DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA MECÁNICA
ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS INDUSTRIALES DE MADRID
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

**MODELADO DE TROMBECTOMÍA POR ASPIRACIÓN EN VASOS
SANGUÍNEOS DE PEQUEÑO DIÁMETRO. APLICACIÓN A LA MEJORA
DE LA GEOMETRÍA DEL CATÉTER Y DE LAS CONDICIONES DE LA
INTERVENCIÓN**

AUTOR:

D. CARLOS ALBERTO TALAYERO GIMÉNEZ DE AZCÁRATE
INGENIERO INDUSTRIAL

DIRECTOR:

D. GREGORIO ROMERO REY
DR. INGENIERO INDUSTRIAL

2019

A Victoria

A Luisa, por darme a Victoria

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABLAS	ix
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MATERIAL Y MÉTODOS	9
2.1. ESTUDIOS PREVIOS	9
2.1.1. ESTUDIO DE LA FORMACIÓN DE TROMBOS	10
2.1.2. ESTADO DEL ARTE EN TROMBECTOMÍA	13
2.1.2.1. PATENTES DE SISTEMAS DE TROMBECTOMÍA Y EXTREMOS DISTALES	15
2.1.3. HERRAMIENTAS DE MODELADO Y SIMULACIÓN	19
2.1.4. MODELADO EN BOND-GRAPH	22
2.2. MODELADO DE UN SOLO DOMINIO	26
2.2.1. ESTUDIO INICIAL CON ANÁLISIS FLUIDODINÁMICO	26
2.2.1.1. HIPÓTESIS	26
2.2.1.2. GEOMETRÍA	28
2.2.1.3. MATERIALES	29
2.2.1.4. CONDICIONES INICIALES Y DE CONTORNO	29
2.2.1.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	30
2.2.2. MODELO MECÁNICO DEL EXTREMO DEL TROMBO	32
2.2.2.1. ECUACIONES DE MOVIMIENTO	33
2.2.2.2. HERRAMIENTA DE CÁLCULO	35
2.2.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
2.2.3. MODELO TRIDIMENSIONAL MECÁNICO	43
2.2.3.1. GEOMETRÍA	44
2.2.3.2. MATERIALES	44
2.2.3.3. CONDICIONES DE CONTORNO	46
2.2.3.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	47
2.3. MODELADO SIMULTANEO DE DOMINIO FLUIDO Y MECÁNICO	52
2.3.1. MODELADO CON CATÉTER INTEGRADO EN LA ARTERIA	52
2.3.1.1. HIPÓTESIS Y MATERIALES	53

2.3.1.2.	GEOMETRÍA.....	53
2.3.1.3.	CONDICIONES DE CONTRONO	56
2.3.1.4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	57
2.3.2.	CORRELACIÓN CUALITATIVA CON ENSAYOS	60
2.3.2.1.	DISPOSICIÓN DEL ENSAYO	60
2.3.2.2.	RESULTADOS DEL ENSAYO	62
2.3.3.	OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE SUCCIÓN	64
2.3.4.	GEOMETRÍA DE EXTREMO DISTAL DE SECCIÓN VARIABLE	67
2.4.	ANÁLISIS DE LA DESCOMPOSICIÓN DEL TROMBO	69
2.4.1.	MODELO BIDIMENSIONAL.....	70
2.4.2.	MODELO TRIDIMENSIONAL.....	72
2.5.	ENSAYOS FÍSICOS CON PROTOTIPOS A TAMAÑO REAL	74
2.5.1.	FABRICACIÓN DE LOS PROTOTIPOS.....	75
2.5.2.	DISPOSICIÓN DEL ENSAYO	77
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	81
3.1.	CONDICIONES DE SUCCIÓN.....	81
3.2.	COMPORTAMIENTO DEL TROMBO	90
3.2.1.	TIEMPO PARA LA EXTRACCIÓN.....	91
3.2.2.	COMPORTAMIENTO DEL TROMBO	92
3.2.3.	CARGAS INTERNAS.....	94
3.3.	ENSAYOS.....	95
4.	CONCLUSIONES.....	99
5.	REFERENCIAS.....	103
	ANEXO I.....	109

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1 Polígono de Willis	2
Fig. 2. Vista esquemática de trombectomía por aspiración	3
Fig. 3 Trombo artificial creado para ensayo in-Vitro	7
Fig. 4 Fase de adhesión de las plaquetas	10
Fig. 5 Fase de activación de las plaquetas	11
Fig. 6 Fase de agregación de las plaquetas	11
Fig. 7 Placa de ateroma.....	12
Fig. 8 Trombo venoso.....	12
Fig. 9 Patente WO2015196156A1, diseño de catéter.....	17
Fig. 10 Patente US2015133973A1, haz de alta presión	17
Fig. 11 Patente US2015080853A1, puertos de aspiración en el extremo distal.....	18
Fig. 12 Patente US2012271231A1, mecanismo de oclusión en el extremo dista	18
Fig. 13 Modelado de arteria y trombo con Bond Graph.....	19
Fig. 14 Modelo Bond-Graph.....	22
Fig. 15 Malla del trombo	28
Fig. 16 Malla del fluido (sangre).....	29
Fig. 17 $t=t_0$. Inicio del movimiento.	31
Fig. 18 $t=t_1$. Trombo en movimiento	31
Fig. 19 $t=t_2$. Trombo en movimiento	31
Fig. 20 A: trombo sin elongación modelado en Bond-Graph. B Estudio de la zona elongada antes de comenzar el movimiento	32
Fig. 21 Modelo de 6 grados de libertad amortiguado.	33
Fig. 22 Modelo en bloques para 1º y 2º elementos	34
Fig. 23 Modelo para el último (n) elemento	35
Fig. 24 Pestaña de entrada de datos.....	36
Fig. 25 Pestaña de cálculo para un elemento	37
Fig. 26 Dispositivo GPTAD capaz de crear carga de torsión en la succión	38
Fig. 27 Círculo de Mohr para cargas combinadas	39
Fig. 28 Verificación de Δt . Superior: $\Delta t = 0,01$ segundos. Inferior: $\Delta t = 0,001$ segundos	40
Fig. 29 Pantalla de resultados. Gráfico de desplazamientos para cada elemento (modelo de 6 elementos)	41
Fig. 30 Pantalla de resultados. Gráfico de tensiones (modelo de 6 elementos)	42
Fig. 31 Comparación de tensión máxima para casos de cargas combinadas	43
Fig. 32 Modelo viscoelástico	45
Fig. 33 Malla de arteria y trombo	45
Fig. 34 Representación de las condiciones de contorno y aplicación de la carga. Trombo de 10 mm ...	46
Fig. 35 Representación de las condiciones de contorno y aplicación de la carga. Trombo de 30 mm ...	46
Fig. 36 Área de interferencia entre arteria y trombo	47
Fig. 37 Tensión de Von Mises para trombo de 30 mm de longitud.....	48
Fig. 38 Tensión de Von Mises para trombo de 10 mm de longitud.....	48
Fig. 39 Comparación de valores de tensión máxima para trombo de 30 mm y de 10 mm	49

Fig. 40 Superior: Caso de carga 1 (30 mm). Inferior: Caso de carga 2 (10 mm). Tracción de 0.1 N. Gráfico de tensión de Von Mises. Escala gráfica sobre el máximo obtenido	49
Fig. 41 Tensión – elongación para trombo de 30 y de 10 mm y carga de tracción	50
Fig. 42 Superior: Caso de carga 5 (30 mm). Inferior: Caso de carga 10 (10 mm). Par de 0.1 mN.m. Gráfico de tensión de Von Mises. Escala gráfica sobre el máximo obtenido	51
Fig. 43 Superior: Caso de carga 4 (30 mm). Inferior: Caso de carga 9 (10 mm). Gráfico de tensión de Von Mises. Escala gráfica sobre el máximo obtenido.....	51
Fig. 44 Pasos de la simulación	52
Fig. 45 Vista de sección de arteria y trombo recortado, dando una oclusión del 70%.....	53
Fig. 46 Sección transversal. Trombo de 10 mm. Izquierda: 1 mm lineal de interferencia. Derecha: 3 x 1 mm lineal de interferencia.....	53
Fig. 47 Sección transversal. Trombo de 30 mm de longitud con 10 mm lineales de interferencia	54
Fig. 48 Modelos 3D de extremos de catéter	55
Fig. 49 A. Geometría. B. Malla de dominio fluido. C. Malla de modelo mecánico	56
Fig. 50 Representación del campo de presiones. Modelo de hélice	57
Fig. 51 Sección transversal de modelo de hélice. Distribución de presiones. Superior: Obstrucción del 100%. Inferior: Obstrucción del 70%	57
Fig. 52 Representación del campo de presiones. Modelo de taladros perimetrales	58
Fig. 53 Sección transversal de modelo de taladros perimetrales. Distribución de presiones. Superior: Obstrucción del 100%. Inferior: Obstrucción del 70%.....	58
Fig. 54 Tensión máxima en el trombo al inicio del movimiento	59
Fig. 55 Izq. Vista previa de impresión. Centro: Pieza imprimida. Derecha. Pieza imprimida, vista inferior de la hélice	61
Fig. 56 Disposición del experimento	61
Fig. 57 Gelatina con inyección de líneas de tinta	62
Fig. 58 Deformación de la gelatina debido a entrada de agua durante la succión.....	62
Fig. 59 Absorción de gelatina. Izquierda: Antes de la succión. Derecha: Durante la succión con deformación de las líneas de tinta.....	63
Fig. 60 Pieza con geometría de hélice rellena de gelatina al final del experimento.....	63
Fig. 61 Geometría 3D creada para representar la Trombectomía por aspiración	64
Fig. 62 9 niveles del factor “catéter”	66
Fig. 63 Secciones distales con efecto fuelle	68
Fig. 64 Modelo bidimensional del trombo en Bond-Graph	70
Fig. 65 Fuerza de aspiración distinta para cada fila de elementos	72
Fig. 66 Modelo tridimensional creado para dominio mecánico. Arteria de 1 mm de diámetro	73
Fig. 67 Prototipos fabricados en Ninjaflex™. Taladros perimetrales con efecto fuelle	75
Fig. 68 Prototipo fabricado en Ninjaflex™	75
Fig. 69 Prototipos fabricados en PLA. Taladros perimetrales sin efecto fuelle	76
Fig. 70 Catéter móvil para experimento	76
Fig. 71. Disposición de ensayos previos	77
Fig. 72. Disposición de ensayos con instalación completa	77
Fig. 73 Disposición final con prototipo de 3 mm de diámetro	78
Fig. 74 Disposición final con prototipo de 3 mm de diámetro en agua a 37° C	78
Fig. 75 Secuencia de aspiración	79

Fig. 76 Distribución de presiones para diferentes geometrías de catéter.....	82
Fig. 77 Comparación de fuerza de succión para cada diseño ensayado.....	85
Fig. 78 Fuerza de succión obtenida en función de la presión de aspiración	86
Fig. 79.. Fuerza de succión obtenida en función de la distancia entre catéter y trombo.....	87
Fig. 80 Estrechamiento de la arteria debida a la succión.....	87
Fig. 81 Desplazamientos del fuelle.....	88
Fig. 82 Desplazamientos transversales del fuelle. Vista lateral	89
Fig. 83 Desplazamientos transversales del fuelle. Vista frontal.....	89
Fig. 84 Gráfico de tensiones al inicio de la desagregación. Escala sobre el máximo admisible del trombo	91
Fig. 85 Tiempo de extracción en función de la presión de aspiración para diferentes longitudes de trombo	92
Fig. 86 Secuencia de movimiento del trombo	93
Fig. 87 Desplazamiento de elementos del trombo a lo largo del tiempo.....	94
Fig. 88 Elongación del trombo a lo largo del tiempo	95
Fig. 89. Secuencia de movimiento resultante de la simulación virtual del ensayo	97
Fig. 90. Secuencia de movimiento y extracción del trombo.....	97

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Listado de patentes	16
Tabla 2 Análisis y resultados de modelo CFD.....	30
Tabla 3 Definición del Círculo de Mohr para cargas combinadas.....	39
Tabla 4 Casos de carga combinada para modelo numérico	39
Tabla 5 Propiedades de los materiales	44
Tabla 6 Casos de carga combinada para modelo FEM.....	46
Tabla 7 Valores de los parámetros de cálculo de interferencia.....	54
Tabla 8 Valores de los niveles del análisis factorial	66
Tabla 9 Propiedades de los materiales de extremo distal flexible	69
Tabla 10 Tabla de Análisis de Varianza para los factores estudiados	84

RESUMEN

Las enfermedades del sistema circulatorio suponen una partida considerable en los sistemas de salud y presupuestos estatales. De hecho, en los últimos años más de dos millones de personas al año fallecen por enfermedades cardiovasculares en la Unión Europea (EU-28) lo que supone más del 37% de todas las muertes. Dentro de estas enfermedades, el tromboembolismo (obstrucción total o parcial de un vaso sanguíneo) cobra especial importancia, existiendo diversos tratamientos para la extracción o eliminación del trombo. En el caso particular del tromboembolismo cerebral, en concreto en el denominado Polígono de Willis, la intervención quirúrgica con medios mecánicos ha demostrado ser efectiva en pacientes, si bien, la técnica usada en la extracción del trombo está en constante evolución. Debido al pequeño tamaño de las arterias cerebrales, así como a los pequeños radios de curvatura, las soluciones que se aplican con éxito en otros vasos sanguíneos de mayor diámetro no son utilizables en este caso debido a la existencia de piezas rígidas o mecanismos móviles que pueden causar daño potencial en las arterias durante la maniobra, además de la dificultad existente en el guiado. En este aspecto, la trombectomía por aspiración se está asentando como solución fiable y segura frente a dispositivos mecánicos debido a sus altas tasas de recanalización.

Con el fin de analizar y proponer mejoras potenciales tanto a la intervención médica como a los dispositivos usados (catéter de aspiración), así como para evaluar el daño potencial en las arterias afectadas, se han realizado una serie de modelos virtuales que buscan predecir el comportamiento del trombo y de su entorno durante la intervención médica. Así, se considera esencial evaluar y definir cómo se realiza la extracción y eliminación del trombo para buscar una intervención exitosa. Las herramientas de simulación existentes permiten realizar el modelado del sistema en etapas sucesivas, validando el comportamiento del sistema en cada uno de los dominios físicos en que se enmarca el problema: dominio fluido (sistema de aspiración) y dominio mecánico (arteria y trombo).

Tras la realización de una serie de ensayos virtuales, apoyados en herramientas de optimización, se han conseguido proponer una serie de parámetros potencialmente eficientes y seguros para su uso por el neurointervencionista. De igual manera, se proponen una serie de geometrías del catéter de aspiración que, independientemente de las condiciones de aspiración y de las propiedades del trombo (que pueden variar en amplios rangos), consiguen mejorar potencialmente los resultados de recanalización.

Los ensayos físicos realizados con prototipos a escala permiten validar cualitativamente y visualmente el comportamiento previsto en los modelos virtuales.

ABSTRACT

Diseases of the circulatory system place a considerable burden on healthcare systems and government budgets. In fact, in recent years more than two million people per year die from cardiovascular diseases in the European Union (EU-28), which accounts for more than 37% of all deaths. Within these diseases, thromboembolism (total or partial occlusion of a blood vessel) becomes especially important, with various treatments for the removal of the blood clot. In the case of cerebral thromboembolism, specifically in the so-called Circle of Willis, surgical intervention with mechanical devices has proven to be effective in patients, although the technique used in clot removal is constantly evolving. Due to the small size of the cerebral arteries, as well as the small radii of curvature, the solutions that are successfully applied in other blood vessels of greater diameter are not usable in this case due to the existence of rigid parts or mobile mechanisms that can cause potential damage to the arteries during the maneuver, in addition to the difficulty in guiding towards the affected area. In this regard, aspiration thrombectomy is becoming a reliable and safe solution against mechanical devices due to its high recanalization rates.

In order to analyze and propose potential improvements to both the medical intervention and the devices used (aspiration catheter), as well as to assess the potential damage in the affected arteries, a series of virtual models have been made that seek to predict the behavior of the thrombus and its surroundings during medical intervention. Thus, it is considered essential to evaluate and define how the thrombus is removed and removed to seek a successful intervention. The existing simulation tools allow modeling of the system in successive stages, validating the behavior of the system in each of the physical domains in which the problem is framed: fluid domain (aspiration system) and mechanical domain (artery and thrombus).

After conducting a series of virtual tests, supported by optimization tools, a series of potentially efficient and safe parameters have been proposed for use by the neurointerventionist. In the same way, a series of geometries of the aspiration catheter are proposed, which, independently of the aspiration conditions and the properties of the thrombus (which can vary in wide ranges), potentially improve the recanalization results.

Physical tests carried out with scale prototypes allow qualitatively and visually validate the expected behavior predicted in virtual models.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades del sistema circulatorio suponen una partida considerable en los sistemas de salud y presupuestos estatales. De hecho, en los últimos años más de dos millones de personas al año fallecen por enfermedades cardiovasculares en la Unión Europea (EU-28) lo que supone más del 37% de todas las muertes (Scarborough et al., 2009).

En el caso particular de esta tesis, se estudiarán los tromboembolismos (en adelante, trombo) que se producen en los vasos sanguíneos del cerebro, en concreto en las arterias del denominado Polígono de Willis. Un trombo se produce cuando el flujo de sangre se ve interrumpido total o parcialmente por un coágulo de sangre. La razón de centrar el estudio en el Polígono de Willis es que en dicho conjunto de arterias es donde más frecuentemente se localizan los trombos en el cerebro siendo, además, una zona de difícil acceso e intervención por el pequeño tamaño de las arterias (diámetros de entre 1 y 3 mm) así como de las altas curvaturas de las mismas. Los tratamientos para los trombos incluyen anticoagulantes que, sin embargo, pueden estar asociados con problemas como el riesgo de sangrado además de estar contraindicados en algunos casos como el embarazo o en postoperatorios. Recientemente, se han comenzado a utilizar Dispositivos de Trombectomía Mecánicos (MTD por sus siglas en inglés) (F. Ogle, Webster, Galdonik, Boldenow, & Anderson, 2007), como el MERCI (Gobin et al., 2004) (Mechanical

Embolus Removal in Cerebral Ischemia) o catéteres llamados “reolíticos” (Angiojet) (Bress, Hurst, Pukenas, Smith, & Kung, 2016). Estos dispositivos, sin embargo, pueden acarrear riesgos potenciales como la ruptura de piezas móviles, penetración potencial en los vasos sanguíneos o embolismos aguas arriba debido a la fragmentación del trombo.

Fig. 1 Polígono de Willis

(ADAM Health Solutions)

En 2001 se presentaron mejoras sobre esta técnica con el “Penumbra Stroke System®” con éxito en 125 pacientes (Chartrain et al., 2017)(Bose et al., 2008), y obteniendo la aprobación de la FDA (Food and Drug Administration de Estados Unidos) para la extracción de trombos en pacientes. Durante los últimos años, la trombectomía por aspiración (embolectomía) ha crecido en importancia, siendo usada para la recanalización de arterias obstruidas, especialmente la Basilar (intracraneal, en el Polígono de Willis) y la Carótida interna (extracraneal). El método normal para esta intervención es el de la introducción de un catéter por la arteria femoral para llegar a los vasos del corazón o cerebro. Se elige dicha arteria por ser el método más seguro de guiado por su gran sección, además de estar suficientemente alejada de estructuras vitales que pudiesen ser dañadas en la inserción, comparado con otras zonas del cuerpo. Durante la aspiración, la sección distal de un catéter se acerca al trombo y se aplica una presión negativa resultando una succión dentro del catéter. En caso de éxito, la aspiración lleva a una recanalización inmediata.

La principal ventaja de esta técnica es la reducción de los “eventos embólicos” (obstrucción del vaso debido a restos del coágulo) así como de daño a las arterias, cosa que ocurre eventualmente con los dispositivos mecánicos por el hecho de contener elementos punzantes o rígidos (o no suficientemente flexibles). Sin embargo, dado que los dispositivos de aspiración, como otros sistemas usados, se montan directamente sobre diferentes tipos de catéter y son guiados hasta el área afectada, es precisa la manipulación y guiado de catéteres de tamaño grande (4F, de 1,35 mm de diámetro, a 7F, de 2,3 mm de diámetro) en comparación con el diámetro de las arterias. Esto es especialmente complejo en las arterias intracraneales.

En 2007 se patentó y presentó el “GPTAD” (GP Thrombectomy Aspirated Device) (Gillian Pearce, Patrick, & Perkinson, 2007) donde se ensayó y constató la bondad de esta técnica en vasos de pequeño diámetro (1,3 y 5 mm) para trombos artificiales (G Pearce et al., 2009; Gillian Pearce & Perkinson, 2009; Gillian Pearce et al., 2009, 2010). El “GPTAD”, al no tener partes móviles en su extremo distal, reduce potencialmente el riesgo de roturas en los vasos sanguíneos durante el guiado, en este caso, arterias cerebrales. Los estudios in-vitro realizados (Christopher Tennuci Julian Wong, et al., 2011) también han mostrado que la aspiración en la trombectomía reduce el riesgo de fragmentación en comparación con los ya existentes dispositivos mecánicos.

Fig. 2. Vista esquemática de trombectomía por aspiración

Dado lo crítico de la intervención, es de gran importancia el control y optimización de los parámetros que influyen en la misma. Así, se ve necesario determinar una geometría del dispositivo de aspiración que cree unas condiciones adecuadas de aspiración para que consiga la recanalización del vaso con un mínimo riesgo de fractura del coágulo. Dado que las propiedades mecánicas del coágulo o trombo

poseen gran dispersión (Lynn Slaboch, 2011) que, de hecho, llegan a variar con el tiempo desde la formación en cuestión de horas, es oportuno utilizar técnicas de diseño robusto que garanticen que el diseño del catéter y las condiciones sobre las que el equipo médico puede actuar sean las más adecuadas. Para ello, dentro de esta investigación, e independientemente de la metodología utilizada, se han considerado factores a controlar (presión de succión, distancia del catéter al trombo, tamaño y tipo de catéter, etc.) y factores de ruido, no controlables (tamaño y propiedades mecánicas del trombo, elasticidad de la arteria, fuerza de obstrucción, área obstruida, etc.)

En lo que a la investigación dentro del campo de la ingeniería en esta área se refiere, la producción científica es escasa, limitándose a simulaciones de computación fluidodinámica (CFD) (Chitsaz, Nejat, & Nouri, 2018; Kushaari, Chem. Eng. Dept. Tronho Perak, Malaysia, Rahman, & Pearce, n.d.; Gregorio Romero, Martínez, Pearce, & Wong, 2014) y otras técnicas de modelado numérico (Bond Graph) (G. Romero et al. 2010; Gregorio Romero et al. 2010; Romero, Martinez, Maroto, et al. 2013; Romero, Martinez, Pearce, et al. 2013; Romero Rey et al. 2011), usándose éstas últimas para analizar en especial la presión de succión y los diferentes modos de modelar la interacción entre el trombo y la arteria (mediante resortes, fuerzas de fricción, fuerzas opuestas, etc.) En el campo médico (Chitsaz et al., 2018; Humphries et al., 2015; Hung et al., 2015; D.-H. Kang et al., 2011; D. H. Kang & Park, 2017; Kumbhani, Bavry, & Bhatt, 2012; Lally et al., 2016; B. Lapergue et al., 2016; Bertrand Lapergue et al., 2017; Mokin, Nagesh, Ionita, Mocco, & Siddiqui, 2016; Mokin et al., 2015; Oklu et al., 2015; Saleh et al., n.d.; Schumacher, Gupta, Higashida, & Meyers, 2005), son más numerosos los experimentos llevados a cabo in-vitro, in-vivo y con pacientes, pero arrojando únicamente datos sobre la eficacia de los métodos. Son reseñables las pocas investigaciones en el área de las propiedades mecánicas de las arterias y trombo, que han sido fundamentales para la correlación de los modelos creados en esta tesis.

A día de hoy, las posibilidades y herramientas de cálculo numérico son tan accesibles como numerosas. Así, existen herramientas comerciales de cálculo por elementos finitos con todas sus alternativas (análisis estático lineal, no lineal estático y dinámico, formulación implícita y explícita, computación fluidodinámica, etc.), de cálculo multicuerpo, de análisis de partículas o de simulación multifísica, entre otros. La limitación de dichas herramientas es que la fiabilidad de sus resultados depende, en cualquier caso, de la calidad del modelo que representa la realidad, esto es, cómo se definen materiales, cargas, o condiciones de contorno entre otros.

En este trabajo, y con el fin de conseguir un modelo matemático que pueda ser resuelto de manera satisfactoria, se abordará la creación del mismo en sucesivas fases, verificando los resultados parciales

mediante diferentes herramientas de simulación, así como tomando como referencia los diferentes ensayos realizados por otros investigadores con condiciones in-vitro.

En una primera fase, y con el objetivo de verificar los modelos del dominio fluido (aspiración) realizados previamente en Bond-Graph, se ha realizado un modelo sencillo de CFD en el que se analiza la condición de movimiento del trombo ante una presión de succión. La mejora de este estudio inicial frente a otros existentes es la de considerar el trombo no como un fluido más o menos viscoso, sino como un sólido capaz de moverse como tal, y que realiza una oclusión total o parcial de la arteria en el momento de aplicar la presión de succión. Una vez ajustados los parámetros, y confirmando que los resultados son coherentes con los ensayos físicos (la presión necesaria para vencer la fuerza resistente de la unión trombo – arteria), se ha pasado a analizar el dominio mecánico (trombo). De nuevo, con apoyo en investigaciones previas realizadas en Bond-Graph, donde el trombo se analizaba como una sucesión de masas en serie, se ha realizado un modelo matemático de masa – muelle amortiguado que puede ser resuelto muy rápidamente mediante una hoja de cálculo convencional. Esta herramienta permite un buen ajuste de los parámetros mecánicos del trombo (módulo de Young y coeficiente de Poisson) a partir de ensayos físicos, ya que la entrada de datos se basa en datos de fuerza – desplazamiento, que son los habitualmente medidos. En este aspecto, cobra especial importancia el estudio de la formación de los trombos, donde los factores fisicoquímicos condicionan la resistencia, rigidez y tamaño del mismo (modelo de plaqueta – plaqueta). De igual modo, es preciso identificar qué tipo de trombo es el más común dentro de la intervención a estudiar (en el cerebro).

El siguiente paso, una vez conocido el orden de magnitud de las cargas de succión, fuerza resistente y propiedades elásticas del trombo, se ha realizado un análisis puramente mecánico del comportamiento del trombo (obteniendo tensiones y desplazamientos) en función del tipo de interacción con la arteria y de cómo se aplica la succión, contemplando incluso efectos de torsión que puedan ser creados mediante geometrías de catéter helicoidales (tal y como ocurre con el ya citado dispositivo “GPTAD”). Dado que los modelos unidimensionales, aunque rápidos para aproximar las propiedades, están limitados al comportamiento longitudinal, es preciso crear una nueva geometría tridimensional de la que obtener más información del comportamiento elástico del trombo y de su movimiento. Para ello, a partir de la geometría tridimensional, se modela un escenario en el que se incluyen las propiedades mecánicas tanto del trombo como de la arteria, para ser resuelto mediante un análisis estructural no lineal mediante el método de los elementos finitos (FEM en adelante por sus siglas en inglés), a partir de las cargas obtenidas en la fase anterior. En este punto, y con el fin de analizar también la influencia

de los factores de ruido citados anteriormente (los que no podemos controlar en la intervención médica), se han considerado diferentes tamaños de trombo y diferentes tipos de interfase con la arteria.

Al finalizar esta etapa de la investigación, se han obtenido una serie de condiciones presumiblemente favorables para la extracción del trombo. Sin embargo, dichas condiciones están en el dominio mecánico (fuerza y par) y deben ser traducidas al dominio fluido. Para ello, se plantea la creación de modelos multifase, donde mediante co-simulación, se puedan resolver los problemas de la intervención médica desde la bomba de aspiración hasta el trombo. En una primera aproximación se realiza un modelo que, aunque costoso desde el punto de vista computacional, aporta más información del dominio fluido que los realizados previamente. Para ello, se resuelve el problema fluido, prestando especial atención a la geometría del catéter, mediante CFD; trasladando directamente el campo de presiones y esfuerzos cortantes al dominio mecánico, que será resuelto mediante un análisis FEM no lineal con formulación de grandes deformaciones. A partir de este modelo se realiza una fase de optimización basada en el uso de matrices ortogonales, que permite combinar numerosos parámetros de forma adecuada, eliminando experimentos redundantes frente a un Diseño de Experimentos factorial convencional 2^k . Así, en esta fase del estudio, se analizan diferentes geometrías viables de catéter y su posición más favorable con respecto al trombo. Nótese que la viabilidad se considera desde el punto de vista de la fabricación, ya que, en los tamaños necesarios para la intervención, no siempre va a ser posible conseguir la geometría deseada por limitaciones industriales tales como el espesor del material o las tolerancias de las tecnologías consideradas.

En una fase posterior se presta especial atención al comportamiento del trombo como un agregado de plaquetas. Para ello, se plantea un modelado del dominio fluido mediante Bond-Graph, del que se obtienen para cada instante las presiones que actúan sobre el trombo, y que son aplicadas a un modelo multicuerpo para el dominio mecánico. Este modelado permite obtener de manera muy visual el comportamiento del coágulo al aplicar la presión de succión de diferentes modos, derivados de las condiciones obtenidas en la fase previa.

A lo largo del desarrollo teórico se han incluido pruebas de validación físicas. En una primera fase, se han realizado ensayos con prototipos a escala de algunas de las diferentes geometrías de catéter propuestas utilizando un medio de gelatina como trombo y analizando el movimiento mediante inyección de líneas de tinta. Así, se ha podido validar, por ejemplo, que, tal y como se ha previsto con la simulación, mediante un catéter con geometría helicoidal consigue un efecto de remolino que puede ser favorable en la extracción. En una segunda fase, y considerando ya la geometría más favorable para

la trombectomía en todos los casos analizados, se han realizado ensayos con prototipos en un tamaño que puede llegar a ser el requerido (3 mm de diámetro exterior), midiendo la presión de succión y sirviendo el montaje para experimentar con soluciones de catéteres compuestos como se verá más adelante.

Listando los pasos seguidos, el desarrollo de la investigación quedaría del siguiente modo:

- Análisis inicial del problema
- Estudio fisiológico
- Estudio inicial de movimiento (con las condiciones de ensayos in-vitro existentes)
- Análisis de cargas de extracción para establecer parámetros mecánicos: modelo matemático
- Análisis de cargas de extracción para analizar daño del trombo: modelo FEM estructural no lineal
- Ensayos físicos con modelos a escala
- Modelo multifísico para optimización de catéter: CFD (dominio fluido) + FEM estructural no lineal (dominio mecánico)
- Consideraciones sobre catéter
- Análisis del trombo con modelo multifísico: Bond Graph (dominio fluido) + Multicuerpo (dominio mecánico)
- Ensayos físicos con prototipos a escala
- Conclusiones finales

Para conseguir que la comparación de resultados con los ensayos in-vitro realizados en otras investigaciones sea coherente, se ha utilizado un tamaño de trombo de las dimensiones de los coágulos artificiales creados y que pueden ser del tamaño de los reales encontrados en los vasos cerebrales. Así se establece un valor típico de 3 mm de diámetro y longitudes que pueden llegar a 30 mm.

Fig. 3 Trombo artificial creado para ensayo in-Vitro

(Christopher Tennuci Julian Wong, et al., 2011)

2. MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente capítulo se presentan y desarrollan tanto los modelos como técnicas utilizados en esta investigación. En él se recogen desde los estudios previos, modelos para estudiar los dominios fluido y mecánico del problema por separado, modelos de análisis simultáneo de ambos dominios y ensayos físicos sobre prototipos. Se hace notar que, dado que los resultados parciales obtenidos en este capítulo afectan a los métodos usados en el mismo, se mostrarán dentro de cada apartado cuando sea necesario en lugar de en el capítulo siguiente RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.1. ESTUDIOS PREVIOS

Comenzando por los estudios previos, en esta sección se aborda la formación de los trombos desde el punto de vista médico, para seguir con el estado del arte en las intervenciones de trombectomía y los dispositivos comerciales y patentados existentes, así como las técnicas más comunes en el campo de la simulación mecánica.

2.1.1. ESTUDIO DE LA FORMACIÓN DE TROMBOS

Las plaquetas o trombocitos son unos componentes de la sangre cuya función es la de parar el sangrado mediante la creación de tapones en las heridas de los vasos sanguíneos (Monteiro & Martínez, 2001; Monteiro, O'Connor, & Martínez, 2001). Son parte del citoplasma de la circulación y en su modo “desactivado” son como discos biconvexos (forma de lente). El tamaño típico de una plaqueta es de alrededor de 3 μm de diámetro y sus valores de concentración son de $250 \cdot 10^3$ por mm^3 .

La principal función de las plaquetas es ayudar a la hemostasia, que es el proceso de parar el sangrado en una zona con el endotelio dañado. La adhesión es el primer paso, cuando las plaquetas se unen al colágeno y a otros elementos del endotelio. En la segunda fase, activación, cambian su forma, activan los receptores y secretan una serie de mensajeros químicos. Finalmente, se conectan unas a otras por enlaces en la fase de agregación. Una vez que la plaqueta está conectada (hemostasia primaria), comienza la activación de la cascada de coagulación con la resultante deposición de fibrina (agente aglutinante) y formado de la red de plaquetas. El resultado de este proceso superpuesto es el coágulo.

Fig. 4 Fase de adhesión de las plaquetas

(Monteiro et al., 2001)

Fig. 5 Fase de activación de las plaquetas

(Monteiro et al., 2001)

Fig. 6 Fase de agregación de las plaquetas

(Monteiro et al., 2001)

Uno de los fenómenos mecánicos que dan comienzo al proceso de adhesión son las lesiones en los vasos sanguíneos provocadas por las altas cargas de cortadura (en el caso de las arterias) debido a la alta velocidad de la sangre. Una vez que comienza la hemostasia, existen varias causas que pueden hacer que las plaquetas respondan de manera anormal, dando lugar a una trombosis por diferentes mecanismos que un coágulo normal. Esto puede ser por una alta exposición a colágeno (por ejemplo, después de una herida) y el consecuente Factor de Von Willebrand (una proteína responsable de la adhesión) provocando la adhesión de muchas más plaquetas de las necesarias. Otra de las causas de la trombosis es una baja fibrinólisis, que es el proceso por el que el trombo se deshace (el proceso inverso a la formación del coágulo). Un trombo arterial puede obstruir parcialmente el flujo sanguíneo, causando daño isquémico aguas abajo o; en el caso de obstrucción total, causando la muerte de los

tejidos aguas abajo. Finalmente, otra causa para la trombosis es que, plaquetas normales, respondan a una anomalía en la pared del vaso, como ocurre en el caso de la placa de ateroma (colesterolemia), resultando en una adhesión y activación incorrectas de las plaquetas. Este tipo de trombos, con o sin placa, son más comunes en arterias con grandes flujos como la aorta, donde la intervención médica, aunque compleja, no presenta la casuística del pequeño tamaño de los vasos del cerebro, pudiendo usarse sin mayor problema los Dispositivos de Trombectomía Mecánicos. Si la arteria está demasiado dañada o la placa de ateroma muy adherida, se opta por el “bypass” o recanalización mediante un vaso paralelo insertado mediante una intervención quirúrgica.

Placa de ateroma

Fig. 7 Placa de ateroma

(Gregorio Romero, Martinez, Pearce, et al., 2013)

Al contrario que en las arterias, los trombos pueden aparecer en las venas debido a las excesivamente bajas velocidades y presiones de la sangre, en particular en zonas cercanas a las válvulas que regulan el flujo venoso, comenzando el depósito en las áreas de menor flujo. Este tipo de trombos, en caso de requerir intervención médica, también pueden ser tratados mediante dispositivos mecánicos.

Fig. 8 Trombo venoso

(Wikipedia contributors, 2019)

Si una parte de este trombo se rompe y resulta en una pequeña fracción, ésta puede viajar por el torrente sanguíneo hasta que queda obstruida en un vaso de menor sección, normalmente en el pulmón (TEP: Tromboembolismo pulmonar) o en el cerebro (TEC: Tromboembolismo cerebral).

El conocer las causas de formación de los trombos es necesario para plantear cómo modelarlos. En el caso de estudio de las intervenciones cerebrales, la causa más común será la del embolismo (tapón debido a la interferencia entre el trombo y la arteria) y no la de la creación de un coágulo en la zona afectada. Esta razón hace que los modelos existentes de Simulación Basada en Agentes no sean de utilidad práctica en este caso, donde se modela la agregación plaquetaria unidad a unidad. Esta técnica, sin embargo, sí es útil en predecir la formación de coágulos mediante los procesos de hemostasia descritos anteriormente en otras zonas del sistema vascular, y sirve de orientación en cómo considerar el modelo numérico del trombo, compuesto por plaquetas y una red de fibrina, tal y como se planteará en el dominio mecánico mediante un modelado multicuerpo.

2.1.2. ESTADO DEL ARTE EN TROMECTOMÍA

Anteriormente al tratamiento de tromboembolismos cerebrales mediante dispositivos mecánicos o de aspiración (Chartrain et al., 2017; Spiotta et al., 2015), el único método aprobado era el tratamiento intravenoso de fármacos que favoreciesen la trombólisis (disolución del trombo). Este método dio lugar, poco después, a la administración de los mismos fármacos, pero directamente en la zona afectada mediante tratamiento intraarterial. Con el fin de superar las limitaciones de estos métodos, que no mostraban grandes diferencias con respecto a la administración intravenosa, los neurointervencionistas comenzaron a intentar la desagregación del trombo mediante manipulación con micro alambres con forma de “J” o “C” y moviéndose repetidamente a través del trombo, consiguiendo en ocasiones una recanalización con éxito. Para intentos más agresivos, un micro catéter avanzaba directamente a través del trombo mientras el alambre permanecía enganchado en uno de los extremos del mismo para tirar.

En 2005 comenzaron a usarse los globos flexibles intracraneales. Estaban diseñados inicialmente para angioplastias y para tratamientos de aneurismas, pero rápidamente se adaptaron para su uso en la extracción de trombos, usándolo como émbolo de arrastre, una vez atravesado el trombo. La introducción de los stents intracraneales también supusieron una nueva potencial herramienta para conseguir una correcta recanalización.

En particular, en 2004 aparece el extractor MERCI (Concentric Medical, Mountain View, California, Estados Unidos) y fue el primer dispositivo de Trombectomía Mecánica autorizado para uso humano en Estados Unidos. El MERCI trabaja principalmente “enganchando” el trombo de modo similar a un sacacorchos, con un alambre situado en el extremo distal del catéter, y así tratando de conseguir una extracción “en bloque”. El dispositivo se suministraba con una gama de catéteres de 2.5, 3 y 3.5 mm de diámetro. Todos estos sistemas usaban un catéter guía de globo que se posicionaba en la bifurcación de la carótida, provocando una inversión temporal del flujo sanguíneo, disminuyendo potencialmente el efecto de embolismos posteriores. Sin embargo, la extracción completa aún requiere de un largo camino manteniendo sujeto el trombo, teniendo en cuenta las altas curvaturas y las cargas debidas a la extracción del catéter. Las tasas de revascularización de los estudios realizados con el MERCI están en el rango del 43% al 55%. En 2010 se introdujeron mejoras sobre el MERCI, incluyendo el DAC (Distal Access Catheter) que facilitó el acceso al vaso de destino.

La segunda generación de dispositivos para trombectomía la comenzó el “Penumbra Aspiration System” en 2008 (Bose et al., 2008). El sistema busca deshacer el trombo mediante un separador que es introducido repetidas veces en el trombo bajo aspiración directa para prevenir la dispersión de fragmentos. En cuanto al guiado, la introducción de materiales de alta flexibilidad permitía el uso de catéteres de mayor sección para llegar al Polígono de Willis sin problemas de curvatura. En 2009, el catéter de reperusión modelo “054” estuvo disponible con un aumento considerable en la eficiencia de la aspiración debido a su sección distal cónica mucho más larga. Al ser la fuerza de aspiración proporcional al cuadrado del diámetro, este nuevo catéter conseguía aproximadamente cuatro veces más de fuerza que el siguiente catéter más pequeño. La siguiente evolución de la familia Penumbra (serie Max) apareció en 2012, con mayores diámetros interiores del catéter, así como mayores capacidades de succión debido a la reducción de pérdidas de carga. Además, la mejora en los polímetros utilizados también mejoró la maniobrabilidad del catéter.

La tercera generación llegó con los stent y sus familias: “Solitaire”, “Trev Pro” y “Separador Penumbra”. Los stents son mallas elásticas que capturan por completo el trombo. Estos dispositivos tienen las ventajas de los stents utilizados en otras zonas para revascularización mediante apertura de los vasos y, además, se pueden extraer. Aunque el “Solitaire” fue el primero, todos los fabricantes de stents produjeron dispositivos similares. En este caso, un micro catéter atraviesa el trombo con el stent en su posición de “recogido”. Una vez que se abre, la fuerza radial del stent permite “atrapar” el trombo. Una vez que el trombo es capturado, se retira mediante un catéter guía. La combinación de esta técnica con

aspiración ya sea mediante una bomba o manual, mediante jeringa, mejora los resultados y disminuye las posibilidades de embolismos por roturas del trombo.

La nueva generación, de Aspiración Directa, ha sido posible gracias a los avances en la fabricación de los catéteres que ha permitido llegar a la zona de aspiración con grandes secciones ya que, en general, se debe usar la mayor sección posible de catéter. La aspiración puede ser aplicada mediante una bomba o mediante una jeringa, de manera manual, si bien es recomendable mantenerla también al llegar al catéter guía, para evitar la pérdida del trombo. Dado que el fin de estos dispositivos es la aspiración completa del trombo, cuando la técnica funciona correctamente, no es necesario introducir ningún otro dispositivo de stent, reduciendo notablemente la complejidad de la intervención, tanto clínicamente como económicamente por la reducción de fases. Dentro de este tipo de intervenciones, cabe destacar todas las publicaciones referidas a ADAPT (A Direct First Pass Aspiration Technique) donde se refleja el éxito de este tipo de intervención, con éxitos de recanalización de hasta el 87% (D. H. Kang & Park, 2017; B. Lapergue et al., 2016; Turk et al., 2018).

Cabe resumir que el éxito de la Trombectomía por Aspiración ha sido tal especialmente por el desarrollo de los componentes de guiado hasta la zona cerebral afectada. Así al conseguir llegar con secciones de aspiración mayores, la tasa de revascularización ha aumentado. El fin de esta investigación es, entre otros, mediante las técnicas de modelado ya citadas, investigar en la zona menos desarrollada del extremo distal, es decir, el que está en contacto con el trombo y que va a ser responsable de cómo se aplique la presión de succión.

2.1.2.1. PATENTES DE SISTEMAS DE TROMBECTOMÍA Y EXTREMOS DISTALES

Los dispositivos destinados a las intervenciones de trombectomía están clasificados en función del tamaño y de la parte del cuerpo en la que se van a usar. Así, los grupos más significativos son para las venas de las piernas, las arterias coronarias y, en tercer lugar, las arterias cerebrales. Tal y como se ha descrito en el punto anterior, son numerosas las soluciones desarrolladas en esta área. A continuación, se realiza un análisis de las patentes existentes referentes tanto a sistemas completos de trombectomía (el método o mecanismo utilizado) hasta los detalles de componentes particulares (secciones distales). Como se puede ver, hay alrededor de 20 patentes en 6 años.

Número de patente	Año	Título
US5827229A	1998	Percutaneous aspiration thrombectomy catheter system
WO2007022383A2	2007	Thrombectomy catheters and other aspiration catheters
US2010094201A1	2010	Assisted aspiration catheter system
US2012271231A1	2012	Aspiration thrombectomy device
US2013060206A1	2013	Spiral thrombectomy catheter
WO2014127389A2 US2014303658A1 WO2015196156A1	2014	Thrombectomy catheter
WO2014151209A1	2014	Dynamic aspiration methods and systems
US2015005792A1	2015	Manual thrombectomy device
US2015094748A1	2015	Thrombectomy and soft debris removal device
US2015133973A1	2015	Thrombectomy catheter with flow directing mechanism
US2015080853A1	2015	Aspiration thrombectomy catheter system and associated methods
US2016128715A1	2016	Thrombectomy catheter system
US2016367272A1 WO2016126974A1	2016	Rapid aspiration thrombectomy system and method

Tabla 1 Listado de patentes

Para las arterias o venas más resistentes, son preferidos los dispositivos mecánicos por la posibilidad de combinar la creación de cargas de cortadura mediante raspado y surtidores de alta presión (como Angiojet TM). Como ejemplo, existen herramientas con una cabeza cortante y rotativa, además de un dispositivo de succión que aspira los restos del coágulo mediante la creación de un vórtice hidrodinámico. Otras soluciones están basadas en, mediante percusión, crear en el elemento oclusivo una zona de paso. Hay patentes que reivindican bordes afilados y cuchillas rotativas montadas en el extremo distal del catéter que se pueden accionar por un mando flexible a lo largo del mismo. En todas esas soluciones, las cuchillas crean una acción de cizalla que eliminan el depósito de sangre y lo succionan posteriormente. Sobre este concepto, también existen propuestas más complejas que reivindican una punta con filos tallados helicoidalmente y con conicidad, a modo de fresa o broca, definiendo un ángulo oblicuo de corte.

Por otro lado, para conductos más pequeños, es mucho más difícil usar mecanismos rígidos y con partes móviles debido a las altas curvaturas de los vasos de las regiones cerebrales. Ésta es una de las razones por la que la trombectomía por aspiración se hace más necesaria en dichas zonas. El primer grupo de patentes en esta área describe los sistemas de aspiración o bombeo, por lo que no entran directamente

en el alcance de este estudio. Concretando la búsqueda en catéteres diseñados específicamente para la succión, existen diversas invenciones registradas, como la lanzada por BAYER Medical, con dos orificios de aspiración y una boca ensanchada en el extremo distal, como se muestra a continuación:

Fig. 9 Patente WO2015196156A1, diseño de catéter

Con esa solución, por el orificio pequeño se pretende el guiado, mientras que por el grande se busca la máxima área de succión posible.

Otra invención reivindica una serie de orificios de inyección para formar un haz de fluido de alta presión capaz de cortar el material de oclusión.

Fig. 10 Patente US2015133973A1, haz de alta presión

En la línea de esta invención, existen soluciones patentadas con diversas geometrías de puertos de aspiración dispuestas a lo largo de una sección cónica en el extremo distal.

Fig. 11 Patente US2015080853A1, puertos de aspiración en el extremo distal

Cabe destacar que también se proponen combinaciones de soluciones, mezclando un dispositivo mecánico para crear una oclusión más allá del coágulo y, junto a una presión de succión, retirarlo mediante el movimiento hacia atrás del émbolo (marca 145 de la siguiente figura):

Fig. 12 Patente US2012271231A1, mecanismo de oclusión en el extremo dista

Tras haber examinado las patentes más recientes dentro del área “trombectomía” y “trombectomía por aspiración”, se puede afirmar que todas las propuestas contienen alguna parte rígida o, al menos, elementos de alta rigidez que dificultarían la maniobrabilidad para el acceso a la zona ocluida. Como se ha indicado en el anterior punto, esto es fundamental y lo que ha permitido evolucionar este tipo de intervenciones médicas. Además, estos elementos son potencialmente peligrosos ya que pueden causar

daño en las arterias durante el guiado. En otras palabras, no existe un dispositivo formado por un único componente (sencillo y económico) que sea suficientemente flexible para los rangos de diámetro necesarios, salvo el GPTAD, el cual se estudiará más en detalle tratando de proponer mejoras sobre dicho concepto.

2.1.3. HERRAMIENTAS DE MODELADO Y SIMULACIÓN

Uno de los primeros pasos de esta investigación es la de plantear cómo crear los modelos necesarios que representen la intervención médica de Trombectomía por Aspiración, y con qué herramientas resolverlos posteriormente de manera adecuada. En otras palabras, en qué herramientas matemáticas y de computación (o combinación de ambas) se debe pensar cuando se modelen los fenómenos físicos que tienen lugar durante la embolectomía.

Algunos estudios realizados hasta ahora están basados en la técnica de Bond-Graph (G. Romero et al., 2010; Gregorio Romero et al., 2010; Gregorio Romero, Martinez, Maroto, et al., 2013; Gregorio Romero, Martinez, Pearce, et al., 2013; Romero Rey et al., 2011), donde se modela por una parte el dominio fluido y, mediante un elemento transformador, se pasa al dominio mecánico. Existen varias aproximaciones en este punto, utilizando desde un único elemento y hasta un conjunto de seis elementos colocados en serie para modelar el trombo. La unión de dichos elementos entre sí se considera una unión elástica amortiguada.

Fig. 13 Modelado de arteria y trombo con Bond Graph

(Gregorio Romero, Martinez, Maroto, et al., 2013)

Este tipo de modelado también ha permitido profundizar en el modelado de la interacción entre el trombo y la arteria, y de qué modo se obtienen los resultados más fiables y coherentes con los ensayos

médicos. Sin embargo, la técnica de Bond-Graph supone el uso de una ecuación diferencial para cada partición del trombo y, aunque la aproximación es adecuada, el coste computacional para modelos más complejos (no sólo longitudinales, sino en 2 dimensiones) es muy alto.

A pesar de ello, gracias a estos modelos de rápida solución, se obtiene el comportamiento global del Sistema, pudiendo valorar magnitudes de presión de succión, tensión en el trombo o si, para la succión aplicada y la fuerza resistente, se consigue iniciar el movimiento del trombo. Estos valores son fundamentales para ajustar modelos más detallados como los que se desarrollarán en esta investigación.

Una herramienta a considerar en el estudio de fenómenos de agregación y desagregación es el modelado basado en agentes (ABM por sus siglas en inglés). La ABM describe las interacciones entre entidades autónomas y capaces de tomar decisiones llamados agentes. Como conjunto, las interacciones locales de dichos agentes pueden resultar en un cambio del sistema. De hecho, los sistemas modelados mediante esta técnica pueden ser muy sensibles a pequeños detalles, como ciertas interacciones específicas entre agentes locales o el orden de ejecución de las instrucciones de los agentes. En este aspecto, existen algunas aplicaciones relacionadas con la creación de trombos (Chen et al., 2011; Yazdanbod & Marcus, 2011) considerando la agregación plaquetaria y las condiciones fisicoquímicas del proceso de hemostasia, donde sólo una condición inicial (concentración, velocidad del flujo, orientación de las plaquetas...) es dada, pero no actúan fuerzas exteriores. Esto puede dar una información muy valiosa sobre los factores que afectan a la creación del trombo, sin embargo, ese proceso de formación no es crítico en la intervención estudiada en este trabajo ya que, una vez que la oclusión existe, las plaquetas y otros agentes aglutinantes tienen un comportamiento pasivo en lugar de activo, sin posibilidad de “tomar decisiones” (activar o desactivar una plaqueta, segregar alguna sustancia, etc.) En otras palabras, el modelo a estudiar comprende una masa bloqueada en un tubo como condición inicial, despreciando cómo y dónde se formó el trombo, y cómo viajó desde su origen hasta queda bloqueado en una arteria cerebral. Ello, no obstante, el modelo de trombo como conjunto de elementos (aunque sean pasivos), sí puede ser útil en la concepción mecánica del trombo mediante otras técnicas.

Como se ha expuesto en puntos anteriores, y por el interés de esta investigación, la geometría detallada del extremo distal del catéter es fundamental para la mejora de la intervención, una vez seleccionado el catéter más apropiado. Por esto, el modelado geométrico basado en sistemas tridimensionales (3D) de Diseño Asistido por Ordenador (CAD por sus siglas en inglés) se propone como una herramienta

adecuada. Además, y basados en geometrías 3D, existen numerosas herramientas de cálculo numérico relacionadas con el Método Multicuerpo (MBS por sus siglas en inglés) y el método de los elementos finitos (FEM por sus siglas en inglés). A partir de la geometría creada, con estas herramientas se crea el modelo de cálculo añadiendo información adicional: condiciones de contorno, contactos, materiales, dependencia con el tiempo, etc. En este aspecto, el MBS tiene ciertas similitudes con Bond-Graph, ya que el sistema a resolver puede estar compuesto por masas unidas elásticamente con la posibilidad de amortiguamiento, añadiendo la posibilidad de analizar contactos y otras cargas entre los elementos móviles o con elementos fijos. Este método se utiliza habitualmente para analizar mecanismos con movimientos relativos entre componentes y, así, obtener cargas, fricción, potencias o trayectorias. Algunos estudios tratan a los elementos sólidos como conjuntos de pequeños sólidos unidos entre ellos, lo que supone una buena aproximación para el caso de estudio del trombo (o conjunto de “mini” trombos) si bien es necesario un ajuste adecuado ya que las pequeñas masas a considerar pueden llegar a provocar problemas de convergencia en la resolución de las ecuaciones.

Otra potente herramienta a tener en cuenta para fenómenos de desagregación es el SPH (Smoothed Particles Hydrodynamics) (De Vuyst, Vignjevic, Campbell, Huges, & Djordjevic, n.d.; Wright & Maths & Modelling Group, n.d.), un método inicialmente desarrollado para problemas astrofísicos, pero que se ha extendido a las interacciones sólido – líquido como las cargas debidas a olas marinas sobre estructuras o naves, vehículos todo terreno circulando sobre barro, o impactos de balística. La gran ventaja de este método es que es completamente “meshless”, esto es, no es preciso realizar una malla del fluido, sino que está compuesto por partículas unidas entre sí y con la capacidad de separarse. Esto lo hace idóneo para problemas con muy grandes deformaciones en periodos de tiempo muy cortos, pero, por otra parte, queda limitado a las citadas interacciones entre sólido y fluido, analizando adecuadamente el comportamiento del fluido por las interacciones con el sólido y consigo mismo, pero no siendo del todo adecuado para interacciones entre sólidos.

Finalmente, el Método de los Elementos Finitos es otra de las opciones de cálculo numérico disponibles para resolver problemas físicos. En primer lugar, se comienza por la discretización de la geometría (creación de la malla), bien sea sólida o fluida, cubriendo desde problemas estáticos lineales con formulación implícita hasta eventos dinámicos no lineales donde los métodos explícitos son necesarios. En este tipo de problemas se encuentran impactos a alta velocidad, problemas de grandes desplazamientos o grandes deformaciones, o problemas dependientes del tiempo. El resultado obtenido normalmente se centra en las tensiones y deformaciones, fuerzas de reacción y fuerzas de contacto, si las hay. Los cálculos fluidos pueden ser resueltos también mediante FEM, donde los sólidos

pueden estar en contacto con los fluidos (líquidos o gases); se resuelven problemas de transmisión de calor por conducción, convección y radiación; la turbulencia es un parámetro de diseño y todas las propiedades de los fluidos pueden ser tanto condiciones de contorno como resultados: presión, temperatura, velocidad, densidad, régimen laminar o turbulento, cargas de cortadura o fuerzas sobre los sólidos.

Después de analizar las herramientas disponibles, parece que se deberán usar de algún modo soluciones basadas en 3D con el fin de obtener resultados sobre la geometría del catéter, si bien, para analizar el comportamiento del trombo, se deban considerar varias soluciones. En cualquier caso, parece claro que las soluciones que mejor describan los fenómenos que tienen lugar durante la intervención médica deban ser modelados mediante más de una herramienta (multifísico, co-simulación, etc.) que permitan analizar tanto el dominio fluido, como el mecánico, como la interacción entre ambos.

2.1.4. MODELADO EN BOND-GRAPH

Tal y como se ha citado anteriormente, en el momento de iniciar esta investigación, existen algunos trabajos realizados por Romero et al. donde se modela la trombectomía por aspiración mediante la metodología de Bond-Graph.

Fig. 14 Modelo Bond-Graph

(Gregorio Romero et al., 2010)

Estos estudios previos se han centrado principalmente en verificar el modelo mediante las presiones de succión, tiempo para conseguir esas presiones y elongación del trombo, tomando el problema dividido en el dominio fluido y en el dominio mecánico.

El dominio fluido considera un modelo R-C, y comprende desde la bomba de aspiración, el catéter, el extremo distal, la boquilla de succión y la arteria. La bomba crea la presión necesaria para conseguir la extracción y está representada por una fuente de presión ($S_e = P$) que varía con el tiempo, llegando a 100 kPa en 1 segundo, a partir del cual, la presión permanece constante. El catéter está representado por un tubo cilíndrico de, aproximadamente, 1 metro de longitud y un diámetro dado por el tamaño de la arteria (entre 1 y 3 mm). En el modelo se representa como una tubería con los siguientes parámetros en su interior: carga (R), pérdida de inercia (I), y compresibilidad de la sangre (C). La fricción entre las partículas líquidas y la tubería es responsable de las pérdidas primarias. Por otra parte, se considera que el extremo distal del catéter es del mismo diámetro que el resto del catéter, y con una longitud de 10 mm. Adicionalmente, se consideran los tres mismos parámetros (R, I, C) con sus correspondientes valores. Finalmente, y dado que la arteria rodea el catéter, es necesario considerar la transición entre ambos como una pérdida de carga causada por la diferencia de diámetros, y la consiguiente variación de flujo (ecuación 1):

$$\Delta P = \frac{\lambda \cdot v^2 \cdot \rho \cdot L}{2 \cdot D} \quad (1)$$

donde ' λ ' es el coeficiente de pérdida de carga, ' v ' es la velocidad media del fluido dentro del catéter, ' ρ ' es la densidad de la sangre, ' L ' es la longitud de la sección y ' D ' es el diámetro interior del catéter. De (1) y considerando flujo laminar en una sección cilíndrica, la resistencia y la inercia son como sigue:

$$R_{Sangre_catéter} = \frac{128 \cdot \mu \cdot L}{\pi \cdot D^4} \quad (2)$$

$$I_{Sangre_catéter} = \frac{\rho \cdot L}{\pi \cdot \left(\frac{D}{2}\right)^2} \quad (3)$$

donde ' μ ' representa la viscosidad dinámica del fluido.

La compresibilidad del catéter se considera que actúa como un resorte, produciendo un decremento de volumen cuando sube la presión de succión. El coeficiente de compresibilidad de la sangre ' B ' está definido por una capacitancia con un valor dado por la siguiente expresión que representa la rigidez longitudinal:

$$K_{Sangre_catéter} = \frac{4 \cdot B}{\pi \cdot D^2 \cdot L} \quad (4)$$

Las pérdidas de presión correspondientes a la transición del extremo distal a la arteria (que tienen diámetros diferentes) se representan como una pérdida secundaria y se pueden considerar añadiendo una nueva resistencia ($R_{Boquilla}$):

$$R_{Boquilla} = 8 \cdot \rho \cdot \xi \cdot \frac{Q}{\pi \cdot D^4} \quad (5)$$

donde 'Q' es el flujo que existe en el tramo de tubería y 'D' es el diámetro medio entre el cilindro (catéter) y la arteria. El coeficiente 'ξ' es el coeficiente de pérdida de carga adimensional que depende de la diferencia de diámetros entre arteria y catéter; s puede considerar 0.3 según recomendaciones bibliográficas. Este modelado permite considerar el flujo de sangre alrededor del catéter, y entre el catéter y el trombo.

Idealmente, el extremo distal del catéter se posiciona a una distancia aproximada de 3 mm del trombo cuando comienza la succión. Sin embargo, mientras el trombo se desplaza esa distancia, la arteria también se deforma debido a las fuerzas que están actuando. Por ello, se trata esa sección de arteria como otra sección en el modelo y, como tal, es necesario insertar una capacitancia en paralelo (rigidez) que represente la compresibilidad de la arteria en relación a su módulo de Young (E), su espesor (h), el volumen inicial de la arteria (V_0) y el radio inicial (r_0) según la siguiente ecuación.

$$K_{Pared_arterial} = \frac{E \cdot h}{V_0 \cdot 2 \cdot r_0} \quad (6)$$

En cuanto al dominio mecánico, el trombo tiene una longitud de hasta 30 mm, lo que permite que pueda ser dividido para el estudio en numerosas esferas unidas (simulando plaquetas), todas con la misma constante. Dado que en toda la superficie del trombo pueden existir fuerzas de adhesión a la pared arterial, para conseguir una buena aproximación, es necesario considerar la existencia de un elemento esférico cada 0.2 mm. Consecuentemente, es necesario incluir entre 25 y 250 elementos dependiendo de la longitud del trombo. El número final de elementos dará la rigidez del conjunto ' $K_{unión}$ ' y el coeficiente de amortiguamiento ' $R_{unión}$ '. El sistema de masas en serie debe ser resuelto previamente utilizando la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{K_{en\ serie}} = \frac{1}{K_1} + \frac{1}{K_2} + \dots + \frac{1}{K_n} \quad (7)$$

Según estos estudios, la rigidez se puede tomar como $K_{unión} = 3.41 \pm 1.5$ N/m y el coeficiente de amortiguamiento como $R_{unión} = 0.035$ kg/m·s.

El modelo considera un sistema de muelles para simular el comportamiento elastoplástico del trombo, lo que crea una resistencia a la tracción cuando se aplica la presión de succión. Para modelar la interacción entre el coágulo y la arteria es necesario considerar la fricción estática y dinámica en cada instante y, dado que la condición inicial es de fricción estática, cada inercia 'l' estará afectada por una fuerza de succión que deberá ser compensada en el modelo introduciendo una carga igual y opuesta (fricción).

En el modelo completo de Bond-Graph, la transición del dominio fluido al dominio mecánico requiere un elemento 'transformador' (TF). Para calcular el valor del coeficiente que lo define (R_{TF}) se evalúa el cambio en la definición del flujo antes y después del transformador; de este modo, antes del TF el flujo es hidráulico mientras que, después, es mecánico. Esto se representa con las siguientes ecuaciones:

$$f_2 = f_1 \cdot R_{TF} \quad (8)$$

$$f_1 = Q = v_{fluid} \cdot A_{clot} \quad (9)$$

$$f_2 = v_{clot} \quad (10)$$

$$R_{TF} = 1/A_{clot} = 1/(\pi \cdot R_{clot}^2) \quad (11)$$

donde 'f' es el flujo en ambos dominios, 'v' es el volumen para ambos dominios, 'A_{clot}' es el área transversal del trombo, calculado como una sección circular donde 'R_{clot}' es el radio. En el caso de una oclusión del 100%, es igual al radio de la arteria.

Finalmente, se hace notar que, aunque el fluido no toma la misma velocidad en el centro del catéter comparado con un punto cercano a las paredes, el modelo considera un valor medio de la velocidad para este caso.

Como resultados y conclusiones de estos modelos anteriores, cabe destacar la buena correlación existente con los ensayos in-vitro previos, donde para diferentes longitudes de trombo, diferentes presiones de succión y diferentes porcentajes de oclusión arterial dieron resultados coherentes. Además, este modelado también predecía de forma adecuada si el trombo se movería o rompería bajo unas determinadas circunstancias. Sin embargo, el modelado unidimensional, si bien daba resultados globales buenos, pierde precisión en la zona de transición entre los dominios mecánico e hidráulico, donde la geometría del extremo distal puede condicionar el comportamiento del trombo. Para ello, se plantean modelos basados en geometrías 3D, como se desarrollará en los siguientes apartados.

2.2. MODELADO DE UN SOLO DOMINIO

Tras presentar el punto de partida para el modelado de la Trombectomía por Aspiración en el apartado anterior, a continuación, se muestran los pasos iniciales para ajustar los nuevos modelos en base a cálculos previos y a experimentos in-vitro relacionados con esta investigación. Así, se abordan los modelos iniciales realizados de uno sólo de los dominios a estudiar (fluido y mecánico), incluyendo un estudio CFD, un modelo numérico de masas en serie y un cálculo mecánico no lineal resuelto por el método de los elementos finitos. Se hace notar que, por tratarse de modelos parciales y obtener resultados necesarios en fases posteriores, éstos se incluirán a continuación de la presentación del modelo en este mismo apartado en lugar de en el capítulo de resultados.

2.2.1. ESTUDIO INICIAL CON ANÁLISIS FLUIDODINÁMICO

Como primer paso para establecer un modelo tridimensional válido, es necesario transformar las condiciones de contorno de los modelos previos, así como de los ensayos in-vitro. Para ello, se tomará como criterio de comparación el comportamiento del movimiento del trombo, esto es, si ante una presión de succión, para diferentes longitudes, fuerzas resistentes y posiciones del catéter, el trombo se mueve o permanece ocluyendo la arteria. En esta fase del estudio se utiliza una herramienta de simulación fluidodinámica (CFD) donde se considera el trombo como un elemento obstruyendo la arteria.

2.2.1.1. HIPÓTESIS

Un modelo de CFD requiere asumir una serie de hipótesis y establecer una serie de condiciones referentes al flujo, el tipo de solucionador matemático, las interfaces mecánicas, los materiales y otros factores que pueden afectar a la precisión de los resultados y a la validez del prototipo virtual. En el problema de estudio, se toman las siguientes condiciones:

- Análisis de “Movimiento conducido por el flujo” (Flow driven motion) con velocidad inicial igual a cero. Este tipo de análisis permite la inclusión de elementos de diferente material en el fluido y analizar, tras la solución, precisamente si se mueve o no dependiendo de las cargas. Inicialmente se toma que el trombo bloquea la arteria y es necesaria una fuerza para iniciar el movimiento del mismo. La presión de succión es la única carga considerada para hacer posible dicho movimiento

- Fuerza resistente (opuesta a la presión de succión, tal y como se describe en el apartado anterior) que representa el contacto entre arteria y trombo
- Análisis dependiente del tiempo. Dado que el evento no es instantáneo ni estacionario, es necesaria esta condición
- Fluido compresible
- Posibilidad de régimen laminar y turbulento. Algunos problemas se restringen a un solo régimen, pero, en este caso, la posibilidad de transición se considera por variar bruscamente la sección en alguna zona (puntos inicial y final del trombo en especial)
- Paredes de la arteria adiabáticas
- Sin cavitación

En cuanto a la malla, en lugar de crear una nueva malla para cada instante de tiempo, este tipo de análisis permite la opción de que la malla sólida (trombo en este caso) pase a través de la malla fluida, así, cuando un nodo fluido es cubierto por uno sólido, al nodo fluido se le asigna la velocidad del nodo sólido más cercano. Esto permite análisis más rápidos de un sólido (trombo en este caso) moviéndose en el fluido (sangre).

Para estimar el rango de presiones a aplicar, es necesario considerar por una parte el área transversal (para calcular la fuerza de succión), la pérdida de carga y la fuerza resistente del trombo, como se muestra a continuación:

- Fuerza de succión (debido a la presión):

$$Fuerza\ máxima = P.S = P \cdot \pi \cdot r^2 = 30\ kPa \cdot \pi \cdot 3^2\ mm^2 = 0,847\ N \quad (12)$$

- Fuerza debida a la pérdida de carga (flujo laminar):

$$\Delta P.S = 8.\pi.\eta.v.l = 8 \cdot \pi \cdot 0,0035\ Pa.s \cdot 1\ m/s \cdot 0,02\ m = 0,002\ N \quad (13)$$

- Fuerza resistente (debida a la fricción entre arteria y trombo):

$$De\ 0,01\ a\ 0,1\ N$$

Tomando como valor medio de la presión, según estudios previos, 30 kPa, dado que para la sección transversal estudiada (3 mm de diámetro) se obtiene un valor superior a la fuerza resistente sumada a la pérdida de carga, se espera obtener resultados favorables.

2.2.1.2. GEOMETRÍA

Para representar ambos elementos considerados en este modelo (trombo y arteria) se han utilizado dos sólidos tridimensionales, creando un tubo cilíndrico de 100 mm de longitud con un diámetro interior de 3 mm para la arteria, y un cilindro de 30 mm de largo y un diámetro de 3 mm para el trombo. Ambos componentes se han ensamblado de manera coaxial, posicionando el trombo en un extremo de la arteria. Para la malla, se han utilizado elementos tetraédricos quedando la siguiente distribución:

- Número total de nodos: 6421, de los cuales:
 - 3506 nodos de fluido
 - 2915 nodos de sólido
- Número total de elementos: 29433, de los cuales:
 - 15388 son elementos fluidos
 - 14045 son elementos sólidos

Se hace notar que, dado que la calidad de la malla condiciona los resultados, se debe verificar previamente, al menos, mediante inspección visual y garantizando que se representa la geometría de manera adecuada. Un análisis más detallado, cuando el software lo permite, debe incluir la relación de aspecto de los elementos (relación entre base y altura en el caso de tetraedros) debiendo evitarse elementos muy planos o afilados (degenerados). Para solucionar estos problemas se debe cambiar y adaptar la malla. La representación gráfica de la malla se muestra a continuación:

Fig. 15 Malla del trombo

Fig. 16 Malla del fluido (sangre)

2.2.1.3. MATERIALES

Para la selección de materiales se han tomado los siguientes de la base de datos del programa utilizado, coherentes con los utilizados en modelos previos:

- La arteria y el trombo se toman como sólidos con densidad de 998 kg/m^3 .
- Los elementos fluidos (sangre) se definen por su densidad (1003 kg/m^3), viscosidad (fluido No Newtoniano) y Módulo de compresibilidad de 2.18 GPa .

Dado que el fin de este estudio es el de analizar el movimiento del trombo, las propiedades elásticas y mecánicas (Módulo de Young, coeficiente de Poisson y otros) no son críticos en este momento.

2.2.1.4. CONDICIONES INICIALES Y DE CONTORNO

Para representar las condiciones del trombo en la arteria en el momento inicial se toman los siguientes valores:

- Velocidad normal en la entrada (extremo distal del trombo) = 0 m/s . (tanto la sangre como el trombo están parados al inicio de la intervención médica)
- Presión a la salida (aspiración) = variable (de 10 kPa a 50 kPa) con incrementos de 10 kPa . Estos valores están basados en experimentos previos y son los comunes para evitar daños en la arteria.
- Fuerza resistente = variable (de 0.01 N a 0.1 N), dada por la elasticidad del trombo y de la arteria, basada en experimentos físicos.
- Distancia de la aspiración al trombo = variable (de 3 mm a 20 mm). Este valor se toma entre los más usados en intervenciones médicas, medidos mediante técnicas de imagen (angiografía).

2.2.1.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras combinar los parámetros variables en una serie de análisis (distancia de aspiración de 3 y 20 mm; fuerza resistente de 0.01, 0.05 y 0.1 N; presión de aspiración de 10, 30 y 50 kPa) se ha obtenido que el movimiento empieza más rápido para condiciones de baja resistencia, alta succión y el catéter próximo al trombo, como era de esperar. En la siguiente tabla se muestra un resumen de los resultados obtenidos:

Análisis	Presión de aspiración (kPa)	Fuerza resistente (N)	Distancia de aspiración (mm)	Movimiento iniciado
1 (condiciones de ensayos in-vitro)	50	0.01	3	Sí
2	50	0.05	3	Sí (necesita el doble de tiempo que en el caso 1)
3	50	0.1	3	Sí
4	50	0.1	20	Sí
5	30	0.1	20	Sí
6	10	0.1	20	No (equilibrio entre Fuerza resistente y succión)
7	10	0.01	20	Sí

Tabla 2 Análisis y resultados de modelo CFD

Para el caso de carga 1 se han tomado las condiciones de los ensayos in-vitro realizados en otras investigaciones (50 kPa de aspiración a una distancia de 3 mm del trombo) y el movimiento comienza cuando se supera una fuerza de 0.01, lo que confirma que el modelado es correcto para analizar el movimiento del trombo en otras condiciones. Para los casos 2 a 7 se han considerado otras condiciones, llegando al límite en el caso 6, en el que el movimiento no llega a comenzar debido a la baja presión de aspiración (10 kPa) y a una distancia de demasiado alta entre el catéter y el trombo, lo que da lugar a una fuerza resultante similar a la fuerza resistente.

En las siguientes capturas se muestra la evolución del trombo para tres instantes de tiempo dados. La representación gráfica hace referencia al campo de velocidades de la sangre obtenido, siendo la escala irrelevante en este caso (ya que cambia para cada caso de carga), y debiendo analizarse visualmente cómo en el instante inicial, la velocidad en la zona cercana al catéter (izquierda de las imágenes) es

mayor que en la zona alejada, indicio de que el movimiento se está iniciando y de que existe una presión que crea esa velocidad. A partir de que el movimiento existe, es en el extremo más alejado del trombo donde aparece una zona de alta velocidad (mayor a la de la aspiración) debida a la succión que crea el movimiento del trombo dentro de la arteria, apareciendo turbulencia. Esta velocidad va disminuyendo según el trombo es aspirado.

Fig. 17 $t=t_0$. Inicio del movimiento.

Fig. 18 $t=t_1$. Trombo en movimiento

Fig. 19 $t=t_2$. Trombo en movimiento

Analizando los resultados se obtiene que, dada una masa de trombo (que puede ser estimada a partir de su longitud por técnicas de imagen médica), considerando una fuerza resistente estándar y estableciendo una distancia del catéter al trombo adecuada (la mínima posible), se puede establecer la presión mínima de succión para conseguir la revascularización. El fin de usar la mínima presión posible es doble, por una parte, no romper el trombo y conseguir una aspiración completa y, por otra, no dañar la arteria, ya que durante la succión aparece una presión normal a las paredes que podría llevar al colapso. En este modelo no se pueden analizar estos fenómenos, por lo que deberán incluirse más adelante, tal y como se planteaba en el modelado en Bond-Graph. Sin embargo, aunque se trata de un modelo sencillo y limitado, sí permite hacer un mejor análisis de cómo se distribuyen las presiones tanto en el fluido como sobre arteria y trombo.

2.2.2. MODELO MECÁNICO DEL EXTREMO DEL TROMBO

Tanto en la fase previa (CFD) como en el modelado de Bond-Graph, se ha analizado la evolución de la presión de succión en el tiempo y la elongación total del trombo, pero ha quedado fuera del alcance el estudio de la zona más próxima al catéter, tal y como se muestra en la siguiente imagen:

Fig. 20 A: trombo sin elongación modelado en Bond-Graph. B Estudio de la zona elongada antes de comenzar el movimiento

El fin de analizar la zona indicada en la figura previa es el de obtener la mejor manera de aplicar la presión de manera que se consigan los efectos deseados (movimiento del trombo sin que se rompa la parte menos adherida). Para ello, se modela la zona en la que no hay interferencia con la arteria como un sistema masa – muelle de varias secciones que representan “rodajas” del trombo de las que poder estudiar la tensión y desplazamiento, donde las fuerza sobre la masa será variable en el tiempo, $F(t)$, a lo largo de la dirección x , siendo esta dirección la única posible para el desplazamiento del trombo. Esta aproximación da lugar a un Sistema de múltiples grados de libertad (MDOF por sus siglas en inglés). La representación gráfica del modelo se muestra en la siguiente figura.

Fig. 21 Modelo de 6 grados de libertad amortiguado.

En particular, se han tomado seis elementos para el modelado ya que se ha observado que, a partir de ese número, los resultados convergían y no existían diferencias significativas. El extremo fijo representado en la imagen es la zona de unión del área libre del trombo con el área del mismo que está en contacto con la arteria.

2.2.2.1. ECUACIONES DE MOVIMIENTO

Son numerosos los sistemas dinámicos estudiados de manera simplificada como un mecanismo de un grado de libertad. Esto permite aplicar de manera directa la Ley de Hooke y, con formulación diferencial, considerar una fuerza variable en el tiempo $F(t)$ con un desplazamiento variable en el tiempo $u(t)$. Así, considerando la segunda Ley de Newton, la ecuación de gobierno del modelo será ' $m \cdot \ddot{x}(t) = k \cdot x(t) + F(t)$ ', donde " $\ddot{x}(t)$ " es la aceleración de la masa en el instante ' t ' y ' k ' es la rigidez. En este caso, el modelo oscilaría con una amplitud constante durante el tiempo. Sin embargo, en la realidad, al aplicar una fuerza, la masa oscilará en un movimiento que se irá amortiguando progresivamente en el tiempo hasta que desaparezca. Esto supone una pérdida de energía que se introduce en el modelo quedando como ' $m \cdot \ddot{x}(t) + c \cdot \dot{x}(t) + k \cdot x(t) = F(t)$ ', donde ' $\dot{x}(t)$ ' es la velocidad de la masa en el instante ' t ' y ' c ' es el coeficiente de amortiguamiento. Para un grado de libertad, la solución es inmediata, resultando una ecuación exponencial condicionada por la relación entre la rigidez y el coeficiente de amortiguamiento, pudiendo resultar sobreamortiguado ($C^2/4.m^2 > K/m$), críticamente amortiguado ($C^2/4.m^2 = K/m$), o subamortiguado ($C^2/4.m^2 < K/m$). Para dos grados de libertad (dos "rodajas" de trombo) el modelo se resuelve de manera simple según la siguiente ecuación de equilibrio para el primer elemento:

$$-k_1x_1 - c_1\dot{x}_1 + k_2(x_2 - x_1) + c_2(\dot{x}_2 - \dot{x}_1) + f_1(x) = m_1 \ddot{x}_1 \quad (14)$$

Reordenando:

$$m_1 \ddot{x}_1 + (c_1 + c_2)\dot{x}_1 - c_2\dot{x}_2 + (k_1 + k_2)x_1 - k_2x_2 = f_1(x) \quad (15)$$

Para el segundo elemento se tiene la siguiente ecuación:

$$m_2 \ddot{x}_2 + c_2 \dot{x}_2 - c_2 \dot{x}_1 + k_2 x_2 - k_2 x_1 = f_2(x) \quad (16)$$

Y uniendo las dos con formulación matricial se tiene:

$$\begin{bmatrix} m_1 & 0 \\ 0 & m_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \ddot{x}_1 \\ \ddot{x}_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} (c_1 + c_2) & -c_2 \\ -c_2 & c_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} (k_1 + k_2) & -k_2 \\ -k_2 & k_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \end{bmatrix} \quad (17)$$

Se hace notar que, con tan sólo dos elementos, se espera una representación del trombo muy rígida (similar a una malla muy gruesa en FEM), por lo que es necesario añadir más elementos. A continuación, se representa el modelado para más secciones, donde la formulación matricial se ha cambiado por una representación en bloques. Así, la siguiente figura representa el modelo de los dos primeros elementos:

Fig. 22 Modelo en bloques para 1º y 2º elementos

Para aumentar el número de elementos del modelo tan sólo es necesario replicar el segundo bloque de la imagen anterior (identificado como “*Elemento intermedio*”), hasta llegar al último elemento, tal y como muestra el siguiente bloque:

Fig. 23 Modelo para el último (n) elemento

2.2.2.2. HERRAMIENTA DE CÁLCULO

Para resolver el modelo existen numerosas herramientas, si bien se ha elegido utilizar una hoja de cálculo convencional que pueda ser fácilmente utilizada y mostrada incluso en hospitales o laboratorios y permitan hacer estimaciones desde cualquier dispositivo de manera rápida. El orden de los cálculos se basa en obtener el estado del sistema en el instante ‘t’ y, a partir de entonces, calcular el del instante ‘t+1’. Además, en lugar de usar métodos de integración numérica, se plantea resolver las ecuaciones de equilibrio para un paso de tiempo suficientemente pequeño. En este caso, se ha ajustado a 0.001 segundos, lo que significa que, para cada segundo de movimiento del trombo, se calculan 1000 posiciones. Este valor es el mínimo necesario para obtener una resolución adecuada en los resultados. Para pasos de tiempo mayores, los saltos entre un estado y el siguiente podrían ser suficientemente grandes y dar lugar a errores en la solución que, además, se acumulan en el tiempo.

La estructura de la hoja de cálculo es como sigue: tiene una pestaña de “Datos de entrada”, una de “ecuaciones” y una de “resultados gráficos”. Los campos para los Datos de entrada son: fuerza de succión (N), fuerza resistente (N), número de elementos (“rodajas”) del trombo, masa de cada elemento (gr), diámetro del trombo (mm), velocidad inicial (normalmente 0 m/s), coeficiente de Poisson del material, intervalo de tiempo para el cálculo, y rigidez del trombo, introducida como una curva de fuerza – desplazamiento. Para facilitar el análisis, se permite introducir dos materiales distintos, bien por considerar dos trombos distintos o por tener una rigidez variable.

Fig. 24 Pestaña de entrada de datos

La fuerza de succión viene dada por la presión de aspiración y por el diámetro del trombo (en este caso, igual al del catéter) y la fuerza resistente viene dada de los ensayos in-vitro previos. En el caso de la fuerza de succión, también puede introducirse como variable en el tiempo, tal y como resulta de los modelos en Bond-Graph. La masa de cada elemento se calcula de la total del trombo y del número de elementos, tomando una masa total de 1 gr para los resultados obtenidos. El coeficiente de Poisson se usa para calcular los valores de tensión a partir de la deformación considerando la reducción de sección transversal debida a la elongación. La rigidez del trombo se introduce mediante pares de fuerza – desplazamiento, quedando además dibujada la curva resultante. Así, a mayor pendiente, mayor rigidez. Se hace notar que, en la imagen anterior, aparecen dos rectas que representan dos materiales de diferente rigidez. Por otra parte, la entrada de datos permite trabajar no sólo con rectas sino con cualquier ley de rigidez. En este caso, la rigidez del trombo se toma en el rango de 0,1 a 0,5 N/mm, basado en ensayos físicos con trombos porcinos.

La pestaña de ecuaciones contiene todas las fórmulas que gobiernan el movimiento del trombo para cada instante de tiempo, quedando el instante inicial definido por los datos de entrada. A partir de dicho instante, se calculan para cada elemento la velocidad, elongación, fuerza de reacción, aceleración y tensión; que serán los datos de entrada para el instante siguiente 't+1'. Realizando el equilibrio entre las fuerzas que actúan y las resistentes, y teniendo en cuenta la masa, se obtiene de manera directa la

aceleración a partir de la cual, con el incremento de tiempo, se obtiene la velocidad. En la siguiente figura se muestra un ejemplo de la ventana de cálculo.

Escenario		Tracción		F succión		Número de tramo		Selección de material	
D_t		m (mg)		Tramo		Material			
0,1	0	0,001	2	1	2				
t (s)	V_1(mm/s)	X_1 (mm)	F_1 (N)	F_R 1	Acc_1 (mm/s2)	D_V1(mm/s)	Tensión 1 (Mpa)		
0	0,000	0,0000	0,1	0,000	50,00	0,050	0,000		
0,001	0,050	0,0001	0,1	0,000	50,00	0,050	0,000		
0,002	0,100	0,0002	0,1	0,000	50,00	0,050	0,000		

Tiempo	Velocidad	Fuerza	Aceleración	Tensión
	Desplazamiento	F. reacción	Variación de veloc.	

Fig. 25 Pestaña de cálculo para un elemento

A continuación, se muestran las ecuaciones utilizadas para el cálculo del primer elemento en el instante 't':

- Velocidad para el instante t $v[t]_1 = v[t-1]_1 + \Delta v[t-1]_1$ (18)

- Elongación para el instante t $x[t]_1 = x[t-1]_1 + v[t]_1 \cdot \Delta t$ (19)

- Equilibrio de fuerzas $F_{aplicada} = F = F_{succión}$ (20)

- Fuerza debida a la elongación $F_{reacción}[t]_1 = -K \cdot \Delta x[t]_{2:1}$ (21)

- Aceleración en el instante t $a[t]_1 = \Sigma F / m_1$ (22)

- Incremento de velocidad $\Delta v[t]_1 = a[t]_1 \cdot \Delta t$ (23)

- Tensión para el instante t $\sigma[t]_1 = F_{reacción}[t]_1 / \text{Área}$ (24)

- Velocidad para el instante t+1 $v[t+1]_1 = v[t]_1 + \Delta v[t]_1$ (25)

Y para el elemento 'n' en el instante 't' (en este caso $1 < n \leq 6$):

- Velocidad para el instante t $v[t]_n = v[t-1]_n + \Delta v[t-1]_n$ (26)

- Velocidad relativa $\Delta v[t]_{n:n-1} = v[t]_{n-1} - v[t]_n$ (27)

- Elongación relativa $\Delta x[t]_{n:n-1} = \Delta x[t-1]_{n:n-1} + \Delta v[t]_{n:n-1} \cdot \Delta t$ (28)

- Equilibrio de fuerzas $F_{aplicada}[t]_n = -F_{reacción}[t]_{n-1}$ (29)

- Fuerza debida a la elongación $F_{reacción}[t]_n = -K \cdot \Delta x[t]_{2:1}$ (30)

- Aceleración en el instante t $a[t]_n = \Sigma F / m_n$ (31)

- Incremento de velocidad $\Delta v[t]_n = a[t]_n \cdot \Delta t$ (32)

- Incremento de elongación $x[t]_n = x[t-1]_n + v[t]_n \cdot \Delta t$ (33)

- Tensión para el instante t $\sigma[t]_n = F_{reacción}[t]_n / \text{Área}$ (34)

- Velocidad para el instante t+1 $v[t+1]_n = v[t]_n + \Delta v[t]_n$ (35)

Nótese que, con esta formulación, al estar relacionados los elementos entre sí, quedará reflejado en los resultados la interacción entre los mismos. Así, cuando una elongación alta entre dos elementos lleve al inicio del movimiento de un elemento, dicha elongación deberá disminuir produciéndose desaceleraciones del elemento que realizaba la tracción. Este fenómeno oscilatorio se irá repitiendo según los elementos vayan comenzando su movimiento hasta alcanzar el equilibrio.

En cuanto al cálculo de tensiones, en las ecuaciones previas tan sólo se contempla la posibilidad de una succión que resulte en una fuerza axial. Sin embargo, existen dispositivos capaces de crear una carga de torsión (como el ya citado GPTAD) debido a la geometría del catéter a través del que se realiza la aspiración. Por tanto, se deberá reformular el cálculo de tensión creando el círculo de Mohr correspondiente.

Fig. 26 Dispositivo GPTAD capaz de crear carga de torsión en la succión

Fig. 27 Círculo de Mohr para cargas combinadas

Descripción	Símbolo	Valor - unidades	Fórmula
Tensión normal según eje x	σ_x	$F_{\text{succión}}/A$ (MPa)	-
Tensión normal según eje y	σ_y	0 (MPa)	-
Cortadura en el plano XY	τ_{xy}	Par.r/J (MPa)	-
Tensión normal media	σ_{avg}	MPa	$\frac{\sigma_x + \sigma_y}{2}$
Máxima tensión de cortadura (Tresca)	τ_{max}	MPa	$\sqrt{\left(\frac{\sigma_x - \sigma_y}{2}\right)^2 + \tau_{xy}^2}$
Tensión principal máxima (1)	σ_1	MPa	$\sigma_{avg} + \tau_{max}$
Tensión principal mínima (2)	σ_2	MPa	$\sigma_{avg} - \tau_{max}$
Tensión de Von-Mises	σ_{VM}	MPa	$\sqrt{\left(\frac{(\sigma_1 - \sigma_2)^2 + \sigma_2^2 + (-\sigma_1^2)}{2}\right)^2}$

Tabla 3 Definición del Círculo de Mohr para cargas combinadas

De cara a evaluar el comportamiento sobre el extremo libre del trombo que tiene la hipotética carga de torsión, se analizan los siguientes casos de carga, en los que se combina una carga axial con un par de cinco modos distintos, dando más peso a uno u otro.

Caso de carga	Tracción (N)	Par (mN.m)
1	0,1	0
2	0,075	0,025
3	0,05	0,05
4	0,025	0,075
5	0	0,1

Tabla 4 Casos de carga combinada para modelo numérico

2.2.2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En primer lugar, es importante verificar que el incremento de tiempo elegido es adecuado. Para ello, se realizan pruebas con diferentes valores. En las siguientes imágenes se puede ver cómo para valores inferiores al elegido (0.01 segundos) el modelo aún no es estable mientras que, para el paso de cálculo de 0.001 segundos, sí.

Fig. 28 Verificación de Δt . Superior: $\Delta t = 0,01$ segundos. Inferior: $\Delta t = 0,001$ segundos

En la pestaña de resultados se incluyen dos gráficos. El primero muestra la elongación frente al tiempo para cada uno de los elementos estudiados. En este caso, tomando 6 elementos se han obtenido buenos

resultados sin saltos significativos entre los valores de cada elemento. Tal y como se puede ver en la siguiente figura, el movimiento sigue una ley con doble pendiente, donde la primera parte con una mayor inclinación es la asociada al inicio del movimiento (comportamiento oscilatorio, tal y como se preveía en el párrafo anterior). El número y pendiente de cada “escalón” de la primera zona viene dado por el movimiento de cada “rodaja”, así, por ejemplo, el cambio de curvatura del primer elemento viene dado por el inicio del movimiento del segundo. Esto se repetirá para cada par de elementos. La segunda parte de cada curva, con menor pendiente y comportamiento prácticamente lineal, está dirigida por el comportamiento elástico del trombo y representa la elongación progresiva de la zona de estudio. La elongación total será la suma de las elongaciones de cada elemento.

Fig. 29 Pantalla de resultados. Gráfico de desplazamientos para cada elemento (modelo de 6 elementos)

La segunda de las gráficas representa la tensión en función de la elongación para cada elemento. De nuevo en este gráfico queda reflejado el comportamiento elástico del conjunto al haber variaciones en el tiempo que se corresponden con el inicio de movimiento de cada elemento. Una vez que el movimiento se hace uniforme, el crecimiento de la tensión es proporcional a la elongación. Es significativo cómo, a pesar de no llegar a comenzar el movimiento en esta representación, el último elemento aparece con valores de tensión positivos debidos, por una parte, a la tracción del penúltimo elemento y, por otra, a la fuerza resistente. En el caso representado, con un valor ligeramente mayor de succión se conseguiría que el último elemento comenzase el movimiento.

Fig. 30 Pantalla de resultados. Gráfico de tensiones (modelo de 6 elementos)

A la vista de los resultados obtenidos y, dada su coherencia tanto con modelos previos como con ensayos físicos, el uso de esta sencilla herramienta va a permitir principalmente ajustar los valores mecánicos del trombo (rigidez y coeficiente de Poisson) de cara a modelos que llevan más tiempo de resolución (FEM no lineales) en los que la correlación con datos empíricos se hace más tediosa.

Por otra parte, y gracias a la posibilidad de incluir una carga de torsión, se ha podido obtener la influencia de combinar cargas sobre la tensión en el trombo, viendo cómo hay condiciones más favorables que otras, según la siguiente gráfica:

Fig. 31 Comparación de tensión máxima para casos de cargas combinadas

Así, queda patente que potencialmente se pueden conseguir resultados de revascularización sin daño añadiendo una componente de torsión cuando se extrae el trombo (efecto “sacacorchos”).

2.2.3. MODELO TRIDIMENSIONAL MECÁNICO

Como siguiente paso al modelo numérico del extremo del trombo, se ve necesario recurrir a un estudio basado en geometría 3D con el fin de obtener información más detallada, en particular, sobre cómo se distribuyen las tensiones obtenidas para las diferentes combinaciones de carga analizadas. Para ello, y basado en las propiedades obtenidas de las fases anteriores (CFD y modelo numérico) se han introducido las propiedades elásticas del trombo completo (no sólo del extremo libre) y de la arteria, con el fin de incluir la interacción entre trombo y arteria, como en modelos previos, y ver cómo afectan estas cargas de cortadura al estado tensional del trombo.

Para resolver este problema es preciso recurrir a una formulación no lineal ya que se trata de un evento dependiente del tiempo, con condiciones de contorno variables, contactos variables, grandes deformaciones, grandes desplazamientos y posibilidad de materiales no lineales.

2.2.3.1. GEOMETRÍA

La geometría a utilizar en este estudio se basa en la ya creada para el problema de CFD. Así, para la arteria se utiliza un tubo cilíndrico de 100 mm de longitud, 3 mm de diámetro interior, y considerando un espesor de arteria de 0.2 mm, que es un valor normal para este caso. El trombo se modela como un cilindro de 3 mm de diámetro, añadiendo con respecto al estudio de CFD una zona con ligera conicidad en el extremo más próximo al catéter, y que representa una porción de trombo que no está en contacto con la arteria. Se consideran 30 mm y 10 mm de longitud con el fin de analizar la influencia del tamaño del trombo en las tensiones, esencialmente debido al contacto con la arteria (a mayor longitud, más área de contacto) y a la rigidez del trombo (a mayor longitud, menor rigidez). Para tener un punto de comparación, se aplican los mismos casos de carga que en modelo numérico resuelto mediante hoja de cálculo de la sección anterior.

2.2.3.2. MATERIALES

Se toman los siguientes materiales para el análisis. Las propiedades se han ajustado en función de los datos experimentales y de análisis previos.

Arteria	Trombo
Material isotrópico lineal	Modelo viscoelástico
Módulo de Young $E = 0.11$ MPa	Primera constante del material ($E1$)= 7 kPa; Segunda constante del material ($E2$)= 25 kPa; Viscosidad = 200 kPa.s
Coeficiente de Poisson = 0.45	Coeficiente de Poisson = 0.49
Límite elástico = 3 MPa	Límite elástico = 0.4 MPa

Tabla 5 Propiedades de los materiales

Dado que el trombo se va a considerar como un sólido que viaja por el torrente sanguíneo y se bloquea, en lugar de elegir un modelo No Newtoniano para la sangre, como es habitual (Anand & Rajagopal, 2004; Brust et al., 2013), se elige una formulación de material Viscoelástico, comúnmente usada en materiales elásticos que tienen la capacidad de disipar la energía mecánica debido a efectos viscoso, y coherente con la formulación de los modelos matemáticos previos. El modelo viscoelástico del material admite un coeficiente de Poisson desde 0.48 y hasta 0.499, tomando el valor medio en este caso. Se hace notar que los materiales, como en este caso, con propiedades también hiperelásticas, similares a gomas o caucho, se deformarán rápidamente con cargas bajas al inicio de su aplicación, por lo que para garantizar la convergencia son necesarias cargas iniciales lentas, lo que es consistente con la progresión

de la succión con el tiempo. Por otra parte, debido al comportamiento no lineal del problema por las grandes deformaciones, un aumento repentino de la carga puede producir inestabilidad numérica o divergencia durante las iteraciones de equilibrio, por lo que se toma un paso de tiempo automático, comenzando por 0.01 segundos, y pudiendo variar entre 1.10^{-6} y 0.01 segundos; permitiendo hasta cinco iteraciones en cada paso de tiempo. De no conseguir convergencia, se deberán revisar los parámetros tanto de cálculo como de modelado (especialmente los contactos entre componentes). Finalmente, y basándose en resultados de investigaciones previas, se considera un modelo de Kelvin-Voigt en paralelo a un modelo de Maxwell, por ser los que mejor representan el comportamiento de un trombo mediante ensayos físicos.

Fig. 32 Modelo viscoelástico

En la figura E1 y E2 representan módulos elásticos del material y η es la viscosidad.

Para la malla de la geometría se han utilizado elementos tetraédricos de 10 nodos (TETRA10) buscando, al menos, dos elementos por espesor en la arteria de manera que los fenómenos de flexión queden bien reflejados.

Fig. 33 Malla de arteria y trombo

Izquierda: Arteria (69640 elementos). Derecha: Trombo (21514 elementos)

2.2.3.3. CONDICIONES DE CONTORNO

Se toman las siguientes condiciones para el estudio:

- Arteria fija en los extremos
- Velocidad inicial del extremo más alejado del trombo = 0 m/s
- Los casos de carga a estudiar resultan de combinar cargas de tracción (de 0 a 0.1 N con incrementos de 0.025 N) y torsión (de 0 a 0.1 mN.m con incrementos de 0.025 mN.m) para las dos longitudes seleccionadas (10 y 30 mm).

Caso de carga	Longitud del trombo (mm)	Tracción (N)	Par (mN.m)
1	30	0,1	0
2	30	0,075	0,025
3	30	0,05	0,05
4	30	0,025	0,075
5	30	0	0,1
6	10	0,1	0
7	10	0,075	0,025
8	10	0,05	0,05
9	10	0,025	0,075
10	10	0	0,1

Tabla 6 Casos de carga combinada para modelo FEM

Fig. 34 Representación de las condiciones de contorno y aplicación de la carga. Trombo de 10 mm

Fig. 35 Representación de las condiciones de contorno y aplicación de la carga. Trombo de 30 mm

- En este caso, y para modelar la interacción entre trombo y arteria, se ha utilizado un contacto elemento a elemento creando una interferencia radial inicial de 0.04 mm con un coeficiente de fricción $\mu = 0.4$ a lo largo de 6 mm de longitud. Con estos valores se consigue una fuerza resistente similar a la obtenida en experimentos in-vitro y a la utilizada en el modelado de Bond-Graph.

Fig. 36 Área de interferencia entre arteria y trombo

2.2.3.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras resolver los diferentes casos de carga planteados, se ha podido constatar que, efectivamente, existen combinaciones de carga que harían más favorable la intervención médica, consiguiendo potencialmente mejores resultados de revascularización. Tal y como se muestra en las siguientes figuras, donde el valor de la tensión se muestra numéricamente y está representado por el tamaño del globo asociado, una combinación de par (0.075 mN.m) junto a una carga de tracción (0.025 N) dan un buen resultado, obteniéndose el menor valor de Tensión de Von Mises para esos trombos (tanto de 10 como de 30 mm).

Fig. 37 Tensión de Von Mises para trombo de 30 mm de longitud

Fig. 38 Tensión de Von Mises para trombo de 10 mm de longitud

El análisis de los resultados permite extraer algunas conclusiones relacionadas con el comportamiento del trombo. En primer lugar, se observa cómo cuanto más largo es el trombo, mayor es la tensión obtenida. Esto es debido principalmente a la menor rigidez que tiene y que ocasiona, cuando la carga

de tracción es dominante sobre el par aplicado, una alta elongación que lleva asociada una reducción de sección importante. Por otra parte, al tener menor rigidez, cuando es el par aplicado el que prevalece sobre la tracción, la deformación angular es mayor y, de nuevo, se obtiene una mayor tensión. En el siguiente diagrama se ve con claridad la diferencia entre los trombos de las longitudes estudiadas.

Fig. 39 Comparación de valores de tensión máxima para trombo de 30 mm y de 10 mm

Esta comparación se muestra gráficamente, como ejemplo, en uno de los casos de carga analizado (casos de carga 1 y 6 con únicamente fuerza de tracción). Como se aprecia, la distribución de tensiones es cualitativamente similar, variando el valor máximo obtenido (en la zona de succión).

Fig. 40 Superior: Caso de carga 1 (30 mm). Inferior: Caso de carga 2 (10 mm). Tracción de 0.1 N. Gráfico de tensión de Von Mises. Escala gráfica sobre el máximo obtenido

Tal y como se puede ver en la anterior figura, se obtienen los resultados esperados para este caso de carga, llegando al máximo valor de tensión en la sección de menor área. Dado que el trombo de 10 mm es mucho más rígido que el de 30 mm, la reducción de sección debido a la elongación es menos significativa.

A modo de validación del modelo numérico de la sección anterior, se realiza la comparación con estos dos mismos casos de carga, obteniendo una tensión máxima para el caso de 10 mm de 0.019 MPa (0.017 MPa en el cálculo FEM) con una elongación de 1.68 mm; y una tensión máxima para el trombo de 30 mm de 0.027 MPa (0.022 MPa en el cálculo FEM) con una elongación de 3.22 mm, como se ve en la siguiente figura.

Fig. 41 Tensión – elongación para trombo de 30 y de 10 mm y carga de tracción

Para los análisis 5 y 10 (únicamente se aplica par), se realiza una comparación similar. En este caso, la máxima tensión se obtiene en la zona de transición entre la parte libre del trombo y el área en contacto con la arteria, que es donde se produce la mayor deformación. La diferencia de resultados entre los trombos viene dada de nuevo por la rigidez. Al ser el modelo de 10 mm más rígido, el movimiento de rotación comienza antes que en el trombo de 30 mm, venciendo la fricción y evitando que el trombo se torsione sobre sí mismo (que es lo que ocurre en el caso de baja rigidez).

Fig. 42 Superior: Caso de carga 5 (30 mm). Inferior: Caso de carga 10 (10 mm). Par de 0.1 mN.m. Gráfico de tensión de Von Mises. Escala gráfica sobre el máximo obtenido

Finalmente, se muestra el análisis comparativo para los casos de carga más favorables que, en ambas longitudes, es la combinación de 0.025 N a tracción y una torsión de 0.075 mN.m. En este caso, la rigidez afecta a la ubicación de la tensión máxima, que es distinta para cada trombo así, para 30 mm, el máximo aparece en la zona de interferencia con la arteria, que es donde mayor elongación y torsión aparecen. Para 10 mm, sin embargo, la tensión máxima se da en la zona de menor sección transversal.

Fig. 43 Superior: Caso de carga 4 (30 mm). Inferior: Caso de carga 9 (10 mm). Gráfico de tensión de Von Mises. Escala gráfica sobre el máximo obtenido

2.3. MODELADO SIMULTANEO DE DOMINIO FLUIDO Y MECÁNICO

Una vez analizado cada dominio por separado mediante los estudios de fluidos y mecánicos, se propone realizar modelos en los que la geometría represente ambos dominios y, además, puedan ser resueltos de manera secuencial (co-simulación) de manera que los resultados del modelo fluido sean la entrada del modelo mecánico y, con la geometría actualizada (deformación y desplazamientos), realizar un nuevo estudio fluido.

Fig. 44 Pasos de la simulación

Al igual que en el apartado anterior, por ser los resultados obtenidos parciales en la fase de desarrollo, se irán presentando a continuación de la explicación del modelado o ensayos ya que son necesarios para fases posteriores.

2.3.1. MODELADO CON CATÉTER INTEGRADO EN LA ARTERIA

Como primer paso de la integración de ambos dominios, se realiza una geometría sencilla que considera el diámetro interior del catéter y de la arteria iguales, lo que simplifica el modelado 3D considerablemente. Una vez obtenidos resultados aceptables con esta geometría, se pasará a un modelo más detallado.

2.3.1.1. HIPÓTESIS Y MATERIALES

Para este estudio se utilizan las condiciones de flujo y mecánicas ya usadas en los estudios de un solo dominio, siguiendo los pasos de cálculo de la anterior figura. Asimismo, la formulación de los materiales es la indicada en dichos apartados previos.

2.3.1.2. GEOMETRÍA

En el caso de la geometría 3D, y dada la importancia del extremo distal del catéter, se plantean cinco geometrías que serán dibujadas sobre la arteria, con el fin de analizar su influencia sobre el flujo de aspiración y sobre las cargas en el trombo. Además, se mantienen las longitudes estudiadas previamente de 10 y 30 mm, incluyendo en este estudio tres posibles escenarios de interferencia entre el trombo y la arteria. Por otra parte, y para representar las condiciones reales del trombo con mayor precisión, se incluyen dos escenarios de oclusión: 100% y 70%. Este escenario de oclusión parcial, además, da una peor condición de succión debido a la pérdida de carga por la circulación a través de la obstrucción. Para representarlo se toma un trombo seccionado parcialmente, como se muestra a continuación:

Fig. 45 Vista de sección de arteria y trombo recortado, dando una oclusión del 70%

Para modelar la interferencia entre el trombo y la arteria se han seleccionado tres escenarios con diferentes áreas en contacto entre ambos, como se muestra en las siguientes figuras.

Fig. 46 Sección transversal. Trombo de 10 mm. Izquierda: 1 mm lineal de interferencia. Derecha: 3 x 1 mm lineal de interferencia

Fig. 47 Sección transversal. Trombo de 30 mm de longitud con 10 mm lineales de interferencia

Para calcular la interferencia radial que debe existir en función de los materiales elegidos, se utiliza la siguiente fórmula de la teoría de cilindros de pared delgada.

$$p = \frac{\delta}{\frac{d}{E_0} \left(\frac{d_o^2 + d^2}{d_o^2 - d^2} + n_o \right) + \frac{d}{E_i} \left(\frac{d^2 + d_i^2}{d^2 - d_i^2} + n_i \right)} \quad (36)$$

donde 'd' es la interferencia radial, 'd' es el diámetro nominal, 'd_i' es el diámetro interior del componente macho (trombo), 'd_o' es el diámetro del alojamiento (arteria), 'E_o' y 'E_i' son los módulos de Young de ambos componentes y 'n_o' y 'n_i' son los coeficientes de Poisson respectivos. Se toman los valores de la siguiente tabla:

Parameter	Value
d	0,4 mm
E _o	0,11 Mpa
E _i	0,06 Mpa*
d	3 mm
d _o	5 mm
d _i	0 mm
n _o	0,45
n _i	0,49

Tabla 7 Valores de los parámetros de cálculo de interferencia

* Para la estimación de la presión radial, el trombo se considera como isotrópico lineal

Como se ha mencionado al inicio de este apartado, en este estudio se incluyen cinco secciones de catéter para analizar su influencia. Dichas geometrías se basan en soluciones existentes o patentadas (presentadas al principio de este capítulo) y comprenden una aspiración directa (cilindro), una sección cónica en el extremo distal, una sección helicoidal (para tratar de reproducir las condiciones de par simuladas previamente) y dos secciones con diferentes patrones de taladros en el extremo del catéter con las que se busca aplicar la presión de succión en zonas más o menos alejadas del centro del trombo. En la siguiente figura se muestran las geometrías distintas de la aspiración directa.

Fig. 48 Modelos 3D de extremos de catéter

Superior izquierda: Hélice. Superior derecho: taladros perimetrales + central. Inferior izquierda: cono. Inferior derecha: taladros perimetrales

Se hace notar que las geometrías mostradas ya han sido analizadas previamente mediante CFD para obtener las cargas de succión más altas a partir de la presión de aspiración. Así, se han variado los siguientes parámetros: número y tamaño de taladros, tamaño del taladro central, conicidad, número de soportes del cono, ánulo de la hélice, número de revoluciones y tamaño interior de la hélice. El rango de estos parámetros ha venido limitado, evidentemente, por la fabricabilidad de las soluciones, dadas las pequeñas dimensiones requeridas. Además, se ha considerado el aspecto crítico desde el punto de vista médico del acceso a la zona de intervención, evitando partes rígidas que dificulten la maniobrabilidad o reduciendo al máximo los elementos internos del catéter (hélice y cono).

En cuanto a la malla, en primer lugar, se realiza la del dominio fluido, donde ni la arteria ni el trombo se mallan por tratarse de elementos fijos. En un segundo momento se trabaja sobre el dominio mecánico donde son precisamente estos elementos los que son mallados (arteria y trombo). A continuación, se muestra un ejemplo para la geometría helicoidal.

Fig. 49 A. Geometría. B. Malla de dominio fluido. C. Malla de modelo mecánico

2.3.1.3. CONDICIONES DE CONTRONO

A continuación, se listan las condiciones de contorno consideradas, que son combinación de las usadas en los estudios individuales del dominio fluido y mecánico.

- Arteria fija y deformable. Los extremos más alejados de la zona de estudio se fijan, permitiendo deformaciones en la zona afectada, de manera que se puedan reflejar situaciones de daño por grandes deformaciones en el caso de altas presiones.
- Velocidad inicial del trombo de 0 m/s
- Presión de aspiración de 30 kPa
- Distancia entre trombo y catéter de 1 mm

Dado el tiempo que se tarda en conseguir el movimiento del trombo según los modelos previos, tanto numéricos como FEM, de alrededor de 1 segundo, se establecen 20 pasos de co-simulación entre el dominio fluido y el mecánico. Así, una simulación que represente 1 segundo de tiempo contará con 20 casos fluidos y 20 casos mecánicos, con sus correspondientes iteraciones.

2.3.1.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La primera parte de los resultados de cada análisis da los resultados fluidos (especialmente de interés la presión y velocidad). En la siguiente figura se ve cómo, aunque se crea cierto efecto de torsión, es insuficiente para alcanzar los valores óptimos de torsión y tracción calculados previamente.

Fig. 50 Representación del campo de presiones. Modelo de hélice

Sin embargo, la variación de presión es uniforme y sin zonas de concentración de cargas cerca de las paredes de la arteria que pudiesen generar daños.

Fig. 51 Sección transversal de modelo de hélice. Distribución de presiones. Superior: Obstrucción del 100%. Inferior: Obstrucción del 70%

El efecto favorable teórico de la hélice debe ser, por tanto, alcanzado de otro modo o conseguir un efecto equivalente. Tras analizar los resultados, se observa cómo no es tanto el efecto sacacorchos lo que hace crear el movimiento del trombo, sino el que las cargas de succión actúen lo más próximo a la

interfaz entre arteria y trombo, consiguiendo un movimiento más uniforme del trombo en lugar de estirarlo demasiado (como ocurría en el modelo mecánico de apartados anteriores). De este modo, además, la presión se distribuye sobre mayor área reduciendo las tensiones y, por tanto, reduciendo potencialmente el riesgo de rotura. Este efecto de aplicar la carga en la zona más cercana a las paredes de la arteria se consigue con razonable éxito en la solución de taladros distribuidos a lo largo del perímetro exterior del catéter. A continuación, se muestran los resultados de esta solución:

Fig. 52 Representación del campo de presiones. Modelo de taladros perimetrales

Fig. 53 Sección transversal de modelo de taladros perimetrales. Distribución de presiones. Superior: Obstrucción del 100%. Inferior: Obstrucción del 70%

Como se ve en la figura anterior, la presión conseguida para mover el trombo, además, es mayor que la del caso de la hélice, a misma succión aplicada, lo que la convierte en una solución más eficiente.

Las otras geometrías analizadas dan peores resultados en términos de presiones, generando zonas de turbulencia o succión que potencialmente pudiese causar roturas del trombo.

A partir de estas presiones, el estudio mecánico da los siguientes resultados de tensión máxima. Se hace notar que se consideran los valores antes de que el trombo colisione con el catéter y comience su succión (la desagregación del trombo se analizará más adelante).

Fig. 54 Tensión máxima en el trombo al inicio del movimiento

Analizando la comparativa anterior, se puede ver cómo, según se obtenía en los modelados previos, es en el trombo más largo donde se obtienen mayores valores de tensión. Esto se debe principalmente a dos razones, por un lado, la menor rigidez con respecto a un trombo más corto y, por otra parte, al tener mayor longitud se le presupone mayor área de interferencia con la arteria y, por tanto, mayor fuerza resistente. En este caso del trombo de 30 mm, sí que se confirman los resultados que se adelantaban en el análisis de del dominio fluido, obteniéndose valores notablemente menores de tensión para las geometrías de hélice y taladros perimetrales, debido a que la carga se aplica más cerca del contacto entre arteria y trombo.

Desde el punto de vista de la variabilidad, se observa cómo los resultados de tensión para las geometrías de aspiración directa, cono y taladro central, tienen una fuerte dependencia de la fuerza resistente a mismo tamaño. Esto ocurre de manera menos significativa para el caso de la hélice y de modo apenas apreciable en el caso de taladros perimetrales, pudiendo decir de nuevo que, aplicar la carga cerca de la arteria resulta una solución más robusta.

Aunque no es un parámetro sobre el que se tenga control, es significativo cómo influye el modo en el que el trombo ocluye la arteria. De manera general, cuanto menor sea la zona del trombo que no está en contacto con la arteria, se obtienen mejores resultados. Esto tiene coherencia con el modelo numérico de anteriores apartados, y sería equivalente tener un tramo más rígido del que “tirar” del resto del trombo.

2.3.2. CORRELACIÓN CUALITATIVA CON ENSAYOS

Dado lo sencillo, geoméricamente hablando, del modelo previo, es viable fabricar una serie de prototipos a escala (8:1) para comprobar de manera cualitativa y visualmente cómo afecta la geometría del extremo distal del catéter en la aspiración.

2.3.2.1. DISPOSICIÓN DEL ENSAYO

Para reproducir la disposición del experimento virtual presentado en la sección anterior, se ha utilizado gelatina para modelar el trombo según las indicaciones publicadas en investigaciones previas por la comunidad médica. Dicha gelatina coloreada se ha introducido en una jeringa transparente conectada a otra jeringa que tiene acoplado el dispositivo de succión. Todo el conjunto se sumerge en agua para evitar entrada de aire en el sistema, a una temperatura de 37°C (cuerpo humano). Para fabricar las diferentes geometrías simuladas anteriormente se ha utilizado impresión aditiva mediante filamento fundido. Dado el interés de la observación a simple vista (sin necesidad de equipo de aumento), las limitaciones de las impresoras 3D disponibles, y los tamaños nominales de las jeringas disponibles, se ha establecido un tamaño para el ensayo de 19 mm de diámetro y 50 mm de longitud.

Con respecto a la impresión 3D, se ha utilizado una BQ Witbox de Fabricación por Filamento Fundido (FFF) y material PLA (ácido poliláctico, un polímero de origen orgánico termoplástico) con un diámetro de filamento de 1.75 mm. Para evitar el uso de soportes en la medida de lo posible, así como la

posibilidad de rotura longitudinal en el montaje dentro de la jeringa, se ha imprimido con un ángulo de 45°.

Fig. 55 Izq. Vista previa de impresión. Centro: Pieza imprimida. Derecha. Pieza imprimida, vista inferior de la hélice

Para modelar la sangre se ha utilizado gelatina ya que ha sido demostrado que tiene una consistencia apropiada para representar el proceso de absorción. De hecho, tanto la gelatina como el trombo están formados de partículas líquidas y sólidas que conforman un sólido deformable. En cuanto a la densidad, es posible ajustar la de la gelatina mediante la adición de más cantidad de polvo, utilizando para los experimentos una cantidad del 20% en volumen con respecto al agua. Una vez hecha la mezcla en agua caliente, es preciso enfriar la mezcla para alcanzar la consistencia necesaria. Una vez solidificada, se introduce en el tubo transparente a utilizar (de una jeringa de 25 ml.). La disposición conseguida representa los ensayos virtuales del 100% de oclusión. Para poder ver el movimiento de la gelatina y que sea comparable a las líneas de presión o velocidad del estudio CFD, se inyectan líneas de tinta mezcladas con alcohol (aporta estabilidad a la tinta). En la siguiente figura se ve la configuración del ensayo, apareciendo a la izquierda la jeringa de succión y a la derecha la configuración a ensayar (extremo distal de catéter – arteria – trombo).

Fig. 56 Disposición del experimento

A continuación, un ejemplo de la preparación del experimento con las líneas de gelatina en el trombo:

Fig. 57 Gelatina con inyección de líneas de tinta

2.3.2.2. RESULTADOS DEL ENSAYO

En los primeros experimentos se observó cómo la gelatina flexaba hacia uno de los lados de la pieza. Este fenómeno se apreció usando diferentes piezas y se producía debido a la diferencia de presiones que se generaban por no estar correctamente sellada la unión de la pieza impresa con la jeringa. Esta entrada de agua del baño entre la pieza y el tubo durante la aspiración hacía que la gelatina no fuese succionada. Esto también puede darse en la realidad en casos de no tener una oclusión total o existir una diferencia de diámetro muy grande entre el catéter y la arteria, perdiendo eficacia en la intervención y ralentizando la revascularización.

Fig. 58 Deformación de la gelatina debido a entrada de agua durante la succión

Para solucionar el problema se utilizó cinta de teflón (PTFE) que, además, es inerte químicamente hablando y termoestable. Una vez conseguida la estanqueidad requerida, al tirar del émbolo de la

jeringa de succión se conseguía de inmediato el movimiento de la gelatina. Una vez que el movimiento comenzaba, la velocidad permanecía constante longitudinalmente. Cuando comenzaba la succión a través del dispositivo 3D, la fuerza requerida en la jeringa de succión subía, como era de esperar, por ser la densidad del fluido aspirado mayor. Como se puede ver en la siguiente figura, en el caso de la pieza con hélice interior, sí que se consigue que las líneas de gelatina sigan una trayectoria helicoidal debido al efecto torsional simulado previamente sin conseguir, sin embargo, el efecto de vorticidad deseado, observado en que no hay diferencia de velocidad aparente entre los diferentes puntos de las líneas de tinta, no moviéndose los puntos del interior más rápido que los del exterior.

Fig. 59 Absorción de gelatina. Izquierda: Antes de la succión. Derecha: Durante la succión con deformación de las líneas de tinta

En este caso, una vez que la gelatina se absorbe completamente, se ve cómo internamente la hélice ha quedado completamente saturada de material (gelatina), siendo el efecto final de succión el de un cilindro de un menor diámetro al imprimido. El factor más influyente en este efecto puede ser que la geometría de hélice necesaria para generar la torsión es demasiado poco suave, teniendo grandes filos y poco paso, generando esto mucha superficie de contacto en poco volumen y, por tanto, espacios donde el flujo de materiales de alta densidad se hace difícil.

Fig. 60 Pieza con geometría de hélice rellena de gelatina al final del experimento

Tras analizar todas las geometrías impresas, se obtiene una alta correlación con lo simulado previamente, siendo la solución de taladros perimetrales la que mejor consigue la succión, deshaciendo el trombo durante la aspiración, sin crear fragmentos y evitando la saturación de material en el interior.

2.3.3. OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE SUCCIÓN

Tras la realización de los modelos virtuales de arteria – catéter – trombo y la observación de los ensayos, se ve necesario hacer un estudio que incluya más variables, tanto controlables por el médico como de ruido (no se pueden modificar, pero aportan variabilidad al problema). Así, se pueden considerar como críticos la distancia del catéter al trombo, la oclusión de la arteria, el tamaño del trombo, la presión de aspiración, la relación de tamaños entre el catéter y la arteria, entre otros. Si bien algunos de estos parámetros se contemplan en los estudios existentes con Bond-Graph y aportan información útil sobre el comportamiento global de la trombectomía, al tratarse de un modelado unidimensional, se pierden ciertos detalles, especialmente los relacionados con la geometría del catéter. Con el fin de conseguir la información más completa posible, aprovechando las condiciones del modelo realizado en el apartado anterior, se crea una geometría más compleja y completa, que recoja todos estos parámetros a estudiar, incluyendo la arteria con las curvaturas típicas del Polígono de Willis, un catéter de diferente diámetro que necesita adaptarse a dicha curvatura y un trombo de geometría no regular que puede estar bloqueado en la arteria de diferentes modos. Además, se puede modificar fácilmente el tipo de catéter y su posición inicial con respecto al trombo.

Fig. 61 Geometría 3D creada para representar la Trombectomía por aspiración

Dado que son numerosos los parámetros a considerar, se ha realizado una optimización utilizando el principio del Diseño de Experimentos (DOE). Los DOE típicos se basan en análisis factoriales donde se toman k factores a dos niveles (diseño 2^k), sin embargo, para los parámetros a estudiar, esto haría necesarios gran número de ensayos a realizar. Para ello se recurre al uso de las matrices ortogonales L ya predefinidas, que permiten crear un experimento con numerosos parámetros a varios niveles, con un número reducido de ensayos. Esto es gracias a la ortogonalidad de las matrices, que hace que los ensayos propuestos sean linealmente independientes (no redundantes) y, de este modo, se puedan obtener conclusiones de manera rápida.

Para que los resultados sean útiles para su estudio posterior es clave definir, en primer lugar, las variables a medir y cuyo valor debe ser optimizado. En este caso, la variable principal será la fuerza de succión máxima obtenida (variable continua), si bien se analizan en paralelo la tensión máxima de Von Mises tanto en el trombo como en la arteria, para comprobar que no existe daño en ninguno de los dos. A continuación, se deben definir los parámetros a estudiar y que están presentes en la intervención para, así, analizar su influencia en el resultado a medir. Dado que la geometría del catéter es la que más variables puede presentar (distintos diseños) y la que, industrialmente, más beneficio puede aportar, se tomará como factor con más niveles a analizar. Cumpliendo este requisito, se encuentra que la matriz $L_{27}(b)$ puede ser adecuada para este estudio, donde se realizan 27 ensayos en los que un factor varía en 9 niveles, y nueve factores varían en 3 niveles. Esta combinación de parámetros que es posible en 27 ensayos combinando los factores tal y como indica la matriz $L_{27}(b)$ implicaría, de otro modo, 9×3^9 experimentos para obtener todas las combinaciones.

Como ya se ha adelantado, el factor a más niveles será la geometría del catéter dada la gran variedad de diseños tanto existentes como a proponer. En este caso, los nueve niveles se toman a partir de las geometrías ya analizadas, y basadas en patentes existentes y en nuevas ideas. Los parámetros que definen cada grupo de diseños son: la conicidad y el área libre de succión para los diseños cónicos; el paso, profundidad y forma de la hélice para el diseño helicoidal; y el número y posición de los taladros para las soluciones restantes. En la siguiente figura se muestran los modelos tridimensionales creados para cada uno de los catéteres.

Fig. 62 9 niveles del factor "catéter"

El resto de los niveles se toman según la siguiente tabla. Por ser factores continuos, se establecen dos valores extremos y uno medio, basados en los resultados de modelos previos y de ensayos.

Factor (unidades)	Valores del nivel
Presión de aspiración (kPa)	20 -30 -40
Distancia entre extremo distal del catéter y el trombo (mm)	0 – 2 – 4
Diferencia en sección transversal entre la arteria y el catéter (%)	0 – 5 – 10
Longitud del trombo (mm)	3 – 5 – 10
Módulo de Young del trombo (kPa) (segunda constante viscoelástica E2)	25 – 40 – 55
Coefficiente de Poisson del trombo	0.48 – 0.49 – 0.499
Módulo de Young de la arteria (MPa)	0.5 –0.8 – 0.11
Oclusión de la arteria (%)	80 – 90 – 100
Fuerza de oclusión (N)	0.01 – 0.05 – 0.1

Tabla 8 Valores de los niveles del análisis factorial

Algunos de los factores de la tabla pueden ser ajustados en la intervención clínica, como la presión de aspiración, el diámetro del catéter y la distancia entre el extremo distal del catéter y el trombo. Sin embargo, otros factores se refieren a las propiedades del trombo (longitud, Módulo de Young y coeficiente de Poisson). El factor que afecta a la arteria es su Módulo de Young. Finalmente, se toman dos factores de relación entre trombo y arteria: área obstruida y fuerza de oclusión, es decir, la fuerza que debe ser alcanzada por la succión para originar el movimiento.

En una segunda etapa de la optimización, se prevé plantear, para el diseño de catéter más robusto, una segunda optimización utilizando una matriz que considere los factores geométricos más representativos, por ejemplo, número de taladros, paso de la hélice o conicidad. Dadas las variables, con los experimentos asociados a una matriz L_4 sería adecuado.

Los resultados de esta fase, por no ser ya parciales, sino que contemplan el modelo completo, se muestran en el capítulo siguiente RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.3.4. GEOMETRÍA DE EXTREMO DISTAL DE SECCIÓN VARIABLE

Una de las variables analizadas en el apartado anterior y que, aunque de menor influencia que otros parámetros, puede ser susceptible de una mejora de diseño, es la de conseguir una estanqueidad significativa entre el catéter y la arteria (sellado) para evitar pérdidas de carga que resten rendimiento al proceso. En diseños de dispositivos de trombectomía existentes para vasos de mayor sección, se utilizan soluciones de globo o de catéter móvil que, aunque eficaces, su utilización se hace imposible en el caso de arterias cerebrales debido a la colisión de las piezas móviles con la arteria en las zonas de alta curvatura. En este apartado se plantean una serie de soluciones a analizar, usando el mismo modelado que en el apartado anterior, y basadas en los mismos principios de mantener la flexibilidad y fabricabilidad.

En la siguiente figura se presentan las geometrías consideradas, donde se ha planteado que el extremo distal se comprima al aplicar la succión, creando un incremento de sección transversal que consiga el efecto deseado. Para ello, como se puede ver, las soluciones se basan en geometrías tipo fuelle. En cuanto a las consideraciones de fabricación, se toman espesores que puedan ser obtenidos mediante fabricación aditiva de polímeros.

Fig. 63 Secciones distales con efecto fuelle

Analizando el problema de la rigidez del catéter como una sucesión de muelles en serie (pliegues), la rigidez y el desplazamiento total dependerán del número total de pliegues, según la siguiente ecuación:

$$x_t = x_1 + x_2 + \dots + x_n = \frac{F}{k_{eq}} = \frac{F}{k_1} + \frac{F}{k_2} + \dots + \frac{F}{k_n} \Rightarrow \frac{1}{k_{eq}} = \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} + \dots + \frac{1}{k_n} \quad (37)$$

La expresión de la rigidez equivalente k_{eq} indica que, a mayor número de pliegues, se conseguirá un catéter más flexible y susceptible de ser deformado con la aspiración. Por otra parte, la rigidez de cada pliegue k_i depende de dos propiedades: el material y el espesor de la pared. En el caso de los materiales se utilizan distintas posibilidades biocompatibles: silicona, PTFE y NinjaFlex™ (polímero flexible para impresoras de FFF) con las siguientes propiedades:

Silicona	PTFE (Teflón)	NinjaFlex™
Módulo de Young E = 1 MPa	Módulo de Young E = 500 MPa	Módulo de Young E = 15MPa
Coeficiente de Poisson = 0.47	Coeficiente de Poisson = 0.35	Coeficiente de Poisson = 0.35

Tabla 9 Propiedades de los materiales de extremo distal flexible

Al igual que en el apartado anterior, los resultados de esta fase se muestran en el capítulo siguiente RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.4. ANÁLISIS DE LA DESCOMPOSICIÓN DEL TROMBO

Hasta este punto de la investigación el estudio ha ido analizando diferentes aspectos que intervienen en la trombectomía por aspiración, desde la formación del trombo, su interacción con la arteria, la presión necesaria para conseguir el movimiento, los posibles daños en la arteria debidos a la succión, o el riesgo de fractura del trombo antes del inicio del movimiento. Una vez valorada la influencia de diferentes parámetros para obtener una combinación potencialmente adecuada para la trombectomía, queda por estudiar el comportamiento del trombo una vez comienza su movimiento y alcanza el catéter. Esto se ha visto de manera aproximada y cualitativa en los ensayos previos realizados con gelatina, pero es preciso un análisis en mayor profundidad.

Los modelos FEM mecánicos, aún con formulación no lineal, no terminan de representar de manera fiel el proceso de desagregación del trombo, esto es, cómo va siendo absorbido por el catéter a través de su sección distal. Aunque la formulación de estos modelos permite en ocasiones tratar con problemas

de fractura y mallas móviles (programas específicos de simulación de corte por estampación o arranque de viruta, entre otros), no es la herramienta más adecuada para este caso por los problemas de convergencia que genera la variación en la malla o los movimientos relativos entre piezas cuando hay varios fragmentos. En cuanto a los modelos CFD, recientemente ha sido publicado un modelo que pueda representar el comportamiento del trombo como un agregado de plaquetas y fibrina, si bien lo trata como un fluido y no como un sólido.

2.4.1. MODELO BIDIMENSIONAL

Para tratar de solventar este fenómeno, en un primer momento se plantea la posibilidad de convertir el modelo unidimensional de Bond-Graph en una malla bidimensional que añada al problema información sobre el comportamiento no sólo longitudinal, sino transversal, permitiendo evaluar el comportamiento interno del trombo.

Fig. 64 Modelo bidimensional del trombo en Bond-Graph

Según la figura anterior, el modelo existente unidimensional se convierte en uno bidimensional (Talayero, Romero, Pearce, & Wong, 2018) donde se sigue considerando la interacción con la aspiración del dispositivo de trombectomía (ATD) y con la presión sistólica y diastólica, como proponen Romero et al. en investigaciones previas. Esta presión que actúa por el lado opuesto no se ha incluido hasta el

momento de esta investigación en ningún modelo por ser mucho menor a la de aspiración y, por tanto, no ser crítica en el movimiento del trombo ni en las tensiones internas. Además, gran parte del estudio se ha centrado en la zona de aspiración del catéter y la zona del trombo más próxima a la misma. Sin embargo, y de cara a estudiar cómo se comporta el trombo una vez que comienza el movimiento, se incluye con la misma formulación polinómica propuesta en publicaciones anteriores. Considerando que la presión sanguínea puede variar desde alrededor de 120 mmHg hasta 80 mmHg (16 kPa a 11 kPa) en el ciclo cardíaco normal de sístole – diástole, y asumiendo un ciclo por segundo (60 pulsaciones por segundo), el valor de la presión se aproxima por un modelo en dos partes: de 0 a 0.32 segundos y de 0.32 a 1 segundo, con las siguientes expresiones polinómicas obtenidas tomando diferentes puntos de la onda de presión asociada típica:

$$P_1 = 13415 \cdot t^5 - 8508.6 \cdot t^4 + 986.58 \cdot t^3 + 177.3 \cdot t^2 - 4.99 \cdot t + 11.01 \quad (36)$$

$$P_2 = -1488 \cdot t^6 + 6237.6 \cdot t^5 - 10700 \cdot t^4 + 9595.3 \cdot t^3 - 4719.5 \cdot t^2 + 1188.3 \cdot t - 102.8 \quad (37)$$

La problemática asociada al modelado en Bond-Graph es que cada elemento implica una ecuación algebraico diferencial, por lo que el número de ecuaciones a resolver sube rápidamente al realizar el modelo bidimensional, con el consiguiente incremento de tiempos de resolución del problema. Por tanto, se han realizado pruebas para tan sólo una disposición de 5 x 5 elementos, donde se deben recalcular $K_{unión}$ y $R_{unión}$ para mantener la K y R totales.

Aunque con un número de elementos limitado, el modelo bidimensional sí que es válido para analizar el comportamiento de cada elemento del trombo en la sección realizada. En este caso, el elemento transformador TF presentado en las ecuaciones (8), (9), (10) y (11), debe reformularse en función del hipotético extremo distal del catéter, pudiendo ser la presión distinta para para cada fila de elementos tal y como se pretende con las geometrías analizadas mediante CFD.

La aplicación de la carga de manera distinta por filas permite representar en este modelado las condiciones de aspiración de manera similar a las reflejadas en los modelos tridimensionales del punto anterior. Así, podrá verse la influencia de succionar en una zona central del trombo o en áreas cercanas a la arteria, valorando las elongaciones a partir de la fuerza en cada elemento ($K_{unión}$), bien entre plaquetas o en los pares plaqueta – arteria.

Fig. 65 Fuerza de aspiración distinta para cada fila de elementos

2.4.2. MODELO TRIDIMENSIONAL

El modelado bidimensional aporta una información preliminar adecuada pero insuficiente para analizar el comportamiento del trombo durante la desagregación (paso a través del catéter). Plantear un modelo tridimensional en Bond-Graph, aunque viable, es poco operativo por lo complejo de representar un modelo 3D en un plano, además del gran número de ecuaciones con las que trabajar.

Tal y como se indica en el análisis del estado del arte de los capítulos iniciales, una técnica que podría ser adecuada para este fenómeno es la del análisis de partículas (SPH). Sin embargo, este tipo de análisis es más adecuado para evaluar el comportamiento de un sólido sobre las partículas y ver cómo se mueven y redistribuyen, siendo complejo el análisis de las interacciones entre las mismas.

Tras analizar las posibilidades de modelado se elige la técnica de Multicuerpo (Multi Body Simulation: MBS) (Talayero, Romero, Pearce, & Wong, 2019) por ser la que permite trasladar de manera directa los parámetros utilizados en Bond-Graph de cargas y uniones (rigidez y amortiguamiento). Además, este

modelado también mantiene las ventajas del SPH pudiendo definirse contactos entre todas las partículas mediante la definición de las propiedades elásticas de cada elemento (agregado de plaquetas) y del coeficiente de restitución tras la colisión en porcentaje de energía disipada. Esto es de gran utilidad para, de manera rápida, adaptar el modelo a diferentes propiedades del trombo.

El modelado multicuerpo puede basarse en una geometría tridimensional que, en este caso, se crea en base a los estudios previos manteniendo la longitud del trombo y número de elementos sugeridos en los estudios de Bond-Graph (entre 25 y 250 esferas de 0.2 mm de diámetro). Para establecer un número adecuado de elementos por cada fila, se plantea un problema de comparación analizando la rigidez de un cilindro de dimensiones similares al trombo, resolviendo un problema de tracción simple y otro de flexión simple, utilizando una malla de elementos HEXA (más parecidos a las esferas que elementos TETRA) y resolviendo el problema con un análisis estático lineal mediante FEM. Así, se confirma que la distribución de 19 elementos por cada fila mostrada en la siguiente figura es adecuada.

Fig. 66 Modelo tridimensional creado para dominio mecánico. Arteria de 1 mm de diámetro

En cuanto a la aplicación de la carga, se puede considerar una fuerza de succión distinta para cada elemento en función del tipo de dispositivo de aspiración utilizado. Además, por tratarse de un modelo tridimensional, la carga puede no ser sólo longitudinal, sino tener una dirección distinta que permita crear sobre el trombo el efecto de torsión simulado con anterioridad. En la figura anterior se plantean, a modo de ejemplo, dos casos de aplicación de carga que representan dos soluciones de aspiración. Por

una parte, se considera la aspiración directa con un catéter de menor sección a la del trombo, cosa que ocurre con relativa frecuencia. Por otra, se plantea la aspiración con una sección distal como las que resultaban en mejoras potenciales en apartados anteriores, basadas en una distribución de taladros en la zona perimetral del catéter.

En cuanto a la interacción del trombo con la arteria, con este modelado también es posible, como en el caso de Bond-Graph, incluir una fuerza igual y contraria que represente la fuerza de fricción. Además, por ser viable aplicar en cada elemento unas condiciones diferentes, el modelo permite fácilmente reproducir condiciones de oclusiones parciales, considerando fuerzas distintas en función de si cada elemento está o no en contacto con la pared o con otros elementos.

El dominio computacional completo, en este caso, comprende el dominio fluido, resuelto en Bond-Graph, al igual que en el apartado anterior (desde la bomba de succión hasta el espacio libre entre el catéter y el trombo); y el dominio mecánico que debe ser resuelto mediante análisis multicuerpo. En cuanto al método de integración seleccionado, se considera una formulación rígida donde los coeficientes son una función del tamaño de paso. Si, durante la integración, cambia el tamaño de paso de repente, otros métodos de integración rígidos introducen un error pequeño, mientras que el método elegido (WSTIFF) gestiona cambios de este tipo sin perder precisión. Los cambios repentinos de tamaño de paso se producen cuando hay fuerzas y movimientos discontinuos o eventos bruscos en el modelo, tal y como puede ocurrir en el colapso del trombo y en los instantes en los que comienza el movimiento de cada elemento (o cambia de sentido o dirección debido a la interacción entre ellos). Los cambios de paso repentinos también se producen cuando varían las condiciones de contacto, algo constante en este modelo que cuenta con más de setenta elementos en contacto en un volumen muy pequeño. Por otra parte, este tipo de método es necesario ya que, dada la masa tan pequeña de cada elemento (la masa total del trombo es de alrededor de un gramo), aparecen problemas de convergencia con integraciones no rígidas.

2.5. ENSAYOS FÍSICOS CON PROTOTIPOS A TAMAÑO REAL

Con el fin de validar cualitativamente los resultados de los prototipos virtuales, se han realizado una serie de ensayos que tratan de reproducir la trombectomía por aspiración con modelos a escala aumentada y a escala real. Dado que la solución de taladros perimetrales para el diseño del extremo del catéter es la que mejores resultados teóricos consigue, se fabricaran los prototipos basados en esta solución.

2.5.1. FABRICACIÓN DE LOS PROTOTIPOS

En esta fase de ensayos se ha buscado como objetivo el utilizar prototipos a escala real (1:1) en lugar de escalas aumentadas como en los ensayos descritos previamente (escala 8:1). Así, se ha tomado un diámetro exterior máximo de catéter de 3 mm. Para alcanzar este valor han sido necesarios sucesivos ajustes en los diseños geométricos, ajustando los espesores de las paredes y tamaño de los taladros en función de las posibilidades de las impresoras 3D más habituales. En cuanto a las impresoras utilizadas, los ajustes necesarios han pasado por el espesor de capa y velocidad de impresión, principalmente, considerando en cualquier caso una única capa de relleno.

En un primer lote de piezas se ha utilizado un extrusor con boquilla de 0.25 mm de diámetro, consiguiendo piezas de buena calidad, pero en escalas mayores a las buscadas (entre 2:1 y 5:1).

Fig. 67 Prototipos fabricados en Ninjaflex™. Taladros perimetrales con efecto fuelle

Izquierda: $\phi = 10$ mm; Central: $\phi = 8$ mm; Derecha $\phi = 6$ mm

Fig. 68 Prototipo fabricado en Ninjaflex™

$\phi = 15$ mm x 40 mm de largo

En un lote posterior de piezas, se ha cambiado el extrusor por uno de diámetro 0.15 mm, el mínimo disponible para los modelos convencionales de impresora de la tecnología utilizada. Esto ha permitido ajustar de nuevo el espesor de la geometría y la disposición de los taladros consiguiendo llegar a los tamaños deseados.

Fig. 69 Prototipos fabricados en PLA. Taladros perimetrales sin efecto fuelle

Izquierda: $\phi = 8.2$ mm; Central: $\phi = 6$ mm; Derecha $\phi = 3$ mm

Tal y como resulta de las simulaciones de geometrías con efecto fuelle y como se detallará en el capítulo de RESULTADOS y DISCUSIÓN, debido a las limitaciones de los métodos de fabricación, no se consigue reducir el espesor de material al necesario en la zona que debería deformarse (pliegues) con la presión de aspiración, siendo el espesor mínimo obtenido por fabricación de 0.15 mm y siendo necesario un espesor de 0.005 mm para el material más flexible. Ante esta situación, no es posible conseguir el efecto globo buscado con los diseños simulados por no poder ser fabricados de una sola pieza. Sin embargo, para el experimento, el efecto sí se puede conseguir mediante el movimiento relativo de dos piezas coaxiales unidas por un film de polietileno enrollado sobre ambas, según el siguiente croquis:

CONFIGURACIÓN DE INICIO

CONFIGURACIÓN DURANTE LA SUCCIÓN

Fig. 70 Catéter móvil para experimento

2.5.2. DISPOSICIÓN DEL ENSAYO

Dado que en este ensayo se quieren validar los ensayos del sistema completo, con movimiento y desagregación del trombo, y no sólo la sección final del catéter, se ha realizado un montaje que represente todos los componentes, a diferencia de los realizados previamente, donde tan sólo se analizaba la aspiración.

Fig. 71. Disposición de ensayos previos

Fig. 72. Disposición de ensayos con instalación completa

Tal y como se muestra en el croquis de la figura anterior, se utiliza un tubo transparente para simular la arteria y está conectado a una jeringa para conseguir la aspiración. El sistema completo se introduce en agua a 37º, midiendo la temperatura con un termómetro clínico. La composición de la gelatina es la utilizada en los ensayos anteriores, introduciendo en el tubo la cantidad necesaria para conseguir una longitud de oclusión de 30 mm. Para controlar la presión del sistema se instala un vacuómetro en el extremo opuesto al trombo con una escala de hasta 160 kPa y una graduación de 2 kPa, adecuado para las presiones esperadas (las simulaciones se han realizado con valores de entre 30 y 100 kPa).

Fig. 73 Disposición final con prototipo de 3 mm de diámetro

Fig. 74 Disposición final con prototipo de 3 mm de diámetro en agua a 37° C

En la siguiente secuencia de imágenes se muestran tres instantes del proceso de aspiración durante la puesta a punto del ensayo.

A

B

C

Fig. 75 Secuencia de aspiración

A. Inicio de la succión B. Durante la succión. C. Succión completa

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presentan e interpretan los resultados alcanzados tras los ensayos tanto virtuales como con prototipos físicos. Serán objeto de análisis los modelos y herramientas usados, los resultados obtenidos de los parámetros estudiados, así como la interpretación de los ensayos físicos.

3.1. CONDICIONES DE SUCCIÓN

Una vez planteada la combinación de los parámetros y realizados los ensayos virtuales, se obtienen una serie de resultados para cada ensayo que deben ser analizados mediante comparación de una o más variables.

En primer lugar, dado que los modelos se basan en una geometría tridimensional, los resultados de las etapas fluidas (CFD) y mecánicas (FEM) son campos de valores (presión, velocidad, tensión, etc.). A modo de ejemplo, en la siguiente figura se muestra la distribución de presiones en un gráfico de líneas superpuesto a la geometría de una solución de catéter.

Fig. 76 Distribución de presiones para diferentes geometrías de catéter

A) Hélice B) Patrón de taladros C) Aspiración cónica

La variable a controlar – en este caso, una variable continua - ha sido el valor más alto de la fuerza de succión obtenida por la presión generada por la bomba, que da una indicación de si el trombo se desplaza o no. Analizando los resultados, se ve cómo no se consigue superar el valor mínimo en todos los experimentos. En el caso de la Aspiración directa, de los diseños cónicos y en uno de los modelos helicoidales, no se alcanzó la fuerza necesaria para comenzar la succión en algunas condiciones, debido principalmente a las pérdidas de carga generadas por la geometría que llevan a una fuerza de succión baja en comparación a los valores necesarios.

También se ve necesario controlar (de nuevo una variable continua) el valor máximo de la tensión obtenida tanto en el trombo como en la arteria por considerarlos críticos para la detección de daño potencial en ambos elementos. Dado el comportamiento tensional previsto, se considera el criterio de Von Mises. Los resultados muestran que, en ningún caso, para el rango de presiones tomado, ni el trombo ni la arteria sufren daño debido a la succión aplicada, si bien más adelante se muestran situaciones potencialmente peligrosas y que deben ser evitadas.

Para analizar los resultados (la tabla completa de ensayos y resultados se muestra en el ANEXO I) de manera sistemática, se ha recurrido a un Análisis de Varianza (ANOVA) donde se han incluido los factores que pueden ser ajustados en la intervención médica (se pueden ajustar y mejorar) y las propiedades geométricas del trombo (ruido que no puede ser controlado). La siguiente tabla muestra el resultado del análisis ANOVA multi factorial, donde la variable medida es la fuerza de succión obtenida como la fuerza resultante sobre el trombo debida a la interacción con la arteria. Para el intervalo de confianza elegido (95%) aparecen dos factores significativos en el resultado: la presión de aspiración y la oclusión de la arteria. Este último, es un factor que no puede ser controlado, sin embargo, sí que se puede actuar sobre la presión de aspiración.

Con respecto a la influencia de la oclusión de la arteria, su significancia en el resultado viene dada principalmente por dos aspectos. En primer lugar, cuanto mayor oclusión, mayor área de contacto entre ambos cuerpos, lo que genera una mayor fuerza resistente. En segundo lugar, el hecho de permitir un movimiento de fluido durante la succión alrededor del trombo debido a una oclusión parcial hace que la aspiración pierda efectividad. Desde el punto de vista estadístico, también aparece como significativo dada la gran dispersión que puede presentar, siendo esto un buen reflejo de la realidad.

Factor	Grados de libertad	F-Ratio	p-valor
A: Catéter	8	2,31	0,162245
B: Presión de aspiración	2	14,17	0,005333*
C: Distancia	2	3,09	0,119258
D: Longitud del trombo	2	1,52	0,291503
E: Fuerza resistente	2	1,48	0,300784
F: Área libre entre catéter y arteria	2	1,93	0,225344
G: Oclusión entre trombo y arteria	2	17,89	0,002963*
* Factor significativo para alfa = 0,05			

Tabla 10 Tabla de Análisis de Varianza para los factores estudiados

En la siguiente figura se muestra la fuerza de aspiración para cada diseño de catéter analizado. Comparando los valores por categorías, se obtiene que los diseños basados en patrones de taladros dan valores hasta un 100% superiores a la Aspiración directa. En el caso de los diseños de hélices y catéteres con conicidad, los valores de las soluciones con taladros son en torno al 70% superiores. Estas diferencias vienen dadas por la velocidad que logra el fluido al ser aspirado y, consecuentemente, la presión. Así, en el caso de la aspiración directa o cónica, los valores máximos de presión se obtienen en el eje de revolución del catéter, consiguiendo presiones muy bajas en la interfaz entre arteria y trombo, resultando una fuerza neta de aspiración menor.

Estudiando las hélices, la “Hélice 2” da menores valores debido a la turbulencia generada por unos pasos y altura de hélice inadecuados. En los casos 1 y 3 de estos diseños, la altura de hélice está en concordancia con el paso y, en lugar de turbulencia, se consigue el efecto torbellino buscado (vorticidad), consiguiendo altos valores de succión.

Finalmente, para los diseños basados en taladros, se obtienen los mayores valores de succión al conseguir velocidades mucho más altas en la interfaz arteria – trombo. Esto se consigue al lograr un efecto similar al de la inyección a presión (“jet”) con los taladros adecuadamente distribuidos, pero en succión. Además, los mayores valores de presión se aplican en las zonas más efectivas, alejadas del eje de revolución.

Fig. 77 Comparación de fuerza de succión para cada diseño ensayado

En la siguiente figura se dibujan la fuerza de succión obtenida, pero, esta vez, frente a la presión aplicada, lo que da una medida de la efectividad de cada diseño para cada nivel estudiado (20 – 30 – 50 kPa). Para un mejor análisis, se ha tomado el valor medio de cada conjunto de diseños. Como se puede ver, los valores más altos de fuerza resultante se obtienen siempre para los diseños basados en taladros, independientemente de la presión aplicada. Adicionalmente, se observa cómo, tanto las soluciones de taladros como las helicoidales, siempre tienen una pendiente positiva y alta. Este comportamiento sin puntos de inflexión es esencial desde el punto de vista del intervencionista ya que una mayor presión implicará siempre una mayor fuerza sobre el trombo. Sin embargo, esto no ocurre para las otras soluciones donde, no sólo la pendiente es casi nula a partir de una presión (conicidad), sino que llega a ser negativa en el caso de Aspiración directa. Este fenómeno puede resultar potencialmente peligroso en la intervención real ya que podría llegar a dañarse la arteria al subir notablemente la presión de la bomba pensando que mejorará la succión sobre el trombo, cosa que no ocurre. Desde el punto de vista de la dinámica de fluidos, este fenómeno tiene lugar por obtenerse los mayores valores de presión en la zona del eje de revolución.

Fig. 78 Fuerza de succión obtenida en función de la presión de aspiración

Aunque no muestra ser significativo estadísticamente desde el punto de vista de la aspiración, también se analiza otro parámetro que puede ser ajustado por el intervencionista, que es la distancia entre el catéter y el trombo (0, 2 y 4 mm para los experimentos). El hecho de no presentar influencia significativa tiene su explicación en que la pérdida de carga es despreciable en la zona entre el catéter y el trombo por ser de gran diámetro en comparación al propio catéter. Sin embargo, es un factor que sí influye de manera notable en el comportamiento de la arteria, llegando a ocasionar un estrechamiento importante de la misma cuando la distancia es alta. En particular, se ha realizado una serie de análisis semejantes en diámetros distintos y se obtiene este efecto de estricción del canal siempre que el catéter está a una distancia del trombo superior al diámetro de la arteria (p.ej. a más de 3 mm para una arteria de diámetro 3 mm). Este efecto se refleja en la siguiente imagen, donde se obtiene la fuerza de succión para cada distancia ensayada. Así, en el caso de los taladros, este efecto es claro, cayendo considerablemente la fuerza resultante cuando el catéter está a 4 mm (más de los 3 mm de diámetro usados en el modelo). Se ve, al igual que en el análisis de las presiones, que el comportamiento de la solución con conicidad es prácticamente lineal y sin pendiente. Es significativo cómo para distancias altas (4 mm), además, todas las soluciones dan valores similares, siendo esto causado por la pérdida de influencia de la geometría del extremo distal del catéter, adquiriendo el flujo una distribución de velocidades similar a la circulación por una tubería cilíndrica.

Fig. 79.. Fuerza de succión obtenida en función de la distancia entre catéter y trombo

Fig. 80 Estrechamiento de la arteria debida a la succión

Tomando la solución que mejores resultados de fuerza de succión da (diseño de “Taladros tipo 2”) en las mejores condiciones de aspiración (a 2mm del trombo), se ha realizado un segundo paso en la optimización variando el patrón de los taladros siguiendo las combinaciones propuestas por una matriz ortogonal tipo L_4 , donde se analizan tres factores a dos niveles: número de taladros, diámetro de los taladros y distancia de los taladros al eje de simetría). Además, estos experimentos se han realizado con una presión de aspiración de 90 kPa, que es la máxima utilizada en ensayos in-vitro. Con la mejor combinación de parámetros se ha obtenido una fuerza máxima de 0.514 N sin daño para la arteria, lo que supone una mejora del 80% con respecto al valor más alto obtenido en la primera fase de optimización con una presión de 50 kPa. Se hace notar que se ha repetido todo el experimento para una arteria de 1 mm de diámetro, dando resultados proporcionales y un comportamiento cualitativo similar.

La intervención en vasos de muy pequeño diámetro y su difícil acceso ha llevado a plantear el análisis de la relación entre el tamaño de la arteria y el del catéter, que es otro de los factores incluidos en el experimento. Si bien no aparece como un factor estadísticamente significativo en los análisis de fuerza de succión realizados, sí que se observa en los estudios del dominio fluido cómo aparece cierta turbulencia entre ambos que podría ocasionar otros daños potenciales a la arteria o afectar a posibles fragmentos del trombo.

Para tratar de reducir al máximo el espacio entre el catéter y la arteria en la zona de aspiración, tal y como se consigue con soluciones comerciales en vasos de mayor diámetro con mecanismos de “efecto globo”, se han analizado las geometrías presentadas en el anterior capítulo, prestando especial atención a la deformación del fuelle cuando la bomba de succión actúa. En el mejor de los casos diseñados, para un catéter de diámetro 2.3 mm (medida 7F) con un adaptador de 2,8 mm para el extremo distal, se obtiene una contracción del fuelle de 1.3 mm, que supone un incremento de diámetro de 0.5 mm por la deformación del mismo, como se ve en las siguientes figuras.

Fig. 81 Desplazamientos del fuelle

Fig. 82 Desplazamientos transversales del fuelle. Vista lateral

Fig. 83 Desplazamientos transversales del fuelle. Vista frontal

Este incremento de diámetro elimina cualitativamente la turbulencia alrededor de la zona de succión al conseguir un sello del 100% con la arteria en este caso. Sin embargo, en la circunstancia de no llegar al 100% de oclusión, al obtenerse una geometría altamente irregular alrededor del catéter, la turbulencia local aumenta, lo que no es deseable. Desde el punto de vista de la fabricabilidad, se obtiene que para conseguir el efecto globo mostrado es necesario un espesor de fuelle de 0.005 mm en los materiales

considerados (silicona o NinjaFlex™), lo que no es viable mediante impresión aditiva y está sólo al alcance de films de látex o vinilos obtenidos industrialmente. Sin embargo, estos materiales no aportan la rigidez necesaria para guiar al catéter hasta la zona de aspiración, por lo que no parece ser una solución viable técnicamente a día de hoy.

Todos estos resultados obtenidos son consistentes con los estudios previos de Bond-Graph y los experimentos in-vitro, donde indicaban que se conseguía la extracción del trombo con el rango de presiones considerado en los diferentes modelos (~20-90 kPa). Desde el punto de vista de la creación del experimento, las matrices ortogonales permiten acercarse rápidamente a un diseño robusto, esto es, lo más independiente posible de los factores que no se controlan (ruido). Esto ha permitido obtener una geometría de catéter que siempre dará mejor resultado que las otras planteadas, independientemente de las propiedades mecánicas de la arteria o del trombo (en el experimento, Módulo de Young y coeficiente de Poisson), algo que es esencial dada la alta dispersión de estos valores en el cuerpo humano (de hecho, la consistencia del trombo varía con el tiempo en un orden de magnitud de horas).

Si bien hay factores sobre los que no hay control y ante los que un diseño robusto es esencial, también existen parámetros que pueden ser ajustados en la intervención médica. Así, desde el punto de vista de la presión de aspiración, se preferirá la mayor posible hasta valores de 90 kPa excepto para el caso de Aspiración directa, colocando el catéter idealmente a una distancia inferior a la equivalente al diámetro de la arteria y no entrando en contacto con el trombo para evitar potenciales fracturas o movimientos no deseados.

Desde el punto de vista de la geometría también se obtienen conclusiones coherentes con los modelos matemáticos previos donde se adelantaban los mejores resultados logrados a aplicar la fuerza de extracción en zonas de mayor rigidez, es decir, en la zona más próxima al contacto del trombo con la arteria.

3.2. COMPORTAMIENTO DEL TROMBO

Analizando los valores de tensiones en el trombo de manera detallada, se obtiene que, una vez que entra en contacto con el extremo distal del catéter, comenzaría la desagregación debido a las altas presiones de succión y, consecuentemente, altas tensiones en el sólido, como se muestra en la siguiente figura obtenida de los modelos FEM.

Fig. 84 Gráfico de tensiones al inicio de la desagregación. Escala sobre el máximo admisible del trombo

Sin embargo, dado que los métodos de modelado utilizados hasta el momento no permiten realizar modelos con mallas móviles (representar fracturas), aunque la figura anterior adelanta un comportamiento a estudiar, supone un límite al alcance de dicho modelo, por lo que se plantea el análisis multicuerpo descrito en el capítulo anterior.

Así, las variables que se utilizan para comparar las alternativas de carga analizadas son: tiempo para conseguir la extracción del trombo, comportamiento del trombo, carga máxima en los elementos del trombo. Dado que se trata de un modelo con numerosos elementos, sí es viable analizar el comportamiento como agregado en lugar de como sólido, obteniendo la carga por la elongación total de los resortes k que los unen y por la velocidad de elongación, que afecta de manera directamente proporcional a la fuerza (amortiguamiento). Cuando se obtienen altas deformaciones o velocidades, el riesgo de fractura y posterior embolismo, aumenta.

3.2.1. TIEMPO PARA LA EXTRACCIÓN

El tiempo necesario para la extracción del trombo dependerá directamente de la masa y longitud del mismo. Dado que se está considerando un diámetro fijo de arteria, la masa y la longitud están directamente relacionadas, resultando tiempos como los mostrados a continuación.

Fig. 85 Tiempo de extracción en función de la presión de aspiración para diferentes longitudes de trombo

Estos resultados validan los obtenidos mediante modelos numéricos en apartados previos, viendo cómo para un tamaño dado, cuanto mayor sea la rigidez del trombo (definida por $K_{\text{unión}}$ y $R_{\text{unión}}$) menor será el tiempo necesario para la extracción. Esto es debido a una menor elongación total del trombo, siendo su comportamiento más similar al de un único sólido que a un conjunto elástico. Estos factores vienen dados por la composición y viscosidad del trombo. Finalmente, este modelado también es coherente con que el tiempo es menor cuanto mayor es la presión de aspiración para todos los casos.

3.2.2. COMPORTAMIENTO DEL TROMBO

La siguiente figura muestra la secuencia de movimiento para un trombo partiendo del 100% de oclusión. Este tipo de modelado basado en geometrías tridimensionales permite, además, una fácil visualización de los resultados en la fase de postproceso. En este caso, el movimiento del trombo no sólo depende, como en modelos unidimensionales, del movimiento de cada porción, sino que está afectado por los desplazamientos internos que pueden llevar incluso a la pérdida de contacto entre el trombo y la arteria. La desagregación puede ser evaluada mediante el valor de las fuerzas internas entre dos elementos y comparándolo con los límites de rotura del trombo, quedando reflejado en los resultados que depende de cómo se aplique la carga (succión). Así, cuando la presión se concentra en una pequeña zona próxima al eje de simetría (soluciones analizadas de Aspiración directa o cónicas), como se ve en las secciones A,

B, C y D de la figura, el trombo colapsa en las primeras etapas de la aspiración y el movimiento comienza no por una alta carga sino por desaparecer la fuerza resistente. Sin embargo, esto produce también una mayor elongación del trombo con el consecuente incremento de las cargas entre los elementos, lo que implica un aumento potencial del riesgo de fragmentación del trombo.

Fig. 86 Secuencia de movimiento del trombo

(A) Succión concentrada $t = 0$ s. (B) Succión concentrada $t = 0.5$ s. (C) Succión concentrada $t = 1$ s. El trombo colapsa y comienza el movimiento. (D) Succión concentrada $t = 2$ s. Forma del trombo cuando llega al catéter. (E) Succión distribuida $t = 0$ s. (F) Succión distribuida $t = 0.5$ s. (G) Succión distribuida $t = 1$ s. Algunos elementos (agregados de plaquetas) son succionados pero el trombo no se mueve. (H) Succión distribuida $t = 2$ s. Forma del trombo cuando llega al catéter

En el caso de concentrar la presión en una zona más rígida del trombo (alejado del eje de simetría), se obtienen los resultados mostrados en las secciones E, F, G y H de la figura anterior, donde el trombo permanece en contacto con la arteria en las primeras fases de la succión (F y G). Esto resulta en un trombo menos estirado (la sección H muestra un trombo más compacto que la sección D) y, consecuentemente, con menor riesgo de fragmentación. Estos resultados son cualitativamente similares para diferentes longitudes, lo que lleva a concluir que ciertas geometrías de aspiración pueden potencialmente mejorar los resultados de recanalización, independientemente de las condiciones iniciales del trombo.

3.2.3. CARGAS INTERNAS

Para analizar las cargas internas se analiza, como se ha mencionado, la posición relativa de dos elementos del trombo a lo largo del tiempo. En la siguiente figura se muestra la elongación del trombo representado en la figura anterior durante 3.5 segundos, tomando para ello el comportamiento de un elemento próximo al catéter (mayor elongación) y uno en el extremo más alejado del mismo (menor elongación). Como se puede ver analizando la longitud del trombo (diferencia entre ambos elementos), cuando la presión se concentra en un punto, el trombo es ligeramente más largo que cuando la presión se distribuye.

Fig. 87 Desplazamiento de elementos del trombo a lo largo del tiempo

Fig. 88 Elongación del trombo a lo largo del tiempo

En el último elemento se aprecia un comportamiento oscilatorio debido a dos factores: la presión de sístole – diástole (armónica) y el comportamiento elástico de los elementos. Este comportamiento hace que, cuando la fuerza debida a la aspiración o debida al movimiento de otro elemento supera el límite de fricción, el elemento comienza a moverse variando la distancia a los elementos de los que está rodeado, variando consecuentemente la fuerza entre ellos según la ley de Hooke.

Finalmente, cabe reseñar que para el caso de oclusión total y la longitud máxima de trombo considerada (30 mm), cuando la succión es concentrada existe peligro potencial de fragmentación por obtenerse valores de carga muy próximos a los límites considerados. En este caso sería necesario más de un intento de extracción para eliminar completamente el trombo. Esto es debido a la mayor masa (inercia) y a la mayor superficie de adhesión entre arteria y trombo. Sin embargo, para longitudes menores (hasta 10 mm), la influencia de la fuerza de adhesión debida a la superficie en contacto no es tan significativa.

3.3. ENSAYOS

Una vez puesto a punto el conjunto de componentes, tal y como se describe en el capítulo anterior, se han realizado los ensayos y han sido grabados en video. Así, se observa cómo durante la aspiración se consigue un movimiento homogéneo de la gelatina dentro del tubo transparente hasta que entra en contacto con el extremo del catéter dónde, debido a las altas presiones alcanzadas en los taladros perimetrales, se va deshaciendo al pasar por los mismos consiguiendo una extracción completa y sin

fragmentos. Esto confirma que la presión conseguida y el efecto “jet” son adecuados para romper el trombo de fuera a dentro y conseguir que desaparezca, no quedando restos de gelatina taponando ningún taladro como sí ocurría con la disposición en hélice en los ensayos previos.

Gracias al vacuómetro se puede controlar la presión durante todo el experimento, obteniendo valores máximos de 20 kPa cuando comienza la succión, con tiempos de extracción completa inferiores a 5 segundos. Para menores presiones, el experimento también da resultados válidos, pero en tiempos mayores de 10 segundos. Este control, además, ha permitido advertir malos montajes del sistema al darse caídas súbitas de presión durante la puesta a punto.

En cuanto al montaje de un catéter en dos partes con film de polietileno para buscar el “efecto globo” y conseguir un mejor sellado, no se percibe ninguna diferencia con respecto a una única pieza fija, además de obtener los mismos valores de presión. Esto lleva a, a igualdad de resultados, elegir la versión más sencilla.

En las siguientes imágenes se muestra la variación de presión teórica durante el movimiento del trombo en una disposición similar a la del ensayo simulada previamente para anticipar los resultados a obtener:

Fig. 89. Secuencia de movimiento resultante de la simulación virtual del ensayo

Como se puede ver en la imagen anterior, el trombo se mueve dentro de la arteria hasta que entra en contacto con el catéter, momento en el cual el flujo se detiene dando lugar a la desagregación del trombo. Esto coincide con los resultados obtenidos en los experimentos físicos, mostrados en la siguiente secuencia tomada del ensayo.

Fig. 90. Secuencia de movimiento y extracción del trombo

En la anterior imagen se puede apreciar cómo el trombo presenta cierta forma de “punta de lanza” en las dos primeras imágenes, debidas a la presión de succión. En este caso, por utilizar un tubo de mayor

rigidez que la arteria, no se detecta en ningún momento que su diámetro se reduzca debido a la aspiración.

Si bien este tipo de ensayos son de carácter cualitativo y distan técnicamente de otros ensayos desarrollados por equipos médicos (Mokin et al., 2015), sí son útiles para validar el comportamiento del sistema modelado virtualmente. Así, por ejemplo, se despeja la duda de si el trombo, al alcanzar el catéter, ya que no puede ser absorbido como en el caso de aspiración directa, es desagregado, tal y como se esperaba.

4. CONCLUSIONES

Una vez llevadas a cabo las fases de la investigación propuestas al inicio de la misma, se llega a las siguientes conclusiones en distintos de los ámbitos tratados: por una parte, las técnicas de modelado utilizadas y las herramientas para la realización de ensayos virtuales y, por otra parte, sobre el diseño de un producto que puede ser industrializado para su uso médico con notables beneficios sobre los productos similares existentes.

En lo que respecta al modelado de la Trombectomía por Aspiración en vasos sanguíneos de pequeño diámetro, se ha realizado un avance significativo con respecto a los trabajos existentes hasta el momento. Los modelos completos tomados como punto de partida aportaban información del comportamiento global del sistema en términos de presiones y cargas, pero resultaban insuficientes para un desarrollo detallado tanto del catéter como del trombo, que han sido la novedad desarrollada en este trabajo. Al tratarse de un sistema que trabaja en dos dominios (fluido y mecánico) y dados los numerosos parámetros que pueden afectar potencialmente al resultado (variables mecánicas del trombo, bomba de aspiración, colocación de los componentes, etc.) se ve necesario hacer un desarrollo progresivo del modelo, estableciendo por partes los parámetros que definen la creación del mismo: tipo de malla, tipo de elementos, forma de introducir las cargas, definición de materiales y definición de contactos, principalmente. En el caso de los materiales, son de gran utilidad los modelos sencillos

basados en las ecuaciones que definen un sistema elástico y que permiten obtener rápidamente las propiedades a partir de ensayos físicos. Por otra parte, y con el fin de obtener un mayor detalle en el análisis de resultados, las herramientas basadas en geometrías tridimensionales, en particular CFD y FEM, resultan de utilidad. Sin embargo, es necesario recalcar que dichas herramientas carecen de valor si el modelo y los parámetros a definir no son los adecuados, siendo relativamente fácil obtener resultados que no representan la realidad.

Estableciendo correctamente los parámetros que definen cada dominio, es posible realizar un modelo conjunto y, de manera automática, resolver el problema como uno solo. Cada vez es más utilizada esta técnica de co-simulación, con algoritmos más o menos complejos en función de los datos a combinar entre ambos dominios. En este caso, la exportación es sencilla siendo las presiones y esfuerzos cortantes los agentes de información entre el dominio fluido y el mecánico. En cuanto al intervalo de tiempo en que se debe realizar esta comunicación, es fácilmente ajustable con los datos de modelos matemáticos previos, analizando la rapidez de deformación del trombo con la presión aplicada.

Una vez creado un modelo completo que considera tanto el problema de aspiración (dominio fluido) como el de las cargas (dominio mecánico), se pueden plantear baterías de experimentos orientados a analizar en detalle cada uno de los componentes que afectan a la intervención médica que se desea representar: aspiración, catéter, boquilla, trombo y arteria. En particular, las metodologías de diseño robusto basados en Matrices ortogonales permiten seleccionar un número suficientemente reducido de experimentos que llevan a conclusiones significativas de manera rápida, siendo una herramienta de diseño útil especialmente en casos en el que la combinación de parámetros en todos sus rangos posibles supone un número muy elevado de combinaciones posibles.

Además de los modelos que analizan el sistema completo, se detecta la necesidad de estudiar en detalle el comportamiento del trombo como agregado de plaquetas, ya que es una mejor aproximación a la realidad que la de considerarlo un sólido viscoelástico o hiperelástico en un modelo FEM o CDF. Si bien estas herramientas y formulaciones de material son aceptables en cuanto a la tensión en el trombo, y permiten representar adecuadamente las fuerzas resistentes y la interacción con el fluido, son insuficientes para estudiar la descomposición del trombo. El modelado multicuerpo resulta ser una buena solución, recogiendo los aspectos positivos de Bond-Graph e incrementando sus posibilidades. Además, resulta mucho más económica en recursos de computación que las técnicas basadas en Agentes (ABP) o partículas (SPH). Cabe reseñar, dado el pequeño tamaño requerido de los elementos, que es necesario considerar métodos de integración rígidos para conseguir resultados válidos. De

manera general, se puede generalizar la bondad del uso de sistemas multicuerpo no sólo para mecanismos (su uso habitual) sino para sólidos o fluidos viscosos de propiedades similares al estudiado (agregados, por ejemplo, de lodos, grasas, etc.).

En cuanto al diseño del catéter, se deben tomar como punto de partida los requisitos mecánicos relacionados con la zona de intervención: vasos sanguíneos de pequeño diámetro. Así, lo primero de lo que se debe tener en cuenta es la eliminación de partes rígidas y móviles, buscando que la boquilla de aspiración sea lo más flexible posible de cara a salvar adecuadamente las altas curvaturas existentes en el Polígono de Willis. El segundo aspecto a tener en cuenta es el de la fabricabilidad.

De todo el rango de posibles geometrías analizado, así como de los modelos en los que se busca la mejor aplicación de la carga, se llega a que, para aumentar las posibilidades de éxito en la recanalización de una arteria obstruida mediante aspiración, la mejor manera de aplicar la presión es en las zonas más próximas al contacto entre la arteria y el trombo. Esto se consigue con geometrías de boquilla en las que se distribuyen una serie de taladros cercanos a su perímetro. Esta solución, además de ser la más robusta en términos de fuerza de aspiración, cumple los requisitos antes mencionados de no tener partes móviles, no incrementar la rigidez del catéter (como sí lo hacen las cónicas o helicoidales) y ser fabricable, ya que existen dispositivos médicos destinados a otros usos (aplicación de medicamentos, normalmente) que siguen este diseño y son fabricados por extrusión con las características requeridas. Para un tamaño de 3mm también es viable su fabricación mediante impresión aditiva consiguiendo las calidades necesarias.

Finalmente cabe citar que la investigación se ha basado en experimentos in-vitro e in-vivo realizados por la comunidad médica, obteniendo los parámetros y propiedades a partir de dichos ensayos. En este aspecto, esta investigación plantea una serie de experimentos para validar los resultados obtenidos y estudiar los aspectos aquí presentados, ofreciendo así un modelo robusto que puede ser rápidamente adaptado a diferentes condiciones y anticipar resultados de nuevos diseños de Dispositivos de Trombectomía por Aspiración.

5. REFERENCIAS

1. Agrawal, S. Aspiration thrombectomy device. **US13093352**, (2012).
2. Ahn, J. Manual thrombectomy device. **US14319150**, (2015).
3. Anand, M. & Rajagopal, K. A *SHEAR-THINNING VISCOELASTIC FLUID MODEL FOR DESCRIBING THE FLOW OF BLOOD*. *International Journal of Cardiovascular Medicine and Science* **4**, (2004).
4. Auth, D. C., Gordon, L. S. & DeVore, L. J. Percutaneous aspiration thrombectomy catheter system. **US08449203**, (1997).
5. Bose, A. *et al.* The penumbra system: A mechanical device for the treatment of acute stroke due to thromboembolism. *Am. J. Neuroradiol.* **29**, 1409–1413 (2008).
6. Brekenfeld, C. *et al.* Mechanical thromboembolism for acute ischemic stroke: comparison of the catch thrombectomy device and the Merci Retriever in vivo. *Stroke* **39**, 1213–1219 (2008).
7. Bress, A., Hurst, R., Pukenas, B., Smith, M. & Kung, D. Mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis employing a novel combination of Angiojet and Penumbra ACE aspiration catheters: the Triaxial Angiojet technique. *J. Clin. Neurosci.* **31**, 196–198 (2016).
8. Brust, M. *et al.* Rheology of Human Blood Plasma: Viscoelastic Versus Newtonian Behavior. *Phys. Rev. Lett.* **110**, 078305 (2013).

9. Chartrain, A. G. *et al.* Novel and emerging technologies for endovascular thrombectomy. *Neurosurg. Focus* **42**, (2017).
10. Chen, W. *et al.* Agent based modeling of blood coagulation system: implementation using a GPU based high speed framework. *Conf. Proc. ... Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. Annu. Conf.* **2011**, 145–8 (2011).
11. Chitsaz, A., Nejat, A. & Nouri, R. Three-Dimensional Numerical Simulations of Aspiration Process: Evaluation of Two Penumbra Aspiration Catheters Performance. *Artif. Organs* (2018). doi:10.1111/aor.13300
12. Christopher Tennuci Julian Wong, et al., G. P. “Comparison of the Effectiveness of Three Methods of Recanalization in a Model of the Middle Cerebral Artery: Thrombus Aspiration via a 4F Catheter, Thrombus Aspiration via the GP Thromboaspiration Device, and Mechanical Thrombectomy Using the Solitaire T. *Stroke Res. Treat. vol. 2011, Artic. ID 186424, 6 pages, 2011.* (2011).
13. Consigny, P. Spiral thrombectomy catheter. **US13224653**, (2013).
14. De Carlo, M. & Angelillis, M. Aspiration thrombectomy in 2015: a TOTAL defeat? *J. Thorac. Dis.* **8**, 10–13 (2016).
15. De Vuyst, T., Vignjevic, R. & Campbell, J. C. Coupling between meshless and finite element methods. *Int. J. Impact Eng.* **31**, 1054–1064 (2005).
16. De Vuyst, T., Vignjevic, R., Campbell, J. C., Huges, K. & Djordjevic, N. Smoothed Particle Hydrodynamics and its Application to Solid Mechanism Problems.
17. Eric J, T. & Michael J, B. Thrombectomy catheter. **PCT/US2014**, (2014).
18. ETSII, U. P. M. *Industriales Research Meeting 2016*. (ETSI Industriales, 2016).
19. ETSII, U. P. M. *Industriales Research Meeting 2017*. (ETSI Industriales, 2017).
20. F. Ogle, M., Webster, M. W. I., Galdonik, J. A., Boldenow, G. A. & Anderson, E. Thrombectomy catheters and other aspiration catheters. **PCT/US2006**, (2007).
21. Fanous, A. A. & Siddiqui, A. H. Mechanical thrombectomy: Stent retrievers vs. aspiration catheters. *Cor et Vasa* **58**, (2016).
22. Garrison, M. E., CHOU, T. M. & Wilson, S. D. Rapid aspiration thrombectomy system and method. **PCT/US2016**, (2016).
23. Gobin, Y. P. *et al.* MERCI 1: a phase 1 study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke*. **35**, 2848–2854 (2004).
24. Grey, C., Simpson, D., Simon, S., LONGEST, W. & MASSENZO, T. Dynamic aspiration methods and systems. **PCT/US2014**, (2014).

25. Hacke, W. *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* **359**, 1317–1329 (2008).
26. Hesse, A. C. *et al.* Comparing different thrombectomy techniques in five large-volume centers: A ‘real world’ observational study. *J. Neurointerv. Surg.* **10**, (2018).
27. Humphries, W. *et al.* Distal aspiration with retrievable stent assisted thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *J. Neurointerv. Surg.* **7**, 90–94 (2015).
28. Hung, C.-S. *et al.* Aspiration Thrombectomy. *J. Am. Coll. Cardiol.* **65**, 960–961 (2015).
29. Investigators, P. P. S. T. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*. **40**, 2761–2768 (2009).
30. Kang, D.-H. *et al.* Direct thrombus retrieval using the reperfusion catheter of the penumbra system: forced-suction thrombectomy in acute ischemic stroke. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **32**, 283–7 (2011).
31. Kang, D. H. & Park, J. Endovascular stroke therapy focused on stent retriever thrombectomy and direct clot aspiration: Historical review and modern application. *Journal of Korean Neurosurgical Society* **60**, (2017).
32. Kumbhani, D. J. & Bavry, A. A. The Rise and Fall of Aspiration Thrombectomy. *JACC-CARDIOVASCULAR Interv.* **9**, 135–137 (2016).
33. Kumbhani, D. J., Bavry, A. A. & Bhatt, D. L. Role of Aspiration and Mechanical Thrombectomy in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Angioplasty: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation* **126**, A17864 (2012).
34. Kushaari, K., Chem. Eng. Dept. Tronho Perak, Malaysia, U. T. P., Rahman, A. R. A. & Pearce, G. CFD Simulation of Blood Clot Behaviour Using GP Device.
35. Lally, F. *et al.* In vitro experiments of cerebral blood flow during aspiration thrombectomy: Potential effects on cerebral perfusion pressure and collateral flow. *J. Neurointerv. Surg.* **8**, (2016).
36. Lapergue, B. *et al.* A direct aspiration, first pass technique (ADAPT) versus stent retrievers for acute stroke therapy: An observational comparative study. *Am. J. Neuroradiol.* **37**, (2016).
37. Lapergue, B. *et al.* Effect of endovascular contact aspiration vs stent retriever on revascularization in patients with acute ischemic stroke and large vessel occlusion: The ASTER randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* (2017). doi:10.1001/jama.2017.9644
38. Lynn Slaboch, C. MECHANICAL CHARACTERIZATION AND SIMULATION OF MURINE THROMBI. (University of Notre Dame, 2011).
39. Malhi, A., Hutton, D., Deshpande, M. & Shaltis, P. Thrombectomy catheter systems. **US14997954**, (2016).

40. Mallaby, M. Assisted aspiration catheter system. **US12250286**, (2010).
41. Milner, K. & Barnett, A. Thrombectomy Catheter With Flow Directing Mechanism. **US14453921**, (2015).
42. Mocco, J. *et al.* Aspiration Thrombectomy after Intravenous Alteplase Versus Intravenous Alteplase Alone. *Stroke* **47**, (2016).
43. Mokin, M. *et al.* Primary stentriever versus combined stentriever plus aspiration thrombectomy approaches: In vitro stroke model comparison. *J. Neurointerv. Surg.* **7**, 453–457 (2015).
44. Mokin, M., Nagesh, S. V. S., Ionita, C. N., Mocco, J. & Siddiqui, A. H. Stent retriever thrombectomy with the Cover accessory device versus proximal protection with a balloon guide catheter: In vitro stroke model comparison. *J. Neurointerv. Surg.* **8**, 413–417 (2016).
45. Monteiro, M. C. & Martínez, M. La Citometría de Flujo en el Análisis de las Plaquetas:(I) Aspectos Estructurales y Funcionales de las Plaquetas. *Rev. Diagnóstico Biológico* **50**, 111–136 (2001).
46. Monteiro, M. C., O'Connor, J. E. & Martínez, M. *Revista de diagnóstico biológico. Revista de Diagnóstico Biológico* **50**, (Editorial Siglo, 2001).
47. Nash, J. E. *et al.* Thrombectomy and soft debris removal device. **US14562014**, (2015).
48. Niessen, F., Hilger, T., Hoehn, M. & Hossmann, K.-A. Differences in clot preparation determine outcome of recombinant tissue plasminogen activator treatment in experimental thromboembolic stroke. *Stroke* **34**, 2019–24 (2003).
49. Oklu, R. *et al.* Aspiration Thrombectomy Using the Penumbra Catheter. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **26**, 454–455 (2015).
50. Patrick, J. *et al.* An investigation into blood clot removal in human vessels using the GP Mechanical Thrombectomy Device (GPMTD). *Int. J. Med. Sci. Technol.* **6**, 6 (2014).
51. Pearce, G. *et al.* The 'GP' Mechanical Thrombectomy Device: Measurements and modelling, using laboratory models, applications of geometric algebraic techniques and cadaveric brains. *Int. J. Stroke* **4**, 27 (2009).
52. Pearce, G. *et al.* An Investigation of fluid flow through a modified design for the 'GP' device. in *Computer Modelling and Simulation, 2009. UKSIM'09. 11th International Conference on* 191–195 (IEEE, 2009).
53. Pearce, G., Patrick, J. H. & Parkinson, N. D. A New Device For the Treatment of Thromboembolic Strokes. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **16**, 167–172 (2007).
54. Pearce, G. *et al.* The "GP" mechanical thrombectomy device. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **18**, 288–293 (2009).
55. Pearce, G. & Parkinson, N. D. Biomechanical probe. **US11914114**, (2009).

56. Pearce, G. *et al.* In vitro testing of a new aspiration thrombus device. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **19**, 121–129 (2010).
57. Pearce, G., Romero, G. & Wong, J. An Investigation into Blood Clot Removal with the GP Mechanical Thrombectomy Device (GPTAD) in an Abattoir Porcine Artery Model. in *Proceedings - UKSim-AMSS 17th International Conference on Computer Modelling and Simulation, UKSim 2015* 47–49 (IEEE Computer Society, 2015). doi:10.1109/UKSim.2015.51
58. Powers, E. R. Aspiration Thrombectomy. *JACC Cardiovasc. Interv.* **9**, 2012–2013 (2016).
59. Rey, G. R., Muneta, M. L. M., Mindán, J. F., Pearce, G. & Perkinson, N. D. Applicability of the GP Device to the Circle of Willis Arteries by Using a Mathematical Model. in *Proceedings of 2011 UKSim 13th International Conference on Computer Modelling and Simulation (UKSim)* 48–53 (IEEE, 2011).
60. Romero Rey, G., Martinez Muneta, M. L., Félez Mindán, J., Pearce, G. & Perkinson, N. D. Analysis and design of a thrombectomy device by using simulation techniques. (2011).
61. Romero, G., Higuera, I., Martinez, M. L., Pearce, G. & Perkinson, N. D. Analysis and simulation of the adhesion forces between clot and the artery wall for a novel thrombectomy device applied to the middle cerebral artery. in *UKSim2010 - UKSim 12th International Conference on Computer Modelling and Simulation* 195–200 (2010). doi:10.1109/UKSIM.2010.43
62. Romero, G., Higuera, I., Félez, J., Pearce, G. & Perkinson, N. D. N. D. Modelling and simulation of a thrombectomy probe applied to the middle cerebral artery by using the bond graph technique. in *Spring Simulation Multiconference 2010, SpringSim'10* 172–179 (Society for Computer Simulation International, 2010). doi:10.1145/1878537.1878768
63. Romero, G., Martinez, M. L., Maroto, J. & Felez, J. Blood clot simulation model by using the Bond-Graph technique. *ScientificWorldJournal*. **2013**, 519047 (2013).
64. Romero, G., Martinez, M. L., Pearce, G. & Mera, J. M. An investigation into the performance of a new mechanical thrombectomy device using bond graph modeling: application to the extraction of blood clots in the middle cerebral artery. *Simulation* **89**, 381–391 (2013).
65. Romero, G., Martínez, M. L., Pearce, G. & Wong, J. Analysis of the "GPTAD": Geometrical Influence on Blood Clot Extraction Using CFD Simulation. in *Computer Modelling and Simulation (UKSim), 2014 UKSim-AMSS 16th International Conference on* 101–105 (IEEE, 2014).
66. S., D., K., L. & G., D. Treating the acute stroke patient as an emergency: Current practices and future opportunities. *Int. J. Clin. Pract.* **60**, 399–407 (2006).
67. Saleh, M. *et al.* Safety and efficacy of the Aperio thrombectomy device when compared to the Solitaire AB/FR and the Revive devices in a pulsatile flow system. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* **2**, 301–308
68. Scarborough, P. *et al.* Stroke statistics 2009 edition. *Br. Hear. Found.* (2009).
69. Schumacher, H. C., Gupta, R., Higashida, R. T. & Meyers, P. M. Advances in revascularization for acute ischemic stroke treatment. *Expert Rev. Neurother.* **5**, 189–201 (2005).

70. Smalling, R. Aspiration Thrombectomy Catheter System, And Associated Methods. **US14553636**, (2015).
71. Soleimani, S., Dubini, G. & Pennati, G. Performance of a thrombectomy device for aspiration of thrombus with various sizes based on a computational fluid dynamic modeling. *Biomed. Eng. / Biomed. Tech.* **61**, 337–344 (2016).
72. Son, S. *et al.* Comparison of Solitaire thrombectomy and Penumbra suction thrombectomy in patients with acute ischemic stroke caused by basilar artery occlusion. *J. Neurointerv. Surg.* **8**, 13–18 (2016).
73. Spiotta, A. M. *et al.* Evolution of thrombectomy approaches and devices for acute stroke: A technical review. *Journal of NeuroInterventional Surgery* **7**, (2015).
74. Talayero, C., Romero, G., Pearce, G. & Wong, J. Numerical modelling of blood clot extraction by aspiration thrombectomy. Evaluation of Aspiration Catheter geometry. *J. Biomech.* (2019). doi:10.1016/J.JBIOMECH.2019.07.033
75. Talayero, C., Romero, G., Pearce, G. & Wong, J. Simulation of Blood Clot Removal by Aspiration Thrombectomy in Cerebral Vessels using Geometry Optimization of the Aspiration Device No Title. *Int. J. Simul. Syst. Sci. Technol.* **19**, (2018).
76. Turk, A. S. *et al.* ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J. Neurointerv. Surg.* **10**, i4–i7 (2018).
77. Van Der Marel, K. *et al.* Quantitative assessment of device-clot interaction for stent retriever thrombectomy. *J. Neurointerv. Surg.* **8**, (2016).
78. Wikipedia contributors. Thrombus --- {Wikipedia}{,} The Free Encyclopedia. (2019).
79. Wright, L. & Maths & Modelling Group, N. P. L. The Best of Borth Worlds: Coupling FE & Meshless Methods.
80. Yazdanbod, I. & Marcus, S. *An Agent-Based Simulation of Blood Coagulation Processes. JURA* **1**, (2011).

ANEXO I

Ensayo	Factores										Resultados					
	1 = tipo de extremo distal	2 = presión de aspiración (kPa)	3 = distancia entre extremo distal del catéter y el trombo	4 = longitud del trombo (mm)	5 = fuerza resistente (N)	6 = Módulo de Young de la arteria (MPa)	7 = área libre entre arteria y catéter	8 = oclusión	9 = Módulo de Young del trombo (MPa)	10 = coef. De Poisson del trombo	Tensión Von Mises (MPa) en el trombo	Daño en el trombo (s/n)	Tensión (MPa) en la arteria (s/n)	Daño en la arteria (s/n)	Movimiento del trombo (s/n)	Fuerza de succión resultante sobre el trombo (N)
1	Aspiración directa	20	0	3	0,01	0,5	0%	80%	0,05	0,4	0,035	no	0,07	no	sí	0,013
2	Aspiración directa	30	2	5	0,05	0,8	5%	90%	0,1	0,45	0,043	no	0,092	no	sí	0,122
3	Aspiración directa	50	4	10	0,1	1,1	10%	100%	0,15	0,499	0,044	no	0,087	no	no	0,073
4	Conicidad tipo 1	20	0	3	0,05	0,8	5%	100%	0,15	0,499	0,026	no	0,043	no	sí	0,065
5	Conicidad tipo 1	30	2	5	0,1	1,1	10%	80%	0,05	0,4	0,006	no	0,015	no	no	0,022
6	Conicidad tipo 1	50	4	10	0,01	0,5	0%	90%	0,1	0,45	0,06	no	0,104	no	sí	0,183
7	Conicidad tipo 2	20	0	3	0,1	1,1	10%	90%	0,1	0,45	0,02	no	0,011	no	no	0,08
8	Conicidad tipo 2	30	2	5	0,01	0,5	0%	100%	0,15	0,499	0,03	no	0,12	no	sí	0,191
9	Conicidad tipo 2	50	4	10	0,05	0,8	5%	80%	0,05	0,4	0,016	no	0,04	no	no	0,049
10	Hélice tipo 1	20	2	10	0,01	0,8	10%	80%	0,1	0,499	0,004	no	0,017	no	sí	0,02
11	Hélice tipo 1	30	4	3	0,05	1,1	0%	90%	0,15	0,4	0,03	no	0,06	no	sí	0,111
12	Hélice tipo 1	50	0	5	0,1	0,5	5%	100%	0,05	0,45	0,089	no	0,17	no	sí	0,3
13	Hélice tipo 2	20	2	10	0,05	1,1	0%	100%	0,05	0,45	0,04	no	0,07	no	sí	0,135
14	Hélice tipo 2	30	4	3	0,1	0,5	5%	80%	0,1	0,499	0,002	no	0,014	no	no	0,025
15	Hélice tipo 2	50	0	5	0,01	0,8	10%	90%	0,15	0,4	0,05	no	0,1	no	sí	0,166
16	Hélice tipo 3	20	2	10	0,1	0,5	5%	90%	0,15	0,4	0,034	no	0,09	no	sí	0,112
17	Hélice tipo 3	30	4	3	0,01	0,8	10%	100%	0,05	0,45	0,04	no	0,1	no	sí	0,202
18	Hélice tipo 3	50	0	5	0,05	1,1	0%	80%	0,1	0,499	0,023	no	0,12	no	sí	0,118
19	Taladros tipo 1	20	4	5	0,01	1,1	5%	80%	0,15	0,45	0,017	no	0,05	no	sí	0,0522
20	Taladros tipo 1	30	0	10	0,05	0,5	10%	90%	0,05	0,499	0,022	no	0	no	sí	0,1
21	Taladros tipo 1	50	2	3	0,1	0,8	0%	100%	0,1	0,4	0,074	no	0,17	no	sí	0,34
22	Taladros tipo 2	20	4	5	0,05	0,5	10%	100%	0,1	0,4	0,036	no	0,065	no	sí	0,135
23	Taladros tipo 2	30	0	10	0,1	0,8	0%	80%	0,15	0,45	0,03	no	0,089	no	sí	0,109
24	Taladros tipo 2	50	2	3	0,01	1,1	5%	90%	0,05	0,499	0,026	no	0,203	no	sí	0,283
25	Taladros tipo 3	20	4	5	0,1	0,8	0%	90%	0,05	0,499	0,0145	no	0,085	no	sí	0,117
26	Taladros tipo 3	30	0	10	0,01	1,1	5%	100%	0,1	0,4	0,047	no	0,104	no	sí	0,209
27	Taladros tipo 3	50	2	3	0,05	0,5	10%	80%	0,15	0,45	0,043	no	0,174	no	sí	0,173