



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

Análisis mediante elementos finitos del impacto  
de un dispositivo de asistencia ventricular  
sobre un corazón infartado porcino

Finite element analysis of the ventricular assist device  
impact on a porcine infarcted heart

**Autor**

Miguel Monterde López

**Directores**

Nicolás Laita Dieste  
Estefanía Peña Baquedano

Máster en Ingeniería Biomédica  
ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA DE ZARAGOZA  
2023/2024

## RESUMEN

El infarto agudo de miocardio (IAM) es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Consiste en la necrosis de un área del tejido muscular cardíaco provocada por taponamiento de las arterias coronarias. De sobrevivir, la esperanza de vida de las personas afectadas se ve reducida por los problemas derivados de esta patología, como puede ser una reducción de las propiedades mecánicas y eléctricas de la zona afectada. Este problema se puede extender al tejido sano provocando una remodelación del tejido que deriva en una insuficiencia cardíaca agravando el problema.

Actualmente, este problema se aborda con el uso de dispositivos de asistencia ventricular (VAD) los cuales ayudan al corazón a mantener el flujo sanguíneo, pero tan solo actúan como apoyo y no constituyen una solución duradera. Como consecuencia de esto, surgen nuevos dispositivos como los BioVAD empleados en este trabajo. Estos dispositivos están basados en mallas celularizadas cuyo objetivo ayudar a la contracción del músculo cardíaco durante el ciclo.

El objetivo de este trabajo es continuar con esta línea de investigación realizando un análisis mediante elementos finitos del impacto de este nuevo dispositivo de asistencia ventricular sobre un corazón infartado en las fases de llenado y presurización. Se espera que el modelo sea capaz de simular de forma adecuada los diferentes escenarios propuestos para el ventrículo durante el proceso de expansión del corazón. La idea es obtener un diagrama presión-volumen del corazón infartado con el BioVAD lo más cercano posible al diagrama real para las diferentes condiciones del infarto y del BioVAD.

## ABSTRACT

Acute myocardial infarction (AMI) is one of the leading causes of mortality worldwide. It consists of the necrosis of an area of cardiac muscle tissue caused by blockage of the coronary arteries. For survivors, life expectancy is reduced due to complications arising from this condition, such as a decrease in the mechanical and electrical properties of the affected area. This problem can spread to healthy tissue, leading to tissue remodelling that results in heart failure, worsening the condition.

Currently, this issue is addressed using ventricular assist devices (VADs), which help the heart maintain blood flow but only serve as support and do not provide a long-term solution. Consequently, new devices such as the BioVAD, used in this study, have emerged. These devices are based on cellularized meshes designed to assist the contraction of cardiac muscle during the cycle.

The objective of this study is to continue this line of research by performing a finite element analysis of the impact of this new ventricular assist device on an infarcted heart during the filling and pressurization phases. The goal is for the model to accurately simulate the different proposed scenarios for the ventricle during the heart's expansion process. The aim is to obtain a pressure-volume diagram of the infarcted heart with the BioVAD that closely matches the real diagram under different infarction and BioVAD conditions.

## ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN .....	5
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 utilizadas.....	9
1.4.3	Parámetros de estudio .....	9
2	ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL CORAZÓN .....	59
2.1	Anatomía del corazón .....	59
2.2	Fisiología del corazón.....	60
3	MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
3.1	Estudios previos.....	10
3.1.1	Obtención de la geometría del ventrículo.....	10
3.1.2	Orientación de la malla y de las fibras del corazón .....	10
3.1.3	Obtención de los modelos constitutivos para los diferentes tejidos .....	13
3.1.4	Caracterización mecánica de los materiales .....	15
3.2	Modelado computacional del ciclo cardiaco y del modelo del ventrículo .....	20
3.2.1	Implementación computacional del modelo ventricular .....	20
3.2.2	Implementación computacional del ciclo cardiaco .....	22
3.3	Estudios del modelo.....	25
3.3.1	Estudio del ventrículo sano e infartado .....	25
3.3.2	Estudio sobre la integración del BioVAD .....	26
3.3.3	Estudio sobre la influencia del tipo de infarto .....	26
3.3.4	Estudio sobre la orientación del BioVAD.....	28
4	RESULTADOS .....	30
4.1.1	Estudio del ventrículo sano e infartado .....	30
4.1.2	Estudio del tiempo de integración del BioVAD .....	34
4.1.3	Estudio sobre la influencia del tipo de infarto .....	34
4.1.4	Estudio sobre la orientación del BioVAD.....	44
5	CONCLUSIÓN .....	48
6	LINEAS DE TRABAJO FUTURAS .....	49

7	BIBLIOGRAFÍA .....	50
	ÍNDICE DE FIGURAS .....	54
	ÍNDICE DE TABLAS .....	57
	ÍNDICE DE GRÁFICAS .....	58

## 1 INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo de fin de máster, se desarrolla un entorno computacional para análisis mediante elementos finitos del impacto de un dispositivo de asistencia ventricular sobre un corazón infartado porcino. Este dispositivo consiste en una malla de policaprolactona (PCL) celularizada cuyo objetivo es ayudar a la recuperación del corazón tras un el infarto.

Este estudio es parte de un proyecto a nivel europeo (proyecto BRAV3 con código C1-BHC-07-2019, H2020) (*Figura 1*) que surge con la idea de restaurar la capacidad corazón tras un infarto [1].

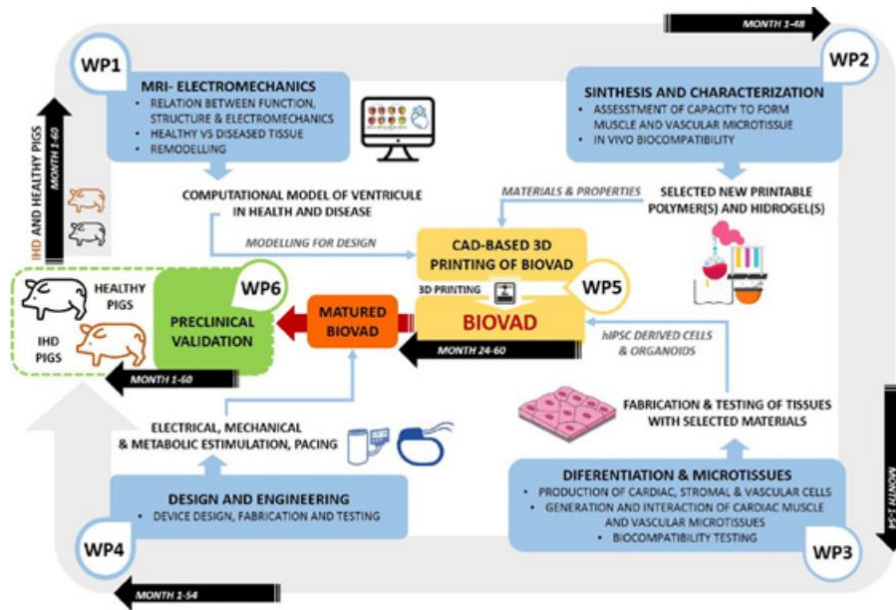


Figura 1: Esquema del proyecto desarrollado por BRAV3 [1].

El infarto agudo de miocardio (IAM) fue la principal causa individual de muerte en 2017, lo que representó un 13% de las muertes en toda Europa [2]. A parte de este nivel de mortalidad, se reduce la esperanza de vida de las personas que se ven afectadas debido a que el IAM provoca la necrosis o muerte de un área del tejido muscular cardíaco surgida por una isquemia prolongada que, en la mayoría de los casos, se produce por un taponamiento de las arterias coronarias impidiendo la circulación de sangre oxigenada al resto del músculo cardíaco (Figura 2). Esto tiene como consecuencias una reducción de las propiedades mecánicas y eléctricas de la zona afectada. Generalmente, tras este episodio tiene lugar un proceso de remodelación del tejido sano que deriva en una hipertrofia muscular agravando el problema [3]. Estos procesos implican que el corazón tenga muchas más dificultades para su correcto funcionamiento e incentiva la aparición de otras patologías cardíacas, como la aparición de arritmias [4].

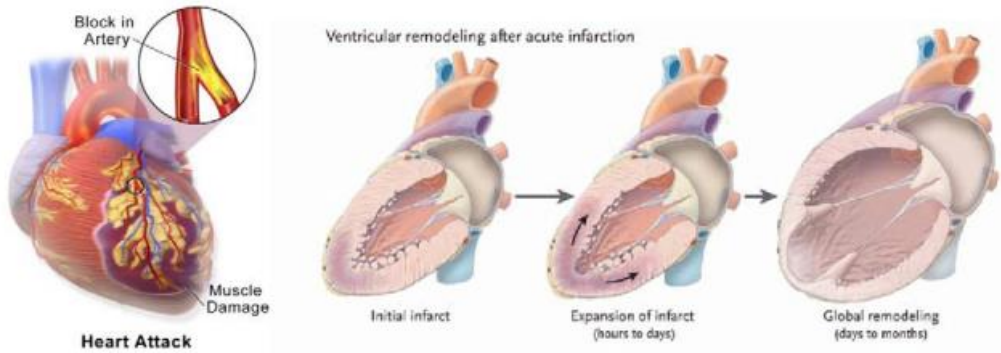


Figura 2: Infarto del miocardio, obstrucción de la arteria coronaria y remodelación del tejido [4].

Una de las soluciones más estandarizadas es el uso de dispositivos de asistencia ventricular (Figura 3) [5]. Estos dispositivos ayudan al corazón a mantener el flujo sanguíneo, supliendo la reducción de capacidad de bombeo tras el IAM, pero sin llegar a restaurarla o mejorarla, tan solo la complementan. Además, no constituyen una solución duradera por varios factores, como pueden ser problemas de infección, deterioro a largo plazo o hemorragias [6]. Por ello, surge la necesidad de mejorar este dispositivo.



Figura 3. Dispositivo de asistencia ventricular (VAD) [5].

En los últimos años, se han llevado a cabo múltiples soluciones utilizando terapias celulares o ingeniería de tejidos [7]. Estas nuevas tecnologías se basan en la implantación de estructuras celularizadas que consigan promover la aparición de nuevo tejido, restaurando las propiedades del órgano en cuestión, en este caso el corazón, en régimen fisiológico. Siguiendo esta línea, el objetivo del proyecto Brav3 es el desarrollo de un Dispositivo de Asistencia Ventricular Biológico (BioVAD). Este dispositivo consistirá en un andamio fibroso de policaprolactona (PCL) impreso

en 3D mediante Melt Electrowriting (MEW). La malla contendrá una serie de poros o celdas las cuales se rellenarán con un hidrogel (GelMA al 5%) cargado de cardiomiocitos, creando un parche que se aplicará sobre la zona infartada [1], [8].

Es necesario ser conscientes de que el corazón es un órgano que está sometido a unas condiciones mecánicas muy exigentes, sufriendo complejas deformaciones biaxiales y tangenciales en un régimen cíclico [9], [10]. Dado que el BioVAD será implantado sobre la superficie pericárdica ventricular, es necesario realizar un análisis mecánico exhaustivo que garantice que la integridad de la estructura no se verá comprometida durante su funcionamiento. Además, la fabricación y ensayo de estos dispositivos requiere altos costes económicos, materiales y de personal. Debido a estos factores, se recurre a la creación de un modelo computacional en 3D para solventar dichos problemas. Este modelo tiene como objetivo agilizar las investigaciones facilitando el análisis y diseño. Concretamente, se va a generar un modelo de elementos finitos (MEF) obtenido a partir de un ventrículo porcino, que permita estudiar diferentes tipos de infarto y diferentes geometrías del BioVAD. Disponer de una herramienta así de versátil será de gran ayuda en el proceso de diseño del BioVAD, permitiendo optimizar su respuesta desde el punto de vista mecánico.

Este trabajo se dividirá en varios capítulos. En primer lugar, se expondrán la diferentes consideraciones y simplificaciones que se han tenido en cuenta para cada modelos. A su vez, se obtendrán los resultados de las configuraciones sana e infartada, estableciendo el objetivo y punto de partida. Finalmente, se estudiarán diferentes casos de infarto, geometrías y orientaciones para el BioVAD, analizando sus efectos y determinando su influencia.

## 1.1 Objetivo

Como ya se ha mencionado, el objetivo de este proyecto será la generación de un entorno computacional mediante elementos finitos de un modelo ventricular para analizar el efecto de un dispositivo de asistencia ventricular (VAD) basado en una malla celularizada (BioVAD). Para ello se considerarán diferentes condiciones para el ventrículo, considerando uno sano, otro infartado y uno infartado en el que se implanta el dispositivo mencionado, con la misión de estudiar la influencia del infarto y la interacción del implante. Además, se analizarán diferentes condiciones para la zona infartada y para el implante.

## 1.2 Contexto y motivación

Este trabajo ha sido llevado a cabo dentro del departamento de Ingeniería Mecánica de la Universidad de Zaragoza, concretamente en el área de Medios Continuos y Teoría de Estructuras. Se desarrolla dentro del proyecto europeo con acrónimo BRAV3 en el que colaboran varios grupos de diferentes países de Europa. Para las tareas abordadas en este proyecto, se ha colaborado estrechamente con el Centro de Investigación Médica Aplicada de la Clínica Universidad de Navarra (CIMA), el *University Medical Center* de Utrecht (UMCU) y la *Technical University* de Eindhoven (TUE), entre otros.

Se espera conseguir una metodología que permita analizar mecánicamente el efecto del implante en el corazón infartado de manera precisa, gracias a un modelo que permita modificar las propiedades de la zona infartada y del dispositivo. Por lo tanto, se espera que este método amplíe esta línea de investigación en su posible medida facilitando la creación de un diseño del VAD más eficiente.

### 1.3 Antecedentes

Con anterioridad a este estudio, se han llevado a cabo diversos ensayos previos de los cuales se obtuvieron las propiedades mecánicas tanto del BioVAD como los tejidos sanos e infartado que se incluirán en el modelo.

Para determinar las propiedades mecánicas del tejido miocárdico se realizaron ensayos biaxiales y tangenciales en muestras orientadas con respecto a las direcciones de ortotropía del tejido cardíaco. Además, se realizaron varios ensayos sometiendo el tejido a cargas cíclicas y diferentes niveles de deformaciones de acuerdo a experimentos similares [11].

Por otra parte, para obtener las propiedades del implante 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 [12].

Por último, también se llevó a cabo la segmentación de la imagen médica para obtener la geometría ventricular. A partir de esta geometría se obtuvo la malla que se utilizará para la creación del modelo MEF y la orientación de las fibras miocárdicas que se incluirían en el modelo [13].

### 1.4 Metodología

A continuación, se describen las distintas fases que ha tomado el proyecto, las herramientas utilizadas, las variables consideradas para su estudio y el modelo empleado.

#### 1.4.1 Fases del trabajo

El estudio se divide en las siguientes fases:

1. La primera etapa consistirá en la búsqueda de documentación y estudio del estado del arte en el campo del proyecto. Se realizará la recopilación y contraste entre las diferentes fuentes de información sobre el proyecto y el problema que se aborda.
2. En la segunda etapa, se llevará a cabo la familiarización con los softwares utilizados (*Abaqus*) y un modelo del ventrículo existente a modo de ejemplo, analizando la geometría y cómo implementar los cambios necesarios para el desarrollo de este estudio con el objetivo de obtener las tres configuraciones de estudio: sano, infartado y BioVAD
3. En la tercera etapa, se procederá a la implementación numérica de los cambios y propiedades necesarias para crear los diferentes modelos.

4. En la cuarta etapa, se realizarán las simulaciones pertinentes para cada modelo y la recopilación de los resultados necesarios.

5. Finalmente, en la quinta etapa, se analizarán los resultados obtenidos en las diferentes simulaciones y se extraerán las conclusiones pertinentes.

#### 1.4.2 Herramientas utilizadas

A continuación, se enumeran las principales herramientas utilizadas para la elaboración de este trabajo. Para la creación de los modelos numéricos, la obtención de los resultados y su análisis posterior se ha utilizado el software de elementos finitos *Abaqus 6.14.1 (Simulia, E.E.U.U.)*. Para introducir las propiedades del tejido se ha empleado una subrutina de usuario UANISOHYPER desarrollada por el grupo de investigación. El programa MATLAB R2022b (MathWorks, E.E.U.U.) ha sido utilizado para el procesado de los resultados y la obtención del diagrama P-V. El software *Notepad++ 8.5.3 (Don Ho, China)* se ha utilizado para la modificación y diferentes modelos del ventrículo.

#### 1.4.3 Parámetros de estudio

Los parámetros que se analizarán serán la presión y el volumen del ventrículo para obtener el diagrama presión-volumen (P-V) en los diferentes modelos. El objetivo es obtener con el modelo ventricular con el BioVAD un P-V que reproduzca el comportamiento del corazón sano.

## 2 MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1 Estudios previos

#### 2.1.1 Obtención de la geometría del ventrículo

Se reconstruyó una geometría in vivo del ventrículo izquierdo (VI) de un corazón porcino a partir de imágenes de resonancia magnética (RM). Además, durante la obtención de las imágenes de RM, se monitoreó constantemente el electrocardiograma y presión sanguínea (Figura 4) [13]. Posteriormente, estas imágenes fueron segmentadas manualmente con el software *3DSlicer* obteniendo la geometría ventricular. Además, la geometría del corazón se obtuvo en una etapa temprana de la diástole donde la presión ventricular es de 0.08 kPa (Figura 4), cercana a 0 kPa, por lo que se puede considerar como una geometría cero presión [13]. Esta geometría de cero presión es importante a la hora de modelar el ventrículo ya que si el modelo está deformado por la presión existente el corazón, se pueden obtener resultados inexactos. Además, se observó que el volumen en el momento de mínima presión era de 45 mL y que el volumen al final de la diástole era de 75 mL obteniendo la gráfica de la (Figura 4) [13]. Esta gráfica fue utilizada para la primera etapa de las simulaciones, durante el llenado ventricular.

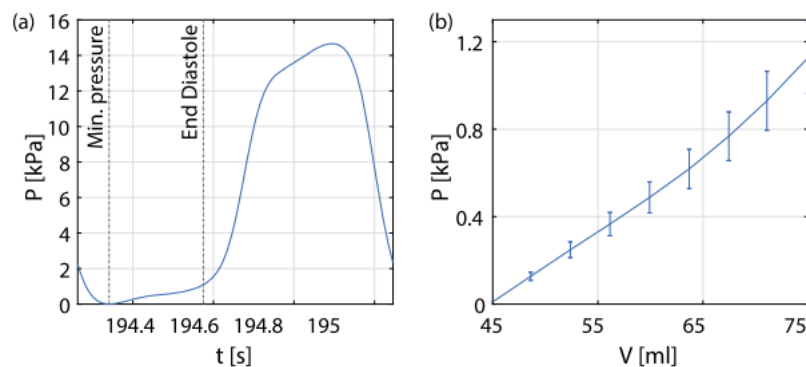


Figura 4: Registros de presión en VI a) Gradiente de presión de ciclo completo para un latido significativo. b) Gradiente de presión media de inflado estrictamente pasivo considerado en las simulaciones [13].

#### 2.1.2 Orientación de la malla y de las fibras del corazón

Una de las complejidades a la hora de analizar el corazón es su estructura fibrosa compuesta de fibras miocárdicas. Esta estructura es fundamental ya que contribuye en la conducción de impulso eléctrico y en la contracción. Debido a su importancia, esta estructura ha sido estudiada en varios experimentos con el objetivo de mejorar la comprensión del corazón y su funcionamiento.

Una de las teorías más aceptadas sobre las fibras miocárdicas es la propuesta del investigador Torrent-Guasp, quién realizó varias investigaciones sobre la disposición de las fibras miocárdicas a nivel macroscópico, diseccionando más de 1000 corazones de diferentes especies, entre ellas de mamíferos, reptiles y aves. Durante estos experimentos, se determinó que las fibras musculares que constituyen el miocardio ventricular se agrupan en una banda continua que se enrolla en una doble hélice [14], [15]. De esta forma, se explica el comportamiento mecánico del corazón y su eficiencia a la hora de generar presión gracias a un efecto de torsión [16].

Posteriormente, esta teoría se demostró en experimentos similares llevados a cabo por Streeter et al. [17] o Lunkenheimer et al. [18], [19].

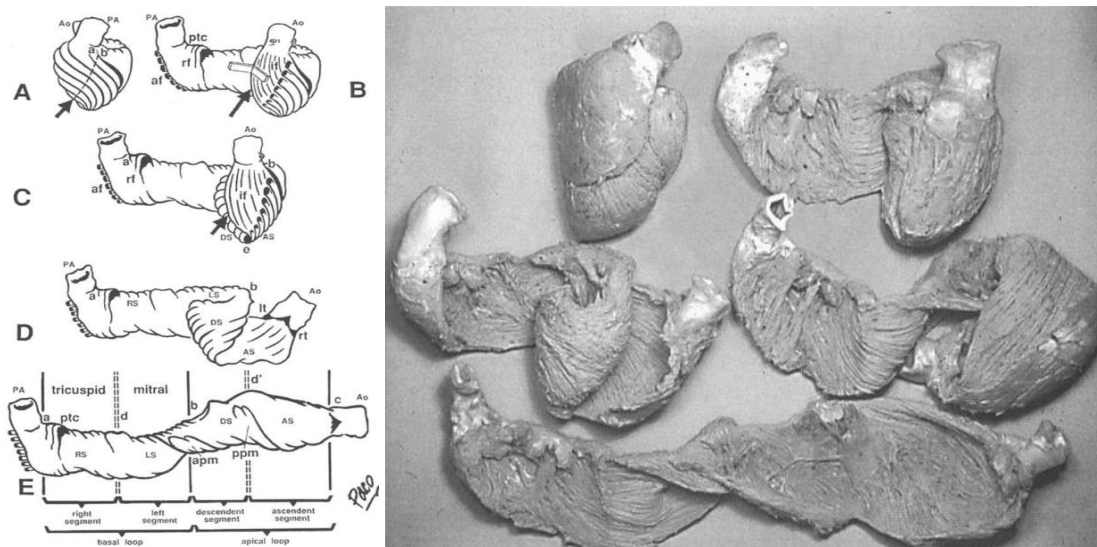


Figura 5: Representación esquemática de la banda ventricular de Torrent-Guasp [14].

Por otra parte, a nivel microscópico, el experimento llevado a cabo por LeGrice et al. [20] demostró que el tejido miocárdico presenta una disposición laminar ordenada de los miocitos con extensos planos de separación entre las capas de músculo. Además, estos planos tienen una dirección radial desde el endocardio hacia el epicardio en la sección transmural y coincidían con la orientación local de las fibras musculares en la sección tangencial. Los diferentes planos musculares están conectados por largas fibras de colágeno que corren entre las diferentes capas y se insertan en la red de tejido conectivo que rodea a las fibras. Otro fenómeno que se pudo observar, fue que el espesor de las capas no es constante ya que disminuyó a la mitad desde el subepicardio hasta la capa media, mientras que la distribución en longitud de las fibras de colágeno perimisial que conectan las capas musculares fue mayor en la capa media (Figura 6).

De acuerdo a estas observaciones, se establecieron tres direcciones principales:

1. Dirección de las fibras (F, fiber): la dirección en la que se orientan las fibras musculares dentro de las capas, siendo paralela a la superficie epicárdica.
2. Dirección de las láminas (S, sheet): la dirección en la que se forman los planos de fibras paralelas, formada por las fibras de colágeno que unen las fibras musculares entre sí. Coincide con la dirección radial del ventrículo.
3. Dirección normal (N, normal): plano de separación entre los planos de fibras perpendicular a las dos anteriores. También está principalmente formada por fibras de colágeno, las cuales unen los diferentes planos de fibras. La principal diferencia con la dirección S es que estas fibras son más débiles.

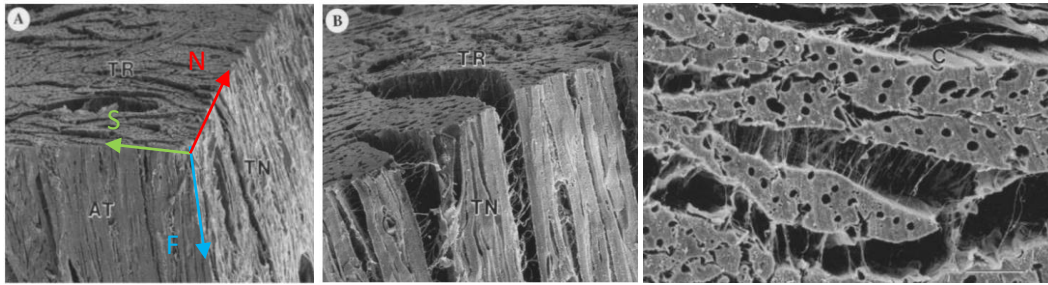


Figura 6: Micrografías electrónicas de barrido que muestran 3 superficies ortogonales de una muestra típica de la pared media anterior del ventrículo izquierdo [20].

Para implementar estas fibras y sus orientaciones, en primer lugar, se realizó una segmentación del modelo del VI considerando un tamaño de borde medio de 1.26 mm obteniendo una malla compuesta de 64477 nodos y 345685 elementos (Figura 7) [13]. A continuación, se aplicó una serie de reglas para definir el campo de fibras cardiacas del FSN de la malla del VI (Fig. 4.b-d), de forma similar al procedimiento descrito en [21].

1. La dirección longitudinal (F) se determinó girando linealmente el eje circunferencial local de 60 a -60 grados desde el endocardio hasta el epicardio, respectivamente (Figura 7.b).
2. La dirección S se estableció como perfectamente radial al VI (**iError! No se encuentra el origen de la referencia.c**).
3. La dirección N se definió como normal al plano del FS (**iError! No se encuentra el origen de la referencia.d**).
- 4.

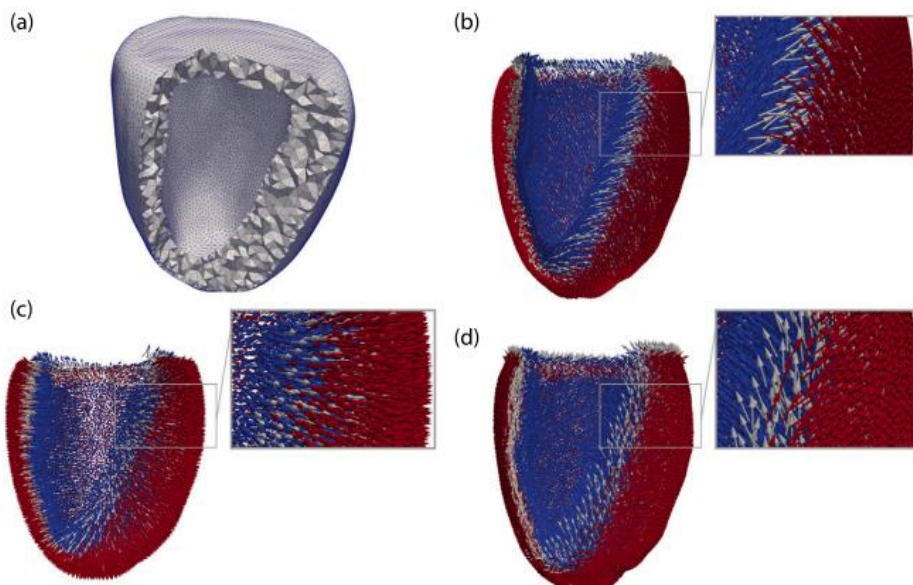


Figura 7: Geometría del modelo de FEM considerado. a) Malla de elementos finitos de la geometría de la IRM in vivo. b) Distribución del campo de fibras para las direcciones F, c) S y d) N [13].

### 2.1.3 Obtención de los modelos constitutivos para los diferentes tejidos

Debido a la compleja estructura del tejido cardiaco se han propuesto varios modelos para su estudio en modelos computacionales. Otro factor a tener en cuenta para su modelado es que este tejido tiene dos comportamientos diferentes, pasivo y activo.

El comportamiento pasivo del corazón hace referencia a la respuesta de este tejido sin estimulación, es decir, en ausencia de los impulsos eléctricos. En este estado, este tejido muestra propiedades viscoelásticas debido a la perfusión del tejido, el fluido y matriz extracelular y a los cardiomiocitos [22]. Además, la presencia de las fibras musculares provoca que el músculo tenga un comportamiento anisótropo, es decir, que sus propiedades dependen de la orientación de estas fibras. Para el modelado de este comportamiento se han propuesto varios modelos, desde modelos en los que se considera el tejido del corazón como un material transversalmente isótropo como el de Guccione en 1991 [23], considerando dos direcciones principales, la dirección longitudinal a las fibras y la normal a estas. Sin embargo, posteriores investigaciones como las llevadas a cabo por Dokos en 2002 [24] y Legrice en 1995 [20], demostraron una dependencia de las propiedades mecánicas en tres direcciones principales, longitudinal a las fibras (F), normal a las fibras (N) y transversal a las fibras (S). Al tener tres direcciones principales se puede considerar que el tejido cardiaco tiene un comportamiento ortotrópico. Este enfoque se tuvo en cuenta en modelos posteriores como el de Costa 2001 [25] o Holzapfel y Ogden 2009 [26].

A diferencia del comportamiento pasivo, el comportamiento activo se centra en la respuesta del corazón cuando el tejido muscular se activa debido a la excitación eléctrica necesaria para iniciar la contracción muscular. Esta respuesta depende variables como el tiempo, la longitud de los sarcómeros y la velocidad de contracción [27] [28]. A lo largo de los últimos años, se han desarrollado diferentes modelos con diferentes formas de activar la contracción como los modelos de tensión activa, deformación activa o modelo de Hill. Los modelos de tensión activa se centran en la fuerza generada por las fibras musculares en respuesta al estímulo eléctrico. Por otra parte, los modelos de deformación activa se centran en la deformación global del tejido provocada por la contracción de las fibras musculares. Por último, el modelo de Hill se centra en la forma en la que varía la fuerza ejercida por las fibras en función de la velocidad [29], incluyendo la resistencia de las fibras, además del comportamiento activo y pasivo, Wilson 2005 [30].

#### 2.1.3.1 Modelo del comportamiento pasivo

Siguiendo la línea de investigación del proyecto Brav3, para la modelización del comportamiento pasivo del corazón se emplea el modelo de Costa en su versión de invariantes propuesta por Nordsletten [25]. Este modelo se basa en una formulación ortotrópica de la ley exponencial de tipo Fung [22], [27], permitiendo representar la no linealidad de los tejidos biológicos, donde la rigidez del tejido aumenta de manera exponencial con la deformación. Además, se trata de un modelo hiperelástico donde la relación entre las tensiones y deformaciones se establece mediante una función de energía de deformación [27]. A continuación, se desarrolla este modelo, donde el segundo tensor de Piola-Kirchhoff (PK2),  $S$  y la función de energía de deformación,  $W$ , se expresan de manera simplificada como:

$$S = 2 \cdot \frac{\partial W(C)}{\partial C}$$

$$W(C) = \frac{C}{4} \cdot (e^{Q(C)} - 1)$$

$$Q = c_1 \cdot (I_{ff} - 1)^2 + c_2 \cdot (I_{ss} - 1)^2 + c_3 \cdot (I_{nn} - 1)^2 + c_4 \cdot I_{fs}^2 + c_5 \cdot I_{fn}^2 + c_6 \cdot I_{sn}^2$$

Donde,  $C$ ,  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$ ,  $c_4$ ,  $c_5$ ,  $c_6$  son parámetros que describen la respuesta mecánica del tejido. Los parámetros  $c_1$ - $c_3$  deformaciones normales o volumétricas, mientras que las constantes  $c_4$ - $c_6$  tangenciales. Estos parámetros son obtenidos experimentalmente.  $I_{ff}$ ,  $I_{ss}$ ,  $I_{nn}$  son los invariantes de deformación en las direcciones de las fibras (ff), de la dirección transversal (ss) y de la dirección normal (nn). De esta forma, se representa la anisotropía debido a la orientación de las fibras del tejido biológico.  $I_{fs}$ ,  $I_{fn}$ ,  $I_{sn}$  son los invariantes que relacionan las distintas direcciones. Estos invariantes se obtienen de la siguiente forma:

$$I_{ab} = e_a \cdot C \cdot e_b$$

Donde  $e_a$  y  $e_b$  son las orientaciones consideras.

### 2.1.3.2 Modelo del comportamiento activo

Siguiendo la línea del grupo de investigación, el modelo de activación del ventrículo es el propuesto por Kerckhoffs en 2003 [28], en el que se plantea que el tensor de Cauchy se compone de una parte pasiva ( $\sigma_p$ ) y otra parte activa ( $\sigma_a$ ) a lo largo de la dirección de las miofibrillas ( $e_f$ ):

$$\sigma = \sigma_p + \sigma_a \cdot e_f \cdot e_f$$

Debido a que en el apartado anterior se ha definido la parte pasiva con el modelo de Costa, solo falta por definir el componente activo. En el modelo se Kerckhoffs, la tensión de activación ( $\sigma_a$ ) es dependiente de la longitud de sarcómero ( $l_s$ ), la longitud contráctil del elemento ( $l_c$ ) y el tiempo de activación ( $t_a$ ):

$$\sigma_a = \frac{l_s}{l_{s0}} \cdot f_{iso}(l_c) \cdot f_{twitch}(t_a, l_s) \cdot (l_s - l_c) \cdot E_a$$

Donde  $l_{s0}$  representa la longitud del sarcómero en el estado de referencia y  $E_a$  la rigidez del elemento. Además, la dependencia de la tensión activa desarrollada isométricamente ( $f_{iso}$ ) se expresa como:

$$f_{iso}(l_c) = \begin{cases} T_0 \cdot \tanh^2 \cdot [a_t \cdot (l_c - l_{c0})]; & l_c < a_7 \\ 0; & l_c > a_7 \end{cases}$$

Por último, la dependencia de las tensiones de las miofibrillas ( $f_{twitch}$ ) se establece como:

$$f_{twitch}(t_a, l_s) = \begin{cases} 0; & t_a < 0 \\ \tanh^2\left(\frac{t_a}{t_r}\right) \cdot \tanh^2\left(\frac{t_{max} - t_a}{t_d}\right); & 0 < t_a < t_{max} \\ 0; & t_a > 0 \end{cases}$$

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

Donde  $T_0$  es la tensión de activación de referencia,  $a_t$  es una constante de escala,  $t_r$  es la constante de tiempo de aumento de la activación,  $t_d$  la constante de tiempo de disminución de la activación,  $t_{max}$  la duración de la activación,  $b$  relaciona la duración de la activación con la longitud de un sarcómero  $l_s$ ,  $l_d$  es la longitud del sarcómero en la que esta duración es nula y  $l_{c0}$  es la longitud mínima del elemento en la que la activación es nula. En la Tabla 1 aparecen los valores para los parámetros mencionados. Estos datos han sido proporcionados por el TU/e de acuerdo con experimentos previos.

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

Tabla 1: Parámetros considerados en el modelo de Kerckhoffs sobre el comportamiento activo.

## 2.1.4 Caracterización mecánica de los materiales

### 2.1.4.1 Caracterización del tejido sano

Para caracterizar el comportamiento pasivo del tejido sano se llevaron a cabo varios dos tipos de ensayos, tracción biaxial y triaxial siguiendo la metodología descrita en Sommer et al.[11]. Estos tipos de ensayos son comúnmente utilizados para la caracterización de materiales anisótropos como los tejidos biológicos [31], [32].

Brevemente, el ensayo de tracción biaxial tiene como objetivo obtener la respuesta transversalmente isotrópica del tejido aplicando carga en dos direcciones perpendiculares en una probeta cuadrada o rectangular (Figura 8). Además, es importante que no aparezcan deformaciones tangenciales ente tipo de ensayos que puedan causar problemas a la hora de interpretar los resultados. Por ello, durante la preparación de la muestra es recomendable marcar una serie de puntos (al menos 4) para poder observar si aparecen estas deformaciones no deseadas. En este caso, se consideraron 16 muestras porcinas de 25x25mm con una orientación paralela al epicardio y en diferentes espesores de la pared. Por último, se consideraron 5 ratios de carga aplicados en la dirección de las fibras y en la dirección transversal (direcciones F y N vistas en el apartado 2.1.1), 1(en dirección F):1(en dirección N) - 1:0.75 - 1:0.5 - 0.75:1 - 0.5:1.



Figura 8: Ensayo de tracción biaxial en una probeta de miocardio porcino [33].

Como se ha visto en apartados anteriores, el comportamiento del tejido cardiaco se asemeja más a un comportamiento ortótropo, por lo que es necesario realizar los ensayos triaxiales o tangenciales para obtener unos resultados más precisos. Este segundo ensayo consiste en aplicar una carga de cortadura aplicada en diferentes direcciones en una probeta con forma cúbica (Figura 9). Estos ensayos son comúnmente utilizados para evaluar las propiedades de la matriz extracelular y la interacción entre matriz y fibras. Concretamente, para este estudio se realizaron 51 ensayos de este tipo, considerando probetas cúbicas de 4 mm alineadas con los ejes FSN vistos en el apartado 2.1.1, obteniendo 6 direcciones de cortadura.

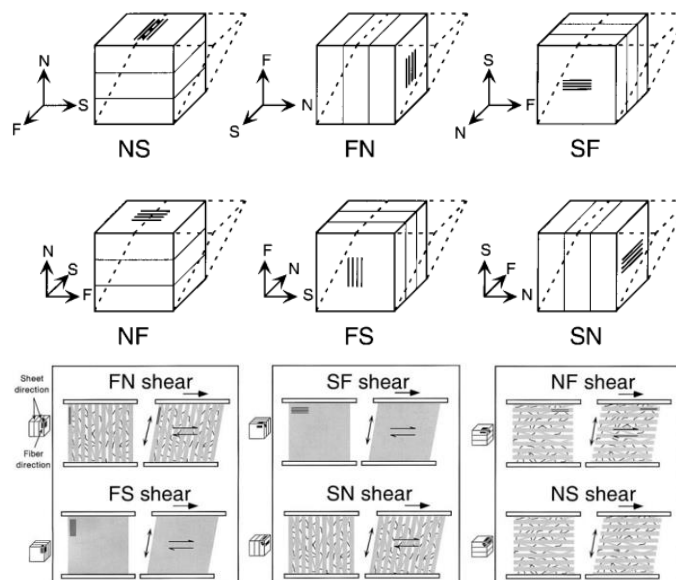


Figura 9: Esquema del ensayo de tensión tangencial [24].

En la Figura 10 aparecen los resultados obtenidos de los ensayos biaxiales y tangenciales llevados a cabo previamente. Además, para obtener los parámetros que será utilizados en los modelos computacionales se llevó a cabo un ajuste por mínimos cuadrados con Matlab, obteniendo un ajuste favorable de  $R^2 = 0.992$ . En la Tabla 2 se muestran los valores obtenidos para los parámetros tras el ajuste con los resultados experimentales.

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

Donde  $Y$  se corresponde a los valores experimentales considerados para cada prueba,  $\hat{Y}$  con los valores simulados,  $\bar{Y}$  es la media experimente y  $N$  es el número de valores.

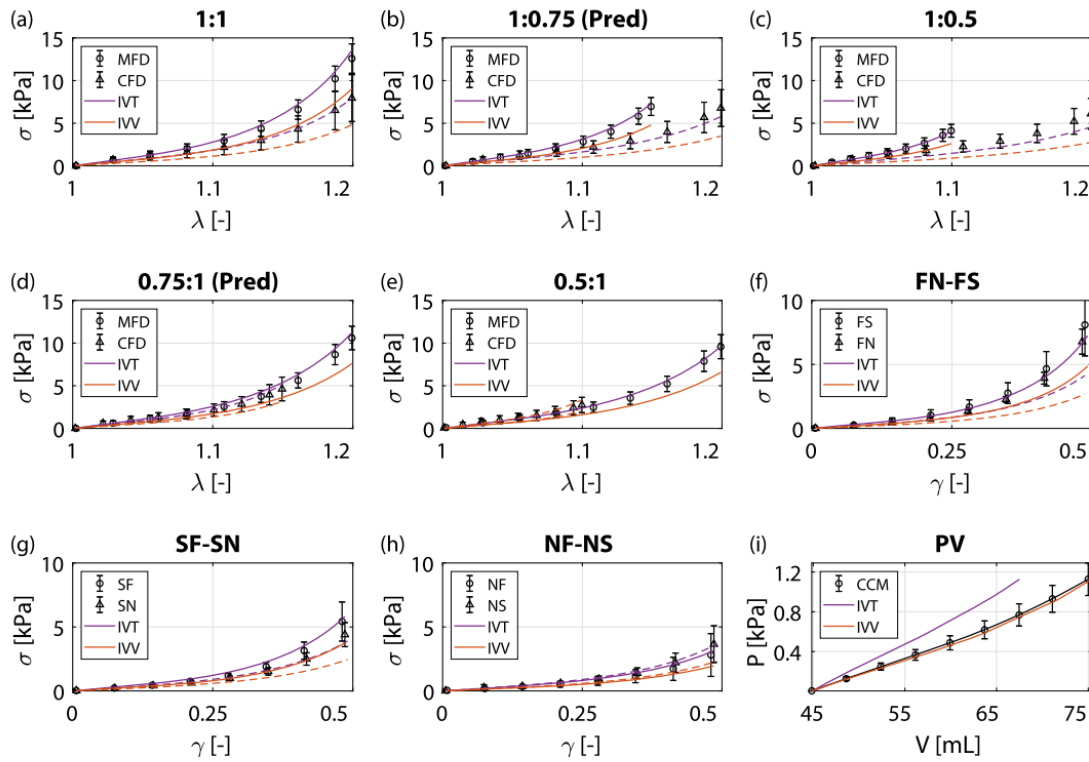


Figura 10: Resultados de los ensayos de tracción biaxial (a-e) y tangencial (f-h).

$C$ (kPa)	$c_1$	$c_2$	$c_3$	$c_4$	$c_5$	$c_6$	$R^2$
1.884	2.723	1.65	1.32	3.874	2.734	2.964	0.992

Tabla 2: Parámetros obtenidos tras el ajuste con los resultados experimentales del tejido sano.

#### 2.1.4.2 Caracterización del tejido infartado

Por otro lado, para caracterizar el tejido infartado se realizaron el mismo procedimiento para el tejido infartado. Además, se realizó el posterior ajuste para obtener los parámetros para obtener los parámetros  $c_{1-3}$ . En este caso, no se pudo realizar los ensayos de cortadura por limitaciones en las muestras, por lo que se consideraron los parámetros  $c_{4-6}$  iguales a los del tejido sano.

Además, se ensayaron dos tipos de infarto, obteniendo dos ajustes con parámetros diferentes. Por último, se considera un tercer caso de infarto con las propiedades del tejido sano pero eliminando la contracción, simulando un pequeño infarto o un infarto parcial (Tabla 3).

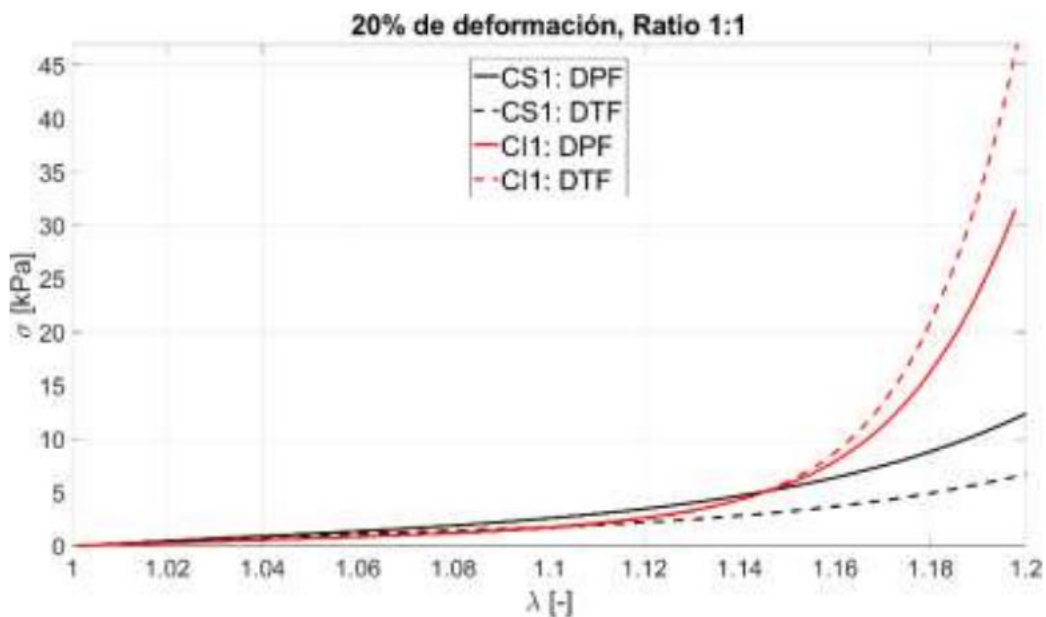


Figura 11: Resultados de los ensayos de tracción biaxial para el tejido sano e infartado.

Infarto	$C$ (kPa)	$c_1$	$c_2$	$c_3$	$c_4$	$c_5$	$c_6$	Activación
Parcial	1.884	2.723	1.65	1.32	3.874	2.734	2.964	No
Local	0.687	21.382	0.785	14.638	3.874	2.734	2.964	No
Total	0.591	33.654	0.785	14.296	3.874	2.734	2.964	No

Tabla 3: Parámetros obtenidos tras el ajuste con los resultados experimentales del tejido infartado.

#### 2.1.4.3 Caracterización del implante del BioVAD

Para determinar las propiedades mecánicas del dispositivo, se realizaron ensayos uniaxiales en muestras de 40x10 mm y biaxiales en muestras de 20x20 mm. Para la geometría romboidal se consideraron 8 muestras para cada ensayo, mientras que para el caso cuadrado se consideraron 12 muestras para uniaxial y 10 para biaxial. Además, se estableció el criterio de un área de poro de 1 mm<sup>2</sup> con el objetivo de comparar los resultados de cada configuración.

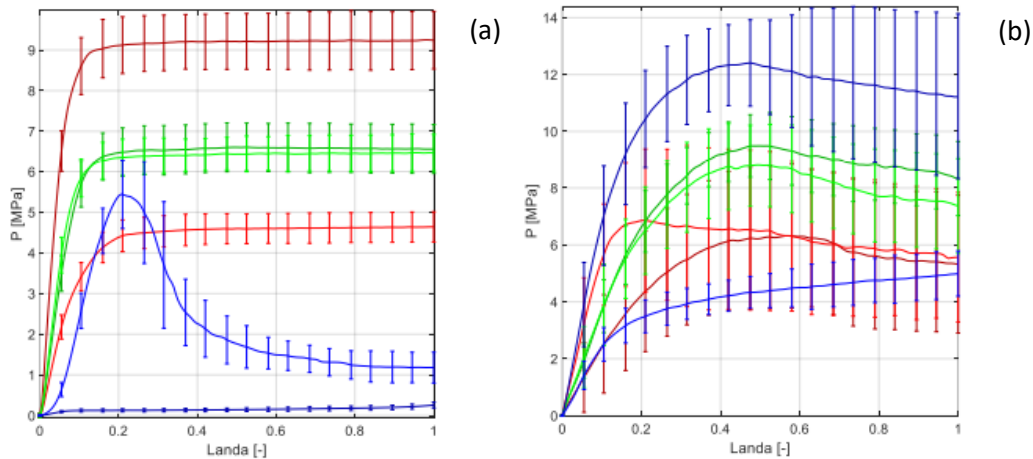


Figura 12. Resumen de los resultados obtenidos para los ensayos uniaxiales (a) y ensayos biaxiales (b) para la geometría romboidal (azul) y la geometría cuadrada (rojo) y los resultados en rojo a la geometría rectangular.

Tras obtener los resultados experimentales, se caracterizó el comportamiento ortotrópico de cada geometría. Para ello, se determinó para cada una de las tres direcciones que definen el comportamiento el módulo de Young ( $E_1, E_2, E_3$ ), el coeficiente de Poisson ( $\mu_{12}, \mu_{13}, \mu_{23}$ ) y módulo de cizalladura en cada plano ( $G_{12}, G_{13}, G_{23}$ ). El ajuste de los módulos  $E_1$  y  $E_2$  se realizó con los resultados de los ensayos uniaxiales (Figura 13). Por otro lado, el ajuste de los coeficientes de Poisson y el módulo  $E_3$  se realizó de acuerdo a los ensayos biaxiales (Figura 14). Por último, los módulos de cizalladura para cada plano se obtuvieron de forma analítica con los módulos de Young y los coeficientes de Poisson.

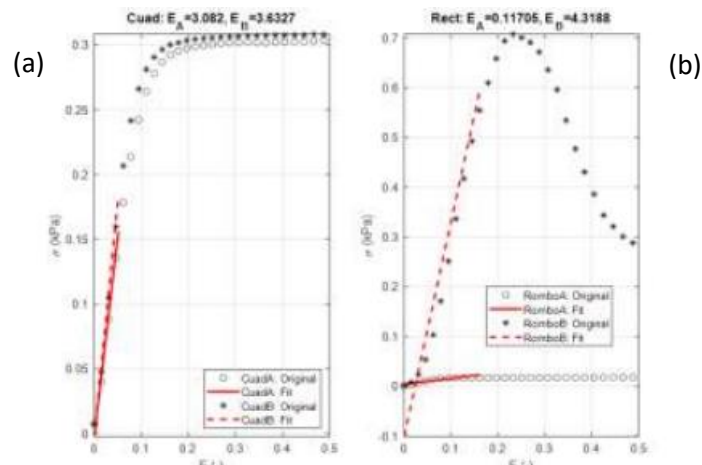


Figura 13: Ajuste de los módulos elásticos con los datos uniaxiales para la geometría cuadrada (a) y romboidal (b).

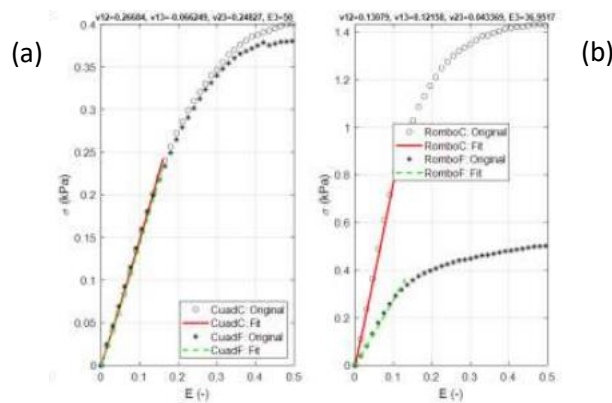


Figura 14: Ajuste de los coeficientes de Poisson con los datos biaxiales para la geometría cuadrada (a) y romboidal (b).

En la Tabla 4 se muestran los resultados del ajuste para las geometrías mencionadas. Se puede observar que la geometría cuadrada obtiene un coeficiente de Poisson negativo, por lo que podría sugerir un comportamiento auxético, es decir, que al ser estirados, se ensanchan perpendicularmente en lugar de contraerse. 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.

Geometría	$E_1(MPa)$	$E_2(MPa)$	$E_3(MPa)$	$\mu_{12}$	$\mu_{13}$	$\mu_{23}$	$G_1(MPa)$	$G_2(MPa)$	$G_3(MPa)$
Romboidal	4.32	0.12	36.69	0.13	0.12	0.04	1.91	1.92	0.06
Cuadrangular	3.63	3.08	50.00	0.27	-0.07	0.25	1.4	1.94	1.23

Tabla 4: Resultados de los ajustes para las geometrías romboidal y cuadrada.

## 2.2 Modelado computacional del ciclo cardiaco y del modelo del ventrículo

### 2.2.1 Implementación computacional del modelo ventricular

Para estudiar la interacción del ventrículo con el BioVAD, se van a realizar una serie de estudios modificando las características del modelo. Cada uno estará dividido en tres componentes: miocardio, infarto e implante. Por otra parte, dado a la complejidad del problema del modelo, se tienen en cuenta una serie de simplificaciones que se mencionaran a lo largo de este apartado.

La geometría y la malla del ventrículo y la orientación de las fibras miocárdicas se ha obtenido según el procedimiento mencionado en el apartado 2.1.1 y 2.1.1. A partir de este modelo inicial, se ha incluido diferentes modificaciones para incorporar el resto de elementos para los estudios. En primer lugar, se ha añadido la zona infartada creando un set de elementos a los cuales se les asignará las propiedades del tejido infartado de la Tabla 3. Además, la zona infartada carece de la capacidad de contraerse, por lo que solo se considera el comportamiento pasivo. Como se ve en la Figura 15, se ha considerado un infarto en la parte medial y transmural (desde la superficie interna o endocárdica hasta la externa o epicárdica), como el que se obtiene tras una obstrucción en las arterias coronarias, concretamente de la circunfleja. La primera simplificación

que se ha tenido en cuenta, es que no se ha considerado la reducción del espesor de la pared del ventrículo como consecuencia a la remodelación del tejido tras sufrir del infarto, como se ha observado en los ensayos y experimentos llevados a cabo.

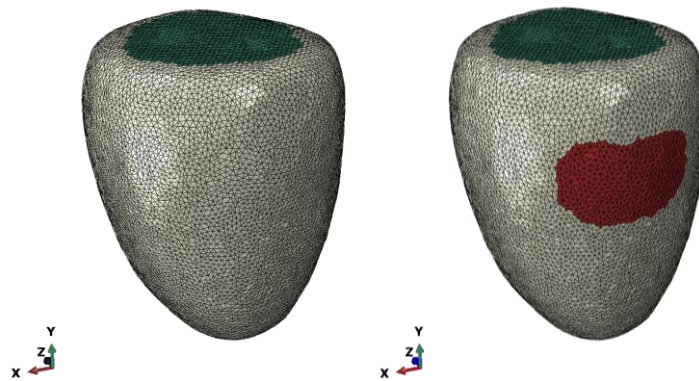


Figura 15: Modelo del ventrículo sano (a) y modelo con el infarto (derecha), el infarto aparece en color rojo.

Por otro lado, para el modelado del BioVAD, se ha simplificado la geometría considerando una capa de material homogénea, pese a ser una estructura porosa, creando un offset de elementos sobre la zona infartada. Se ha considerado esta aproximación por dos motivos principales. El primero de ellos es que el objetivo de este estudio es determinar la interacción entre el implante y el ventrículo desde un punto de vista macroscópico, sin tener en cuenta los efectos que se puedan producir en la estructura del dispositivo. El segundo motivo es la compleja estructura del BioVAD, para modelar el patrón poroso sería necesario ajustar la malla a las dimensiones del implante incrementando el número de elementos y nodos, lo que provocaría que el coste computacional y el tiempo de las simulaciones se vieran incrementados. Otra consideración que se ha tenido en cuenta, es que el implante tiene una superficie mayor que la zona infartada, de forma que se garantiza que dicha zona quede totalmente recubierta. Para el offset de elementos se considera una distancia de 0.5 mm, siendo el espesor establecido en los primeros prototipos del dispositivo (Figura 16). Otro factor a tener en cuenta, es que el BioVAD y el ventrículo están totalmente unidos, es decir, se han conectado directamente con la malla y ambos componentes comparten nodos, de forma que no se ha considerado ningún contacto, considerando que el dispositivo se ha integrado correctamente. Por último, se considerarán diferentes propiedades para estos elementos, dependiendo del caso de estudio como se verá más adelante.

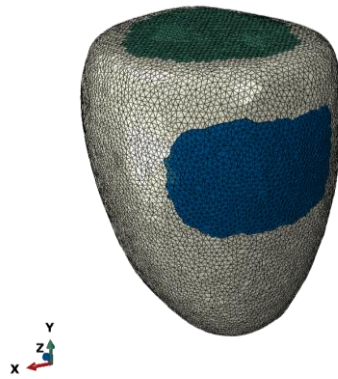


Figura 16: Modelo del ventrículo infartado con la malla (elementos en azul).

Para implementar los comportamientos pasivo y activo del tejido miocárdico se ha empleado las subrutinas UANISOHYPER de Abaqus. Esta herramienta permite definir el comportamiento de materiales que exhiben propiedades elásticas no lineales en diferentes direcciones (anisotropía), por lo que es comúnmente utilizada para modelar el comportamiento de tejidos biológicos.

## 2.2.2 Implementación computacional del ciclo cardiaco

### 2.2.2.1 Modelado de la fase de llenado

Para modelar la fase de llenado (diástole ventricular) es necesario controlar el volumen en el interior del ventrículo. Para ello, se consideró la condición de *FluidCavPress* en el interior del ventrículo (Figura 17) que regula la presión en el interior. Además, la presión se regula con la curva de datos de la Tabla 5, obtenidos de forma experimental en el apartado 2.1.1. Por otra parte, la aplicación de esta condición requiere de un volumen cerrado, por lo que es necesario añadir nuevos elementos para cerrar la parte superior del ventrículo, elementos en verde en la parte superior de la Figura 17, asemejándose a la válvula cardiaca. Estos nuevos elementos no forman parte del ventrículo por lo que se simplifica considerando un material isótropo con un módulo de Young ( $E$ ) de 10 kPa y un coeficiente de Poisson ( $\nu$ ) de 0.01.

Tiempo (s)	Presión (kPa)
0	0
0.34	1.12
0.435	11.05
0.7	15
0.8	1.12
0.85	0

Tabla 5. Perfil de presiones para el llenado según los resultados experimentales.

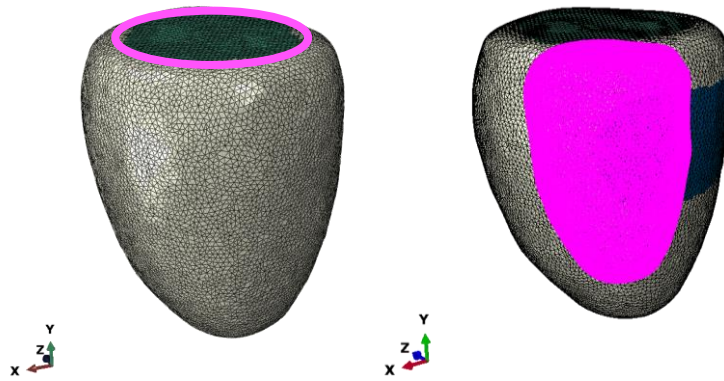


Figura 17. Nuevos elementos para aplicar la condición (a) y aplicación de la condición de FluidCavPress en el interior del ventrículo (derecha).

Para mantener el ventrículo en su posición se restringe el desplazamiento vertical ( $u_y = 0$ ) en los nodos de la tapa. Además, en el centro de la tapa se restringe los desplazamientos en las tres direcciones ( $u_x = 0; u_y = 0; u_z = 0$ ) evitando problemas de convergencia por la aparición de grados de libertad que permitan el movimiento como sólido rígido (Figura 18). Al restringir todos los desplazamientos solo en el centro, se permite la rotación del modelo durante la contracción, imitando el efecto de torsión que realiza el corazón durante esta etapa.

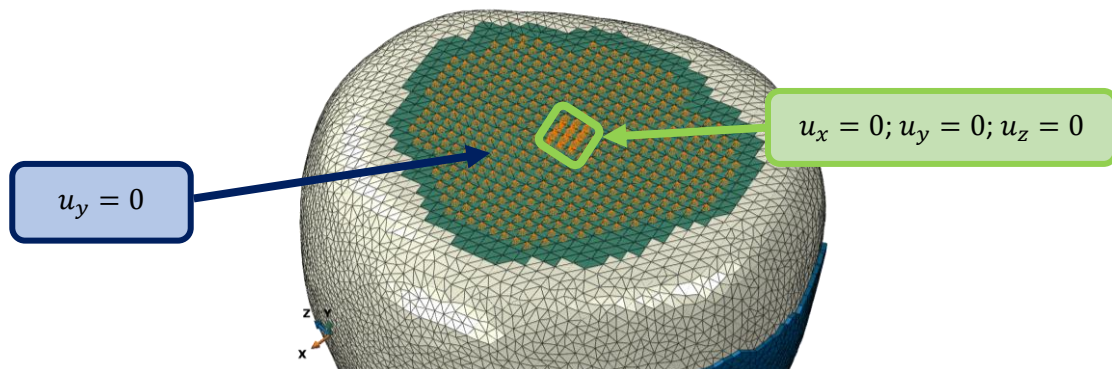


Figura 18. Restricción de los desplazamientos en los nodos de la tapa.

#### 2.2.2.2 Modelado de la fase de contracción isovolumétrica

Una vez termina el step 1 con la fase de llenado, se inicia la fase de contracción isovolumétrica con un segundo step controlado por otra curva, “beta” (Tabla 6). Esta curva está relacionada con el comportamiento activo visto en el apartado 2.1.3.2, concretamente escala a la tensión de activación ( $T_0$ ) ( $T_{act} = \beta \cdot T_0$ ), de forma que cuando aumenta el factor beta, también lo hace  $T_0$  y como resultado, el comportamiento activo se activa de forma progresiva, simulando un tensión síncrona del corazón, es decir, que todo los puntos se activarían al mismo tiempo.

Tiempo (s)	Beta (-)
0	0
0.34	0
0.435	0.5
0.7	1
0.8	0.1
0.85	0

Tabla 6. Curva del parámetro beta para la activación de la contracción.

### 2.2.2.3 Modelado de la fase de la eyección de la sangre

Dentro del modelado del ciclo cardiaco con el método de los elementos finitos, el modelado de la fase de eyección durante la sístole ventricular es la que presenta una mayor dificultad, ya que es necesario tener en cuenta factores como el acoplamiento entre las arterias y el corazón, efectos de la hemodinámica como el efecto Windkessel o la apertura y cierre de las válvulas [34]. Es importante estudiar estos factores ya que el acoplamiento ventrículo-arterial presenta efectos bidireccionales [35], [36] que permitirían comprender mejor esta interacción y modelar varias enfermedades cardiovasculares. Debido a la dificultad y al nivel de desarrollo del proyecto, esta fase no se ha tenido en cuenta en este trabajo.

En los modelos que buscan comprender el comportamiento bidireccional entre los ventrículos y las arterias, las interacciones entre ambos sistemas pueden representarse mediante modelos eléctricos analógicos (o de parámetros del sistema cardiovascular) [34][37], mientras que el corazón y la vasculatura se representan mediante componentes eléctricos idealizados como resistencias, condensadores, diodos o generadores de tensión [34]. Además, estos modelos pueden clasificarse en dos grupos dependiendo de la modelización del sistema circulatorio, de bucle abierto y cerrado.

Los modelos que consideran una circulación con un bucle abierto (Figura 19), el modelo FEM ventricular suele acoplarse a un modelo Windkessel mediante condiciones de contorno de salida para simular la eyección de sangre, mientras que las fases de llenado e isovolúmica se simulan aumentando y limitando el volumen de la cavidad ventricular [34]. Estos modelos presentan varias limitaciones como son la falta de bidireccionalidad debido a la falta de interacción entre el corazón y el sistema vascular [38] o la necesidad de establecer condiciones de contorno estáticas, limitando la capacidad del modelo a adaptarse ante cambios dinámicos durante el ciclo cardiaco, como los cambios de presión [39].

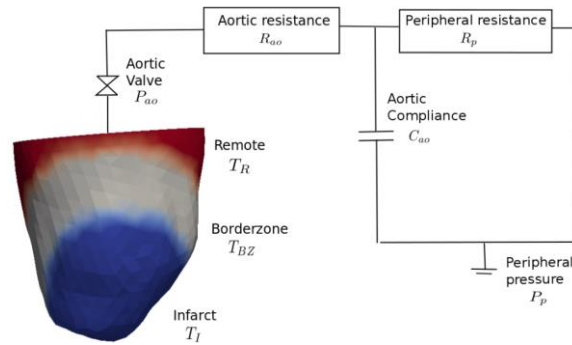


Figura 19: Modelo de ciclo abierto ventricular conectado a un modelo Windkessel de 3 parámetros para simular el ciclo cardíaco [40].

Por otra parte, el acoplamiento del modelo FEM ventricular con un modelo circulatorio de bucle cerrado se asemeja más a la fisiología del sistema circulatorio, ya que el volumen se conserva de forma natural en el sistema cardiovascular [34]. Sin embargo, este enfoque presenta varios inconvenientes ya que se requiere la simulación de múltiples ciclos cardíacos y por lo tanto un coste computacional más elevado. Otro inconveniente, es la necesidad de modelar la fase de llenado de forma más realista, ya que las válvulas mitral y tricúspide se abren cuando los ventrículos están generando una contracción activa. Además, también es necesario tener un sistema cerrado que garantice la conservación del flujo sanguíneo [41].

Debido al estado de desarrollo del proyecto y a la dificultad de su implementación, la fase de eyección no se considera en este trabajo, solo se estudian las fases de llenado y contracción. En líneas futuras de este proyecto.

## 2.3 Estudios del modelo

### 2.3.1 Estudio del ventrículo sano e infartado

El primer estudio que se va a realizar consiste en obtener los resultados y diagramas P-V de los modelos del corazón sano e infartado. El objetivo de este estudio es establecer un punto de partida determinando el inicio del problema, con la configuración infartada, y el objetivo que se desea alcanzar, obtener resultados similares a la configuración sana. A continuación, se exponen las consideraciones que se han tenido en cuenta para los tres modelos (Figura 20).

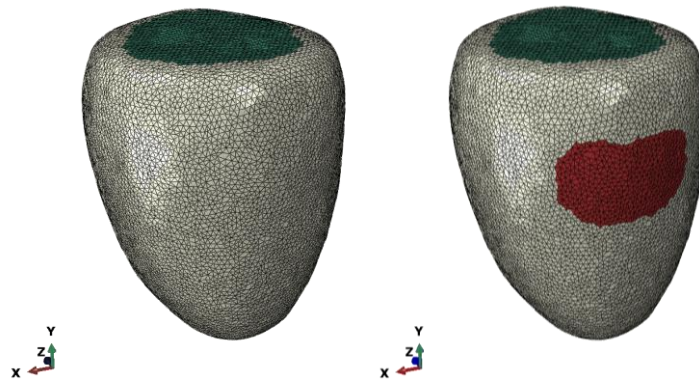


Figura 20. Modelos de los ventrículos con sano (a) e infarto (b)

1. Como punto de partida, se obtendrá el diagrama P-V de la configuración sana. Para este modelo, únicamente se añaden los elementos de la tapa para añadir las condiciones de contorno.
2. Para la configuración infartada, se modifica la propiedad del set de elementos del infarto con los valores del infarto total de la Tabla 3, se considera este caso debido a una mayor diferencia con las propiedades del tejido sano.

### 2.3.2 Estudio sobre la influencia del tipo de infarto

Para este estudio, se analizan tres configuraciones diferentes manteniendo las consideraciones anteriores y utilizando las propiedades de la Tabla 3. Además, para simplificar los modelos, se considera la misma extensión para el infarto en los tres modelos.

Como se ha visto anteriormente, se consideran tres tipos de infarto con un grado de daño diferente. En el primero de ellos, se consideran las propiedades del tejido sano, con la excepción de que se suprime el comportamiento activo debido a la necrosis del tejido y pérdida de la capacidad contráctil. Estas condiciones podrían representar un infarto de miocardio sin elevación de la del segmento ST (NSTEMI, de sus siglas en inglés). Este tipo de infartos se caracteriza por no producir ninguna alteración significativa en el ECG, pero sí que pueden producir algunas alteraciones como desviaciones en el segmento ST o inversión de la onda T, además de la liberación de biomarcadores cardiacos típicos tras un infarto como las troponinas [42]. Además, se conocen como infarto parcial ya que el bloqueo de la arteria coronaria es parcial reduciendo el flujo sanguíneo, por lo que los daños en el tejido son menores. Aunque los principales tratamientos para este infarto son el uso de beta-bloquantes y anticoagulantes [43], en casos más graves se suele recurrir a la cirugía [44]. Además, los pacientes sobrevivientes a este tipo de infarto tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad [43].

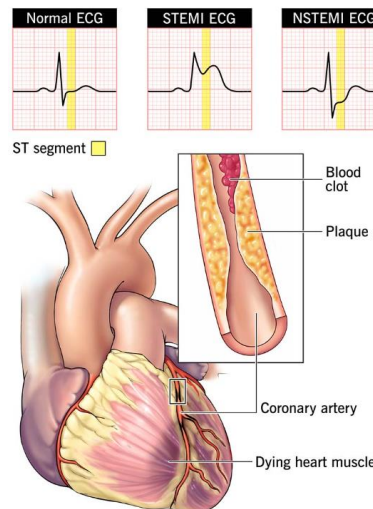


Figura 21: Infarto NSTEMI debido a la obstrucción parcial de las arterias coronarias. En el ECG no se produce elevación del segmento ST pero sí la perturbación de la onda T.

Por otro lado, si el bloqueo de la arteria coronaria es total se puede producir un infarto total. En este caso sí que se produce una elevación del segmento ST (STEMI de sus siglas en inglés). Además, este infarto produce un daño mayor que el caso anterior [42]. En la Tabla 3, aparecen dos tipos de infartos adicionales que se podrían considerar como un infarto total. Aunque tienen propiedades similares y diferentes al del tejido sano, uno es más grave que otro debido al aumento de la rigidez (que cte es) reflejando diferentes niveles de daño, además de que se elimina el comportamiento activo. En un infarto de agudo de miocardio, el nivel de daño depende de varios factores como el tiempo que se tarda en restablecer el flujo, el efecto no-reflow que consiste en un flujo insuficiente tras la restauración o la insuficiencia del corazón para bombear sangre tras la restauración [45]. Como se ha mencionado, este tipo de infartos es más grave, por lo que el tratamiento principal es la cirugía coronaria percutánea (PCI) [45], [46].

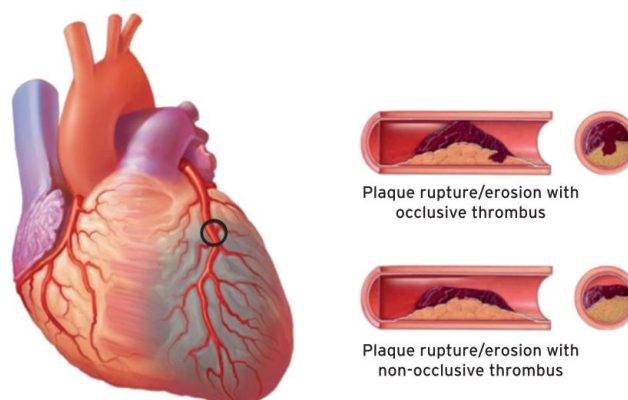


Figura 22: Diferencia entre infarto STEMI con obstrucción total e infarto NSTEMI con obstrucción parcial [44].

### 2.3.3 Estudio sobre la integración del BioVAD

Para este estudio, se consideran dos periodos de tiempo tras la implantación del BioVAD, teniendo en cuenta las mismas consideraciones que en la Figura 20, con el objetivo de comprobar si el BioVAD puede perjudicar la fisiología del corazón hasta que el dispositivo se integre completamente y sea capaz de generar un comportamiento activo o contracción. En primer lugar, se consideran que el dispositivo se acaba de implantar, por lo que se consideran las propiedades ortótropas de la Tabla 4 para cada tipo de malla, considerando un comportamiento únicamente pasivo ya que es necesario que discurra un periodo de tiempo para que las células del BioVAD proliferen y sean capaz de generar un comportamiento activo, y por lo tanto, capacidad de contracción.

Para el segundo instante de tiempo, se considera que el BioVAD se ha integrado completamente y se ha desarrollado la capacidad de contracción correctamente, considerando los mismos modelos de comportamiento pasivo y activo del tejido sano, vistos en el apartado 2.1.4.1. Se ha tenido en cuenta esta consideración por dos motivos principales. En primer lugar, se supone que el material del BioVAD (PCL) ha sido degradado y absorbido por el tejido miocárdico. El segundo motivo es que, una vez se ha eliminado todo el PCL y las células han proliferado, suponiendo que se ha formado una lámina de tejido sano sobre la zona infartada, estas se integren con el tejido miocárdico formando parte del tejido.

En experimentos llevado a cabo por el CIMA, se ha demostrado la capacidad del BioVAD de generar una capa homogénea de células. Sin embargo, según se ha visto en estos experimentos, el tiempo de integración y la capacidad contráctil que se puede llegar a generar depende de la geometría de poro del implante. Además, se ha observado que la capacidad de contracción de las nuevas células es inferior a las sanas. Debido a estos dos factores, se considera una tensión de activación ( $T_0$ ) del comportamiento activo de un 90% para la geometría romboidal y un 50% para la cuadrada.

Finalmente, no se considera ningún caso intermedio debido a la dificultad de establecer una condiciones y propiedades para el implante. Las fases intermedias dependerían de factores difícilmente cuantificables como el tiempo de degradación del PCL en el miocárdico o el ritmo de proliferación de las células durante el ciclo cardiaco.

### 2.3.4 Estudio sobre la orientación del BioVAD

Por último, se va a realizar un estudio sobre el ángulo de colocación del BioVAD. Durante la intervención para implantar el BioVAD, pueden producirse errores durante la colocación. La idea inicial es que este procedimiento se realice a corazón abierto, mientras el corazón está latiendo por lo que se pueden producir errores respecto a la dirección de las fibras, siendo esta la posición deseada (caso de 0° en la Figura 23). Por ello, en este estudio se plantea como una desalineación pueda afectar al rendimiento del implante y del corazón.

Concretamente, se consideran cuatro casos (+/- 10° y +/-20°) únicamente para la geometría romboidal, considerando las propiedades ortótropa ya que se acaba de implantar el dispositivo. Para implementar estas desviaciones, se crean sistemas de coordenadas con las inclinaciones indicadas sobre la dirección en la que está orientada el BioVAD (eje horizontal o X) (Figura 23).

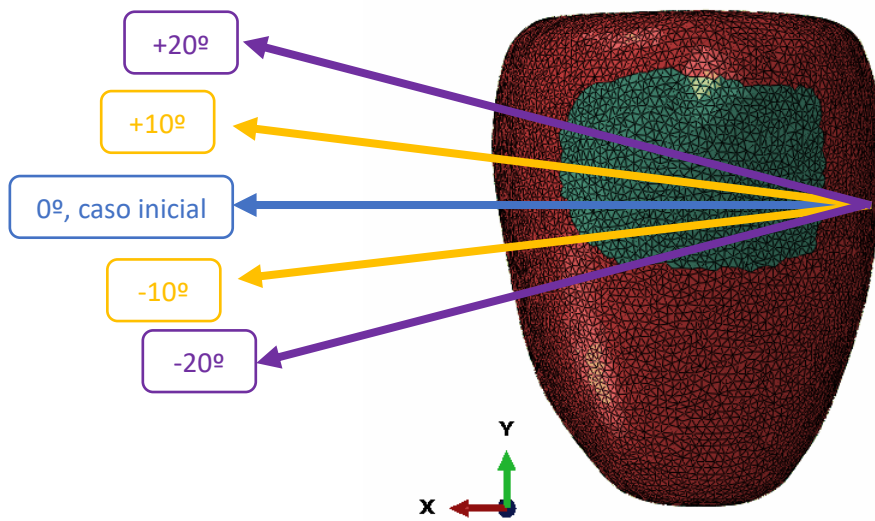


Figura 23: Orientaciones consideradas para el estudio de la orientación del BioVAD.

### 3 RESULTADOS

#### 3.1.1 Estudio del ventrículo sano e infartado

Como se ha mencionado en el apartado de estudios, este primer análisis consiste en obtener los resultados iniciales y los diagramas P-V para el modelo sano e infartado, con el objetivo de obtener unos resultados similares al sano con el BioVAD, partiendo de una configuración infartada. En primer lugar, se analizan las tensiones principales máximas absolutas ( $S_{\max}$  principal abs) para la fase de llenado en kPa, observando cómo se obtiene una distribución homogénea en toda la superficie endocárdica en el modelo sano. Sin embargo, en el modelo con el infarto se produce un aumento de las tensiones en la zona infartada debido al aumento de la rigidez del tejido infartado en la superficie interna o endocardio (Figura 24). Por otro lado, en la superficie epicárdica distribución homogénea con unas tensiones cercanas a cero para ambos modelos (figura no mostrada).

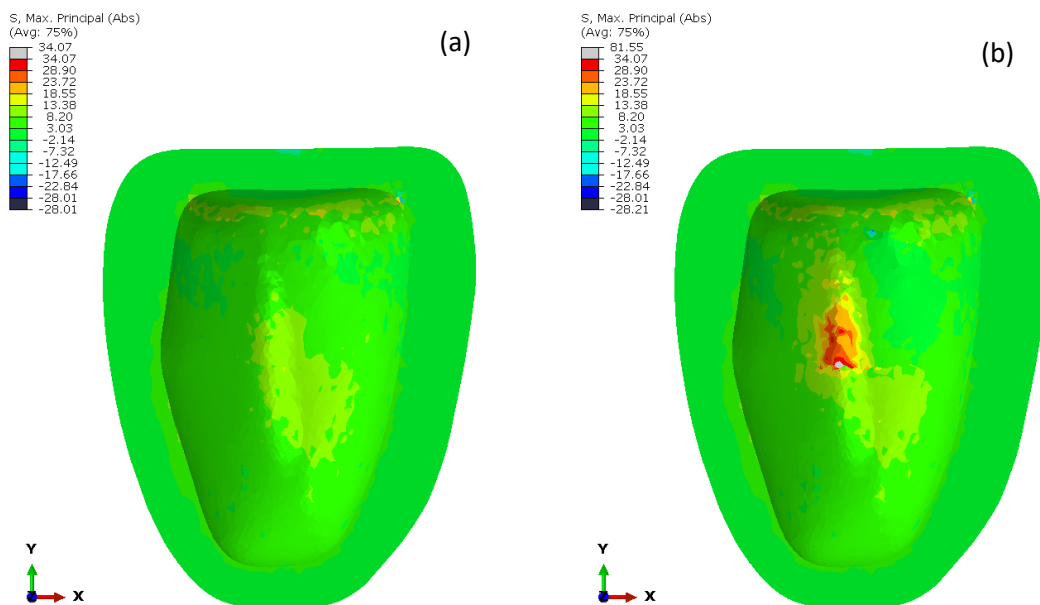


Figura 24: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infartado (b) en la superficie endocárdica para la fase de llenado.

En cuanto a las deformaciones, se obtiene un aumento de estas en la zona de infarto en la superficie endocárdica, producto del aumento de la rigidez (Figura 25). Por otro lado, al contrario de las tensiones, sí que se aprecian cambios en los diferentes modelos en la superficie epicárdica, obteniendo un ligero aumento de las deformaciones en la zona del infarto (Figura 26).

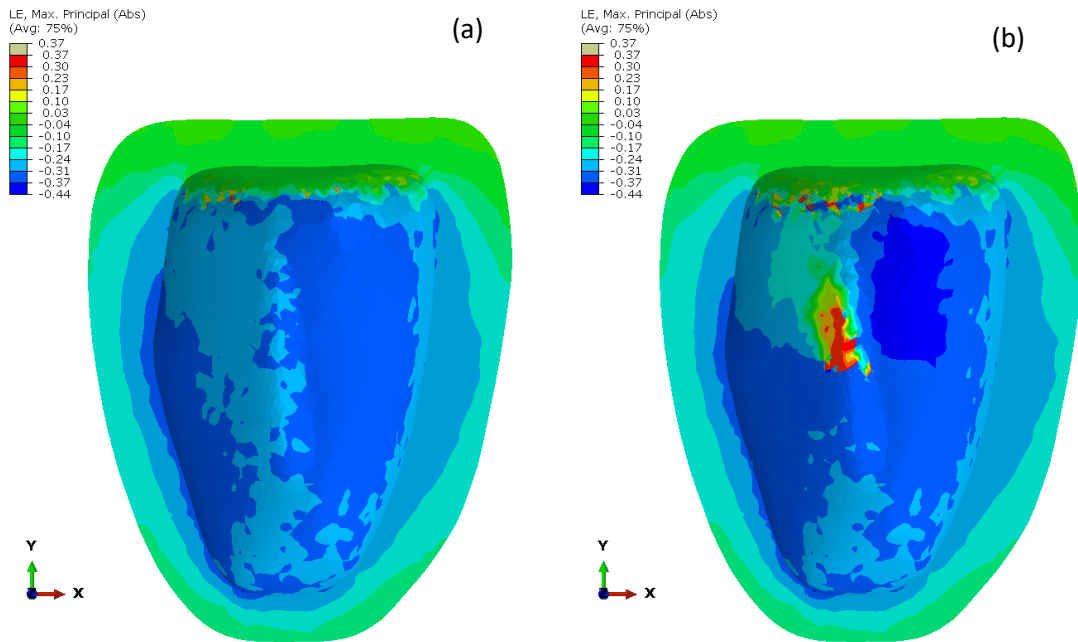


Figura 25: Deformaciones principales máximas para los modelos sano (a) e infartado (b) en la superficie endocárdica.

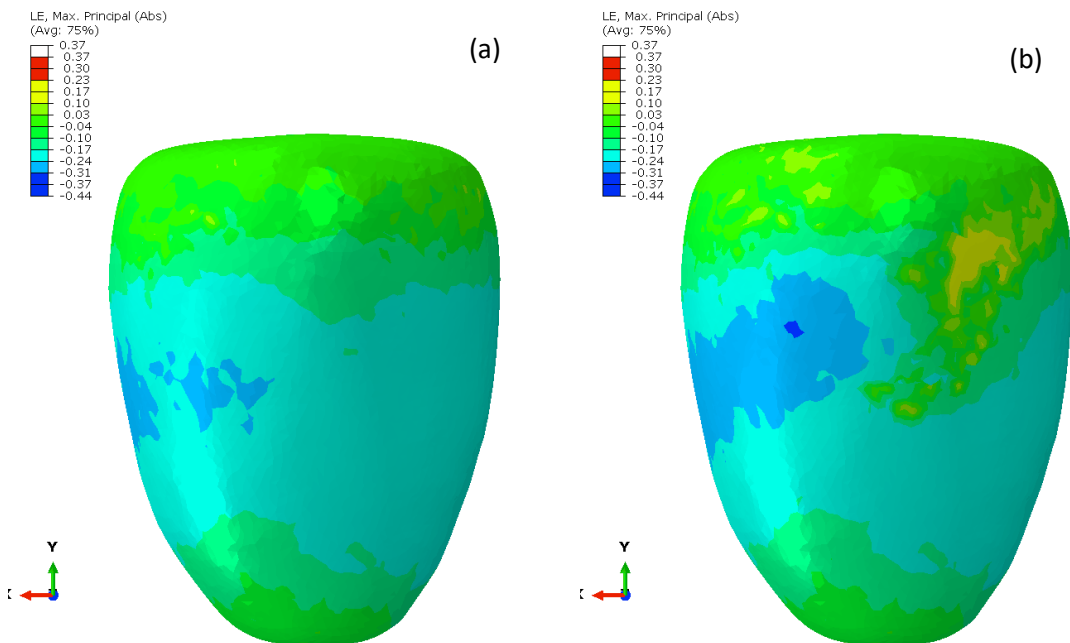


Figura 26: Deformaciones principales máximas para los modelos sano (a), infartado (b) en la superficie epicárdica.

Continuando con la fase de contracción, se produce un aumento de significativo en ambos modelos, debida al aumento de la presión y a la activación del tejido sano (Figura 27). Entre ambos modelos se pueden apreciar diferencia notables en el rango de tensiones. Esto se puede deber principalmente al aumento de la rigidez del tejido infartado, provocando una concentración de tensiones en la frontera entre el tejido sano y necrótico. Esta concentración de tensiones se produce en ambos caras del ventrículo (Figura 27 y Figura 28).

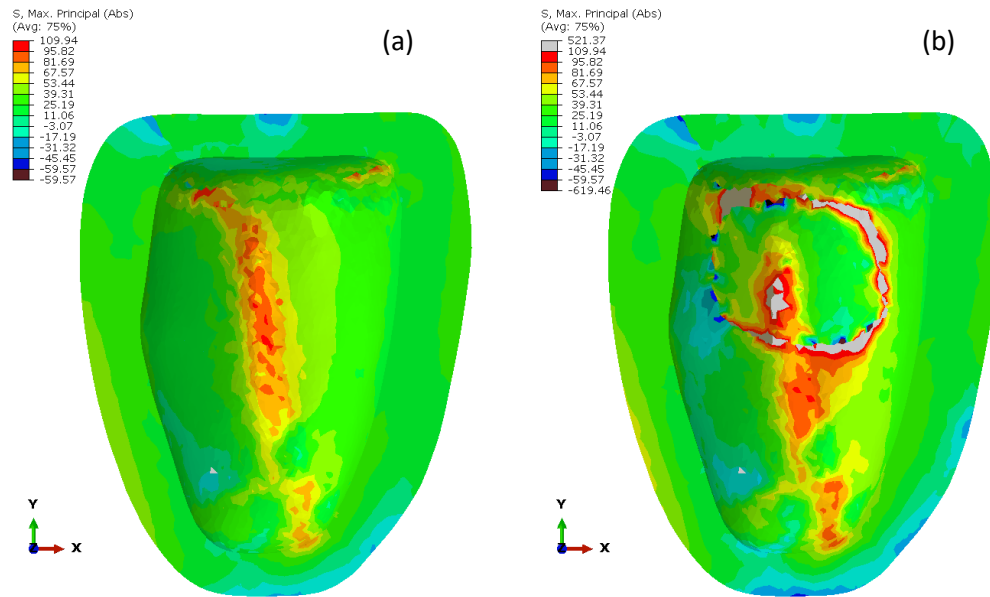


Figura 27: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a) e infartado (b) en la superficie endocárdica para la fase de contracción.

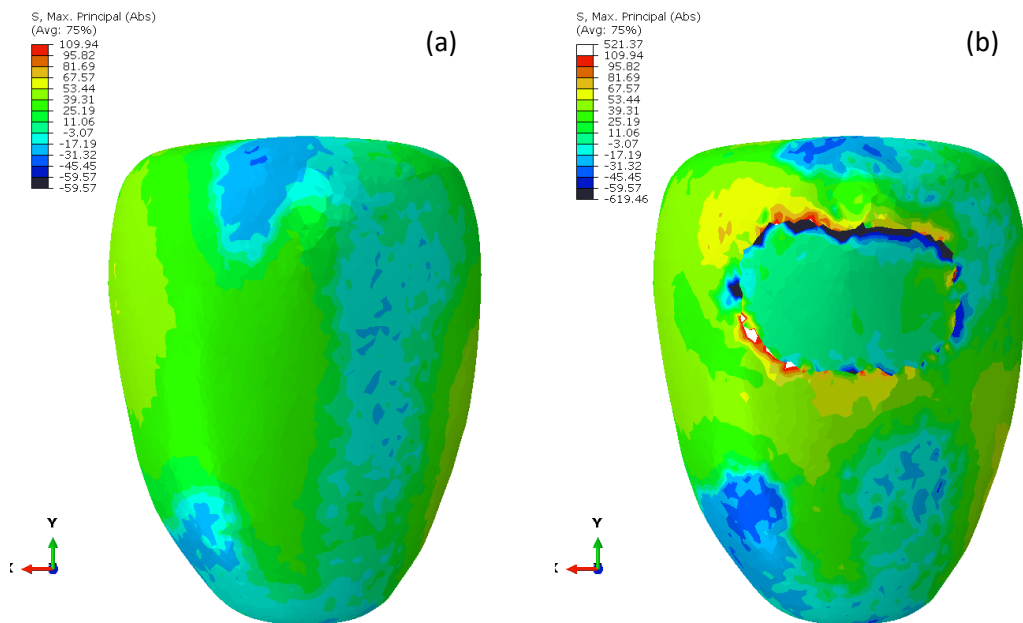


Figura 28: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a) e infartado (b) en la superficie epicárdica para la fase de contracción.

Al igual que en las tensiones, se produce un aumento de las deformaciones en ambos modelos debido a los factores comentados anteriormente. También, se obtiene una concentración de las deformaciones en la frontera entre ambos tipos de tejidos, debida al cambio de la rigidez (Figura 29). Este fenómeno también se puede observar en la superficie exterior, apareciendo una deformaciones mayores en la zona intermedia del infarto (Figura 30).

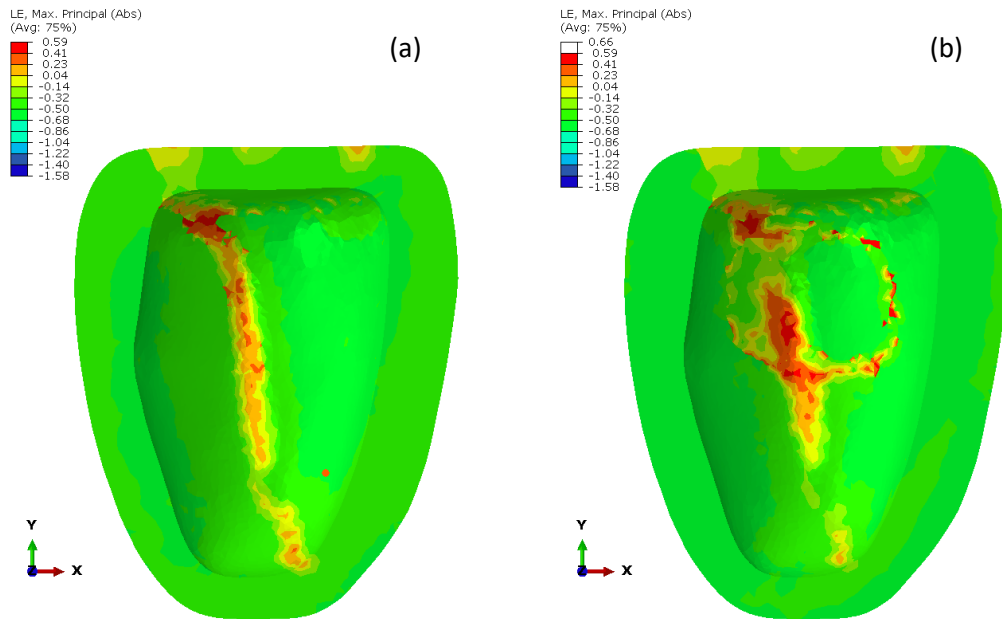


Figura 29: Deformaciones máximas principales absolutas para los modelos sano (a) e infartado (b) en la superficie endocárdica para la fase de contracción.

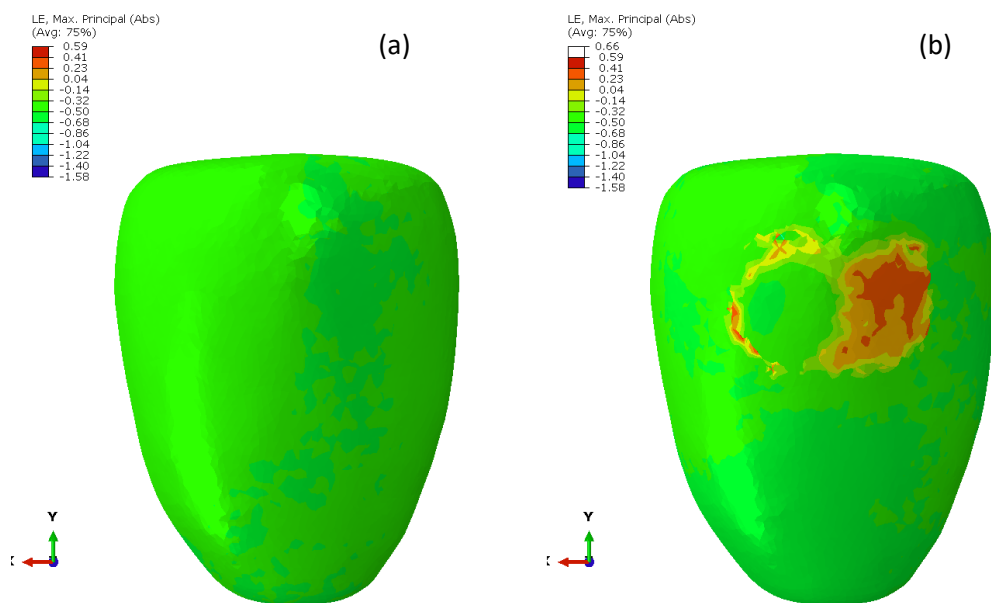
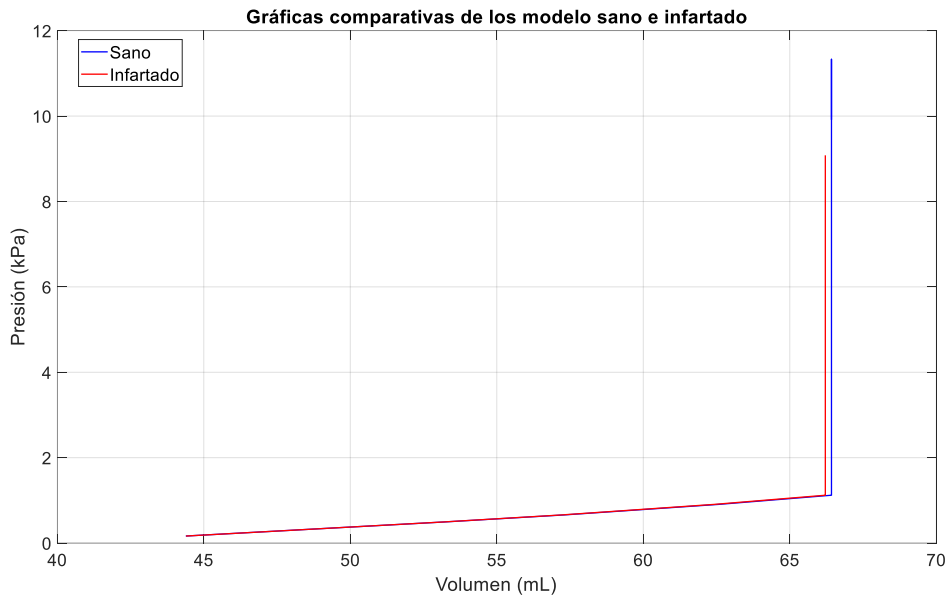


Figura 30: Deformaciones máximas principales absolutas para los modelos sano (a), infartado (b) en la superficie epicárdica para la fase de contracción.

Finalmente, se obtienen el diagrama P-V para ambos modelos (Gráfica 1), observando como el corazón sano obtiene mejores prestaciones a la hora de bombear sangre, alcanzando una volumen ligeramente superior al final del llenado y siendo capaz de elevar la presión interna final de la contracción que el corazón dañado. Pese a no estar bien implementada la fase de contracción debió a la excesiva distorsión de los elementos de la malla, estos resultados se asemejan a la realidad, dado que un infarto reduce la capacidad de bombeo del corazón, efecto reflejado en la gráfica comentada.



Gráfica 1: Comparación de la fase de llenado entre los dos modelos: Sano (azul), Infartado (rojo).

### 3.1.2 Estudio sobre la influencia del tipo de infarto

Como se ha comentado en la parte de estudios, para este análisis se consideran tres modelos, infarto parcial, en el que se consideran las propiedades del BioVAD sin contracción y los infartos local y total, donde se modifican las propiedades. En la Figura 31 y Figura 32 se muestran los resultados para las tensiones máximas principales en kPa para la fase de llenado. Como se puede ver, en la superficie endocárdica para el infarto parcial (superior derecha) se obtiene una distribución homogénea, similar al caso sano. Esta similitud se debe a que solo se elimina la contracción, característica que no se tiene en cuenta en este caso. Por otro lado, los infartos local y total, produce un acumulación de tensiones en la zona del infarto, siendo esta mayor en el infarto total por su rigidez mayor. Además, en la superficie epicárdica, se produce una acumulación en la zona de unión de los bordes del BioVAD ya que esta zona es concentradora de tensiones debido a la presencia de elementos con una rigidez mayor, como pueden ser los del infarto y los del BioVAD.

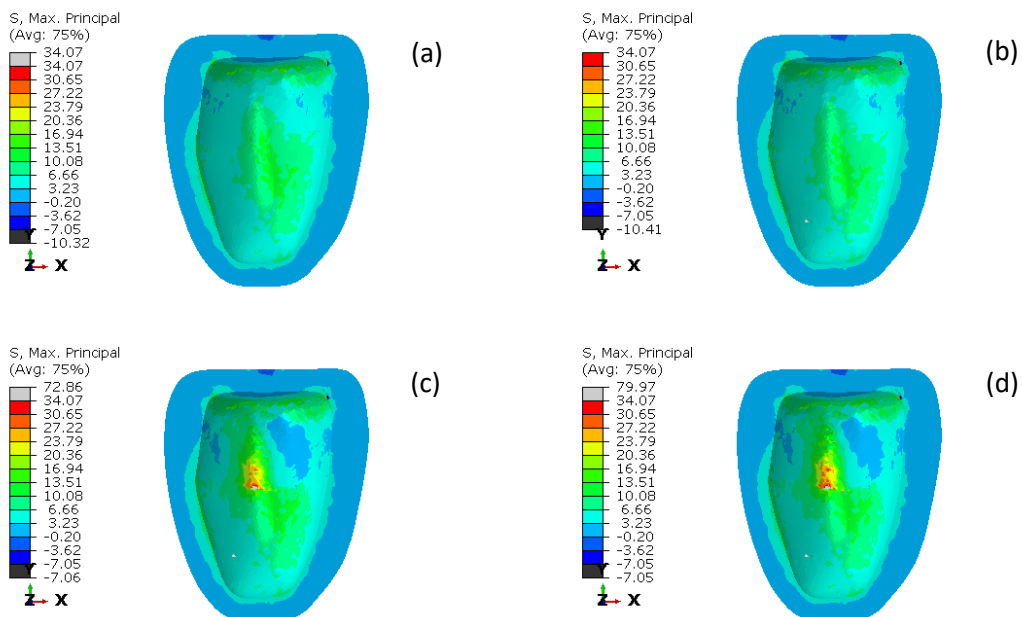


Figura 31: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie endocárdica en el final de la fase de llenado.

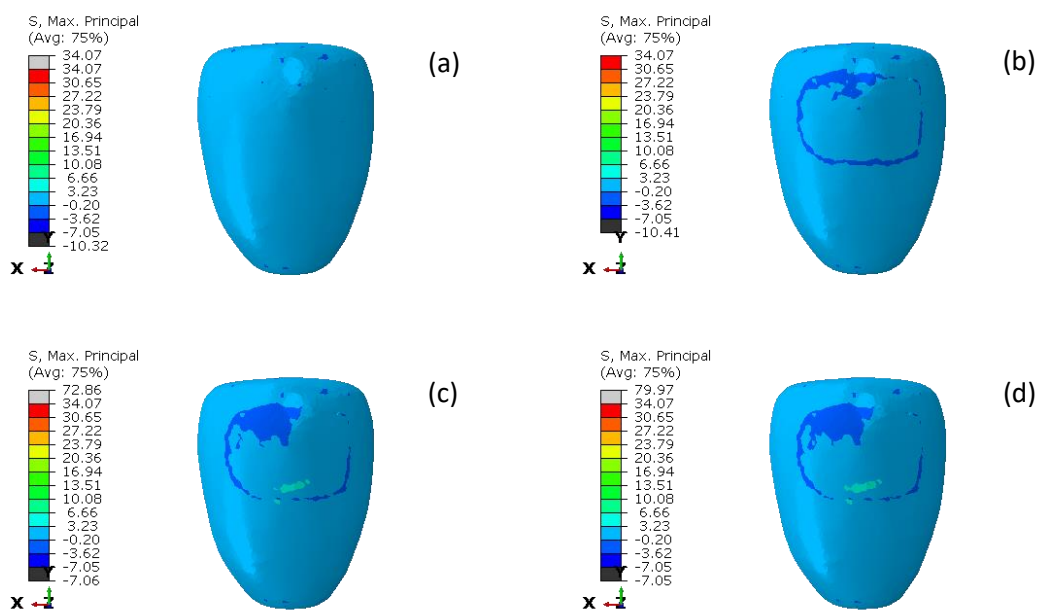


Figura 32: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie epicárdica en el final de la fase de llenado.

En cuanto a las deformaciones de la Figura 33, se produce un comportamiento similar al de las tensiones, obteniendo comportamientos similares entre los modelos sano e infarto parcial y una concentración en el infarto para los modelos local y parcial en la superficie endocárdica. Por otro lado, en cuanto a la epicárdica, se obtiene la misma distribución para el infarto total que en la Figura 26, ya que es el mismo modelo, obteniendo unos resultados intermedios entre esta distribución y la de la configuración sana de la Figura 26. No se muestra esta figura ya que no se muestran grandes diferencias entre los modelos.

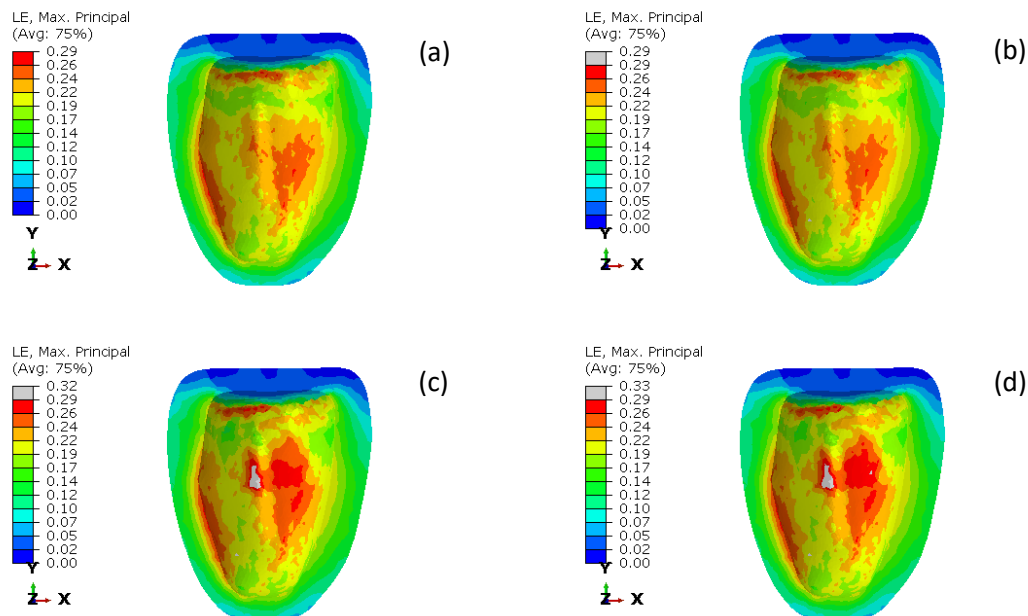


Figura 33: Deformaciones principales máximas para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie endocárdica en el final de la fase de llenado.

Continuando con la fase de contracción, se produce un aumento de las tensiones debido al aumento de la presión en el interior del ventrículo (Figura 34 y Figura 35). Además, en ambas superficies, endocárdica y epicárdica, se vuelve a obtener una concentración de tensiones en los bordes del infarto y del BioVAD, debida al cambio la rigidez de las propiedades, estas zonas son concentradoras de tensiones.

De la misma forma que en las tensiones, también se produce un aumento de las deformaciones debida al aumento de la presión (Figura 36 y Figura 37). En el interior del ventrículo apenas se producen cambios en las deformaciones. Por el contrario, en el exterior se produce una ligera reducción en el contorno del implante.

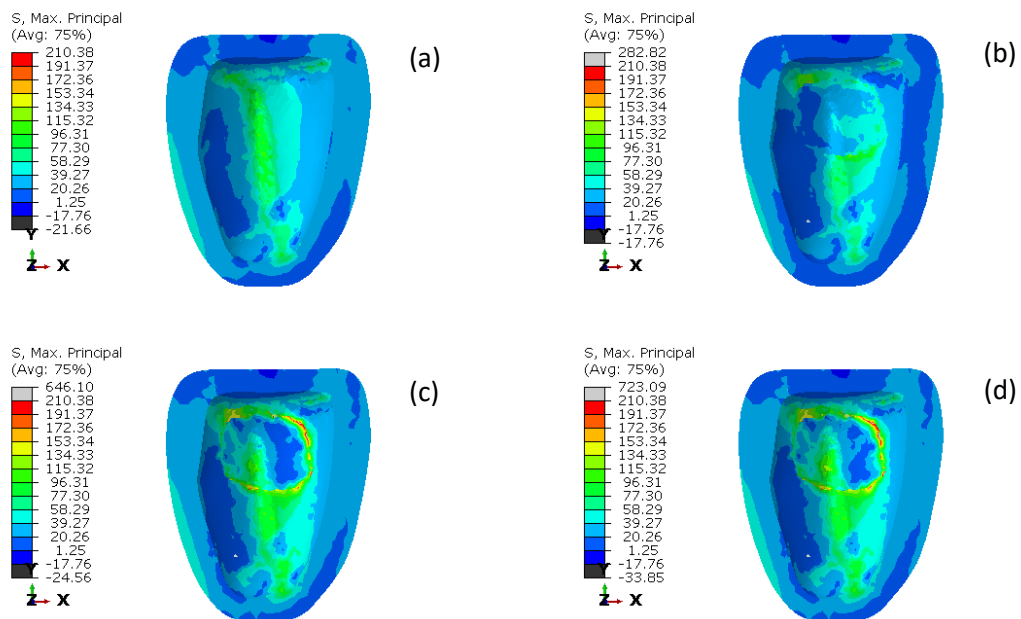


Figura 34: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie endocárdica en la fase de contracción.

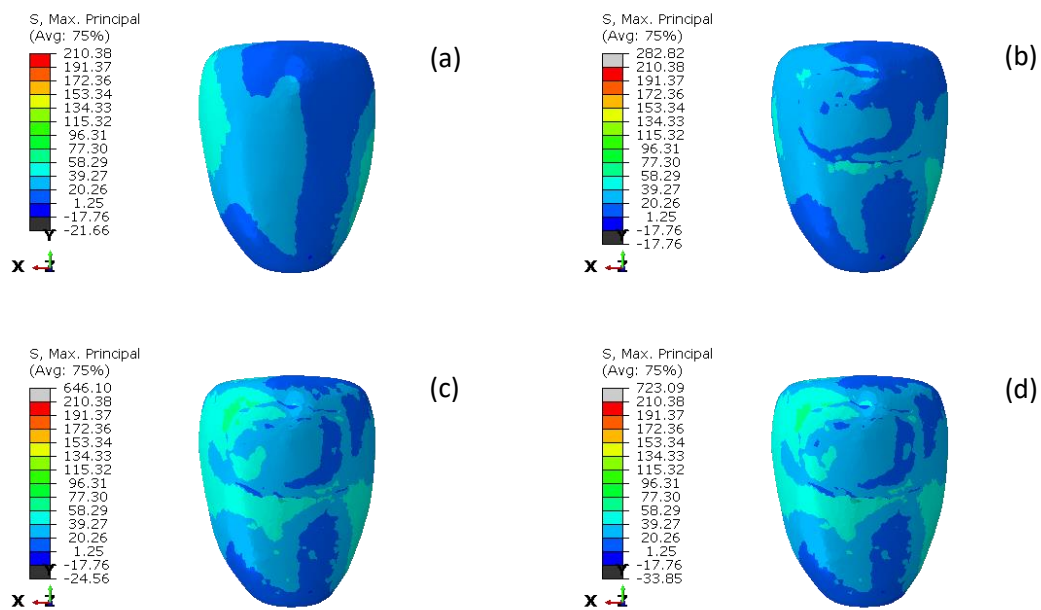


Figura 35: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie epicárdica en la fase de contracción.

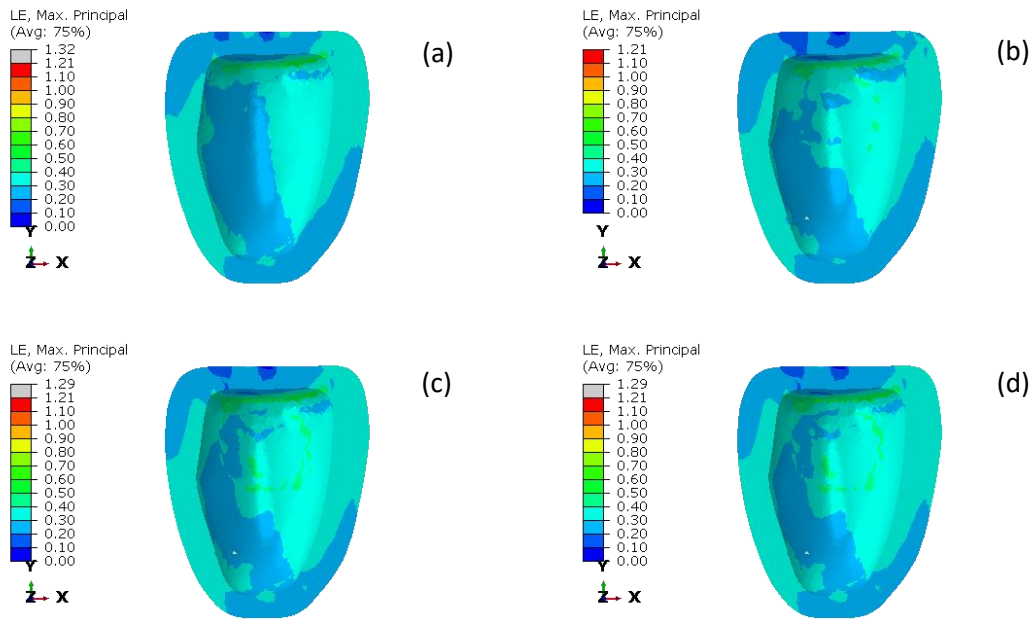


Figura 36: Deformaciones máximas principales para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie endocárdica en la fase de contracción.

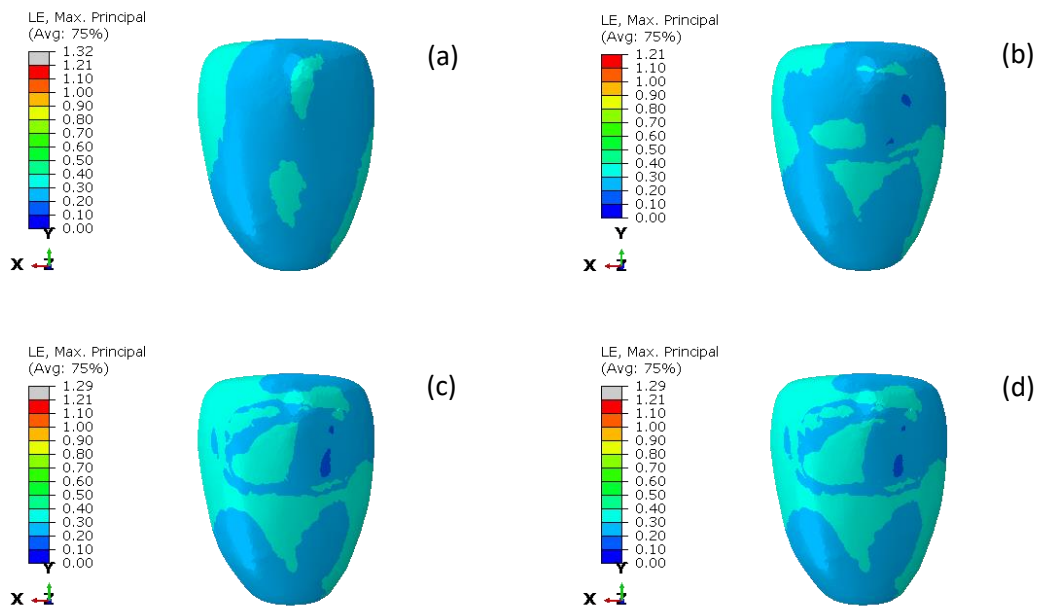
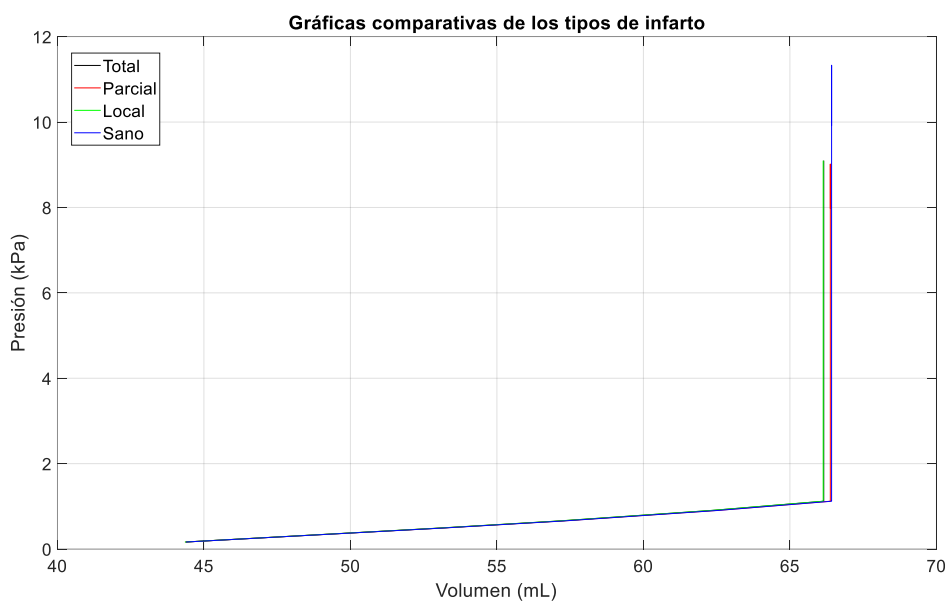


Figura 37: Deformaciones máximas principales para los modelos sano (a) infarto parcial (b) infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie epicárdica en la fase de contracción.

Por último, analizado el P-V (Gráfica 2), se puede ver como al final del llenado se produce una reducción del volumen y de la presión para los infartos más graves, producido por un disminución del rendimiento del ventrículo. En el caso de infarto parcial, también se produce una disminución del rendimiento, pero en este caso es mínimo. Por otro lado, en la fase de contracción se pueden observar mejor el efecto del infarto, ya que al final de esta fase, la presión alcanzada es notablemente inferior en todos los infartos. A pesar de esta fase no este correctamente implementada, los resultados obtenidos son predecibles debido a la reducción de capacidad de bombeo del corazón debido al tejido necrótico. Debido a estos dos factores, estos resultados se pueden interpretar como una aproximación de como serían los resultados reales.



Gráfica 2: Comparación de las fases de llenado y contracción para los modelos sano (azul), infarto parcial (rojo), infarto local (verde) y total (negro).

### 3.1.3 Estudio del tiempo de integración del BioVAD

Como se ha mencionado en el apartado 2.3.2, en el proyecto Brav3 se iban a considerar tres geometrías para la malla. Sin embargo, las geometrías rectangular y cuadrada han sido descartadas del proyecto debido a sus resultados experimentales poco favorables debida a su alta rigidez y a una inferior capacidad de generar contracción tras la integración (menor  $T_0$ ), en comparación con la geometría romboidal.

Pese a su descarte, en este estudio se va a incluir la geometría cuadrada con el objetivo de comparar los resultados con la configuración romboidal. A la vista de las tensiones principales obtenidas, se distinguen dos comportamientos diferentes. En primer lugar, en los modelos recién integrados, se puede observar cómo se obtiene un menor concentración de tensiones en la zona infartada (Figura 38). Esto se debe a la alta rigidez del BioVAD en comparación del ventrículo en esta fase de integración, provocando una concentración de tensiones en el BioVAD

en ambas fases del ciclo. Además, en la fase de contracción (Figura 40) se puede observar cómo se obtiene una distribución de tensiones en el implante poco homogénea. Esto se debe al intento del ventrículo al realizar la rotación durante la contracción. En realidad, dado que este movimiento se realiza de la misma forma en todo el ventrículo, esta distribución sería más homogénea. Sin embargo, no se produce la rotación completa debido a problemas en la malla del ventrículo y como consecuencia se obtiene esta distribución de tensiones.

Por otro lado, para los modelos ya integrados, al tener la misma rigidez en el BioVAD y en el tejido sano, se reduce la concentración de tensiones en el implante, obteniendo una distribución más homogénea y con un rango similar a la del tejido en la cara externa (Figura 39) y, como consecuencia, se obtiene una distribución en la cara interna similar a la obtenida con la configuración infartada (Figura 38).

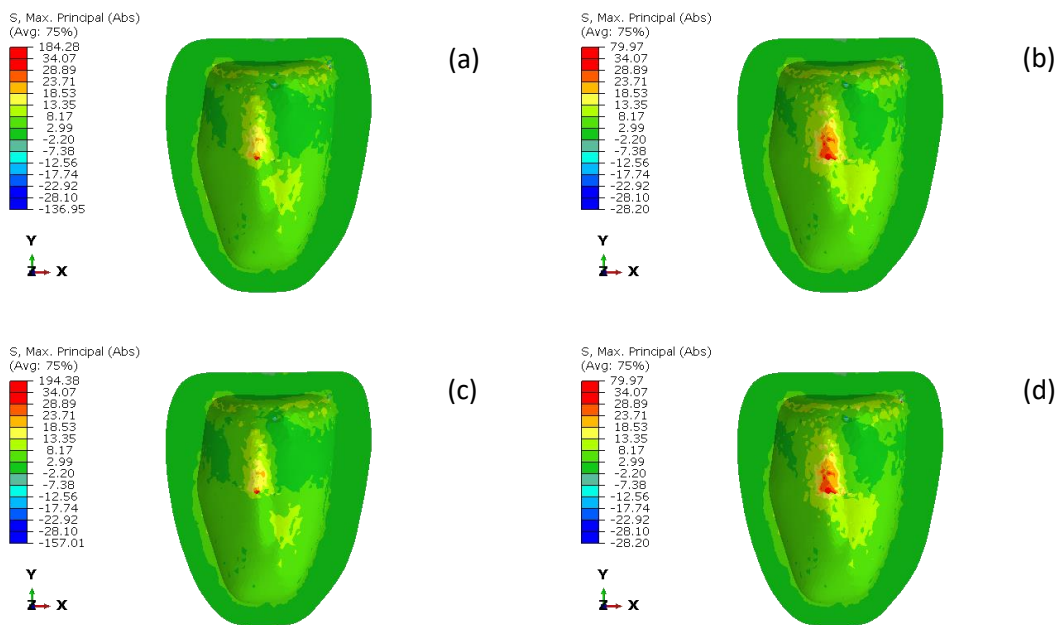


Figura 38: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie endocárdica en la fase de llenado.

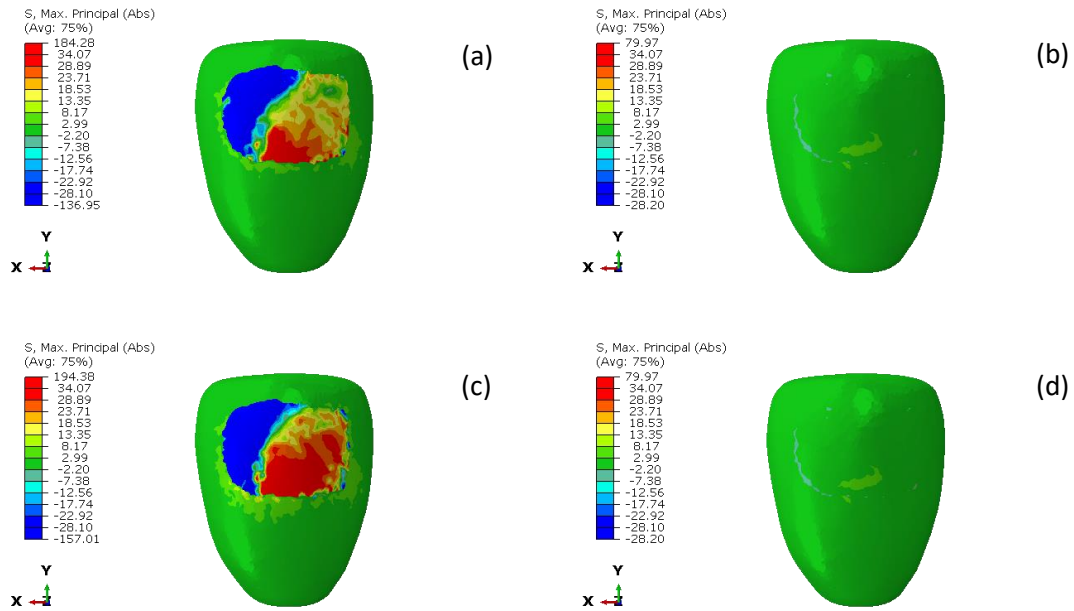


Figura 39: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie epicárdica en la fase de llenado.

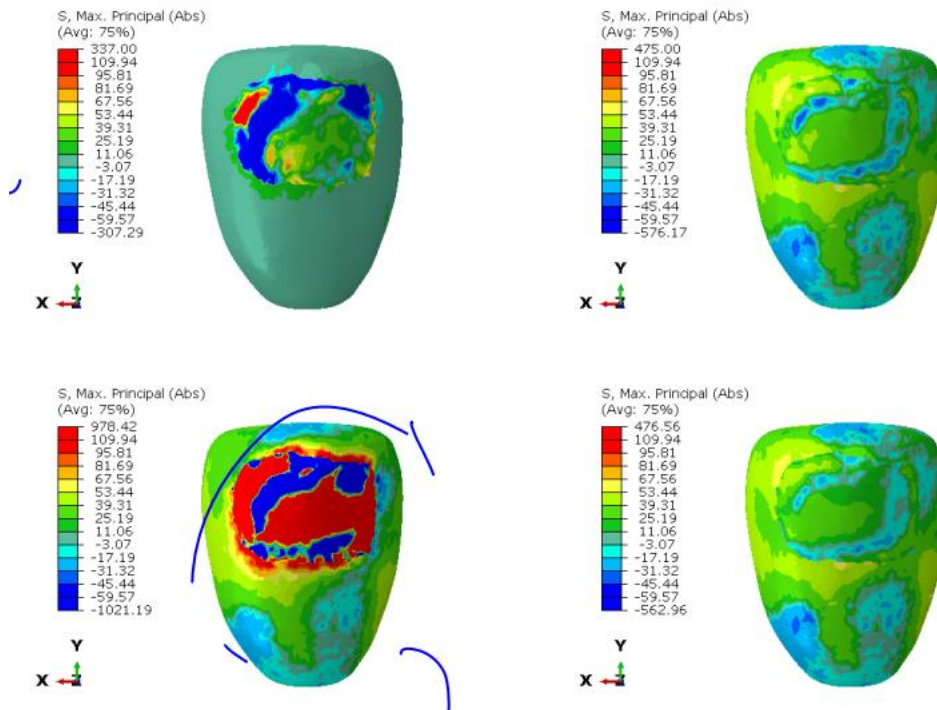


Figura 40: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie epicárdica en la fase de contracción.

Los efectos vistos en la tensiones, también se pueden observar en la deformaciones. Por un lado, en los modelos recién implantados, se puede observar como las deformaciones en el zona del infarto (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** para el llenado) y del BioVAD (Figura 41 para el llenado y Figura 42 para la contracción) se ven reducidas debido a la alta rigidez del implante en esta fase de integración, limitando el movimiento del corazón y por lo tanto su rendimiento.

En los casos integrados, se obtienen mayores deformaciones en la zona del infarto debido a que la rigidez del BioVAD es menor (Figura 41**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), por lo que el movimiento del corazón no quedaría tan limitado. Además, en la zona del BioVAD, la distribución de deformaciones es más homogénea, estando más integrada con la distribución del ventrículo (Figura 42Figura 41 para el llenado y Figura 43 para la contracción).

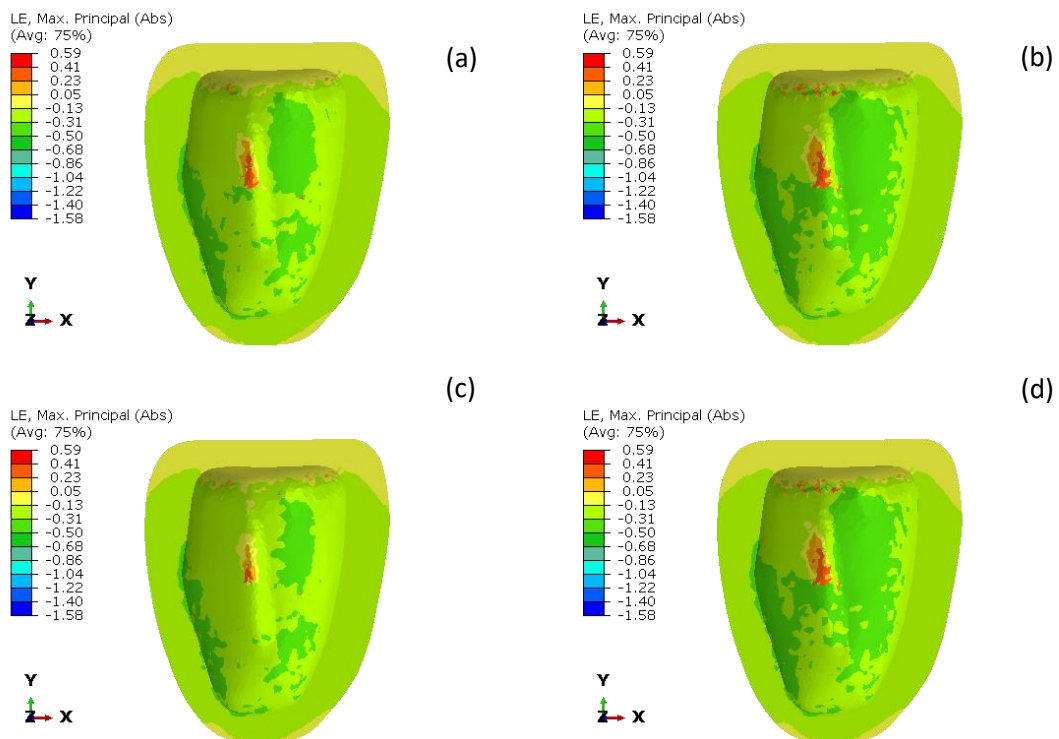


Figura 41: Deformaciones máximas principales para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie endocárdica en la fase de llenado.

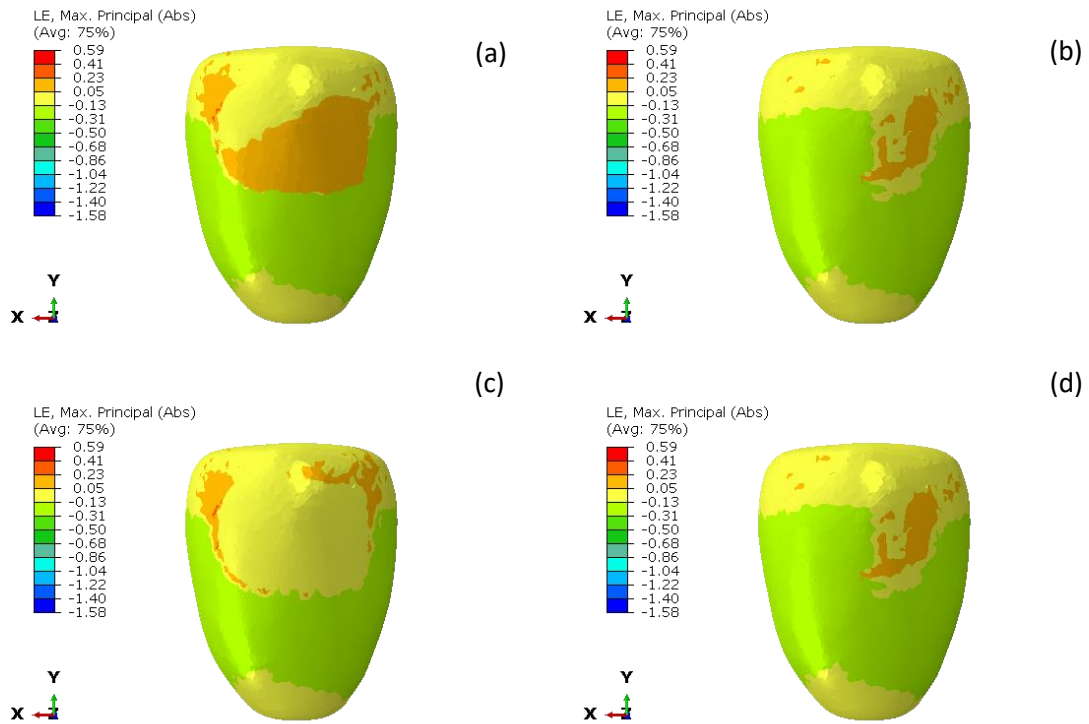


Figura 42: Deformaciones máximas principales para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie epicárdica en la fase de llenado.

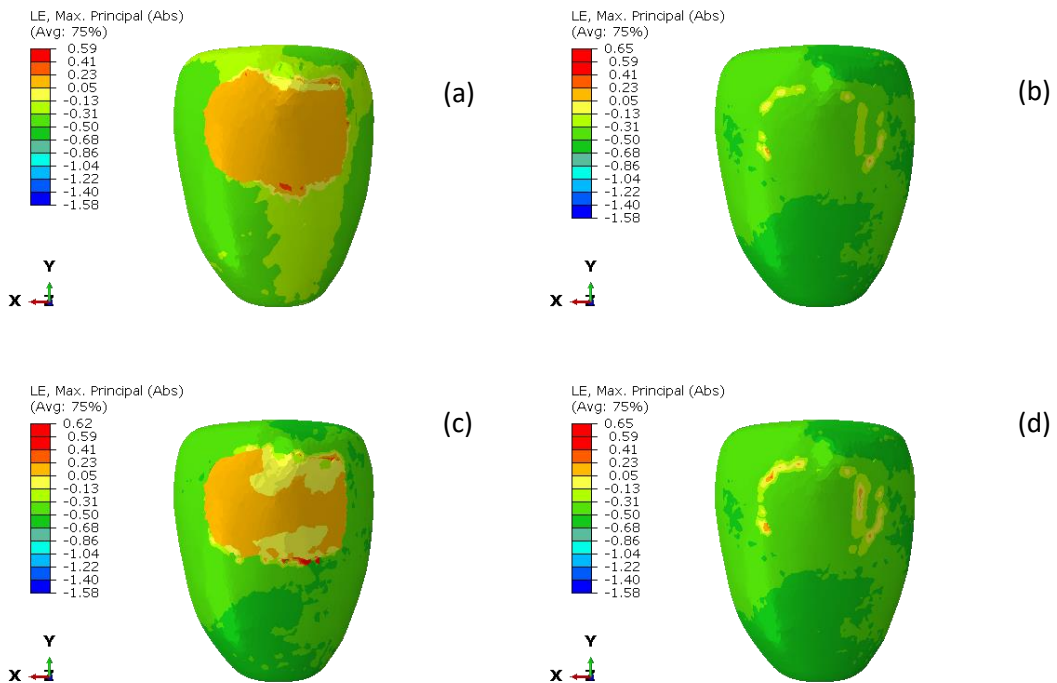
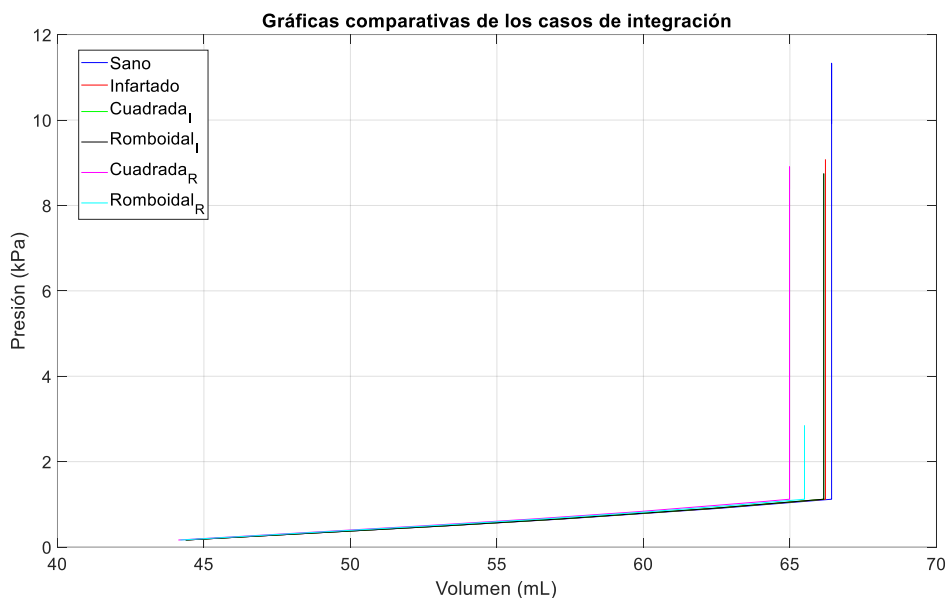


Figura 43: Deformaciones máximas principales para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie epicárdica en la fase de contracción.

Comparando los diagramas P-V (Gráfica 3), se puede observar una reducción de la capacidad de llenado del ventrículo en los modelos con el BioVAD recién integrado. Esta disminución se debe a la rigidez del implante, limitando el movimiento de expansión del ventrículo y como consecuencia se limitaría su rendimiento, siendo este efecto mayor en la configuración cuadrada debido a su mayor rigidez.

Por otro lado, los modelos integrados obtienen un comportamiento similar a la configuración infartada en la fase de llenado, ya que en este instante solo interviene el comportamiento pasivo, por lo que estos resultados son lógicos ya que el implante apenas tendría un papel determinante durante el llenado.

Sin embargo, para determinar la influencia del BioVAD en la fase de contracción, sería necesario implementar correctamente esta etapa con el objetivo de determinar que presiones se alcanzan en cada modelo al final de la contracción.



Gráfica 3: Comparación de la fase de llenado entre los seis modelos: sano (azul), infartado (rojo), cuadrada integrado (verde), romboidal integrado (negro), cuadrada recién implantada (rosa) y romboidal recién integrado (azul claro).

### 3.1.4 Estudio sobre la orientación del BioVAD

Para este estudio, se consideran cuatro casos,  $\pm 10^\circ$  y  $\pm 20^\circ$ , utilizando el modelo recién integrado para la geometría romboidal. Dado que este modelo tiene problemas en la convergencia de la fase de contracción por una distorsión elevada de los elementos, el análisis se va a centrar en la fase de llenado.

En cuanto a las tensiones principales, en la superficie endocárdica se obtiene una distribución similar al caso estudiado con la geometría romboidal recién integrado, resultados mostrados en la Figura 38. Por otro lado, en la superficie epicárdica del ventrículo se obtienen distribuciones

y rangos muy similares en todos los modelos, por lo que el análisis se va centrar en el BioVAD a nivel local (Figura 44).

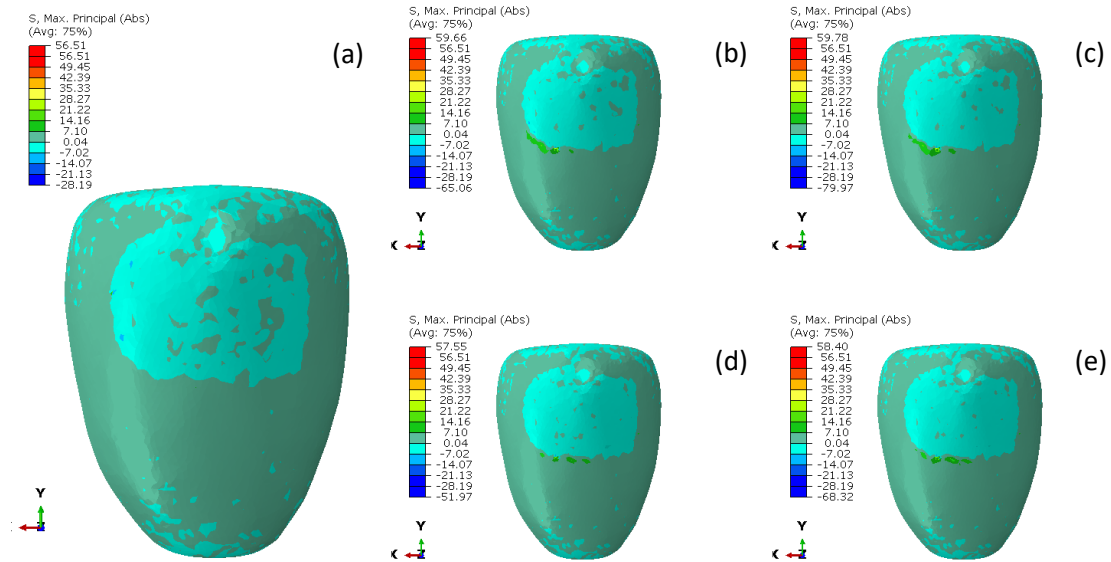


Figura 44: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidales a 0° (a), +10° (b), +20° (c), -10° (d) y -20° (e) en la superficie pericárdica del ventrículo para la fase de llenado. Se ocultan los elementos del BioVAD para ver el efecto en los tejidos.

Como se pueden ver en la Figura 45 y Figura 46, al aumentar la desviación del BioVAD a la hora de su implantación, se produce un aumento considerable del nivel de tensiones, tanto máximas como mínimas. Este es un factor a tener en cuenta ya que debido al gran aumento de tensiones se podrían producir fallos en el implante. Además, para los casos con una desviación positiva (+10° y +20°), se obtiene una concentración mayor en el extremo izquierdo (en dirección +X) del implante. Este comportamiento debería tenerse en cuenta para analizar la unión entre el dispositivo y el ventrículo, ya que en realidad, el dispositivo solo se uniría por los bordes en un inicio.

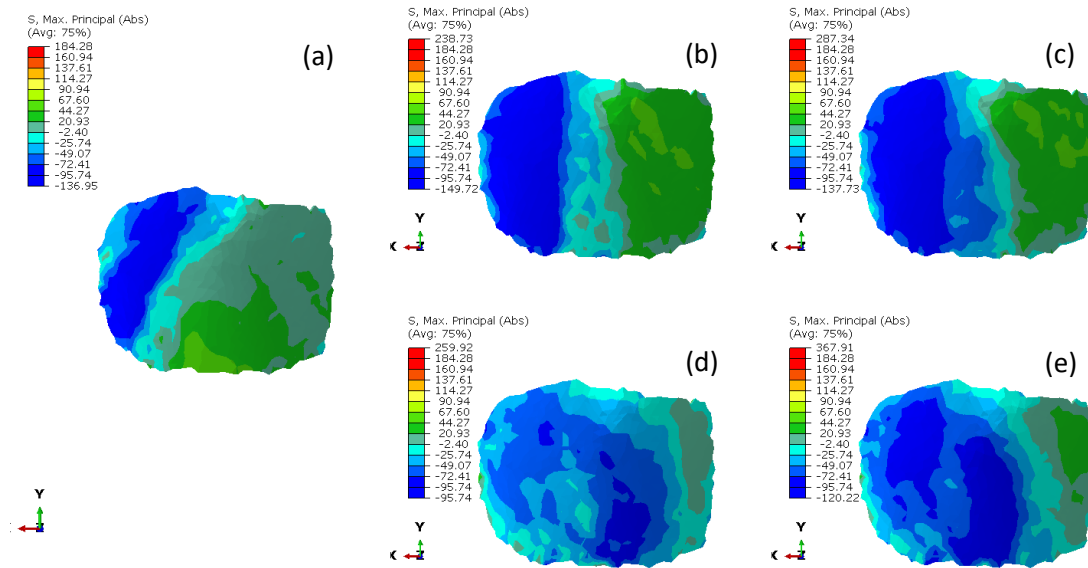


Figura 45: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidales a  $0^\circ$  (a),  $+10^\circ$  (b),  $+20^\circ$  (c),  $-10^\circ$  (d) y  $-20^\circ$  (e) en la superficie exterior del BioVAD.

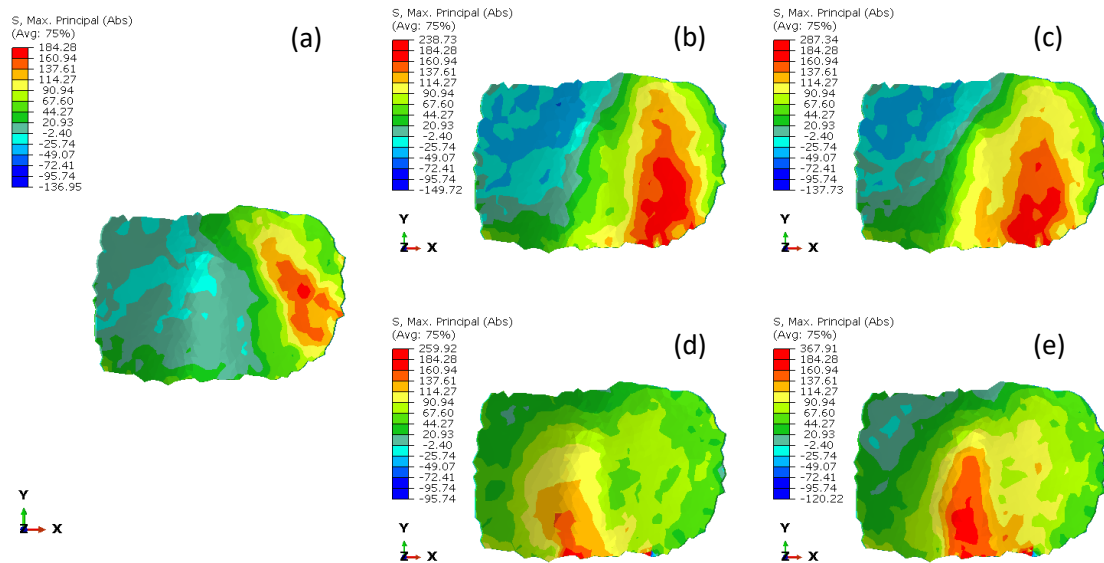
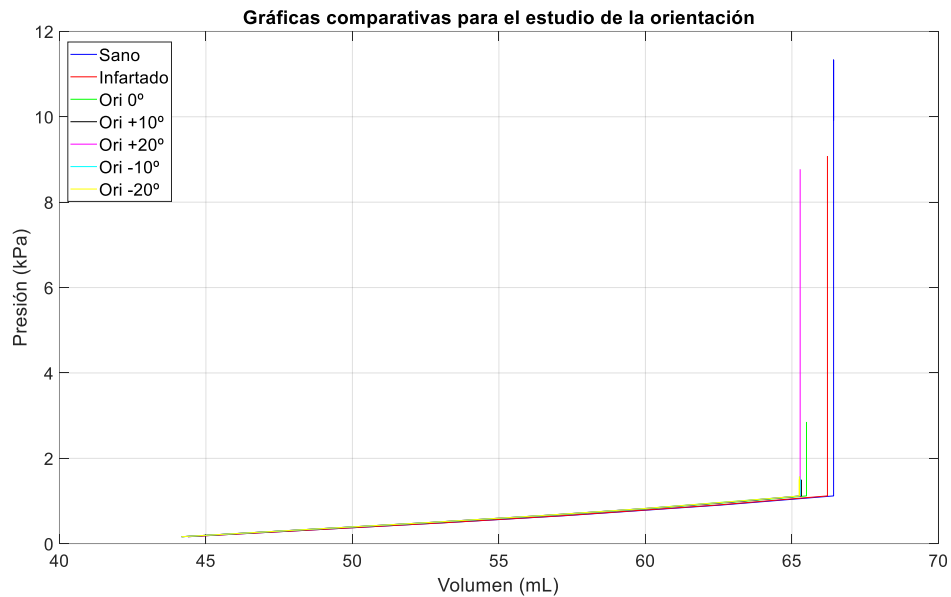


Figura 46: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidales a  $0^\circ$  (a),  $+10^\circ$  (b),  $+20^\circ$  (c),  $-10^\circ$  (d) y  $-20^\circ$  (e) en la superficie interior del BioVAD (en contacto con el tejido infartado).

Finalmente, se comparan los diagramas P-V en la Gráfica 4. Como se puede observar, al producirse desviaciones en la orientación del BioVAD, se produce una ligera disminución de la etapa de llenado, como un disminución en la presión y volumen al final de la etapa, en comparación con la orientación a  $0^\circ$ . Además, cuanto mayor es la desviación, mayor es la

reducción de la capacidad de llenado, ya que los casos de  $\pm 20^\circ$  obtienen una ligera disminución superior a los casos de  $\pm 10^\circ$ .

Por otro lado, no se compara la fase de contracción ya que, como se ha comentado anteriormente, el modelo romboidal con el material ortótropo tiene problemas de convergencia debido a una distorsión elevada de los elementos. Sería necesario implementar correctamente esta fase para determinar el efecto de la orientación en el comportamiento activo.



Gráfica 4: Comparación de las fases de llenado y contracción para los modelos sano (azul), infartado (rojo), romboidales a  $0^\circ$  (verde),  $+10^\circ$  (negro),  $+20^\circ$  (rosa),  $-10^\circ$  (azul claro) y  $-20^\circ$  (amarillo).

## 4 CONCLUSIÓN

Este proyecto se centra en el desarrollo de un entorno computacional mediante elementos finitos de un modelo ventricular para analizar el efecto de un dispositivo de asistencia ventricular (VAD) basado en una malla celularizada (BioVAD) sobre un corazón infartado. Para ello, se han considerado diferentes configuraciones para el ventrículo, concretamente uno sano, infartado y con el BioVAD. Además, se han considerado diferentes casos de infarto, tipos de implante y orientaciones para determinar la influencia del dispositivo.

En primer lugar, se han analizado las configuraciones sana, establecida como objetivo, e infartada, como punto de partida. En este análisis se ha determinado la influencia del infarto, con un aumento de las tensiones y deformaciones en la región necrótica, como consecuencia del aumento de rigidez de este tejido. Además, en el diagrama P-V se ha podido comprobar la disminución de las prestaciones del corazón tras un infarto, obteniendo presiones y volúmenes menores en la configuración enferma, en comparación con la sana, es decir, se ha comprobado que la capacidad de bombeo del corazón se ve reducida tras el infarto. Además, en la fase de contracción se han detectado dos problemas relacionado con la malla del modelo. El primero de ellos es la deformada del ventrículo, obteniendo una deformada que no se relaciona con el comportamiento real del corazón, debido a que se considera una contracción síncrona (todos los puntos del ventrículo a la vez). El segundo son errores de convergencia del modelo debida a una distorsión elevada de los elementos durante esta fase. Como consecuencia, los resultados obtenidos de esta fase son solo orientativos y se muestran para comprobar que la fase se inicia correctamente.

A continuación, se ha realizado un estudio sobre la integración del implante, con configuraciones recién implantadas e integradas. Como se ha visto, la alta rigidez del implante en las primeras etapas de integración, provoca una acumulación de tensiones en la zona del dispositivo y una limitación en el movimiento del corazón, reduciendo ligeramente la capacidad de bombeo. Por otro lado, las configuraciones integradas, obtienen comportamientos más homogéneos y un rango similar al ventrículo sano. Sin embargo, para determinar de forma precisa la influencia del BioVAD sería necesario corregir los errores del modelo.

De la misma forma, se han considerado tres tipos de infarto, obteniendo como resultados que los infartos más graves (total y local) obtienen mayores rigideces en el tejido necrótico y por lo tanto mayor limitación de bombeo, en comparación un infarto de menor gravedad (parcial).

Se ha realizado un último estudio sobre la orientación del BioVAD en las primeras etapas de integración, considerando cuatro casos de desviación en la colocación. En este estudio se ha determinado que las desviaciones del dispositivo tiene un efecto más local en el implante que en el ventrículo. Además, ligeras desviaciones tienen efectos negativos en el diagrama P-V, por lo que la error en la colocación debería ser un factor a tener en cuenta.

Finalmente, en este trabajo se ha determinado que las rigideces del tejido infarto y del BioVAD son influyentes en el rendimiento del corazón, un mayor rigidez limita la capacidad de bombeo. Además, la implantación del dispositivo es un factor a tener en cuenta para evitar reducir la capacidad del corazón en las primeras etapas.

## 5 LINEAS DE TRABAJO FUTURAS

Como se ha visto a lo largo de este trabajo, el modelo presenta varias limitaciones y problemas. En primer lugar, es necesario resolver el problema de la contracción isovolumétrica. Este problema se produce por la malla utilizada para el modelo del ventrículo, provocando una distorsión elevada de los elementos durante el segundo step si se utilizaban elementos demasiado grandes y problemas en la forma de contracción utilizando elementos demasiado pequeños, provocando que la malla no tenga unas deformaciones como se esperarían. En este trabajo se han considerado cuatro modelos con tamaños diferentes pero no se ha obtenido una contracción completa y realista. Debido a esto, sería necesario continuar con un estudio sobre el efecto del tamaño de la malla.

Por otro lado, aunque se obtuviera una contracción óptima, el ciclo cardíaco no estaría completo ya que faltarían de implementar las fases de eyección, siguiendo una metodología similar a la vista en el apartado 2.2.2.3 y la fase de relajación isovolumétrica, que cierra el ciclo cardíaco. Esta última fase sería más fácil de añadir teniendo los puntos inicial (fin de la eyección) y el final (inicio del llenado). Además, como debido a las características de esta fase, vistas en el apartado 0, solo sería necesario tener en cuenta el comportamiento pasivo.

Otra mejora, sería la posibilidad de añadir nuevos casos en el estudio de la integración de la malla. Para ello, sería necesario realizar ensayos en distintas etapas de degradación y desarrollo celular en el BioVAD con el objetivo de obtener sus propiedades e implementarlas en el modelo.

Finalmente, otra modificación sería considerar distintos tamaños de infarto dependiendo del tipo de infarto ya que en los tres casos estudiados se ha considerado el mismo tamaño. Esto no es realista ya que el área del infarto está relacionada con el daño provocado por lo que el infarto parcial y local deberían de tener un área menor, reduciendo así sus efectos en el diagrama P-V. Además, se debería de incluir la reducción de espesor de la pared provocada por la remodelación del tejido.

## 6 BIBLIOGRAFÍA

- [1] “Computational biomechanics and bioengineering 3d printing to develop a personalised regenerative biological ventricular assist device to provide lasting functional support to damaged hearts brav $\exists$  brav $\exists$  at a glance-addressing sc1-bhc-07-2019.”
- [2] A. Timmis *et al.*, “European Society of Cardiology: Cardiovascular disease statistics 2017,” *Eur Heart J*, vol. 39, no. 7, pp. 508–577, Feb. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx628.
- [3] V. Dor, “Ventricular remodeling after myocardial infarction. Use of cardiac magnetic resonance to highlight its pathophysiology and effectiveness in ventricular reconstruction,” *Cirugía Cardiovascular*, vol. 22, no. 2, pp. 82–91, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.circv.2014.06.002.
- [4] “Organization, W.H., Hearts: technical package for cardiovascular disease.”
- [5] D. María, J. Blanchet, and M. J. Blanchet, “Dispositivos de asistencia ventricular en insuficiencia cardíaca avanzada,” *Insuf Card*, vol. 14, no. 2, pp. 70–82, 2019, [Online]. Available: <http://www.insuficienciacardiaca.org>
- [6] E. C. Cuch, “Contraindicaciones y complicaciones de la asistencia circulatoria mecánica,” *Cirugía Cardiovascular*, vol. 16, no. 2, pp. 179–186, Apr. 2009, doi: 10.1016/s1134-0096(09)70163-9.
- [7] F. Weinberger, I. Mannhardt, and T. Eschenhagen, “Engineering Cardiac Muscle Tissue: A Maturing Field of Research,” Apr. 28, 2017, *Lippincott Williams and Wilkins*. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310738.
- [8] “BioVAD para corazones infartados. Entrevista a Manuel Doblaré realizada por Radio 5 de RTVE”.
- [9] B. Taccardi, B. B. Punske, E. Macchi, R. S. MacLeod, and P. R. Ershler, “Epicardial and intramural excitation during ventricular pacing: Effect of myocardial structure,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 294, no. 4, Apr. 2008, doi: 10.1152/ajpheart.01400.2007.
- [10] D. E. Roberts, L. T. Hersh, and A. M. Scher, “Influence of Cardiac Fiber Orientation on Wavefront Voltage, Conduction Velocity, and Tissue Resistivity in the Dog,” 1979. [Online]. Available: <http://ahajournals.org>
- [11] 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.
- [12] P. Montero-Calle *et al.*, “Fabrication of human myocardium using multidimensional modelling of engineered tissues,” *Biofabrication*, vol. 14, no. 04, Oct. 2022.

- [13] N. Laita *et al.*, “On modeling the in vivo ventricular passive mechanical behavior from in vitro experimental properties in porcine hearts,” *Comput Struct*, vol. 292, Feb. 2024, doi: 10.1016/j.compstruc.2023.107241.
- [14] F. Torrent-Guasp, G. D. Buckberg, C. Clemente, J. L. Cox, H. C. Coghlan, and M. Gharib, “The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. I. The normal macroscopic structure of the heart,” *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 13, no. 4, pp. 301–319, Oct. 2001, doi: 10.1053/stcs.2001.29953.
- [15] F. Torrent-Guasp, “Estructura y función del corazón,” 1998.
- [16] M. Asrar Ul Haq *et al.*, “Left ventricular torsional dynamics post exercise for LV diastolic function assessment,” *Cardiovasc Ultrasound*, vol. 12, no. 1, Feb. 2014, doi: 10.1186/1476-7120-12-8.
- [17] “Streeter DD. The Cardiovascular System I. En: American Physiological Society, editores. Handbook of Physiology. Baltimore: Williams & Wilkins Co., 1979; 4: 61-112”.
- [18] “Lunkenheimer PP, Lunkenheimer A, Torrent-Guasp F. Kardiodynamic: Wege zur strukturgerechten Analyse der Myokardfunktion. Beiträge zur Kardiologie, Band 33. Heppenheim: Heraus gegeben von K.-A. Zölch, 1985.”.
- [19] “Torrent-Guasp F, Zarco P. Lunkenheimer PP, Aragoncillo P, Fariña J, Streeter DD et al. Estructura y mecánica del corazón. Barcelona: Grass Ediciones, 1987.”.
- [20] 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)
- [21] J. D. , B. R. C. , P. G. et al Bayer, “ Novel Rule-Based Algorithm for Assigning Myocardial Fiber Orientation to Computational Heart Models,” *Ann Biomed Eng*, vol. 45, pp. 2243–2243, 2012.
- [22] D. Nordsletten *et al.*, “A Viscoelastic Model for Human Myocardium.”
- [23] J. M. Guccione, K. D. Costa, and A. D. McCulloch, “Finite element stress analysis of left ventricular mechanics in the beating dog heart,” *J Biomech*, vol. 28, no. 10, pp. 1167–1177, Oct. 1995, doi: 10.1016/0021-9290(94)00174-3.
- [24] S. Dokos, B. H. Smaill, A. A. Young, and I. J. LeGrice, “Shear properties of passive ventricular myocardium,” *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 283, no. 6 52-6, Dec. 2002, doi: 10.1152/ajpheart.00111.2002.
- [25] “Costa K. D., Holmes J. W. and Mcculloch A. D. 2001Modelling cardiac mechanical properties in three dimensionsPhil. Trans. R. Soc. A.3591233–1250”.
- [26] “Holzapfel Gerhard A. and Ogden Ray W. 2009Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterizationPhil. Trans. R. Soc. A.3673445–3475”.

- [27] Y. C. Fung, *Biomechanics*. New York, NY: Springer New York, 1981. doi: 10.1007/978-1-4757-1752-5.
- [28] 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.
- [29] "The heat of shortening and the dynamic constants of muscle." [Online]. Available: <https://royalsocietypublishing.org/>
- [30] G. A. Lichtwark and A. M. Wilson, "A modified Hill muscle model that predicts muscle power output and efficiency during sinusoidal length changes," *Journal of Experimental Biology*, vol. 208, no. 15, pp. 2831–2843, Aug. 2005, doi: 10.1242/jeb.01709.
- [31] L. L. Demer and F. C. P. Yint, "PASSIVE BIAXIAL MECHANICAL PROPERTIES OF ISOLATED CANINE MYOCARDIUM," 1983.
- [32] 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.
- [33] F. Nemavhola, "Biaxial quantification of passive porcine myocardium elastic properties by region," *Engineering Solid Mechanics*, vol. 5, no. 3, pp. 155–166, 2017, doi: 10.5267/j.esm.2017.6.003.
- [34] S. M. Shavik, Z. Jiang, S. Baek, and L. C. Lee, "High spatial resolution multi-organ finite element modeling of ventricular-arterial coupling," *Front Physiol*, vol. 9, no. MAR, Mar. 2018, doi: 10.3389/fphys.2018.00119.
- [35] L. A. Shimoda and S. S. Laurie, "Vascular remodeling in pulmonary hypertension," Mar. 2013. doi: 10.1007/s00109-013-0998-0.
- [36] M. Kawaguchi, I. Hay, B. Fetcs, and D. A. Kass, "Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Implications for systolic and diastolic reserve limitations," *Circulation*, vol. 107, no. 5, pp. 714–720, Feb. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000048123.22359.A0.
- [37] B. W. Smith, J. G. Chase, R. I. Nokes, G. M. Shaw, and G. Wake, "Minimal Haemodynamic System Model Including Ventricular Interaction and Valve Dynamics."
- [38] A. Quarteroni, A. Manzoni, and C. Vergara, "The cardiovascular system: Mathematical modelling, numerical algorithms and clinical applications," *Acta Numerica*, vol. 26, pp. 365–590, May 2017, doi: 10.1017/S0962492917000046.
- [39] I. E. Vignon-Clementel, C. A. Figueroa, K. E. Jansen, and C. A. Taylor, "Outflow boundary conditions for 3D simulations of non-periodic blood flow and pressure fields in deformable arteries," *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, vol. 13, no. 5, pp. 625–640, Jan. 2010, doi: 10.1080/10255840903413565.

- [40] L. Chuan Lee *et al.*, “An integrated electromechanical-reversible growth heart model for simulating cardiac therapies,” *Biomech Model Mechanobiol*, vol. 15, no. 4, 2015, doi: 10.1007/s10237-015-0723-8i.
- [41] R. C. P. Kerckhoffs, M. L. Neal, Q. Gu, J. B. Bassingthwaighe, J. H. Omens, and A. D. McCulloch, “Coupling of a 3D finite element model of cardiac ventricular mechanics to lumped systems models of the systemic and pulmonic circulation,” *Ann Biomed Eng*, vol. 35, no. 1, pp. 1–18, Jan. 2007, doi: 10.1007/s10439-006-9212-7.
- [42] A. Mitsis and F. Gragnano, “Myocardial Infarction with and without ST-segment Elevation: a Contemporary Reappraisal of Similarities and Differences,” *Curr Cardiol Rev*, vol. 17, no. 4, Dec. 2020, doi: 10.2174/1573403x16999201210195702.
- [43] M. F. Alfonzo Pacheco, A. D. Escudero Requena, D. C. Franco Ramirez, and M. A. Pozo Arcentales, “Manejo del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST,” *RECIMUNDO*, vol. 4, no. 1(Esp), pp. 65–77, Mar. 2020, doi: 10.26820/recimundo/4.(1).esp.marzo.2020.65-77.
- [44] Y. Shen, M. Feldmeier, and R. Y. Hsia, “Non–ST–Segment–Elevation Myocardial Infarction and ST–Segment–Elevation Myocardial Infarction Outcomes After a Percutaneous Coronary Intervention–Capable Facility Opening by Patient Race and Community Segregation,” *J Am Heart Assoc*, Nov. 2024, doi: 10.1161/JAHA.124.035853.
- [45] B. Ibanez *et al.*, “2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation,” Jan. 07, 2018, *Oxford University Press*. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [46] V. Zuccarelli *et al.*, “Treatment and Care of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—What Challenges Remain after Three Decades of Primary Percutaneous Coronary Intervention?,” May 01, 2024, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/jcm13102923.
- [47] R. H. Anderson, R. Razavi, and A. M. Taylor, “Cardiac anatomy revisited,” Sep. 2004. doi: 10.1111/j.0021-8782.2004.00330.x.
- [48] M. Xin, E. N. Olson, and R. Bassel-Duby, “Mending broken hearts: Cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair,” Aug. 2013. doi: 10.1038/nrm3619.
- [49] J. E. Hall and A. C. Guyton, “Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica DECIMOTERCERA EDICIÓN.” [Online]. Available: [www.meddics.com](http://www.meddics.com)

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1: Esquema del proyecto desarrollado por BRAV3 [1].</i>	5
Figura 2: Infarto del miocardio, obstrucción de la arteria coronaria y remodelación del tejido [4]	6
Figura 3. Dispositivo de asistencia ventricular (VAD) [5].	6
<i>Figura 4: Registros de presión en VI a) Gradiente de presión de ciclo completo para un latido significativo. b) Gradiente de presión media de inflado estrictamente pasivo considerado en las simulaciones [13].</i>	10
<i>Figura 5: Representación esquemática de la banda ventricular de Torrent-Guasp [14].</i>	11
Figura 6: Micrografías electrónicas de barrido que muestran 3 superficies ortogonales de una muestra típica de la pared media anterior del ventrículo izquierdo [20].	12
<i>Figura 7: Geometría del modelo de FEM considerado. a) Malla de elementos finitos de la geometría de la IRM in vivo. b) Distribución del campo de fibras para las direcciones F, c) S y d) N [13].</i>	12
Figura 8: Ensayo de tracción biaxial en una probeta de miocardio porcino [33].	16
<i>Figura 9: Esquema del ensayo de tensión tangencial [24].</i>	16
<i>Figura 10: Resultados de los ensayos de tracción biaxial (a-e) y tangencial (f-h).</i>	17
<i>Figura 11: Resultados de los ensayos de tracción biaxial para el tejido sano e infartado.</i>	18
<i>Figura 12. Resumen de los resultados obtenidos para los ensayos uniaxiales (a) y ensayos biaxiales (b) para la geometría romboidal (azul) y la geometría cuadrada (rojo) y los resultados en rojo a la geometría rectangular.</i>	19
Figura 13: Ajuste de los módulos elásticos con los datos uniaxiales para la geometría cuadrada (a) y romboidal (b).	19
Figura 14: Ajuste de los coeficientes de Poisson con los datos biaxiales para la geometría cuadrada (a) y romboidal (b).	20
Figura 15: Modelo del ventrículo sano (a) y modelo con el infarto (derecha), el infarto aparece en color rojo.	21
Figura 16: Modelo del ventrículo infartado con la malla (elementos en azul).	22
Figura 17. Nuevos elementos para aplicar la condición (a) y aplicación de la condición de FluidCavPress en el interior del ventrículo (derecha).	23
Figura 18. Restricción de los desplazamientos en los nodos de la tapa.	23
Figura 19: Modelo de ciclo abierto ventricular conectado a un modelo Windkessel de 3 parámetros para simular el ciclo cardíaco [40].	25
Figura 20. Modelos de los ventrículos con sano (a) e infarto (b).	26
Figura 21: Infarto NSTEMI debido a la obstrucción parcial de las arterias coronarias. En el ECG no se produce elevación del segmento ST pero si la perturbación de la onda T.	27
Figura 22: Diferencia entre infarto STEMI con obstrucción total e infarto NSTEMI con obstrucción parcial [44].	27
Figura 23: Orientaciones consideradas para el estudio de la orientación del BioVAD.	29
Figura 24: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infartado (b) en la superficie endocárdica para la fase de llenado.	30

Figura 25: Deformaciones principales máximas para los modelos sano (a) e infartado (b) en la superficie endocárdica. ....	31
Figura 26: Deformaciones principales máximas para los modelos sano (a), infartado (b) en la superficie epicárdica. ....	31
Figura 27: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a) e infartado (b) en la superficie endocárdica para la fase de contracción. ....	32
Figura 28: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a) e infartado (b) en la superficie epicárdica para la fase de contracción. ....	32
Figura 29: Deformaciones máximas principales absolutas para los modelos sano (a) e infartado (b) en la superficie endocárdica para la fase de contracción. ....	33
Figura 30: Deformaciones máximas principales absolutas para los modelos sano (a), infartado (b) en la superficie epicárdica para la fase de contracción. ....	33
Figura 31: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie endocárdica en el final de la fase de llenado. ....	35
Figura 32: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie epicárdica en el final de la fase de llenado. ...	35
Figura 33: Deformaciones principales máximas para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie endocárdica en el final de la fase de llenado. ....	36
Figura 34: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie endocárdica en la fase de contracción. ....	37
Figura 35: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie epicárdica en la fase de contracción. ....	37
Figura 36: Deformaciones máximas principales para los modelos sano (a), infarto parcial (b), infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie endocárdica en la fase de contracción. ....	38
Figura 37: Deformaciones máximas principales para los modelos sano (a) infarto parcial (b) infarto local (c) e infarto total (d) en la superficie epicárdica en la fase de contracción. ....	38
Figura 38: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie endocárdica en la fase de llenado. ....	40
Figura 39: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie epicárdica en la fase de llenado. ....	41
Figura 40: Deformaciones máximas principales para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie endocárdica en la fase de llenado. ....	42
Figura 41: Deformaciones máximas principales para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie epicárdica en la fase de llenado. ....	43
Figura 42: Deformaciones máximas principales para los modelos romboidal recién implantado (a), romboidal integrado (b), cuadrado recién implantado (c) y cuadrado integrado (d) en la superficie epicárdica en la fase de contracción. ....	43

Figura 43: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidales a 0° (a), +10° (b), +20° (c), -10° (d) y -20° (e) en la superficie pericárdica del ventrículo para la fase de llenado. Se ocultan los elementos del BioVAD para ver el efecto en los tejidos.....	45
Figura 44: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidales a 0° (a), +10° (b), +20° (c), -10° (d) y -20° (e) en la superficie exterior del BioVAD. ....	46
Figura 45: Tensiones máximas principales en kPa para los modelos romboidales a 0° (a), +10° (b), +20° (c), -10° (d) y -20° (e) en la superficie interior del BioVAD (en contacto con el tejido infartado).....	46
<i>Figura 52: Corte transversal del corazón en el que se pueden apreciar las aurículas, ventrículos y válvulas, al igual de los diferentes tipos celulares que lo componen [48].</i> .....	60
<i>Figura 53: Diagrama de Wiger. Aparecen las gráficas de presión, volumétrica, electrocardiograma y fono cardiograma [49].</i> .....	61
<i>Figura 54: Esquema de las muestras obtenidas para los dos tipos de ensayos.</i> .....	62
<i>Figura 55: Extracción del corazón y muestra de la zona infartada.</i> .....	63
<i>Figura 50: Ensayo y preparación de las pruebas biaxiales realizadas para los tejidos sano e infartado.</i> .....	64

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Parámetros considerados en el modelo de Kerckhoffs sobre el comportamiento activo. .....	15
Tabla 2: Parámetros obtenidos tras el ajuste con los resultados experimentales del tejido sano. .....	17
Tabla 3: Parámetros obtenidos tras el ajuste con los resultados experimentales del tejido infartado.....	18
Tabla 4: Resultados de los ajustes para las geometrías romboidal y cuadrada.....	20
Tabla 5. Perfil de presiones para el llenado según los resultados experimentales. ....	22
Tabla 6. Curva del parámetro beta para la activación de la contracción.....	24
<i>Tabla 7: Resumen de los ensayos realizados.</i> .....	63

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1: Comparación de la fase de llenado entre los dos modelos: Sano (azul), Infartado (rojo).....	34
Gráfica 2: Comparación de las fases de llenado y contracción para los modelos sano (azul), infarto parcial (rojo), infarto local (verde) y total (negro). ....	39
Gráfica 3: Comparación de la fase de llenado entre los seis modelos: sano (azul), Infartado (rojo), cuadrada integrado (verde), romboidal integrado (negro), cuadrada recién implantada (rosa) y romboidal recién integrado (azul claro).....	44
Gráfica 4: Comparación de las fases de llenado y contracción para los modelos sano (azul), infartado (rojo), romboidales a 0º (verde), +10º (negro), +20º (rosa), -10º (azul claro) y -20º (amarillo). ....	47

## ANEXO I: ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL CORAZÓN

### Al.I. Anatomía del corazón

El corazón está ubicado en la zona media-a del pecho (mediastino) entre los pulmones en el centro del pecho, detrás y levemente a la a del esternón. Este órgano está envuelto por una membrana conocida como pericardio o saco pericárdico. Esta capa mantiene al corazón en su posición el tórax y evita que se estire y se llene demasiado de sangre. Además, contiene un líquido evitando que los tejidos rocen entre sí. El epicardio es la capa externa del corazón compuesta de mesotelio y tejido conectivo delgado, que confiere textura lisa y resbaladiza a la superficie externa. Además, está en contacto con el epicardio. La capa intermedia es el miocardio, compuesta de fibras musculares cardíacas otorgando la capacidad de contracción al corazón. Por último, se encuentra el endocardio, siendo la capa más interna del corazón. [47]

A nivel celular, el corazón está compuesto de diferentes células. En primer lugar, se encuentran los cardiomiocitos siendo los responsables de la contracción y de la conducción de los potenciales de acción a través de las fibras de Purkinje. Estas células son las que ocupan la mayor parte del músculo cardíaco, aunque solo representa el 30% de la cantidad de células en el corazón. Además, su capacidad de regeneración es muy escasa. El 70% restante está compuesto por otros tipos celulares como los fibroblastos, células endoteliales o músculo liso. [48]

A nivel macroscópico, este órgano se puede dividir en dos partes separadas por el tabique interventricular. A la derecha de esta pared, en la parte superior se encuentra la aurícula derecha a la que le llega la sangre de la vena cava superior e inferior. En la parte inferior, se encuentra el ventrículo derecho, al que le llega la sangre a través de la válvula tricúspide desde la aurícula. La misión de este ventrículo es impulsar la sangre a través de la válvula pulmonar a la arteria pulmonar para ser oxigenada. Este circuito se conoce como sistema pulmonar o menor. Al otro lado del tabique, se encuentra la aurícula a, cuya misión es recibir la sangre oxigenada y pasarla al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. Este segundo ventrículo tiene la misión de impulsar la sangre a través de la válvula aórtica hacia la arteria aorta para ser distribuida al resto del organismo. Este sistema es conocido como general o mayor. Por último, el corazón cuenta con un sistema propio por el que distribuye la sangre a las células que lo componen, conocido como el sistema coronario. [47]

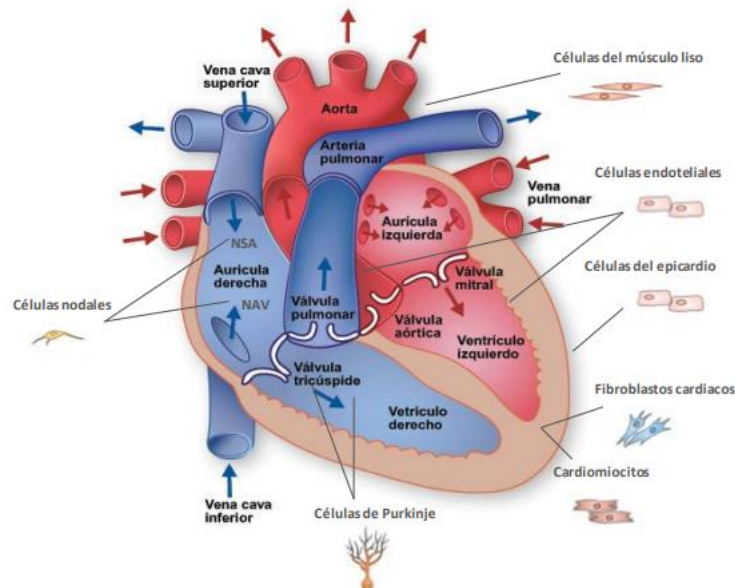


Figura 47: Corte transversal del corazón en el que se pueden apreciar las aurículas, ventrículos y válvulas, al igual de los diferentes tipos celulares que lo componen [48].

## Al.II. Fisiología del corazón

Una de las herramientas comunes para explicar y entender la fisiología del corazón es el diagrama de Wiger. En este diagrama se los fenómenos auditivos, eléctricos y mecánicos que tienen lugar durante el ciclo cardíaco. A continuación, se desarrolla la explicación de este diagrama para el ventrículo izquierdo.

Durante el ciclo cardíaco aparecen diferentes etapas. En este caso se comienza con la diástole ventricular, la cual comienza con la relajación isovolumétrica. Esta etapa se caracteriza por tener las válvulas mitral y aórtica cerradas de forma que el volumen no puede variar y el ventrículo se expande disminuyendo la presión. Además, durante el inicio de esta fase está terminando la onda T que representa la repolarización ventricular. Por otra parte, se produce el segundo sonido cardíaco por el cierre la válvula aórtica [49].

Siguiendo dentro de la diástole ventricular, una vez que la presión del ventrículo es inferior a la de la aurícula, la válvula mitral se abre comenzando con el llenado del ventrículo. En primer lugar, se produce un llenado rápido debido a la diferencia de presiones. Conforme la presión del ventrículo se acerca a la de la aurícula, comienza la fase de diástasis, caracterizada por un llenado lento debido a la reducción de la diferencia de presiones. En este periodo se llena entre el 70-80% del volumen telediastólico. Además, se produce el tercer sonido cardíaco debido al impacto de la sangre con la pared del ventrículo [49].

Mientras finaliza la diástole ventricular, comienza la sístole auricular. Esta etapa se caracteriza por la contracción auricular, elevando la presión y terminando de a portar el 20-30% del volumen restante del ventrículo. Además, la despolarización de la aurícula produce la onda P [49].

Cuando las presiones de la aurícula y el ventrículo se igualan al final de la sístole auricular, la válvula mitral se cierra, comenzando así la sístole o contracción ventricular. En esta fase ambas válvulas permanecen cerradas de forma que el volumen de sangre no varía mientras la presión aumenta. Además, esta fase también se caracteriza por la aparición del complejo QRS debido a la despolarización ventricular y por la aparición del primer sonido cardiaco debido al choque de la sangre con las válvulas [49].

Una vez se igualan las presiones del ventrículo y de la aorta (80mmHg), la válvula aórtica se abre de forma que la sangre fluye hacia esta arteria comenzando con la fase de eyección. En primer lugar, se produce una eyección rápida debida a la diferencia de presiones y a que el ventrículo sigue contrayéndose por lo que la presión sigue aumentando hasta alcanzar un pico de presión (120 mmHg). Tras este pico, la presión disminuye mientras fluye la sangre del ventrículo a la aorta hasta que las presiones se vuelven a igualar (100 mmHg), cerrándose la válvula aórtica e indicando la fase de diástole ventricular de nuevo [49].

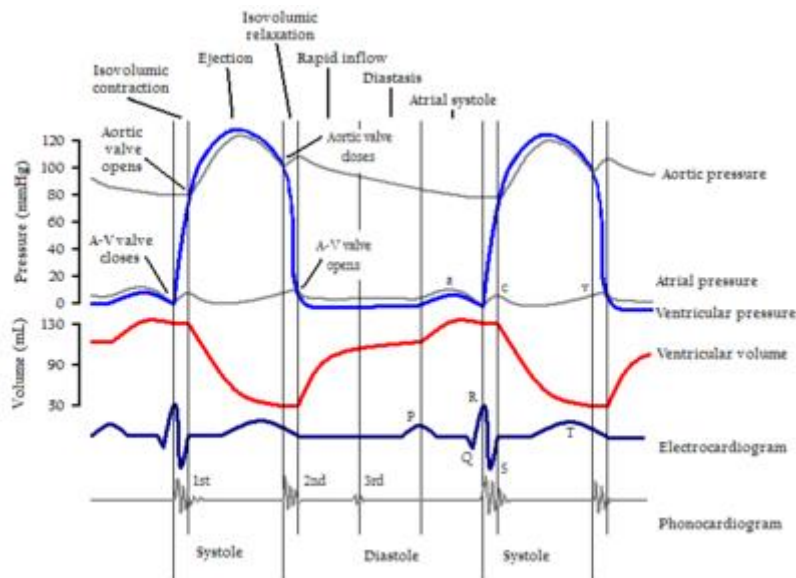


Figura 48: Diagrama de Wiger. Aparecen las gráficas de presión, volumétrica, electrocardiograma y fono cardiograma [49].

## ANEXO II: PROTOCOLOS DE ENSAYO PARA LA DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES MECÁNICAS DEL TEJIDO CARDÍACO

En este anexo se explican los protocolos y condiciones de los ensayos para obtener las propiedades mecánicas del tejido cardíaco usados en este trabajo. Se consideraron dos grupos de animales para estudiar sus propiedades mecánicas pasivas. En el primer grupo (CS1) se incluyeron 7 animales sanos para caracterizar el tejido en condiciones fisiológicas. En el segundo grupo (CI1), con 5 animales, se generó un infarto transmural de miocardio 6 semanas antes de la extracción. Se usaron cerdos como modelo por su similitud con el tejido cardíaco humano.

Se llevaron a cabo ensayos biaxiales y tangenciales en las tres direcciones principales para obtener una caracterización tridimensional completa en ambos grupos. Ambos ensayos son necesarios porque el corazón tiene un comportamiento ortótropo y soporta esfuerzos biaxiales y tangenciales durante el ciclo cardíaco, por los que es necesario analizar su respuesta a ambos tipos de deformación.

### III.I. Obtención de las muestras para cada ensayo

Se obtuvieron muestras biaxiales y tangenciales para ambos grupos bajo las mismas condiciones según la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..** Para los ensayos biaxiales, se prepararon muestras de 25x25x1 mm tomadas de la región antero-medial de la pared libre del ventrículo izquierdo. Estas se extrajeron en planos paralelos al epicardio, desde el subendocardio hasta el subepicárdico. Un factor importante a tener en cuenta, es la alineación con las fibras musculares, por lo que primero se cortó una rebanada inicial de 40x40x1 mm y, sobre esta, se hizo el corte final para asegurar que la muestra cuadrada quedara correctamente orientada. Todo esto se hizo usando un vibratomo para obtener un espesor homogéneo.

En los ensayos tangenciales, se cortaron muestras cúbicas de 4 mm de lado de la zona postero-medial de la pared libre ventricular. De igual forma, las muestras se cortaron manualmente para garantizar su alineación con las direcciones principales de las fibras miocárdicas.

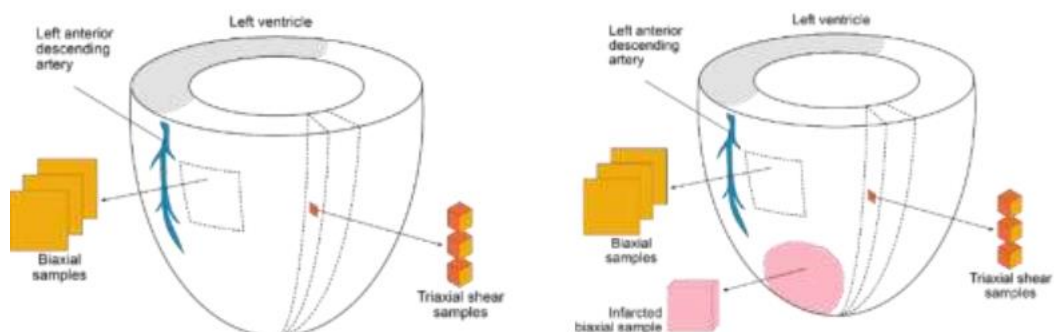


Figura 49: Esquema de las muestras obtenidas para los dos tipos de ensayos.

En los animales del grupo infartado (CI), se indujo un infarto de miocardio transmural en la zona antero-apical, destacada en rosa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, bloqueando la arteria coronaria descendente a con un balón arterial. Tras generar el infarto, se dejaron pasar 6 semanas permitiendo que se realizara el proceso de remodelación debido al infarto. Posteriormente, se extrajo el corazón (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

En este grupo también se obtuvo una muestra biaxial transmural de 20x20 mm en la zona infartada para estudiar el tejido en su estado patológico. El tamaño del infarto no permitió obtener muestras mayores ni muestras tangenciales. Además, la muestra biaxial tuvo que ser transmural porque no era posible cortar el tejido infartado con el vibratomo.

Además, se mantuvieron las muestras obtenidas a 4°C en una solución de cardioplegia para inhibir la contracción muscular en todo momento hasta el momento de su ensayo, como máximo 48h después de la extracción. En la

Tabla 7 se muestra un resumen de los ensayos que se realizaron.

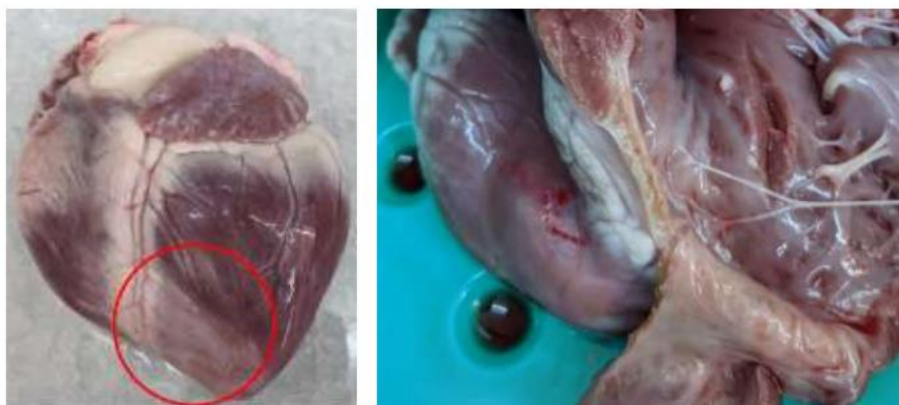


Figura 50: Extracción del corazón y muestra de la zona infartada.

Grupo	Biaxial sano	Biaxial infartado	Tangencial
CS1-I	3	-	7
CS1-II	3	-	7
CS1-III	2	-	7
CS1-IV	2	-	6
CS1-V	2	-	10
CS1-VI	2	-	7
CS1-VII	2	-	7
CI1-I	-	1	-
CI1-II	-	1	-
CI1-III	-	1	-
CI1-IV	-	1	-
CI1-V	-	1	-
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>51</b>

Tabla 7: Resumen de los ensayos realizados.

## All.II. Protocolos de los ensayos biaxiales

Los ensayos biaxiales se realizaron de acuerdo al procedimiento que definió Sommer [11]. Como se mencionó, las muestras se alinearon con la dirección de las fibras principales (DPF)(dirección F de LeGrice) y la otra en la dirección transversal de las fibras (DTF) (dirección N de LeGrice) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Las muestras fueron sometidas a varios niveles de deformación (5%, 10%, 15% y 20%) de manera consecutiva. Para cada nivel, se aplicaron cinco ratios de carga: 1(DPF)-1(DTF), 1-0.75, 1-0.5, 0.75-1 y 0.5-1. En cada caso, se realizaron cuatro ciclos de acondicionamiento y un ciclo de medición. Antes de iniciar, se aplicó una precarga de 2 mN en ambas direcciones. La velocidad de ensayo fue de 3 mm/min para mantener condiciones quasi-estáticas y evitar efectos viscoelásticos.

El sistema de seguimiento de deformaciones consistió en 9 puntos, como se observa en la Figura 55. Las deformaciones reales fueron procesadas en MATLAB para cuantificar y corregir tensiones tangenciales, siguiendo la metodología de referencia [11]. Las imágenes se capturaron a una frecuencia de 3 Hz. Durante el ensayo, las muestras se mantuvieron sumergidas en cardioplegia a 37°C para garantizar un comportamiento estrictamente pasivo.

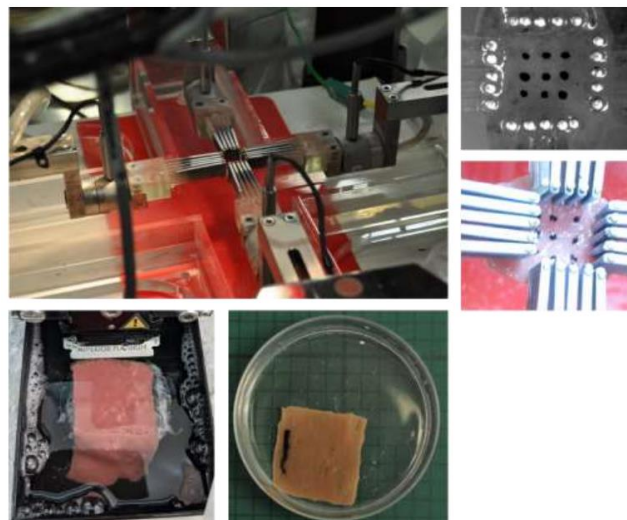


Figura 51: Ensayo y preparación de las pruebas biaxiales realizadas para los tejidos sano e infartado.

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

$$\sigma_{ii} = \lambda_i \cdot P_{ii} = \lambda_i \cdot f_i \cdot e \cdot L_i$$

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 la configuración indeformada.

### All.III. Protocolos de los ensayos tangenciales

Los ensayos biaxiales se realizaron de acuerdo al procedimiento que definió Dokos (2002) [24]. En dicho procedimiento se establece el análisis del tejido en seis modos distintos de deformación debido a su comportamiento ortótropo. Estos modos están relacionados con la orientación de la carga respecto a las direcciones FSN de LeGrice, como muestra la Figura 9.

Para cada modo, se realizaron ensayos cíclicos en cinco niveles de deformación (10%, 20%, 30%, 40% y 50%). En cada nivel, se aplicaron dos ciclos de acondicionamiento y un ciclo de medición. La velocidad de ensayo fue de 2 mm/min para mantener condiciones quasi-estáticas y evitar efectos viscoelásticos.

A diferencia de los ensayos biaxiales, el equipo utilizado en estos ensayos realizaba el seguimiento de las deformaciones por imagen de forma interna, por lo que no se requirieron sistemas externos. Las muestras se mantuvieron sumergidas en cardioplegia a 37°C durante todo el ensayo para garantizar un comportamiento estrictamente pasivo.

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

$$\gamma = \frac{\Delta l}{L_i} ; \quad \tau = \frac{f}{L_j \cdot L_k}$$

Donde  $\Delta l$  representa el desplazamiento tangencial,  $f$  la fuerza registrada y  $L_i-k$  las diferentes dimensiones de la muestra.