

# Trabajo Fin de Máster

Implementación de un entorno computacional para la optimización mecánica de un dispositivo de asistencia ventricular para infarto de miocardio mediante elementos finitos

Implementation of a computational environment for the mechanical optimisation of a ventricular assist device for myocardial infarction using finite elements

Autor

Valvanera Suanes Foncea

Directores

Nicolás Laita Dieste  
Estefanía Peña Baquedano

Máster en Ingeniería Biomédica

# **Implementación de un entorno computacional para la optimización mecánica de un dispositivo de asistencia ventricular para infarto de miocardio mediante elementos finitos**

## **RESUMEN**

Las enfermedades cardiovasculares son consideradas actualmente la principal causa de muerte en el mundo, existiendo una tendencia creciente a padecerlas que aumenta de manera significativa cada año. Ante esta realidad, el proyecto BRAV $\exists$  se encuentra desarrollando un Dispositivo de Asistencia Ventricular Biológica (BioVAD), cuyo objetivo es la restauración, o al menos la mejora, de las propiedades fisiológicas del miocardio tras el infarto.

En el presente trabajo se ha desarrollado un entorno computacional en el que se ha simulado, desde el punto de vista mecánico, la interacción del BioVAD con el miocardio durante el ciclo cardíaco, con el fin de analizar el impacto que ejerce tras su implantación. Para ello el trabajo se ha dividido en dos partes principales: el estudio de la influencia de la microestructura en el comportamiento mecánico del BioVAD y el análisis de los modelos computacionales de interacción miocardio-BioVAD.

Los distintos análisis realizados para el estudio microestructural han revelado que la anisotropía que han presentado los modelos computacionales posiblemente está relacionada con los fallos a nivel microestructural. Por otro lado, los modelos de interacción han revelado que la implantación del dispositivo muestra una cierta tendencia a promover el movimiento de la zona infartada, aunque de momento es una mejoría muy sutil y localizada únicamente en el epicardio. Además, se ha contrastado que las propiedades pasivas del dispositivo no tienen efectos negativos sobre la funcionalidad cardíaca. Se han contrastado diferentes geometrías de dispositivo y en vista a los resultados se ha seleccionado la geometría romboidal como mejor diseño, al menos para los primeros prototipos del dispositivo.

Pese que el trabajo se ha considerado un buen primer paso en esta línea de investigación, es necesario seguir trabajando para optimizar la influencia mecánica del dispositivo. A la luz de los resultados obtenidos, el BioVAD parece avanzar en la dirección correcta en cuanto su desarrollo.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases are currently considered the leading cause of death in the world, with a significantly growing tendency every year. Given this reality, the BRAV $\exists$  project is focused on developing a Biological Ventricular Assist Device (BioVAD), which aims to restore, or at least improve, the physiological properties of the myocardium after infarction.

In this work, a computational environment has been developed in which the interaction of the BioVAD with the myocardium during the cardiac cycle has been simulated from a mechanical standpoint, in order to analyse its impact after implantation. To this end, the work has been divided into two main parts: the study of the influence of the microstructure on the mechanical behaviour of the BioVAD and the analysis of the computational models of myocardium-BioVAD interaction.

The different analyses carried out for the microstructural study have revealed that the anisotropy is possibly related to microstructural failure, for which microstructural mechanical tests are needed in the future. On the other hand, the interaction models have revealed that the implantation of the device shows a certain tendency to promote the movement of the infarcted area, although for the moment it is a very subtle improvement and localised only in the epicardium. In addition, the passive properties of the device have been shown to have no negative effects on cardiac function. Different device geometries have been tested and, in view of the results, the rhomboidal geometry has been selected as the best design, at least for the first prototypes of the device.

The presented work is considered a good first step in this line of research, but further work is needed to optimise the mechanical influence of the device. Nevertheless, the functionality of the BioVAD seems to be moving in the right direction. Although the work has been considered a good first contact with the subject, there is a need to make further progress with the project which, in the light of the results obtained, seems to be moving in the right direction in terms of the development of BioVAD.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	6
1.1. Objetivo .....	7
1.2. Contexto y motivación.....	7
1.3. Antecedentes.....	8
1.4. Metodología.....	8
1.4.1. Fases del trabajo.....	8
1.4.2. Herramientas .....	9
2. MATERIALES Y MÉTODOS .....	10
2.1. Estudios previos.....	10
2.1.1. Caracterización de las propiedades mecánicas de las mallas del BioVAD .....	10
2.1.2. Caracterización mecánica del tejido miocárdico.....	12
2.1.3. Obtención del modelo constitutivo para el tejido miocárdico sano .....	13
2.1.4. Obtención del modelo constitutivo para el tejido miocárdico infartado .....	15
2.2. Estudio de la influencia del método de impresión para la geometría de poro hexagonal .....	16
2.3. Modelado computacional de la interacción del BioVAD con el miocardio .....	20
2.3.1. Implementación del modelo computacional .....	20
2.3.2. Estudio del comportamiento pasivo del BioVAD .....	22
2.3.3. Estudio del comportamiento activo del BioVAD .....	25
3. RESULTADOS.....	27
3.1. Modelo computacional del BioVAD.....	27
3.1.1. Alternativa 1: división del modelo en distintas regiones. ....	27
3.1.2. Alternativa 2: modificación de la geometría.....	28
3.2. Análisis de la interacción entre el miocardio y el BioVAD .....	29
3.3. Análisis de los modelos base con el dispositivo implementado .....	30
3.4. Estudio del comportamiento pasivo del BioVAD .....	32
3.4.1. Estudio de la influencia de la geometría de poro .....	32
3.4.2. Estudio de la influencia del ángulo de colocación .....	33
3.5. Estudio del comportamiento activo del BioVAD.....	35
3.5.1. Estudio de la influencia de la geometría de poro .....	36
3.5.2. Estudio de la influencia del ángulo de colocación .....	36

---

4.	CONCLUSIONES .....	39
4.1.	Estudio de la influencia de la impresión en la anisotropía.....	39
4.2.	Análisis de los dos modelos de BioVAD planteados .....	39
4.3.	Estudio de la influencia de la geometría de poro .....	40
4.4.	Estudio de la influencia del ángulo de colocación.....	41
4.5.	Limitaciones del modelo .....	41
5.	LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS .....	42
6.	BIBLIOGRAFÍA.....	42
	ÍNDICE DE FIGURAS .....	46
	ÍNDICE DE TABLAS .....	50
	LISTADO DE ACRÓNIMOS.....	51
	ANEXOS.....	52
	ANEXO I: ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL CORAZÓN.....	53
	Tejido cardíaco.....	53
	Fibras miocárdicas .....	54
	Infarto de miocardio.....	55
	ANEXO II: ENSAYOS DE CARACTERIZACIÓN DEL TEJIDO CARDÍACO .....	57
	Obtención de las muestras .....	57
	Protocolo de ensayo biaxial .....	59
	Protocolo de ensayo tangencial.....	60
	Resultados experimentales.....	61
	ANEXO III: MAPAS DE DISTRIBUCIONES .....	63
	Estudio del comportamiento pasivo del BioVAD .....	63
	Estudio de la influencia de la geometría de poro .....	63
	Estudio de la influencia del ángulo de colocación .....	63
	Estudio del comportamiento activo del BioVAD.....	64
	Estudio de la influencia de la geometría de poro .....	64
	Estudio de la influencia del ángulo de colocación .....	65
	Mapas de distribución al final del inflado ventricular.....	66

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial. La OMS (*Organización Mundial de la Salud*) estima que cada año fallecen globalmente 17.9 millones de personas a causa de ellas [1]. En España, durante el 2021, las defunciones provocadas por este tipo de patologías ascendieron al 26.4% [2]. Dentro de las cardiopatías, el estudio MONICA (*Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) elaborado por la OMS, afirma que la tendencia a padecer infarto agudo de miocardio está aumentando de manera significativa cada año [3].

El infarto agudo de miocardio es un tipo de cardiopatía isquémica producida por la oclusión parcial o total de las arterias coronarias. Esto imposibilita el riego sanguíneo al corazón, por lo que se produce la necrosis de una parte del tejido cardíaco, que deriva en tejido cicatrizal a lo largo de las semanas posteriores alterando sus propiedades electromecánicas. Además del cambio en las propiedades, se inicia también un proceso de remodelación ventricular que provocará cambios en la geometría del corazón, modificando el espesor ventricular en función de la zona en la que se produce el infarto [4], y generando también una hipertrofia del miocardio sano que queda [5]. Esta dilatación aumenta la tensión de toda la pared del ventrículo izquierdo, lo que puede llegar a deteriorar la función ventricular indirectamente. Esta expansión a la que tiende el infarto puede ser descrita como una reorganización del tejido cardíaco para compensar la pérdida de funcionalidad del tejido infartado [6].

Con respecto a la microestructura del tejido, el infarto de miocardio provoca la muerte de millones de cardiomiocitos y la activación de los fibroblastos cardíacos. La activación inicia una respuesta fibrótica con la que comienza la deposición progresiva de colágeno, dando lugar a una cicatriz irreversible que incrementa el riesgo de ruptura del tejido cardíaco [7]. Esto conlleva a una rigidización del tejido que, sumado a la dilatación de la cámara ventricular para intentar mantener el volumen de eyección sistólico, limita la función diastólica del miocardio sano y disminuye la capacidad contráctil del miocardio adyacente al infarto [8]. Todos estos factores, junto con la pérdida total de conducción eléctrica del tejido infartado debido a la muerte de los cardiomiocitos, pueden acabar en una insuficiencia cardíaca y en la disfunción progresiva en las propiedades contráctiles de todo el órgano [9].

Con el fin de intentar solventar estos problemas, se han desarrollado múltiples dispositivos y se han creado diversas líneas de investigación. Una de las soluciones más conocidas es el marcapasos cardíaco, un dispositivo que lanza señales eléctricas al corazón cuando detecta un ritmo cardíaco más lento de lo habitual, haciendo que lata de manera regular [10]. Por otro lado, los avances tecnológicos que se han logrado durante las últimas décadas han posibilitado el desarrollo de soluciones alternativas basadas en medicina regenerativa, por medio de terapia celular e ingeniería tisular. La terapia celular ha demostrado tener grandes beneficios al emplear células madre en los pacientes afectados, mejorando su función ventricular tras el infarto [7], [11], [12]. Por otro lado, mediante la ingeniería de tejidos se han podido crear mallas poliméricas capaces de reproducir la red vascular [13].

Siguiendo esta línea de investigación, surge el proyecto en el que se encuentra contenido este trabajo, el proyecto BRAV $\exists$  (C1-BHC-07-2019, H2020), cuyo objetivo es el desarrollo de un Dispositivo de Asistencia Ventricular Biológico (BioVAD).

El BioVAD consiste en una malla celularizada que tiene como objetivo la restauración de las propiedades fisiológicas tanto eléctricas como mecánicas del miocardio tras un infarto. Concretamente, en este proyecto se han utilizado corazones porcinos como modelo animal clínico debido a su semejanza con el corazón humano. Además, tiene como objetivo el desarrollo de un diseño de dispositivo paciente-específico, para lo que utiliza datos numéricos y experimentales mecánicos, funcionales y eléctricos.

El BioVAD está fabricado con policaprolactona (PCL) mediante impresión 3D con la técnica de MeltElectrowriting (MEW), que emplea el alto voltaje para depositar de manera precisa un polímero fundido en fibras de escalas nano y micrométrica [14]. Esta técnica se ha escogido precisamente por esta alta precisión en escalas pequeñas, ya que el diseño del BioVAD se encuentra en escala micrométrica.

Gracias a este enfoque, es posible obtener una malla de microfibras con una estructura tridimensional controlada que favorece el desarrollo de células madre pluripotentes inducidas humanas (hiPSC) en células musculares estructuralmente alineadas, además de ser compatibles con los requisitos mecánicos del músculo cardíaco. El BioVAD presenta dos regiones diferenciadas: una región regenerativa y otra de soporte. En la región regenerativa tienen lugar todos los procesos biológicos, ya que es ahí donde se introducen todas las células. La de soporte es una amplia zona de adhesión más rígida que tiene como objetivo transmitir correctamente la contracción generada en el dispositivo. Este estudio se va a centrar en la parte regenerativa, ya que la parte de fijación aún está en desarrollo por otros grupos involucrados en el proyecto. Por último, el dispositivo con células hiPSC se ha introducido en un biorreactor para conseguir un mayor grado de diferenciación y homogeneidad celular.

De cara a la personalización del dispositivo para cada paciente, es necesario considerar la totalidad del comportamiento electromecánico del corazón, que es altamente complejo. Desde el punto de vista mecánico, que es el considerado en este estudio, el tejido ventricular se encuentra sometido constantemente a deformaciones tangenciales y biaxiales en un régimen cíclico [15]. Para ello, es necesario desarrollar modelos computacionales suficientemente precisos y predictivos como para poder guiar el proceso de diseño del dispositivo hacia un dispositivo que sea realmente eficaz para cada paciente, independientemente de las características intrínsecas de éste. El presente trabajo pretende dar un paso más en esta dirección para esclarecer la interacción entre el dispositivo y el tejido cardíaco y facilitar el éxito del BioVAD una vez sea implantado.

## 1.1. Objetivo

El objetivo principal de este estudio es analizar el impacto mecánico del BioVAD tras su implantación, analizando la influencia de su microestructura, así como diferentes estrategias para su implantación. Para ello, se ha desarrollado un entorno computacional que simule la interacción entre el miocardio y el BioVAD durante el ciclo cardíaco.

## 1.2. Contexto y motivación

Como se ha mencionado anteriormente, este trabajo forma parte del proyecto BRAV $\exists$ , en el cual participan múltiples grupos y entidades pertenecientes a la Unión Europea, incluyendo a la Universidad de Zaragoza. Para llevar a cabo este trabajo, se ha colaborado principalmente con el Centro de Investigación Médica Aplicada de la Clínica Universidad de Navarra (CIMA) y el *University Medical Center of Utrecht* (UMCU) y el *Technical University of Eindhoven* (TU/e).

Se pretende desarrollar una metodología que posibilite el análisis mecánico sin importar la geometría de poro empleada. Esto será posible mediante el modelado paramétrico en función de las variables de estudio pertinentes. Por consiguiente, se pretende que la línea de investigación de dicha metodología se amplíe posibilitando la creación de un diseño más eficiente para el BioVAD.

### 1.3. Antecedentes

El presente trabajo de fin de máster parte de los experimentos previos realizados en el proyecto, en los cuales se obtuvieron propiedades mecánicas tanto del propio BioVAD y el material que lo forma, como del tejido miocárdico porcino, sano e infartado.

Para la caracterización experimental de las propiedades del miocardio, se realizaron ensayos biaxiales y tangenciales en muestras orientadas con respecto a las direcciones de ortotropía del tejido cardíaco. Se llevaron a cabo ensayos cíclicos a diferentes niveles de deformación en base a los ensayos existentes en la literatura para este tejido [16], [17].

Con respecto a las propiedades mecánicas de los materiales empleados en el BioVAD, en base a la experiencia previa del grupo de investigación, se llevaron a cabo ensayos uniaxiales y biaxiales, monotónicos y cíclicos tanto en láminas de PCL impresas por MEW como en los primeros prototipos de BioVAD con diferentes alternativas geométricas [18], [19].

### 1.4. Metodología

En este apartado se han descrito brevemente las fases de las que ha constado el trabajo, así como las herramientas y programas empleados en la realización de este.

#### 1.4.1. Fases del trabajo

El trabajo se ha compuesto principalmente de las siguientes fases:

##### 1) Estudio de la influencia de la anisotropía del modelo computacional de BioVAD.

Previamente al comienzo de la realización de este trabajo, se obtuvieron las propiedades experimentales del dispositivo con la geometría de poro hexagonal mediante los ensayos permitentes en el laboratorio. Los resultados obtenidos arrojaron que el dispositivo presentaba un comportamiento anisótropo experimental, pero las primeras simulaciones no lograron reproducir dicha respuesta. Se observó que estas diferencias podrían estar relacionadas con el proceso de impresión del dispositivo.

En base a esto, la primera etapa del trabajo consistió en la realización de un estudio de la anisotropía para los modelos de BioVAD de geometría hexagonal, desarrollando dos alternativas para su reproducción, mediante la modificación de sus propiedades mecánicas y su geometría.

##### 2) Implementación de los modelos computacionales de interacción del miocardio con el BioVAD.

Posteriormente, se procedió a estudiar la interacción entre el BioVAD y el miocardio. Para ello, se han elaborado tres modelos simplificados. El objetivo es analizar cómo influye el dispositivo a la funcionalidad del miocardio tras ser implantado. Para ello, se han utilizado las propiedades experimentales previas del tejido miocárdico y se ha obtenido un modelo de material para las diferentes geometrías consideradas para el BioVAD. Se han desarrollado tres tipos de modelos: modelos de miocardio sano, modelos de miocardio infartado y modelos de miocardio infartado con el BioVAD implantado sobre el infarto.

##### 3) Estudio del comportamiento pasivo del dispositivo.

El primer estudio se ha realizado considerando el dispositivo como un objeto pasivo, asignándole las propiedades experimentales del PCL y suponiendo que el dispositivo es arrastrado por el corazón. El objetivo es analizar si el dispositivo puede entorpecer el movimiento cardíaco si no genera una contracción activa autónoma. Además, dentro de este enfoque se han planteado dos análisis: el de la influencia de la geometría de poro del dispositivo y el de la influencia del ángulo de implementación del dispositivo con respecto a las fibras epicárdicas. Las variables analizadas han sido los desplazamientos y la tensión principal máxima.



#### 4) Estudio del comportamiento activo del dispositivo.

Por último, se ha realizado un estudio análogo al anterior, pero considerando el dispositivo como una lámina de tejido miocárdico y, por ende, con capacidad contráctil propia. El objetivo de este segundo enfoque es analizar la influencia de la contracción activa del BioVAD sobre el movimiento del miocardio, para cuantificar si consigue mejorar el estado patológico. El procedimiento de este estudio ha sido el mismo que en el estudio anterior del caso pasivo, únicamente variando las propiedades del dispositivo. Se han realizado en este caso también los dos estudios sobre la influencia de la geometría y del ángulo de colocación del dispositivo.

##### 1.4.2.Herramientas

Para la realización de este trabajo se han empleado diferentes herramientas y programas. El programa *Abaqus 6.14.1* (*Simulia*, E.E.U.U.) se ha utilizado para el análisis de elementos finitos de todos los modelos estudiados. Para el modelado del tejido miocárdico en *Abaqus*, se ha utilizado una subrutina de usuario *UANISOHYPER* desarrollada por el grupo de investigación. El programa *MATLAB R2022b* (*MathWorks*, E.E.U.U.) ha sido usado para la preparación de los ficheros necesarios para *Abaqus* y para la generación de la orientación de las fibras miocárdicas. *Excel* (*Microsoft*, E.E.U.U.) se ha empleado para la representación gráfica de algunos de los datos obtenidos. Por último, *Notepad++ 8.5.3* (Don Ho, China) se ha utilizado para la edición de todos los archivos de textos o los archivos de *Python* implementados.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

A continuación, se describirán los diferentes análisis que se han planteado en este trabajo. Principalmente, se han desarrollado dos estudios en los que se ha analizado la interacción del dispositivo con el miocardio, uno de ellos considerando el BioVAD como un componente puramente pasivo y otro en el que sí se ha incluido el comportamiento activo del dispositivo. Además, se ha realizado un análisis de la influencia del método de impresión en la anisotropía de una de las geometrías de poro del dispositivo.

### 2.1. Estudios previos

Como se ha mencionado anteriormente, previo a este trabajo se realizaron ensayos con el fin de caracterizar tanto el tejido miocárdico como los materiales del BioVAD. A continuación, se describen todos los ensayos y modelos que fueron realizados antes de comenzar este proyecto pero que han sido utilizados en el mismo.

#### 2.1.1. Caracterización de las propiedades mecánicas de las mallas del BioVAD

De cara a la caracterización de las propiedades mecánicas de las estructuras de PCL utilizadas en el BioVAD, se llevaron a cabo tres grupos de ensayos mecánicos diferentes: ensayos mecánicos sobre fibras de PCL impresas por MEW, ensayos mecánicos sobre mallas porosas de geometría hexagonal y ensayos mecánicos sobre el resto de las geometrías porosas (rombo, cuadrado y rectángulo). Se ha hecho una distinción entre la geometría hexagonal y las demás ya que fueron proporcionadas por distintos grupos de investigación. Las estructuras hexagonales fueron fabricadas por el UMCU y el resto de las geometrías fueron fabricadas por el CIMA.

En primer lugar, se comenzó por obtener unas propiedades del material base utilizado en el proyecto, el PCL. Para ello, se llevaron a cabo ensayos uniaxiales monotónicos sobre estructuras planas de PCL formadas por filamentos de 10 micras de diámetro, dispuestos uno sobre otro hasta las 500 micras de espesor, el equivalente a unas 50 capas. Estas muestras también fueron fabricadas por el UMCU mediante MEW, la misma empleada para los BioVAD, con el fin de garantizar una respuesta mecánica similar. Mediante este ensayo se consiguieron las propiedades elastoplásticas uniaxiales del material (Figura 1). A partir de estos datos, se decidió caracterizar el PCL como un material elastoplástico homogéneo e isotrópico. El módulo de Young fue determinado como 150 MPa y el coeficiente de Poisson fue de 0.44. Por último, la plastificación del modelo se consideró a partir de las tensiones en las fibras de PCL de 6 MPa en base a los resultados experimentales.

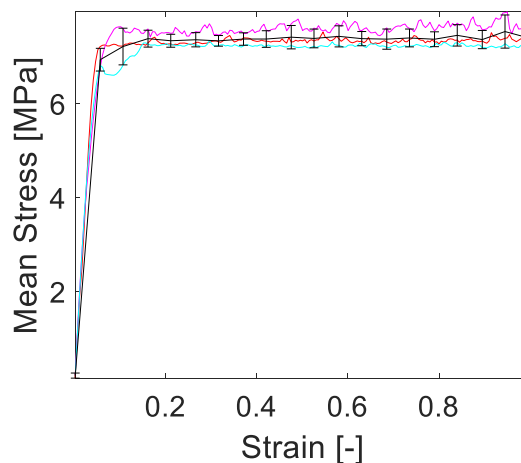


Figura 1. Resultados obtenidos del ensayo uniaxial de las láminas de PCL impresas por MEW.

Posteriormente, se llevaron a cabo ensayos experimentales en mallas hexagonales de PCL como las que se aplicarán en el BioVAD. Los hexágonos eran regulares, con un lado de 0.4mm. Para su caracterización se hicieron ensayos uniaxiales, tanto monotónicos como cíclicos. Se obtuvieron un total de 4 muestras uniaxiales de 40x10 mm para cada uno de ellos, 8 en total. A parte, se obtuvo una única muestra biaxial de 25x25 mm. Se pretende ampliar esta base experimental, pero actualmente aún no se han recibido más muestras por parte de UMCU. Los ensayos monotónicos se realizaron a rotura, mientras que los cíclicos se llevaron a cabo a diferentes niveles de deformación: 10 – 12.5 – 15 – 20 – 25%. Por último, se llevaron a cabo modelos computacionales para validar el modelo de material obtenido en los ensayos en láminas de PCL en estos nuevos resultados experimentales [20].

En la Figura 2 y la Figura 3 se muestra la validación uniaxial de los modelos computacionales de malla. Se puede observar que se obtienen propiedades mecánicas equiparables, dentro del rango de la desviación típica experimental, validando así los modelos en este modo de deformación.

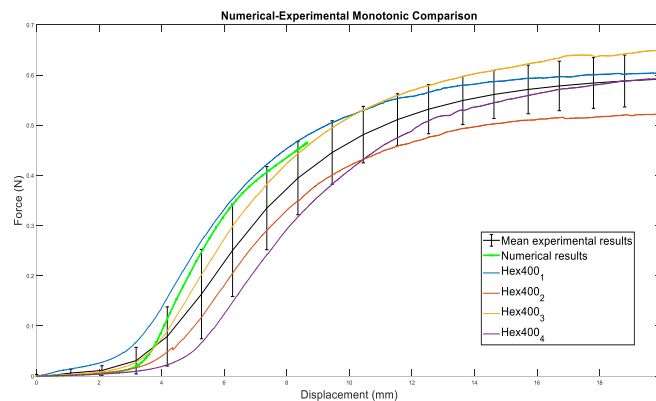


Figura 2. Gráfica de validación del modelo computacional del ensayo monotónico en geometrías hexagonales. Las curvas Hex400<sub>1-4</sub> corresponden a los resultados experimentales de cada una de las muestras.

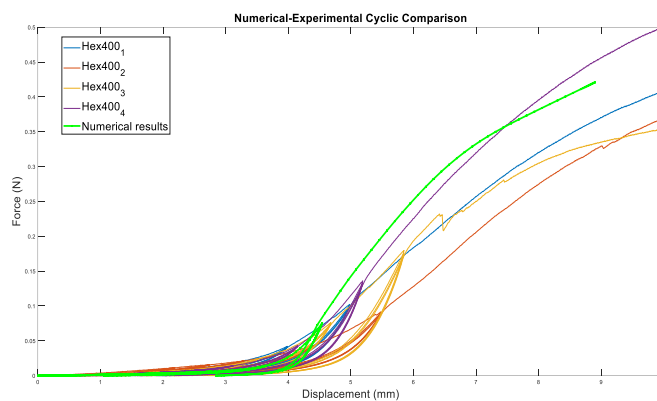


Figura 3. Gráfica de validación del modelo computacional del ensayo cíclico en geometrías hexagonales. Las curvas Hex400<sub>1-4</sub> corresponden a los resultados experimentales de cada una de las muestras.

En la Figura 4 se muestra la gráfica comparación de los resultados biaxiales obtenidos en el ensayo experimental, representado en azul, y en el modelo computacional, representado en verde. Los datos experimentales han sido obtenidos del único ensayo que se consideró válido, por eso no hay datos de los valores medios. Las muestras que pudieron ensayarse fueron muy escasas y presentaron geometrías hexagonales irregulares. Se puede observar que pese a obtener resultados del mismo orden de magnitud, la respuesta numérica es completamente diferente a la experimental. En el caso experimental se observa una respuesta anisótropa mientras que en el caso numérico la respuesta obtenida es completamente isotropa. Esto sugiere que o bien el modelo de material considerado no es suficientemente preciso o que hay algún otro factor que se está considerando en los modelos, por lo que es necesario ampliar el estudio de esta línea.

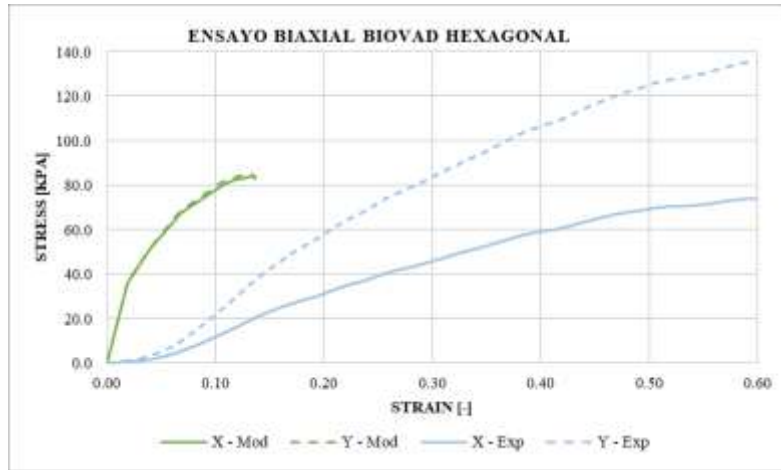


Figura 4. Comparación de los resultados numéricos y experimentales en el ensayo biaxial.

En el caso de los ensayos para las mallas del resto de geometrías (romboidal, rectangular y cuadrangular), se realizaron ensayos uniaxiales y biaxiales monotónicos hasta rotura en muestras de 40x10 mm y de 20x20 mm, respectivamente. En la Tabla 1 se recogen el número de ensayos realizados para cada geometría. Se utilizó un criterio de área de poro interna equivalente de 1 mm<sup>2</sup> para asegurar la objetividad de la comparación entre las diferentes geometrías.

Tabla 1. Número de ensayos realizados para cada geometría

	Ensayos uniaxiales	Ensayos biaxiales
<b>Geometría romboidal</b>	8	8
<b>Geometría cuadrada</b>	12	10
<b>Geometría rectangular</b>	24	12

En la Figura 5 aparecen los resultados medios obtenidos para cada geometría y cada dirección. Estas mallas fueron proporcionadas por el CIMA.

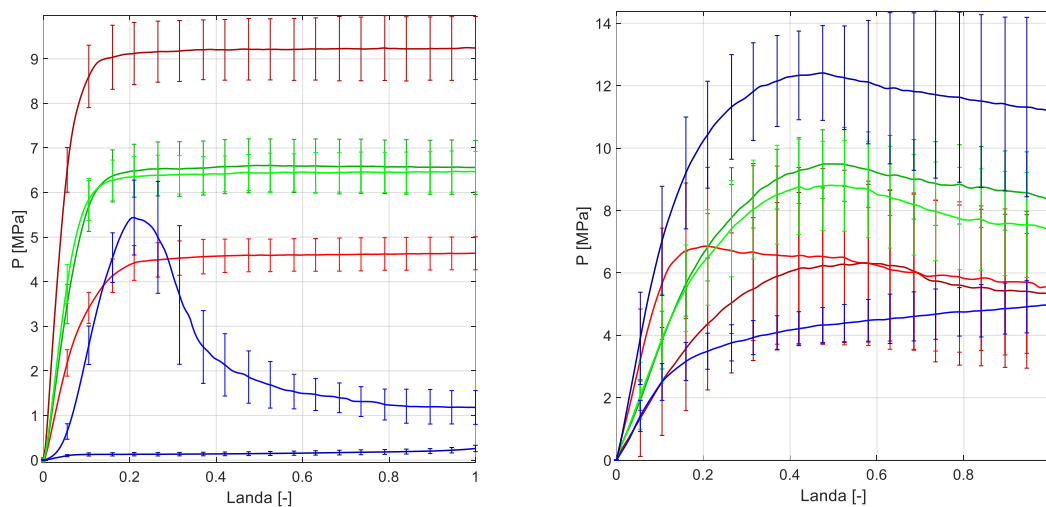


Figura 5. Resumen de los resultados obtenidos. La figura izquierda corresponde a los ensayos uniaxiales y la derecha a los ensayos biaxiales. Los resultados mostrados en azul corresponden a la geometría romboidal, los resultados en verde corresponden a la geometría cuadrada y los resultados en rojo a la geometría rectangular. La dirección de poro más larga tiene un color más claro que la dirección corta. Caracterización mecánica del tejido miocárdico

En el ANEXO II se describe de manera extendida todas las condiciones de esos ensayos, así como sus principales resultados. Brevemente, se realizaron ensayos biaxiales y tangenciales en muestras miocárdicas sanas, así como ensayos biaxiales en muestras miocárdicas infartadas. En la Figura 6-I y la Figura 6-D se recogen los principales resultados, donde se observa una respuesta no lineal y ortótropa para todos ellos. Además, se puede observar una influencia significativa del infarto en el tejido, obteniendo resultados más rígidos y con un comportamiento más exponencial debido al aumento en el contenido de colágeno del tejido tras el infarto.

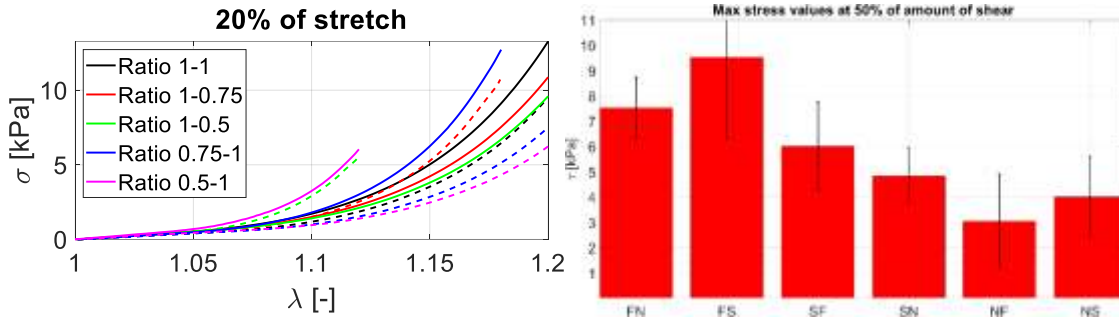


Figura 6. Resumen de ensayos experimentales. Izquierda (I): Resultados medios en los ensayos biaxiales al 20% de deformación, la línea continua representa la dirección DPF y la línea discontinua representa la dirección DTF. Derecha (D): Resultados medios en los ensayos tangenciales al 50% de deformación, se indica solo el valor de tensión tangencial máximo alcanzado

### 2.1.2. Obtención del modelo constitutivo para el tejido miocárdico sano

Debido a la compleja arquitectura que presenta el tejido cardiaco (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), el modelado computacional del miocardio ha sido un tema ampliamente estudiado en los últimos años. Centrándonos en su comportamiento pasivo, su distribución de fibras musculares dota al tejido de un comportamiento altamente no lineal, para lo que se han propuesto diversos modelos constitutivos, desde isótropos hasta ortótropos. Todos estos modelos consideran el tejido cardiaco como un material hiperelástico, donde la relación entre la tensión y la deformación viene dada por una función densidad de energía de deformación. Esta función puede ser definida como la energía almacenada por el material por unidad de volumen.

Uno de los enfoques más utilizados es considerar el tejido como un material transversalmente isótropo, diferenciando solo entre la dirección de las fibras y la dirección transversal a éstas. De entre estos modelos destaca especialmente el modelo de Guccione de 1991 [21]. En los últimos años, muchos estudios han optado por utilizar un enfoque ortótropo basándose en el sistema de coordenadas FSN propuesto por LeGrice [22], ya que experimentalmente sí que se ha demostrado que existen diferencias de comportamiento entre la dirección S y la dirección N, desde el punto de vista mecánico [16], [23]. Dentro de este enfoque, los modelos más utilizados son el modelo de Costa de 2001 [24] y el modelo de Holzapfel y Ogden de 2009 [25].

Con respecto al modelado del comportamiento activo del miocardio, es bien sabido que la tensión activa depende del tiempo, la longitud de los sarcómeros de las fibras musculares y de su velocidad de contracción [26], [27] y, desde el punto de vista matemático, han surgido varios enfoques para caracterizar este fenómeno. Los primeros enfoques consistieron en los modelos puramente basados en el modelo del deslizamiento del filamento de Huxley [28], que describe la contracción muscular en base al deslizamiento de las fibras de miosina con respecto a los filamentos de actina y la teoría *Cross-bridge*. Posteriormente, también se propusieron modelos más complejos dependientes del alargamiento de las fibras musculares y de diversos factores celulares como la longitud de los sarcómeros o la concentración de calcio. Destacan entre ellos modelos como el de Guccione [29], Niederer [30], Kerchoffs [31] o Peña [32].

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, para el tejido sano se ha considerado el modelo de Costa et al. en 2001 [24]. Concretamente, para facilitar su implementación en las simulaciones, se va a utilizar la formulación en base a los invariantes de deformación propuesta por Nordsletten En 2021 [33]. En este modelo tipo Fung, su función de densidad de energía de deformación es de la siguiente manera:

$$W(\mathbf{C}) = \frac{C}{4} (\exp(Q(\mathbf{C})) - 1) \quad ; \quad \mathbf{S} = 2 \cdot \frac{\partial W(\mathbf{C})}{\partial \mathbf{C}} \quad ; \quad (1, 2)$$

$$Q = C_1 \cdot (I_{ff} - 1)^2 + C_2 \cdot (I_{ss} - 1)^2 + C_3 \cdot (I_{nn} - 1)^2 + C_4 \cdot I_{fs}^2 + C_5 \cdot I_{fn}^2 + C_6 \cdot I_{sn}^2 \quad (3)$$

donde  $C$ ,  $C_1$ - $C_6$  son los parámetros del material que definen la respuesta mecánica del modelo.  $I_{ab}$  son los pseudo-invariantes de deformación en cada dirección local, y vienen dados por la siguiente expresión:

$$I_{ab} = \mathbf{e}_a \cdot \mathbf{C} \cdot \mathbf{e}_b \quad (4)$$

Para la obtención de estos parámetros del material, se ha utilizado una minimización de mínimos cuadrados mediante el software *MATLAB* en base a los resultados experimentales medios biaxiales y tangenciales mencionados anteriormente. La bondad del ajuste se ha obtenido mediante el cálculo del coeficiente de determinación ( $R^2$ ):

$$R^2 = 1 - \frac{\sigma_R^2}{\sigma^2} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (\hat{Y}_i - Y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2} \quad (5)$$

La Tabla 2 recoge los valores que se han estimado de las constantes de Costa y los coeficientes de determinación para el tejido sano. En la Figura 7 se muestra una comparativa de los resultados experimentales medios y el ajuste conseguido con los parámetros de la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de las constantes materiales de Costa estimadas en los ensayos de laboratorio.

C	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	R <sup>2</sup>
1.884	2.723	1.650	1.320	3.874	2.734	2.964	0.992

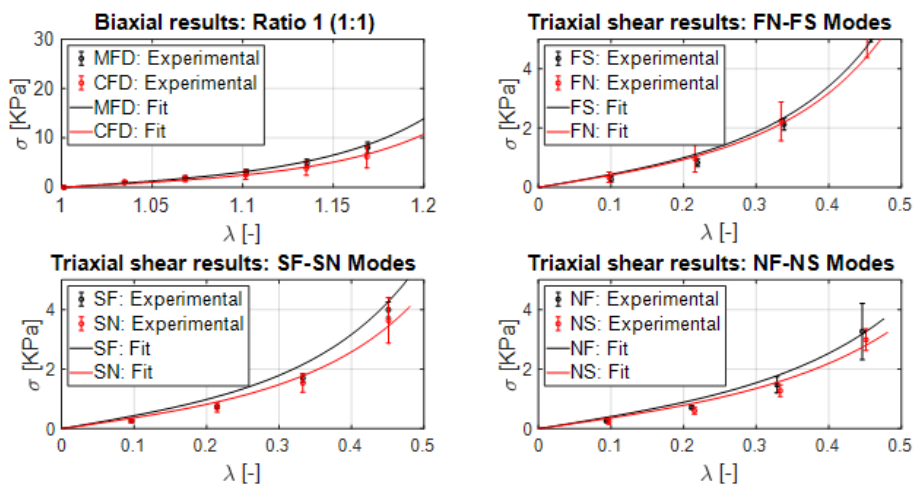


Figura 7. Comparación de los resultados biaxiales de tejido sano frente a tejido infartado

Con respecto al modelado de la respuesta activa, se ha utilizado el modelo de Kerchofs [31] para todas las simulaciones. Este modelo considera que la tensión total real de Cauchy del material,  $\sigma$ , está formada por una componente pasiva y una activa, definidas como:

$$\sigma = \sigma_p + \sigma_a \quad (6)$$

donde  $\sigma_p$  corresponde al término pasivo definido por la función de Costa como se ha explicado anteriormente y  $\sigma_a$  corresponde al término activo. Este último está controlado por la longitud del sarcómero,  $l_s$ , y la longitud contráctil del elemento,  $l_c$ , de la siguiente forma:

$$\sigma_a = \frac{l_s}{l_{s0}} \cdot f_{iso} \cdot f_{cont} \cdot E_a \cdot (l_s - l_c) \quad (7)$$

donde  $l_{s0}$  corresponde a la longitud del sarcómero libre de tensiones y  $E_a$  es la rigidez del elemento.  $f_{iso}$  y  $f_{cont}$  vienen dados por la siguientes expresiones:

$$f_{iso} = \begin{cases} \text{si } l_c \geq l_{c0} & T_0(\tanh^2[a_t(l_c - l_{c0})]) \\ \text{si } l_c < l_{c0} & 0 \end{cases} \quad (8)$$

$$f_{cont} = \begin{cases} \text{si } 0 > t_a & 0 \\ \text{si } 0 \leq t_a \leq t_{max} & \tanh^2\left(\frac{t_a}{\tau_r}\right) \tanh^2\left(\frac{t_{max}-t_a}{\tau_d}\right) \\ \text{si } t_a > t_{max} & 0 \end{cases} \quad (9)$$

$$t_{max} = b(l_s - l_d) \quad (10)$$

donde  $T_0$  es la tensión de activación de referencia,  $a_t$  es una constante de escala,  $l_{c0}$  es la longitud mínima contráctil del elemento a partir de la cual la tensión de activación es cero,  $t_a$  es el tiempo de activación,  $\tau_r$  y  $\tau_d$  controlan el tiempo de subida y bajada de la contracción miocárdica,  $t_{max}$  es la duración de la contracción,  $b$  es una constante de escala y  $l_d$  es la longitud de sarcómero a la que la duración de la contracción es nula. En la Tabla 3 se recogen los valores considerados para todos estos parámetros. Todos estos valores fueron facilitados por el TU/e en una de las reuniones internas del proyecto.

Tabla 3. Parámetros considerados para el modelo de activación de Kerchofs

$T_0$	$E_a$	$a_t$	$l_{c0}$	$l_{s0}$	$\tau_r$	$\tau_d$	$b$	$l_d$
185 kPa	20 $\mu/m$	2 $\mu/m$	1.5 $\mu m$	1.9 $\mu m$	90 ms	100 ms	160 $ms/\mu m$	-1.4 $\mu m$

### 2.1.3. Obtención del modelo constitutivo para el tejido miocárdico infartado

De cara a la obtención del modelo de material de tejido infartado, el proceso que se siguió es análogo al del tejido sano, pero con un par de diferencias. En primer lugar, el tejido infartado pierde por completo su capacidad de contracción, por lo que no se ha considerado un término de activación en el estado patológico, se considera que tiene un comportamiento puramente pasivo. Además, debido al incremento en la composición de colágeno del tejido infartado, nuestros experimentos mostraron un comportamiento mucho más isótropo que el tejido sano (Figura 8), por lo que se ha modelado como un material isótropo.

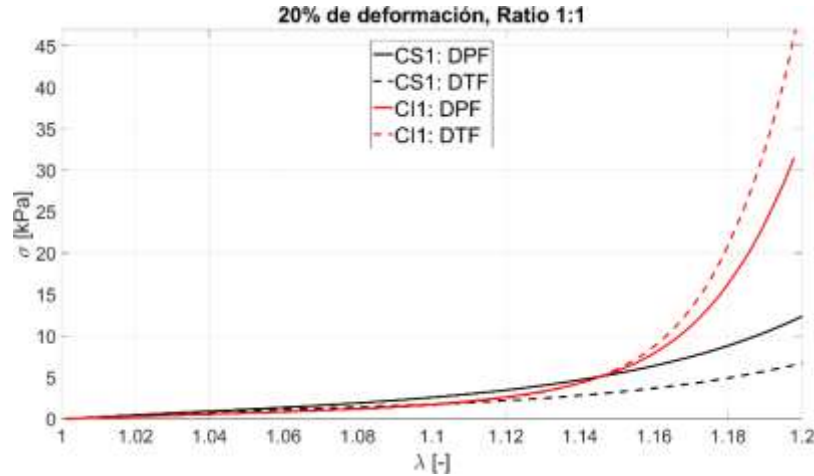


Figura 8. Comparación de los resultados biaxiales de tejido sano frente a tejido infartado

Dado que solo se tenían resultados biaxiales en tejido infartado, no ha sido posible obtener un juego de constantes completo para el modelo de Costa, ya que las constantes  $C_4$ -  $C_6$  requieren de datos tangenciales para su obtención. No obstante, dado que en este caso queremos reproducir un comportamiento isótropo, es posible utilizar otros modelos de material para su implementación. Por lo tanto, se decidió utilizar el modelo de Gasser-Holzappel-Ogden (GHO) de 2006 [34], que es un modelo ampliamente utilizado en materiales biológicos no lineales. En este modelo, la función de densidad de energía de deformación viene dada por la siguiente expresión:

$$W(C) = C_{10}(I_1 - 3) + \frac{1}{D} \left( \frac{J^2 - 1}{2} - \ln(J) \right) + \frac{k_1}{2k_2} \left( \exp \left[ (\kappa \cdot (I_1 - 3) + (1 - 3\kappa) \cdot (I_{ff} - 1))^2 \right] - 1 \right) \quad (11)$$

Los parámetros  $C_{10}$ ,  $k_1$  y  $k_2$  fueron obtenidos mediante un proceso de minimización por mínimos cuadrados de la misma manera que se ha explicado en el apartado 2.1.3 para el tejido sano. Los datos experimentales considerados corresponden a los mostrados en la Figura 7, habiéndose mostrado en rojo los resultados correspondientes al infarto. En la Tabla 4 se adjunta el valor de estos parámetros. El parámetro  $D$  se tomó igual a 0 por ser un material incompresible y el parámetro  $\kappa$  se consideró igual a 1/3 por tratarse de un material isótropo, ya que este parámetro simboliza la dispersión espacial de las fibras.

Tabla 4. Parámetros considerados para el modelo GHO para tejido miocárdico infartado

$C_{10}$	$k_1$	$k_2$	$D$	$\kappa$
0.0001	43.068	121.240	0	1/3

## 2.2. Estudio de la influencia del método de impresión para la geometría de poro hexagonal

Antes de comenzar con el estudio de la interacción entre el BioVAD y el miocardio, se decidió realizar un estudio computacional sobre la anisotropía de la malla hexagonal para poder incluirla en el estudio de interacción. Esto se debe a que, como se ha mencionado, resultó imposible reproducir su respuesta experimental con los modelos numéricos. El modelo computacional presentaba una respuesta isótropa, mientras que la experimental era anisótropa. La conclusión a la que se llegó fue que el problema podía residir en la impresión del dispositivo.



Debido a la geometría hexagonal, existen zonas donde durante la impresión solo se realiza una pasada, mientras que en otras la pasada es doble (Figura 9 y Figura 10). Esto provoca que el dispositivo no tenga un espesor constante a lo largo de toda la geometría, pudiendo alterar sus propiedades mecánicas y, en especial, su anisotropía. Para ello, se llevó a cabo un análisis computacional más exhaustivo para intentar reproducir la anisotropía observada en los experimentos biaxiales con las mallas hexagonales

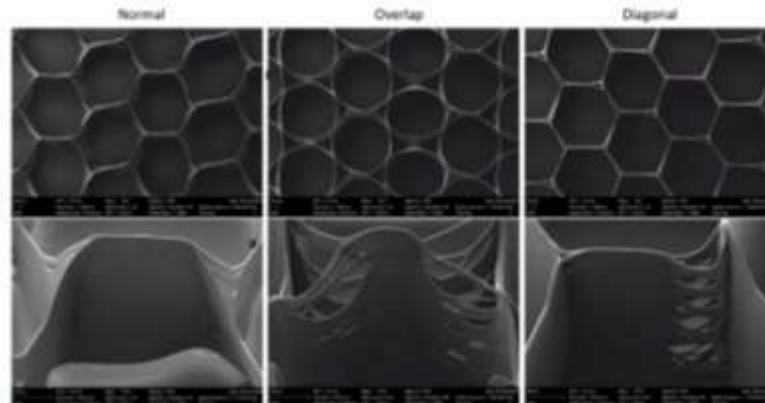


Figura 9. Detalle microestructural del dispositivo BioVAD hexagonal ante diferentes alternativas de impresión. Las muestras a las que se tuvo acceso durante nuestros experimentos habían sido impresas utilizando el protocolo de impresión "Normal".

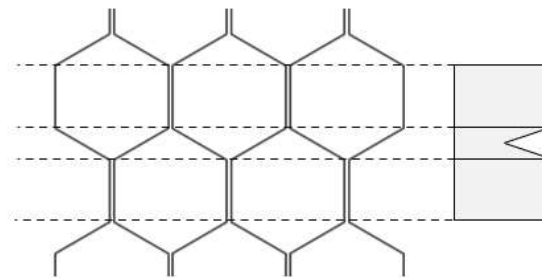


Figura 10. Esquema orientativo de la doble pasada en la impresión del BioVAD hexagonal.

Se ha abordado el problema desde dos enfoques diferentes, la variación de las propiedades mecánicas de cada sección y la variación de la geometría de impresión.

### 2.2.1. Alternativa 1: variación de las propiedades mecánicas.

La primera estrategia consiste en modelar esta anisotropía mediante a variación de las propiedades mecánicas de la malla en cada región de impresión. De esta forma se han introducido dos secciones diferentes, una para la zona de impresión simple y otra para la zona de impresión doble, en la que se han adjudicado propiedades elásticas y plásticas diferentes a cada una de ellas. Se decidió comenzar con este enfoque ya que su implementación computacional es más sencilla que la segunda alternativa.

Al tratarse de un modelo elastoplástico, en esta primera alternativa se ha mantenido la tensión de plastificación del material y se ha variado la rigidez de la parte elástica mediante el módulo de Young. La Figura 11 muestra las dos regiones que han sido asignadas con diferente material. La zona naranja corresponde a la sección de más pasadas y la zona gris a la de menos.

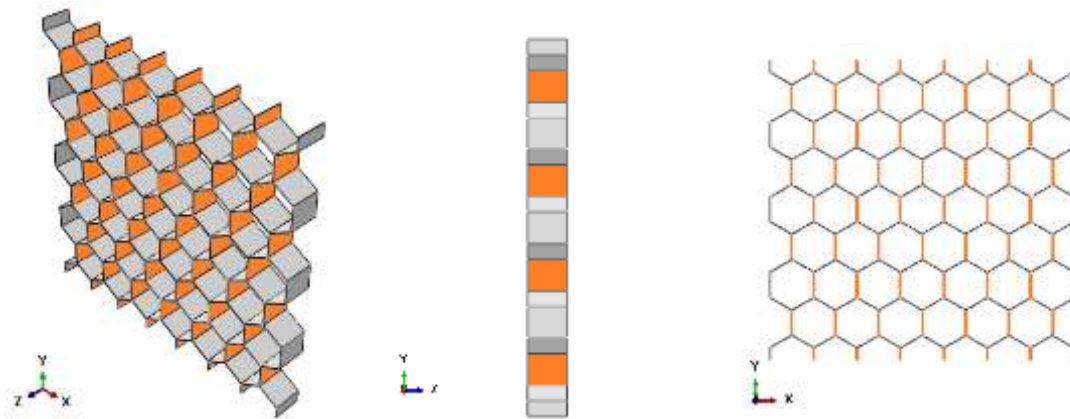


Figura 11. Alternativa 1: modelo de BioVAD con dos secciones de distinta rigidez.

Al primer material, asignado a la zona gris, se le ha dado el módulo de Young de 150 MPa ( $E_1$ ) y el coeficiente de Poisson de 0.44 obtenidos en los ensayos anteriores. El segundo material se ha programado mediante una constante “k”, que multiplica el módulo de Young del primer material permitiendo modificarlo ( $E_2$ ). De este modo, se han variado las propiedades mecánicas de la zona de mayor espesor. Los valores que han sido dados a “k” son 1 – 1.25 – 1.5 – 1.75 y 2. Los valores de los módulos de elasticidad longitudinal que se han usado en cada ensayo son los siguientes:

Tabla 5. Valores de los módulos de elasticidad longitudinal de los ensayos computacionales.

k	1	1.25	1.5	1.75	2
$E_1$ [MPa]	150	150	150	150	150
$E_2$ [MPa]	150	187.5	225	262.5	300

Posteriormente se han realizado ensayos modificando también el límite elástico ( $T_p$ ). En estos ensayos se ha mantenido el valor de k en 2, dando al segundo material una rigidez del doble del primero. El valor del límite elástico del segundo material en el primer modelo ha sido 4 veces mayor al del primero, mientras que en el segundo ha sido 8 veces mayor.

### 2.2.2. Alternativa 2: modificación de la geometría del modelo.

En la segunda alternativa se ha optado por modificar la geometría del modelo de BioVAD, recreando las disminuciones de espesor en las zonas correspondientes como se muestra en la Figura 12. Se ha considerado un único material, tal y como sucede en la impresión real. Las propiedades que se han asignado al material son las obtenidas en los ensayos de caracterización del PCL: coeficiente de Poisson de 0.44 y módulo de Young de 150 MPa. Para realizar esta modificación en la geometría se ha empleado un código de *MATLAB* que genera automáticamente, a partir del fichero *Python* del modelo, un listado de los puntos del modelo en los que se debe hacer la geometría a extruir para conseguir la disminución de espesor.

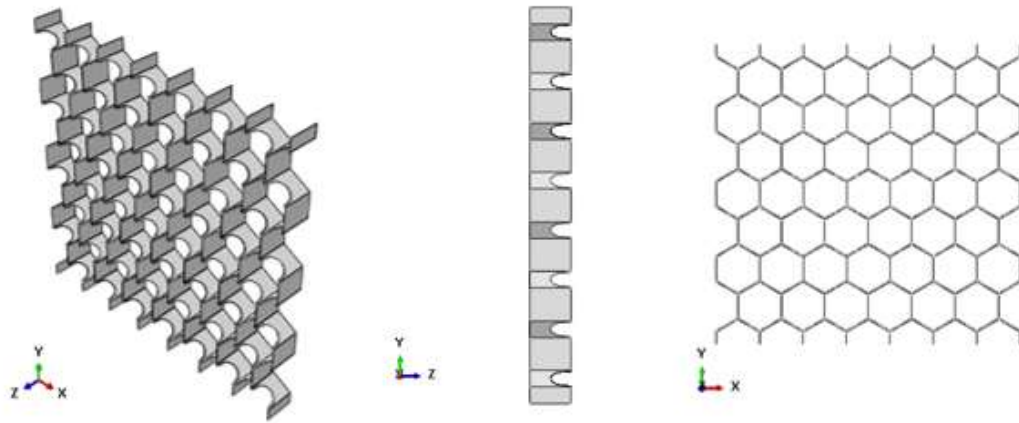


Figura 12. Alternativa 2: modelo de BioVAD con la geometría modificada.

El objetivo de este primer análisis es ser capaces de obtener un comportamiento numérico realista para así poder simular la respuesta mecánica del patrón hexagonal, e incluso ampliar su uso a estructuras hexagonales no regulares de las que no se han obtenido muestras experimentales para ensayar. Esto nos permitiría poder incluir el patrón hexagonal, regular o irregular, en el estudio de interacción, ya que no se han recibido muestras suficientes como para tener datos experimentales robustos con los que obtener un modelo de material para esta geometría.

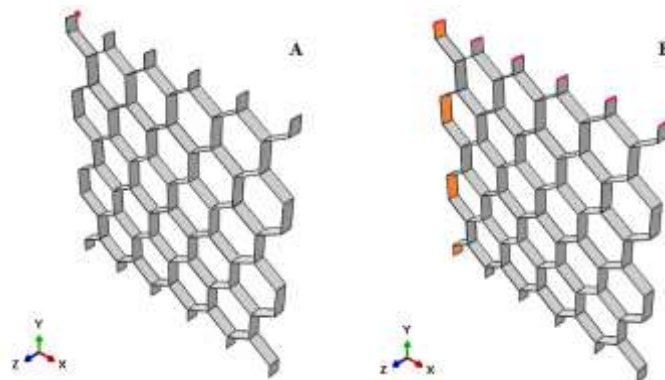


Figura 13. A) Localización del punto donde se han extraído los desplazamientos en ambas direcciones. B) Áreas donde se han obtenido los sumatorios de fuerzas. La zona naranja amarilla a las fuerzas en la dirección X y la zona roja corresponden a las fuerzas en la dirección Y.

Para evaluar la evolución de la anisotropía, se ha simulado un ensayo biaxial ideal y se han obtenido los valores de alargamiento ( $\lambda$ ) y tensión real de Cauchy ( $\sigma$ ) en cada dirección del ensayo en los extremos de la muestra como aparece en la Figura 13. Se han utilizado las siguientes expresiones:

$$\lambda = 1 + \frac{u}{L_0} [-] \quad \sigma = \frac{\lambda \cdot RF}{L_0 \cdot e} [kPa] \quad (12, 13)$$

donde  $u$  corresponde al valor de desplazamiento registrado en el punto considerado,  $L_0$  la longitud inicial de la muestra en cada dirección, que ha sido considerada como 20 mm,  $RF$  corresponde a las fuerzas de reacción y  $e$  al espesor de la muestra, que tiene un valor de 0.5 mm.

## 2.3. Modelado computacional de la interacción del BioVAD con el miocardio

### 2.3.1. Implementación del modelo computacional

Para el estudio de la interacción del dispositivo BioVAD con el miocardio se han analizado tres geometrías de malla distintas: romboidal, rectangular y cuadrada. Esto es debido a que, como se comentará en el apartado de resultados, no ha sido posible reproducir el comportamiento biaxial de la geometría hexagonal y se ha decidido excluir esta geometría del estudio. En todos los modelos hemos diferenciado tres componentes distintos: el miocardio, el infarto y el BioVAD. Dado que en este trabajo se ha llevado a cabo los primeros modelos de interacción miocardio-BioVAD, se han realizado varias simplificaciones para facilitar la implementación computacional.

El objetivo del estudio ha sido analizar la interacción de ambos componentes en un régimen biaxial idealizado, por lo que no se ha tenido en cuenta el ventrículo completo sino una porción cuadrada del mismo. Por lo tanto, se ha modelado una muestra ventricular con forma de prisma cuadrangular de dimensiones 60x60x10mm. Las bases cuadradas son totalmente planas, por lo que no se ha considerado ninguna curvatura en el modelo.

Se ha considerado un infarto en la parte medial del tejido ventricular, como el que se obtiene tras una obstrucción en las arterias coronarias circunflejas. Por lo tanto, la sección cuadrangular considerada corresponde a la zonal medial de la pared ventricular libre, tal y como se incluye en la Figura 14. Según lo observado en los experimentos realizados por el grupo de investigación, el infarto tiene un tamaño medio de unos 40 mm de diámetro, incluyendo también la zona de transición, por lo que con una muestra de 60x60 mm es suficiente para incorporar una parte infartada y una parte de tejido sano.

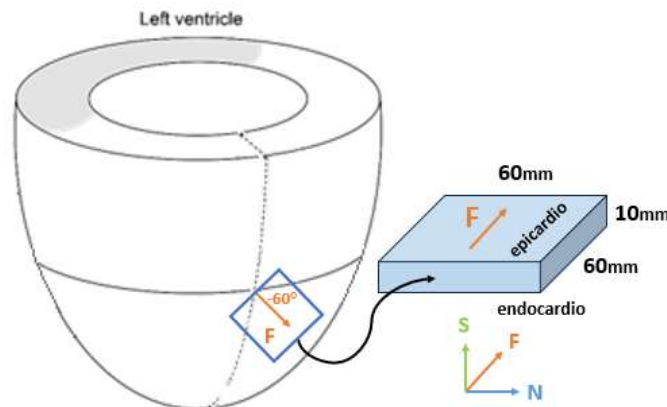


Figura 14. Esquema de la muestra considerada para el modelo.

En cuanto a la orientación de las fibras miocárdicas, se ha considerado que las fibras miocárdicas varían desde una orientación de 60° en el epicardio hasta -60° en el endocardio con respecto a la horizontal de manera lineal en base a lo publicado en literatura [35], [36]. Dado que en nuestro modelo hemos considerado que la muestra se obtiene paralela a las fibras epicárdicas, esto se traduce en una variación de 90° a -30° en nuestro modelo computacional. Las fibras también se han impuesto completamente paralelas a la superficie epicárdica y se han considerado homogéneas a lo largo de todo el ancho de la muestra, variando así su orientación únicamente en la dirección radial del ventrículo. Para ello, se ha desarrollado un código en *MATLAB* que, a partir de un fichero de *Abaqus* en el que las fibras se imponen constantes en toda la pared, modifica el archivo original generando la distribución de fibras deseada.

Todas estas consideraciones acerca de las fibras y la geometría se han llevado a cabo en base a las simulaciones previas realizadas en el grupo de investigación, que demostraron que no presentaban influencia sobre los resultados del modelo.

La zona infartada se ha modelado como un círculo de diámetro 40 mm que atraviesa todo el miocardio como si fuese un cilindro. Se ha tenido en cuenta también el proceso de remodelación que tiende a sufrir el miocardio tras producirse un infarto, por lo que se ha reducido el espesor de la muestra a la mitad en base a lo observado en los experimentos. Esta reducción de espesor tiene lugar en la superficie endocárdica. Como se ha indicado anteriormente, se ha considerado que el tejido infartado pierde por completo su capacidad de contracción, por lo que se ha implementado esta parte con un comportamiento estrictamente pasivo.

Las propiedades mecánicas asignadas al miocardio, tanto sano como infartado, son las ya expuestas en los apartados 2.1.2 (Tabla 2) y 2.1.3 (Tabla 4). El modelo GH0 considerado para el tejido infartado está definido en el software utilizado (*Abaqus*). Sin embargo, ni el modelo de Costa ni el modelo de activación de Kerchofs están implementados en dicho software, por lo que se ha utilizado una subrutina de usuario UANISOHYPER en la que se han programado ambos. Esta subrutina fue implementada por el grupo de investigación previamente al desarrollo de este trabajo, no se ha realizado como parte de este TFM.

Por último, el BioVAD se ha implementado como una lámina sólida homogénea de 0.5 mm de espesor, en base al espesor acordado para los primeros prototipos de BioVAD. El dispositivo está situado justo encima de la zona infartada, centrado con el infarto. Tiene un radio de 25 mm, 5 mm más que el infarto. Se ha considerado que el BioVAD y el miocardio están perfectamente unidos el uno al otro, modelando ambos componentes como diferentes dominios de una misma parte en el modelo, por lo que no se ha considerado ningún tipo de contacto entre ambos. Las propiedades asignadas al BioVAD varían para cada estudio, por lo que serán explicadas más adelante.

Una vez definida la geometría y las propiedades de cada componente del modelo, se van a describir los diferentes modelos creados para las simulaciones. Se han llevado a cabo tres modelos distintos para la comparación de las propiedades del estado fisiológico con el estado infartado y el estado infartado tras la implantación del dispositivo:

- 1) **Miocardio sano (MS):** se ha desarrollado un modelo base en el que sólo se ha considerado un bloque de tejido sano. El objetivo de éste es poder comparar los resultados obtenidos en los distintos modelos con el estado fisiológico (Figura 15).

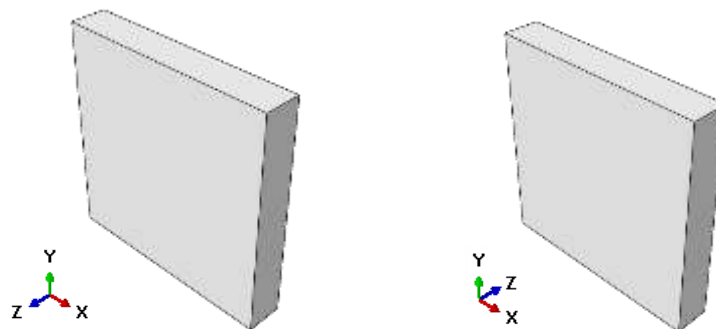


Figura 15. Modelo computacional de miocardio sano.

- 2) **Miocardio con una zona infartada (MI):** representa el fragmento de miocardio que ha sufrido un infarto con remodelación. Con este modelo se puede ver cómo afecta el infarto a la fuerza que realiza el corazón, y así poder compararlo posteriormente para comprobar que el dispositivo realiza su función (Figura 16).

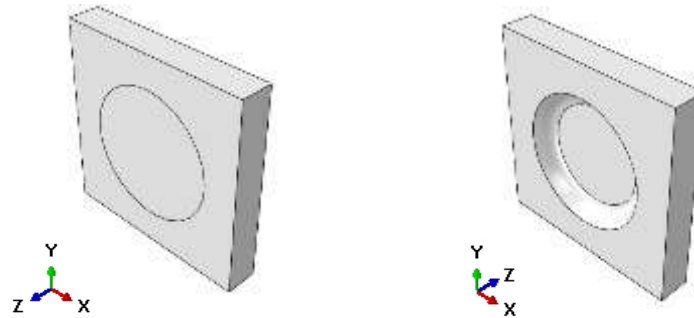


Figura 16. Modelo computacional de miocardio con una zona infartada.

- 3) **Miocardio con una zona infartada y con el dispositivo de asistencia implementado (MIB):** por último, se ha implementado un modelo que considera los tres componentes simultáneamente para analizar los efectos del dispositivo. El dispositivo está colocado justo encima del infarto en la superficie del epicardio (Figura 17).

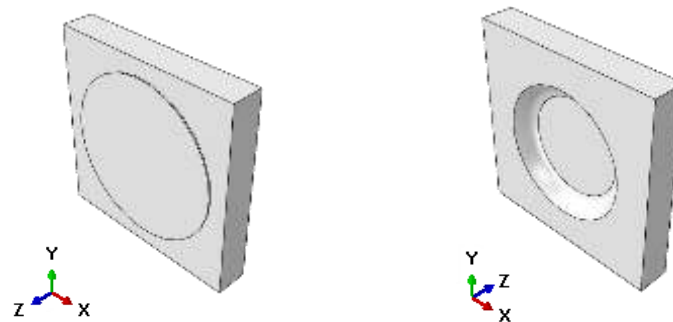


Figura 17. Modelo computacional simplificado de miocardio con una zona infartada y el dispositivo BioVAD.

### 2.3.2. Estudio del comportamiento pasivo del BioVAD

Se han realizado dos estudios análogos en los que se ha analizado la interacción entre el BioVAD y el miocardio, pero variando las propiedades consideradas para el BioVAD. En el primero de ellos, se ha considerado que el dispositivo presenta un comportamiento puramente pasivo. El objetivo de este enfoque es analizar si el funcionamiento del corazón se puede llegar a ver perjudicado por la implantación del dispositivo hasta que éste es capaz de integrarse, acoplarse con la respuesta electrofisiológica del corazón y generar una contracción activa.

Esta determinación se ha llevado a cabo mediante la asignación de las propiedades del PCL para el dispositivo, sin considerar ningún tipo de contracción en el BioVAD. Estas propiedades son distintas para cada geometría de poro considerada y han sido obtenidas en base a los ensayos experimentales realizados comentados en el apartado 2.1.1. Se han considerado tres geometrías distintas: cuadrada, rectangular y romboidal. Pese a tratarse de estructuras porosas, en todos los modelos implementados, el BioVAD ha sido modelado como una lámina de material homogéneo. Se ha decidido hacerlo de esta forma por dos motivos. En primer lugar, el objetivo de este estudio es analizar la interacción entre el BioVAD y el miocardio desde un punto de vista macroscópico, no se centra en analizar las tensiones o deformaciones que puedan aparecer en las fibras individuales de la estructura del BioVAD. Además, dado que la geometría del BioVAD requiere de un mallado muy fino debido a sus dimensiones, incluir el dispositivo como una estructura porosa supone un aumento significativo en el coste computacional del modelo y puede llevar a problemas de convergencia innecesarios. Esto conlleva que sea necesario obtener un modelo para un material homogéneo equivalente al comportamiento observado por el material poroso, el cual ha sido modelado como un material elastoplástico ortótropo. El modelo final empleado consta de 43135 nodos y 226894 elementos tetraédricos lineales de tipo C3D4H.



Para caracterizar la parte lineal de este material es necesario obtener un módulo elástico en cada dirección ( $E_1, E_2, E_3$ ), un coeficiente de Poisson para cada plano ( $\mu_{12}, \mu_{13}, \mu_{23}$ ) y un coeficiente de cizalladura para cada plano ( $G_{12}, G_{13}, G_{23}$ ). Estas propiedades se han obtenido para las tres geometrías mencionadas. El ajuste de los módulos  $E_1$  y  $E_2$  se ha llevado a cabo mediante los ensayos uniaxiales (Figura 18), mientras que los coeficientes de Poisson y el módulo elástico  $E_3$  se han determinado con los ensayos biaxiales (Figura 19). Los coeficientes de cizalladura pueden ser obtenidos implícitamente a partir del resto de parámetros de manera analítica. Se ha supuesto una plasticidad homogénea en todas las geometrías igual a la ya validada en apartados anteriores. La Figura 18 y la Figura 19 muestran la comparación del comportamiento de cada una de las geometrías.

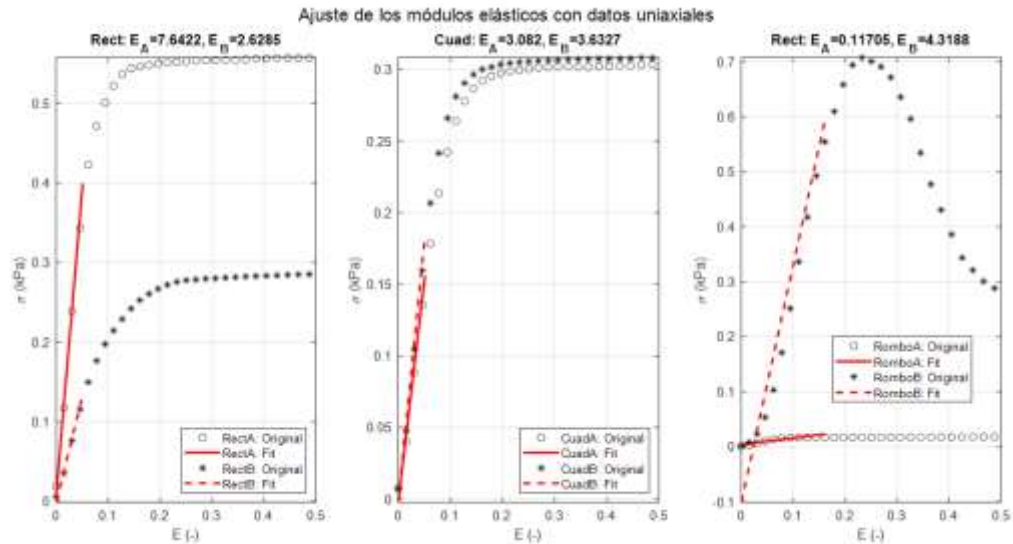


Figura 18. Ajuste de los módulos elásticos con los datos uniaxiales.

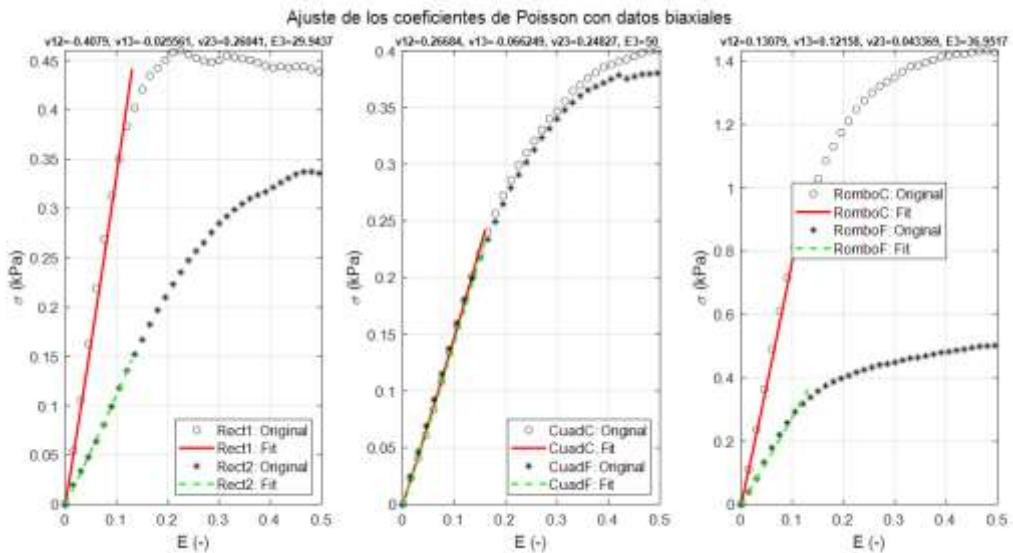


Figura 19. Ajuste de los coeficientes de Poisson con los datos biaxiales.

Los parámetros ajustados para las tres geometrías se han recogido en la Tabla 6. Se puede observar que las geometrías cuadrangular y rectangular alcanzan valores de Poisson, aunque muy cercanos a cero, negativos, sugiriendo un comportamiento auxético. Esto se validó experimentalmente ya que estas mallas no sufrían prácticamente contracción transversal durante el ensayo uniaxial, por lo que se expanden en la dirección ortogonal al aplicarles el esfuerzo de tracción de los ensayos.

Tabla 6. Propiedades equivalentes de las distintas geometrías de poro de BioVAD.

	Módulo de Young [MPa]			Coeficiente de Poisson [-]			Módulo de Rigidez [MPa]		
	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>	E <sub>3</sub>	μ <sub>12</sub>	μ <sub>13</sub>	μ <sub>23</sub>	G <sub>12</sub>	G <sub>13</sub>	G <sub>23</sub>
<b>Romboidal</b>	4.3188	0.11705	36.6942	0.13104	0.12175	0.043568	1.9092	1.925	0.056081
<b>Cuadrangular</b>	3.6327	3.082	50.00	0.26684	-0.066249	0.24827	1.4338	1.9452	1.2345
<b>Rectangular</b>	7.6422	2.6285	30.0679	-0.40753	-0.025728	0.25985	6.4495	3.922	1.0432

Siguiendo estas consideraciones, se han desarrollado modelos que simulan un ensayo biaxial ideal. Se han considerado dos steps diferentes. En el primero de ellos se simula una extensión biaxial correspondiente al inflado ventricular. Para ello, en esta fase se considera al miocardio estrictamente pasivo, sin comenzar su contracción activa todavía. A lo largo de este primer step se ha impuesto un desplazamiento constante en los contornos de la muestra (Figura 20-B) hasta alcanzar una deformación máxima del 20% en la dirección de las fibras del epicardio (F) y del 10% en la dirección transversal al plano de las fibras (N). Se han seleccionado estos valores en base a los resultados numéricos de deformación ventricular facilitados por el grupo TU/e. En sus simulaciones vieron que en la fase de inflado se alcanza una deformación máxima aproximada del 20% en la dirección de las fibras y que el ratio de deformaciones con respecto a la dirección transversal es aproximadamente de 2-1. Durante este primer step, se ha impedido el desplazamiento en el eje Z de las aristas de la cara endocárdica para garantizar la estabilidad del modelo (Figura 20-A).

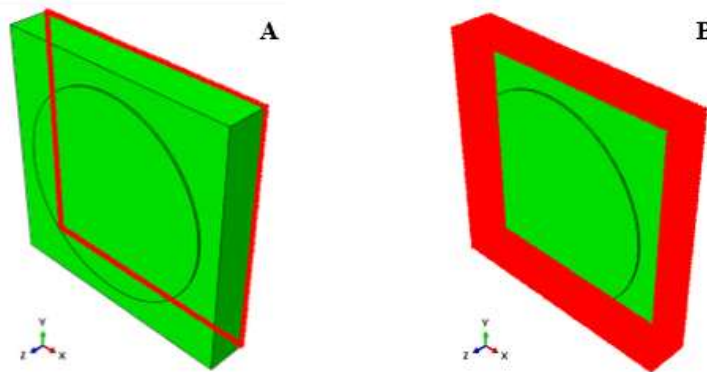


Figura 20. A) Aristas en las que se ha impedido en desplazamiento en el eje Z durante el primer step. B) Superficies donde se impone el desplazamiento constante en el primer step, así como el bloqueo de desplazamiento en el segundo step.

En el segundo step, se simulan los efectos de la contracción ventricular. Para ello, se han restringido el movimiento de los contornos del modelo y se ha considerado la componente activa del tejido al comenzar este segundo step. De esta forma, el modelo está fijo en sus extremos y comienza a contraerse debido únicamente al comportamiento activo del miocardio. Esta contracción se ha introducido como una contracción síncrona que comienza en todos los puntos al mismo tiempo. Realmente, en el tejido cardiaco real existe una propagación del impulso eléctrico por la que no todos los puntos comienzan a contraer a la vez si no que la depolarización se produce progresivamente en el ventrículo, obteniendo una contracción asíncrona. No obstante, se realizaron simulaciones previas en las que se vio que en un modelo reducido como el considerado la asincronicidad de la contracción no tenía influencia alguna en los resultados obtenidos, por lo que se decidió considerar una contracción síncrona.



A parte de analizar los resultados para las tres geometrías de poro distintas, se ha llevado a cabo un segundo estudio para analizar la influencia del ángulo de colocación del dispositivo. Este segundo análisis es de gran interés dentro del proyecto de investigación, ya que la colocación del dispositivo es un procedimiento complejo. En el proyecto está contemplado que, por lo menos en las primeras fases de éste, la colocación del dispositivo se realizará mediante una operación a corazón abierto en la que se dispondrá en dispositivo alineando su estructura con las fibras musculares pericárdicas (que se distinguen a simple vista durante la operación). La dificultad de la implantación es debida a que este procedimiento se realiza con el corazón latiendo y existe la preocupación de que pueda surgir un pequeño desalineamiento entre las fibras de PCL del BioVAD y las fibras pericárdicas. Para ello, se ha decidido analizar este hecho mediante la creación de modelos en los que se introduce una pequeña diferencia angular entre las direcciones de las fibras del BioVAD y la dirección de las fibras pericárdicas ( $90^\circ$ ). Dado que se espera que esta diferencia no sea muy alta se han analizado ángulos con valores de:  $-30^\circ$ ,  $-15^\circ$ ,  $-10^\circ$ ,  $-5^\circ$ ,  $0^\circ$ ,  $5^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $15^\circ$  y  $30^\circ$  (Figura 21). Este segundo análisis se ha realizado únicamente en la geometría romboidal.

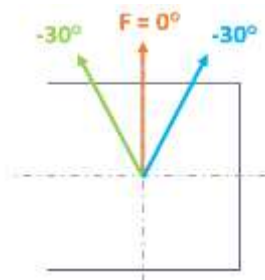


Figura 21. Esquema ilustrativo de la orientación de fibras en los modelos.

### 2.3.3. Estudio del comportamiento activo del BioVAD

Posteriormente, se ha realizado un segundo estudio en el que ahora se ha tenido en cuenta la integración del dispositivo y la contracción generada en el parche de manera autónoma. Los modelos de este segundo estudio son iguales a los del apartado anterior a excepción de las propiedades asignadas al BioVAD. En este caso, se considera que el dispositivo se ha conseguido integrar con el tejido miocárdico, suponiendo que el PCL se ha degradado y se ha conseguido generar una capa de tejido miocárdico sobre el tejido infartado. Para ello, ahora el dispositivo ha sido caracterizado con el modelo pasivo de Costa y el modelo activo de Kerchofs de manera análoga a lo descrito en el apartado del modelado del miocardio, utilizando el material definido en la subrutina de usuario comentada anteriormente.

Actualmente en el proyecto ya se han realizado los primeros experimentos celulares en el dispositivo con las tres geometrías planteadas. Los primeros resultados obtenidos por el grupo CIMA han mostrado que sí que son capaces de generar una lámina de tejido relativamente homogénea y que algunas de las estructuras consiguen un tejido más homogéneo que otras. Tras analizar estos primeros experimentos llegaron a la conclusión de que el grado de diferenciación de las células varía entre las diferentes estructuras, lo que supone una diferente capacidad de contracción en cada geometría. En estos experimentos, observaron que en las estructuras romboidales eran capaces de generar una contracción activa equivalente aproximada del 90% de la respuesta del tejido original. Para el caso de la geometría rectangular esta contracción fue del 60% y para la cuadrada fue del 50%. Estos resultados fueron transmitidos por el grupo CIMA en una reunión interna del proyecto. Para trasladar esto a los modelos computacionales desarrollados, se ha variado la tensión de activación de referencia mediante el parámetro  $T_0$  que regula la tensión máxima de contracción.

De esta manera, en este segundo estudio activo, se ha modelado el dispositivo como una lámina homogénea de tejido cardiaco pero que, en cada caso, la tensión máxima de referencia que eran capaz de generar era distinta. Siguiendo la analogía de 90-60-50% (rombo-rectángulo-cuadrado), se ha considerado una  $T_0$  de 166.5-111-92.5 kPa, respectivamente, y con ello se ha realizado el análisis comparativo entre geometrías de poro.

---

El resto de las condiciones de contorno, la implementación de los dos steps y el resto de los componentes del modelo se han mantenido igual que en el apartado anterior. De la misma forma, también se ha llevado a cabo un análisis sobre la influencia del ángulo de colocación del dispositivo para la geometría romboidal ( $T_0=166.5$  kPa), manteniendo las mismas condiciones y ángulos considerados.

En todos los estudios planteados se ha analizado la distribución de las tensiones y los desplazamientos en el tejido cardíaco para contrastar el impacto del dispositivo bajo las diferentes condiciones consideradas. En el siguiente apartado se muestran los principales resultados obtenidos para cada caso.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Modelo computacional del BioVAD

El análisis de la influencia de la anisotropía se ha realizado con la geometría hexagonal de la malla. Como se ha comentado, los resultados experimentales mostraban un comportamiento anisótropo de la malla, mientras que los resultados del análisis computacional mostraban un comportamiento isótropo. Para abordar el problema se han planteado dos alternativas diferentes, cuyos resultados se muestran a continuación:

##### 3.1.1. Alternativa 1: división del modelo en distintas regiones.

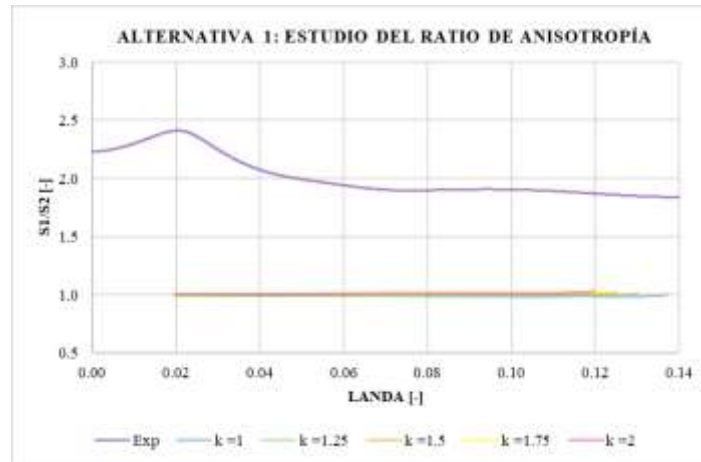


Figura 22. Estudio de la anisotropía de la geometría hexagonal. Variación de la rigidez del modelo mediante la modificación del módulo elástico de una de las secciones delimitadas.

Tal y como puede observarse en la Figura 22, por mucho que se ha variado la rigidez de la parte elástica del material no se han obtenido ninguna diferencia significativa. En todos los modelos, el ratio de anisotropía se ha mantenido a un nivel constante de 1.0 aproximadamente, mientras que el valor que se pretende alcanzar es de 1.8. A la luz de estos resultados, se ha optó por modificar también el límite elástico ( $T_p$ ).

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 23. Como puede observarse el comportamiento de ambos ha cambiado. Los dos ensayos presentan prácticamente el mismo comportamiento exponencial, pero sigue sin reproducir el comportamiento buscado.

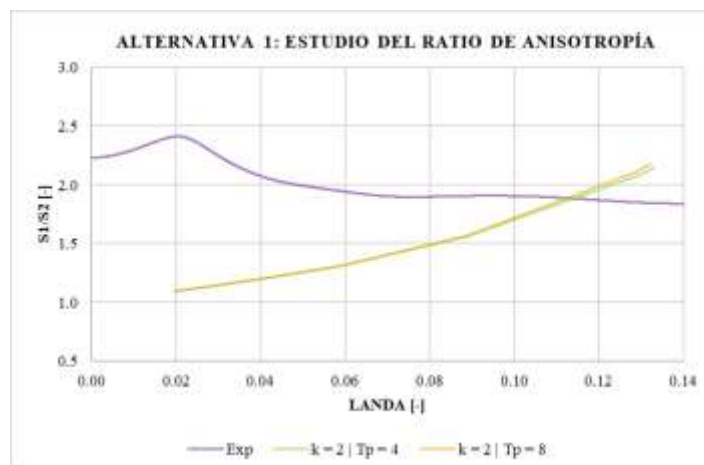


Figura 23. Estudio de la anisotropía de la geometría hexagonal. Variación de la plasticidad del modelo mediante la modificación del límite elástico de una de las secciones delimitadas.

Tras múltiples pruebas considerando múltiples combinaciones de ambos parámetros, no se obtuvo ningún resultado positivo en la recreación del comportamiento anisótropo computacionalmente utilizando valores realistas para  $k$  y  $T_p$ , lo que sugiere que es posible que esta anisotropía no corresponda a diferencias en su comportamiento mecánico, sino que estén ocasionadas por otros factores.

### 3.1.2. Alternativa 2: modificación de la geometría.

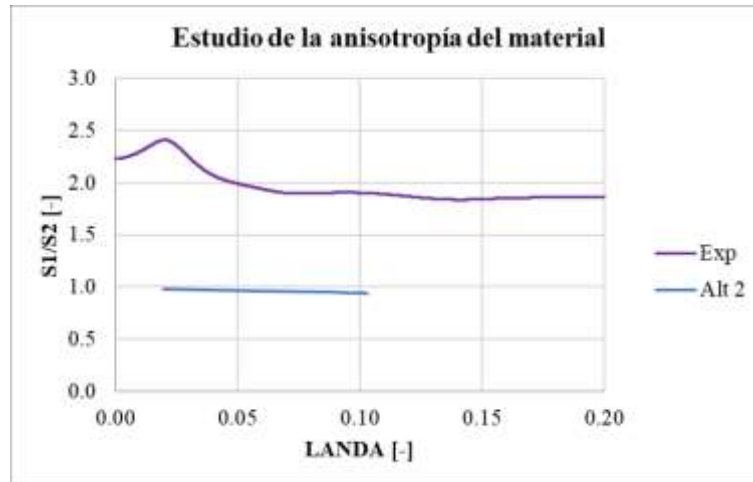


Figura 24. Estudio de la anisotropía de la geometría hexagonal. Alternativa 2: Variación de la geometría mediante la reducción del espesor de una de las secciones en base a lo observado en las imágenes microestructurales del MEW.

La Figura 24 muestra la gráfica comparativa del ratio de anisotropía de la alternativa 2 con el obtenido experimentalmente. Como puede observarse, se ha mantenido a un nivel de anisotropía prácticamente constante en torno a 1.0.

Se han analizado también los mapas de tensiones máximas principales. La Figura 25 muestra las tensiones máximas principales correspondientes a los esfuerzos de tracción, en la que puede verse cómo las zonas superiores a la disminución de espesor quedan exentas del trabajo a tracción al que está siendo sometido el modelo, sugiriendo que estos modelos tampoco son capaces de reproducir el comportamiento experimental observado.

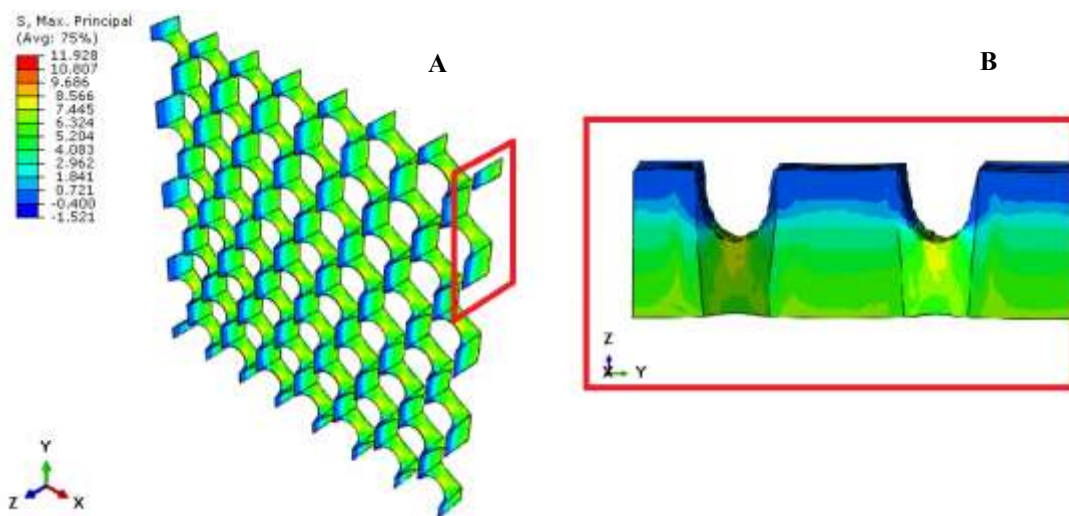


Figura 25. A) Mapa de tensiones máximas principales del modelo de alternativa 2. B) Detalle de las tensiones máximas principales de la alternativa 2.

Como puede comprobarse, esta alternativa tampoco ha supuesto una mejora en los resultados buscados. Esto quiere decir que los modelos creados no son lo suficientemente realistas como para captar el origen de la anisotropía experimental. Posiblemente, el modelo de material considerado en el que se supone un comportamiento elastoplástico isotropo en toda la estructura no es suficiente para reproducir el modelo experimental. Debido a que no se ha conseguido en ninguna de las alternativas unos resultados que reproduzcan los resultados experimentales, se desechó la geometría hexagonal en el análisis de interacción con el miocardio, considerando solo las geometrías romboidal, rectangular y cuadrangular para éste.

### 3.2. Análisis de la interacción entre el miocardio y el BioVAD

A continuación, se muestran los resultados para el estudio de interacción del tejido cardiaco y el dispositivo. En primera instancia se han analizado los valores obtenidos en los dos modelos del miocardio sano (MS) y el miocardio con la región infartada (MI). Estos modelos se han empleado como base a la hora de comparar los resultados con los modelos con el dispositivo. Como se ha mencionado anteriormente, las variables que se han estudiado han sido la tensión principal máxima y el desplazamiento. Todos los resultados mostrados en este apartado corresponden al final del segundo step, tras la contracción activa del tejido. También se han analizado los resultados al final del step 1, tras el inflado pasivo, pero las conclusiones que proporcionan no se han considerado tan relevantes. No obstante, en el ANEXO III se recogen algunos de los resultados al final del inflado pasivo, antes de que empiece la contracción activa

En cuanto a las tensiones principales máximas, el modelo MS presenta un mapa muy homogéneo. El modelo MI sí que ha presentado un mapa con zonas mucho más marcadas, debido a que el infarto actúa como un concentrador de tensiones al ser significativamente más rígido que el tejido sano y no tener comportamiento activo. Esto genera unas zonas de alta concentración en la frontera con el infarto, siendo más evidentes en la vista del endocardio. Se observa que el infarto tiende a traccionarse en una dirección preferencial, tal y como se muestra en las zonas rojas del contorno del infarto en la vista del epicardio (Figura 26). Al traccionarse, provoca que las zonas opuestas, representadas en tonos azulados, presenten los valores mínimos de tensión. En la vista del endocardio se pueden diferenciar las zonas de alta concentración de tensiones en el contorno del infarto (Figura 27). La amplia zona azul de bajas tensiones puede corresponder al modelado del infarto con reducción de espesor, lo que puede agudizar las zonas de concentración de tensión mencionadas.



Figura 26. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos MS y MI. Vista frontal (superficie epicárdica).

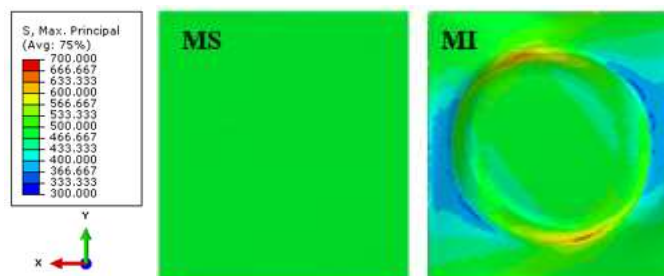


Figura 27. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos MS y MI. Vista trasera (superficie endocárdica).

También se han estudiado los desplazamientos totales. Dado que los resultados mostrados son al final del segundo step, tras la extensión pasiva y la contracción activa del tejido, los valores más bajos, representados en tonos azulados, corresponden a las zonas que más se han aproximado a su situación inicial, es decir, que la contracción alcanzada en esos puntos ha sido mayor. El modelo MS ha vuelto a mostrar un patrón muy homogéneo, con una contracción hacia el centro de la muestra. En la zona del endocardio (Figura 29) se puede observar cómo en el centro la contracción ha sido mayor y que incluso se ha conseguido retornar al origen.

En el modelo MI no se ha llegado a alcanzar el valor de desplazamiento nulo, obteniendo en la parte central valores de 2 y 3mm. Este efecto es debido a la aparición del infarto, ya que reduce la capacidad de contracción, y por tanto de movimiento, de la parte central. Además, al haberse dado un proceso de remodelado la zona central del endocardio se ha visto desplazada debido a la reducción de espesor, alterando el campo de desplazamientos. Esto se ve en el detalle del corte de la Figura 30. Al no estar presente la contracción en toda el área del infarto, los mapas de este modelo tienen unos colores más cálidos, verificando una menor movilidad. En las zonas del contorno del infarto (Figura 29), los valores son tan altos debido a la naturaleza del propio infarto, cuya rigidez impide que se logre recuperar totalmente el modelo.

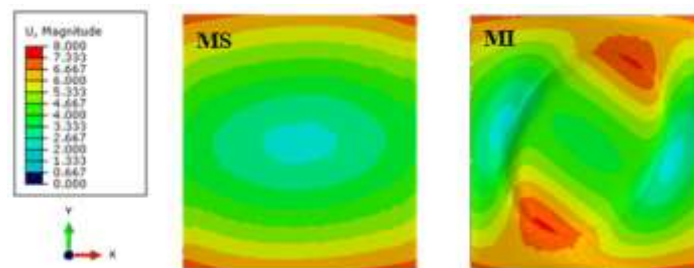


Figura 28. Mapa de desplazamientos de los modelos MS y MI (superficie epicárdica).

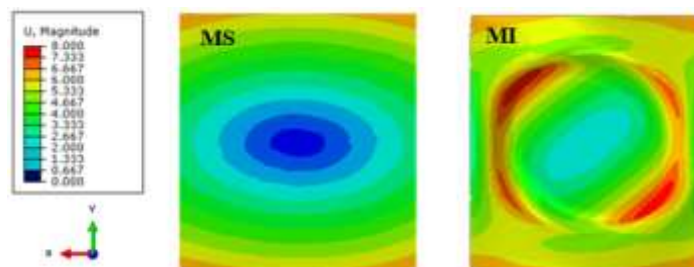


Figura 29. Mapas de desplazamientos de los modelos MS y MI (superficie endocárdica).



Figura 30. Corte de los mapas de desplazamientos de los modelos MS y MI.

### 3.3. Análisis de los modelos base con el dispositivo implementado

Como se ha mencionado anteriormente, se ha enfocado el dispositivo con dos hipótesis de comportamiento: pasivo y activo. Para la realización de las comparaciones se han empleado para ambas hipótesis la geometría de poro romboidal. En los mapas de distribuciones que se van a mostrar a continuación se han comparado el modelo de comportamiento pasivo (PCL) con el activo (ACT90). Para la visualización de los resultados se ha eliminado el dispositivo, para poder analizar mejor la influencia sobre el tejido. No obstante, en el ANEXO III se recogen las distribuciones de las variables con el dispositivo aún incluido.



La Figura 31 muestra la distribución de las tensiones principales. Se puede observar que el modelo PCL ha presentado una distribución más homogénea y con unas tensiones más bajas, ya que el dispositivo, al tener un comportamiento puramente pasivo, ha absorbido la mayoría de las tensiones y se ha generado menos contracción activa. Se vuelve a apreciar claramente la tendencia de orientación del infarto. El modelo ACT90 ha presentado una concentración de tensiones más evidente en el contorno del infarto, debido a este aumento mencionado en la tensión activa generada.

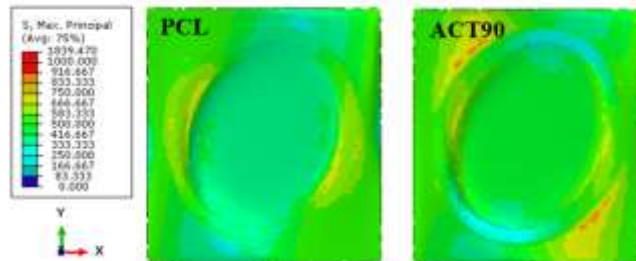


Figura 31. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos PCL y ACT90 (superficie epicárdica).

Los mapas de la vista trasera (Figura 32), han revelado una distribución muy similar en ambos modelos. La única diferencia mínimamente destacable es la zona central, que en el caso del modelo ACT90 las tensiones alcanzadas son ligeramente superiores a las del modelo de PCL. Cabe decir que los valores máximos que salen en las leyendas corresponden a picos de concentración del modelo atribuidos a problemas numéricos, por lo que no son valores realistas que se deban tener en cuenta en el análisis.

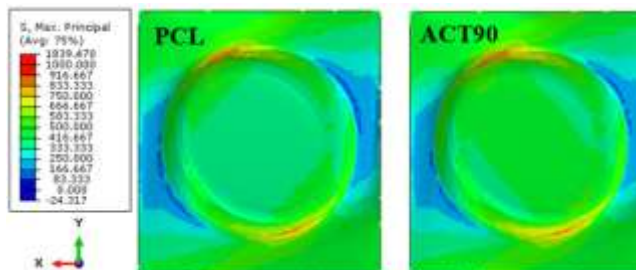


Figura 32. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos PCL y ACT90 (superficie endocárdica).

En los mapas de desplazamiento de la vista frontal (Figura 33) se pueden apreciar algunas diferencias. El mapa del modelo PCL presenta una tendencia más homogénea, obteniendo desplazamientos un poco menores en la zona central del modelo con respecto al caso ACT90, sugiriendo que se consigue menor movilidad de la parte central que cuando se considera el comportamiento activo del BioVAD.

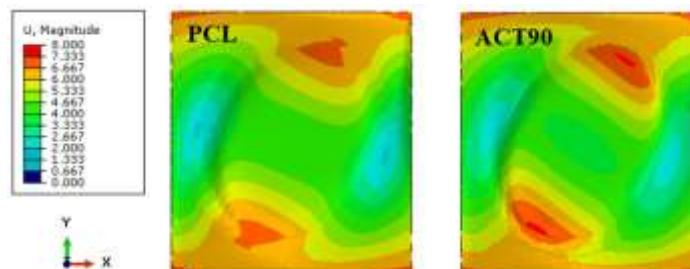


Figura 33. Mapas de desplazamientos de los modelos PCL y ACT90 (superficie epicárdica).

Finalmente, se puede observar cómo la zona endocárdica (Figura 34) muestra una distribución prácticamente igual en ambos modelos. En la zona central se puede ver cómo el modelo con activación, al presentar una contracción, ha llegado a valores más bajos que el caso del modelo con el dispositivo de PCL, pero es una diferencia muy sutil.

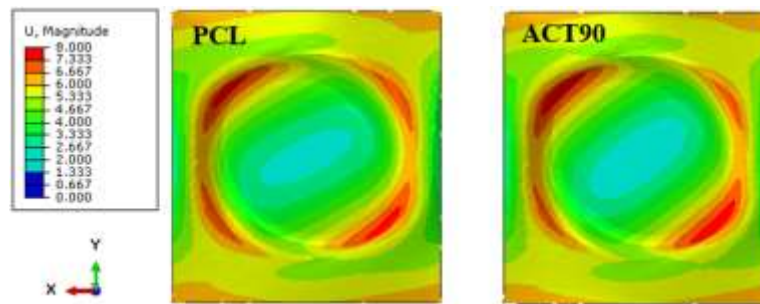


Figura 34. Mapas de desplazamientos de los modelos PCL y ACT90 (superficie endocárdica).

Todos estos resultados sugieren que, pese a que sí que se ve cierta influencia de los dispositivos, no parecen tener un gran impacto sobre el comportamiento original mostrado en el modelo MI del apartado anterior. Con respecto al modelo PCL, esto tiene una connotación positiva, ya que implica que aun suponiendo un comportamiento puramente pasivo no parece tener una repercusión negativa sobre el funcionamiento del corazón, obteniendo resultados muy similares al caso en el que el parche no había sido colocado. En el caso del modelo ACT90, tampoco se ha visto una mejoría significativa al considerar la contracción del dispositivo, aunque sí que ha aumentado ligeramente la movilidad del centro de la zona infartada. Esto sugiere que, aunque parece que el funcionamiento del dispositivo está encaminado hacia el objetivo deseado, aún es necesario mejorar su eficacia para aumentar su impacto sobre el tejido.

También se puede observar que los resultados en la zona endocárdica son prácticamente idénticos en todos los casos, sugiriendo que los efectos del dispositivo tienen una repercusión local sobre la zona epicárdica.

### 3.4. Estudio del comportamiento pasivo del BioVAD

#### 3.4.1. Estudio de la influencia de la geometría de poro

El primer estudio que se ha realizado en los modelos con el comportamiento pasivo de BioVAD ha sido el de la influencia que tiene la geometría de poro del dispositivo. En todos los mapas que se van a mostrar en este apartado se ha situado el modelo romboidal (Rb) a la izquierda, el rectangular (Rc) en el centro y el cuadrangular (C) en la derecha.

En la Figura 35, se muestran las tensiones principales máximas obtenidas. En la parte del epicardio, el modelo Rb ha sido la que ha presentado una distribución más homogénea y con valores de tensión más altos en el centro, pero más bajos en el contorno. El modelo Rc y el C han presentado en la zona central valores menores, con gradientes de tensión más pronunciados, especialmente en el modelo C. La parte correspondiente al endocardio ha mostrado unos resultados más similares, siendo coherentes con la parte frontal.



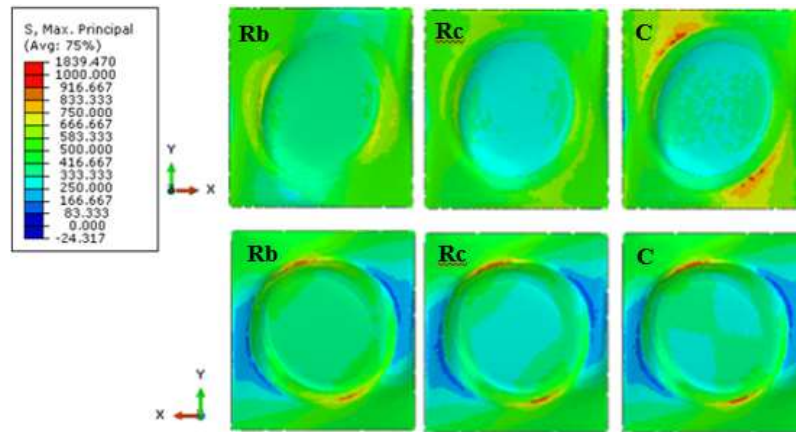


Figura 35. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos pasivos.

Por último, los mapas de desplazamientos (Figura 36) muestran un comportamiento más homogéneo por parte del modelo Rc, puesto que no presenta desplazamientos elevados en la dirección de la contracción del infarto. El que mayores valores ha mostrado ha sido el modelo Rb. En la vista del endocardio se han obtenido mapas de distribuciones muy similares entre sí, siendo la única diferencia remarcable la zona central, donde el modelo Rb muestra un desplazamiento menor.

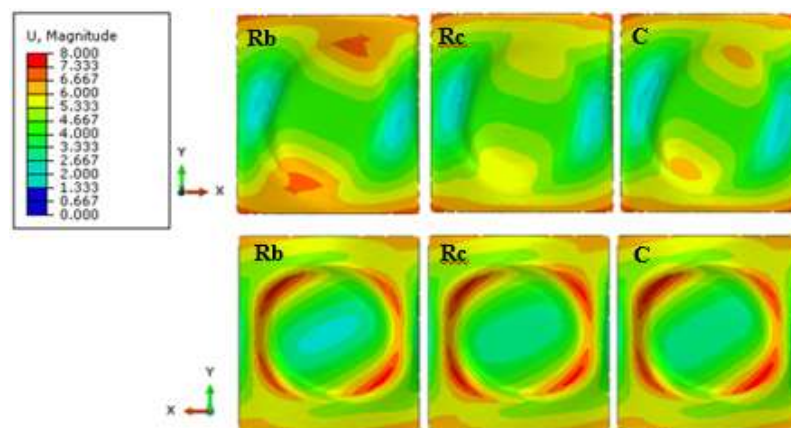


Figura 36. Mapas de desplazamientos de los modelos pasivos.

Estos resultados sugieren que las tres geometrías tienen un impacto similar sobre el movimiento del miocardio. Al tratarse de un componente pasivo, todas ellas entorpecen la expansión y la contracción, pero muy levemente. Los resultados sugieren que la geometría más desfavorable desde el punto de vista pasivo es la geometría romboidal, pero las diferencias son mínimas y en ningún caso parecen comprometer la funcionalidad del corazón.

### 3.4.2. Estudio de la influencia del ángulo de colocación

Como ya se ha comentado anteriormente, también se ha llevado a cabo un estudio de la influencia del ángulo de alineación del dispositivo con las fibras epicárdicas. Los ángulos estudiados han sido  $-30^\circ$ ,  $-15^\circ$ ,  $-10^\circ$ ,  $-5^\circ$ ,  $0^\circ$ ,  $5^\circ$ ,  $10^\circ$ ,  $15^\circ$  y  $30^\circ$ . En cada modelo se muestran los ángulos de menor a mayor para una visualización más sencilla.

La Figura 37 muestra la distribución de tensiones principales máximas. Se observa que los resultados obtenidos son prácticamente idénticos en todos los casos, siendo ligeramente más diferentes las distribuciones en los ángulos más elevados ( $-30^\circ$ ,  $30^\circ$ ). La vista del endocardio (Figura 38) vuelve a mostrar unos mapas muy similares entre sí, en los que varía mínimamente la distribución, pero al estar todos dentro de la misma magnitud no es reseñable.

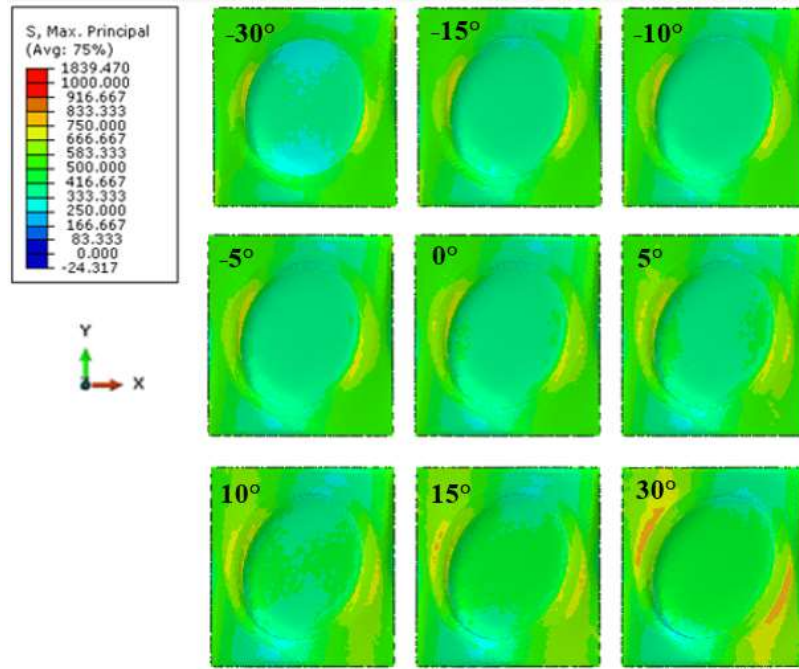


Figura 37. Mapas de tensiones máximas principales en los modelos pasivos (superficie epicárdica).

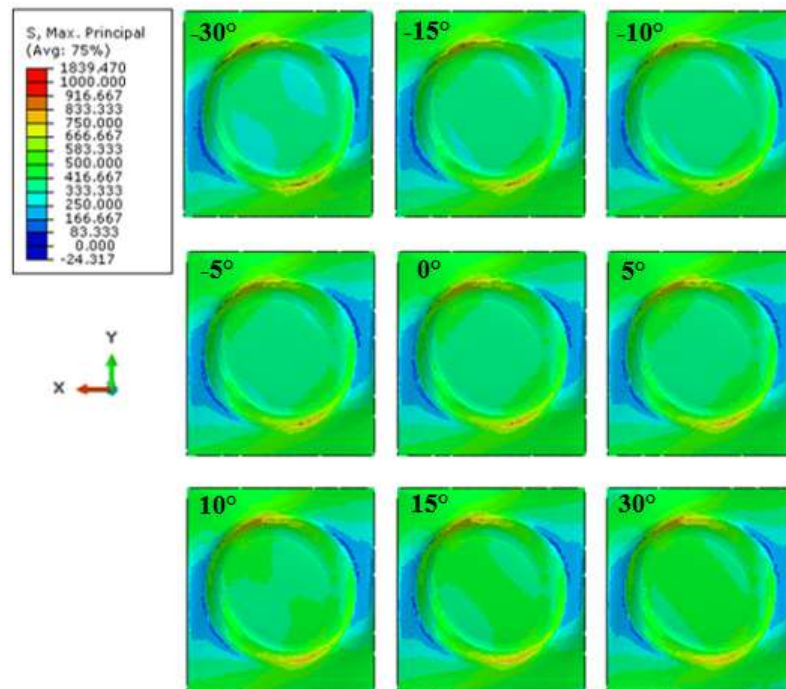


Figura 38. Mapas de tensiones máximas principales en los modelos pasivos (superficie endocárdica).

Por último, los mapas de desplazamientos de la vista del epicardio muestran otra vez resultados muy similares, especialmente a ángulos bajos. Al igual que en las tensiones, parece que conforme el ángulo aumenta hacia la dirección de movimiento preferencial del infarto (cercana a los 30°) se obtiene un mayor gradiente más focalizado, mientras que en el caso contrario aparece un gradiente menor, con menor nivel de desplazamiento máximo y mínimo, pero con un campo más homogéneo (Figura 39). En la zona del endocardio (Figura 40) sólo se puede apreciar cómo el área de bajo desplazamiento situada en el centro se va expandiendo en la dirección de la contracción. Una vez más, todas estas diferencias mencionadas son muy sutiles, no se aprecia un cambio realmente significativo en ningún caso.

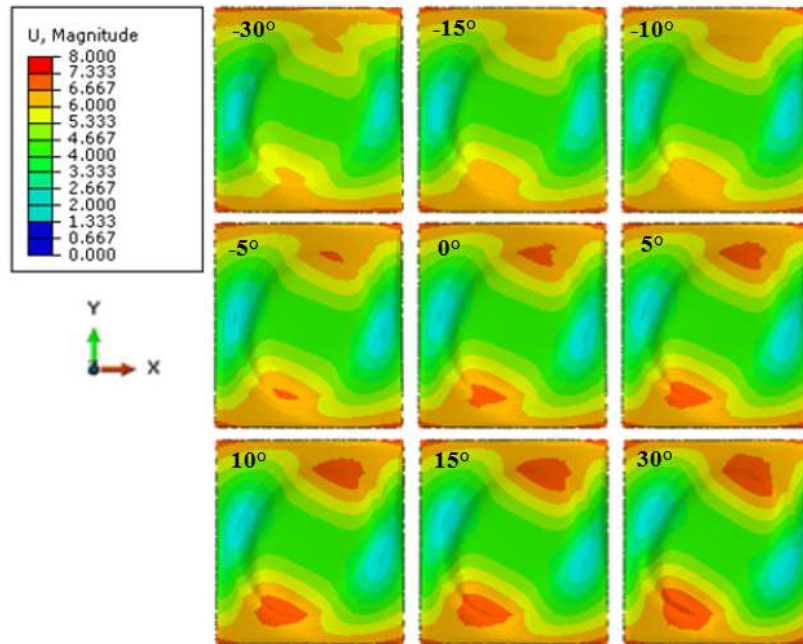


Figura 39. Mapas de desplazamientos en los modelos pasivos (superficie epicárdica).

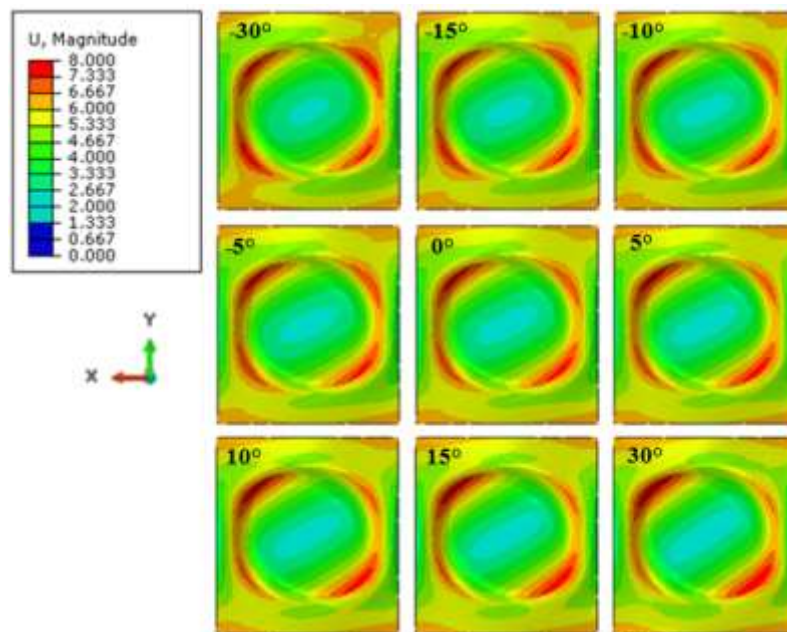


Figura 40. Mapas de desplazamientos en los modelos pasivos (superficie endocárdica).

Todo esto indica que, especialmente con ángulos bajos con respecto a la colocación deseada, no parece que la desalineación del dispositivo pueda suponer un problema de cara a la funcionalidad del corazón infartado.

### 3.5. Estudio del comportamiento activo del BioVAD

Una vez terminado el primer análisis en el que se consideraba el dispositivo como un elemento pasivo, se van a analizar los resultados en los que sí se tiene en cuenta la contracción del dispositivo. Este segundo análisis se ha realizado siguiendo el mismo procedimiento que el anterior. Como ya se ha comentado, el modelo con una activación del 90% corresponde a la geometría romboidal (ACT90), la del 60% a la rectangular (ACT60) y la del 50% a la cuadrangular (ACT50).



### 3.5.1. Estudio de la influencia de la geometría de poro

En los mapas de tensiones (Figura 41) se puede ver un patrón bastante homogéneo de las distribuciones en la vista frontal. Se puede apreciar en el modelo ACT90 unas pequeñas zonas de mayor tensión, coherentes con el incremento en la tensión generada por el dispositivo. Los tres modelos han obtenido prácticamente los mismos resultados en la vista trasera.

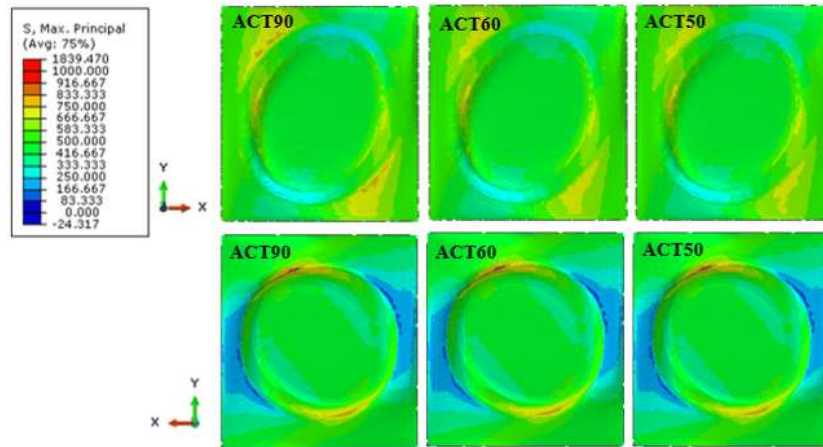


Figura 41. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos activos.

La distribución del mapa de desplazamiento ha sido también prácticamente la misma para los tres modelos, tal y como muestra la Figura 42.

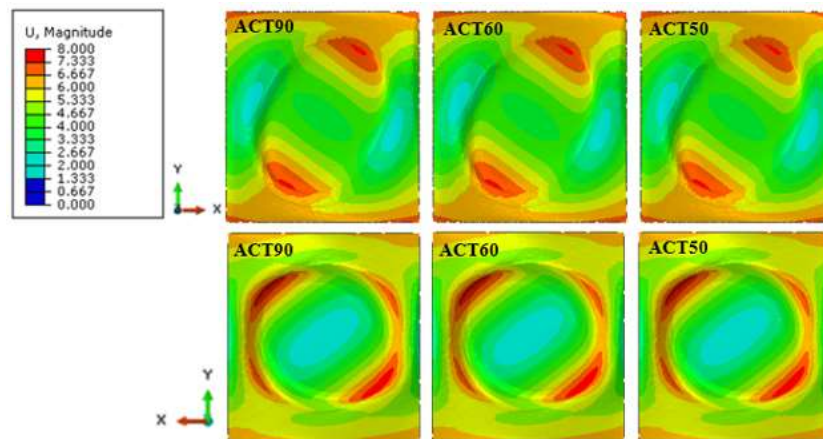


Figura 42. Mapas de desplazamiento de los modelos activos.

Los resultados sugieren que, desde el punto de vista activo, las tres geometrías son prácticamente idénticas. Hay que tener en cuenta que los modelos generados para cada caso son casi el mismo, ya que con los datos disponibles tan solo se podía introducir variaciones en un parámetro del modelo. La geometría con mejores resultados, aunque por poco, es la geometría romboidal, como es lógico ya que es la que se ha considerado con una contracción de referencia superior al resto.

### 3.5.2. Estudio de la influencia del ángulo de colocación

Por último, se va a analizar los resultados del estudio de colocación para el caso activo. La Figura 43 muestra el mapa de tensiones principales máximas. Una vez más se observa que la distribución generada es muy similar en todos los casos, con alguna pequeña variación en el epicardio. En este caso la distribución en el endocardio (Figura 44) es especialmente similar, sugiriendo que los efectos activos del dispositivo son altamente locales.

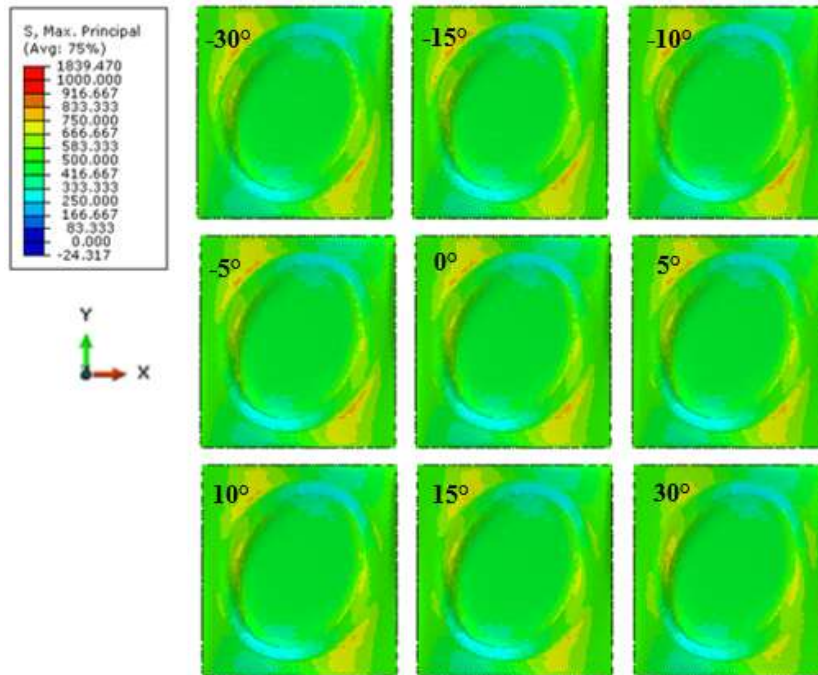


Figura 43. Mapas de tensiones máximas principales en los modelos activos (superficie epicárdica).

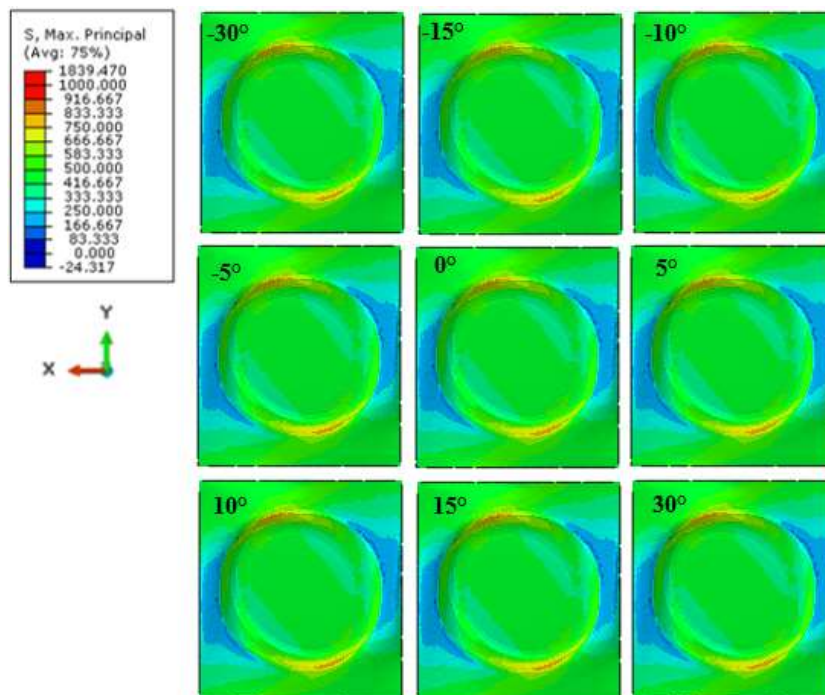


Figura 44. Mapas de tensiones máximas principales en los modelos activos (superficie endocárdica).

Los campos de desplazamiento muestran una vez más una variación muy sutil en todos los casos planteados, tanto en el epicardio como en el endocardio (Figura 45 y Figura 46).

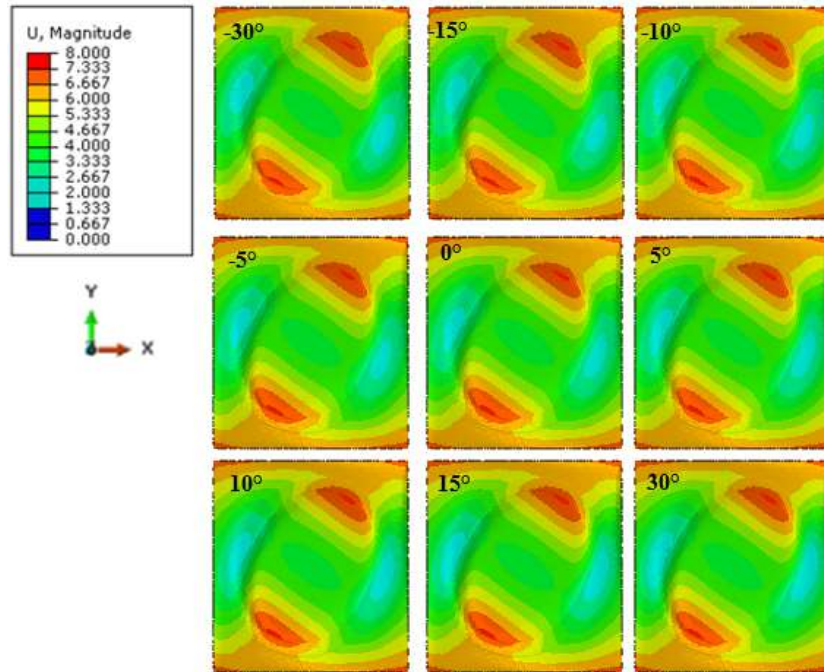


Figura 45. Mapas de desplazamiento en los modelos activos (superficie epicárdica).

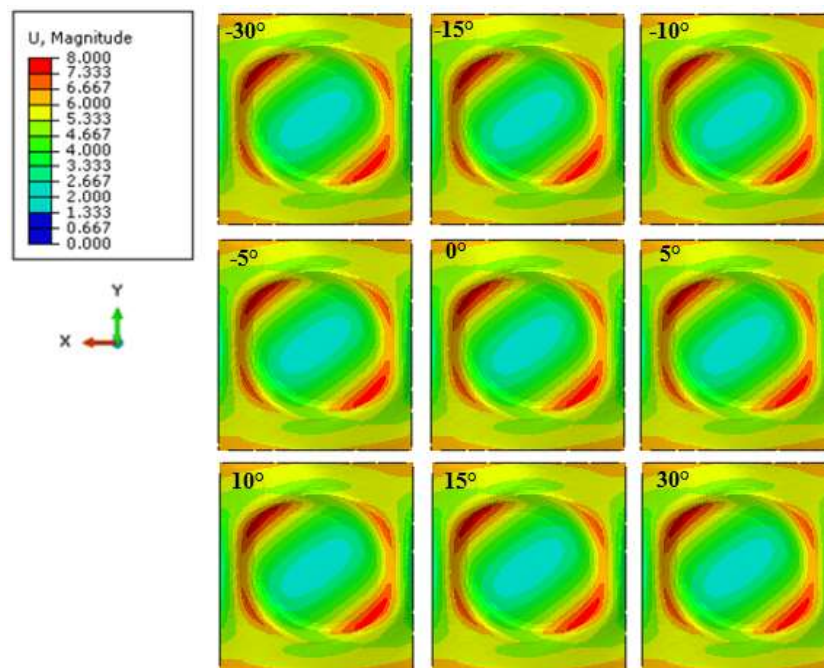


Figura 46. Mapas de desplazamiento en los modelos activos (superficie endocárdica).

Los resultados vuelven a sugerir que, desde el punto de vista mecánico, la desalineación del ángulo de colocación no tiene prácticamente ningún impacto en la respuesta global. De hecho, la influencia en el caso activo parece ser aún menor que en el caso pasivo.



## 4. CONCLUSIONES

### 4.1. Estudio de la influencia de la impresión en la anisotropía

A la luz de los resultados obtenidos para la alternativa 1 mostrados en la Figura 21 y la Figura 22, se puede concluir que la plasticidad tiene mucho mayor impacto que la rigidez en el comportamiento del material, pero que ninguno de ellos es capaz de generar una respuesta parecida a la experimental. Esto sugiere que los fenómenos inelásticos tienen más peso sobre la anisotropía del modelo que los fenómenos elásticos, pero que el modelo de material utilizado parece no ser suficientemente preciso.

Del modelo presentado en la segunda alternativa se puede concluir que por mucho que se reduzca el espesor no se consigue el comportamiento anisótropo debido a que hay zonas de la malla que no se traccionan como se ha visto en las distribuciones de tensiones principales máximas. Esto puede deberse a que el modelo se ha realizado con un material homogéneo y, para conseguir un mejor comportamiento, se necesitaría un material con fibras más realista. Esto hubiese podido realizarse mediante ensayos microestructurales, pero la falta de mallas hexagonales lo imposibilitaron.

La principal conclusión, teniendo en cuenta ambas alternativas, es que parece que la anisotropía esta geometría está relacionada con los fallos a nivel microestructural. Posiblemente, existan mecanismos como la delaminación, la rotura de fibras singulares, etc. que estén generando un modelo de fallo anisótropo. Sin embargo, para ser capaces de simular ese tipo de fenómenos habría que desarrollar un nuevo modelo completamente distinto al planteado. Debido a la imposibilidad de realizar ensayos microestructurales por falta de equipamiento y por falta de disponibilidad de más mallas hexagonales, se ha descartado esta opción, por lo menos en un futuro cercano. No obstante, si en algún momento se disponen de más medios para continuar con esta línea de investigación, sería interesante profundizar en este tema.

### 4.2. Análisis de los dos modelos de BioVAD planteados

A continuación, se muestra a modo de resumen la comparativa de los mapas obtenidos para el modelo MS, MI, PCL y ACT90 para las variables analizadas. En ambos estudios, tanto pasivo como activo, se han obtenido variaciones principalmente locales, cercanas a la zona del epicardio.

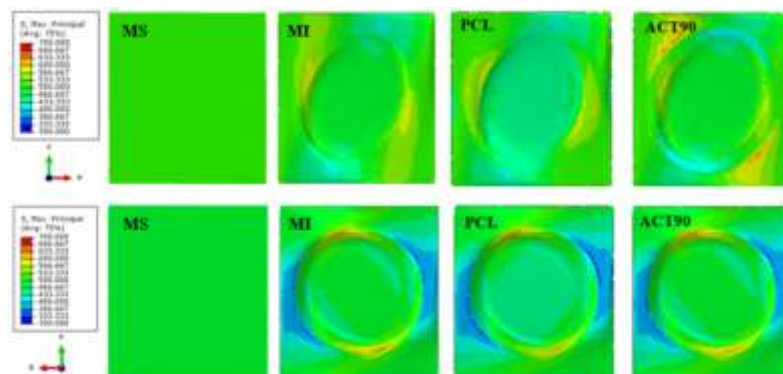


Figura 47. Comparativa de tensiones principales máximas de los modelos MS, MI, PCL y ACT90.

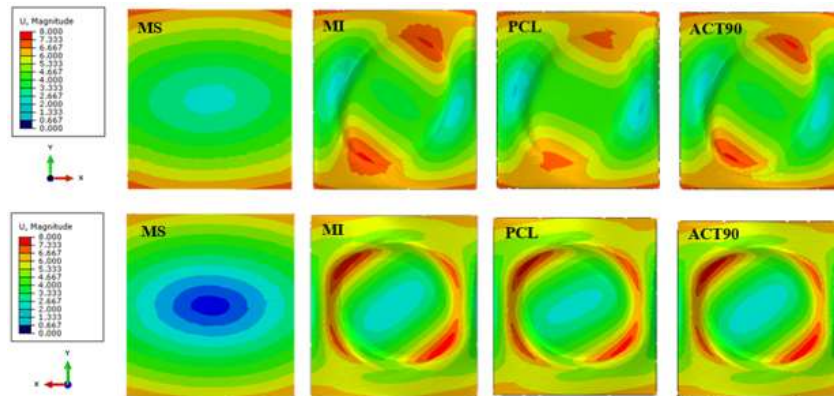


Figura 48. Comparativa de desplazamiento de los modelos MS, MI, PCL y ACT90.

Se puede apreciar que todos los resultados son bastante similares entre sí, aunque existen pequeñas variaciones en las distribuciones. En cuanto al modelo de PCL (en el que se considera que el dispositivo presenta un comportamiento pasivo), los resultados muestran que su implantación no parece tener un efecto negativo preocupante sobre el tejido cardíaco. Sí que se observa que los desplazamientos en la zona central se ven ligeramente reducidos, pero parece que este efecto es mínimo. Esto sugiere que, aun durante la primera fase tras la implantación del dispositivo en la que el BioVAD puede no ser capaz de transmitir su contracción al tejido, la funcionalidad del corazón no se va a ver comprometida.

Por otro lado, los efectos observados en el modelo ACT90 son también bastante reducidos, aunque positivos. Al considerar el BioVAD como un elemento con contracción activa autónoma se ha observado un ligero aumento en la tensión activa global en el tejido miocárdico, así como en el desplazamiento en la zona central del infarto, pero aún son lejanos de tener una repercusión significativa. Esto es debido en gran parte a que el dispositivo diseñado es tan solo una lámina de tejido muy fina, sin autonomía suficiente para generar cambios desde el punto de vista mecánico. Sí que es cierto que el objetivo de este dispositivo no es solo ser capaz de generar por sí solo una contracción lo suficientemente grande como para restaurar el ciclo cardíaco, por lo menos en estas primeras fases de diseño del dispositivo. A parte de ayudar en la contracción activa, este dispositivo está planteado para volver a transmitir la corriente eléctrica a través de la zona infartada, ya que conecta el tejido sano circundante al infarto. Para analizar ese efecto, es necesario llevar un estudio electrofisiológico exhaustivo del dispositivo, cosa que queda muy lejos del ámbito de este trabajo. No obstante, en el proyecto están involucrados otros grupos de investigación como el grupo BSICoS de la Universidad de Zaragoza que están enfocados en analizar ese fenómeno, entre otros, por lo que se planea seguir investigando en esa línea. Por lo tanto, los resultados expuestos muestran que, aunque aún queda mucho trabajo en la optimización del dispositivo, parece que el funcionamiento del BioVAD avanza en la dirección deseada.

### 4.3. Estudio de la influencia de la geometría de poro

Los resultados de este estudio han mostrado una respuesta muy similar en ambos enfoques, tanto el pasivo como el activo. En el análisis pasivo se ha observado que ninguna de las geometrías ha presentado una restricción movimiento significativa, siendo la geometría romboidal la que parece obtener unos resultados ligeramente peores. No obstante, dado que esta geometría es la que es capaz de alcanzar mayor grado de diferenciación celular, sus resultados en el análisis activo han sido los más prometedores, aunque una vez más las diferencias no han sido muy significativas. Por lo tanto, se ha considerado que la geometría romboidal es el mejor diseño para el dispositivo ya que el comportamiento del dispositivo una vez integrado es el más importante de los estudiados.



#### 4.4. Estudio de la influencia del ángulo de colocación

En el estudio pasivo se ha observado una pequeña diferencia con la variación del ángulo de colocación, pero no llega a ser significativa. En el estudio activo se ha podido observar una cierta mejoría, pero no destacable, e incluso la variación obtenida era menor que en el estudio pasivo. Esto sugiere que una pequeña desalineación del dispositivo en su implantación no parece tener gran repercusión en la funcionalidad del conjunto, que era algo que preocupaba a los investigadores del proyecto. Además, en vista a los resultados parece que una vez que el dispositivo se ha conseguido integrar como tejido cardíaco, el hecho de no alinearlos correctamente con la dirección de las fibras epicárdicas tiene incluso menos influencia que inicialmente.

#### 4.5. Limitaciones del modelo

Existen diversas limitaciones que pueden condicionar las conclusiones de este estudio y han de ser mencionadas. En los modelos planteados se han considerado varias simplificaciones para facilitar su implementación y sería conveniente analizar en un futuro si es necesario mejorarlas. En primer lugar, se ha considerado una geometría muy simplificada en la que solo se ha analizado un prisma rectangular de tejido cardíaco, pero sería conveniente continuar este estudio en un modelo más realista de ventrículo entero para poder así analizar variables con un significado más directo como puede ser el diagrama PV del corazón.

Además, dentro de este modelo, que ya está simplificado de por sí, el infarto se ha modelado como una hendidura simétrica e idealizada, pero en el caso real es una cicatriz mucho más heterogénea y presenta un área de transición en la que las propiedades van variando progresivamente. Para futuros modelos, sería conveniente tratar de incluir un infarto basado en imágenes reales, o al menos con una estructura más realista.

A la hora de modelar el dispositivo, también se ha realizado alguna simplificación, ya que se ha considerado únicamente la zona regenerativa del mismo, despreciando la zona de fijación. Esto es debido a que este componente está aún en desarrollo por otros grupos de investigación, pero se planea introducirla cuando se disponga de un primer diseño de ésta.

Por último, con respecto al estudio activo. Con los datos disponibles solamente se ha podido estimar de manera aproximada una variación en la tensión activa de referencia máxima, pero el planteamiento realizado no es del todo realista. Actualmente en el proyecto han comenzado diversos experimentos celulares que proporcionarán nueva información mucho más amplia y consolidada sobre este tema, y posiblemente facilitarán el adoptar un enfoque más realista para el análisis activo del dispositivo.

Todas estas simplificaciones han sido necesarias debido a la falta de datos y a que los modelos desarrollados en este trabajo han sido los primeros que se han realizado para analizar la interacción del BioVAD con el tejido cardíaco y, aunque se considera que han permitido obtener las primeras conclusiones positivas dentro de esta línea de investigación, es necesario seguir trabajando en este ámbito en el futuro próximo para seguir mejorando los modelos aquí propuestos.

---

## 5. LÍNEAS DE TRABAJO FUTURAS

Siguiendo con lo argumentado en el apartado anterior, la principal línea de investigación en el futuro próximo va a ser continuar el estudio planteado en geometrías de ventrículo completo, comenzando por un ventrículo idealizado, pero con la intención de conseguir un modelo de geometría real de paciente, para analizar los efectos del dispositivo en un corazón real.

Además, también se espera poder incorporar los resultados obtenidos en los últimos ensayos celulares que están siendo realizados por los otros grupos del proyecto para tener más información sobre cómo varía la contracción activa en las diferentes geometrías consideradas.

Por último, en los próximos meses se volverán a realizar pruebas de implantación sobre los nuevos prototipos de BioVAD, que puede que proporcionen información valiosa sobre la integración y la colocación del dispositivo para mejorar los modelos computacionales.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Instituto Nacional de Estadística, “Defunciones según la causa de muerte más frecuente - Año 2021,”  
[https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175), Dec. 19, 2022.
- [2] Organización Mundial de la Salud, “Enfermedades cardiovasculares,”  
[https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1), Jun. 02, 2018.
- [3] S. Sans Menéndez, “Enfermedades Cardiovasculares,” Barcelona, 2009.
- [4] A. Haydeé *et al.*, “Número 1 • Enero-Marzo,” 2009. [Online]. Available: [www.elsevier.com.mx](http://www.elsevier.com.mx)
- [5] M. A. Pfeffer, E. Braunwald, and A. Professor, “EResearch Advances Series Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Experimental Observations and Clinical Implications.” [Online]. Available: <http://circ.ahajournals.org/>
- [6] V. Xxx, S. / October, H. F. Weisman, and B. Healy, “Cardiovascular Diseases Myocardial Infarct Expansion, Infarct Extension, and Reinfarction: Pathophysiologic Concepts.”
- [7] A. Ruiz-Villalba *et al.*, “Single-Cell RNA Sequencing Analysis Reveals a Crucial Role for CTHRC1 (Collagen Triple Helix Repeat Containing 1) Cardiac Fibroblasts After Myocardial Infarction,” *Circulation*, vol. 142, no. 19, pp. 1831–1847, Nov. 2020, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044557.
- [8] J. W. Holmes, T. K. Borg, and J. W. Covell, “Structure and mechanics of healing myocardial infarcts,” *Annual Review of Biomedical Engineering*, vol. 7, pp. 223–253, 2005. doi: 10.1146/annurev.bioeng.7.060804.100453.
- [9] R. C. Gorman, B. M. Jackson, J. A. Burdick, and J. H. Gorman, “Infarct restraint to limit adverse ventricular remodeling,” *J Cardiovasc Transl Res*, vol. 4, no. 1, pp. 73–81, Feb. 2011, doi: 10.1007/s12265-010-9244-0.
- [10] W. F. DeForge, “Cardiac pacemakers: a basic review of the history and current technology,” *Journal of Veterinary Cardiology*, vol. 22, pp. 40–50, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.jvc.2019.01.001.
- [11] M. Madigan and R. Atoui, “Therapeutic use of stem cells for myocardial infarction,” *Bioengineering*, vol. 5, no. 2, MDPI AG, Jun. 01, 2018. doi: 10.3390/bioengineering5020028.
- [12] L. C. Amado *et al.*, “Cardiac repair with intramyocardial injection of allogeneic mesenchymal stem cells after myocardial infarction,” 2005. [Online]. Available: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0504388102](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0504388102)
- [13] P. Contessotto and A. Pandit, “Therapies to prevent post-infarction remodelling: From repair to regeneration,” *Biomaterials*, vol. 275, Elsevier Ltd, Aug. 01, 2021. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120906.
- [14] J. C. Kade and P. D. Dalton, “Polymers for Melt Electrowriting,” *Advanced Healthcare Materials*, vol. 10, no. 1, Wiley-VCH Verlag, Jan. 01, 2021. doi: 10.1002/adhm.202001232.
- [15] B. Taccardi, B. B. Punske, E. Macchi, R. S. Macleod, and P. R. Ershler, “First published February 8,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 294, pp. 1753–1766, 2008, doi: 10.1152/ajpheart.01400.2007.-Published.

- [16] S. Dokos, B. H. Smaill, A. A. Young, I. J. Legrice, and I. J. Legrice, "Shear properties of passive ventricular myocardium," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 283, pp. 2650–2659, 2002, doi: 10.1152/ajpheart.00111.2002.-We.
- [17] G. Sommer *et al.*, "Biomechanical properties and microstructure of human ventricular myocardium," *Acta Biomater*, vol. 24, pp. 172–192, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.actbio.2015.06.031.
- [18] M. Castilho *et al.*, "Melt Electrowriting Allows Tailored Microstructural and Mechanical Design of Scaffolds to Advance Functional Human Myocardial Tissue Formation," *Adv Funct Mater*, vol. 28, no. 40, Oct. 2018, doi: 10.1002/adfm.201803151.
- [19] P. Montero-Calle *et al.*, "Fabrication of human myocardium using multidimensional modelling of engineered tissues," *Biofabrication*, vol. 14, no. 4, Oct. 2022, doi: 10.1088/1758-5090/ac8cb3.
- [20] M. Monterde López, "Estudio y diseño mecánico mediante elementos finitos del comportamiento de mallas biocompatibles para un dispositivo de asistencia ventricular," Trabajo de Fin de Grado, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, 2022.
- [21] J. M. Guccione, A. D. McCulloch, A. A. Mem, and L. K. Waldman, "Passive Material Properties of Intact Ventricular Myocardium Determined From a Cylindrical Model," 1991. [Online]. Available: <http://biomechanical.asmedigitalcollection.asme.org/>
- [22] I. J. Legrice, B. H. Smaill, L. Z. Chai, S. G. Edgar, J. B. Gavin, and P. J. Hunter, "Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog," 1995. [Online]. Available: [www.physiology.org/journal/ajpheart](http://www.physiology.org/journal/ajpheart)
- [23] G. Sommer *et al.*, "Quantification of Shear Deformations and Corresponding Stresses in the Biaxially Tested Human Myocardium," *Ann Biomed Eng*, vol. 43, no. 10, pp. 2334–2348, Oct. 2015, doi: 10.1007/s10439-015-1281-z.
- [24] K. D. Costa, J. W. Holmes, and A. D. McCulloch, "Modelling cardiac mechanical properties in three dimensions," *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 359, no. 1783. Royal Society, pp. 1233–1250, Jun. 15, 2001. doi: 10.1098/rsta.2001.0828.
- [25] G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, "Constitutive modelling of passive myocardium: A structurally based framework for material characterization," *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, no. 1902, pp. 3445–3475, Sep. 2009, doi: 10.1098/rsta.2009.0091.
- [26] D. A. Bergel and P. J. Hunter, *The mechanics of the heart*. University Park Press, 1979.
- [27] Y. C. Fung, *Biomechanics Mechanical Properties of Living Tissues Second Edition*. New York: Springer-Verlag, 1981.
- [28] A. F. Huxley, "Muscle structure and theories of contraction.," *Prog Biophys Biophys Chem*, vol. 7, pp. 255–318, 1957, doi: 10.1016/s0096-4174(18)30128-8.
- [29] J. M. Guccione, L. K. Waltman, and A. Mem, "Mechanics of active contraction in cardiac muscle: Part II-Cylindrical models of the systolic left ventricle," *J Biomech Eng*, vol. 115, pp. 82–90, 1993, [Online]. Available: <http://biomechanical.asmedigitalcollection.asme.org/>
- [30] S. A. Niederer, P. J. Hunter, and N. P. Smith, "A quantitative analysis of cardiac myocyte relaxation: A simulation study," *Biophys J*, vol. 90, no. 5, pp. 1697–1722, 2006, doi: 10.1529/biophysj.105.069534.

- [31] R. C. P. Kerckhoffs, P. H. M. Bovendeerd, J. C. S. Kotte, F. W. Prinzen, K. Smits, and T. Arts, “Homogeneity of cardiac contraction despite physiological asynchrony of depolarization: A model study,” *Ann Biomed Eng*, vol. 31, no. 5, pp. 536–547, 2003, doi: 10.1114/1.1566447.
- [32] E. Peña, P. Tracqui, A. Azancot, M. Doblare, and J. Ohayon, “Unraveling changes in myocardial contractility during human fetal growth: A finite element analysis based on in vivo ultrasound measurements,” *Ann Biomed Eng*, vol. 38, no. 8, pp. 2702–2715, Aug. 2010, doi: 10.1007/s10439-010-0010-x.
- [33] D. Nordsletten *et al.*, “A viscoelastic model for human myocardium,” *Acta Biomater*, vol. 135, pp. 441–457, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.actbio.2021.08.036.
- [34] T. C. Gasser, R. W. Ogden, and G. A. Holzapfel, “Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations,” *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 3, no. 6. Royal Society, pp. 15–35, Feb. 22, 2006. doi: 10.1098/rsif.2005.0073.
- [35] K. F. Augenstein, B. R. Cowan, I. J. LeGrice, P. M. F. Nielsen, and A. A. Young, “Method and apparatus for soft tissue material parameter estimation using tissue tagged magnetic resonance imaging,” *J Biomech Eng*, vol. 127, no. 1, pp. 148–157, Feb. 2005, doi: 10.1115/1.1835360.
- [36] J. D. Bayer, R. C. Blake, G. Plank, and N. A. Trayanova, “A novel rule-based algorithm for assigning myocardial fiber orientation to computational heart models,” *Ann Biomed Eng*, vol. 40, no. 10, pp. 2243–2254, Oct. 2012, doi: 10.1007/s10439-012-0593-5.
- [37] F. Torrent-Guasp, “Estructura y función del corazón,” *Rev Esp Cardiol*, vol. 51, pp. 91–102, 1998.
- [38] V. Y. Wang, H. I. Lam, D. B. Ennis, B. R. Cowan, A. A. Young, and M. P. Nash, “Modelling passive diastolic mechanics with quantitative MRI of cardiac structure and function,” *Med Image Anal*, vol. 13, no. 5, pp. 773–784, Oct. 2009, doi: 10.1016/j.media.2009.07.006.
- [39] H. Gao, W. G. Li, L. Cai, C. Berry, and X. Y. Luo, “Parameter estimation in a Holzapfel–Ogden law for healthy myocardium,” *J Eng Math*, vol. 95, no. 1, pp. 231–248, Dec. 2015, doi: 10.1007/s10665-014-9740-3.
- [40] L. L. Demer and F. C. P. Yint, “With 7 text-figure8 PASSIVE BIAXIAL MECHANICAL PROPERTIES OF ISOLATED CANINE MYOCARDIUM,” 1983.
- [41] M. S. Sacks and C. J. Chuong, “Biaxial mechanical properties of passive right ventricular free wall myocardium,” *J Biomech Eng*, vol. 115, no. 2, pp. 202–205, 1993.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Resultados obtenidos del ensayo uniaxial de las láminas de PCL impresas por MEW. ....	10
Figura 2. Gráfica de validación del modelo computacional del ensayo monotónico en geometrías hexagonales. Las curvas Hex400 <sub>1-4</sub> corresponden a los resultados experimentales de cada una de las muestras.....	11
Figura 3. Gráfica de validación del modelo computacional del ensayo cíclico en geometrías hexagonales. Las curvas Hex400 <sub>1-4</sub> corresponden a los resultados experimentales de cada una de las muestras.....	11
Figura 4. Comparación de los resultados numéricos y experimentales en el ensayo biaxial. ....	12
Figura 5. Resumen de los resultados obtenidos. La figura izquierda corresponde a los ensayos uniaxiales y la derecha a los ensayos biaxiales. Los resultados mostrados en azul corresponden a la geometría romboidal, los resultados en verde corresponden a la geometría cuadrada y los resultados en rojo a la geometría rectangular. La dirección de poro más larga tiene un color más claro que la dirección corta. Caracterización mecánica del tejido miocárdico .....	12
Figura 6. Resumen de ensayos experimentales. Izquierda (I): Resultados medios en los ensayos biaxiales al 20% de deformación, la línea continua representa la dirección DPF y la línea discontinua representa la dirección DTF. Derecha (D): Resultados medios en los ensayos tangenciales al 50% de deformación, se indica solo el valor de tensión tangencial máximo alcanzado .....	13
Figura 7. Comparación de los resultados biaxiales de tejido sano frente a tejido infartado.....	14
Figura 8. Comparación de los resultados biaxiales de tejido sano frente a tejido infartado.....	16
Figura 9. Detalle microestructural del dispositivo BioVAD hexagonal ante diferentes alternativas de impresión. Las muestras a las que se tuvo acceso durante nuestros experimentos habían sido impresas utilizando el protocolo de impresión “Normal”.....	17
Figura 10. Esquema orientativo de la doble pasada en la impresión del BioVAD hexagonal. ....	17
Figura 11. Alternativa 1: modelo de BioVAD con dos secciones de distinta rigidez. ....	18
Figura 12. Alternativa 2: modelo de BioVAD con la geometría modificada. ....	19
Figura 13. A) Localización del punto donde se han extraído los desplazamientos en ambas direcciones. B) Áreas donde se han obtenido los sumatorios de fuerzas. La zona naranja amarilla a las fuerzas en la dirección X y la zona roja corresponden a las fuerzas en la dirección Y. ....	19
Figura 14. Esquema de la muestra considerada para el modelo.....	20
Figura 15. Modelo computacional de miocardio sano. ....	21
Figura 16. Modelo computacional de miocardio con una zona infartada. ....	22
Figura 17. Modelo computacional simplificado de miocardio con una zona infartada y el dispositivo BioVAD.....	22
Figura 18. Ajuste de los módulos elásticos con los datos uniaxiales. ....	23
Figura 19. Ajuste de los coeficientes de Poisson con los datos biaxiales.....	23

Figura 20. A) Aristas en las que se ha impedido en desplazamiento en el eje Z durante el primer step. B) Superficies donde se impone el desplazamiento constante en el primer step, así como el bloqueo de desplazamiento en el segundo step. ....	24
Figura 21. Esquema ilustrativo de la orientación de fibras en los modelos. ....	25
Figura 22. Estudio de la anisotropía de la geometría hexagonal. Variación de la rigidez del modelo mediante la modificación del módulo elástico de una de las secciones delimitadas. ....	27
Figura 23. Estudio de la anisotropía de la geometría hexagonal. Variación de la plasticidad del modelo mediante la modificación del límite elástico de una de las secciones delimitadas. ....	27
Figura 24. Estudio de la anisotropía de la geometría hexagonal. Alternativa 2: Variación de la geometría mediante la reducción del espesor de una de las secciones en base a lo observado en las imágenes microestructurales del MEW. ....	28
Figura 25. A) Mapa de tensiones máximas principales del modelo de alternativa 2. B) Detalle de las tensiones máximas principales de la alternativa 2. ....	28
Figura 26. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos MS y MI. Vista frontal (superficie epicárdica). ....	29
Figura 27. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos MS y MI. Vista trasera (superficie endocárdica). ....	29
Figura 28. Mapa de desplazamientos de los modelos MS y MI (superficie epicárdica). ....	30
Figura 29. Mapas de desplazamientos de los modelos MS y MI (superficie endocárdica). ....	30
Figura 30. Corte de los mapas de desplazamientos de los modelos MS y MI. ....	30
Figura 31. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos PCL y ACT90 (superficie epicárdica). ....	31
Figura 32. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos PCL y ACT90 (superficie endocárdica). ....	31
Figura 33. Mapas de desplazamientos de los modelos PCL y ACT90 (superficie epicárdica). ....	31
Figura 34. Mapas de desplazamientos de los modelos PCL y ACT90 (superficie endocárdica). ....	32
Figura 35. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos pasivos. ....	33
Figura 36. Mapas de desplazamientos de los modelos pasivos. ....	33
Figura 37. Mapas de tensiones máximas principales en los modelos pasivos (superficie epicárdica). .	34
Figura 38. Mapas de tensiones máximas principales en los modelos pasivos (superficie endocárdica). ....	34
Figura 39. Mapas de desplazamientos en los modelos pasivos (superficie epicárdica). ....	35
Figura 40. Mapas de desplazamientos en los modelos pasivos (superficie endocárdica). ....	35
Figura 41. Mapas de tensiones máximas principales de los modelos activos. ....	36
Figura 42. Mapas de desplazamiento de los modelos activos. ....	36
Figura 43. Mapas de tensiones máximas principales en los modelos activos (superficie epicárdica). .	37



Figura 44. Mapas de tensiones máximas principales en los modelos activos (superficie endocárdica). .....	37
Figura 45. Mapas de desplazamiento en los modelos activos (superficie epicárdica). ....	38
Figura 46. Mapas de desplazamiento en los modelos activos (superficie endocárdica). ....	38
Figura 47. Comparativa de tensiones principales máximas de los modelos MS, MI, PCL y ACT90. ...	39
Figura 48. Comparativa de desplazamiento de los modelos MS, MI, PCL y ACT90. ....	40
Figura 49. Esquema de las partes del corazón. ....	53
Figura 50. Estructura de la pared ventricular. ....	53
Figura 51. Representación esquemática de la banda miocárdica ventricular [37]. ....	54
Figura 52. Estructura FSN del tejido cardiaco presentada por LeGrice [22]. Izquierda: Distribución macroscópica de los planos de fibras. Derecha: Detalle de la microscopía del tejido en donde se aprecian las direcciones FSN. El plano AT corresponde a un corte radial y el plano TN corresponde a un plano paralelo al epicardio. ....	55
Figura 53. Resumen de la obtención de las muestras para ambos grupos de ensayo. Izquierda: Grupo de corazones sanos (CS). Derecha: Grupo de corazones infartados (CI). ....	58
Figura 54. Detalle del infarto de miocardio generado, así como de su espesor tras el proceso de remodelado .....	58
Figura 55. Imágenes de la realización de los ensayos biaxiales en las que se ilustran el montaje utilizado en los ensayos, el patrón de puntos utilizados para el seguimiento de las deformaciones, el montaje utilizado para la obtención de las muestras en el vibratomo y una muestra en la que se indica la dirección de las fibras (DPF) con una marca vertical, respectivamente .....	60
Figura 56. Imágenes de la realización de los ensayos tangenciales en las que se ilustran las 6 configuraciones tangenciales necesarias, así como imágenes de las muestras y del montaje experimental, respectivamente. ....	61
Figura 57. Resumen de ensayos experimentales. Izquierda: Resultados medios en los ensayos biaxiales al 20% de deformación, la línea continua representa la dirección DPF y la línea discontinua representa la dirección DTF. Derecha: Resultados medios en los ensayos tangenciales al 50% de deformación, se indica solo el valor de tensión tangencial máximo alcanzado .....	62
Figura 58. Comparación de los resultados biaxiales de tejido sano frente a tejido infartado.....	62
Figura 59. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo para los modelos pasivos de distinta geometría. ....	63
Figura 60. Mapa de desplazamientos del dispositivo para los modelos pasivos de distinta geometría. 63	
Figura 61. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo en los modelos pasivos de comparativa de ángulos. ....	63
Figura 62. Mapa de desplazamientos del dispositivo en los modelos pasivos de comparativa de ángulos. .....	64
Figura 63. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo para los modelos activos de distinta geometría. ....	64

---

Figura 64. Mapa de desplazamientos del dispositivo para los modelos activos de distinta geometría.	64
Figura 65. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo en los modelos activos de comparativa de ángulos. ....	65
Figura 66. Mapa de desplazamientos del dispositivo en los modelos activos de comparativa de ángulos. ....	65
Figura 67. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo en los modelos PCL y ACT al final del inflado.....	66
Figura 68. Mapa de desplazamientos del dispositivo en los modelos PCL y ACT al final del inflado.	66

---

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Número de ensayos realizados para cada geometría .....	12
Tabla 2. Resumen de las constantes materiales de Costa estimadas en los ensayos de laboratorio. ....	14
Tabla 3. Parámetros considerados para el modelo de activación de Kerchofs .....	15
Tabla 4. Parámetros considerados para el modelo GHO para tejido miocárdico infartado.....	16
Tabla 5. Valores de los módulos de elasticidad longitudinal de los ensayos computacionales. ....	18
Tabla 6. Propiedades equivalentes de las distintas geometrías de poro de BioVAD.....	24
Tabla 7. Resumen del número de experimentos realizados.....	59

---

## LISTADO DE ACRÓNIMOS

BioVAD: *Biological Ventricular Assist Device*

OMS: Organización Mundial de la Salud

MONICA: *Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*

PCL: policaprolactona

MEW: *MeltElectrowriting*

hiPSC: *Human Induced Pluripotent Stem Cell*

CIMA: Clínica Universidad de Navarra

UMCU: *University Medical Center of Utrecht*

TU/e: *Technical University of Eindhoven*

GHO: modelo de Gasser-Holzappel-Ogden

MS: modelo de miocardio sano

MI: modelo de miocardio con una zona infartada

MIB: modelo de miocardio sano con una zona infartada y el BioVAD implementado

## ANEXOS

ANEXO I: ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN .....	53
Tejido cardíaco.....	53
Fibras miocárdicas .....	54
Infarto de miocardio.....	55
ANEXO II: ENSAYOS DE CARACTERIZACIÓN DEL TEJIDO CARDÍACO .....	57
Obtención de las muestras .....	57
Protocolo de ensayo biaxial .....	59
Protocolo de ensayo tangencial.....	60
Resultados experimentales.....	61
ANEXO III: MAPAS DE DISTRIBUCIONES .....	63
Estudio del comportamiento pasivo del BioVAD .....	63
Estudio de la influencia de la geometría de poro .....	63
Estudio de la influencia del ángulo de colocación .....	63
Estudio del comportamiento activo del BioVAD .....	64
Estudio de la influencia de la geometría de poro .....	64
Estudio de la influencia del ángulo de colocación .....	65
Mapas de distribución al final del inflado ventricular.....	66

## ANEXO I: ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN

### Tejido cardíaco

El corazón es el órgano principal del aparato circulatorio. Se trata de un órgano contráctil que presenta un comportamiento cíclico que le permite bombear la sangre durante su funcionamiento. Esto conlleva que este órgano presente tanto una respuesta pasiva, correspondiente a las propiedades mecánicas intrínsecas del tejido, como una respuesta activa, correspondiente a la contracción que genera durante su ciclo. Se encuentra dividido en dos partes, derecha e izquierda, mediante un tabique llamado septo que les confiere total independencia la una de la otra. En cada parte hay dos cavidades: una aurícula y un ventrículo. Las aurículas están situadas en la parte superior. Éstas son más reducidas en tamaño y se encargan de recibir la sangre del organismo. En la parte inferior se encuentran los ventrículos, que son más grandes de tamaño y se encargan de bombear la sangre hacia el resto del cuerpo.

El ventrículo izquierdo tiene un especial interés dentro del estudio de las enfermedades cardiovasculares puesto que es el encargado de distribuir la sangre el resto del cuerpo, mientras que el ventrículo derecho se encarga de distribuir la sangre al sistema pulmonar. Por este motivo, la pared del ventrículo izquierdo es más gruesa que la del ventrículo derecho y las afectaciones cardíacas son de mayor repercusión en esta cavidad. El flujo sanguíneo queda regulado en una única dirección por las válvulas cardíacas.

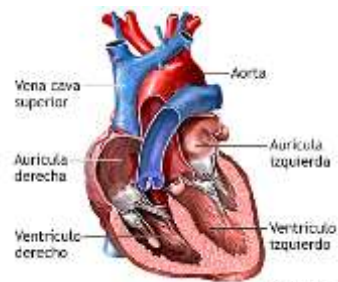


Figura 49. Esquema de las partes del corazón.

La pared cardíaca está formada por tres membranas. El pericardio es la membrana más superficial y recubre el corazón como si fuese una lámina. Está constituido a su vez por dos partes, una serosa compuesta por el pericardio parietal y el pericardio visceral, separadas por la cavidad pericárdica, y una fibrosa que se localiza en la parte más externa. El miocardio es capa más gruesa del corazón y se encuentra situada entre las otras dos membranas, ocupando una posición intermedia. Es un tejido muscular formado por miocitos cardíacos que contienen actina y miosina, dos proteínas con la capacidad de deslizarse entre sí permitiendo la contracción y relajación del músculo. Por último, la membrana más interna del corazón es el endocardio, y es la que recubre las cavidades cardíacas.

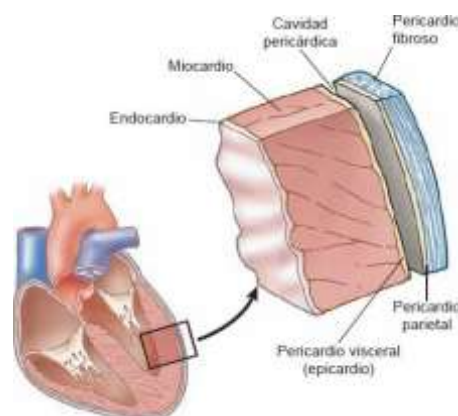


Figura 50. Estructura de la pared ventricular.

## Fibras miocárdicas

Uno de los componentes que dan más complejidad a la estructura cardíaca es la disposición de las fibras miocárdicas. Esta configuración ha sido objeto de estudio durante las últimas décadas con el fin de mejorar la comprensión del comportamiento del corazón y de conseguir mejorar los modelos computacionales del mismo.

Uno de los estudios más reconocidos sobre esta disposición es el de Torrent Guasp [37], que afirma que, desde el punto de vista macroscópico, las fibras musculares cardíacas se encuentran dispuestas en una banda continua que se enrolla en una doble hélice. Esta disposición explica el comportamiento de la mecánica cardíaca y su eficiencia a la hora de generar presión. Sus estudios confirman que el miocardio ventricular configura una banda extendida desde la raíz de la arteria pulmonar a la raíz de la aorta que delimita dos cavidades, los llamados ventrículos, describiendo en el espacio una helicoide.

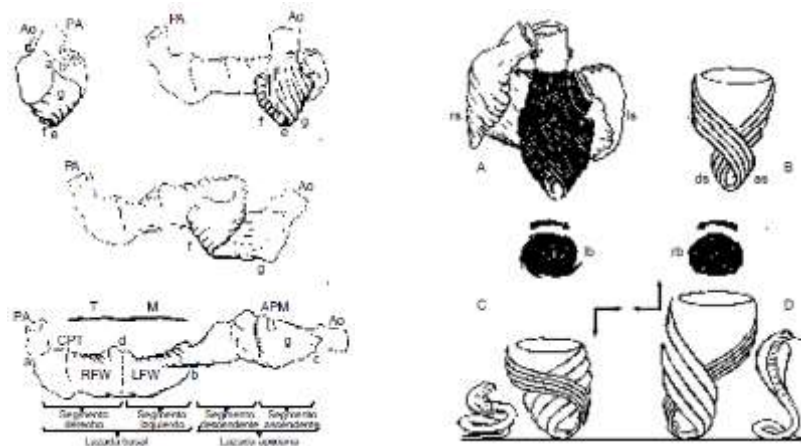


Figura 51. Representación esquemática de la banda miocárdica ventricular [37].

Centrándonos en un enfoque microscópico, LeGrice [22] demostró que el miocardio presentaba una disposición laminar evidente. El miocardio ventricular está compuesto por fibras musculares que se agrupan en láminas paralelas, las cuales se extienden radialmente a través de la pared ventricular hasta llegar al epicardio (Figura 52). Estas láminas de fibras están separadas entre sí por diversos planos los cuales se unen entre sí mediante fibras de colágeno. Estas láminas de fibras están separadas entre sí por diversos planos o brechas los cuales se unen entre sí mediante fibras de colágeno. Estas capas transmursales se encuentran retorcidas con el fin de acomodarse a la orientación de las fibras musculares miocárdicas y del cambio de grosor en la pared.

De acuerdo con esto, LeGrice instauró que el miocardio ventricular presentaba tres direcciones principales fácilmente identificables: F, S y N.

- F (fiber): la dirección en la que se orientan las fibras musculares del miocardio. Es prácticamente paralela a la superficie epicárdica
- S (sheet): la dirección en la que se forman los planos de fibras paralelas. Principalmente está formada por fibras de colágeno que unen las fibras musculares entre sí. Coincide con la dirección radial del ventrículo
- N (normal): plano de separación entre los planos de fibras perpendicular a las dos anteriores. También está principalmente formada por fibras de colágeno, en este caso las que unen los diferentes planos de fibras a través de las brechas en el tejido, pero la red de colágeno es mucho más débil que la de S. Al igual que F, es paralela al plano epicárdico.



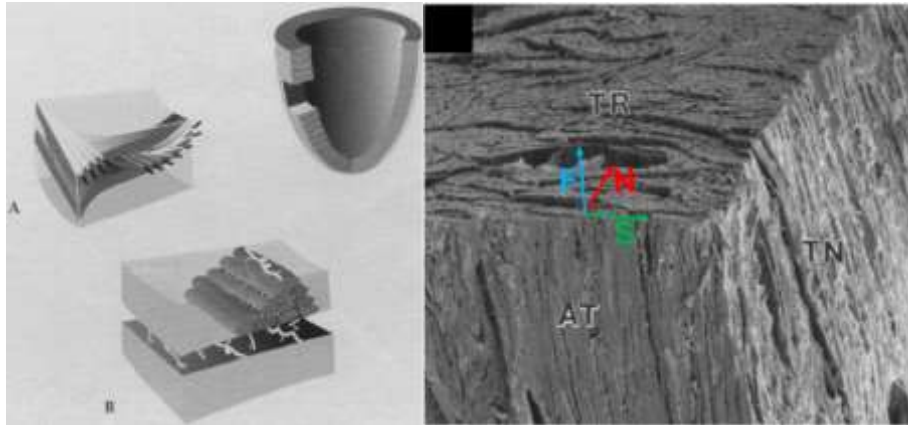


Figura 52. Estructura FSN del tejido cardiaco presentada por LeGrice [22]. Izquierda: Distribución macroscópica de los planos de fibras. Derecha: Detalle de la microscopía del tejido en donde se aprecian las direcciones FSN. El plano AT corresponde a un corte radial y el plano TN corresponde a un plano paralelo al epicardio.

Esta estructura tridimensional dota el tejido de unas propiedades ortótropas, como se explicará en el siguiente anexo. La comprensión de esta distribución de fibras es esencial para poder caracterizar correctamente el tejido, así como para formular modelos constitutivos precisos que reproduzcan su comportamiento.

## Infarto de miocardio

El infarto es un síndrome coronario agudo e irreversible que es considerado como la principal causa de muerte a nivel mundial. Se produce cuando una de las arterias coronarias que irrigan el corazón se obstruyen total o parcialmente, provocando la abrupta aparición de un cuadro de sufrimiento isquémico que necrosa una parte del músculo cardiaco. Parte de la gravedad del infarto dependerá de la cantidad de miocardio que se haya visto comprometido. Esta necrosis va a derivar en tejido cicatrizal a lo largo de las semanas posteriores, influyendo en las propiedades mecánicas y en la conducción eléctrica del corazón. Además del cambio en las propiedades, se inicia también un proceso de remodelación ventricular, que provocará cambios en la geometría del corazón, modificándose el espesor ventricular dependiendo de la zona en la que se produzca el infarto. [4].

El infarto provoca, casi al instante de producirse, la muerte de millones de cardiomiocitos y la activación de los fibroblastos cardíacos. La activación inicia una respuesta fibrótica con la que comienza la deposición progresiva de colágeno, dando lugar a una cicatriz de colágeno irreversible que evita la ruptura del tejido cardíaco. [7]. Esto da lugar a la rigidización del tejido, lo que, junto a la dilatación de la cámara ventricular para intentar mantener el volumen de eyección sistólico, deriva en una disfunción progresiva en las propiedades contráctiles de todo el órgano.

La formación de la cicatriz tras el infarto es un proceso dinámico que se divide en tres etapas: inflamación/necrosis, fibrosis/proliferación y remodelación a largo plazo. La fase de necrosis se produce durante la primera semana y es un periodo crítico ya que el infarto es mecánicamente más débil y propenso a la ruptura. Tras este periodo, se inicia la fase fibrótica que dura varias semanas y concluye con la fase de remodelación que dura en torno a un mes.

Las implicaciones mecánicas del tejido cicatrizal en el corazón varían en función del tamaño que adquiere el área infartada. En el infarto agudo de miocardio, el llenado diastólico no se ve afectado. Sin embargo, durante la sístole el infarto se estira y se abomba hacia fuera, mientras que el resto del miocardio sano se contrae. Dependiendo del tamaño de la cicatriz, esto deriva en una disminución de la eficiencia mecánica del corazón. Los infartos más grandes conllevan una disfunción más grave y mayor riesgo de

dilatación del ventrículo izquierdo. A parte del tamaño, su localización también es un factor determinante en la función, remodelación y pronóstico después del infarto [33].

Globalmente los infartos de miocardio se suelen clasificar en dos tipos. El primer tipo es el más peligroso y dañino, puesto que se produce al obstruirse una de las arterias coronarias importantes durante un tiempo prolongado en el tiempo. El segundo tipo presenta un mejor diagnóstico, ya que es el que se genera cuando una de las arterias menores del corazón se obstruye, por lo que la zona necrosada no es tan amplia como en los del primer tipo.

Los factores de riesgo de esta enfermedad comunes entre ambos sexos son los siguientes: el tabaco, la diabetes, la obesidad, unos niveles elevados de colesterol en sangre, la hipertensión arterial, la obesidad y los factores genéticos. Existen otros factores específicos del sexo como pueden ser los ovarios poliquísticos.

En cuanto a los síntomas, se manifiestan de manera diferente entre hombres y mujeres. Un síntoma común es el dolor causado por la carencia de oxígeno en el miocardio, pero dependiendo del sexo tiene lugar en un sitio diferente. En los hombres suele localizarse en la parte anterior del tórax mientras que en las mujeres puede presentarse en la región superior del abdomen, el brazo, la mandíbula o el cuello. El diagnóstico para las mujeres es más complicado, ya que tiende a confundirse con otras patologías como la angina de pecho [3].

## ANEXO II: ENSAYOS DE CARACTERIZACIÓN DEL TEJIDO CARDÍACO

En los últimos años se han propuesto diversas alternativas para obtener las propiedades mecánicas del tejido cardíaco. Centrándonos en la caracterización pasiva, se pueden distinguir dos enfoques distintos, los estudios que obtienen las propiedades pasivas del tejido a partir de imágenes in vivo [38], [39] y los estudios en los que se obtienen dichas propiedades mediante ensayos in vitro en muestras de tejido cardíaco biopsiadas. En este estudio nos centraremos en este segundo grupo. Dentro de esta segunda alternativa, el enfoque más estandarizado para la obtención de las propiedades pasivas es la caracterización biaxial, tangencial o la combinación de ambos. Los ensayos biaxiales han sido ampliamente utilizados, sugiriendo que el tejido presenta una respuesta transversalmente isótropa [40], [41]. Sin embargo, los ensayos tangenciales triaxiales demostraron que el tejido realmente tenía un comportamiento ortótropo [16], y que era necesario este tipo de experimentos para poder obtener una caracterización tridimensional completa. En los últimos años se han llevado a cabo nuevos estudios que combinan la caracterización biaxial y la tangencial [17]. Siguiendo las metodologías propuestas por Sommer en 2015 y Dokos en 2002 [16], [23], se han realizado ensayos biaxiales y tangenciales en muestras de corazón de cerdo para obtener su respuesta mecánica pasiva.

En este anexo se detalla en profundidad los protocolos utilizados, las condiciones y los principales resultados de los ensayos realizados en el tejido cardíaco que han sido utilizados para el presente trabajo. Dos grupos de animales distintos fueron ensayados para la obtención de sus propiedades mecánicas pasivas. En el primero, se ensayaron un total de 7 animales sanos (CS1) para la caracterización del tejido en estado fisiológico y en el segundo se ensayaron 5 animales en los que se había generado un infarto transmural de miocardio (CI1) 6 semanas antes de su extracción. Se utilizaron cerdos como modelo animal debido a su semejanza con el tejido cardíaco humano.

En ambos casos, se realizaron ensayos biaxiales y ensayos tangenciales en tres ejes para obtener una caracterización tridimensional completa. Es necesario realizar ambos tipos de ensayo ya que el corazón presenta un comportamiento ortótropo y está sometido tanto a esfuerzos biaxiales como tangenciales durante el ciclo cardíaco, por lo que es importante analizar su respuesta ante ambos modos de deformación.

### Obtención de las muestras

Para ambos grupos de ensayo, se obtuvieron muestras biaxiales y muestras tangenciales bajo las mismas condiciones, en la Figura 53 se muestra un esquema aclaratorio de dichas muestras y su localización. Para el caso de los ensayos biaxiales, se obtuvieron muestras de 25x25x1 mm de la región antero-medial de la pared libre del ventrículo izquierdo. Las muestras fueron obtenidas en planos paralelos al epicardio, empezando desde el subendocardio hasta el subepicardio. Dado que es necesario alinear la muestra con las direcciones de las fibras musculares, se realizó un primer corte de 40x40x1 mm y, posteriormente, sobre esa primera rebanada se cortó la muestra final de manera que la muestra cuadrada quedase alineada con la dirección de las fibras musculares. Las muestras fueron obtenidas mediante el uso de un vibratomo para garantizar un corte con espesor homogéneo.

Con respecto a los ensayos tangenciales, se obtuvieron muestras cúbicas de 4 mm de lado de la zona postero-medial de la pared libre ventricular. Al igual que en el caso de los ensayos biaxiales, las muestras fueron manualmente cortadas de manera que quedasen alineadas con las direcciones principales de las fibras musculares miocárdicas

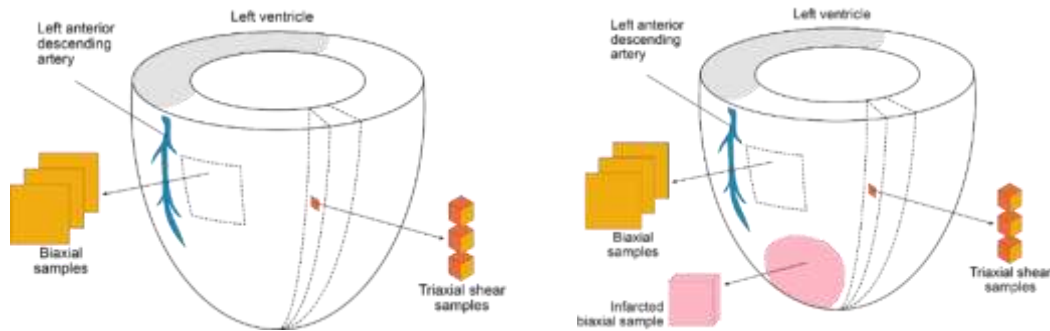


Figura 53. Resumen de la obtención de las muestras para ambos grupos de ensayo. Izquierda: Grupo de corazones sanos (CS). Derecha: Grupo de corazones infartados (CI).

En los animales del grupo CI, se obtuvo un infarto de miocardio transmural en la zona antero-apical, como se indica en la zona resaltada en rosa de la Figura 53. Esto se consiguió mediante la obstrucción de la arteria coronaria descendente izquierda mediante el uso de un balón arterial. Una vez generado el infarto, el corazón del animal fue extraído 6 semanas después de la operación para permitir que el proceso de remodelado posterior al infarto se completase. En la Figura 54, se incluyen dos imágenes de detallan cómo es el infarto conseguido. En este segundo grupo se obtuvo también una muestra biaxial transmural de 20x20 mm en la zona infartada para caracterizar el tejido en estado patológico. Se tuvo que obtener una muestra solamente de 20 mm debido a que el tamaño del infarto no permitía obtener muestras más grandes. No se pudieron obtener muestras tangenciales por el mismo motivo. La muestra biaxial tuvo que ser transmural debido a que el vibratomo no era capaz de cortar a través del tejido infartado.

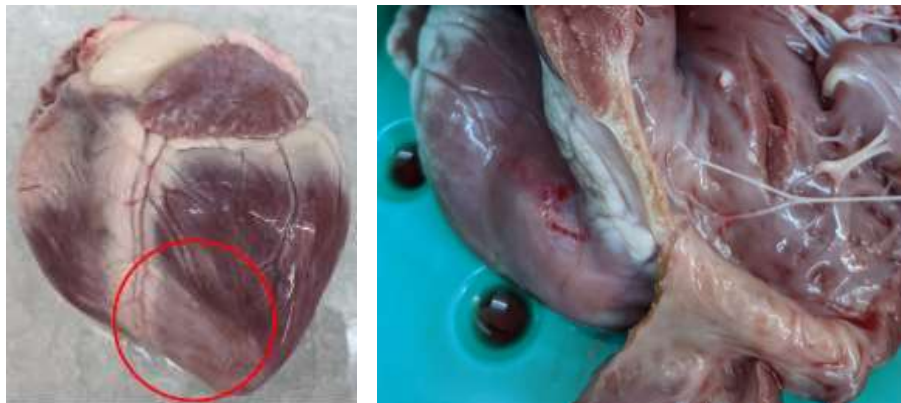


Figura 54. Detalle del infarto de miocardio generado, así como de su espesor tras el proceso de remodelado

Las muestras obtenidas fueron mantenidas a 4°C en una solución de cardioplegia para inhibir la contracción muscular en todo momento hasta el momento de su ensayo. Las muestras fueron ensayadas en un máximo de 48 horas después de su obtención.

Para los resultados en este trabajo, solo se han utilizado los datos completos del grupo CS para caracterizar el tejido sano y los datos de los ensayos biaxiales en tejido infartado del grupo CI para caracterizar el tejido infartado. No se han considerado los ensayos biaxiales y tangenciales un tejido sano del grupo CI. En la Tabla 7 se recoge un resumen del número de ensayos por animal y grupo de ensayo.

Tabla 7. Resumen del número de experimentos realizados.

Animal	Ensayos biaxiales en tejido sano	Ensayos tangenciales	Ensayos biaxiales en tejido infartado
<i>CSI – I</i>	3	7	-
<i>CSI – II</i>	3	7	-
<i>CSI – III</i>	2	7	-
<i>CSI – IV</i>	2	6	-
<i>CSI – V</i>	2	10	-
<i>CSI – VI</i>	2	7	-
<i>CSI – VII</i>	2	7	-
<i>CII – I</i>	-	-	1
<i>CII – II</i>	-	-	1
<i>CII – III</i>	-	-	1
<i>CII – IV</i>	-	-	1
<i>CII – V</i>	-	-	1
<b>Total (n=12)</b>	<b>16</b>	<b>51</b>	<b>5</b>

### Protocolo de ensayo biaxial

Los ensayos biaxiales se llevaron a cabo siguiendo el protocolo de Sommer en 2015 [17]. Como se ha mencionado anteriormente, las muestras se alinearon con la dirección de las fibras musculares, de manera que en una de las dimensiones se obtenga la Dirección Principal de las Fibras (DPF, coincidente con la dirección F de LeGrice) y en la otra la Dirección Transversal a las Fibras (DTF, coincidente con la dirección N de LeGrice), tal y como se indica en la Figura 55. Todas las muestras se ensayaron a varios niveles de deformación (5, 10, 15 y 20%) de manera consecutiva. Para cada nivel de deformación, se aplicaron 5 ratios de carga entre las dos direcciones de carga: 1(DPF)-1(DTF); 1-0.75; 1- 0.5; 0.75- 1; 0.5- 1. Para cada uno de estos ratios de carga se llevaron a cabo 4 ciclos de acondicionamiento y 1 ciclo de medida. Se aplicó una precarga de 2 mN en ambas direcciones antes de cada ensayo. La velocidad de ensayo fue de 3 mm/min para garantizar condiciones quasi-estáticas y evitar efectos viscoelásticos. Como se observa en la Figura 55, se utilizó un sistema de 9 puntos para seguir las deformaciones reales de la muestra y se procesaron mediante el software *MATLAB* para cuantificar y descartar los efectos de las tensiones tangenciales, siguiendo el protocolo encontrado en literatura [23]. Las imágenes se obtuvieron con una frecuencia de 3 Hz. Para garantizar el comportamiento estrictamente pasivo, las muestras estuvieron sumergidas en cardioplegia a 37°C durante todo el ensayo.

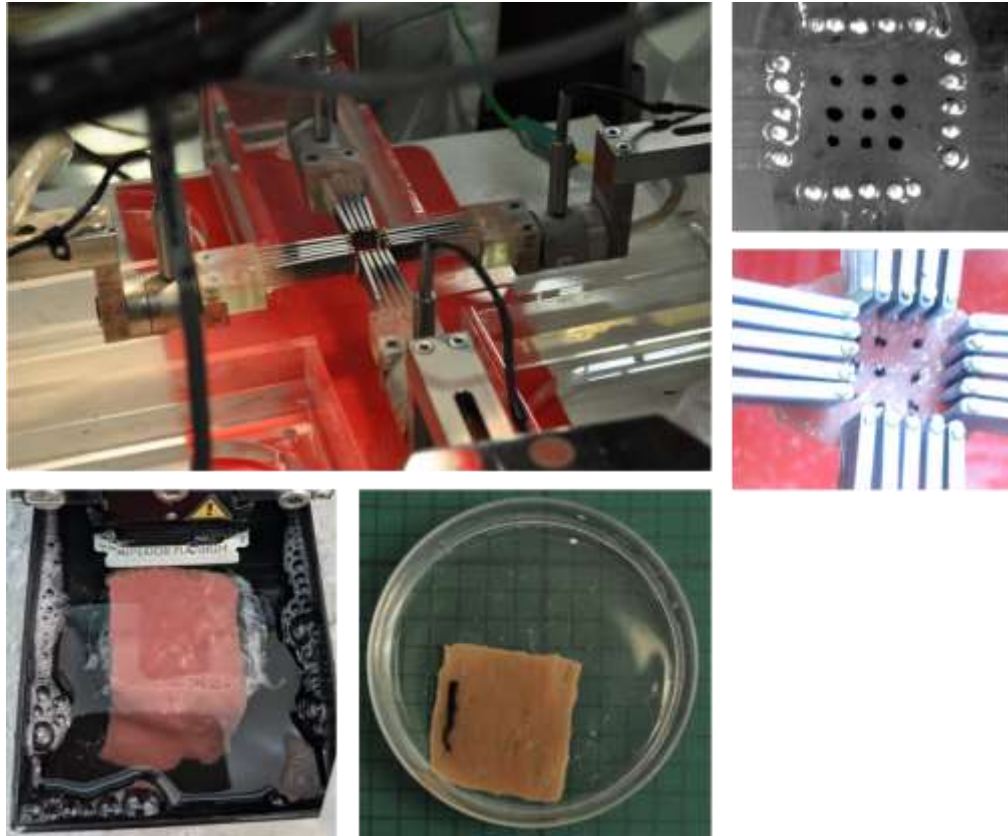


Figura 55. Imágenes de la realización de los ensayos biaxiales en las que se ilustran el montaje utilizado en los ensayos, el patrón de puntos utilizados para el seguimiento de las deformaciones, el montaje utilizado para la obtención de las muestras en el vibratomo y una muestra en la que se indica la dirección de las fibras (DPF) con una marca vertical, respectivamente

Para el análisis de los resultados, se obtuvieron las tensiones reales de Cauchy:

$$\sigma_{ii} = \lambda_i \cdot P_{ii} = \lambda_i \cdot \frac{f_i}{e \cdot L_i} \quad (14)$$

donde  $\lambda_i = x_i/X_i$  representa la elongación de la muestra,  $f_i$  la fuerza medida en cada dirección,  $e$  el espesor de la muestra (1 mm) y  $L_i$  la longitud transversal entre mordazas en el estado indeformado.

### Protocolo de ensayo tangencial

En este caso, los ensayos tangenciales se llevaron a cabo siguiendo el protocolo de Dokos en 2002 [16]. Debido a la naturaleza ortótropa del tejido, para caracterizar su respuesta tridimensional completa es necesario analizar su comportamiento tangencial en 6 modos distintos de deformación, referentes a la orientación de la carga con respecto a las direcciones FSN de LeGrice, tal y como se indica en la Figura 56. Para cada uno de estos modos, se realizaron ensayos tangenciales cíclicos en 5 niveles de deformación distintos (10, 20, 30, 40 y 50%) y en cada nivel se realizaron 2 ciclos de acondicionamiento y 1 de medida. La velocidad de ensayo fue de 2 mm/min para garantizar condiciones quasi-estáticas y evitar efectos viscoelásticos. El equipo utilizado en estos ensayos realizaba internamente el seguimiento por imagen de las deformaciones por lo que no hizo falta de forma externa como en los ensayos biaxiales. Para garantizar el comportamiento estrictamente pasivo, las muestras estuvieron sumergidas en cardioplegia a 37°C durante todo el ensayo.



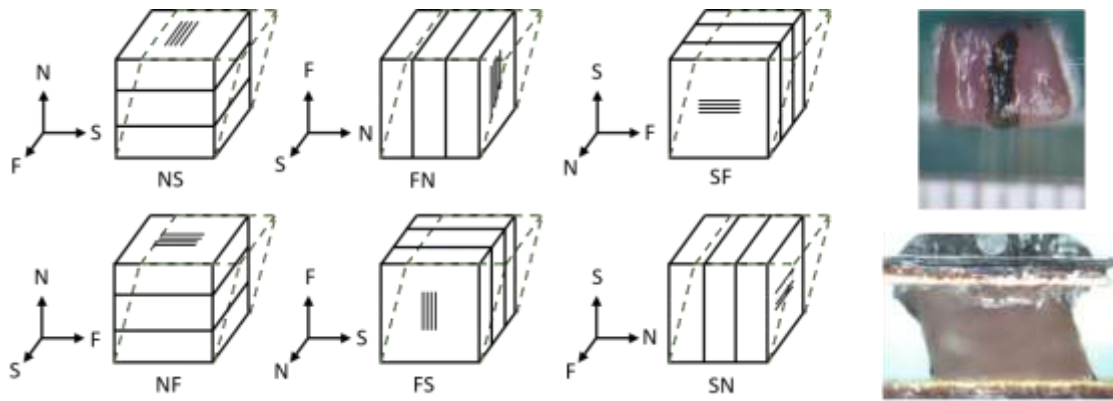


Figura 56. Imágenes de la realización de los ensayos tangenciales en las que se ilustran las 6 configuraciones tangenciales necesarias, así como imágenes de las muestras y del montaje experimental, respectivamente.

Para el análisis de los resultados, se obtuvieron tanto la cantidad de deformación tangencial,  $\gamma$ , como la tensión tangencial,  $\tau$ :

$$\gamma = \frac{\Delta l}{L_i} ; \quad \tau = \frac{f}{L_j \cdot L_k} \quad (15, 16)$$

donde  $\Delta l$  representa el desplazamiento tangencial,  $f$  la fuerza registrada y  $L_{i-k}$  las diferentes dimensiones de la muestra.

### Resultados experimentales

En la Figura 57-I se recoge un resumen de los resultados obtenidos para el tejido sano en ambos ensayos. En la parte de la izquierda se muestran los resultados biaxiales. Se puede observar que para el Ratio 1-1 los resultados en la dirección DPF obtienen tensiones más altas que las obtenidas en DTF. El resto de las configuraciones son coherentes con el efecto Poisson, obteniendo una relación entre la rigidez de DPF y DTF dependiente del ratio de carga. Todos los resultados biaxiales en literatura son coherentes con lo observado en literatura.

Con respecto a los ensayos tangenciales, en la Figura 57-D se muestra el valor de tensión tangencial máximo obtenido en el último nivel de deformación ensayado (50%). Se aprecia que muestran una respuesta ortótropa, donde se diferencian tres grupos de ensayos. Los ensayos FS y FN obtienen la respuesta más rígida, los ensayos SN y SF muestran una respuesta intermedia y, por último, los ensayos NF y NS muestran la respuesta más blanda. Estos resultados son coherentes con la estructura FSN de LeGrice y los estudios existentes en literatura. En el caso de los ensayos FS-FN el esfuerzo tangencial es principalmente absorbido por las fibras musculares, que es el componente más rígido de la estructura. En los ensayos SF-SN este esfuerzo es absorbido por las fibras de colágeno que unen las fibras en el plano SF. Por último, en los ensayos NF-NS el esfuerzo es absorbido por las fibras de colágeno del plano normal, donde la cantidad de colágeno es significativamente menor.



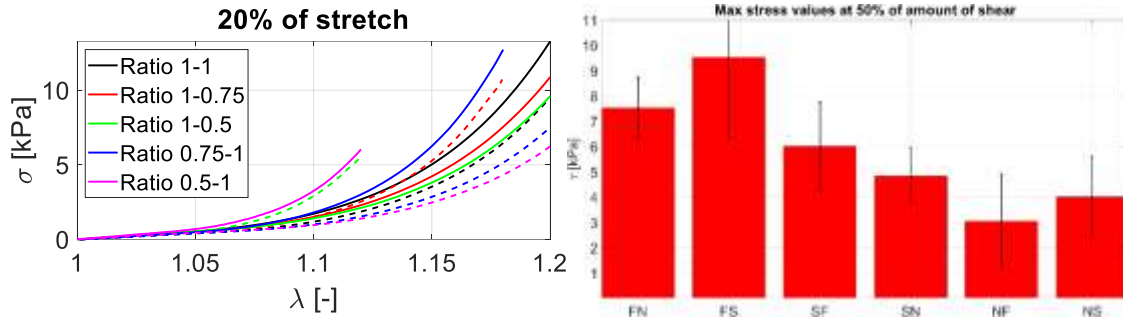


Figura 57. Resumen de ensayos experimentales. Izquierda: Resultados medios en los ensayos biaxiales al 20% de deformación, la línea continua representa la dirección DPF y la línea discontinua representa la dirección DTF. Derecha: Resultados medios en los ensayos tangenciales al 50% de deformación, se indica solo el valor de tensión tangencial máximo alcanzado

Por último, en la Figura 58 se muestra una comparativa entre los resultados biaxiales al 20% del tejido en estado fisiológico frente a los resultados en el estado infartado. Se puede apreciar que el tejido infartado presenta una respuesta significativamente más rígida, prácticamente isotrópica y con un comportamiento más exponencial. Esto puede deberse al cambio en la microestructura del tejido y al aumento en su contenido de colágeno.

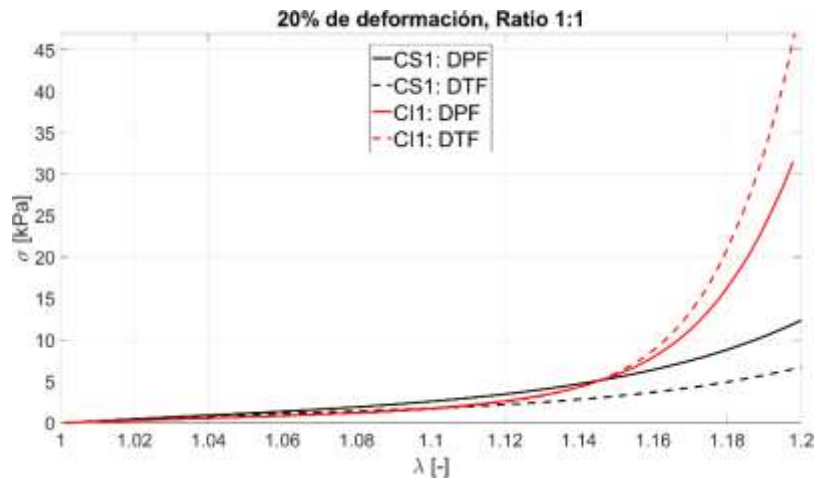


Figura 58. Comparación de los resultados biaxiales de tejido sano frente a tejido infartado

## ANEXO III: MAPAS DE DISTRIBUCIONES

En este último anexo se adjuntan las distribuciones de las tensiones máximas principales y los desplazamientos en el dispositivo, para complementar los resultados mostrados en la memoria. En general, no se aprecian cambios significativos en las distribuciones de desplazamientos en el parche. Sí que se observan cambios apreciables en las tensiones observadas en el dispositivo, pero como se ha mostrado en la memoria, estas diferencias no se transmiten al tejido ni tienen un impacto significativo sobre el funcionamiento del tejido, ya que en los resultados expuestos en la memoria se ha observado una tendencia similar en todos los casos estudiados.

### Estudio del comportamiento pasivo del BioVAD

#### Estudio de la influencia de la geometría de poro

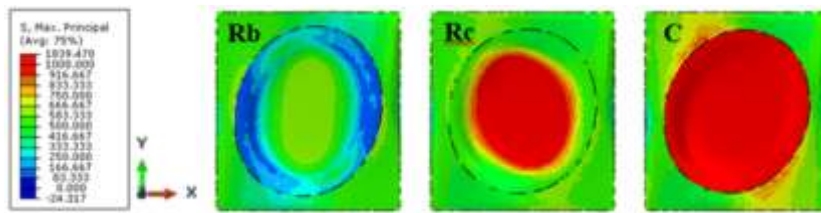


Figura 59. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo para los modelos pasivos de distinta geometría.

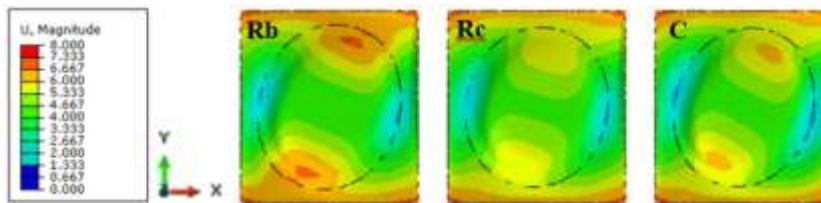


Figura 60. Mapa de desplazamientos del dispositivo para los modelos pasivos de distinta geometría.

#### Estudio de la influencia del ángulo de colocación

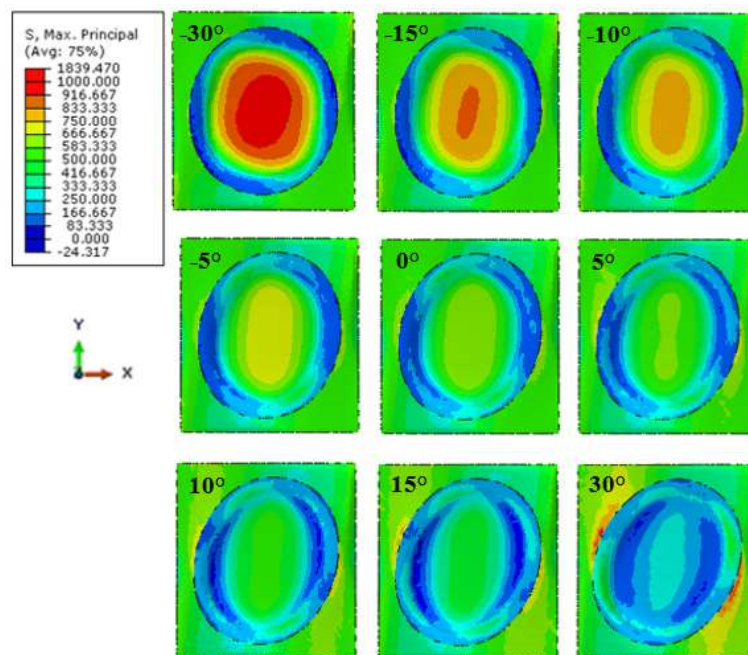


Figura 61. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo en los modelos pasivos de comparativa de ángulos.

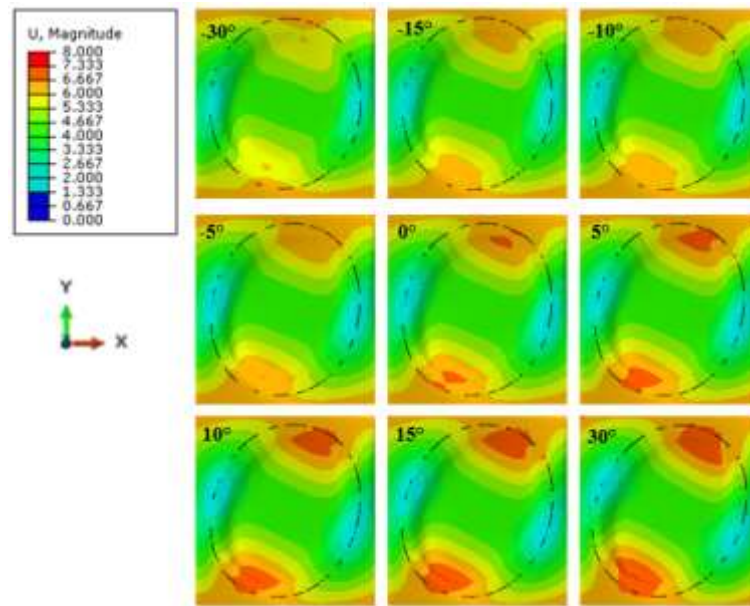


Figura 62. Mapa de desplazamientos del dispositivo en los modelos pasivos de comparativa de ángulos.

## Estudio del comportamiento activo del BioVAD

### Estudio de la influencia de la geometría de poro

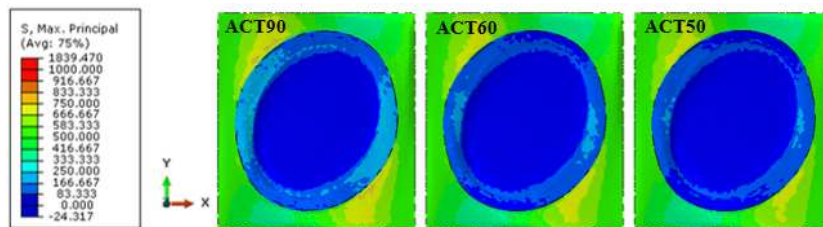


Figura 63. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo para los modelos activos de distinta geometría.

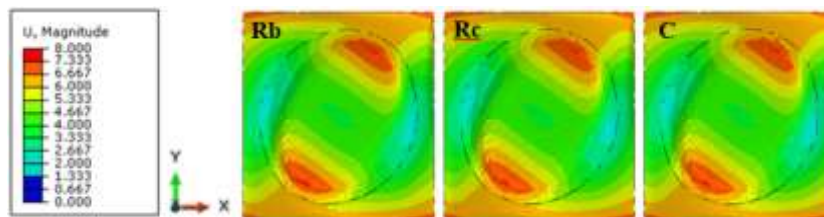


Figura 64. Mapa de desplazamientos del dispositivo para los modelos activos de distinta geometría.

### Estudio de la influencia del ángulo de colocación

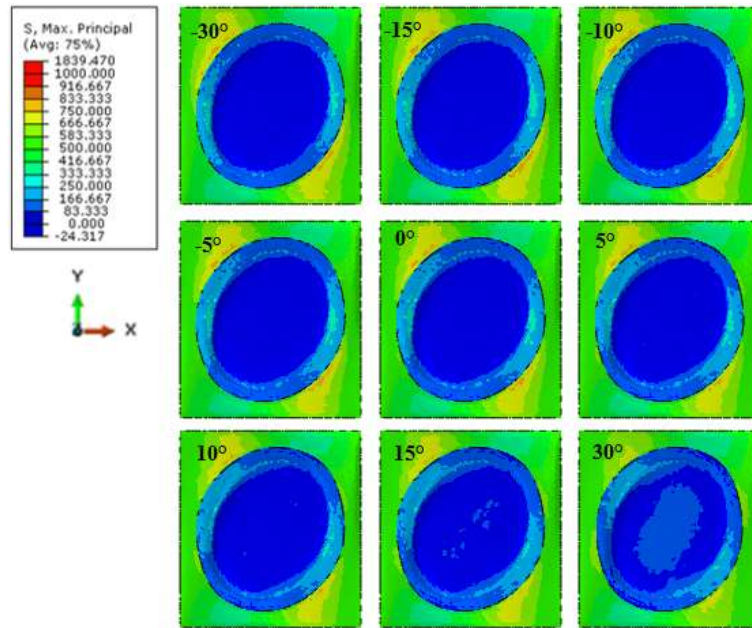


Figura 65. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo en los modelos activos de comparativa de ángulos.

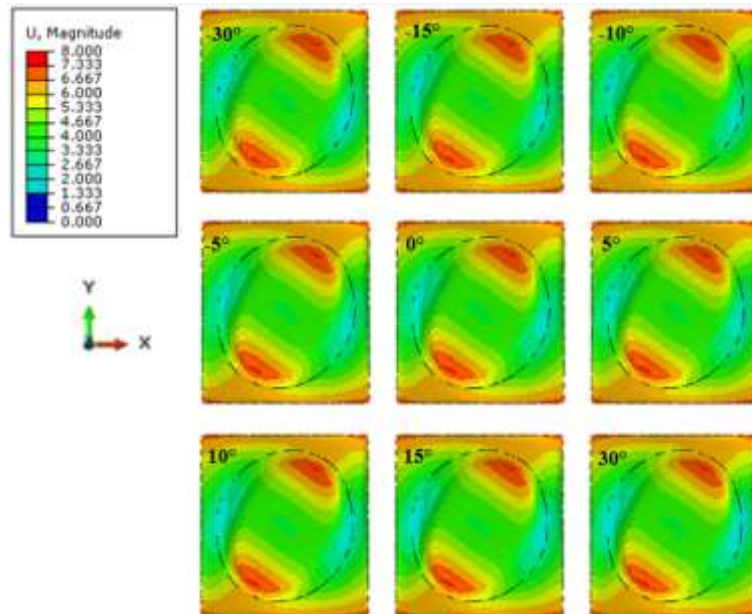


Figura 66. Mapa de desplazamientos del dispositivo en los modelos activos de comparativa de ángulos.



### Mapas de distribución al final del inflado ventricular

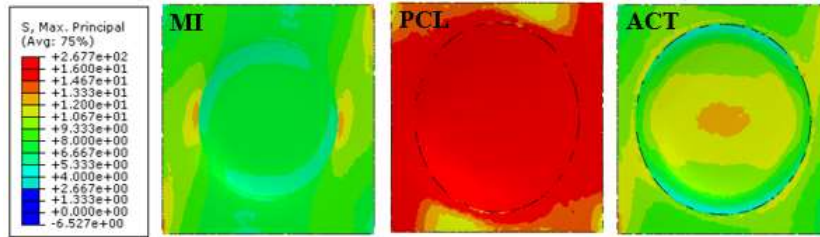


Figura 67. Mapa de tensiones máximas principales del dispositivo en los modelos PCL y ACT al final del inflado.

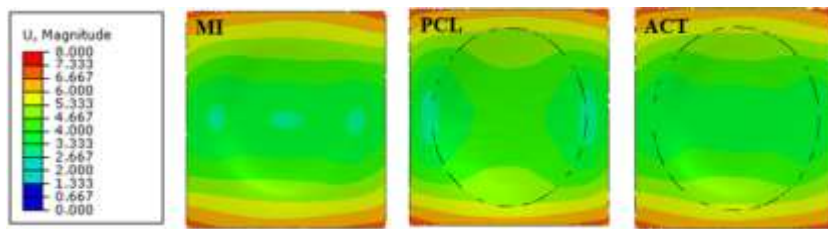


Figura 68. Mapa de desplazamientos del dispositivo en los modelos PCL y ACT al final del inflado.