voronoi que permitan desarrollar la porosidad interna del implante. Cabe denotar que la red de puntos creada se realiza a en cada una de los archivos DICOM que fueron posicionados previamente por la elevación de volúmenes.

Figura 18. Representación gráfica de las nubes de puntos en diferentes alturas del plano.



Fuente: Fuente propia

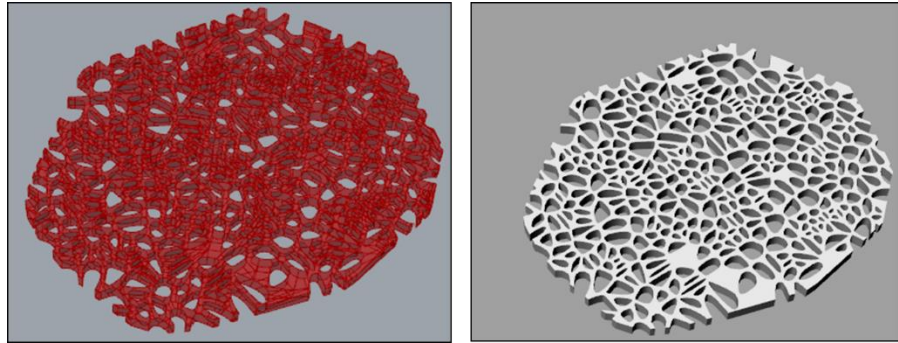
3.4 Voronoi en 3D

Una de las principales características con las que cuenta Grasshopper son los comandos *Voronoi 2D* y *Voronoi 3D* que permite la creación de estos diagramas con el suministro de una red de puntos y un volumen (caja) que los contenga. Este comando se encarga de analizar las vecindades entre los puntos y crear los diagramas de Voronoi necesarios.

Como se ha mencionado con anterioridad los diagramas de Voronoi representan la principal base para la generación de la porosidad interna en cada una de las secciones del implante. La porosidad es creada basándose en la proximidad de los puntos obtenida mediante el análisis de escala de grises, la cual permite identificar las zonas con una mayor porosidad.

Evidentemente esta característica permite relacionar directamente la porosidad y el tamaño de poro ya que deja crear una gran cantidad de poros donde el implante lo necesite, ya sea por concentradores de esfuerzos o fisonomía del cuerpo humano. Las formas de poro que ofrece Grasshopper son ilimitadas debido a que admite crear poros con geometrías sencillas como óvalos o círculos pero también extenderse a polígonos de geometrías complejas.

Figura 19. Representación de la creación de diagramas de Voronoi en una sección del implante.



Fuente: Fuente propia

3.5 Comandos

En esta sección se definen los comandos empleados en la programación con el fin de dar cumplimiento al segundo objetivo específico trazado en el desarrollo del proyecto. Al igual que en el capítulo anterior el desarrollo de los comandos se realizó mediante subgrupos para que permitan analizar de manera sencilla e idónea los comandos empleados.

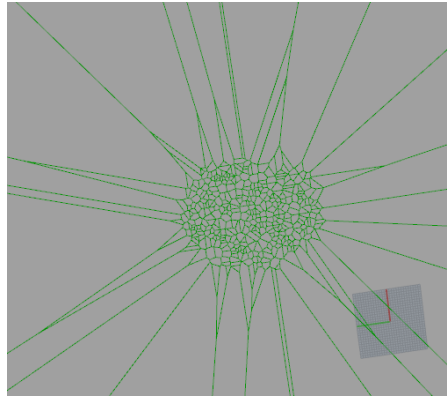
En el capítulo previo se había planteado el seccionamiento de modelos CAD de *scaffolds* basándose en archivos de imágenes DICOM los cuales servían como base para el estudio de la porosidad. En el actual capítulo se desarrolla un algoritmo que permita interrelacionar dichas imágenes para formar una representación tridimensional del implante.

Basándose en esto, la creación de la porosidad interna está dada mediante el desarrollo de diagramas de Voronoi que permiten asignar en cada sección del implante una porosidad característica. A continuación se desglosa la programación realizada en cada subgrupo y el objetivo que presenta este en el desarrollo del proyecto.

3.5.1 Caja

El subgrupo *Caja* presenta como principal objetivo el desarrollo de un volumen cerrado que represente el espacio en donde van a desarrollarse la elevación de volúmenes y la creación de los diagramas de Voronoi. En Grasshopper no es rigurosamente necesario definir el espacio en el que se va a desarrollar los diagramas de Voronoi ya que predeterminadamente el plano de trabajo es considerado como el volumen que lo contiene, pero la desventaja que tiene este método se evidencia en la creación de polígonos que pueden estar definidos en zonas que no poseen incidencia en el desarrollo de la porosidad.

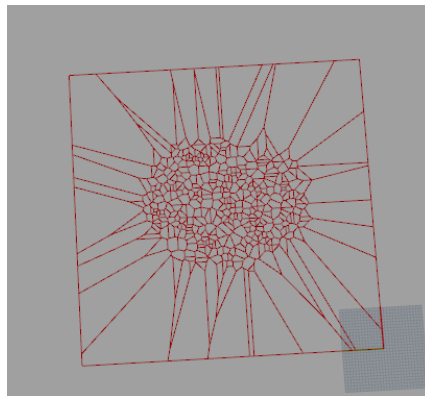
Figura 20. Creación de Diagramas de Voronoi sin volumen limitante.



Fuente: Fuente propia

Por lo anteriormente expuesto es conveniente crear un volumen cerrado que contenga los diagramas de Voronoi y este en un espacio delimitado.

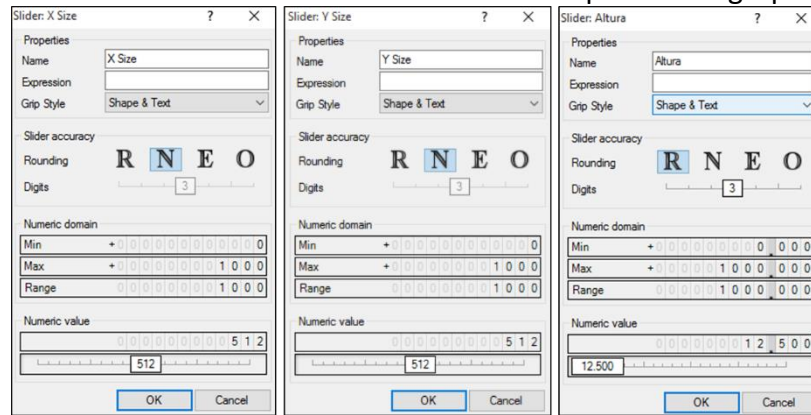
Figura 21. Creación de Diagramas de Voronoi con volumen limitante.



Fuente: Fuente propia

Se inicia con la definición de tres comandos numéricos deslizables (*Sliders*) designados como *X Size*, *Y Size* y *Altura* los cuales proporcionan los datos referentes al espacio en el que se trabaja en cada eje coordenado. Las propiedades y rango de trabajo que poseen se representan a continuación.

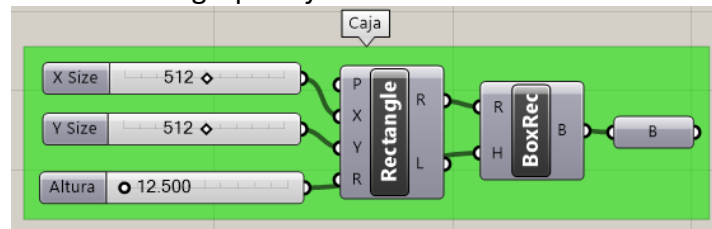
Figura 22. Definición de comandos numéricos deslizables para el subgrupo *Caja*.



Fuente: Fuente propia

Posterior a esto se emplea el comando *Rectangle* que se encuentra predeterminado en la interfaz de Grasshopper el cual permite crear un rectángulo, basándose en el tamaño en el que se desea trabajar en cada eje. Para finalizar la creación del volumen de control se emplea el comando *BoxRectangle* el cual hereda los datos del rectángulo previamente creado y le asigna una altura heredada mediante el comando deslizante *Altura*. La descripción general del subgrupo se muestra a continuación.

Figura 23. Visualización del subgrupo *Caja*.



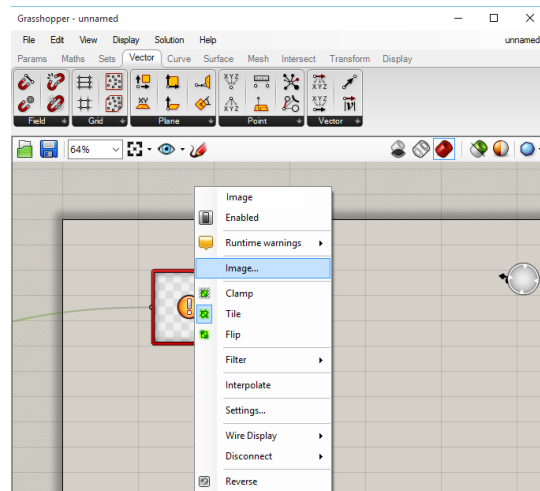
Fuente: Fuente propia

3.5.2 Operaciones

El subgrupo *Operaciones* esencialmente contiene el desarrollo central de la creación de la porosidad interna para el implante óseo. En este se realizan las operaciones que ejecutan el análisis mediante escala de grises además también de generar la nube de puntos que posteriormente será empleada para el desarrollo de los diagramas de Voronoi.

Se inicia con la implementación del comando *Image Sampler* el cual permite ejecutar análisis de imágenes en escala de grises. Este comando contendrá la información de las diferentes imágenes a analizar. El proceso de selección de imágenes es muy sencillo y se inicia realizando clic izquierdo sobre el comando *Image Sampler* donde se deberá seleccionar el parámetro Image, allí se abrirá un cuadro emergente que permitirá al usuario dirigirse a la carpeta origen donde se encuentren las imágenes DICOM.

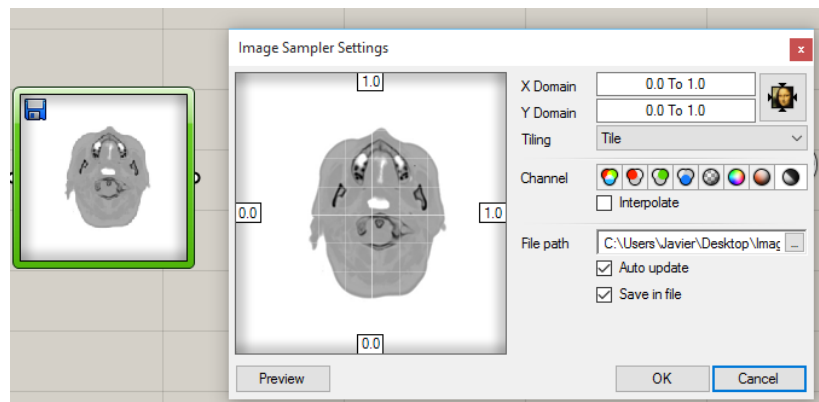
Figura 24. Selección de imágenes DICOM.



Fuente: Fuente propia

Luego de realizar la selección de la imagen a analizar el usuario deberá definir una serie de parámetros necesarios para realizar el estudio mediante escala de grises. Haciendo doble clic sobre el comando Image Sampler se abrirá un cuadro de dialogo como el que se muestra a continuación.

Figura 25. Ajuste de parámetros para imágenes DICOM.



Fuente: Fuente propia

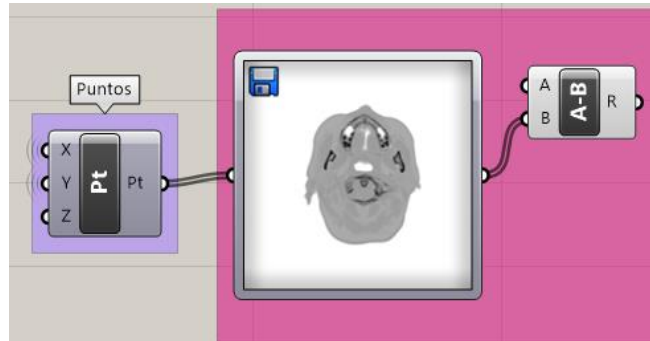
El cuadro de dialogo desplegado permite modificar el dominio en cada eje coordenado por este motivo debe coincidir este valor con el valor de dominio proporcionado en el subgrupo Dominio que fue desarrollado en el capítulo anterior. Además de esto en el parámetro Channel se debe seleccionar el canal que indica el manejo de una escala de grises (símbolo en blanco y negro), ya que Grasshopper permite analizar imágenes en diferentes canales de imágenes y puede arrojar resultados no deseados.

Luego de realizar la óptima selección de la imagen el resultado a este análisis mediante escala de grises es una lista de datos numéricos en un rango de cero a uno, presentando un

número cercano a uno en los lugares donde se muestra una mayor porosidad y valores cercanos a cero donde la porosidad es nula. Definido de otra manera el valor será cercano a uno en las zonas que la imagen posea tonalidades oscuras y valores cercanos a cero donde se presenten tonalidades claras, esto garantiza que se generara porosidades en los lugares donde se presenta masa ósea.

El comando *Image Sampler* hereda los datos de análisis del subgrupo *Puntos* desarrollado en el capítulo anterior y los cruza con el análisis de escala de grises. Este proceso permite realizar la ubicación adecuada de la red de puntos basándose en la porosidad.

Figura 26. Implementación del comando *Image Sampler* en *Grasshopper*.

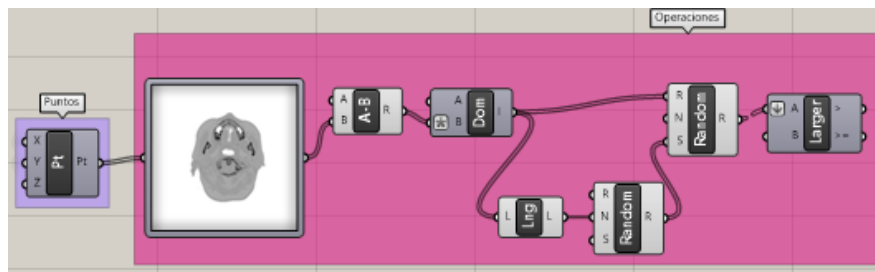


Fuente: Fuente propia

Seguido a esto se busca agrupar los valores numéricos obtenidos con el fin de realizar la transformación de dichos datos en valores de tipo lógico (True y False) para generar la creación de la nube de puntos. El primer comando empleado es *Domain* el cual forma intervalos de los datos obtenidos en el análisis de escala de grises; Posteriormente se emplean los comandos *List Length* y *Random*.

El primero analiza la lista de datos y cuenta cuantos valores posee y el segundo los agrupa para realizar la transformación en datos de tipo lógico. Para concluir con este proceso se emplea el comando *Larger* el cual compara los datos con un parámetro establecido y realiza la conversión de los datos numéricos en datos lógicos.

Figura 27. Representación de comandos empleados en la transformación de datos a tipo lógico.



Fuente: Fuente propia

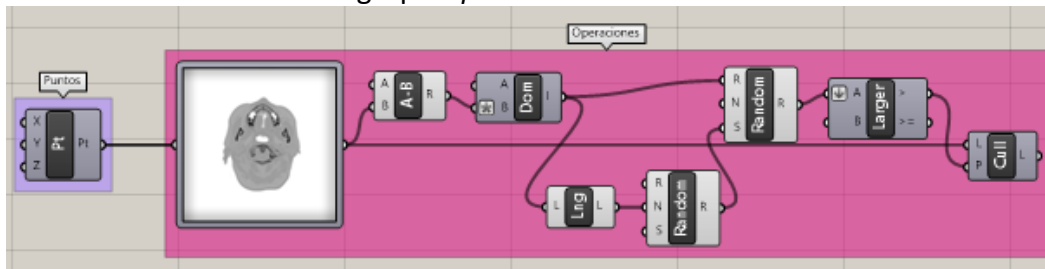
Para finalizar el subgrupo *Operaciones* se emplea el comando de análisis lógico *Cull Pattern* que emplea los datos de una lista para realizar una comparación con valores lógicos. En este

caso en específico la lista de datos son los valores numéricos obtenidos en el análisis mediante escala de grises y los compara con la transformación realizada de los valores lógicos.

El comando asigna valores lógicos positivos (True) a los puntos que están cercanos al valor numérico uno lo que indica que en esa sección de la imagen se presenta una mayor densidad de poros. De la misma manera asigna un valor lógico negativo (False) a los puntos que poseen valores cercanos a cero lo que representa que en esa sección la porosidad es nula.

Como resultado de esto se obtiene la formación de la nube de puntos que será empleada para la generación de los diagramas de Voronoi. A continuación se representa la descripción del subgrupo *Operaciones*.

Figura 28. Visualización del subgrupo *Operaciones*.



Fuente: Fuente propia

El desarrollo de este subgrupo se replica a lo largo de la definición durante cinco veces lo que admite realizar el análisis de cinco imágenes diferentes que permiten realizar el desarrollo tridimensional de modelo CAD del implante óseo. Para este caso el posicionamiento de cada sección se realizara en los planos ubicados a 0.0 mm, 2.5 mm, 5.0 mm, 7.5 mm y 10.0 mm con respecto al eje Z.

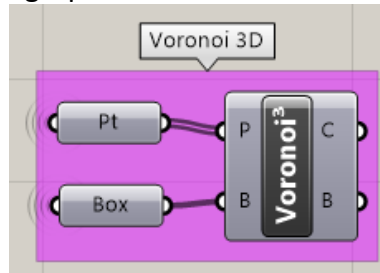
3.5.3 Voronoi

El subgrupo *Voronoi* se encarga del desarrollo de la porosidad interna del implante. Este recolecta la nube de puntos obtenidos en el paso anterior y genera la construcción de los diagramas de Voronoi.

Definidos los subgrupos *Caja* y *Operaciones* los parámetros necesarios para la construcción de los diagramas de Voronoi pueden ser definidos dando así cumplimiento a la creación de la porosidad interna del implante. En la interfaz de *Grasshopper* se pueden encontrar los comandos *Voronoi* y *Voronoi 3D*; para este caso en particular se emplea el comando *Voronoi 3D* ya que se desea crear diagramas de Voronoi interconectados entre sí en un volumen. Si fuese empleado el comando *Voronoi* (*Voronoi 2D*) serían creados diagramas pero en solo los planos lo que no garantiza la interconectividad.

A continuación se observa la representación gráfica del subgrupo. Donde *Pt* contiene la red de puntos obtenida de los cinco subgrupos de *Operaciones* y *Box* los parámetros del subgrupo *Caja* la cual define el volumen que contendrá los diagramas de Voronoi.

Figura 29. Visualización del subgrupo *Voronoi*.



Fuente: Fuente propia

4 INTERCONECTIVIDAD Y ENSAMBLE DE LA ESTRUCTURA EXTERNA

Luego de generar la porosidad interna en un implante óseo una de las principales incertidumbres que se presentan está ligada a la interconectividad que se tiene entre los poros. Si este parámetro no es satisfactorio el *scaffold* podría presentar un concentrador de esfuerzo el cual provocaría fallas en el material y una posible fractura del implante.

Teniendo en consideración esta dificultad el desarrollo de un algoritmo que genere la porosidad interna en un implante óseo está basado en el concepto de diagramas de Voronoi. En este capítulo se abordará la temática concerniente a la interconectividad que ofrecen los diagramas de Voronoi y como sirven de base para la consolidación de un scaffold sólido y con una porosidad regular.

Posterior a esto se abordará la temática concerniente al corte a medida del implante óseo basándose en la estructura externa del mismo. Este proceso es realizado mediante el análisis de imágenes diagnósticas las cuales proporcionan información detallada del *scaffold* y su estructura.

Al finalizar el presente capítulo se expondrán los diferentes comandos empleados en el algoritmo para garantizar la interconectividad interna del implante óseo. Los comandos empleados en el corte a medida del scaffold también serán expuestos en esta sección.

4.1 Interconexión generada por diagramas de Voronoi

Cuando se genera la porosidad interna en un implante óseo el principal interrogante que se plantea es la interconectividad que este debe tener en la porosidad interna con el fin de generar una estructura que sea capaz de soportar las cargas mecánicas a las que será sometido. En múltiples estudios realizados se resalta la importancia que tiene la porosidad interna en los *scaffolds* para regeneración ósea, pero se deja de lado criterios de soporte e interconectividad que brinden rigidez y estabilidad al implante.

La interconectividad entre los poros es necesaria para permitir el paso del fluido que estimule la poliferación y transporte las células, los nutrientes y el oxígeno. Todos los poros deben estar abiertos e interconectados para facilitar este proceso. Dentro de los procesos de medición se encuentra el porcentaje de interconectividad el cual indica de manera porcentual el grado de interconexión que presentan los poros y se muestra a continuación [95].

$$\text{Interconectividad} = \frac{\text{Volumen de Poros Interconectados}}{\text{Volumen Aparente}} * 100\% \quad (6)$$

Basándose en esta necesidad, la generación de la porosidad interna del implante se desarrolla mediante diagramas de Voronoi los cuales garantizan la interconectividad de los

poroso en dos y tres dimensiones. Los comandos que ofrece la interfaz de Grasshopper para la implementación de los diagramas de Voronoi están definidos como *Voronoi* y *Voronoi 3D*. El comando *Voronoi* está ligado directamente al trabajo de diagramas en una superficie (plano único) mientras que el comando *Voronoi 3D* genera diagramas en un volumen.

Dentro del desarrollo del proyecto se empleó el comando *Voronoi 3D* el cual suple la necesidad de una interconectividad en un volumen y permite brindar una estructura sólida al ímplate para que no se presenten futuras fallas en el mismo, además que sea un medio adecuado para permitir la poliferación.

4.2 Corte del Scaffold a medida

Dentro de los parámetros de desarrollo de un implante óseo se encuentra su estructura externa la cual debe llegar a replicar en un grado de exactitud alto la estructura ósea a remplazar. Esto se debe a que si el implante presenta una anomalía en su morfología, la funcionalidad de la parte a tratar puede verse afectada trayendo problemas de movilidad o incluso generando más problemas de los presentados.

Por lo anterior expuesto en el desarrollo del presente proyecto se realiza el corte a medida del implante óseo basándose en el análisis de las imágenes obtenidas de tomografías. La creación de nube de puntos para generar los diagramas de Voronoi también permite desarrollar superficies que serán empleadas en el desarrollo de operaciones booleanas.

Así de esta manera se busca realizar la implementación de nuevas técnicas que permitan dar al campo médico y al usuario soluciones viables que puedan ser empleadas con el fin de subsanar los problemas presentados en el campo de la biomecánica.

4.3 Comandos

En esta sección se definen los comandos empleados en la programación con el fin de dar desarrollo al tercer objetivo específico trazado en el desarrollo del proyecto. De la misma manera que en los capítulos previamente expuestos, el desarrollo de los comandos se realizó mediante subgrupos que permiten analizar de manera sencilla y correcta los comandos empleados.

En el anterior capítulo se había planteado el desarrollo de la porosidad interna del implante basándose en el análisis mediante el estudio por escala de grises el cual daba como resultado la creación de nubes de puntos que serían empleadas como la base para el desarrollo de diagramas de Voronoi. En el actual capítulo se desarrolla un algoritmo que permita realizar la interconexión de la porosidad y además corte a medida el implante con el fin de satisfacer la funcionalidad que este presenta.

A continuación se desglosa la programación realizada en cada subgrupo y el objetivo que presenta este en el desarrollo del proyecto.

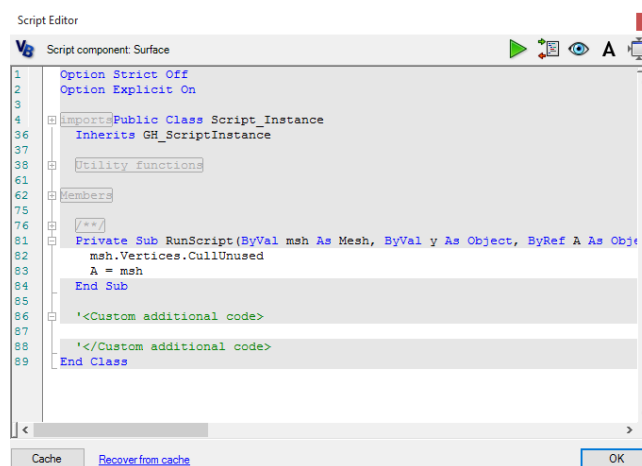
4.3.1 Superficie

El subgrupo *Superficie* contiene el desarrollo principal para desplegar la creación de las superficies que serán empleadas en la realización del corte a medida del implante óseo. En este se realizan las operaciones que ejecutan el análisis basado en las nubes de puntos previamente creadas y desarrolla las superficies requeridas en cada nivel del implante para realizar el corte a medida.

Se inicia con la agrupación de los puntos creados en la nube de puntos de cada subgrupo de *Operaciones*. Posterior a esto realizar una limpieza de esta lista empleando el comando *Delaunay Mesh* el cual se encarga de recopilar los puntos para convertirlos en una malla poligonal. Esta malla será empleada para realizar la creación de las caras de la superficie mediante la programación de un comando *Script* denominado *Surface*.

El comando *Surface* básicamente analiza la malla poligonal y recopila la información de los vértices para así de esta manera usarlos de la creación de caras. Se define la entrada *msh* la cual recopila los datos del comando *Delaunay Mesh* y la salida *A* que proporciona al siguiente componente la información de las caras. A continuación se muestra el cuadro de programación del comando *Surface*.

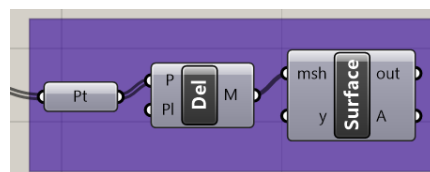
Figura 30. Cuadro de programación del comando *Surface*.



Fuente: Fuente propia

Las conexiones realizadas después de desarrollar el comando script *Surface* se evidencian a continuación.

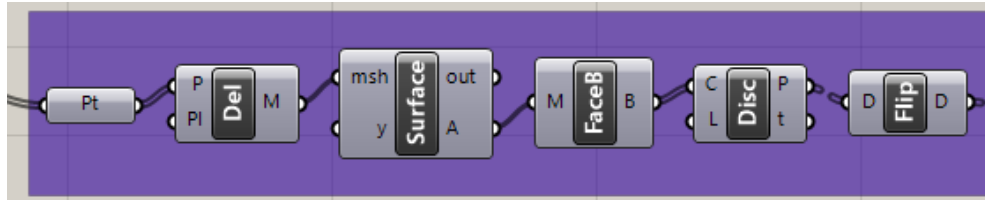
Figura 31. Representación de los comandos empleados en el subgrupo Superficie.



Fuente: Fuente propia

Luego de conseguir las caras que son obtenidas mediante el comando *Surface* se emplean los comandos *Face Boundary*, *Discontinuity* y *Flip Matrix* respectivamente los cuales se encargan de recopilar las caras creadas, convertirlas en polilíneas, analizar sus discontinuidades y por último agruparlas para posterior a esto realizar la creación de las superficies que se emplearan para el corte a medida del *scaffold*.

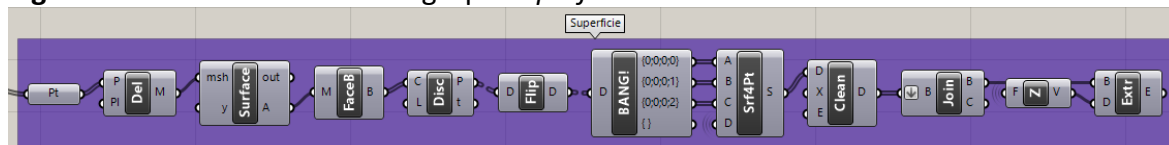
Figura 32. Representación de los comandos empleados en el subgrupo Superficie.



Fuente: Fuente propia

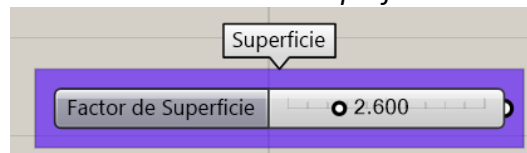
Por último se emplean los comandos *Explode Tree*, *Four Point Surface* y *Join* los cuales se encargan de realizar la creación y unión de las caras que conformaran las superficies en los diferentes niveles. Al ser creadas superficies mediante este subgrupo se debe realizar la elevación de cada una de las superficies para que formen un único sólido. El parámetro empleado para desarrollar esto se denomina *Extrude* y está controlado por el comando deslizante denominado *Factor de Superficie*. A continuación se visualiza el subgrupo *Superficie* con todos los comandos empleados para su creación.

Figura 33. Visualización del subgrupo *Superficie*.



Fuente: Fuente propia

Figura 34. Visualización del comando *Factor de Superficie*.



Fuente: Fuente propia

Al igual que lo detallado en el subgrupo Operaciones este subgrupo también replica cinco veces a lo largo de la definición su contenido con el objeto de crear una superficie diferente para cada imagen analizada. Se realiza este proceso porque cada nube de puntos está situada a una altura diferente a lo largo del eje Z y tan solo un subgrupo superficie no permite realizar el análisis de manera acorde. Las diferentes nubes de puntos estarán situadas en los planos coordenados que se encuentran en una altura de 0.0 mm, 2.5 mm, 5.0 mm, 7.5 mm y 10.0 mm respecto al eje Z.

4.3.2 Extrusión del Voronoi

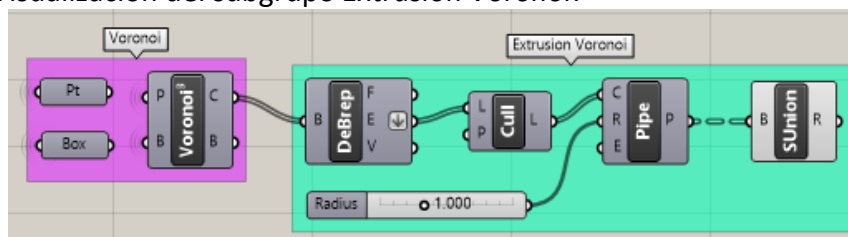
El subgrupo *Extrusión Voronoi* cumple un papel importante en el desarrollo de los objetivos planteados en el transcurso del proyecto. Este tiene como objetivo crear la estructura orgánica dentro del implante, la cual permite que haya espacio para que existan canales de comunicación entre el *scaffold* y la diferentes partes del cuerpo humano, lo cual permitirá el transporte de nutrientes necesarios para promover la osteogénesis.

La definición del subgrupo inicia con la implementación del comando *Deconstruct Brep* el cual hereda los datos del subgrupo *Voronoi* y realiza la deconstrucción de este en caras, ejes y vértices. Se busca realizar la construcción de tubos los cuales permitan controlar la porosidad del implante mediante su radio y es por este motivo que se utiliza los datos obtenidos de los ejes creados en los diagramas de Voronoi.

Posterior a la implementación del comando *Deconstruct Brep* se emplea el comando *Cull Pattern* el cual se encarga de limpiar la lista de datos buscando elementos repetidos y eliminándolos para que la definición no cuente con estructuras innecesarias y que generaran problemas en el momento de la fabricación.

Por último se emplean los comandos *Pipe* y *Solid Union* para consolidar y unir la estructura orgánica que se empleara en el implante. A continuación se visualiza los comandos empleados en el subgrupo *Extrusión Voronoi* y las diferentes conexiones realizadas.

Figura 35. Visualización del subgrupo *Extrusión Voronoi*.

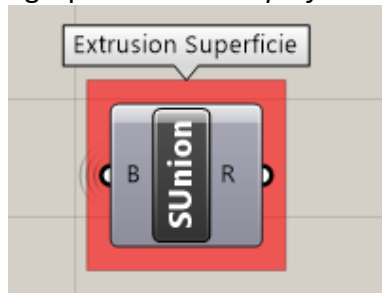


Fuente: Fuente propia

4.3.3 Extrusión de Superficie

El principal objetivo que cumple el subgrupo *Extrusión Superficie* es el de realizar la unión de las superficies creadas por los subgrupos *Superficie* el cual es la base para realizar el corte a medida del implante óseo. Para el desarrollo de este subgrupo se emplea un solo comando denominado *Solid Union* el cual se encarga de recopilar las cinco superficies creadas y realiza la unión de estas para así obtener un único sólido. A continuación se visualiza la descripción del subgrupo.

Figura 36. Visualización del subgrupo *Extrusión Superficie*



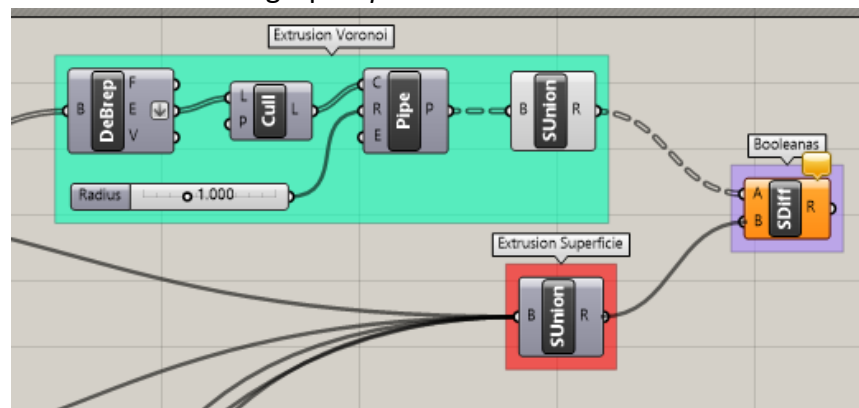
Fuente: Fuente propia

4.3.4 Operaciones Booleanas

Luego de obtener los sólidos formados por la extrusión de Voronoi y la extrusión de superficies el último paso para la obtención del implante óseo se define como *Operaciones Booleanas*. Este subgrupo se encarga de recopilar la información de la estructura definida por los diagramas de Voronoi y cortarlo a medida basándose en el sólido obtenido mediante el subgrupo *Superficie*

Se emplea el comando de intersección *Solid Difference* en donde la entrada A hereda el dato respectivo del subgrupo *Extrusion Voronoi* y la entrada B del subgrupo *Extrusion Superficie*. A continuación se visualiza la distribución del subgrupo y los componentes empleados.

Figura 37. Visualización del subgrupo *Operaciones Booleanas*.



Fuente: Fuente propia

5 VALIDACION DE RESULTADOS

Dentro del planteamiento y desarrollo del proyecto se diseñó un análisis de resultados mediante un ejercicio de validación que permitiera dar a conocer los avances realizados y el cumplimiento de los objetivos planteados. En el presente capítulo se profundiza acerca de desempeño que posee el aplicativo para la generación de la porosidad interna en un modelo CAD basándose en el análisis de imágenes mediante escala de grises

También se explicara de manera sistemática los pasos a seguir para su uso e implementación y los detalles que se deben considerar a la hora de poner en marcha el aplicativo. Se iniciara con la introducción de los parámetros que deberá proporcionar el usuario y se concluirá con los resultados obtenidos a lo largo del desarrollo.

Las imágenes DICOM empleadas en el presente ejercicio de validación hacen parte de un estudio tomográfico completo de cráneo. En total se cuenta con 140 imágenes, pero serán empleadas para la validación tan solo 5 que conformaran un estadístico aproximado del escaneo del 0%, 25%, 50%, 75% y 100%.

5.1 Interfaz de programación y datos a suministrar

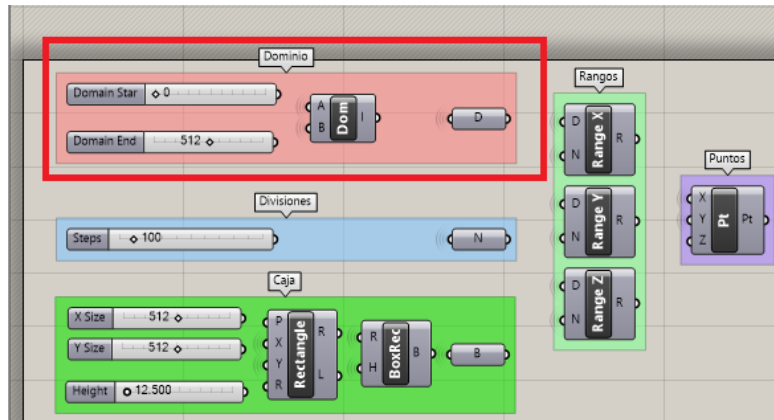
Al inicio de aplicativo el usuario deberá suministrar datos referentes que serán la base para el desarrollo autónomo del implante óseo. A continuación se muestran algunos de estos parámetros que el usuario deberá manipular con el fin de desarrollar el objetivo planteado.

5.1.1 Dominio

Como se mostró en capítulos previos el dominio demanda una gran atención por parte del usuario ya que en este se desarrolla el implante óseo. Si se proporciona un espacio de trabajo demasiado grande o demasiado pequeño el *scaffold* podrá presentar anomalías en el momento de fabricación es por esto que se plantea como un parámetro relevante.

Para el ejercicio de validación como se planteó con anterioridad se utilizan imágenes DICOM de una tomografía completa de cráneo por lo que el espacio de trabajo no debe ser reducida debido al gran tamaño que se tiene en escala real del implante, por este motivo se define un rango de trabajo de 512 mm en cada eje coordenado y que el usuario podrá modificar en los comandos deslizables como se evidencia a continuación.

Figura 38. Definición de parámetros en el dominio.



Fuente: Fuente propia

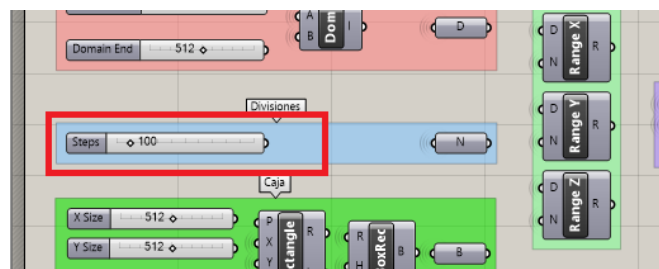
Las unidades predeterminadas en la interfaz de Grasshopper son los milímetros por lo que el dominio de trabajo está definido en dichas unidades.

5.1.2 Divisiones

Al igual que en la sección previa el parámetro divisiones es suministrado por el usuario y es definido con la implementación de un comando numérico deslizable (Slider). Debido a que el espacio de trabajo es 512 mm en cada eje coordenado, en este paso el número de divisiones que se establecerá será 100.

Lo anterior indica que en los 512 mm que posee el rango de trabajo se presentara una división cada 5.12 mm. A continuación se visualiza la selección del parámetro a tratar y los datos suministrados.

Figura 39. Definición de parámetros en divisiones.



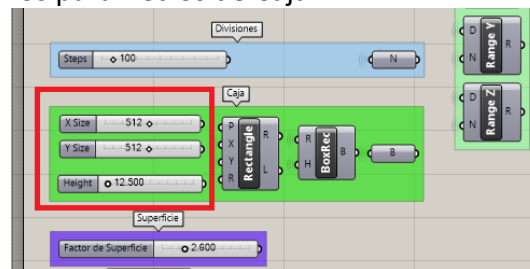
Fuente: Fuente propia

5.1.3 Caja

La definición del tamaño de la Caja debe ir acorde con el dominio en el que se va a desempeñar el desarrollo del implante ya que sería ilógico definir un espacio de trabajo grande y un volumen de control pequeño porque el corte del *scaffold* estaría desproporcionado a los requerimientos.

A continuación se definen los parámetros correspondientes al volumen de control del implante óseo el cual cuenta con una altura de 12.6 mm y 512mm en cada eje coordenado.

Figura 40. Definición de los parámetros de Caja.



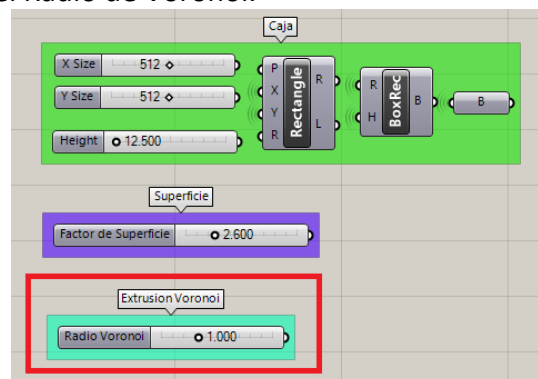
Fuente: Fuente propia

5.1.4 Radio Voronoi

Cuando se genera la extrusión de los diagramas de Voronoi son creados tubos los cuales permiten el manejo del tamaño de poro. Entre más grande sea definido este valor los tamaños de los poros serán más pequeños y en sentido contrario si el valor es menor el tamaño de poro será más grande.

Dentro del ejercicio de validación se define un radio de Voronoi igual a 1 mm y se evidencia a continuación.

Figura 41. Definición del Radio de Voronoi.



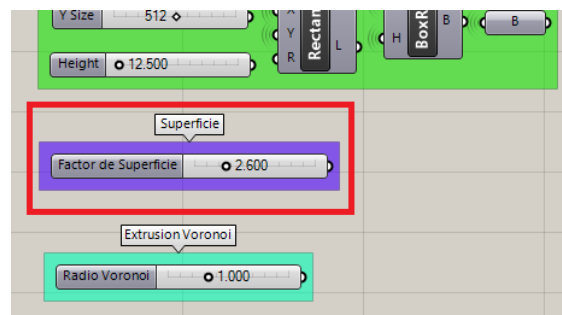
Fuente: Fuente propia

5.1.5 Factor de Superficie

En el subgrupo *Superficie* son desarrolladas las superficies que generaran el corte a medida del implante óseo, pero debido a que son controladas como superficies no se pueden ser consideradas solidos que permitan realizar operaciones de unión o sustracción. Considerando lo anterior planteado se genera en cada uno de los subgrupos *Superficie* un factor de elevamiento de volúmenes el cual controlara la interacción entre las superficies.

Para el presente ejercicio de validación se plantea un factor con un valor de 2.6 mm de elevación el cual permite que las superficies se intercepten entre sí para poder generar la unión de los volúmenes como un único sólido. A continuación se muestra el parámetro referente al Factor de Superficie.

Figura 42. Definición del parámetro Factor de Superficie.



Fuente: Fuente propia

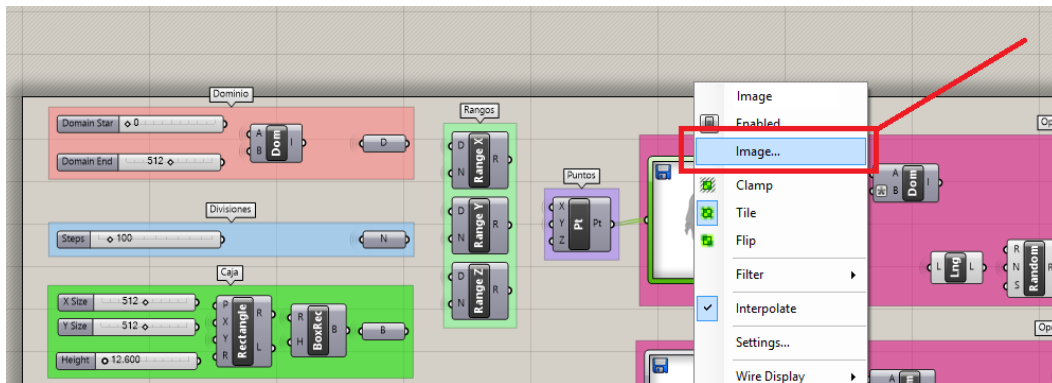
5.2 Seleccionamiento de imágenes DICOM

Posterior a definir los parámetros de interfaz, el siguiente ítem a tener en consideración en la validación de resultados es la selección de las imágenes DICOM que fueron empleados para el desarrollo del proyecto.

Como se mencionó en secciones previas las imágenes a emplear son obtenidas de un estudio tomográfico completo de cráneo y poseen una extensión JPGE que permite al componente *Image Sampler* realizar un óptimo análisis. A continuación se muestran el paso a paso que se empleó para seleccionamiento de las imágenes DICOM.

El primer paso para el seleccionamiento de las imágenes se desenvuelve realizando clic izquierdo sobre el componente *Image Sample* y seleccionando la opción *Image* como se muestra en la imagen.

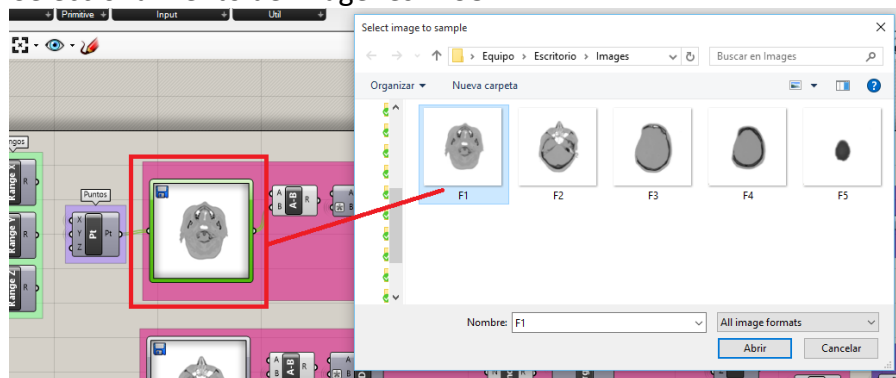
Figura 43. Seleccionamiento de imagen DICOM.



Fuente: Fuente propia

Posterior a esto se desplegará un cuadro de dialogo que indicara el directorio o carpeta donde encuentran archivadas las imágenes y el cual el usuario seleccionara de la siguiente manera.

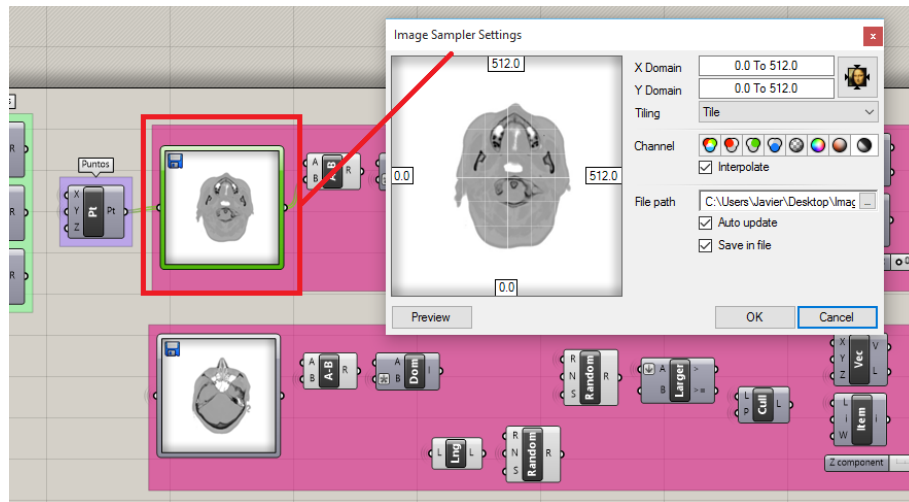
Figura 44. Seleccionamiento de imágenes DICOM.



Fuente: Fuente propia

En el siguiente paso se deberán definir parámetros referentes a la imagen como lo son el dominio y el canal de análisis (escala de grises). Para realizar este paso se debe dar doble clic sobre el componente Image Sample y se desplegará un cuadro de dialogo donde el usuario podrá definir los parámetros anteriormente mencionados.

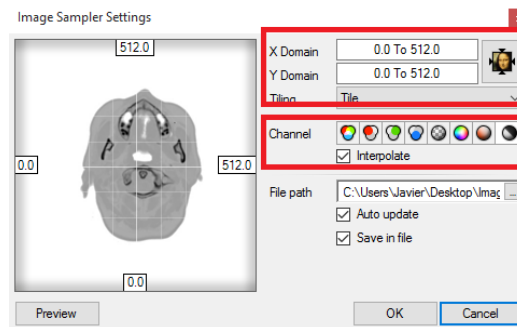
Figura 45. Seleccionamiento de imágenes DICOM.



Fuente: Fuente propia

Luego de que se despliega el cuadro de dialogo se modifican los parámetros de dominio de la imagen la cual debe ser la misma que la definida en el dominio de trabajo y el canal de análisis que debe ser en escala de grises para que se obtengan los resultados requeridos en el desarrollo. A continuación se desglosa la modificación de los parámetros mencionados.

Figura 46. Ajuste de parámetros de imágenes DICOM.



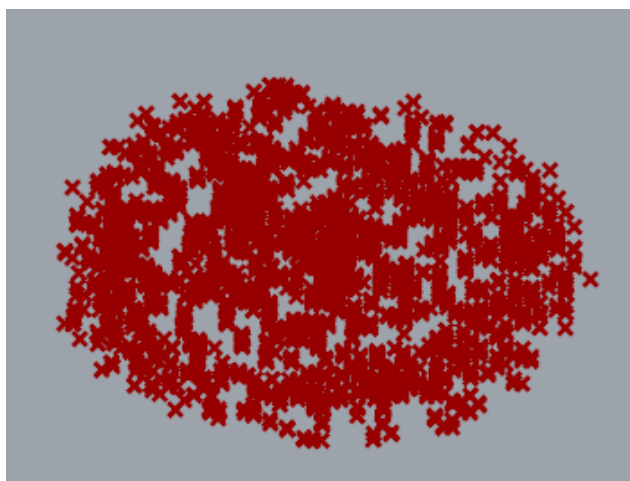
Fuente: Fuente propia

El seleccionamiento de las imágenes DICOM se realiza de la misma manera para los diferentes planos en los que se desarrollara el proyecto. En total se emplean cinco imágenes del estudio tomográfico de cráneo para generar el modelo tridimensional que cuenta con la porosidad interna deseada.

5.3 Obtención de *Scaffold* y resultados obtenidos

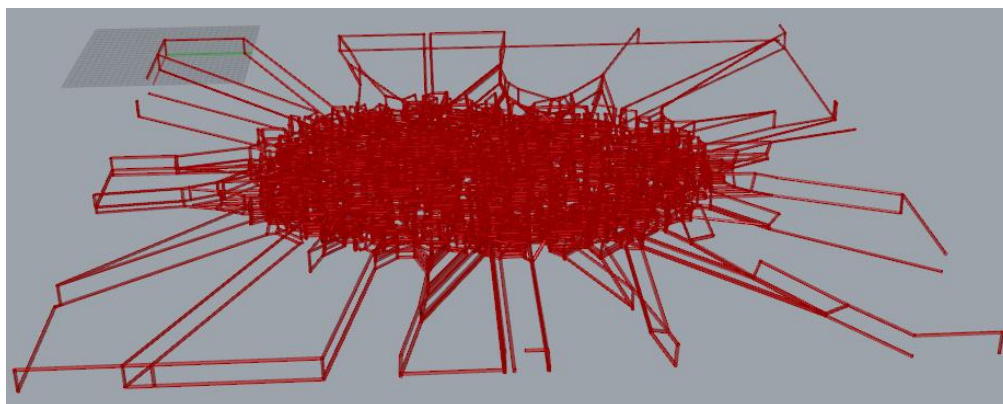
Por ultimo luego de definir los parámetros de interfaz y seleccionar las imágenes DICOM a emplear el usuario podrá encontrar la solución de la problemática planteada en el presente proyecto. Para este ejercicio de validación se emplearon imágenes correspondientes a un estudio tomográfico de cráneo, pero el aplicativo está en la capacidad de solucionar el planteamiento de cualquier parte ósea. A continuación se muestran los resultados obtenidos del *scaffold*.

Figura 47. Generación de nube de puntos.



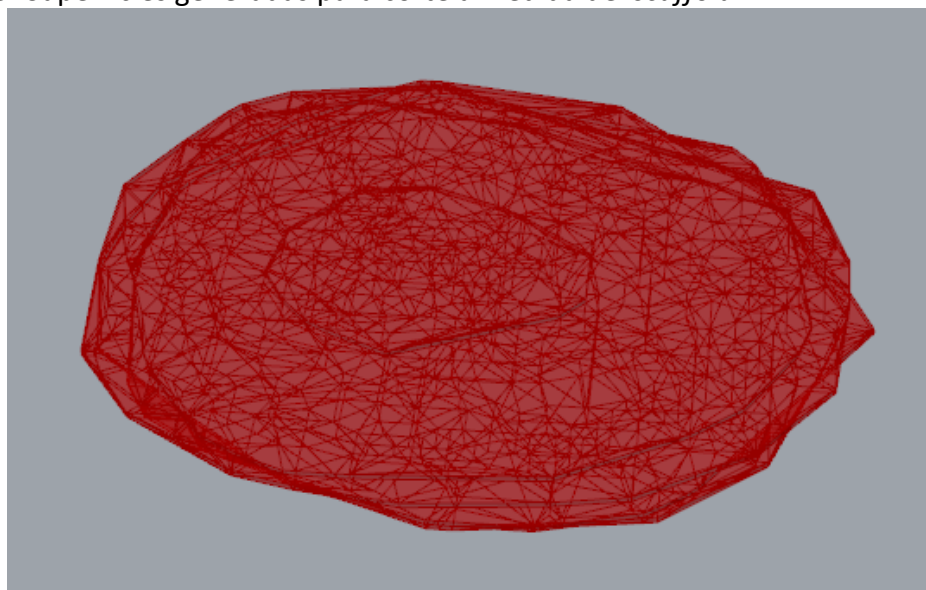
Fuente: Fuente propia

Figura 48. Generación de estructura interna del *Scaffold*.



Fuente: Fuente propia

Figura 49. Superficies generadas para corte a medida del *scaffold*.



Fuente: Fuente propia

6 CONCLUSIONES

- El aplicativo CAD elaborado es la base para el modelamiento de injertos óseos con porosidad variable, ya que se basa en el análisis de imágenes DICOM y abre la posibilidad de desarrollar cualquier tipo de estructura ósea a partir de estudios tomográficos.
- El implante óseo desarrollado en el ejercicio de validación emplea un total de cinco imágenes tomográficas obtenidas de estudios realizados a pacientes con estructuras craneales uniformes y sin ningún alteración. Cabe mencionar que entre mayor sea el número de imágenes DICOM empleadas el scaffold obtenido contará con un mayor nivel de reproducción.
- La herramienta escogida para el modelamiento permite una flexibilidad en la cantidad y tipo de información manejada además de facilitar el trabajo con formas orgánicas.
- El sistema desarrollado tiene un alto costo computacional debido a que la complejidad y cantidad de las imágenes lo que ocasiona un modelo CAD tridimensional que tarda bastante tiempo en ser modelado.
- Las imágenes de tomografía empleadas en el desarrollo del presente trabajo siguen los lineamientos del sistema de información hospitalario el cual se reserva la transmisión y divulgación de datos personales. Su implementación se realiza con fines académicos y está prohibido su uso con otra finalidad.

7 RECOMENDACIONES

- Para el modelado CAD, se recomienda emplear un mayor número de imágenes DICOM con el fin de obtener un grado de precisión más elevado. También se recomienda realizar el desarrollo de comandos mediante programación *Script* que permitan realizar de manera automatizada el seleccionamiento de las imágenes DICOM manejando ciclos de imágenes.
- Se recomienda el análisis del alto costo computacional que presenta el aplicativo CAD ya que este es elevado y conlleva a un mayor tiempo de espera en injertos óseos de mayor complejidad. La reducción de estos tiempos puede realizarse bajo el desarrollo de programación en Script.
- Considerando el gran número de materiales en los que pueden ser fabricados los implantes para la regeneración ósea, es recomendable realizar estudios previos que determinen los materiales y el tipo de fabricación adecuada para su posterior implementación.
- Se recomienda realizar estudios de caracterización de las propiedades mecánicas obtenidas en los *scaffold* para garantizar un grado de exactitud alto y que ratifique que no se presentaran fallas en esfuerzos a tensión, compresión, flexión, cizalla o impacto.
- Se sugiere implementar programas de análisis mediante elementos finitos con el fin de realizar verificaciones a las estructuras orgánicas obtenidas para garantizar su rigidez y resistencia.
- Se recomienda realizar análisis de las imágenes DICOM a implementar, teniendo conocimiento de la resolución de la imagen y el grosor que representa cada imagen en la tomografía computarizada (TC) con el fin de realizar una elevación de volumen más detallada.
- El implante óseo desarrollado en el ejercicio de validación emplea un total de cinco imágenes tomográficas obtenidas de estudios realizados a pacientes con estructuras craneales uniformes y sin ningún alteración. Se recomienda realizar estudios para implementar imágenes DICOM de pacientes que presentan alguna alteración morfológica o lesión de tipo óseo.
- Se sugiere iniciar trabajos interdisciplinarios con médicos ortopedistas y fisioterapeutas para analizar la manera idónea de la implementación de los injertos óseos diseñados.

8 BIBLIOGRAFIA

- [1] I. IQ Solutions, "Bone Health For Life."
- [2] A. R. Shrivats, M. C. McDermott, and J. O. Hollinger, "Bone tissue engineering: state of the union.," *Drug Discov. Today*, vol. 19, no. 6, pp. 781–6, Jun. 2014.
- [3] H. Navarro Angarita, "Desgaste-Corrosión En Biomateriales Desgaste-Corrosión En Biomateriales," 2008.
- [4] J. R. Porter, T. T. Ruckh, and K. C. Popat, "Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies.," *Biotechnol. Prog.*, vol. 25, no. 6, pp. 1539–60, 2009.
- [5] M. Velasco, "Scaffolds para regeneración ósea : Materiales , técnicas y procesamiento," pp. 1–10.
- [6] Z. Yang, H. Yuan, W. Tong, P. Zou, W. Chen, and X. Zhang, "Osteogenesis in extraskeletally implanted porous calcium phosphate ceramics: variability among different kinds of animals.," *Biomaterials*, vol. 17, no. 22, pp. 2131–7, Nov. 1996.
- [7] J. Lian, "The Cells of Bone," pp. 221–258, 2006.
- [8] J. E. Aubin and J. M. Heersche, "Bone Cell Biology," 2002.
- [9] V. Karageorgiou and D. Kaplan, "Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis.," *Biomaterials*, vol. 26, no. 27, pp. 5474–91, Sep. 2005.
- [10] M.-A. Lauzon, E. Bergeron, B. Marcos, and N. Fauchoux, "Bone repair: new developments in growth factor delivery systems and their mathematical modeling.," *J. Control. Release*, vol. 162, no. 3, pp. 502–20, Sep. 2012.
- [11] P. A. Downey and M. I. Siegel, "Bone Biology and the Clinical Implications for Osteoporosis," *Phys. Ther.*, vol. 86, no. 1, pp. 77–91, Jan. 2006.
- [12] F. Linde and I. Hvid, "The effect of constraint on the mechanical behaviour of

- trabecular bone specimens," *J. Biomech.*, vol. 22, no. 5, pp. 485–490, Jan. 1989.
- [13] A. Rohlmann, H. Zilch, G. Bergmann, and R. Kolbel, "Material properties of femoral cancellous bone in axial loading," *Arch. Orthop. Trauma. Surg.*, vol. 97, no. 2, pp. 95–102, Sep. 1980.
 - [14] C. a León y León, "New perspectives in mercury porosimetry," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 76–77, pp. 341–372, 1998.
 - [15] Y. Kuboki, H. Takita, D. Kobayashi, E. Tsuruga, M. Inoue, M. Murata, N. Nagai, Y. Dohi, and H. Ohgushi, "BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and nonfeasible structures: topology of osteogenesis," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 39, no. 2, pp. 190–9, Feb. 1998.
 - [16] B. J. Story, W. R. Wagner, D. M. Gaisser, S. D. Cook, and A. M. Rust-Dawicki, "In vivo performance of a modified CSTi dental implant coating," *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, vol. 13, no. 6, pp. 749–57, Jan. 1998.
 - [17] boletinagrario.com, "LIXIVIACIÓN - ¿Qué es lixiviación? - significado, definición, traducción y sinónimos para lixiviación," Feb. 2015.
 - [18] "Proceso de espumado químico: Extrusión de gas." [Online]. Available: <http://www.bergeninternational.com/TiposPro.htm>. [Accessed: 06-Feb-2015].
 - [19] "El proceso de secado por congelación." [Online]. Available: <http://www.eurotherm.es/industries/life-sciences/applications/freeze-drying/>. [Accessed: 06-Feb-2015].
 - [20] Viviana J. Lorenzo, "Sinterizado." [Online]. Available: http://www.rmateriales.com.ar/index.php?option=com_content&view=article&id=109:sinterizado&catid=40:n6&Itemid=65. [Accessed: 06-Feb-2015].
 - [21] D. Hutmacher, T. Woodfield, P. Dalton, and J. Lewis, "Chapter 14 Scaffold design and fabrication," *Acad. Press. Biomed. Eng.*, p. 403, 2008.
 - [22] J. C. Y. Dunn, W.-Y. Chan, V. Cristini, J. S. Kim, J. Lowengrub, S. Singh, and B. M. Wu, "Analysis of cell growth in three-dimensional scaffolds," *Tissue Eng.*, vol. 12, no. 4,

pp. 705–16, Apr. 2006.

- [23] S. F. Hulbert, F. A. Young, R. S. Mathews, J. J. Klawitter, C. D. Talbert, and F. H. Stelling, "Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 4, no. 3, pp. 433–56, Sep. 1970.
- [24] S. V Komarova, "Bone remodeling in health and disease: lessons from mathematical modeling.," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1068, pp. 557–9, Apr. 2006.
- [25] Y. Hu, D. W. Grainger, S. R. Winn, and J. O. Hollinger, "Fabrication of poly(alpha-hydroxy acid) foam scaffolds using multiple solvent systems.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 59, no. 3, pp. 563–72, Mar. 2002.
- [26] F. A. Maspero, K. Ruffieux, B. Müller, and E. Wintermantel, "Resorbable defect analog PLGA scaffolds using CO₂ as solvent: structural characterization.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 62, no. 1, pp. 89–98, Oct. 2002.
- [27] H.-W. Kim, J. C. Knowles, and H.-E. Kim, "Hydroxyapatite/poly(ε-caprolactone) composite coatings on hydroxyapatite porous bone scaffold for drug delivery.," *Biomaterials*, vol. 25, no. 7–8, pp. 1279–1287, Mar. 2004.
- [28] E. A. Botchwey, S. R. Pollack, E. M. Levine, and C. T. Laurencin, "Bone tissue engineering in a rotating bioreactor using a microcarrier matrix system.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 55, no. 2, pp. 242–53, May 2001.
- [29] A. R. El-Ghannam, "Advanced bioceramic composite for bone tissue engineering: design principles and structure-bioactivity relationship.," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 69, no. 3, pp. 490–501, Jun. 2004.
- [30] P. Li, "Biomimetic nano-apatite coating capable of promoting bone ingrowth.," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 66, no. 1, pp. 79–85, Jul. 2003.
- [31] R. Nazarov, H.-J. Jin, and D. L. Kaplan, "Porous 3-D scaffolds from regenerated silk fibroin.," *Biomacromolecules*, vol. 5, no. 3, pp. 718–26, Jan. 2004.
- [32] F. Zhao, Y. Yin, W. W. Lu, J. C. Leong, W. Zhang, J. Zhang, M. Zhang, and K. Yao, "Preparation and histological evaluation of biomimetic three-dimensional

hydroxyapatite/chitosan-gelatin network composite scaffolds," *Biomaterials*, vol. 23, no. 15, pp. 3227–3234, Aug. 2002.

- [33] S. Cartmell, K. Huynh, A. Lin, S. Nagaraja, and R. Guldberg, "Quantitative microcomputed tomography analysis of mineralization within three-dimensional scaffolds in vitro.," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 69, no. 1, pp. 97–104, Apr. 2004.
- [34] A. S. . Lin, T. H. Barrows, S. H. Cartmell, and R. E. Guldberg, "Microarchitectural and mechanical characterization of oriented porous polymer scaffolds," *Biomaterials*, vol. 24, no. 3, pp. 481–489, Feb. 2003.
- [35] J. Dong, H. Kojima, T. Uemura, M. Kikuchi, T. Tateishi, and J. Tanaka, "In vivo evaluation of a novel porous hydroxyapatite to sustain osteogenesis of transplanted bone marrow-derived osteoblastic cells.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 57, no. 2, pp. 208–16, Nov. 2001.
- [36] Y. M. Lee, Y. J. Seol, Y. T. Lim, S. Kim, S. B. Han, I. C. Rhyu, S. H. Baek, S. J. Heo, J. Y. Choi, P. R. Klokkevold, and C. P. Chung, "Tissue-engineered growth of bone by marrow cell transplantation using porous calcium metaphosphate matrices.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 54, no. 2, pp. 216–23, Feb. 2001.
- [37] F. Chen, T. Mao, K. Tao, S. Chen, G. Ding, and X. Gu, "Bone graft in the shape of human mandibular condyle reconstruction via seeding marrow-derived osteoblasts into porous coral in a nude mice model," *J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 60, no. 10, pp. 1155–1159, Oct. 2002.
- [38] C. Zhang, J. Wang, H. Feng, B. Lu, Z. Song, and X. Zhang, "Replacement of segmental bone defects using porous bioceramic cylinders: A biomechanical and X-ray diffraction study," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 54, no. 3, pp. 407–411, Mar. 2001.
- [39] R. Z. LeGeros, "Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates," *Clin. Orthop. Relat. Res.*, vol. 395, pp. 81 – 98, 2002.
- [40] W. Gong, A. Abdelouas, and W. Lutze, "Porous bioactive glass and glass-ceramics made by reaction sintering under pressure," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 54, no. 3, pp. 320–327, Mar. 2001.
- [41] I. D. Xynos, M. V Hukkanen, J. J. Batten, L. D. Buttery, L. L. Hench, and J. M. Polak,

"Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation In vitro: implications and applications for bone tissue engineering.," *Calcif. Tissue Int.*, vol. 67, no. 4, pp. 321–9, Oct. 2000.

- [42] P. Sepulveda, J. R. Jones, and L. L. Hench, "Bioactive sol-gel foams for tissue repair.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 59, no. 2, pp. 340–8, Feb. 2002.
- [43] E. J. Harvey, J. D. Bobyn, M. Tanzer, G. J. Stackpool, J. J. Krygier, and S. A. Hacking, "Effect of flexibility of the femoral stem on bone-remodeling and fixation of the stem in a canine total hip arthroplasty model without cement.," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 81, no. 1, pp. 93–107, Jan. 1999.
- [44] Y.-T. Sul, C. B. Johansson, Y. Jeong, A. Wennerberg, and T. Albrektsson, "Resonance frequency and removal torque analysis of implants with turned and anodized surface oxides," *Clin. Oral Implants Res.*, vol. 13, no. 3, pp. 252–259, Jun. 2002.
- [45] S. Nishiguchi, H. Kato, M. Neo, M. Oka, H. M. Kim, T. Kokubo, and T. Nakamura, "Alkali- and heat-treated porous titanium for orthopedic implants.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 54, no. 2, pp. 198–208, Feb. 2001.
- [46] F. A. Akin, H. Zreiqat, S. Jordan, M. B. Wijesundara, and L. Hanley, "Preparation and analysis of macroporous TiO₂ films on Ti surfaces for bone-tissue implants.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 57, no. 4, pp. 588–96, Dec. 2001.
- [47] V. I. Sikavitsas, J. van den Dolder, G. N. Bancroft, J. A. Jansen, and A. G. Mikos, "Influence of the in vitro culture period on the in vivo performance of cell/titanium bone tissue-engineered constructs using a rat cranial critical size defect model.," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 67, no. 3, pp. 944–51, Dec. 2003.
- [48] R. a. Ayers, S. J. Simske, T. a. Bateman, a. Petkus, R. L. C. Sachdeva, and V. E. Gyunter, "Effect of nitinol implant porosity on cranial bone ingrowth and apposition after 6 weeks," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 45, pp. 42–47, 1999.
- [49] S. Kujala, J. Ryhänen, A. Danilov, and J. Tuukkanen, "Effect of porosity on the osteointegration and bone ingrowth of a weight-bearing nickel–titanium bone graft substitute," *Biomaterials*, vol. 24, no. 25, pp. 4691–4697, Nov. 2003.
- [50] A. I. Itälä, H. O. Ylänen, C. Ekholm, K. H. Karlsson, and H. T. Aro, "Pore diameter of

more than 100 microm is not requisite for bone ingrowth in rabbits.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 58, no. 6, pp. 679–83, Jan. 2001.

- [51] Y.-S. Chang, H.-O. Gu, M. Kobayashi, and M. Oka, "Influence of various structure treatments on histological fixation of titanium implants," *J. Arthroplasty*, vol. 13, no. 7, pp. 816–825, Oct. 1998.
- [52] H. D. Kim and R. F. Valentini, "Retention and activity of BMP-2 in hyaluronic acid-based scaffolds in vitro.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 59, no. 3, pp. 573–84, Mar. 2002.
- [53] L. B. Rocha, G. Goissis, and M. A. Rossi, "Biocompatibility of anionic collagen matrix as scaffold for bone healing," *Biomaterials*, vol. 23, no. 2, pp. 449–456, Jan. 2002.
- [54] M. J. van Luyn, P. B. van Wachem, L. O. Damink, P. J. Dijkstra, J. Feijen, and P. Nieuwenhuis, "Relations between in vitro cytotoxicity and crosslinked dermal sheep collagens.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 26, no. 8, pp. 1091–110, Aug. 1992.
- [55] M. Santin, A. Motta, G. Freddi, and M. Cannas, "In vitro evaluation of the inflammatory potential of the silk fibroin.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 46, no. 3, pp. 382–9, Sep. 1999.
- [56] J. M. Gosline, M. E. DeMont, and M. W. Denny, "The structure and properties of spider silk," *Endeavour*, vol. 10, no. 1, pp. 37–43, Jan. 1986.
- [57] X. B. Yang, H. I. Roach, N. M. P. Clarke, S. M. Howdle, R. Quirk, K. M. Shakesheff, and R. O. C. Oreffo, "Human osteoprogenitor growth and differentiation on synthetic biodegradable structures after surface modification," *Bone*, vol. 29, no. 6, pp. 523–531, Dec. 2001.
- [58] J. . Taboas, R. . Maddox, P. . Krebsbach, and S. . Hollister, "Indirect solid free form fabrication of local and global porous, biomimetic and composite 3D polymer-ceramic scaffolds," *Biomaterials*, vol. 24, no. 1, pp. 181–194, Jan. 2003.
- [59] M. Borden, "Structural and human cellular assessment of a novel microsphere-based tissue engineered scaffold for bone repair," *Biomaterials*, vol. 24, no. 4, pp. 597–609, Feb. 2003.

- [60] W.-J. Li, C. T. Laurencin, E. J. Caterson, R. S. Tuan, and F. K. Ko, "Electrospun nanofibrous structure: a novel scaffold for tissue engineering.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 60, no. 4, pp. 613–21, Jun. 2002.
- [61] D. Schaefer, I. Martin, P. Shastri, R. . Padera, R. Langer, L. . Freed, and G. Vunjak-Novakovic, "In vitro generation of osteochondral composites," *Biomaterials*, vol. 21, no. 24, pp. 2599–2606, Dec. 2000.
- [62] S. Oh, "Fabrication and characterization of hydrophilic poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(vinyl alcohol) blend cell scaffolds by melt-molding particulate-leaching method," *Biomaterials*, vol. 24, no. 22, pp. 4011–4021, Oct. 2003.
- [63] J. A. Burdick, D. Frankel, W. S. Dernell, and K. S. Anseth, "An initial investigation of photocurable three-dimensional lactic acid based scaffolds in a critical-sized cranial defect," *Biomaterials*, vol. 24, no. 9, pp. 1613–1620, Apr. 2003.
- [64] K.-U. Lewandrowski, D. D. Hile, B. M. J. Thompson, D. L. Wise, W. W. Tomford, and D. J. Trantolo, "Quantitative measures of osteoinductivity of a porous poly(propylene fumarate) bone graft extender.," *Tissue Eng.*, vol. 9, no. 1, pp. 85–93, Feb. 2003.
- [65] J. P. Fisher, T. A. Holland, D. Dean, P. S. Engel, and A. G. Mikos, "Synthesis and properties of photocross-linked poly(propylene fumarate) scaffolds," *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, vol. 12, no. 6, pp. 673–687, Jan. 2001.
- [66] J. P. Fisher, J. W. M. Vehof, D. Dean, J. P. C. M. van der Waerden, T. A. Holland, A. G. Mikos, and J. A. Jansen, "Soft and hard tissue response to photocrosslinked poly(propylene fumarate) scaffolds in a rabbit model.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 59, no. 3, pp. 547–56, Mar. 2002.
- [67] Y. Takahashi and Y. Tabata, "Effect of the fiber diameter and porosity of non-woven PET fabrics on the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells," *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, vol. 15, no. 1, pp. 41–57, Jan. 2004.
- [68] G. Akay, M. A. Birch, and M. A. Bokhari, "Microcellular polyHIPE polymer supports osteoblast growth and bone formation in vitro.," *Biomaterials*, vol. 25, no. 18, pp. 3991–4000, Aug. 2004.

- [69] D. J. Trantolo, S. T. Sonis, B. M. J. Thompson, D. L. Wise, K.-U. Lewandrowski, and D. D. Hile, "Evaluation of a porous, biodegradable biopolymer scaffold for mandibular reconstruction.," *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, vol. 18, no. 2, pp. 182–8, Jan. 2003.
- [70] J. L. Simon, T. D. Roy, J. R. Parsons, E. D. Rekow, V. P. Thompson, J. Kemnitzer, and J. L. Ricci, "Engineered cellular response to scaffold architecture in a rabbit trephine defect.," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 66, no. 2, pp. 275–82, Aug. 2003.
- [71] D. Lickorish, J. A. M. Ramshaw, J. A. Werkmeister, V. Glattauer, and C. R. Howlett, "Collagen-hydroxyapatite composite prepared by biomimetic process.," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 68, no. 1, pp. 19–27, Jan. 2004.
- [72] O. of C. and P. L. Marcia Vital, "¿Qué es la osteogénesis imperfecta?," *Inst. Nac. artritis y enfermedades musculoesqueleticas y la piel*, 2009.
- [73] M. Itoh, A. Shimazu, I. Hirata, Y. Yoshida, H. Shintani, and M. Okazaki, "Characterization of CO3Ap-collagen sponges using X-ray high-resolution microtomography," *Biomaterials*, vol. 25, no. 13, pp. 2577–2583, Jun. 2004.
- [74] T. D. Roy, J. L. Simon, J. L. Ricci, E. D. Rekow, V. P. Thompson, and J. R. Parsons, "Performance of degradable composite bone repair products made via three-dimensional fabrication techniques.," *J. Biomed. Mater. Res. A*, vol. 66, no. 2, pp. 283–91, Aug. 2003.
- [75] Y. Kuboki, Q. Jin, and H. Takita, "Geometry of carriers controlling phenotypic expression in BMP-induced osteogenesis and chondrogenesis.," *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 83-A Suppl, no. Pt 2, pp. S105–15, Jan. 2001.
- [76] H. E. Götz, M. Müller, A. Emmel, U. Holzwarth, R. G. Erben, and R. Stangl, "Effect of surface finish on the osseointegration of laser-treated titanium alloy implants.," *Biomaterials*, vol. 25, no. 18, pp. 4057–64, Aug. 2004.
- [77] Q. M. Jin, H. Takita, T. Kohgo, K. Atsumi, H. Itoh, and Y. Kuboki, "Effects of geometry of hydroxyapatite as a cell substratum in BMP-induced ectopic bone formation.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 52, no. 4, pp. 491–9, Dec. 2000.
- [78] D. Guede, P. González, C. Jr, T. Empresa, D. B. Tecnológica, S. L. Ourense, C. David,

G. Trabeculae, S. L. P. T. De Galicia, and E. T. I. Local, "Biomecánica y hueso (I): Conceptos básicos y ensayos mecánicos clásicos," *Rev. Osteoporos Metab Min.*, vol. 5, pp. 43–50, 2013.

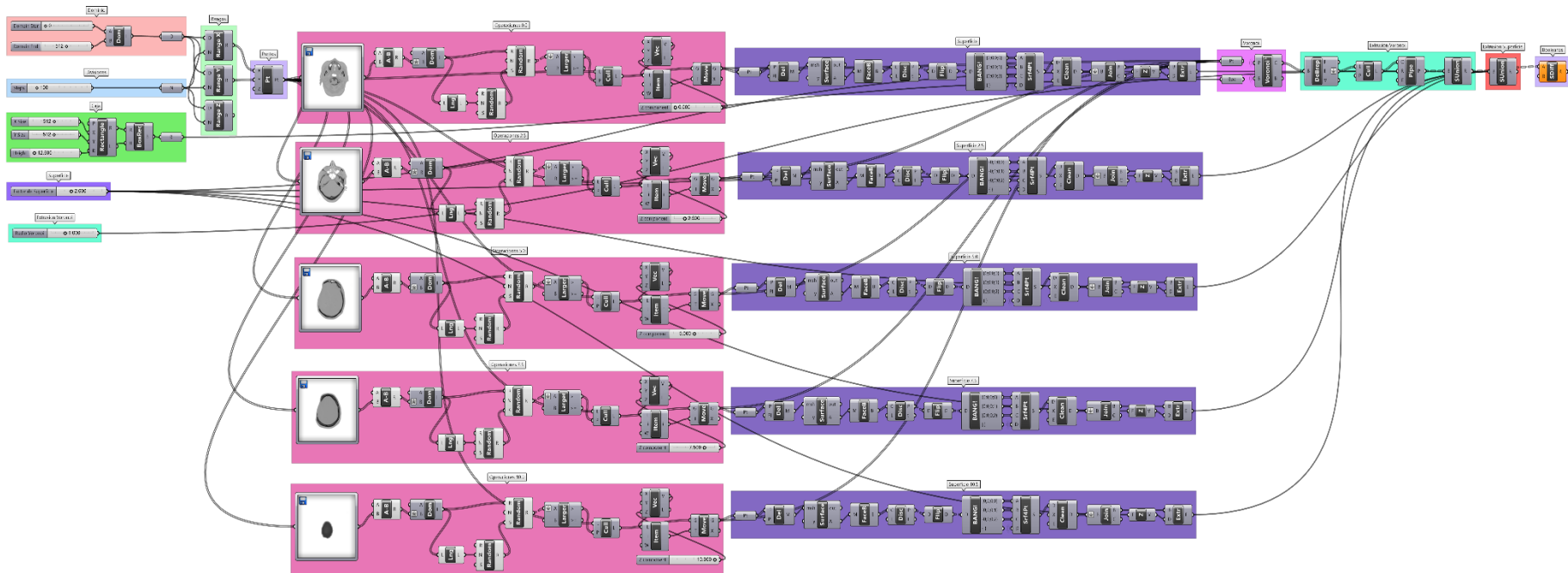
- [79] Y. Zhang and M. Zhang, "Three-dimensional macroporous calcium phosphate bioceramics with nested chitosan sponges for load-bearing bone implants.," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 61, no. 1, pp. 1–8, Jul. 2002.
- [80] "Tomografía computarizada (TC) y exploraciones para cáncer." [Online]. Available: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/hoja-informativa-tomografia-computarizada#q1>. [Accessed: 09-Oct-2015].
- [81] D. J. Brenner and E. J. Hall, "Computed tomography--an increasing source of radiation exposure.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 22, pp. 2277–84, Nov. 2007.
- [82] "Tomografía Axial Computarizada Pélvica O Abdominal Care Guide Information En Espanol." [Online]. Available: http://www.drugs.com/cg_esp/tomograf%C3%ADa-axial-computarizada-p%C3%A9lvica-o-abdominal.html. [Accessed: 19-Nov-2015].
- [83] "Tomografía axial computarizada ." [Online]. Available: https://es.wikipedia.org/wiki/Tomograf%C3%ADa_axial_computarizada. [Accessed: 09-Oct-2015].
- [84] *History of Radiography*. Iowa State University.
- [85] P. K. Spiegel, "The first clinical X-ray made in America--100 years.," *AJR. Am. J. Roentgenol.*, vol. 164, no. 1, pp. 241–3, Jan. 1995.
- [86] W. Hollingworth, C. J. Todd, and M. I. Bell, "The Diagnostic and Therapeutic Impact of MRI: an Observational Multi-centre Study," *Clin. Radiol.*, vol. 55, no. 11, pp. 825–831, Nov. 2000.
- [87] C. Pavlin and F. S. Foster, *Ultrasound Biomicroscopy of the Eye*. Springer, 1994.
- [88] V. L. Piloni and L. Spazzafumo, "Sonography of the female pelvic floor:clinical indications and techniques," *Pelvipерineology*, vol. 26, no. 2, pp. 59 – 65, 2007.

- [89] H. K. Huang, *PACS and Imaging Informatics*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- [90] I. N. Bankman, *Handbook of Medical Image Processing and Analysis*. 2008.
- [91] S. H. Abdul-Jauwad and M. I. AlJaroudi, "Developing a wireless DICOM for Osirix," in *Proceedings of 2012 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics*, 2012, pp. 89–92.
- [92] Y. Jiang, J. Zhao, P. Augat, X. Ouyang, Y. Lu, S. Majumdar, and H. K. Genant, "Trabecular bone mineral and calculated structure of human bone specimens scanned by peripheral quantitative computed tomography: relation to biomechanical properties.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 13, no. 11, pp. 1783–90, 1998.
- [93] Y. Takagi, Y. Fujii, A. Miyauchi, B. Goto, K. Takahashi, and T. Fujita, "Transmenopausal change of trabecular bone density and structural pattern assessed by peripheral quantitative computed tomography in Japanese women.," *J. Bone Miner. Res.*, vol. 10, no. 11, pp. 1830–4, Nov. 1995.
- [94] M. Gahegan and I. Lee, "Data structures and algorithms to support interactive spatial analysis using dynamic Voronoi diagrams," *Comput. Environ. Urban Syst.*, vol. 24, no. 6, pp. 509–537, Nov. 2000.
- [95] J. Chen, "A raster-based method for computing Voronoi diagrams of spatial objects using dynamic distance transformation," *Int. J. Geogr. Inf. Sci.*, vol. 13, no. 3, pp. 209–225, Apr. 1999.
- [96] D. T. Lee and R. L. Drysdale, III, "Generalization of Voronoi Diagrams in the Plane," *SIAM J. Comput.*, vol. 10, no. 1, pp. 73–87, Feb. 1981.
- [97] *Rhinoceros Resources*. Rhino3d.com.
- [98] *Rhinoceros index of import/export file types*. docs.mcneel.com.
- [99] "3D Voronoi subtraction with original MESH." [Online]. Available: <http://www.grasshopper3d.com/forum/topics/3d-voronoi-subtraction-with-original->

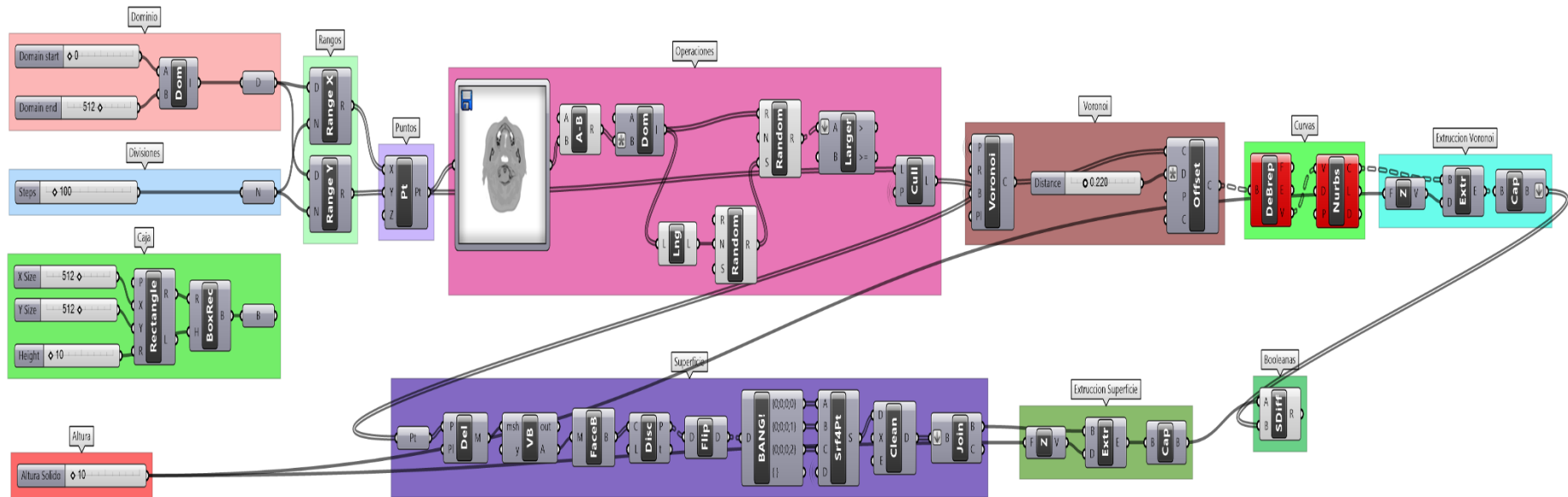
mesh?page=2&commentId=2985220%3AComment%3A1230111&x=1#2985220Comment1230111. [Accessed: 11-Nov-2015].

ANEXOS

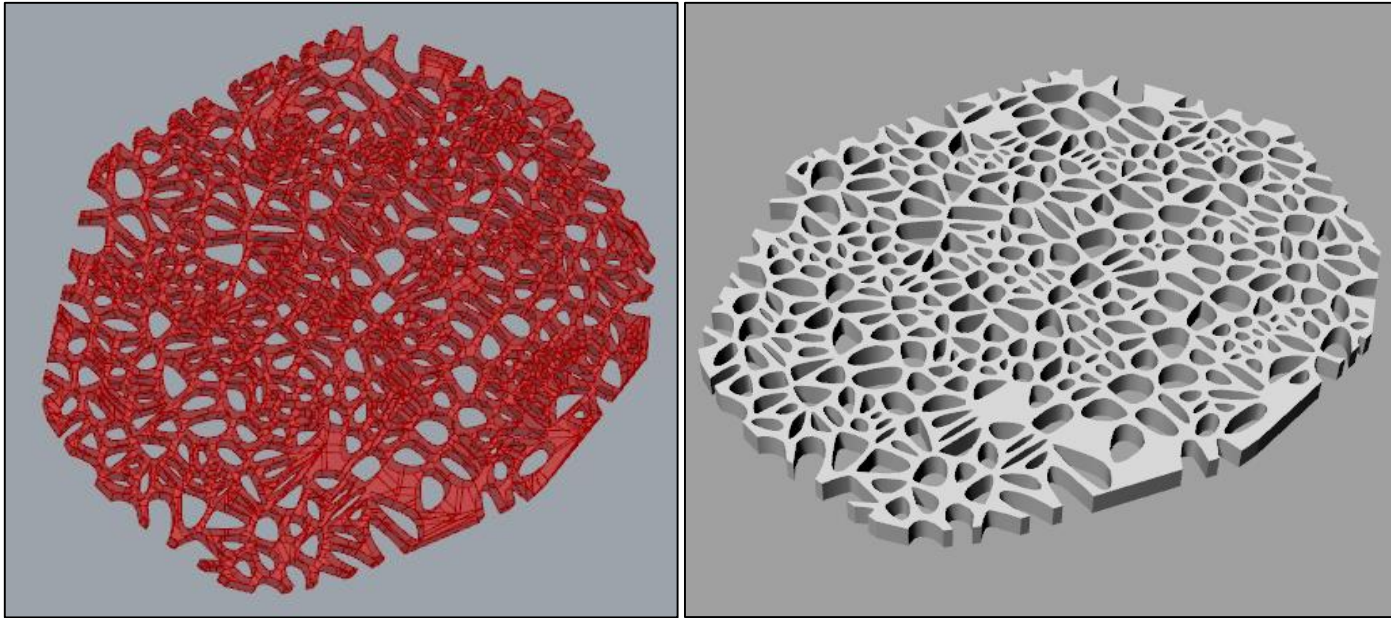
ANEXO A: Código Fuente Grasshopper para el desarrollo de *Scaffolds* en 3D.



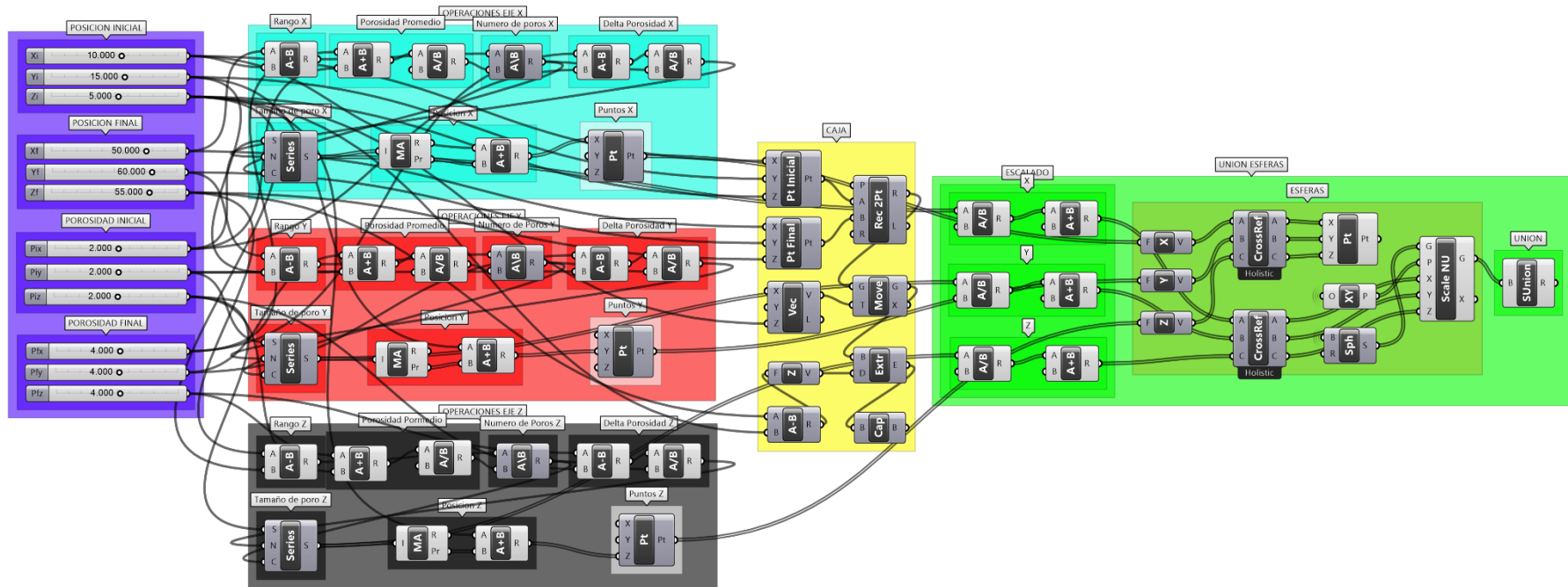
ANEXO B: Desarrollo de *Scaffolds* en 2D.



El desarrollo de un implante óseo en dos dimensiones sigue los lineamientos para el desarrollo de scaffolds en tres dimensiones pero tan solo considera el análisis mediante escala de grises de una imagen DICOM a y la generación de una única nube de puntos. Su implementación es más sencilla que su referente en tres dimensiones y se genera como base investigativa para alcanzar los objetivos planteados durante el presente trabajo.



ANEXO C: Desarrollo de Scaffold en 3D con variación de porosidad y tamaño de poro.



La definición planteada anteriormente presenta una solución y desarrollo de un scaffold para regeneración ósea donde puede cambiar el tamaño de poro y gradiente de porosidad en los tres ejes coordenados. Esto supone un avance fundamental en el desarrollo de estructuras que puedan ser diseñadas para soportar cargas puntuales de esfuerzos a tensión, compresión o cizallamiento.

El diseño de esta definición se planteó como ayuda a la investigación docente realizada por el Ingeniero Marco Antonio Velasco en su tesis de doctorado, pero para los propósitos del presente proyecto se extralimita de la problemática planteada. Por esto no es considerada en el desarrollo central del proyecto pero se considera una base fundamental para el desarrollo de una línea de investigación orientada a implantes óseos que suplan cualquier necesidad requerida.

