

Investigación computacional 2D del flujo y el daño sanguíneo en una bomba pulsátil implantable

Frías, Exequiel R.; Berli, Marcelo E. y Di Paolo, José

AUTORES: Grupo Biomecánica Computacional, Facultad de ingeniería – UNER, Ruta 11, km 10, (3100) Oro Verde, Entre Ríos, Argentina http://ingenieria.uner.edu.ar/grupos/biomecanica_computacional/.

CONTACTO: jdipaolo@bioingenieria.edu.ar

Resumen

Los dispositivos de asistencia ventricular (DAV) constituyen una solución tecnológica para las personas que padecen insuficiencia cardíaca y que esperan un trasplante; concretamente son bombas sanguíneas que funcionan en paralelo al corazón.

En este trabajo se analiza un nuevo concepto de un dispositivo implantable de impulsión sanguínea pulsátil, constituido por una bomba volumétrica de doble efecto que posee un pistón movido sin contacto y cuatro válvulas activas. El análisis se realiza mediante la simulación del flujo sanguíneo en el interior del dispositivo y la predicción del daño sobre las plaquetas. Este último como un parámetro caracterizador de la compatibilidad de la bomba con la vida humana.

Los resultados muestran que el DAV podría impulsar el complemento necesario de sangre para una persona con un corazón insuficiente, con un tamaño que lo haría implantable. Por otra parte, los valores predichos del daño acumulado están al nivel de otros dispositivos cardíacos, particularmente otros DAV. El modelado de las válvulas activas, si bien influye en variables como el caudal y la presión en las cámaras debido a que producen picos máximos y mínimos de corta duración, abre posibilidades de investigación para optimizar sus formas y sus parámetros de funcionamiento.

Palabras clave: Bomba de asistencia ventricular, flujo sanguíneo, daño sanguíneo, biomecánica computacional, método de elementos finitos

2D computational research of blood flow and blood damage into an implantable pulsatile pump

Abstract

Ventricular assist devices (VAD) are a technological solution for people who suffer from cardiac insufficiency and await a transplant. These devices are blood pumps that operate connected in parallel way with the heart.

In this paper, a new design of an implantable pulsatile blood pump is analyzed, it is a double effect volumetric pump, which has a piston driven without contact and four active valves. The analysis is done by means of blood flow simulation into the pump and the prediction of platelets damage. The last is a measure of the pump compatibility with human life.

The results show that the VAD could impulse the complementary blood flow rate for a person with an insufficient heart, with small size to be implanted. In the other hand, the predicted platelet damage is in the same levels of actually cardiac devices, particularly other VAD. Even if the model of active valves has influence on flow rate and pressure, the minimum and maximum huge peaks predicted, are so

short. The design of valves opens new research branches for the optimization of shape and its operative parameters.

Keywords: Ventricular assist pump, blood flow, blood damage, computational biomechanics, finite elements methods

Introducción

Problema motivador

En una persona que padece insuficiencia cardiaca el corazón no puede bombear el caudal de sangre con la presión y frecuencia necesarias para sostener la vida. Al avanzar esta condición, quien padece la enfermedad se transforma en un candidato a un trasplante, lo cual es la mejor solución al problema pero no siempre posible: debido a la falta de donantes y a que muchas personas no pueden integrar la lista de espera por padecer otras patologías o ser de edad avanzada. Por este motivo, se han desarrollado diversas técnicas de asistencia mecánica circulatoria que permiten mantener el flujo sanguíneo dentro de parámetros “basales” (un caudal de 5 l/min a una presión de 100 mmHg).

Una de las alternativas actuales para sostener la vida de pacientes con insuficiencia cardíaca es la utilización de dispositivos de asistencia ventricular (DAV), constituidos por bombas de impulsión sanguínea que trabajan en paralelo al corazón, de forma intracorpórea o extracorpórea. Uno de los puntos críticos del diseño de estos dispositivos es que deben provocar el menor daño sanguíneo posible dentro de valores tolerables por el organismo. Por otro lado, los dispositivos implantables intracorpóreos son de mayor relevancia ya que ofrecen mayor calidad de vida y posibilitan retomar algunas actividades diarias a los pacientes que reciben este tratamiento.

Existen diversas bombas que son productos de empresas pioneras en la investigación y desarrollo de los DAV que se comercializan a nivel mundial: Jarvik, Heartmate y Micromed DeBakey entre otras. Sin embargo, sus costos para los sistemas de salud son muy altos, por lo que en nuestro país se llevó a cabo un proyecto de desarrollo en conjunto entre Industrias Metalúrgicas Pescarmona (IMPSA) y la Universidad Favaloro (Proyecto FONTAR PMT-PIT 1/060: Desarrollo tecnológico de bomba de sangre ventricular implantable de largo plazo) con el objetivo de lograr una bomba de asistencia ventricular intracorpórea de flujo continuo. Dicho proyecto se extendió en el tiempo entre los años 2000 y 2004, lamentablemente el costo de una elevada hemólisis hizo finalizar el proyecto sin éxito pero con experiencia y equipamiento ganados para futuros intentos. En 2008 la FI-UNER recibió gran parte del equipamiento remanente de dicho proyecto y, desde entonces, el Grupo Biomecánica Computacional (GBC) ha comenzado a desarrollar un proyecto sobre un concepto de bomba sanguínea intracorpórea pulsátil (Di Paolo, 2010; Frías, 2012; Di Paolo, 2014; Frías, 2014).

Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es un cuadro que afecta al corazón al punto tal que éste no puede cumplir adecuadamente su función; actualmente es una de las mayores pandemias en el mundo, fundamentalmente en el mundo occidental.

Para definir los diferentes tipos de IC es posible remitirse al Consenso de Insuficiencia Cardíaca aguda y avanzada publicado por la Sociedad Argentina de Cardiología en el año 2010 (Barisani, 2010), en el cuál se distinguen dos tipos principales: la *IC aguda* y la *IC avanzada*, entre otras.

La *IC aguda* se define como el cambio abrupto de los síntomas que generan la necesidad de tratamiento urgente; generalmente el cuadro presenta una reducción de la perfusión de los órganos (se

reduce el volumen de sangre que llega a los órganos vitales). La misma puede aparecer sin necesidad de una cardiopatía previa (*IC de novo*) o por empeoramiento de una condición crónica (*IC crónica*). Asimismo, puede desencadenarse por diferentes patologías: cardiovasculares (síndrome coronario agudo, hipertensión arterial, enfermedad valvular, arritmias, o tromboembolia pulmonar) o no cardíacas (diabetes, anemia o insuficiencia renal) (Barisani, 2010). En la mayoría de los casos, la IC que continúa su desarrollo llegará al estadio de IC avanzada.

Se define como *IC avanzada* al cuadro clínico refractario al tratamiento médico con un deterioro grave de la función ventricular y perfusión sanguínea de niveles bajos que hacen necesario la asistencia circulatoria mecánica (ACM), el trasplante cardíaco u otras opciones quirúrgicas en forma urgente.

Las opciones terapéuticas que se enumeran a continuación para un cuadro de IC avanzada no son exclusivas de la misma y pueden ser adoptadas también para el tratamiento de la IC aguda. Éstas incluyen el tratamiento farmacológico, procedimientos de asistencia mecánica circulatoria, el trasplante cardíaco u otros procedimientos quirúrgicos y el tratamiento con dispositivos electrofisiológicos como la terapia de resincronización cardíaca y cardiodesfibriladores implantables.

Asistencia Circulatoria Mecánica y Trasplante Cardíaco

La ACM es uno de los posibles tratamientos para los pacientes con IC, que ha sido aceptada como opción terapéutica debido a que cada vez más personas se ven afectadas por esta enfermedad y es reducido el número de donantes por habitantes para un posible trasplante cardíaco (TxC). Esta última alternativa, es la opción más aceptada por la comunidad médica según Mugianesi (2007).

El número de TxC ha ido en aumento desde 1982 y en la última década se ha estabilizado en una meseta. En los últimos años se realizaron algo más de 3500 trasplantes cardíacos por año alrededor del mundo; pero la mayor cantidad se realizan en los países “desarrollados” de occidente donde son mayores las cifras de afectados por IC y donde existe acceso a este tipo de tratamiento.

Solo en EEUU se han realizado más de 2000 trasplantes cardíacos por año entre los años 2000 y 2010. En Argentina entre enero del año 2010 y diciembre del año 2011 se realizaron 164 trasplantes cardíacos, sobre un total de 294 personas en lista de espera -69 mujeres y 225 hombres-, cifras oficiales del Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI en 2012). Estos datos muestran que un grupo importante de pacientes debe someterse a otros tratamientos mientras espera un donante.

Los pacientes en espera del TxC en algún momento pueden recibir ACM para lo cual existen diversas alternativas:

- un balón intraaórtico de contrapulsación (BIAC), como soporte de la circulación sistémica;
- un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI) extracorpóreo o intracorpóreo;
- un corazón artificial total (CAT).

Tanto el BIAC como el CAT son dispositivos que escapan al alcance de este trabajo, por lo cual se concentrará la atención en la descripción de los DAVI o simplemente DAV.

Dispositivos de asistencia ventricular

Los DAV son bombas que se colocan en paralelo a la circulación del corazón e impulsan la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta. Los DAV intracorpóreos reciben mayor atención ya que al poder ser implantados completamente permiten una asistencia a largo plazo, además elevan la calidad de vida del paciente al facilitarle retomar sus actividades cotidianas.

Un DAV es una opción terapéutica para ser utilizada como solución definitiva, temporal hasta el TxC, o en algunos casos como un tratamiento que permita recuperar la función normal del corazón dañado.

También es posible utilizarlos para asistencia circulatoria pulmonar o derecha (DAVD), o bien para realizar asistencia circulatoria total o biventricular (DABV).

Para que un DAV sea totalmente implantable, es necesario que posea las siguientes características: tamaño pequeño, bajo consumo de energía, baja generación y disipación de calor, superficies no trombogénicas, biocompatibilidad y reducido daño sanguíneo.

Los diseños de los DAV actuales tienden a estos objetivos pero el principal inconveniente es el daño sanguíneo (no resuelto completamente) debido a que la sangre es un tejido muy particular con un elevado nivel de complejidad (es un fluido con elementos en suspensión); las tensiones a las que se la somete pueden provocar la destrucción de glóbulos rojos o la activación de plaquetas que finalmente puede concluir en un evento trombogénico.

Daño sanguíneo, composición y propiedades de la sangre

El daño sanguíneo (DS) que provoca un DAV es un aspecto muy relevante de la performance del mismo. Para profundizar este concepto es necesario recordar la composición y propiedades de la sangre para luego definir el DS provocado por las tensiones o esfuerzos de corte a los que se exponen las células y otros elementos como las plaquetas. Los modelos que se utilizan para simular el DS permiten predecir hemólisis o activación plaquetaria y se describen más adelante.

La sangre es un tejido, una suspensión de partículas formes (células y plaquetas) en un medio fluido (el plasma); la misma exhibe una alta complejidad debido a que sus propiedades dependen de su composición física y química. El plasma es un líquido newtoniano con una viscosidad de 1,2 mPa·s. Aproximadamente el 90% del plasma es agua y el resto está compuesto por sustancias disueltas, principalmente proteínas como la albúmina, globulina y fibrinógeno. Por su parte, las células sanguíneas son los glóbulos rojos (GR) o eritrocitos, los glóbulos blancos (GB) o leucocitos y las plaquetas (PI) que son elementos formes que derivan de la división de las células llamadas megacariocitos. El porcentaje del volumen de plasma es variable, normalmente representa el 55 % y el resto se compone casi enteramente de los glóbulos rojos.

Los GR tienen forma de discos aplanados, su diámetro mayor ronda los 7 μm y su espesor los 3 μm , su principal función es transportar el oxígeno y el dióxido de carbono mediante una elevada concentración de hemoglobina en su interior. La fracción de volumen ocupada por los GR se denomina hematocrito y oscila normalmente entre 35% a 45% en las mujeres y 40% a 50% en los varones. Hay entre 4×10^6 a 6×10^6 GR por mm^3 .

Los GB agrupan a un conjunto muy variado de células que tienen entre 6 a 20 μm de diámetro y son responsables de la defensa del cuerpo contra las enfermedades infecciosas o materiales extraños. Los GB ocupan aproximadamente 1/600 del volumen celular y si bien la concentración normal de leucocitos es mucho menor que la de los GR (5×10^3 a 9×10^3 por mm^3), su presencia puede modificar el comportamiento reológico de la sangre debido a la interacción con los glóbulos rojos.

Las PI tienen forma de disco de aproximadamente de 2 μm de diámetro, ocupan aproximadamente 1/800 del volumen celular y tienen un lugar preponderante en los mecanismos celulares que inician la cascada de coagulación de la sangre. Son elementos muy especializados con tres funciones principales: adhesión a estructuras de la pared vascular lesionada, agregación y adherencia a otras plaquetas para formar grandes tapones hemostáticos, secreción de mediadores que actúan sobre otras plaquetas, el endotelio y el sistema de coagulación.

La sangre posee una densidad de $1,030 \times 10^3$ a $1,060 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$ y una viscosidad prácticamente constante de 3 a 4 mPa·s para velocidades de deformación mayores a 10 s^{-1} . La sangre es esencialmente un fluido no newtoniano, cuyo comportamiento se aproxima más a un fluido pseudoplástico y tixotrópico. No obstante, en ciertas situaciones se puede comportar como un fluido newtoniano (Fung, 1981;

Fraser, 2010); en arterias de pequeño a mediano calibre en adelante y en la mayoría de los DAV la aproximación de fluido newtoniano es aceptable.

Tanto en condiciones fisiológicas como artificiales, se producen esfuerzos o tensiones de corte sobre el flujo. Si los valores del esfuerzo de corte superan cierto rango de valores y actúan durante un tiempo prolongado, puede producirse daño a las células que componen la sangre. Normalmente estas tensiones son pequeñas y los valores en las paredes se encuentran en un rango de 1 a 20 Pa en las venas sanas y de 1 a 100 Pa en las arterias sanas; pero este valor puede aumentar mucho en el estrechamiento de las mismas, por ejemplo cuando existe una estenosis. En los DAV los valores típicos se encuentran en un intervalo entre 1 a 10^3 Pa durante lapsos de exposición entre 10 a 100 ms.

Los GR poseen una estructura celular (en especial la membrana plasmática) bastante flexible que les permiten soportar esfuerzos de corte más elevados respecto a las PI que poseen una estructura celular más rígida. Un GR en condiciones de flujo laminar puede soportar entre 150 a 250 Pa durante 100 s antes de experimentar hemólisis, mientras que las PI se dañan para el mismo lapso de tiempo si están expuestas entre 10 a 30 Pa como muestran Alemu y Bluestein (2007). Estos valores hallados en distintos experimentos se pueden consultar en el trabajo de Quinlan y Dooley (2008) para diferentes condiciones del flujo.

Índices de hemólisis y de activación plaquetaria

Como se ha dicho anteriormente, el DS es uno de los principales inconvenientes o efecto no deseado sobre el organismo que producen los DAV, prótesis valvulares cardíacas mecánicas y otros dispositivos. A continuación se exponen los índices para la hemólisis (lisis de los glóbulos rojos) y la activación plaquetaria, ambos fenómenos están estrechamente vinculados y se utilizan como medidas de la performance de estos dispositivos (Gaurav, 2008). En lo posible se debe mantener el nivel de hemólisis en valores tolerables por el organismo y la activación plaquetaria lo más baja posible.

La activación plaquetaria es un fenómeno complejo porque depende de factores físicos, químicos y fisiológicos, y su modelado numérico es motivo de diversos estudios; actualmente se han propuesto diferentes modelos que tratan de predecir su nivel en función de un factor muy relevante, las tensiones de corte a las que se somete a las PI, como se muestra en (Alemu, 2007; Nobili, 2008; Bluestein, 2002). Por otra parte, ambos fenómenos pueden desatar la cascada de coagulación y producir un evento trombogénico. Por ello, siempre se requieren ensayos *in vitro* de cualquier dispositivo antes de ser utilizado en seres vivos (Fraser, 2010; Bluestein, 2010).

Las mediciones de los ensayos *in vitro* se expresan a través de índices. Si bien en este trabajo no se describen en detalle dichos ensayos, sí se describen los modelos numéricos que aproximan sus posibles resultados. Los índices utilizados en este trabajo son:

1. el índice normalizado de hemólisis, el cual está estandarizado por la Sociedad Americana para Pruebas y Materiales (ASTM) (1997) denominado NIH por sus siglas en inglés,
2. el índice de activación plaquetaria que, si bien existen algunas variantes, uno de los más utilizados es el ensayo basado en protrombinasa químicamente modificada desarrollado por Jesty y Bluestein (1997) denominado PAS, por sus siglas en inglés.

Para implementar cualquiera de estos modelos es necesario estimar el camino o trayectoria que siguen las PI o los GR y sobre éstas evaluar el esfuerzo de corte máximo, estimar el daño sanguíneo individual y finalmente ponderar un grupo con un valor promedio.

Clasificación de los DAV

Los DAV funcionan bombeando sangre en paralelo al corazón como puede apreciarse en la figura 1. Los DAV pueden clasificarse por la forma en la que impulsan la sangre: de flujo pulsátil (primera gene-

ración) y de flujo continuo (segunda y tercera generación). El diseño de los DAV ha evolucionado hacia dispositivos de flujo continuo ya que no poseen válvulas y son técnicamente más fáciles de miniaturizar. Sin embargo, la alta velocidad de los rotores somete la sangre a grandes tensiones que ameritan estudiar conceptos alternativos.



FIGURA 1: (izq.) Esquema de implantación de un DAVI intracorpóreo. (der.) Radiografía del mismo. Ambas imágenes corresponden al dispositivo HeartMate II.

FUENTE: <http://www.alfredicu.org.au/special-interest-roups/artificial-hearts/>

Los DAV de la primera generación impulsan la sangre con un flujo pulsátil y a una frecuencia similar a la del corazón, su tamaño es relativamente grande y necesitan utilizar válvulas mecánicas o protésicas para funcionar; dentro de este grupo se puede mencionar a: Novacor y HeartMate I XVE.

En los DAV de segunda generación se modificó el paradigma de la impulsión y se comenzaron a diseñar dispositivos de flujo continuo, estos poseen una pequeña turbina que impulsa el flujo en forma axial. La mayor ventaja de este tipo de impulsión es la reducción de tamaño y la ausencia de válvulas para su funcionamiento; dentro de este grupo se puede mencionar a: HeartMate II, DeBakey y Jarvik 2000.

Por último, los DAV de la tercera generación incorporaron un concepto novedoso, un diseño de partes móviles o impulsoras sin contacto mecánico con el resto de la estructura. Esto es posible mediante levitación magnética de los rotores o turbinas, las cuales se mantienen girando en un campo electromagnético sin entrar en contacto con la estructura a la vez que impulsan la sangre; de esta forma no se dañan las células sanguíneas por compresión en los sitios de contacto. Además, la mayoría de estos dispositivos son bombas del tipo centrífugas; dentro de este grupo se puede mencionar a: HeartMate III, DuraHeart y Levacor.

Actualmente, la mayoría de los DAV comerciales tienen una baja performance a largo plazo. Como ya se mencionó, una de las complicaciones más importantes es el daño sanguíneo sobre los GR y las PI (Fraser, 2010; Rogers, 2010). En este sentido, existen varias líneas de investigación que intentan explicar la relación entre el daño sanguíneo y las tensiones o esfuerzos de corte, para finalmente poder mejorar los dispositivos actuales o innovar sobre DAV más benignos con el flujo sanguíneo.

Para mayor información es posible recurrir al trabajo de Reul y Akdis (2010) donde se enumeran la mayoría de los DAV conocidos o al trabajo de Pagani (2008), donde se realiza una descripción detallada de los DAV más relevantes de segunda y tercera generación en el mercado mundial.

Objetivos del proyecto

El objetivo principal de este trabajo es simular y analizar el flujo sanguíneo en un dispositivo de asistencia ventricular pulsátil e implantable, que funcione a frecuencias mayores a las fisiológicas para ser miniaturizado.

zable. Se realizará una simulación computacional mediante métodos numéricos -en este caso el método de elementos finitos- para el flujo en una geometría bidimensional (2D) y se analizará el daño potencial que recibirán las plaquetas y los glóbulos rojos en función de los esfuerzos de corte, considerando flujo laminar y enfocando especialmente las zonas de velocidades máximas, de vórtices y de elevados esfuerzos cortantes.

Metodología

Métodos numéricos:

Actualmente, muchos de los problemas ingenieriles poseen una elevada complejidad y obtener la solución analítica de los mismos suele ser muy difícil o imposible. Sin embargo, es posible abordar estos problemas mediante los métodos numéricos, los cuales pueden proporcionar una solución con diferentes grados de aproximación según el método. Para el caso de la simulación de flujos o dinámica de fluidos computacional, los métodos más difundidos son: el método de elementos finitos (MEF) y el método de volúmenes finitos (MVF); de los cuales existe una amplia bibliografía sobre la implementación y las aplicaciones a variados problemas ingenieriles. En este trabajo fue elegido el MEF para resolver las ecuaciones que describen el flujo sanguíneo dentro del DAV.

La principal razón de la elección del MEF sobre el MVF radica en aprovechar la experiencia del GBC en la simulación del flujo sanguíneo con el primero y la posibilidad de utilizar un software comercial del cual se dispone la licencia. Además, la precisión de ambos métodos para simular flujos es comparable, si bien la arquitectura computacional del MVF hace que sea algo menos costoso computacionalmente de implementar, lo que es claramente una ventaja frente al MEF.

Método de Elementos Finitos

El MEF permite resolver o aproximar la solución de un sistema de ecuaciones diferenciales o integro-diferenciales definidas en un dominio. El concepto es dividir el dominio en una serie de subdominios (elementos finitos) donde la función solución se aproxima a través de una expansión en serie de las llamadas “funciones de prueba”. De esta manera el modelo en variables continuas (original) se reemplaza por un sistema de ecuaciones discretas cuyas raíces son los valores de la solución aproximada en puntos específicos de los subdominios llamados “nodos”.

Este proceso de discretización o mallado genera los denominados elementos finitos, es decir, que el espacio continuo donde se plantean las ecuaciones diferenciales es ahora un espacio discreto aproximado con M elementos y N número de nodos. A medida que se aumenta el número de elementos, el tamaño de cada uno de ellos se vuelve más pequeño y en general es posible asegurar la convergencia de la solución del problema discreto hacia la solución del problema continuo, aunque en la mayoría de las aplicaciones ingenieriles la solución es desconocida (Claes, 1987; Brenner, 2004).

Utilización ingenieril de un software de elementos finitos

En este trabajo se utiliza el software COMSOL Multiphysics 3.5 ya que al igual que la mayoría de los programas comerciales, éste presenta un entorno intuitivo y práctico que facilita la interacción con el usuario, provee interacción con programas comerciales de CAD, está implementado como un conjunto de rutinas de MATLAB e interactúa fluidamente con él. La utilización del software se puede separar en tres etapas:

1. *Pre-proceso*: abarca el diseño de la geometría (o representación del dominio) el ingreso de las propiedades del dominio (fronteras móviles) y de sus contornos (condiciones de contorno de las variables a integrar), la discretización (o mallado) y la elección de las funciones de prueba.

2. *Cálculo*: es la resolución del sistema de ecuaciones que se genera en el paso anterior.

3. *Pos-proceso*: incluye la representación gráfica de las soluciones y operaciones posteriores al cálculo que permiten analizar la solución obtenida.

El uso del software es un proceso fundamentalmente secuencial, luego de definir el problema se calcula la solución para diferentes tamaños de elementos (haciendo la malla más densa) hasta alcanzar una solución que no varíe de manera considerable (<5%) ante nuevos refinamientos.

Mallas móviles. Descripción cinemática del método ALE

El método ALE, denominado del inglés: Arbitrary Lagrangian-Eulerian, es un algoritmo que permite que se deforme la malla de elementos finitos y que ésta siga el movimiento de los bordes con una velocidad independiente de la velocidad del medio (fluido en este caso).

La aplicación informática de la técnica ALE requiere la formulación de un procedimiento de actualización de la malla que asigne a cada nodo su velocidad y su desplazamiento, en cada paso de tiempo del cálculo. Para ello cada software posee diferentes estrategias, en particular COMSOL Multiphysics determina el movimiento de los nodos que componen la malla como función del tiempo o de un parámetro de tres maneras diferentes, como se expone en la guía de uso del mismo (COMSOL, 2008):

1. Fijar el movimiento en función del tiempo (desplazamiento o velocidad) de los bordes de la malla, para el cual el software calcula el movimiento de cada nodo como función de ellos.
2. Especificar explícitamente la función para la deformación de la malla, de esta manera se le indica a cada nodo como moverse.
3. Asociar el movimiento de la malla, cuando sea el caso, con cierta deformación estructural.

Aplicaciones del método en relación al problema a abordar

En la actualidad, la descripción ALE es utilizada para abordar problemas con fronteras móviles como el trabajo de Battaglia (2012), de interacción fluido estructura como el trabajo de Garelli (2011) y de mecánica estructural de cuerpos deformables.

Debido a que los DAV poseen partes móviles, como turbinas, émbolos y válvulas, y siendo el movimiento de éstas, esencial para el análisis del funcionamiento de los mismos, la simulación requiere necesariamente del método ALE. El mismo permite simular adecuadamente el movimiento dentro de un rango de deformaciones admisibles, ya que las grandes deformaciones en general afectan la calidad de la malla y la precisión de la simulación, aun así el método proporciona soluciones aceptables desde un punto de vista ingenieril.

El remallado o remeshing (en inglés) es una técnica habitual, que permite realizar una nueva malla sobre la geometría de la malla deformada y así mejorar la calidad de la misma, evitando la pérdida de precisión y la generación de elementos invertidos. Como desventaja aumenta el tiempo de cálculo, incluso así, el remallado es usado extensamente en simulaciones con grandes deformaciones y en problemas de interacción fluido-estructura como se describe en (Donea, 2004; COMSOL, 2008).

La simulación del movimiento de las válvulas (como las prótesis valvulares cardíacas) ha sido ampliamente estudiada en los trabajos de Cheng et al. (2004) y de Nobili et al. (2008), en estos y otros trabajos se utiliza el método ALE para simular el movimiento de sus partes móviles.

Ecuaciones para la simulación computacional del flujo sanguíneo

La simulación computacional de un flujo o dinámica de fluidos computacional (CFD, por sus siglas en inglés) es ampliamente utilizada para simular el flujo en una variada gama de problemas. En particular, este trabajo se concentra en el flujo sanguíneo en el interior de dispositivos tales como los DAV, prótesis cardíacas valvulares o patologías asociadas al sistema circulatorio como en los trabajos (Alemu, 2007; Nobili, 2008; Bluestein, 2010, Fraser, 2010; Bher, 2006; Segalova, 2012), aunque los principios también se aplican a otros problemas de flujos de fluidos.

Actualmente el modelado mediante CFD es la principal herramienta en el diseño, desarrollo y perfeccionamiento de los actuales DAV como puede verse en los trabajos de Bluestein et al. (2010, 2013), ya que proporciona una aproximación aceptable del comportamiento fluidodinámico de la sangre para analizar la performance de los DAV y brinda información muy útil antes de diseñar un modelo a escala o in vitro (Fraser, 2010).

Para describir el flujo de sangre como incompresible y newtoniano, se requiere resolver la ecuación de Navier-Stokes (NS) y la ecuación de continuidad. La primera expresa el balance diferencial de cantidad de movimiento y es una ecuación vectorial no lineal, donde ρ es la densidad del fluido, μ su viscosidad, p la presión y v la velocidad:

$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + (v \cdot \nabla) v \right) = -\nabla p + \rho g + \mu \nabla^2 v \quad (1)$$

La ecuación de continuidad expresa la conservación de la masa punto a punto y, para un fluido incompresible, se reduce a:

$$\nabla \cdot v = 0 \quad (2)$$

Cuando se resuelven estas ecuaciones en una situación particular sujeta a determinadas condiciones de contorno e iniciales, los resultados proporcionan información acerca del valor de v para todos los puntos del dominio en cada instante de tiempo.

En cuanto a las características del flujo se puede decir que existen dos tipos: el flujo laminar y el flujo turbulento. El flujo laminar se caracteriza por ser ordenado y regular, de manera que las partículas tienden a moverse en líneas o laminas. Algo muy diferente sucede en el flujo turbulento que se caracteriza por ser desordenado e irregular, donde las partículas se mezclan caóticamente. La forma de discriminar cada tipo de flujo es a través del valor del número de Reynolds (Re) (Potter, 2002; Mott, 2006); el comportamiento del flujo cambia de laminar a turbulento al aumentar el valor del Re , pasando por una zona llamada de "transición". El número de Reynolds para un flujo se define mediante la ecuación 3, donde v es la velocidad media del flujo y D es una longitud característica. Además, el Re expresa la relación entre las fuerzas inerciales y las fuerzas viscosas.

$$Re = \frac{\rho v D}{\mu} \quad (3)$$

Simulación computacional

Para poder impulsar la cantidad de sangre requerida (5 l/min) con un tamaño que la haga implantable, una bomba de este tipo debe funcionar a una frecuencia elevada en términos fisiológicos (> 2 Hz); además y debido a ello, el movimiento de las válvulas debe ser muy rápido, por lo que se supondrán

válvulas activas (por ejemplo controladas electromagnéticamente) para no comprometer el rendimiento del DAV, cosa que podría ocurrir si las válvulas fueran pasivas.

Partiendo del concepto de una bomba volumétrica, de diseño sencillo y teniendo en cuenta las características funcionales del DAV, se realiza una aproximación bidimensional (2D) del dispositivo. Sobre esta aproximación se plantea la simulación del flujo sanguíneo para investigar su funcionamiento y estudiar el posible daño que podría provocar sobre la sangre.

Descripción del DAV pulsátil e implantable

El diseño del DAV que se propone simular se presenta en las figuras 2 y 3. El mismo posee un embolo o pistón en el centro, dos cámaras (la derecha y la izquierda), conductos de salida y entrada, dos válvulas de entrada (Ve) y dos válvulas de salida (Vs).

El pistón es de doble efecto y se lo supone con movimiento senoidal, es decir que en cada avance o retroceso se impulsa sangre desde una cámara y se admite en la otra mientras dos válvulas se encuentran abiertas y otras dos se hallan cerradas. El movimiento de las válvulas no depende del flujo sino del movimiento de un actuador que controla la frecuencia de cierre y reapertura. Se consideró simular las mismas con actuadores de cierre tipo cizalla, que abren y cierran en pocos milisegundos, además no se tuvo en cuenta la posibilidad de rebote u otros efectos en ambos movimientos. La simulación de la apertura y cierre de ambas válvulas se realiza utilizando mallas móviles, con funciones apropiadas que permiten cerrar y abrir una válvula en el momento en que el pistón comienza a impulsar la sangre.

En la figura 2 se puede apreciar un esquema bidimensional del DAV, donde el movimiento del pistón hacia la izquierda impulsa sangre desde la cámara izquierda (CI) hacia la salida (Sal) -en color rojo-, mientras la cámara derecha (CD) recibe sangre desde la entrada (Ent) -en color azul-. En este caso, la Ve superior y la Vs inferior permanecen cerradas para asegurar el flujo unidireccional. Cuando el pistón llega al extremo izquierdo se cierran la Ve inferior y la Vs superior, es decir, por un breve instante todas las válvulas están cerradas; luego se abren la Ve superior y la Vs inferior para permitir que el movimiento del pistón hacia la derecha impulse la sangre desde la CD hacia la salida e ingrese desde la entrada a la CI.

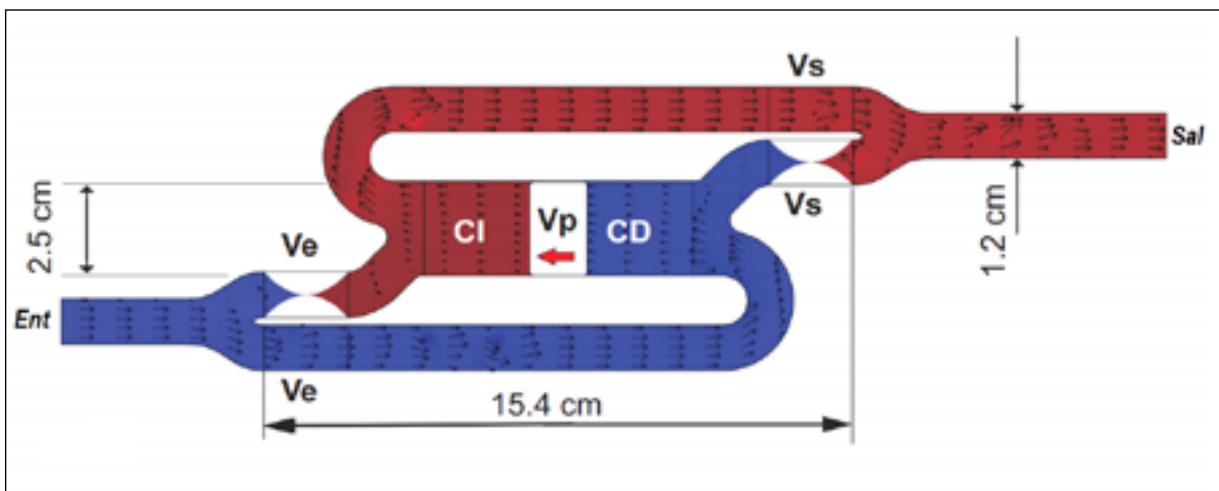


FIGURA 2: Descripción del DAV pulsátil simulado. En la figura se observa el embolo moviéndose hacia la izquierda con velocidad (V_p), llenando la cámara derecha (CD) y expulsando sangre de la cámara izquierda (CI). La válvula de entrada (Ve) superior y de salida (Vs) inferior se hallan cerradas, las otras dos completamente abiertas. La sangre ingresa por la sección de entrada (Ent) y se expulsa por la sección de salida (Sal).

En la figura 3 se presenta la geometría del DAV con las dimensiones correspondientes al dispositivo simulado, cabe señalar que las longitudes del conducto de entrada y salida han sido prolongadas por razones de estabilidad de la simulación numérica, ambas poseen el mismo diámetro que las válvulas y los conductos (1,20 cm). Las dimensiones presentadas en la figura 3 deberían ser más pequeñas para un dispositivo implantable (en especial la longitud), pero se las ha considerado así para lograr resultados válidos con el modelo de flujo utilizado. Un funcionamiento a mayores frecuencias permitiría una mayor miniaturización, pero el flujo se acercaría a condiciones de turbulencia implicando mayores dificultades de simulación.

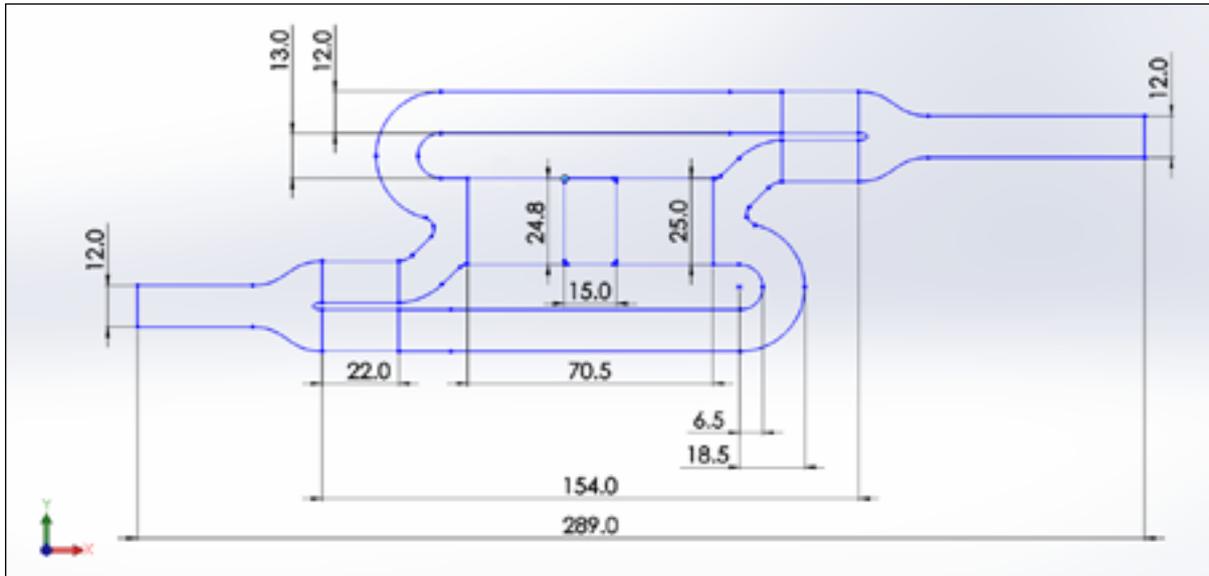


FIGURA 3: Dimensiones en mm de la geometría 2D propuesta para la simulación.

Modelo 2D

La simulación computacional se realiza utilizando el software COMSOL Multiphysics 3.5, mediante el módulo de Navier-Stokes (NS) para fluidos incompresibles y el modulo ALE para mallas móviles, ambos para una geometría 2D. En adelante se detallan las ecuaciones para cada módulo y sus condiciones de contorno (CC) e iniciales para la geometría de la figura 4.

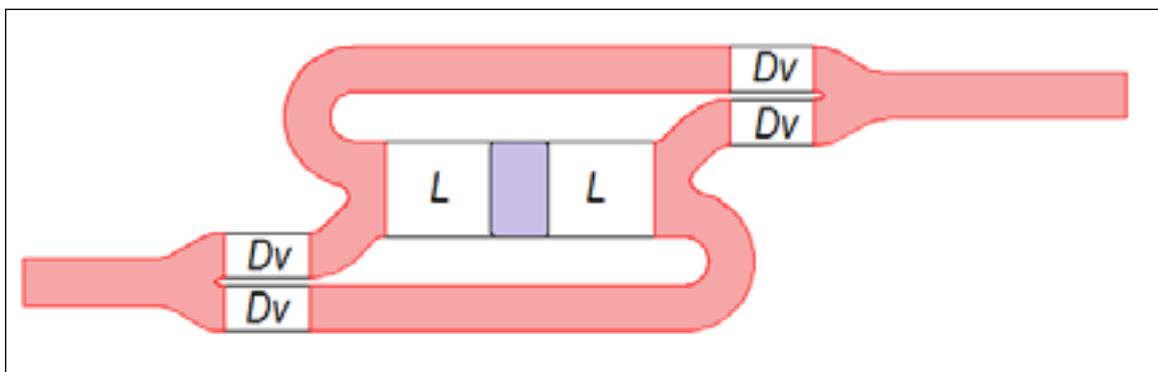


FIGURA 4: Zonas de la malla sin deformación (en color rosado), malla deformable (en blanco) y el pistón (en lila). La porción de malla en las cámaras (L) se deforma según el movimiento del pistón y la porción de malla en las válvulas (Dv) se deforma mediante funciones establecidas.

Descripción del movimiento de la bomba

Utilizando el módulo ALE se definen zonas móviles (CI, CD y válvulas) mientras el resto de la malla permanece fija, lo cual se puede apreciar en la figura 4. Por otro lado, el pistón (en color lila) no corresponde mallarse porque es un objeto sólido y solo se lo representa mediante sus bordes. Además, se utilizó una función senoidal para modelar el movimiento de avance y retroceso del pistón. Por ello, para simular la deformación por el desplazamiento del pistón se establecen las CC de las cámaras y se adopta una *deformación interna libre (L)* para la malla, es decir, el software calcula para cada paso de tiempo el movimiento de cada nodo en función de las CC y el estado actual. Mediante la ecuación 4 se expresa la posición del pistón, la cual se asigna a los contornos que lo representan (en color amarillo en la figura 5), mientras que a los nodos de los bordes (superior e inferior) de cada cámara se les permite que varíen su coordenada X (la coordenada Y esta fija, representados en línea naranja de trazos en la figura 5).

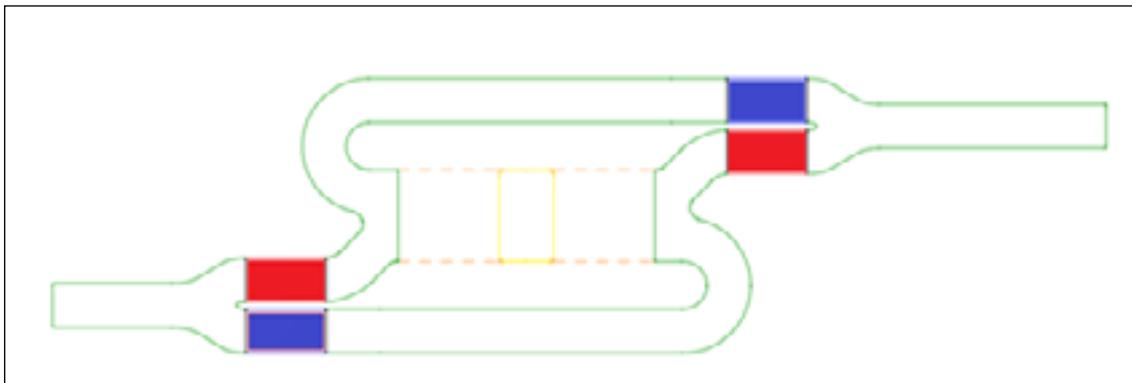


FIGURA 5: Condiciones de contorno para las ecuaciones de malla deformable. En línea sólida de color verde se fijaron los desplazamientos nulos sobre las paredes, en color azul el par de Dv con St_1 y en color rojo el par con St_2 , los bordes del pistón se muestran en línea sólida de color amarillo y la variación de su coordenada X en líneas de trazos de color naranja.

Para el movimiento armónico simple supuesto, Dp es la posición del pistón y Vp es la velocidad del pistón (ver ecuaciones 4 y 5 respectivamente), donde t es el tiempo y A es la amplitud de su movimiento que se ha establecido en 2,00 cm (la mitad del recorrido) que funcionando a una frecuencia de 2,1 Hz permite bombear el caudal requerido. Consecuentemente el pistón posee una velocidad máxima (V_{max}) de 0,27 m/s, que será la que el fluido tenga en términos promedios en ese instante en las cámaras; luego mediante un balance de caudales se puede determinar la velocidad media máxima en los conductos de salida: 0,55 m/s.

$$Dp = A \operatorname{sen}(2 \pi f t) \quad (4)$$

$$Vp = 2 \pi f A \cos(2 \pi f t) \quad (5)$$

Para la deformación de las válvulas se adopta una función de deformación ($Dv(X, Y, t)$), al ser cuatro válvulas se generan cuatro ecuaciones particulares las cuales tienen una forma general dada por:

$$Dv = a b St_n(t) \quad (6)$$

donde:

$$a = 1 - \left[\frac{(X - X_0)}{X_M} \right]^2 \quad \text{y} \quad b = R_{ef}(Y - Y_0) \quad \text{con} \quad R_{ef} = 0,98$$

$$St_1(t) = \frac{-1}{1 + e^{-k(TT_1(t)-1)}} \quad \text{y} \quad TT_1(t) = \cos(2\pi f(t+T) + CT)$$

$$St_2(t) = \frac{-1}{1 + e^{-k(TT_2(t)-1)}} \quad \text{y} \quad TT_2(t) = \cos(2\pi f(t - 0,5.T) + CT)$$

La función Dv describe el desplazamiento de cada nodo en el rectángulo que representa cada válvula, tomando como referencia el centroide del rectángulo. Cada factor de la misma se detalla a continuación:

a : es adimensional, representa la variación parabólica de los nodos respecto al eje horizontal X del dominio y X_M es el ancho del rectángulo ($1,1 \times 10^{-2}$ m);

b : su dimensión es de longitud, representa la variación lineal de los nodos en el eje vertical Y y R_{ef} es el porcentaje de cierre de la válvula (0,98);

$St_n(t)$: es adimensional, representa el comportamiento temporal - función cuasi-cuadrada - el cual se observa en la figura 6, n puede valer 1 o 2.

Las válvulas actúan formando dos pares con el mismo comportamiento temporal, por lo que se definen St_1 y St_2 para cada par, cada uno se simboliza con el mismo color en la figura 6, azul para St_1 y rojo para St_2 . Ambas funciones pueden tomar valores entre 0 y -1, son funciones compuestas donde k permite modificar la velocidad con la que se abren o cierran las válvulas, $TT_1(t)$ y $TT_2(t)$ son funciones cosenoidales que permiten variar el ciclo de trabajo de las válvulas mediante la constante adimensional CT . Para la simulación se adopta $k=20$ para fijar el tiempo de apertura o cierre en aproximadamente 26 ms (efectivos en un 95%) y el valor de CT se adopta como 1,20 para que cada válvula se abra cuando su antagónica ya esté cerrada (respecto de la misma cámara), el término "antagónica" refiere al comportamiento temporal (rojo o azul en la figura 5). Por ejemplo: Ve superior es la antagónica de la Ve inferior y la Vs superior lo es de la Vs inferior.

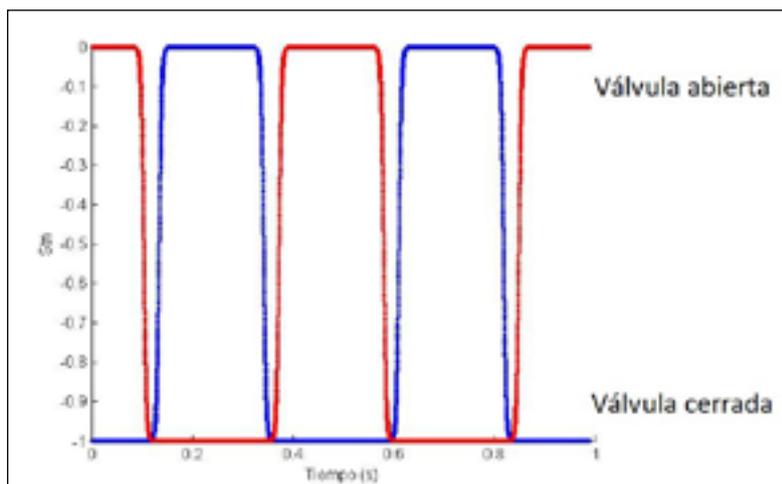


FIGURA 6: Funciones St_1 en azul y St_2 en rojo, cuando vale -1 la válvula está completamente cerrada y cuando vale 0 está completamente abierta, son el factor temporal de las funciones Dv

Descripción del flujo sanguíneo

Para simular el flujo sanguíneo se deben resolver las ecuaciones de NS y la ecuación de continuidad para un fluido incompresible y newtoniano (ver ecuaciones 1 y 2), asumiendo para la sangre una viscosidad y densidad (constantes) de $3,5 \times 10^{-3}$ Pa.s y $1,060 \times 10^3$ kg/m³, respectivamente (Fung, 1981; Fraser, 2010). Las CC consideradas en la simulación son las siguientes: para las superficies sólidas (fijas y móviles) se adopta una condición de no deslizamiento e impermeabilidad, es decir: en las paredes de los conductos y cámaras, en las paredes del pistón y en los bordes de las válvulas. En tanto que para las secciones de entrada y salida se adoptó una presión de referencia nula en la entrada (p_{ent}) y de 13,3 kPa (100 mmHg) en la salida (p_{sal}). Las CC adoptadas para la simulación computacional del fluido se ilustran en la figura 7 y se resumen en la tabla 1.

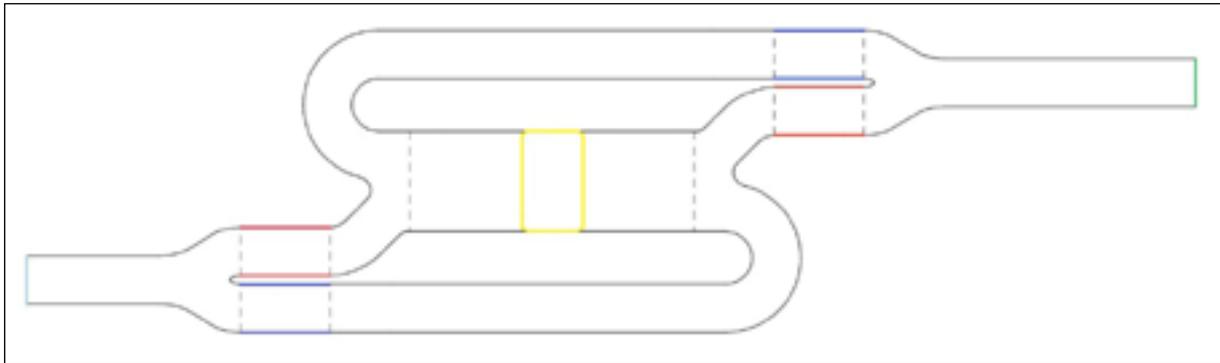


FIGURA 7: CC para las ecuaciones de NS y continuidad, las paredes sin deslizamiento en negro, la entrada en línea celeste, la salida en línea verde, los bordes del pistón en línea sólida en amarillo, cada válvula asociada a su factor temporal (en azul la derivada de St_1 y en rojo la derivada de St_2) y con líneas de trazos grises los contornos con continuidad del dominio (unión entre mallas fijas y móviles).

TABLA 1: Condiciones de contorno para las ecuaciones de NS y continuidad.

Borde	CC débil	CC fuerte
Paredes fijas	-)
Entrada (in)		
Salida (out)		-
Paredes del pistón	-	
Paredes de las válvulas	-	

El tiempo de apertura (o cierre) de las válvulas se adopta en un valor de 26 ms aproximadamente (como el 95% de apertura efectiva), este valor corresponde a la mitad del tiempo de cierre de la válvula aórtica en un ciclo de 70 latidos por minuto; como describe Balachandran (2010). Además, este tiempo afecta directamente a la velocidad de avance de la pared de la válvula V_v , un menor tiempo corresponde a mayor velocidad de cierre, lo que implica sea necesario refinar la discretización temporal (es decir, tomar pasos de tiempo más pequeños en ese periodo). Por otro lado, un menor tiempo de apertura y cierre implica mayores gradientes en la variación temporal de la presión que elevan la complejidad de la simulación.

La velocidad de cierre de las válvulas se define en forma general como la derivada de la función, mediante la ecuación 7, así como existen 4 funciones, existen 4 funciones, una por cada válvula; el factor temporal de estas funciones es compartido formando dos grupos ($n=1$ ó 2), los cuales se pueden apreciar en la figura 8 y se representan uno en color azul y el otro en color rojo, en cada caso también se grafican St_1 y St_2 , respectivamente, además, los valores de a y b son los mismos definidos en la ecuación 6.

$$Vv = a b \frac{dSt_n(t)}{dt} \frac{dTn(t)}{dt} \quad (7)$$

En la sección de entrada se asumió una CC colocando la presión en forma fuerte (en un punto) esta zona actúa como presión de referencia ($p_{ent} = 0$), mientras que en la sección de salida se adoptó una CC de tracción normal con un valor de referencia constante (p_{sal}). Este valor de p_{sal} podría ser distinto para diferentes personas y depende de la acción combinada del bombeo del corazón, del DAV y de la resistencia sistémica, aun así se asumió constante por lo cual el DAV prácticamente estaría asumiendo todo el trabajo de bombeo al elevar la presión mientras impulsa un caudal de aproximadamente 5,0 l/min.

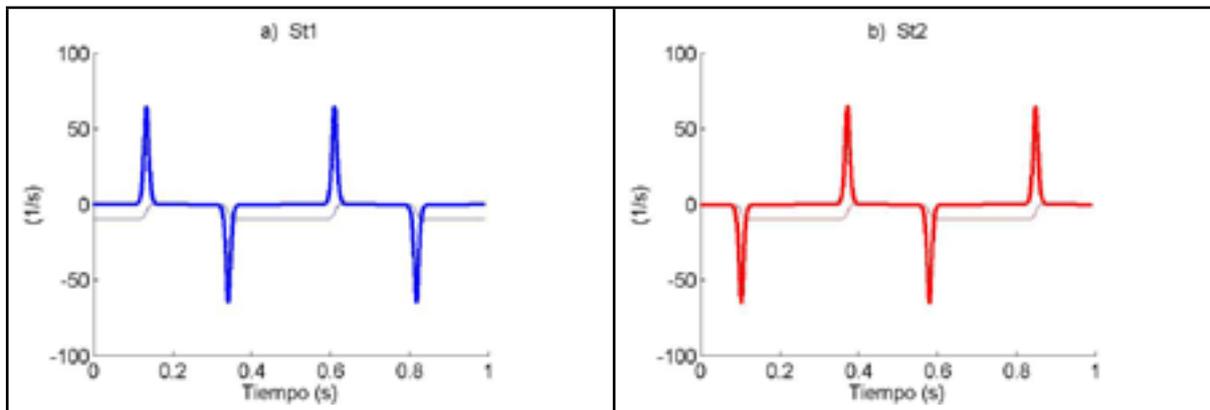


FIGURA 8: Factor temporal de las funciones (Vv) para las CC contorno en el borde de una válvula: a) en azul derivada de St_1 y en trazo delgado St_1 aumentada 10 veces, b) en rojo derivada de St_2 y en trazo delgado St_2 aumentada 10 veces.

Artículos para imponer las condiciones iniciales

La simulación requiere ciertos artículos numéricos para posibilitar la resolución de las ecuaciones mediante el MEF. Como la simulación comienza desde un valor inicial (t_0), que coincide con el punto donde el desplazamiento del pistón es cero (es decir, centrado entre ambas cámaras) y luego se mueve hacia la derecha (desplazamiento positivo), en ese momento se encuentran cerradas la Vs superior y la Ve inferior y se encuentran abiertas la Vs inferior y la Ve superior. Generalmente esto corresponde a una situación donde el pistón posee velocidad máxima e impulsa el caudal instantáneo máximo; en cambio en t_0 se adopta una condición inicial de velocidad cero para el flujo y el pistón. Dicha situación se salva utilizando la velocidad Vp^* la cual se define mediante la ecuación 8 y se obtiene al multiplicar la Vp original por una exponencial creciente (donde), que se hace igual a 1 en un breve periodo de tiempo. La gráfica de la misma se observa en la figura 9, junto a la Vp original y Dp .

$$Vp^* = 2\pi f A \cos(2\pi f t) * (1 - e^{-\alpha t}) \quad (8)$$

La modificación de V_p afecta la función de desplazamiento D_p , pero se verifica que la diferencia entre D_p original y D_p^* (al integrar V_p^* en el intervalo de los primeros 100 ms, mediante integración numérica) es menor al 1%. Por lo cual, se mantiene la expresión de D_p original (ver ecuación 4) por ser más sencilla que D_p^* .

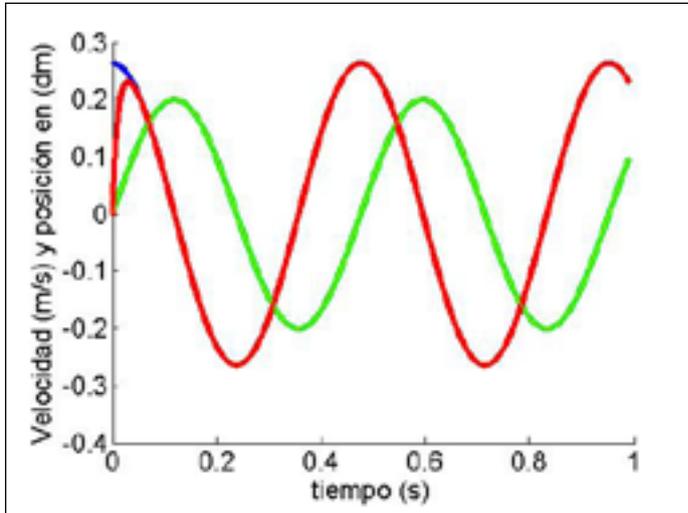


FIGURA 9: Velocidad del pistón V_p original en azul, V_p^* en rojo y la posición del pistón D_p en verde (aumentada 10 veces), además ésta se superpone a D_p^* .

La viscosidad es un parámetro determinante, en simulaciones con una viscosidad dos órdenes de magnitud mayor ($0,35 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) se produce un flujo claramente laminar y resoluble con menores requerimientos computacionales. Este valor no es representativo del fluido, pero proporciona condiciones más sencillas para iniciar la simulación. Con el mismo criterio que para V_p , se asume una función de viscosidad (μ) variable. Para el instante inicial t_0 su valor es $0,35 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ y rápidamente se modifica hacia el valor requerido ($3,5 \times 10^{-3} \text{ Pa}\cdot\text{s}$), la misma se define mediante la ecuación 9 y se representa en la figura 10.

$$\mu^* = \mu(100 e^{-at} + 1) \quad (9)$$

Ambos artilugios solo afectan los primeros instantes de la simulación, luego de los 100 ms se puede considerar estables los valores de la velocidad del pistón ($V_p^* = V_p$) y la viscosidad (μ), por lo que luego de ese valor temporal se considera la misma como la solución al problema analizado. De ahora en adelante se hará referencia sólo a V_p .

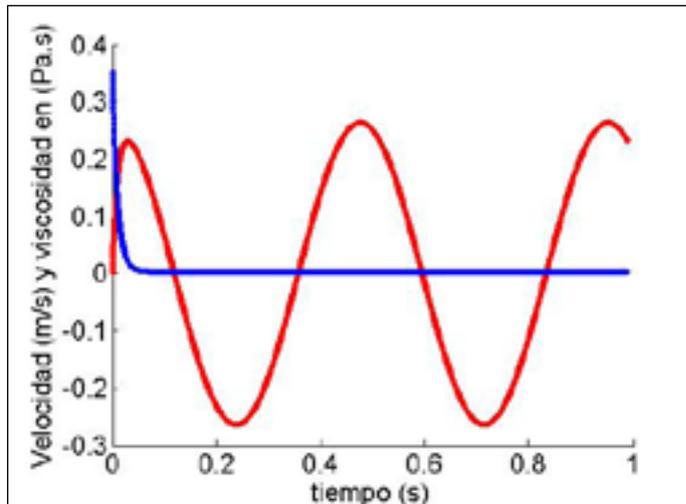


FIGURA 10: Viscosidad artificial en color azul, superpuesta a la velocidad del pistón V_p^* en color rojo.

Condiciones para la resolución de las ecuaciones del modelo mediante el método de elementos finitos

La simulación del flujo sanguíneo se realiza considerando una condición de *flujo laminar*, aunque existen instantes en que el número de Reynolds para los conductos alcanza un valor de 2000, brevemente cuando la velocidad del pistón es máxima. Asimismo, los reflujos que se producen en los huecos de las válvulas y del pistón también son de carácter laminar con bajos Re . La precisión de la simulación es buena en general pero decrece en las zonas en las que flujo supera el Re de 2000. No obstante, los resultados son aceptables, como se verá en el ítem correspondiente.

Sobre la geometría 2D adoptada para representar el problema (ver figura 1) se construyen diferentes mallas con elementos triangulares, el tamaño de los mismos se varía hasta lograr una solución sin diferencias relevantes, lo que se logra para tamaños menores a $500\ \mu\text{m}$. En algunos casos se utilizan mallas con elementos más pequeños (refinadas en ciertas zonas) es decir, mallas no homogéneas. Siempre los elementos de las mismas son del tipo P_3 - P_2 , esto quiere decir que la velocidad se aproxima con funciones de prueba cúbicas y la presión con funciones de prueba cuadráticas.

Se utilizaron tres mallas adaptables: la malla 1 posee inicialmente elementos que tienen un tamaño de $500\ \mu\text{m}$ y otros llegan a tener un tamaño de unos $200\ \mu\text{m}$; la malla 2 es similar pero posee mayor número de elementos, con un total de 206×10^3 y la malla 3, en la que todos los elementos tienen un tamaño inicial uniforme de $300\ \mu\text{m}$, esta malla posee un total de 264×10^3 y cuando se deforman alcanzan un tamaño de $500\ \mu\text{m}$.

Se utiliza una formulación mixta estándar de Galerkin con estabilización mediante las líneas de corriente y sin difusión lateral, en la cual el sistema de ecuaciones se resuelve de manera simultánea, es decir, mediante un esquema monolítico. Para ello se emplea como resolvidor lineal directo el resolvidor (solver) Pardiso, incluido en el software COMSOL Multiphysics. Asumiendo una tolerancia relativa de 0,01 (1%, por defecto) y una tolerancia absoluta de 0,001 (por defecto), ambos valores son utilizados por el software para calcular el error en cada iteración y controlar el error en cada paso de integración (COMSOL, 2008).

Para el caso en análisis, la simulación del flujo se realiza en un intervalo de tiempo de 1,0 s que corresponde a 2,1 ciclos del movimiento del pistón, partiendo desde el centro hacia la derecha. Para el

intervalo se utilizan pasos variables de 0,50 ms (máximo) hasta de 0,33 ms (mínimo), estos últimos se admiten durante los momentos de apertura o cierre de las válvulas. Puede demostrarse que esta escala de tiempo corresponde a la microescala, aunque las oscilaciones temporales aún estarían sub-muestreadas según el criterio de muestreo de Nyquist-Shannon (Ogata, 1998).

Los recursos computacionales con los que se cuenta son: una PC con procesador Intel Core i5 2500K de 3.3 GHz con 16 GB de memoria RAM; una PC con procesador Intel Core i7 2500K de 3.3 GHz con 32 GB de memoria RAM; un servidor HP Proliant ML-365 con 2 procesadores AMD Opteron 2400 (de 6 núcleos por procesador) y 64 GB de RAM. Esta última perteneciente al Grupo de Dinámica Interfacial del INTEC y utilizada para obtener resultados con mallas muy refinadas. Los tiempos de resolución para las mallas implementadas rondan valores cercanos o superiores a las 100 horas; por ejemplo: para una simulación en la primer PC mencionada con alrededor de 206×10^3 elementos (que equivalen a $2,3 \times 10^6$ grados de libertad) es necesario un tiempo de resolución de 96 horas y se genera una solución cuyo archivo posee un tamaño de 37 GB aproximadamente.

Evaluación de las trayectorias de las plaquetas

Las células o elementos formes siguen trayectorias complejas en el flujo sanguíneo, aun así es posible asumir que la mayoría de ellas tenderá a seguir predominantemente el patrón del flujo. Existen diversas aproximaciones (Bluestein, 2002; Cheng, 2004; Ogata, 1998) para calcular mediante un análisis Lagrangiano las trayectorias particulares de cada una. Si bien es posible considerar la densidad, el volumen, incluso el arrastre de Stokes a través de la ecuación de Khan y Richardson, definida en Coulson y Richardson (2002), en la mayoría de los desarrollos de la bibliografía no se consideran, así como tampoco se consideran las interacciones célula-célula ya que esto elevaría considerablemente la complejidad del modelo.

Para la implementación de este trabajo se considera una aproximación simple, utilizada en varias simulaciones con cierta actualidad, como en Grigioni et al. (2005) y De Tullio et al. (2009), en la cual las trayectorias $\mathbf{x}(t)$ de los GR o PL se asumen como partículas de muy baja masa (prácticamente despreciable) que cumplen con la ecuación:

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{v}(t) \quad (10)$$

donde $\mathbf{v}(t)$ es el campo de velocidades. La razón de la elección radica en considerar que si se deja de lado las interacciones partícula-partícula los GR que representan alrededor del 45 % del volumen tendrán trayectorias en promedio muy similares al flujo sanguíneo y en el caso de las PI, si bien se encuentran más dispersas (solo representan el 1/800 del volumen), se asume que se mueven de la misma manera. Algunas investigaciones señalan que las PI tienden a ubicarse en la zona cercana a las paredes vasculares (Bluestein, 2010), de cualquier manera en ambos casos es muy difícil predecir con precisión el movimiento de una PI o un GR. En realidad lo que se obtiene es más bien un indicio del posible camino que podría llegar a realizar cada partícula y, al utilizar muchas, la falta de precisión se contrarresta con un número mayor de muestras.

El cálculo de cada trayectoria particular constituye un problema de valores iniciales que se resuelve numéricamente, para lo cual se utiliza el método de Runge Kutta de segundo orden (algo más preciso que el método de Euler) para aproximar cada trayectoria (Grigioni, 2005; De Tullio, 2009); luego, sobre éstas se puede evaluar el esfuerzo cortante representativo que experimentaría cada partícula a lo largo del tiempo mediante la ecuación 13.

Cálculo del esfuerzo de corte

Las componentes del tensor de esfuerzos viscosos para un fluido newtoniano e incompresible están dadas por la ecuación 11:

$$\tau_{ij} = \mu \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) \quad (11)$$

En un análisis 3D se obtiene un τ que depende de las tensiones principales de σ o simplemente (desde ahora), este valor es el esfuerzo cortante representativo el cual es una magnitud escalar similar a la que se obtiene del criterio del Von Mises para tensiones normales, como en (Alemu, 2007; Segalova, 2012; De Tulio, 2009; Behbahani, 2009). En el caso 2D, τ puede ser evaluado de manera sencilla a través de la ecuación 12, donde T_1 y T_2 son las tensiones principales (Lai, 1996).

$$\tau = \frac{|T_1 - T_2|}{2} = \frac{\sqrt{(T_{11} - T_{22})^2 + 4(T_{12})^2}}{2} \quad (12)$$

Remplazando las expresiones de las componentes dadas por la ecuación 11, se obtiene que:

$$\tau = \frac{1}{2} \sqrt{\left(2\mu \frac{\partial u}{\partial x} - 2\mu \frac{\partial v}{\partial y} \right)^2 + 4 \left[\mu \left(\frac{\partial u}{\partial y} + \frac{\partial v}{\partial x} \right) \right]^2} \quad (13)$$

Definición del Índice normalizado de hemólisis

El índice normalizado de hemólisis o NIH es una de las formas más difundidas de medir la lisis de GR y está normalizado por la norma F 1841-97 de ASTM (1997). El NIH expresa la cantidad de hemoglobina "libre" en gramos presente cada 100 litros de sangre, la que aumenta a medida que se destruyen de los GR debido -en el caso de interés- a los niveles de esfuerzo de corte a los que se los somete.

El NIH en ensayo in vitro se mide como establece la norma, la ecuación se puede revisar en el trabajo de Garon (2004), mientras que una aproximación numérica puede realizarse de acuerdo a la ecuación 14 propuesta por Segalova (2012):

$$NIH = 100 \frac{\Delta Hb}{Hb} (1 - Hct) k \quad (14)$$

donde el cociente $\Delta Hb / Hb$ es el cambio relativo en el contenido de hemoglobina de la sangre, Hct es el hematocrito (45% para la persona promedio) y k es el nivel de hemoglobina contenida en sangre (150 g/L persona promedio). La tabla 2 presenta la clasificación de cada nivel del NIH y los resultados clínicos aplicables a pruebas clínicas o experimentales, donde PfHb es la hemoglobina libre en plasma.

TABLA 2: Niveles del NIH y consecuencias clínicas. ASTM Standard F1841-97/F1830-97. Fuente: Segalova et al. (Segalova, 2012).

<i>NIH</i>	<i>Resultado clínico</i>
>0,06	Aumenta el nivel de PfHb
>0,04	No incrementa PfHb pero requiere transfusión sanguínea
<0,04	Fisiológicamente aceptable
<0,02	Clínicamente aceptable
<0,01	Objetivo del diseño

Evaluación numérica del Índice normalizado de hemólisis

Si bien existen varios modelos para evaluar el cambio del contenido de hemoglobina causado por el daño debido a los esfuerzos de corte en el flujo sanguíneo, para este trabajo se elige el modelo propuesto por Giersiepen et al. (1990), el cual es un modelo numérico empírico, es decir, las constantes se han ajustado mediante datos experimentales. Este modelo propone la siguiente correlación:

$$\frac{\Delta Hb}{Hb} = C \tau(t)^a t^b \quad (15)$$

donde, es la magnitud evaluada mediante la ecuación 13, t es el tiempo y las constantes de la ecuación 15 son $a=2,416$, $b=0,785$ y $C=3,62 \cdot 10^{-7}$.

Para obtener el cambio relativo en el contenido de hemoglobina de la sangre o $\Delta Hb/Hb$, es necesario promediar los diferentes daños individuales de varios GR. Para ello, el índice de daño sanguíneo (*BDI*, por sus siglas en inglés) se puede evaluar de manera individual para una trayectoria particular, al integrar numéricamente la correlación 15, mediante la ecuación 16, este es un cálculo cuya metodología se discute en el trabajo de Grigioni et al. (2005) y es utilizada en el trabajo de De Tulio y col (2009). La forma propuesta y utilizada por este último es la ecuación 16, donde el daño inicial D_0 generalmente se considera nulo

$$BDI = \sum_{i=1}^N C a \left[\sum_{j=1}^i (\tau(t_j)^{b/a} \Delta t_j + D_0) \right]^{a-1} \tau(t_i)^{b/a} \Delta t_i \quad (16)$$

Luego, para obtener el NIH se debe evaluar la ecuación 14 considerando el cambio relativo en el contenido de hemoglobina de la sangre promedio de todos los *BDI* individuales ($\Delta Hb/Hb$) obtenidos para varias trayectorias.

Activación plaquetaria

La activación plaquetaria es una serie de respuestas en cascada, con eventos progresivos y superpuestos provocados por varios factores. Dentro de los más importantes, se puede mencionar la exposición de las PI al colágeno subendotelial o a esfuerzos de corte elevados.

Este fenómeno provoca la liberación de sustancias químicas que causan la activación de PI adicionales, luego el conjunto de plaquetas activadas comienza un proceso de agregación plaquetaria, finalmente estos acontecimientos -sí se producen luego de una lesión vascular- conducen a la formación de

un tapón hemostático estable o coágulo que sella el sitio de una lesión para detener el sangrado (Furie, 2008). Es decir, estos procesos son beneficiosos en el caso de la reparación de heridas y perjudiciales para el caso de trombosis en vasos sanguíneos. Cuando una PI se activa cambia de forma, aparecen pseudópodos y adquiere forma de estrella lo que facilita su agregación, es decir, la unión con otras.

Como se describió anteriormente, las plaquetas resisten un esfuerzo de corte actuando constantemente del orden de 10 a 30 Pa en flujo laminar, como lo define Alemu (2007). El primer criterio para analizar la posible activación de las plaquetas es el criterio de Hellums (1987), quien plantea que para un esfuerzo acumulado de 3,5 Pa·s (calculado como Σ) las PI se pueden considerar activadas. Respecto a las plaquetas, la activación se expresa mediante una ley de potencias como la ecuación 15, donde a, b y C tienen diferentes valores. Los efectos de “memoria” de las PI sugeridos en recientes investigaciones de Sheriff et al. (2010), muestran que las plaquetas sometidas brevemente a altos esfuerzos de corte se sensibilizan y luego cuando son sometidas a largos periodos de esfuerzos de corte más bajos (como en las condiciones del flujo sanguíneo arterial y venoso) las mismas se activan más fácilmente, aumentando el riesgo de generar un trombo. Sin embargo, estos efectos de sensibilización no son considerados en este análisis. Si bien el mecanismo por el cual se sensibilizan las plaquetas no está claro, esto es un hecho experimental y es particularmente problemático para los DAV y otros dispositivos como las prótesis valvulares cardíacas mecánicas (MHV, por sus siglas en inglés).

Actualmente, se cuenta con algunos modelos que representan o predicen el PAS o estado de activación plaquetaria que permite obtener una aproximación numérica de lo que sucede cuando las PI circulan en un flujo determinado. El PAS puede ser evaluado de forma muy similar a la hemólisis, partiendo de una ley de potencias (como la ecuación 15). Los modelos más “novedosos” consideran la historia de los esfuerzos sobre una trayectoria particular y entre ellos los más relevantes son los propuestos por Alemu y Bluestein (2007) y Nobili et al. (2008).

Históricamente, la simulación de la activación plaquetaria adquirió importancia como una manera de explicar la trombogénesis en las MHV y posteriormente se aplicó al estudio de los DAV. Ambos dispositivos durante su vida útil generan un alto riesgo de padecer complicaciones tromboembólicas, por lo cual es necesario predecir correctamente el potencial trombogénico al momento de su diseño o para eventuales modificaciones. Esto se debe a que en el flujo de salida de las MHV se forman patrones característicos, vórtices y chorros que aumentan el potencial trombogénico (Alemu, 2007) debido a que se generan altas tensiones de corte (generalmente con condiciones de flujo turbulento), y las PI con tiempos de residencia “largos” pueden activarse y posteriormente favorecer la formación de trombos (Govindarajan, 2009).

Modelo de daño acumulado para plaquetas

Es posible estimar la activación plaquetaria que se produce en el flujo sanguíneo a través de un PAS promedio. La relación entre el esfuerzo de corte, el tiempo de exposición y el PAS puede ser modelado mediante la ecuación que proponen Grigioni et al. (2005); la misma modela una curva experimental que se obtiene mediante un ensayo in vitro y fue implementada por Morbiducci et al. (2009) para evaluar la performance de una MHV. Este modelo describe el daño que sufren las plaquetas estableciendo una correlación entre la evolución histórica del esfuerzo de corte, el tiempo de exposición y la respuesta fenomenológica de las plaquetas durante la activación, dicha relación puede ser expresada en forma diferencial para cada n-ésima PI mediante la ecuación 17:

$$dPAS_n = Ca \left[\int_{t_0}^t \tau(\xi)^{b/a} d\xi + \frac{PAS_n(t_0)^{1/a}}{c} \right]^{a-1} \tau(t)^{b/a} dt \quad (17)$$

$$PAS_n = \int_{t_0}^t Ca \left[\int_{t_0}^{\varphi} \tau(\xi)^{b/a} d\xi + \frac{PAS_n(t_0)^{1/a}}{c} \right]^{a-1} \tau(\varphi)^{b/a} d\varphi \quad (18)$$

$$PAS_n = \sum_{i=1}^N Ca \left[\sum_{j=1}^i (\tau(t_j))^{b/a} \Delta t_j + \frac{PAS_n(t_0)^{1/a}}{c} \right]^{a-1} \tau(t_i)^{b/a} \Delta t_i \quad (19)$$

La ecuación 17 puede ser integrada en el tiempo para obtener la ecuación 18, la cual se puede evaluar numéricamente mediante la ecuación 19. Esta formulación es idéntica a la ecuación 16, porque ambos modelos parten de la misma relación fundamental o ley de potencias (ver ecuación 15) pero las constantes son diferentes: $=1,3198$; $=0,6256$ y $C=10^{-5}$. Dichas constantes fueron determinadas por Nobili et al. (2008) para ajustar las curvas numéricas con ensayos experimentales mediante el uso de algoritmos genéticos.

El PAS_n calculado mediante la ecuación 19 representa la activación individual de una PI, para obtener un valor más global, se debe evaluar el PAS promedio para un determinado número (N_p) de PI mediante la ecuación 20, este valor representa el estado de activación plaquetaria promedio del grupo.

$$PAS_{promedio} = \frac{1}{N_p} \sum_{n=1}^N PAS_n \quad (20)$$

A diferencia de lo que sucede con el NIH, no existe un valor de referencia o máximo tolerable para el PAS promedio. Por ello, su análisis se vuelve complejo, por un lado es posible realizar comparaciones entre distintos grupos de células y observar cuales situaciones del flujo resultan potencialmente más trombogénicos y, por otro lado, es posible realizar comparaciones con otras simulaciones que apliquen el mismo modelo. En ese sentido, en este trabajo se comparan los resultados que se obtienen al aplicar este modelo, con los resultados del PAS promedio obtenidos por Morbiducci et al. (2009), para 350 ms de simulación de una MHV durante la fase de sístole.

Resultados

Para variables globales como el caudal en la entrada, el caudal en la salida y la presión en cada cámara, los resultados para las diferentes mallas analizadas coinciden aceptablemente. En el caso del caudal de salida y el caudal de entrada, se exponen las comparaciones en la figura 11. Estas comparaciones por un lado validan la satisfacción del balance macroscópico de masa en el dispositivo y por otro, la invariabilidad de resultados frente a nuevos refinamientos de la malla.

El caudal, por su parte, se obtuvo integrando la componente de la velocidad horizontal (u) en función en las secciones de entrada y salida indicadas en la figura 7. El caudal de salida presentado en la figura 11 superior es la suma de tres diferentes aportes:

1. un flujo que impulsa el pistón, cuya forma es una “senoidal rectificada”;
2. un flujo por cierre de una válvula (pico positivo);
3. un reflujo por la apertura de su homóloga (pico negativo).

Algo llamativo es que se puede observar cómo el movimiento de las válvulas de salida y entrada -tanto en el cierre como en la apertura- produce flujos y reflujos respectivamente. Esto se debe a que en la simulación el movimiento de una válvula barre un área no despreciable en comparación con la que barre el pistón de manera que el flujo diferencial a la salida alcanza un caudal instantáneo máximo de

120 cm^2/s (cuando cierra la Vs superior), mientras el reflujo alcanza un máximo de 100 cm^2/s (cuando abre la Vs inferior). Además, se puede apreciar el desfase entre el cierre y la apertura que evita que las válvulas de una misma cámara estén abiertas al mismo tiempo. Una situación análoga pero desfasada en el tiempo se da con el caudal de entrada, ver figura 11 inferior.

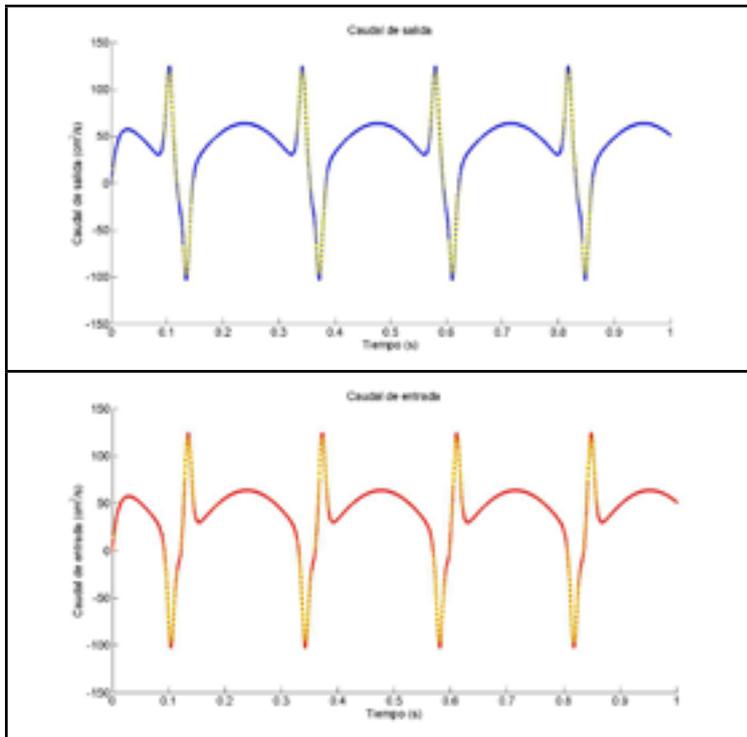


FIGURA 11: Caudales en función del tiempo en las secciones de salida y entrada. Resultados para la malla 3 en líneas amarillas y para la malla 2 en líneas de puntos de color azul para la salida y color rojo para la entrada.

Flujo sanguíneo en el interior del dispositivo

En las simulaciones se utilizan mallas con tamaños de elementos que varían desde los 500 μm hasta 200 μm (malla 2). Esta variación se produce por los distintos sectores del dominio donde algunos necesitan mayor definición para obtener soluciones invariantes ante nuevos refinados de la malla.

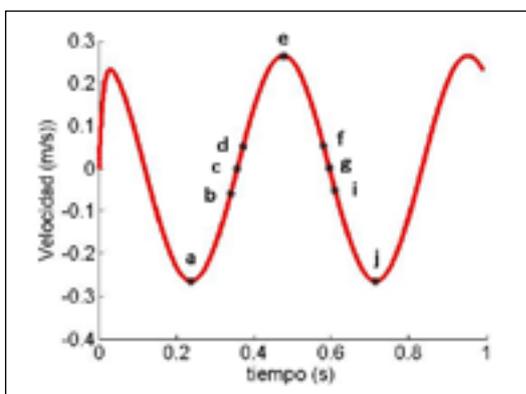


FIGURA 12: En línea continua roja V_p y con puntos negros los instantes en que se grafica el módulo de la velocidad de la sangre para las imágenes de la figura 12.

En un ciclo completo desde los 238 ms a los 714 ms se eligen nueve instantes, los mismos se muestran con puntos negros en la figura 12 sobre la curva que representa V_p . Dichos instantes corresponden a V_p máxima, V_p nula y V_p de valores intermedios, para los cuales se presentan los resultados del campo de velocidades en las imágenes de la figura 13.

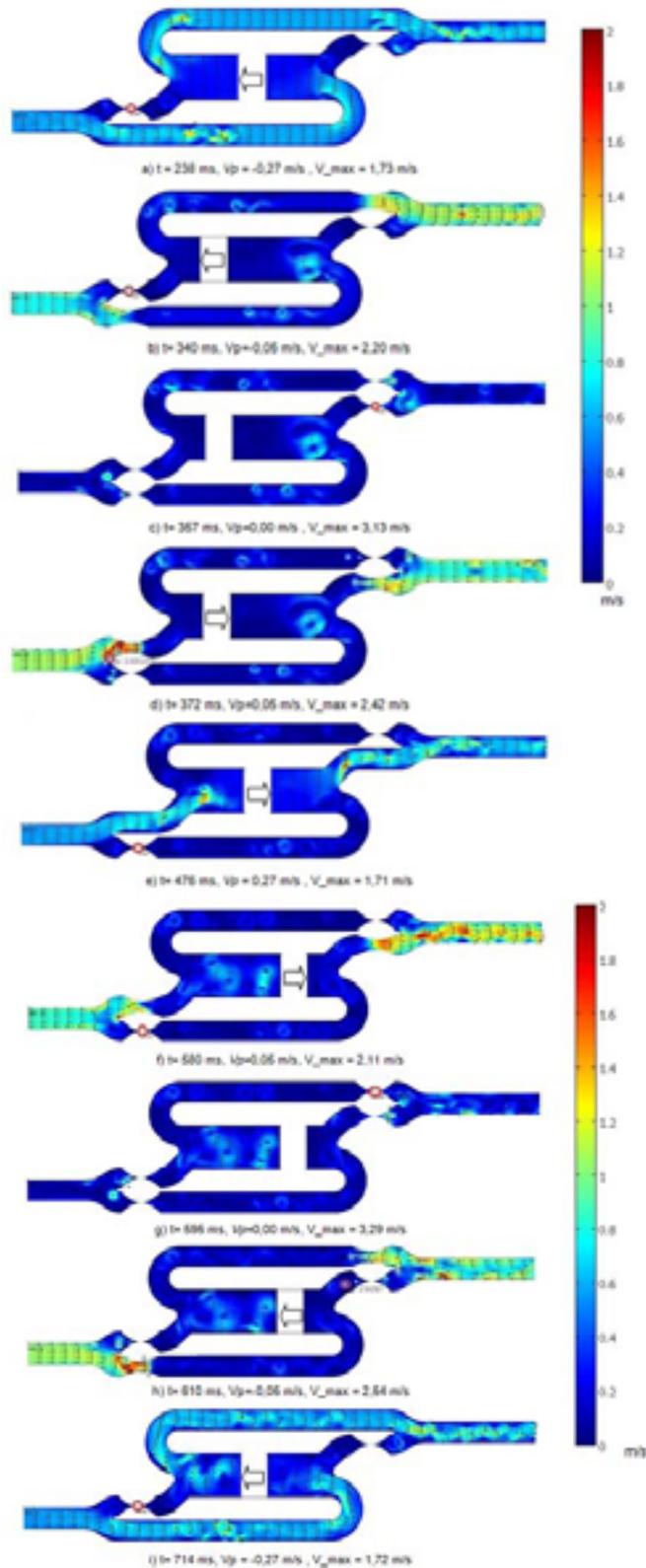


FIGURA 13: Módulo de la velocidad para diferentes instantes de tiempo, la escala de velocidad va desde 0 a 2 m/s. Los vectores en negro indican la dirección de la velocidad y su tamaño es proporcional a su módulo. En cada imagen se indica la velocidad del pistón (V_p , con sentido negativo hacia la izquierda) con una flecha y con un círculo rojo el sitio donde se da el valor máximo registrado de la velocidad del fluido (V_{max}).

El flujo sanguíneo en el interior del dispositivo presenta numerosos vórtices producto de la geometría y los cambios de dirección que sufre el flujo, por ejemplo: se puede observar un gran vórtice acompañando el chorro de ingreso a cada cámara y al disminuir la velocidad suele dividirse en algunos más; sobre las ramas de entrada y salida cuando la velocidad disminuye casi a valores nulos, también aparecen numerosos vórtices. Por otro lado, en el momento que V_p es máxima el perfil de velocidades en los conductos tiende a ser bastante “plano”.

Si bien en las imágenes de la figura 13 se puede apreciar que la velocidad máxima está en el orden de los 3,0 m/s (ver figuras 13.b, c, d, f, g y h), en algunos instantes se registra una $V_{\text{máx}}$ de 6,50 m/s, en la zona de los huelgos de las válvulas, cuando se cierra una de ellas estando cerrada su antagónica. Cuando el pistón desarrolla su máxima velocidad ($V_p = 0,27$ m/s), en los conductos de salida y entrada se registran velocidades medias del orden de los 0,56 m/s que corroboran el balance de caudales. Asimismo, se puede apreciar la presencia de reflujos en la entrada y en la salida, así como la presencia de flujos diferenciales debidos al cierre de válvulas, en la entrada y en la salida.

Distribución de la presión en el flujo

En la figura 14 se muestra la variación de presión (prácticamente constante en toda la cámara) respecto al tiempo en cada cámara, para la CI (figura 14.a) y la CD (figura 14.b). En la CI la presión alcanza un valor máximo de 25 kPa y un valor mínimo de -10 kPa, aproximadamente. Por otro lado, el campo de presiones que genera el pistón y las válvulas sobre la sangre no se muestra por razones de espacio.

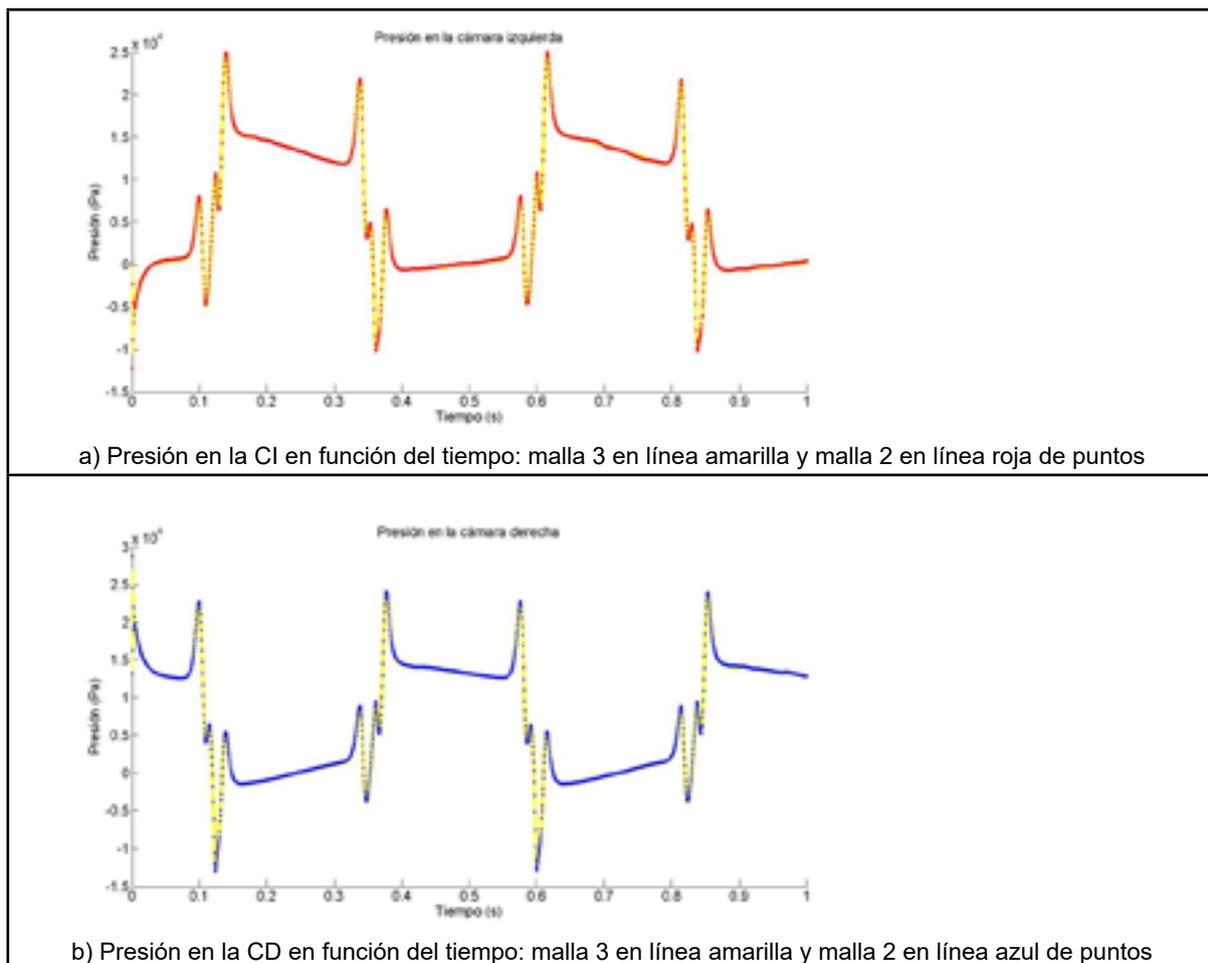


FIGURA 14: Presión en cada cámara del DAV a lo largo del tiempo de simulación, evaluada en un punto del borde del pistón.

En la CI durante la carrera del pistón, cuando la cámara actúa como impulsora, la presión desciende desde valores ligeramente superiores a los 15 kPa hasta 12 kPa aproximadamente (ver figura 14.a), ello se debe a un mayor esfuerzo inicial que el pistón debe hacer para sacar del reposo al fluido. Cuando el pistón va llegando al fin de carrera la presión se sobre eleva debido al cierre de la Vs superior, alcanzando valores del orden de los 22 kPa, luego desciende abruptamente a valores del orden de los -10 kPa debido a la apertura de la Ve superior. Cuando dicha cámara comienza a llenarse, la presión asciende desde -0,1 kPa aproximadamente hasta valores superiores a 0,1 kPa; la mayor depresión inicial también se debe a una fuerte succión del pistón para iniciar el llenado de la cámara. De igual modo, la misma situación se repite para la CD (ver figura 14.b), en este caso la variación de presión descrita es similar, salvo por el detalle que los picos y valores máximos son algo menores, y la depresión, para succionar fluido, es algo mayor. Esto se debe a que la CD tiene un recorrido de salida mucho menor que el de la CI y un recorrido de entrada mayor; esta asimetría explica las variaciones. En términos del salto de presión neto, entre los mínimos y máximos, en la CI se produce un salto de 32,2 kPa y en la CD un salto de 35,8 kPa. Ello indica que la mayor longitud de succión de la CD impacta más que la mayor longitud de impulsión de la CI.

Fuerza y Potencia del DAV

La fuerza (F) que realiza el pistón y la potencia (P) entregada al flujo, como funciones del tiempo, se evalúan integrando el campo de presión sobre el contorno del pistón y el producto escalar del diferencial local de fuerza y la velocidad del pistón, respectivamente. A partir de dichos cálculos se pueden obtener los valores medios en un ciclo. En la figura 15 la fuerza es positiva cuando el pistón se desplaza hacia la derecha y negativa cuando lo hace hacia la izquierda; la potencia aplicada (ver figura 16) presenta un comportamiento similar a una “senoidal rectificada”, donde los semiciclos correspondientes a las carreras del pistón en la CD son levemente más elevados debido a que en dicha cámara deben generarse mayores saltos netos de presión.

El valor medio de la fuerza obtenido es de 3,38 N/cm y el valor medio de la potencia es 0,576 W/cm.

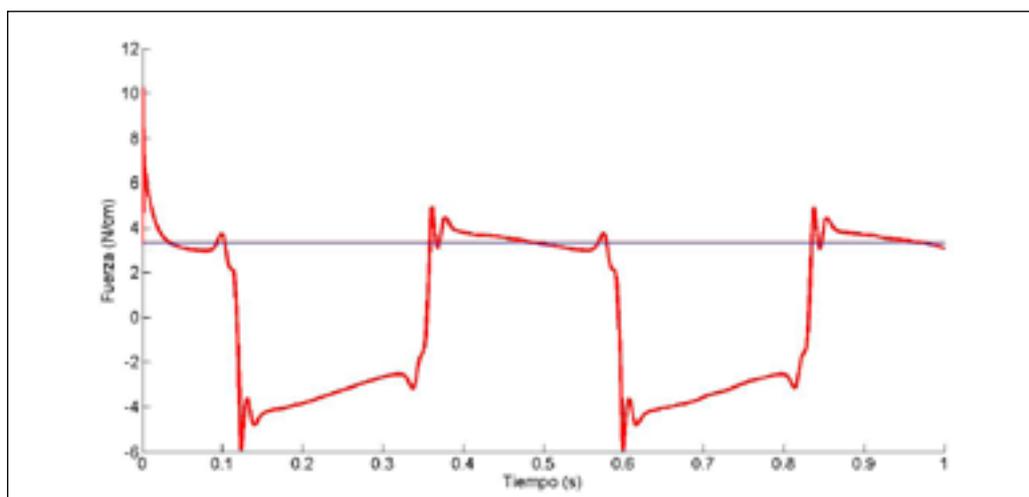


FIGURA 15: Fuerza aplicada por el pistón en función del tiempo, Su valor medio es 3,38 N/cm, se indica con una línea roja delgada y el valor medio teórico para una bomba sin reflujos, con una línea delgada azul (Fernández Díez, 2010).

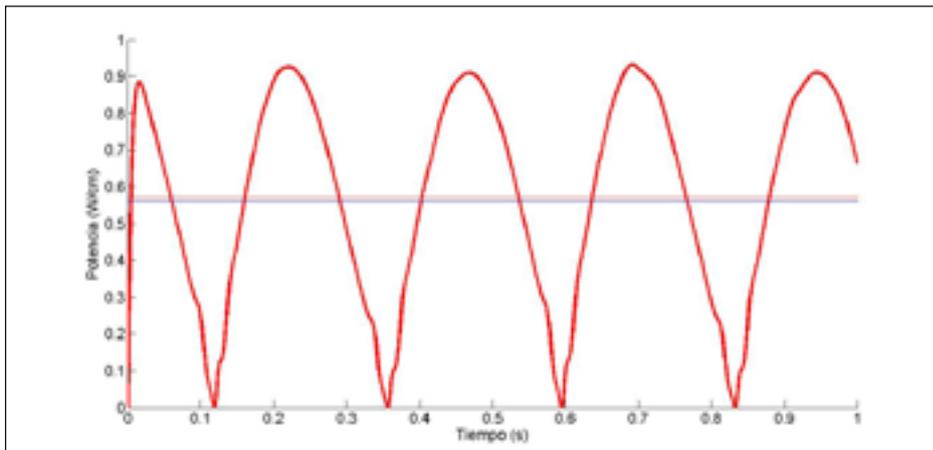


FIGURA 16: Potencia transmitida por el pistón en función del tiempo, su valor medio es 0,576 W/cm, se indica con una línea roja delgada y el valor medio teórico para una bomba sin reflujos, con una línea delgada azul (Fernández Díez, 2010).

Diagramas presión-volumen

En la figura 17 se expone el diagrama P-V para cada cámara, por tratarse de un análisis 2D corresponden a un área de 10 cm² que representa el área barrida por el pistón; si analizamos una profundidad hipotética de 2,0 cm el pistón impulsaría un volumen de 20 cm³ por ciclo por cámara. Se puede apreciar que la presión durante la fase de recorrido del pistón se mantiene en valores alrededor del valor de referencia (p_{ent} o p_{sal} según corresponda a admisión o impulsión), mientras que durante la fase de frenado y apertura de las válvulas aparecen picos abruptos, cambio de presión que se produce prácticamente a volumen constante. Además, se puede apreciar claramente como existe una mayor diferencia de presión para expulsar la sangre desde la CI que posee mayor resistencia hidráulica -a la salida-, respecto a la CD. En cambio, la situación se invierte en la admisión, cuando la CD necesita una mayor depresión para hacer ingresar la sangre por la misma razón, una mayor resistencia hidráulica a la entrada.

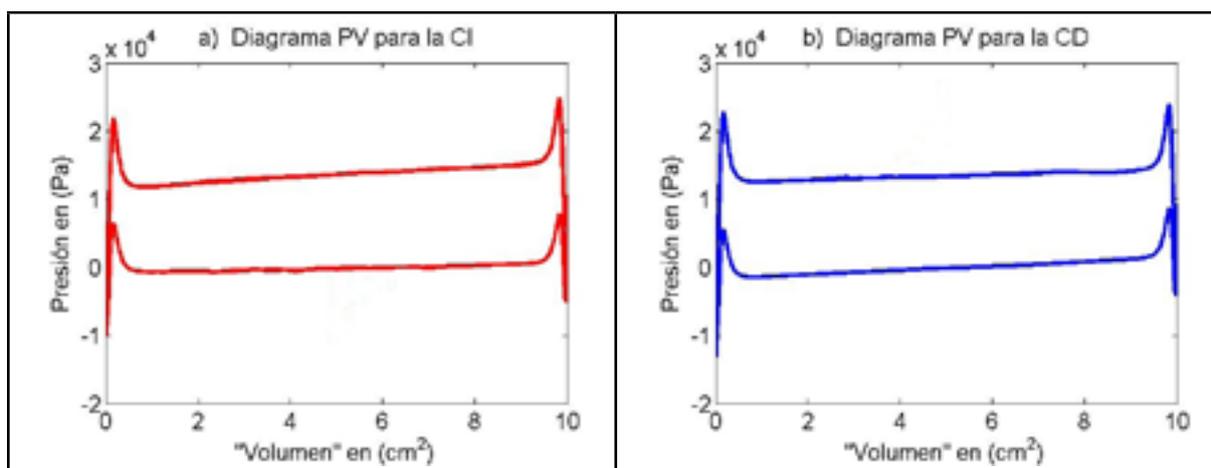


FIGURA 17: Diagramas de Presión-Volumen para el DAV en estudio, (a) para la CI y (b) para la CD. La presión se expresa en 10⁴ Pa y el volumen se expresa por unidad de ancho (cm³/cm), desde los 150ms de simulación.

Trayectorias particulares para cada plaqueta

Entre la hemólisis y la activación de las plaquetas, éste último tipo de daño es el más relevante ya que se produce para magnitudes más “bajas” del comparado con la hemólisis, además se puede combinar con otros factores que pueden disparar la cascada de coagulación y producir trombosis. Si bien los valores del que se observan en la simulación resultan ser bajos, aun así están en el orden de magnitud que toleran las plaquetas (10 a 30 Pa para un flujo laminar), por lo que se hace necesario verificar la probabilidad que suceda activación plaquetaria mediante el *PAS promedio*.

El proceso comienza con el cálculo de las trayectorias que, como es de esperar dependen en gran medida de la posición en el que se encuentran las PI en el instante inicial. Estas variables iniciales conviene que correspondan a posiciones e instantes donde no se presenten flujos diferenciales por el cierre y reapertura de válvulas. Por esta razón se seleccionaron posiciones iniciales luego de la bifurcación de la entrada.

En cuanto al instante inicial, se toman tiempos iguales o superiores a los 150 ms para no considerar resultados dependientes de las condiciones iniciales de la simulación. Los instantes escogidos son 150 ms y 390 ms (podría tomarse 630 ms pero solo se contaría con un tercio del tiempo para su la evaluación). Los instantes escogidos coinciden con el momento en que el flujo comienza a acelerarse para ingresar a la CD y a la CI respectivamente.

Las posiciones iniciales se toman a lo largo de una línea a coordenada x constante, en la que se distribuyen N plaquetas. Se realizan varias “series” de simulaciones con distinto N , $N=20$ ó $N=50$. Para clarificar los grupos seleccionados se enumeran los mismos a continuación, donde el color corresponde al que se utilizará para presentar el *PAS promedio* de cada serie:

Grupo 1: Corresponde a PI seguidas desde los 150 ms, luego de la Ve superior. Este grupo pasa por la CI y está formado por 2 series:

Serie 1: formada por $N=20$ PI (en azul)

Serie 2: formada por $N=50$ PI (en rojo)

Grupo 2: Corresponde a PI seguidas desde los 150 ms luego de la Ve inferior. Este grupo pasa por la CD y está formado por 2 series:

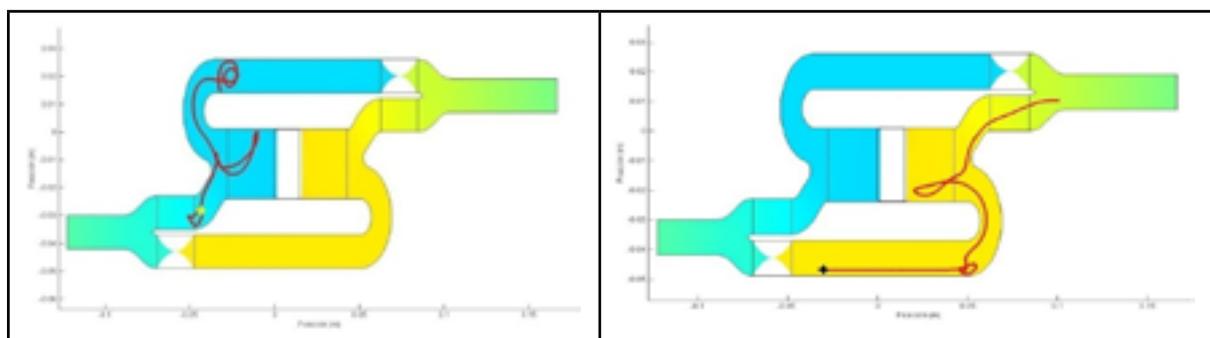
Serie 3: formada por $N=20$ PI (en azul)

Serie 4: formada por $N=50$ PI (en rojo)

Grupo 3: Corresponde a PI seguidas desde los 390 ms en el centro de la CD y que salen por las Vs inferior. Este grupo está formado por 2 series:

Serie 5: formada por $N=20$ PI (en azul)

Serie 6: formada por $N=50$ PI (en rojo)



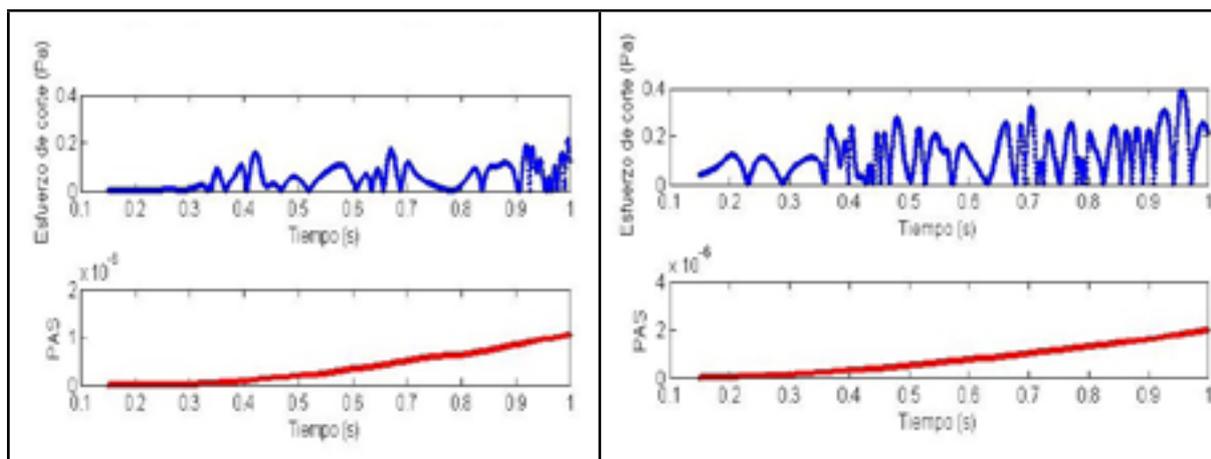


FIGURA 18: Trayectorias generadas a partir de posiciones diferentes, indicadas con puntos amarillos o negros. (Izq.) una trayectoria de la serie 2 y (Der.) una trayectoria de la serie 4. Debajo de cada trayectoria los valores del esfuerzo de corte representativo (en color azul) y el PAS_n para cada una de ellas (en color rojo).

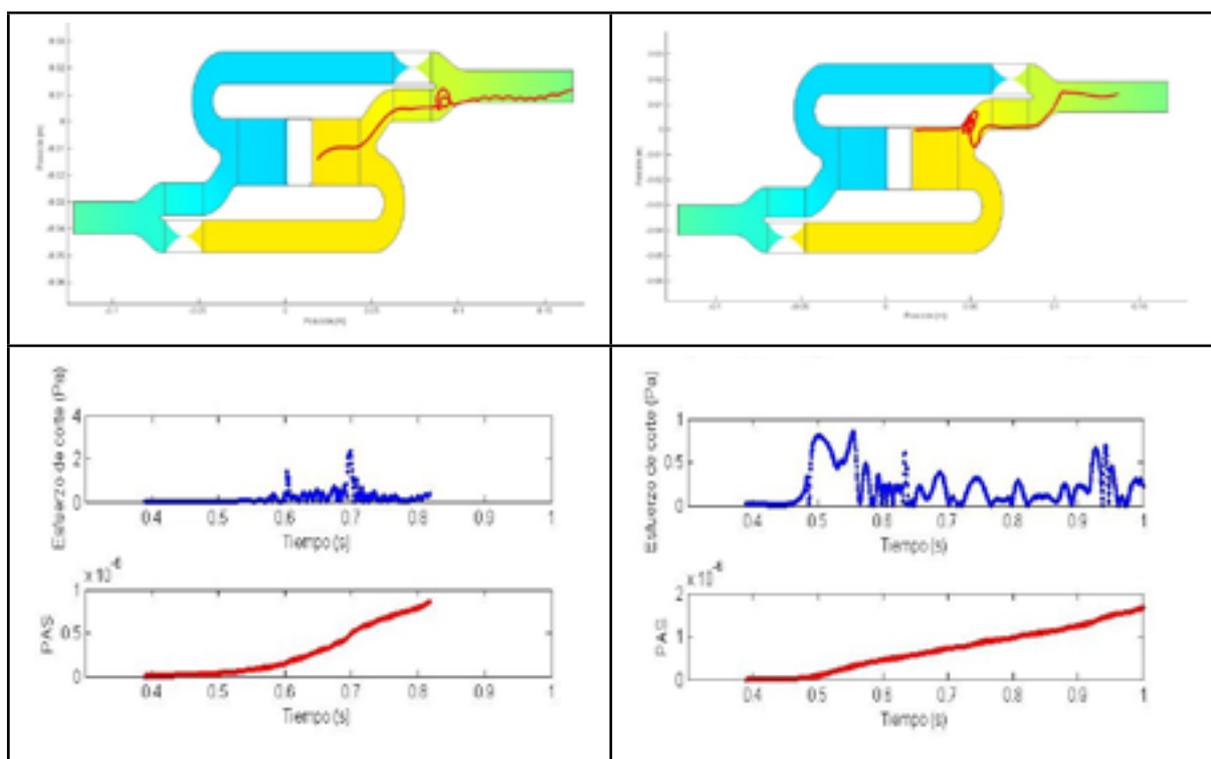


FIGURA 19: Trayectorias generadas a partir de posiciones diferentes (Izq.) una trayectoria de la serie 5 y (Der.) una trayectoria de la serie 5. Debajo de cada trayectoria los valores del esfuerzo de corte representativo (en color azul) y el PAS_n para cada una de ellas (en color rojo).

Para los dos primeros grupos, formados por series desde los 150 ms se presentan dos trayectorias típicas, en la figura 18, cada una corresponde a un grupo diferente por lo que pasan por cámaras distintas. Se puede observar que en ningún caso la célula sale del DAV en el periodo de tiempo simulado, desde los 150 ms a 1000 ms. En cambio en la figura 19, si bien el periodo de evaluación es menor, desde los 390 ms a 1000 ms, algunas células salen rápidamente de la CD pasando por la sección de

salida como se puede apreciar en la trayectoria presentada en la figura 19.izq. Cuando las PI parten muy cerca de las paredes fijas, su baja velocidad hace que se desplacen menos y puedan quedar atrapadas en algún vórtice por un largo lapso de tiempo, como se ve en la figura 19.der.

Esfuerzo de corte y PAS promedio

En las figuras 18 y 19 se muestra el sobre cada trayectoria analizada, donde puede notarse que los valores apenas superan los 2,0 Pa, valor muy inferior a la resistencia límite de las plaquetas. Respecto al esfuerzo acumulado en un segundo de simulación, es posible aproximarlos mediante el cálculo producto del esfuerzo de corte por el tiempo que, aun utilizando el valor máximo, se encontraría en un valor de 2,0 Pa·s. Este valor comparado con el criterio de Hellums (Giersepen, 1990) (que propone un límite de 3,5 Pa·s) sería un valor tolerable de activación plaquetaria, sin embargo, este criterio no tiene en cuenta los factores de memoria de las plaquetas y el gradiente de los τ actuantes sobre ellas. Los valores máximos para los PAS_n generados en cada trayectoria, no superan los $4,0 \times 10^{-6}$ y en la mayoría de los casos el valor final se encuentra entre $1,0$ y $2,0 \times 10^{-6}$.

Por último, se calculó el *PAS promedio* para cada grupo y se exponen en las figuras 20, 21 y 22. Los resultados se presentan para cada grupo y vale recordar que este indicador se define como una medida de la trombogénesis. En las figuras 20 y 21 se observa que a pesar de las variaciones de N los valores del *PAS promedio* son muy similares. En la figura 22, la cual corresponde al grupo 3, se puede observar que después de los 800 ms el *PAS promedio* presenta comportamientos erráticos, debido a que algunas PI de la serie salen del DAV.

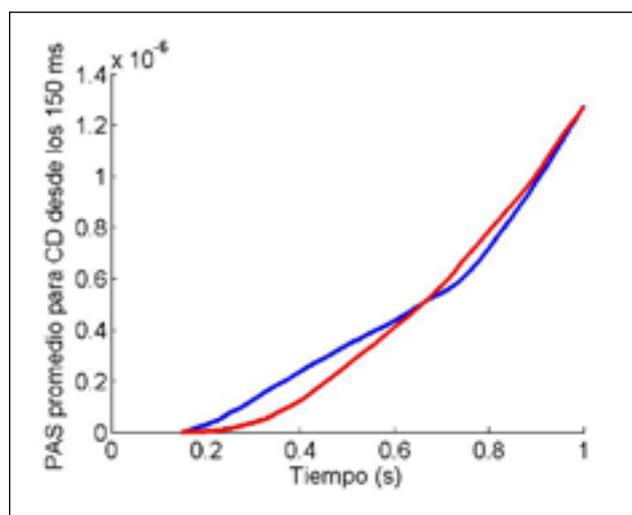


FIGURA 20: PAS promedio para las series del Grupo 1, en azul serie 1 (N=20) y en rojo serie 2 (N=50).

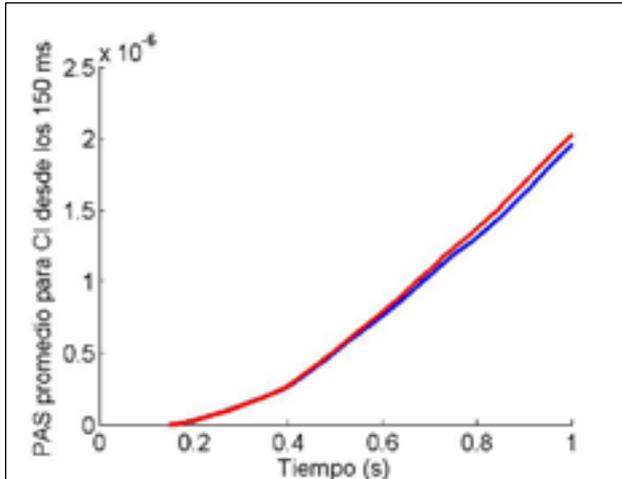


FIGURA 21: PAS promedio para las series del Grupo 2, en azul serie 3 (N=20) y en rojo serie 4 (N=50).

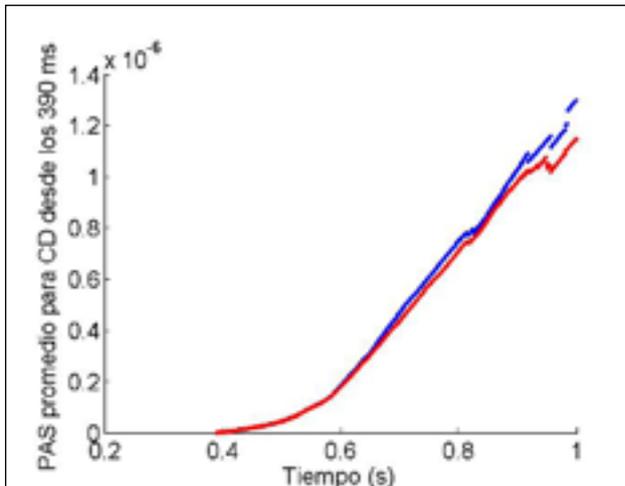


FIGURA 22: PAS promedio para las series del Grupo 3 saliendo de la CD, en azul serie 5 (N=20) y en rojo serie 6 (N=50).

En la figura 23 se presentan todos los PAS promedio obtenidos, donde en todos los casos estos presentan prácticamente la misma pendiente de crecimiento, que en promedio es de $2,85 \times 10^{-6}$ 1/s ($2,0 \times 10^{-6} / 0,700$ s). Cabe mencionar que además de las trayectorias presentadas, se consideraron otras en un intervalo entre 150 ms y 1000 ms, en ningún caso el índice del PAS promedio superó los $2,0 \times 10^{-6}$ con la misma pendiente promedio y con valores máximos del PASn alrededor de $4,0 \times 10^{-6}$.

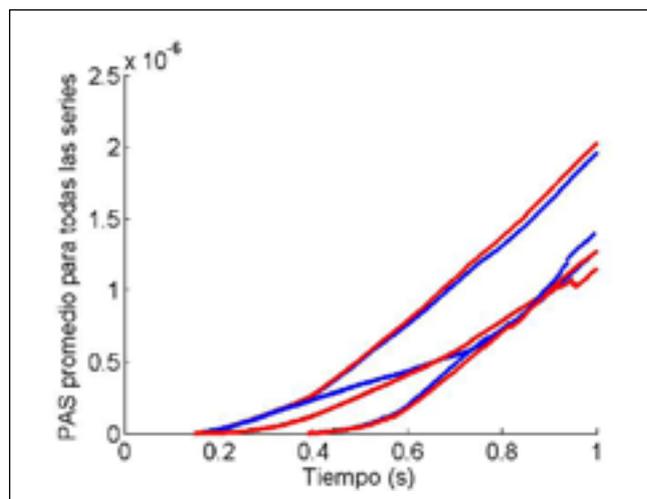


FIGURA 23: PAS promedio para todas las series analizadas, en azul $N=20$ y en rojo $N=50$.

Discusión

Modelo para evaluar el PAS

El modelo utilizado para evaluar el *PAS promedio*, es uno de los varios existentes para predecir el hecho experimental de la activación plaquetaria debido a los esfuerzos de corte representativos, tanto de origen fisiológico como artificial (Sheriff, 2013). El modelo de daño acumulado utilizado ha sido adaptado para representar ciertas situaciones experimentales en las cuales responde adecuadamente, por ejemplo: el daño acumulado a lo largo del tiempo. Por otro lado, existen situaciones que el modelo ya no puede representar, como la sensibilización de las PI a τ elevados y la posterior activación a niveles más bajos, como muestran Sheriff et al. (2010).

Cabe remarcar que la simulación numérica de la activación plaquetaria es un campo de estudio abierto y todavía no existe un modelo óptimo para ello que permita obtener el nivel de activación en cualquier situación de flujo. Tal es así, que el modelo utilizado en este trabajo ha sido modificado por Sheriff et al. (2013) incorporando nuevos parámetros para tratar de representar mejor el daño sanguíneo en diversas situaciones de actuación de los esfuerzos de corte. Además, el trabajo de estos investigadores llega incluso a proponer un modelo basado en ecuaciones diferenciales ordinarias debido a las limitaciones encontradas para representar algunos resultados in vitro por parte de la ley de potencias.

Por último, si bien el modelo utilizado muestra una situación relativamente benigna para las PI al circular por el DAV en estudio, esto debe ser corroborado mediante ensayos in vitro. Además, a futuro sería importante comprobar el rango de los valores de τ mediante una simulación computacional en una geometría 3D.

Análisis de los resultados obtenidos para el PAS promedio

Las plaquetas tienen una vida media de 10 días, pudiendo pasar cientos a miles de veces por el corazón, como menciona Sirois et al. (2010). En una persona con un DAV implantado será mucho más probable que una PI pase por éste, que por el corazón (ya que este último provee una fracción menor del caudal total), por lo que cada vez que pase aumentará el nivel de daño sobre ella. Teniendo en cuenta el máximo nivel medido 2×10^{-6} , si una PI pasa unas 10^3 veces, se alcanzaría un valor del 0,002 % del

PAS normalizado, si se asume una situación acumulativa para cada pasaje de la PI a través del DAV. Tal predicción es alentadora respecto al daño sanguíneo que el DAV puede promover.

Conclusiones

El análisis del flujo sanguíneo en el interior de un DAV pulsátil de alta frecuencia, cuyo concepto de funcionamiento se basa en un pistón de doble efecto y cuatro válvulas, ha permitido obtener mediante una geometría bidimensional simplificada, una aceptable aproximación a su funcionamiento. Se han predicho los campos de variables distribuidas como las velocidades, presiones y tensiones cortantes y variables globales como el caudal y la potencia necesaria para elevar la presión a valores basales (100 mmHg). La simulación permitió asimismo, predecir a través del potencial trombogénico que el daño sanguíneo que provocaría el dispositivo sería bajo. Los resultados obtenidos permiten inferir que la bomba podría funcionar como un DAV pulsátil, proveyendo 4,7 l/min a una presión de 100 mmHg.

La simulación permite apreciar que el funcionamiento de las válvulas debe ser coordinado para que pueda mantenerse un flujo permanente de entrada y salida. Los reflujos se deben principalmente a la manera en que se simulan las válvulas al igual que los picos de presión positiva y negativa. El movimiento de las válvulas es un aspecto a mejorar y explorar profusamente en futuras simulaciones, para lo que se requiere implementar un modelo que represente la interacción fluido-estructura incluyendo la deformación de las mismas.

Por otra parte, los resultados obtenidos para el *PAS promedio* permiten inferir que la activación plaquetaria que produciría el flujo sobre las PI, tendría un valor comparable al que producen las prótesis valvulares cardíacas mecánicas y otros DAV pulsátiles con válvulas similares. Por lo tanto, la utilización del DAV estaría sujeta a la aplicación de un tratamiento anticoagulante, como es habitual durante la asistencia circulatoria mecánica.

Es importante resaltar que las predicciones deben ser corroboradas mediante futuras investigaciones. Por lo tanto, surge la necesidad de un análisis 3D en una geometría más realista (modelando las válvulas activas y la impulsión sin contacto con el pistón) para lo que se debe asumir un costo computacional superior; por otro lado es necesario realizar ensayos in vitro para corroborar o refutar los resultados de este trabajo, tanto para el flujo como para el PAS. En este sentido, realizar una simulación 3D del dispositivo acercándose a una DNS resultaría muy costoso aunque sería factible reducir los costos computacionales mediante la aplicación de un modelo de flujo turbulento. En cualquier caso, la información obtenida del modelo bidimensional sirve como un punto de partida para una futura simulación 3D.

Una vez realizada la simulación del flujo 3D y desde un punto de vista más ingenieril, resta diseñar el motor eléctrico que impulsará el pistón, las válvulas activas y su sistema de control. El tema de la tesis posee posibilidades futuras relevantes que surgen de esta aproximación que ha predicho que el concepto del DAV propuesto sería factible y útil para la asistencia ventricular mecánica de largo plazo.

Bibliografía

- ALEMU, Y. and BLUESTEIN, D. (2007). Flow-induced platelet activation and damage accumulation in a mechanical heart valve: numerical studies. *Artificial Organs*, 31(9):677–688.
- ASTM, (1997). American Society for Testing and Materials: *Standard practice for assessment of hemolysis in continuous flow blood pumps*. Standard F 1841-97, ASTM. Disponible en: <http://es.astm.org/>
- BARISANI, J. et al. (2010). Consenso de Insuficiencia Cardíaca Aguda y Avanzada. *Rev. Argent. Cardiol.*, Vol 78, N°3 (Mayo – Junio).
- BALACHANDRAN, K. (2010). *Aortic valve mechanobiology - The effect of cyclic stretch*. Tesis Doctoral. Georgia Institute of Technology.

- BATTAGLIA, L., D'ELÍA, J. y STORTI M. (2012). Simulación numérica de la agitación en tanques de almacenamiento de líquidos mediante una estrategia lagrangiana euleriana arbitraria. *Revista Internacional de Métodos Numéricos para Cálculo y Diseño en Ingeniería*, 28(2):124–134.
- BEHBAHANI, M., BEHR, M. et al. (2009). A Survey in Mathematics for Industry. A review of computational fluid dynamics analysis of blood pumps. *Euro. Journal of Applied Mathematics*, 20: 363–397.
- BHER, M., ARORA, D., CORONADO, O., and PASQUALI, M. (2006). Models and Finite Element Techniques for Blood Flow Simulation. *International Journal for Computational Fluid Dynamics*, 00(0):1-7.
- BLUESTEIN, D., LI Y. and KRUKENKAMP, I. (2002). Free emboli formation in the wake of bi-leaflet mechanical heart valves and the effects of implantation techniques. *Journal of Biomechanics*, 35:1533–1540.
- BLUESTEIN, D., CHANDRAN, B., Y MANNING, K. (2010). Towards Non-thrombogenic Performance of Blood Recirculating Devices. *Ann Biomed Eng*, 38(3):1236–1256.
- BLUESTEIN, D., EINAV, S. and SLEPIAN M. J. (2013). Device thrombogenicity emulation: a novel methodology for optimizing the thromboresistance of cardiovascular devices. *J Biomech*, 46(2):338–344.
- BRENNER, S. C. and CARSTENSEN, C (2004). *Encyclopedia of Computational Mechanics, Chapter 4: Finite Element Methods*. Edited by Erwin Stein, René de Borst and Thomas J.R. Hughes. Volume 1: Fundamentals. John Wiley & Sons, Ltd.
- CHENG, R., LAI, Y. and CHANDRAN, K. (2004): Three-dimensional fluid–structure interaction simulation of bileaflet mechanical heart valve flow dynamics. *Journal of Heart Valve Disease*, 12:772–780.
- CLAES, J. (1987). *Numerical solution of partial differential equations by the finite element method*. Cambridge University Press, Cambridge.
- COMSOL Multiphysics Modeling Guide (2008). By COMSOL AB. Version: November 2008 COMSOL 3.5, pág 455.
- COMSOL Multiphysics 3.5. (2008). Quick Start and Quick Reference, Chapter 6: Solving the Model. The Solvers and Their Settings. pág 392-393.
- COULSON, J. and RICHARDSON, J. (2002). *Chemical Engineering Vol. 2*. 5° Ed. Butterworth-Heinemann, An imprint of Elsevier Science.
- DE TULLIO, D., CRISTALLO, A., BALARAS, E. and VERZICCO, A. (2009): Direct numerical simulation of the pulsatile flow through an aortic bileaflet mechanical heart valve. *J. Fluid Mech*, 622:259–290.
- DI PAOLO, J., CAMPANA, D. M., BERLI, M. E., FRIES, E. R. and INSFRÁN, J. F. (2010). Análisis computacional preliminar para el desarrollo de un mecanismo pulsátil de impulsión sanguínea a frecuencias no fisiológicas. *Mecánica Computacional*, Vol XXIX, pág. 6415-6431.
- DI PAOLO, J., INSFRÁN, J., FRÍES, E., CAMPANA, D., BERLI, M. and UBAL, S (2014). A preliminary simulation for the development of an implantable pulsatile blood pump. *Advances in biomechanics and applications*, 1(2):127-141.
- DONEA, J, HUERTA, A, PONTHOT, J and FERRAN, R. (2004). *Encyclopedia of Computational Mechanics, Chapter 14: Arbitrary Lagrangian–Eulerian Methods*. Edited by Erwin Stein, René de Borst and Thomas J.R. Hughes. Volume 1: Fundamentals. John Wiley & Sons, Ltd.
- FERNÁNDEZ DÍEZ, P. (2010). *Bombas centrifugas y volumétricas*. Departamento de Ingeniería Eléctrica y Energética. Universidad de Cantabria. Disponible en: http://www.ing.una.py/pdf_material_apoyo/bombas-centrifugas-y-volumetricas.pdf.
- FRASER, K. et al. (2010). The use of computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices. *Medical Engineering & Physics*, 33:263–280.
- FRIES, E., UBAL, S., BERLI, M., CAMPANA, D., INSFRÁN, J. and DI PAOLO, J. (2012). *Análisis computacional de un sistema de válvulas de salida para el desarrollo de un dispositivo de asistencia ventricular pulsátil*. *Mecánica Computacional, Congreso MECOM*, Salta, Argentina.

- FRIES, E., BERLI, M., CAMPANA, D., UBAL, S. and DI PAOLO J. (2014). Computer simulation of the blood flow in a planar configuration for a pul-satile ventricular assist device. *VI Latin American Congress of Biomedical Engineering*, 1094–1097.
- FUNG YUAN-CHENG (1981). *Biomechanics: mechanical properties of living tissues*, vol. 10 Springer-Verlag. Michigan, EE. UU.
- FURIE, B. and FURIE, B. C. (2008). Mechanisms of Thrombus Formation. *N Engl J Med*, 359:938-949.
- GARELLI, L. (2011). *Interacción Fluido Estructura Empleando una Formulación Lagrangiana-Euleriana Arbitraria*. Tesis Doctoral. Facultad de Ingeniería y Ciencias Hidricas-UNL.
- GARON, A., and FARINAS, M. I. (2004). Fast Three-Dimensional Numerical Hemolysis Approximation, *Artif. Organs*, 28(11), 1016–1025.
- GAURAV, G. and BLUESTEIN, D. (2008). Biological effects of dynamic shear stress in cardiovascular pathologies and devices. *Expert Rev Med Devices*, 5(2): 167–181.
- MUGIANESI, O. (2007). Asistencia Cardíaca Mecánica. *Insuficiencia Cardíaca*, Vol. 2, N° 2, pág. 76.
- GIERSIEN, M., WURZINGER, L., OPITZ, R. and REUL, H. (1990). Estimation of shear stress related blood damage in heart valve prostheses: In vitro comparison of 25 aortic valves. *Int. J. Artif. Organs*, 13(5): 300–306.
- GOVINDARAJAN, V. et al. (2009). Impact of Design Parameters on Bi-leaflet Mechanical Heart Valve Flow Dynamics. *J Heart Valve Dis*, 18(5): 535–54.
- GRIGIONI, M., DANIELE, C., MORBIDUCCI, U., DEL GAUDIO, C., D'AVENIO, G., BALDUCCI, A. and BARBARO V. (2005). A mathematical description of blood spiral flow in vessels: application to a numerical study of flow in arterial bending. *Journal of Biomechanics*, 38:1375–1386.
- HELLUMS, J., PETERSON, D., STATHOPOULOS, N., MOAKE, J. and GIORGIO, T. (1987). Studies on the Mechanisms of Shear-Induced Platelet Activation. *Cerebral Ischemia and Hemorheology*, pág. 80-89.
- JESTY, J. and BLUESTEIN, D. (1999). Acetylated prothrombin as a substrate in the measurement of the procoagulant activity of platelets: Elimination of the feedback activation of platelets by thrombin. *Anal Biochem*, 272:64–70.
- LAI, W. M., RUBIN, D., and KREML, E. (1996). *Introduction to continuum mechanics*, 3° Ed. Butterworth-Heinemann.
- MORBIDUCCI, U., PONZINI, R., NOBILI, M., MASSAI, D., MONTEVECCHI, F., BLUESTEIN, D. and REDAELLI, A. (2009). Blood damage safety of prosthetic heart valves. Shear-induced platelet activation and local flow dynamics: A fluid–structure interaction approach. *Journal of Biomechanics*, 42:1952–1960.
- MOTT, R. (2006). *Mecánica de fluidos*. Sexta Edición. Capítulo 8.3 y 8.4, pág 259. Pearson Educación.
- MUGIANESI O. (2007). Asistencia Cardíaca Mecánica. *Insuficiencia Cardíaca*, Vol. 2, N° 2, pág. 76, 2007.
- NOBILI, M., SHERIFF, J., MORBIDUCCI, U., REDAELLI, A. and BLUESTEIN D. (2008). Platelet Activation Due to Hemodynamic Shear Stresses: Damage Accumulation Model and Comparison to In Vitro Measurements. *ASAIO J*. 54(1): 64–72.
- OGATA, K. (1998). *Ingeniería de Control Moderna*, Pearson 5° Edición, Mexico.
- PAGANI F. (2008). Continuous-flow rotary left ventricular assist devices with “3rd generation” design. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 20:255-263, 2008.
- POTTER, M. y WIGGGERT, D. (2002). *Mecánica de fluidos. Ciencias e Ingeniería*. Tercera Edición. Sección 7.6, pág 259. Cengage Learning Editores.
- QUINLAN, N. and DOOLEY, P. (2007). Models of flow-induced loading on blood cells in laminar and turbulent flow, with application to cardiovascular device flow. *Ann Biomed Eng*, 35(8):1347-56.
- REUL, H.M. and AKDIS, M. (2010). Blood pumps for circulatory support. *Perfusion* 2000, 15: 295–311, 2010.

- ROGERS, J.G. *et al.* (2010). Continuous Flow Left Ventricular Assist Device Improves Functional Capacity and Quality of Life of Advanced Heart Failure Patients. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 55, No. 17.
- SEGALOVA, P., VENKATESWARARAO, K., ZARINS, C. and TAYLOR, C. (2012). Computational Modeling of Shear-Based Hemolysis Caused by Renal Obstruction. *Journal of Biomechanical Engineering*, 134:021003-1.
- SHERIFF, J., BLUESTEIN, D., GIRDHAR, G. and JESTY, J. (2010). High-Shear Stress Sensitizes Platelets to Subsequent Low-Shear Conditions. *Ann Biomed Eng*, 38(4):1442–1450.
- SHERIFF, J., SILVA SOARES, J. S., XENOS, M., JESTY, J. Y BLUESTEIN, D. (2013). *Evaluation of Shear-Induced Platelet Activation Models Under Constant and Dynamic Shear Stress Loading Conditions Relevant to Devices*. *Ann Biomed Eng*, June 41(6):1279–1296.
- SIROIS, E. and SUN, W. (2010). Computational Evaluation of Platelet Activation Induced by Bioprosthetic Heart Valve. *Artificial Organs*, 35(2):157–165.

PID 6123 Denominación del Proyecto

Investigación y desarrollo de un dispositivo de impulsión sanguínea pulsátil a frecuencias no fisiológicas

Director del proyecto

DI PAOLO, José

Co-director

UBAL, Sebastián

Unidad Ejecutora

Facultad de Ingeniería (UNER)

Dependencia

Universidad Nacional de Entre Ríos

Contacto

jdipaolo@bioingenieria.uner.edu.ar

Cátedra, área o disciplina científica

Grupo Biomecánica Computacional

Integrantes

BERLI, Marcelo E.; CAMPANA, Diego M.; FRIES, Exequiel R.;
INSFRAN, Jordan F.; WEISS, Brenda A.

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

04/06/2013 y 30/12/2016

Aprobación del Informe Final por Resolución CS N°373/17 (01/11/2017)

«« VOLVER AL INICIO