

SOBRE LA FRACTURA DEL TEJIDO ÓSEO

M Doblaré, J.M García-Aznar y M. J. Gómez-Benito

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza, Edificio Betancourt, María de Luna, 7, 50108 Zaragoza, España.

Resumen. En este trabajo se presentan dos modelos para la predicción de fracturas óseas debidas respectivamente a sobrecargas no fisiológicas y a cargas fisiológicas actuantes sobre un tejido degradado. En lo que se refiere al primero, se plantea un criterio de fractura desde un punto de vista de Mecánica de Medios Continuos, es decir, macroscópico, pero incluyendo la dependencia de las variables que controlan la microestructura tisular: porosidad y direccionalidad de las trabéculas (fábrica). Los resultados asociados, obtenidos mediante elementos finitos, se contrastan con otros experimentales en dos casos específicos de fracturas del fémur proximal. En la segunda parte se propone un nuevo modelo mecanobiológico de remodelación ósea capaz de simular la producción y reparación de daño en el interior del tejido óseo y con ello predecir la posible aparición de fracturas por tensión. Está basado directamente en la actividad de los paquetes celulares responsables de la remodelación y los resultados predichos muestran una concordancia cualitativa muy razonable con resultados experimentales y clínicos bien conocidos.

Abstract. In this work we present two models in order to predict bone fractures due to non-physiological and physiological loads that act on damaged tissue. In the first case, we propose a fracture criterion from a macroscopic point of view, but including the dependence on the main variables that define the tissue microstructure: porosity and trabeculae directionality (fabric tensor). The predicted results with Finite Element Analysis are successfully compared with experimental ones in two specific cases of femoral fractures. In the second case, we propose a new mechanobiological model of bone remodelling able to simulate the increase and repair of internal bone damage, and thus, predict the occurrence of stress fractures. This approach is based on the biological activity of bone cell packets and the predicted results show a reasonable qualitative correspondence with well-known experimental and clinical results.

1. INTRODUCCIÓN

El incremento de la esperanza de vida, junto a la especial incidencia de los accidentes, singularmente los de tráfico, ha implicado un importante aumento de fracturas óseas y, en concreto, de la extremidad proximal del fémur (fracturas de cadera), con gran repercusión socioeconómica: en torno a un 30% de todas las hospitalizaciones por fracturas se deben a esta lesión, suponiendo un 50% de las estancias [1]. En particular, en edades avanzadas, son tres los factores principales que las propician: la menor consistencia ósea (osteoporosis), la sobrecarga que supone el incremento de caídas y el cambio de la cinemática de la marcha [2]. Este tipo de fractura se produce habitualmente por dos mecanismos: caída y posterior fractura debido a la sobrecarga o bien contracción muscular. Los dos mecanismos de fractura espontánea más habituales son la contracción del iliopsoas y la contracción del glúteo medio [3].

Con el fin de una mejor prevención y tratamiento de estas fracturas, es imprescindible conocer los mecanismos que las rigen, las zonas más probables de aparición y las fuerzas que las pueden producir. Ello permitirá prevenir, lo que supondría un importante ahorro económico y social.

Por otra parte, el hueso, como el resto de tejidos vivos, es capaz a lo largo de toda su vida de adaptar su microestructura interna al particular estado mecánico y fisiológico en un proceso conocido como remodelación ósea. Mediante este proceso, el hueso es continuamente renovado y el microdaño producido por la actividad cotidiana es eliminado. Sin embargo, si la capacidad reparadora del tejido es más lenta que la producción de daño, éste puede ir acumulándose progresivamente llevando a aquél hasta fractura ante cargas inicialmente asumibles (fractura por tensión).

En la segunda parte de este trabajo se propone un nuevo modelo mecanobiológico de remodelación ósea capaz de simular la producción y reparación de daño y con ello predecir la posible aparición de fracturas por tensión. Está basado directamente en la actividad de los paquetes celulares responsables de la remodelación y los resultados predichos muestran una concordancia cualitativa más que razonable con resultados experimentales y clínicos bien conocidos.

2. UN NUEVO CRITERIO MACROSCÓPICO DE FRACTURA ÓSEA

En Mecánica de Medios Continuos, un criterio de fractura establece una relación entre una función del

estado de deformaciones del material (o equivalentemente del tensional) y una variable del material (usualmente la resistencia última) que, en general, depende de la microestructura. En cada punto es posible definir entonces una variable que cuantifica la proximidad a la situación de rotura. Esta variable se va a denominar *coeficiente de riesgo a fractura* (β).

$$\beta = \frac{\text{tensión equivalente (deformación)}}{\text{tensión última (microestructura)}} \quad (1)$$

Cuando el estado tensional completo es nulo, el riesgo de fractura es cero, mientras que cuando se alcanza la situación de rotura local β toma el valor unidad. El mapa de riesgo a fractura indica el valor de β para cada punto del material, de forma que se producirá fractura en aquellos puntos donde $\beta \geq 1$ (un coeficiente superior a la unidad representa un estado físicamente inadmisibles por lo que se concluirá que se produce la fractura), siendo, por tanto, inmediato establecer en este mapa las zonas más probables de fractura.

En los últimos años, se han utilizado un gran número de estos criterios con objeto de analizar especialmente fracturas del fémur proximal. La mayoría de estos análisis utilizaron criterios desarrollados para materiales isótropos, como el de von Mises [4, 5, 6], bien conocido en cuanto a su aplicación como criterio de plastificación de materiales dúctiles. Estudios experimentales han demostrado de forma irrefutable, sin embargo, el distinto comportamiento a tracción y a compresión del tejido óseo. Por ello, otros autores utilizan criterios todavía isótropos pero modificados para incluir este hecho; así, se han usado el criterio de von Mises modificado, Hoffman, Hoffman modificado, Rankine modificado, Saint Venant modificado, Mohr-Coulomb modificado, Hill o Tsai-Wu [4, 5, 7].

Un criterio más general fue introducido por Cowin [8]. Este autor propone un criterio de fractura para materiales porosos y/o compuestos, que depende del estado tensional, de la porosidad n y del "Fabric Tensor" \mathbf{H} (tensor de segundo orden introducido por Cowin que mide la direccionalidad de la masa ósea, siendo, por tanto, una medida de la anisotropía). Cowin establece una función cuadrática que considera un buen compromiso entre fiabilidad y costo computacional, de forma que expresa el criterio como

$$G_{ij}\sigma_{ij} + F_{ijkl}\sigma_{ij}\sigma_{kl} = 1 \quad (2)$$

donde σ_{ij} son las componentes de la tensión y G_{ij} , F_{ijkl} funciones de \mathbf{H} , n .

Si se trabaja en el espacio de tensiones principales y se considera el criterio simétrico tal y como indica

Cowin, el criterio depende de tres constantes G_{ii} y seis F_{iikk} , es decir, un total de nueve constantes del material, reescribiéndose como

$$\begin{aligned} &G_{11}\sigma_{11} + G_{22}\sigma_{22} + G_{33}\sigma_{33} + F_{1111}\sigma_{11}^2 + \\ &F_{2222}\sigma_{22}^2 + F_{3333}\sigma_{33}^2 + 2F_{1122}\sigma_{11}\sigma_{22} + \\ &2F_{1133}\sigma_{11}\sigma_{33} + 2F_{2233}\sigma_{22}\sigma_{33} = 1 \end{aligned} \quad (3)$$

Para determinar las constantes se precisa conocer la resistencia última del material en cada una de las direcciones principales y sentidos. Así:

$$\begin{aligned} G_{ii} &= \frac{1}{\sigma_i^+} - \frac{1}{\sigma_i^-} & F_{iiii} &= \frac{1}{\sigma_i^+ \cdot \sigma_i^-} \\ F_{ijij} &= \frac{1}{2} \left(\frac{1}{\sigma_i^+ \cdot \sigma_i^-} + \frac{1}{\sigma_j^+ \cdot \sigma_j^-} - \frac{1}{2 \cdot \sigma_{ij}^2} \right) - f(\mathbf{H}) \end{aligned} \quad (4)$$

con σ_i^+ , σ_i^- , σ_{ij} las resistencias últimas a tracción, compresión y tensión biaxial en cada dirección y $f(\mathbf{A})$ una función del "fabric tensor".

El criterio de Cowin no ha sido aplicado al tejido óseo en simulaciones computacionales, debido al gran inconveniente de que es necesario determinar nueve constantes para cada punto del material. Sin embargo, aparece en los trabajos de distintos autores que estudian la fractura del tejido óseo [9, 10] como base teórica de los criterios por ellos propuestos. En este trabajo, se plantea la obtención de dichas constantes a partir de la idea de dependencia direccional propuesta por Pietruszczak [9], pero siguiendo las indicaciones de Cowin.

Introducimos en este punto una nueva variable [9], la porosidad direccional como:

$$\bar{n}(v_i) \approx n \mathbf{H}_{ij}^{-1} v_i v_j \quad (5)$$

con v_i las componentes del vector unitario en la dirección en que queremos evaluar la porosidad; H_{ij} las componentes del "Fabric Tensor" normalizado respecto a su tercer invariante y $\bar{n}(v_i)$ la porosidad en la dirección v_i .

La resistencia a compresión en una determinada dirección se establece en función de la porosidad direccional como:

$$\sigma_{ii}^-(v_i) = f_{co} \left(\frac{\rho}{\rho_0} \right)^\gamma = f_{co} \left(\frac{1 - \bar{n}(v_i)}{1 - n_0} \right)^\gamma \quad (6)$$

con ρ la densidad dependiente de la dirección, ρ_0 , f_{co} , n_0 son propiedades referencia y γ una constante que se encuentra en el intervalo [1,2]. En cada punto, la resistencia última es, por tanto, función de la

densidad y la orientación de las trabéculas. Sin embargo, no tiene en cuenta el sentido de la carga. La resistencia a tracción en una dirección dada se establece entonces como:

$$\sigma_{ii}^+ = \alpha \cdot \sigma_{ii}^- \quad (7)$$

con α (≈ 0.2) un parámetro experimental a definir. La función $f(\mathbf{H})$ del “fabric tensor” de Cowin la consideraremos igual a cero, al no disponer de datos para su determinación. Finalmente, definimos entonces el coeficiente de riesgo de fractura como:

$$\beta = (G_{11}\sigma_{11} + G_{22}\sigma_{22} + G_{33}\sigma_{33} + F_{1111}\sigma_{11}^2 + F_{2222}\sigma_{22}^2 + F_{3333}\sigma_{33}^2 + 2F_{1122}\sigma_{11}\sigma_{22} + 2F_{1133}\sigma_{11}\sigma_{33} + 2F_{2233}\sigma_{22}\sigma_{33})^{1/2} \quad (8)$$

Con el fin de validar el criterio propuesto y compararlo con trabajos anteriores, se ha simulado mediante elementos finitos (programa ABAQUS v. 6.3) un experimento de fractura llevado a cabo por Yang y colaboradores [11]. En tal ensayo se reprodujeron en laboratorio algunas de las fracturas de la extremidad proximal del fémur que se producen previas a una caída. El experimento se realizó con siete pares de fémures, de donantes de entre 59 y 90 años, con pesos entre 669 ± 175 N. De cada pareja, un fémur se cargó en el trocánter mayor y el otro en el menor. Los fémures cargados en el trocánter menor intentan reproducir la contracción del iliopsoas y aquellos cargados en el mayor la contracción del glúteo medio.

Para la simulación, se diseñó un banco de pruebas a fin de reproducir las restricciones fisiológicas del fémur proximal, que son las siguientes: (1) La cabeza del fémur rota libremente en la cavidad acetabular. (2) El fémur se posiciona de tal modo que la línea de acción de la fuerza forma un ángulo de 45° con la diáfisis y es perpendicular al cuello, con objeto de simular la contracción del iliopsoas o del glúteo medio. Un fémur de cada pareja se posicionó con la cara anterior hacia arriba cargando en el trocánter menor y el otro fémur de la pareja con la cara posterior hacia arriba para cargarlo en el trocánter mayor. Todos los fémures cargados en el trocánter menor sufrieron fractura cervical y aquellos cargados en el trocánter mayor fracturas subtrocanteréas, en cuatro casos, e intertrocanterea, en tres casos. Las cargas últimas a las que se pudo someter a los fémures fueron: $F_{ult.} \approx 3040 \pm 720$ N.

Este experimento ha sido simulado mediante elementos finitos y se aplicó el criterio anteriormente descrito. La cavidad acetabular (el elemento rígido en contacto con la cabeza del fémur en los experimentos) se modela mediante una caja de 311 elementos y 447 nodos, hecha del mismo material que el experimento original, acero. Se tomaron

tomografías de un fémur de una donante de 76 años por medio de cortes por tomografía computerizada (CT). La distancia entre cortes es de entre dos y cuatro milímetros en la epífisis, y de cinco a nueve milímetros en la diáfisis. A partir de estos cortes se construyó la geometría y la malla de elementos finitos asociada por medio del paquete CAD de I-DEAS (SDRC, Milford, Ohio). La malla final del fémur está compuesta por 10036 elementos y 10644 nodos.

La simulación se realiza partiendo de las densidades y distribución del “fabric tensor” del fémur, generadas mediante un modelo de remodelación ósea anisótropa [12], después de un ciclo de 100 días caminando. La distribución de densidades se muestra en la (Fig. 1).

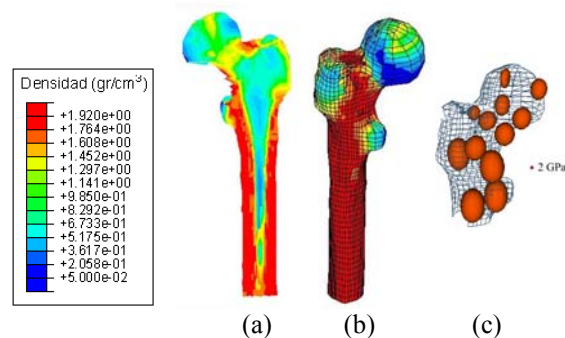


Fig. 1 Distribución de densidad aparente (gr/cc.) en el fémur proximal: (a) corte frontal; (b) vista posterior; (c) representación tridimensional de las superficies de tensión

Procedemos en primer lugar a analizar el caso en el que la carga es aplicada en el trocánter menor, fractura producida por la contracción del iliopsoas. La magnitud de la carga aplicada es igual a la media de las cargas medias de fractura resultantes del experimento de Yang, es decir, 3040N, unas cuatro veces el peso corporal (750N). Con el criterio propuesto se observa (Fig. 2) una concentración del coeficiente de riesgo de fractura en la zona del cuello por lo que la conclusión es que presumiblemente se producirá una fractura cervical tal y como obtuvo Yang en los siete fémures ensayados con este caso de carga.

Cuando la carga es aplicada en el trocánter mayor, simulamos la fractura producida por la contracción del glúteo medio, se obtiene entonces una distribución de coeficiente de riesgo muy similar a la esperada, con una concentración en la zona intertrocanterea (Fig. 3.a) esperando por tanto una fractura en esta zona igual a la que obtenía Yang en parte de sus simulaciones al cargar en el trocánter mayor (Fig. 3.b). Sin embargo, tenemos también una ligera concentración en la zona subtrocanterea aunque en esta zona el coeficiente de riesgo de fractura alcanza valores menores.

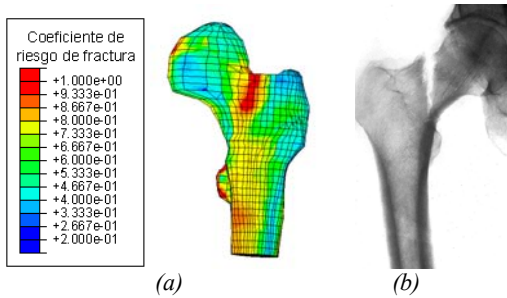


Fig. 2 (a) Factor de riesgo de fractura para el criterio de Cowin modificado.; (b) Radiografía de fractura cervical

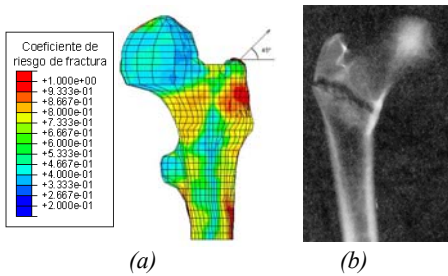


Fig. 3 (a) Factor de riesgo de fractura para el criterio de Cowin modificado; (b) Radiografía de fractura intertrocanterea [11]

3. MODELO DE DAÑO Y REMODELACIÓN ÓSEA

Se presenta en esta segunda parte del artículo un modelo para la simulación del proceso de remodelación ósea y acumulación de microdaño, que permite la predicción de la posible aparición de fracturas por tensión (stress fractures). Aunque está basado en modelos previos de la literatura [13, 14, 15, 16], extendiendo las posibilidades de éstos mediante el acoplamiento de aspectos biológicos y mecánicos acoplados que no se contemplan con tanta claridad en los anteriores. Por ejemplo, existen modelos que consideran el microdaño como estímulo activador de la remodelación, pero no tienen en cuenta la biología del proceso de remodelación y los procesos celulares implicados [13, 15]. Otros [14, 16] consideran asimismo el microdaño y el desuso como efectos activadores pero no cuantifican la modificación de propiedades mecánicas que tal microdaño produce.

El proceso de remodelación ósea se produce por paquetes de células, que Frost denominó “unidades básicas multicelulares” (BMUs). Estos paquetes trabajan en las superficies del periosteo, del endosteo y en las superficies trabeculares y del hueso cortical, sustituyendo hueso viejo por nuevo, siguiendo un patrón conocido como proceso A-R-F: Activación-Reabsorción-Formación [17].

El modelo propuesto [18] predice los cambios de fracción volumétrica ósea como respuesta a estímulos mecánicos y tiene en cuenta también la evolución del daño y de la mineralización ósea. Como estímulo mecánico utiliza una deformación equivalente ξ que

tiene en cuenta la historia de carga diaria a través de la siguiente expresión:

$$\xi = \left(\sum_i N_i \left(\frac{2U}{E} \right)^{m/2} \right)^{1/m} \quad (10)$$

donde i denota los diferentes casos de carga, N_i es el número de ciclos de cada caso de carga, U es la densidad de energía de deformación y E es el módulo elástico del tejido óseo. Se supone que este estímulo controla la velocidad de nacimiento de las BMUs y la acumulación de microdaño. La desviación del valor del estímulo de un estado de equilibrio fisiológico ξ^* determina las distintas actividades celulares. El valor del estímulo de referencia ξ^* es también dependiente del estímulo aplicado en el sentido de acomodarse al valor promedio de éste a largo plazo.

El cambio de fracción volumétrica ósea debido a la reabsorción y formación de tejido se determina mediante la integración a lo largo del tiempo de la velocidad de nacimiento de BMUs, teniendo en cuenta la vida de éstas y el valor del estímulo. El tensor elástico C se determina finalmente a partir de la fracción volumétrica ósea, el grado de mineralización y el estado de daño interno.

Este modelo se ha probado para un caso monodimensional puro. En este problema simple se analizaron los efectos de diferentes valores de los parámetros del modelo. Todos los cálculos se realizaron para un periodo equivalente a 3000 días. El estado inicial se supone en equilibrio, es decir, con una velocidad de nacimiento constante y un estímulo previo igual a $\xi = \xi^* = 0.0025$ para todo el periodo $t < 0$.

En la figura 4 se muestra la evolución de la fracción volumétrica ósea para diferentes densidades iniciales (1.98, 1.0 y 0.3 g/m³) y diferentes situaciones: equilibrio, sobrecarga y desuso. En el caso de hueso cortical (densidad inicial de 1.98 g/cm³) el modelo responde con un pequeño incremento de hueso, mientras que en el caso de sobrecarga se produce un pequeño decremento debido a la acumulación de microdaño, siendo este decremento bastante mayor en el caso de desuso. Para hueso trabecular (densidad inicial de 1.0 a 0.3 g/cm³) se produce un pequeño incremento/reducción de hueso en los casos de sobrecarga o desuso respectivamente. En todas las condiciones analizadas la situación final de equilibrio es absolutamente estable.

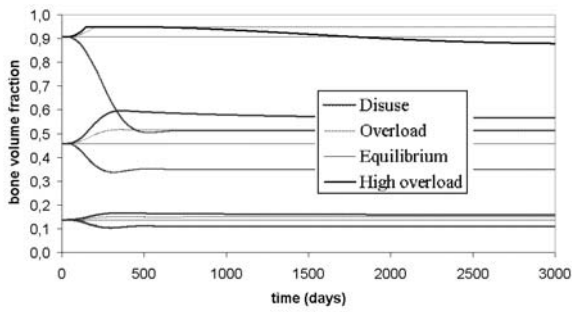


Figura 4. Evolución de la fracción volumétrica ósea en

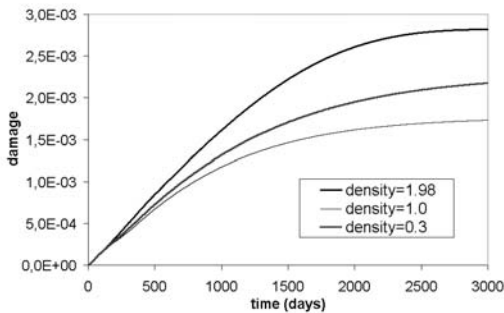


Figura 5. Evolución del microdaño distintas condiciones de carga y valores iniciales de densidad.

La acumulación de microdaño viene inducida por sobrecargas que dan lugar a reabsorción. En la figura 5 se observa cómo la acumulación de microdaño es claramente no lineal en función del número de ciclos, debido a la reparación continua que implica la reabsorción.

Se ha simulado también un ejemplo de remodelación 2D del fémur humano utilizando valores de cargas y geometría establecidas por otros autores [19, 20, 21]. La aplicación del modelo propuesto permite obtener resultados convergentes siempre que se parta de una distribución inicial acorde con la fisiología natural. Es por ello que se aplicó inicialmente otro modelo de remodelación fenomenológico [21] con objeto de obtener unas condiciones iniciales de densidad razonables. En la figura 6 se muestra la distribución de densidad ósea después de 1000 días para el fémur sano.

A continuación, se realizó virtualmente una resección total de la cabeza del fémur, se implantó una prótesis Exeter y se analizaron tres situaciones diferentes con valores distintos de la velocidad de nacimiento de BMUs de $f_{bio} = 0.01, 0.02, \text{ y } 0.05$. En todos los casos se observó una clara pérdida de masa ósea en el zona proximal del cortex, siendo ésta mayor para un mayor valor de f_{bio} como era previsible. Además, la cantidad de hueso reabsorbida va decreciendo de la zona proximal a la distal. La cantidad y localización de la reabsorción ósea están en muy buena correspondencia con los resultados clínicos observados [22, 23].

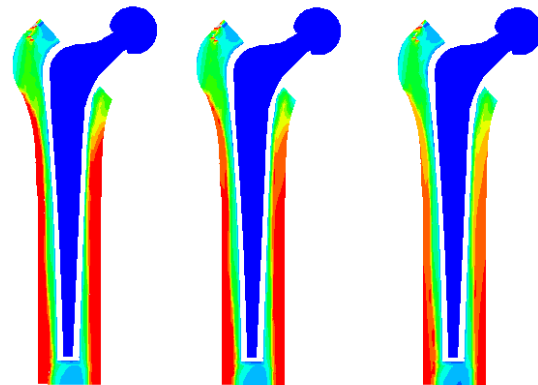
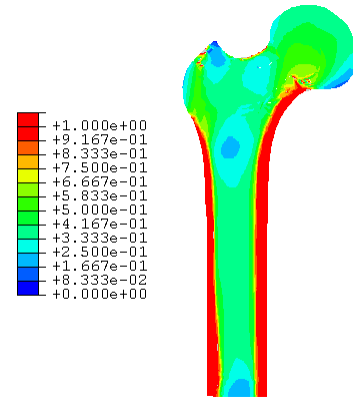


Figura 6. Distribución de densidades tras implantación de una prótesis Exeter para distintos valores de la velocidad de nacimiento de las BMUs

4. CONCLUSIONES

Las singularidades del tejido óseo (anisotropía, heterogeneidad y remodelación) hacen que no sea fácil analizar la fractura del mismo. Todos los criterios propuestos, así como el introducido en este trabajo, suponen una simplificación del comportamiento óseo.

Por ejemplo, en el modelo propuesto de fractura macroscópica por impacto, no se ha considerado el microdaño acumulado [15] en el tejido óseo como consecuencia de la historia de cargas a la que éste se encuentra sometido. Sin embargo, introduce ciertas novedades respecto a otros criterios propuestos en bibliografía. Así, tiene en cuenta el proceso de remodelación ósea y la anisotropía del mismo.

A pesar de las limitaciones indicadas, este criterio es capaz de predecir las zonas en las que probablemente se producirá la fractura tanto en el caso de la contracción del iliopsoas como del glúteo medio. Se debe tener en cuenta en este sentido, que los fémures ensayados por Yang no se corresponden con el simulado en nuestro análisis, ya que pertenecen a individuos distintos y por tanto la distribución de densidades no coincidirá. Sin embargo, obtenemos resultados cualitativamente buenos, al corresponder

las fracturas de nuestra simulación con las experimentales de Yang.

Con respecto al segundo apartado, hemos investigado la dinámica de un nuevo modelo de daño-reparación ósea, que combina aspectos mecánicos y biológicos, y es capaz de predecir la adaptación del tejido óseo y la aparición de fracturas por acumulación de microdaño. La principal hipótesis es que la respuesta ósea es activada por el desuso y tiene el objeto adicional de eliminar el microdaño

Los resultados obtenidos permiten predecir efectos bien conocidos como el incremento de masa ósea bajo altas cargas, la pérdida de masa ósea para bajas y asimismo para cargas muy altas con objeto de reducir el microdaño. También permite predecir la posible aparición de fracturas por tensión cuando la velocidad de producción de microdaño es superior a la de eliminación del mismo por remodelación y, finalmente, la influencia del grado de mineralización. De hecho, el hueso está siempre en continua remodelación, incluso en equilibrio, por lo que no se produce hipermineralización.

Un aspecto esencial a considerar es la validación de los modelos. En muchos casos una validación directa no es posible. Ello implica que, en muchas ocasiones, esta validación ha de ser indirecta a través de comparaciones entre las predicciones y resultados constatables. Más aún, en el estado actual del conocimiento, los modelos desarrollados han de incorporar forzosamente un número importante de simplificaciones, especialmente en lo que se refiere a condiciones de contorno, cargas y parámetros del material. Obviamente, un mejor conocimiento de las leyes de comportamiento de materiales biológicos, incluyendo su aspecto evolutivo, así como el uso de formulaciones probabilistas para las cargas y parámetros de material, así como el análisis de las múltiples diferencias antropométricas, metabólicas y fisiológicas, entre pacientes e incluso especies animales serán elementos esenciales en el futuro del modelado en Ingeniería Biomédica.

A pesar de todo ello, es probable que en un futuro próximo, el desarrollo de modelos más precisos, realistas y complejos permitirá reducir de forma drástica la experimentación animal y los ensayos clínicos, así como un diseño más adecuado de implantes y una planificación quirúrgica mucho más adaptada al paciente específico lo que, sin duda, implicará importantes ahorros económicos y sociales.

REFERENCIAS

- [1] L. J. Melton III. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993, 14, 1-8.
- [2] R. Marks, J. P. Allegrante, C. R. MacKenzie, M. L. Lane. Hip fractures among the elderly: causes,

consequences and control. *Ageing Res. Rev.* 2003, 2, 57-93.

- [3] L. D. Smith, Hip Fractures. The Role of Muscle Contraction on Intrinsic Force in the Causation of Fractures of Femoral Neck. *J. Bone Joint Surg.*, 1953, 35A, 367-383.
- [4] J. C. Lotz, E. J. Cheal, W. C. Hayes. Fracture Prediction for the Proximal Femur Using Finite Element Models: Part I- Linear Analysis. *J. Biomech. Engin.*, 1991, 113, 361-365
- [5] J. M. Keyak, S. A. Rossi. Prediction of Femoral Fracture Load using Finite Element Models: an examination of stress- and strain- based failure theories. *Journal of Biomechanics*, 1998, 31, 125-133.
- [6] C. M. Ford, T. M. Keaveny, W. C. Hayes, The effect of impact direction on the structural capacity of the proximal femur during falls. *J. Bone Miner. Res.*, 1996, 11, 377-383.
- [7] C. M. Fenech, T. M. Keaveny, A cellular solid criterion for predicting the axial-shear failure properties of bovine trabecular bone. *J. Biomech. Eng.*, 1999, 121, 414-422.
- [8] S.C. Cowin. Fabric Dependence of an isotropic strength criterion. *Mechanics of Materials*, 1986, 5, 251-260.
- [9] S. Pietrusczak, D. Inglis, G.N. Pande, "A fabric-dependent fracture criterion for bone", *Journal of Biomechanics*, 1999, 32, 1071-1079.
- [10] E. J. Cheal, J. A. Hipp, W. C. Hayes, Evaluation of finite element analysis for prediction of strength reduction due to metastatic lesions in femoral neck. *J. Biomech.*, 1993, 26(3), 251-264.
- [11] K.H. Yang, K.L. Shen, C.K. Demetropoulos, A.I. King, The Relationship Between Loading Conditions and Fracture Patterns of the Proximal Femur, *Journal of Biomechanical Engineering*, 1996, 118, 575-578.
- [12] M. Doblaré, J. M. García. Application of an anisotropic bone-remodelling model based on a damage-repair theory to the analysis of the proximal femur before and after total hip replacement, *Journal of Biomechanics*, 2001, 34, 1157-1170.
- [13] P.J. Prendergast, D. Taylor. Prediction of bone adaptation using damage accumulation. *J Biomech*, 1994, 27, 1067-1076.
- [14] C.J. Hernandez, G.S. Beaupré, D.R. Carter. A model of mechanobiologic and metabolic influences on bone adaptation, *J Rehabil Res Dev* 2000, 37(2), 235-244.
- [15] S. Ramtani, M. Zidi. A theoretical model of the effect of continuum damage on a bone adaptation model. *J Biomech*, 2001, 34(4), 471-9.

- [16] S.J. Hazelwood, R.B. Martin, M.M. Rashid, J.J. Rodrigo. A mechanistic model for internal bone remodeling exhibits different dynamic responses in disuse and overload, *J Biomech*, 2001, 34, 299-308.
- [17] H.M. Frost. Dynamics of bone remodelling, In: *Bone biodynamics*, Boston. Little, Brown Co. 1964, 315-333.
- [18] J.M. García-Aznar, T. Rueberg, M. Doblaré. A bone remodelling model coupling microdamage growth and repair by 3D-BMU activity. *Biomechan Model Mechanobiolol* (in press).
- [19] D. R. Carter, D.P. Fyhrie, R. T. Whalen. Trabecular bone density and loading history: regulation of tissue biology by mechanical energy, *J Biomech*, 1987, 20, 785-795.
- [20] G.S. Beaupré, T.E. Orr, D. R. Carter. An approach for time-dependent bone modeling and remodeling-theoretical development. *J Orthop Res*, 1990, 8(5), 651-661.
- [21] C.R. Jacobs, J.C. Simo, G.S. Beaupré and D.R. Carter, Adaptive bone remodeling incorporating simultaneous density and anisotropy considerations. *J Biomech*, 1997, 30(6), 603-13.
- [22] W.J. Maloney, T. Schmalzried, W. H. Harris. Analysis of Long-Term Cemented Total Hip Arthroplasty Retrievals. *Clin Orthop*, 2002, 405, 70-78.
- [23] P.K. Venesmaa, H.P. Kroger, J.S. Jurvelin, H.J. Miettinen, O.T. Suomalainen, E.M. Alhava. Periprosthetic bone loss after cemented total hip arthroplasty: a prospective 5-year dual energy radiographic absorptiometry study of 15 patients. *Acta Orthop Scand*, 2003, 74(1), 31-6.
- [24] P. Zioupos, A. Casinos. Cumulative damage and the response of human bone in two-step loading fatigue. *Journal of Biomechanics*, 1998, 31, 825-83.