

Simulación del Corazón Izquierdo para Aplicaciones en Docencia e Investigación

C. Nahuel Cervino y Claudio O. Cervino

Facultad de Cs. de la Salud, Universidad de Morón. Machado 914, 4to Piso. (1708) Morón, Pcia. Buenos Aires, Argentina.

nahuel_cervino@yahoo.com.ar; ccervino@unimoron.edu.ar

Resumen

Un modelo es una descripción lógica de cómo un sistema funciona o como se comportan sus componentes. Las herramientas de la modelización dinámica facilitan mucho la construcción de los modelos. El objetivo de este proyecto es el de desarrollar y poner a prueba un modelo interactivo de la fisiología del sistema cardiocirculatorio (SCC) para el uso de estudiantes y otros interesados en la fisiología cardiovascular. El modelo es un modelo simple de cuatro componentes, y simula las siguientes variables y parámetros: a) variaciones del volumen aurícula izquierda (AI) y ventrículo izquierdo (VI); b) variaciones presión en la AI, VI y aorta (Ao); c) flujo a través de la válvula mitral (VM) y válvula aórtica (VAo), y d) imita el “efecto Windkessel” en la Ao. Se utilizó el entorno de modelización Extend el cual provee una estructura integrada para la construcción de modelos de simulación y el desarrollo de nuevas herramientas de simulación. El corazón derecho y la circulación pulmonar no son considerados. Los resultados de este modelo simulan las características generales del corazón izquierdo y de la circulación arterial, considerando distintas situaciones fisiológicas y patológicas.

Palabras clave- Modelos dinámicos, Simulación, Fisiología cardiocirculatoria.

I. Introducción

Los primeros modelos matemáticos en investigación cardiovascular datan del s.

XVII, con la ecuación de Bernoulli, y del s. XVIII, con la ecuación de Poiseuille. Mientras que el primer modelo describe el comportamiento de un fluido moviéndose a lo largo de una línea de corriente, el segundo, permite determinar el flujo laminar estacionario de un fluido newtoniano a través de un tubo cilíndrico de sección circular constante. Aunque estos modelos resultan muy útiles para describir cualitativamente muchas de las características de un fluido en movimiento, normalmente resulta inadecuado cuando se compara cuantitativamente con los resultados experimentales.

Hasta la década de 1970, experimentos *in vitro* e *in vivo* fueron las principales formas de investigación del *sistema cardiocirculatorio* (SCC). Mientras las técnicas computacionales para estudiar procesos dentro de la física e ingeniería surgen en la década de 1940, habiendo constituido uno de los primeros usos de la computadora digital, la simulación computarizada de los procesos biomédicos data a partir de los años 1960. En años recientes ha habido logros suficientes, tanto en el campo de la investigación biomédica como en técnicas de computación, junto con los avances en la dinámica de fluidos, como para permitir una revolución en la investigación cardiovascular y en el desarrollo de modelos de simulación útil y confiable del SCC^[1-4].

Como en cualquier ciencia aplicada, los modelos matemáticos y computacionales están incrementando su importancia en Biomedicina^[1]. Las formulaciones matemáticas son extremadamente útiles en la descripción de un sistema ya que son compactas y rigurosas. Así, fruto de mucho

tiempo de trabajo, las Matemáticas y la Informática han desarrollado un método universal sustentado en tres grandes pilares: a) la modelización matemática; b) el análisis y la simulación, y c) el control e intervención sobre los sistemas.

A. Conceptos de Modelización y Simulación

La modelización es una herramienta poderosa^[5]. Con ella se puede analizar, diseñar y operar sistemas complejos. Se utilizan modelos computacionales para evaluar procesos de la vida real demasiado complejos para analizar por medio de hojas de cálculo o diagramas de flujo. Estos modelos abrevian ciclos de diseño, reducen costos y aumentan el conocimiento.

Un *modelo* es una descripción lógica de cómo un sistema funciona o como se comportan sus componentes. En vez de interactuar con el sistema real, se puede crear un modelo que corresponda a dicho sistema en ciertos aspectos.

Se puede definir *simulación* como la representación matemática de la interacción de los objetos de un sistema real. La simulación es una poderosa herramienta para analizar, diseñar y operar sistemas complejos.

La simulación involucra diseñar un modelo de un sistema y llevar a cabo experimentos en él. El propósito de los experimentos “que pasaría si...” es el de determinar cómo el sistema real funciona y predecir el efecto de los cambios en el sistema a medida que el tiempo progresa.

Los modelos computacionales pueden ser estáticos o dinámicos. Mientras que los *modelos estáticos* describen a un sistema en términos de ecuaciones, donde el potencial efecto de cada alternativa es el resultado de una simple resolución de una ecuación, los *modelos dinámicos* –las simulaciones– constituyen un programa que permite la representación del comportamiento temporal de un sistema.

El incremento de la capacidad computacional y la velocidad de cálculo de

las computadoras actuales, asociado con la necesidad de respuestas más exactas, han puesto a los modelos dinámicos a la cabeza, por sobre los modelos estáticos. Por otro lado, las herramientas de simulación pueden ser clasificadas, de acuerdo al lenguaje, el programa o estado del arte, como *continuas*, de *eventos discretos* o combinación de ambas. La principal diferencia entre estos modelos es como están siendo operadas las variables y como es manipulado el tiempo.

Las herramientas de la modelización dinámica facilitan mucho la construcción de los modelos. Una buena herramienta de modelización es lo suficientemente flexible para encajar en un proyecto científico o en un desarrollo industrial. Debería proveer puntos de referencia para la comparación de los procesos actuales “como si” con los procesos futuros “a ser”, permitiendo explorar enfoques alternativos, ayudar a determinar como utilizar prudencialmente los recursos, y mostrar donde eliminar tareas que no suman valor.

B. . Objetivos

El objetivo de este proyecto es el de desarrollar y poner a prueba un modelo interactivo de la fisiología del corazón izquierdo para el uso de estudiantes de medicina y otros interesados en la fisiología cardiovascular. El modelo simula las siguientes variables y parámetros:

- ◆ Variaciones del volumen de la aurícula izquierda (AI) y ventrículo izquierdo (VI).
- ◆ Variaciones de presión en la AI, VI y aorta (Ao).
- ◆ Flujo a través de la válvula mitral (VM) y válvula aórtica (VAo)
- ◆ Imita el “efecto Windkessel” en la Ao.

La simulación utiliza el marco teórico conceptual de la ciencia computacional: aplicación, algoritmo y arquitectura. *Aplicación* refiere al problema científico de interés y a los componentes del problema que se desea estudiar. *Algoritmo* refiere la representación numérica/matemática del

problema, incluyendo cualquier método numérico utilizado para resolver el problema. Por último, *arquitectura* refiere la plataforma y herramientas del software utilizados para calcular el conjunto de soluciones para el/los algoritmo(s) desarrollados.

Con el modelo se simularán los eventos más importantes del ciclo cardíaco (Fig. 1). Los conceptos principales acerca de la anatomía y fisiología cardiocirculatoria normal y patológica pueden ser revisados en Liotta y cols.^[6] y del Río y Romero^[7].

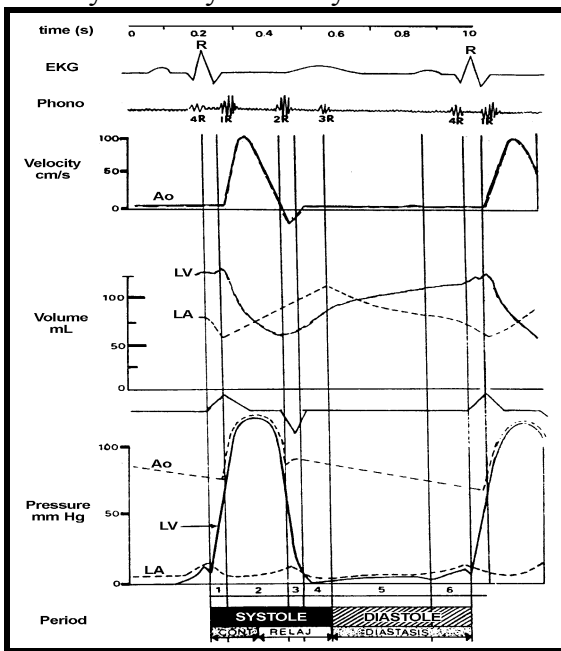


Fig. 1. Relaciones entre Sístole y Diástole con ECG, fonocardiograma, velocidad de flujo aórtico, cambios volumétricos en aurícula y ventrículo izquierdo, el primer desvío (dP/dt) de la presión del ventrículo izquierdo, y finalmente curvas de presión de aurícula izquierda (LA), ventrículo izquierdo (LV) y aorta (Ao)^[7].

II. DISEÑO Y DESARROLLO

El entorno de modelización Extend (*Imagine That, Inc. San José, CA, USA.*) provee una estructura integrada para la construcción de modelos de simulación y el desarrollo de nuevas herramientas de simulación^[8,9]. Este entorno soporta modeladores de simulación en una amplia gama de niveles. Los usuarios pueden utilizar

los componentes preconstruidos para rápidamente construir y analizar sistemas sin necesidad de programación.

A. Entorno de modelización de Extend

El software Extend permite ejecutar un modelo o construir uno nuevo. Contiene una Biblioteca con varios *bloques*, los cuales se seleccionan y colocan en la hoja de trabajo. Cada bloque posee conectores de salida que permiten conectarlo al conector de entrada de otro bloque.

Cada bloque describe un cálculo o un paso en un proceso. Los cuadros de diálogo de los bloques son un mecanismo para la entrada de datos del modelo y para reportar los resultados del bloque. La biblioteca representa una agrupación de bloques con características similares como evento discreto, ploteo, electrónicas, etc. Los bloques son colocados en la hoja de trabajo del modelo arrastrándolos desde la ventana de la biblioteca hasta la hoja de trabajo. Se establece entonces un flujo entre los bloques. La animación es una potente herramienta de presentación y de depuración que puede incrementar la claridad del modelo. En Extend, los iconos animados movilizándose de bloque en bloque representan la corriente de ítems a través del sistema. Los usuarios pueden elegir entre un número de íconos provistos por Extend o crear sus propios íconos con un paquete de dibujo externo.

B. Componentes de un modelo simple de fisiología cardiocirculatoria

Este modelo simula las características generales del SCC. El corazón derecho y la circulación pulmonar no están considerados. Esta construido con 40 bloques organizados en 6 grupos: (1) Aurícula Izquierda (AI), (2) Ventrículo Izquierdo (VI), (3) Flujo y volumen del VI, (4) Válvula Aórtica (VAo), (5) Aorta (Ao), (6) Circulación periférica.

Se realizaron las siguientes suposiciones:

- ◆ El cambio de la presión del VI (P_{VI}) en el tiempo está solo en función del inotropismo (contractilidad del miocardio ventricular) y

del volumen de fin de diástole alcanzada en el ciclo anterior.

♦ La presión y el volumen de la aurícula derecha se supone que afecta al VI inmediatamente,

♦ En este modelo consideramos una frecuencia cardiaca de 60 lat/min, un ciclo cardiaco con un período de 1.000 ms, y un período sistólico de 333 ms

C. Descripción de los componentes del modelo.

Debido a la falta de espacio, no pueden describirse en detalle los 6 grupos de bloques. En esta sección solamente se definirá cada grupo y se tabularán las entradas y salidas del grupo. Solamente, a modo de ejemplo, se desarrollará el grupo “Aorta”.

Ciertos parámetros internos de diversos grupos de bloques pueden ser cambiados para simular diferentes condiciones patológicas o para determinar la influencia del parámetro en la producción del modelo, y por lo tanto en la fisiología de la circulación. Estas variables aparecen en **negrita** en las columnas "parámetros internos".

1.- El grupo Aurícula Izquierda (AI)

Este grupo de bloques simula las variaciones de presión y volumen de la AI:

Entradas	Parámetros internos	Salidas
<ul style="list-style-type: none"> Flujo periférico (mL/s) desde la Circulación Periférica (Qp). 	<ul style="list-style-type: none"> VI flujo entrada (mL/s) AI volumen (mL) AI stress (mmHg/cm) AI radio (cm) 	<ul style="list-style-type: none"> AI volumen (mL) AI presión (mmHg) AI flujo de salida (mL/s) hacia grupo volumen VI.

2.- Grupo Presión del Ventrículo Izquierdo (VI)

Grupo de bloques que simula variaciones de presión del VI:

Entradas	Parámetros internos	Salidas
	<ul style="list-style-type: none"> VI stress (dynas/cm²) VI espesor (cm) 	<ul style="list-style-type: none"> VI presión (mmHg) hacia los grupos VAo y Ao.

	<ul style="list-style-type: none"> VI radio (cm) 	<ul style="list-style-type: none"> dP/dt
--	---	---

3.- Grupo Flujo y Volumen del Ventrículo Izquierdo

Este grupo de bloques simula las variaciones de volumen y flujo del VI:

Entradas	Parámetros internos	Salidas
<ul style="list-style-type: none"> AI flujo de salida (mL/s) desde grupo AI. 	<ul style="list-style-type: none"> AI volumen (mL) Porcentaje de eyección del VI 	<ul style="list-style-type: none"> VI flujo (mL/s) VI volumen (mL)

4.- Grupo de la Válvula Aórtica

Este grupo de bloques simula la acción de apertura-cierre de la VAo a lo largo del ciclo cardiaco.

5.- Grupo Aorta (Ao)

Este grupo de bloques simula la presión y el flujo a través de la Ao (Fig. 2). Además, se simula el efecto Windkessel:

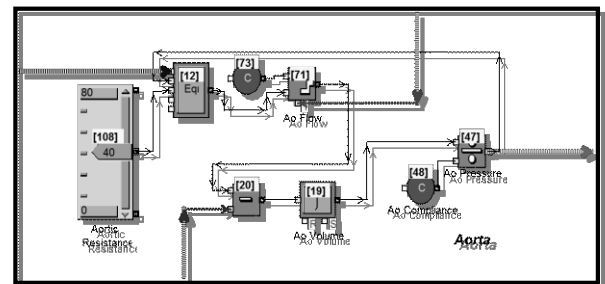


Fig. 2: Grupo de bloques que simula el comportamiento de la Ao durante el ciclo cardiaco.

Entradas	Parámetro internos	Salidas
<ul style="list-style-type: none"> VI presión (mmHg) desde grupo presión de VI. Flujo Periférico (mL/s) Decisión del grupo VAo, abrir o cerrar. 	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia aórtica (mmHg.s/mL) Ao Flujo (mL/s) Ao volumen (mL) Ao presión (mmHg) Ao compliance (mL/mmHg) 	<ul style="list-style-type: none"> Ao presión (mmHg)

En este grupo de bloques, se combinan relaciones hemodinámicas tales como presión con compliance y volumen, y flujo con

resistencia y presión. Todos estos parámetros ayudan a determinar la fisiología de la aorta.

El modelo conceptual considerado para la aorta pulsátil es el siguiente: el corazón bombea (con cierta presión, P_{VI}) una cantidad de sangre a la aorta con cada latido (Q_{Ao}). El flujo Q_{Ao} causa variaciones de presión. La aorta es predominantemente elástica. Esta cantidad de sangre en relación a la variación de la presión, en donde juega un rol importante la elasticidad de la aorta, es la compliance (C_{Ao}). Se consideró C_{Ao} como parámetro del modelo y a Q_{Ao} como una variable de estado.

El flujo de sangre a través de un vaso sanguíneo es determinado por dos factores (Ley de Ohm): 1) la ΔP entre los dos extremos del vaso, llamado “gradiente de presión”, la cual es la fuerza que empuja la sangre a través del vaso, y 2) el impedimento al flujo sanguíneo a través del vaso, llamado resistencia periférica (R_p).

Por otro lado, hay una conexión entre los cambios de presión en la Ao (P_{Ao}) y la C_{Ao} . Además, hay una conexión entre la P_{Ao} , la cantidad de sangre que fluye a través de la aorta (Q_{Ao}) y la resistencia ofrecida por el cuerpo (R_p):

$$Q_{Ao} = \frac{\Delta P_{Ao}}{R_{Ao}} = \frac{P_{VI} - P_{Ao}}{R_{Ao}}, \text{ con } P_{VI} < P_{Ao} \Rightarrow Q_{Ao} = 0.$$

El *Bloque 12* de la Fig. 2 calcula Q_{Ao} , donde $1/R_{Ao}$ (*Bloque 108*) puede variar entre 1 y 80 mL/mmHg.s (0 a 0,0125 mmHg.s/mL). El *Bloque 71* decide si hay Q_{Ao} , según el grupo VAo. De lo contrario, Q_{Ao} tiene un valor constante durante la diástole (parámetro del modelo). El *Bloque 20* realiza la diferencia entre el flujo aórtico (Q_{Ao}) y el flujo periférico (Q_p). El *Bloque 19* integra el Q_{Ao} remanente, y da el volumen (variable de estado) dentro de la aorta:

$$V_{Ao} = \int (Q_{Ao} - Q_p) \cdot dt + V_{Ao}(0)$$

De $C = \Delta V / \Delta P$, y considerando un valor normal de compliance entre 0,70 a 0,80 mL/mmHg, se obtiene la P_{Ao} .

6.- Grupo Circulación Periférica

Este grupo de bloques simula la circulación periférica:

Entradas	Parámetros internos	Salidas
<ul style="list-style-type: none"> • Ao presión (mmHg) desde grupo Ao. 	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia periférica (mmHg.s/mL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo periférico (mL/s) al grupo Ao y al grupo AI.

III. EXPERIMENTACIÓN

Todos los resultados mostrados en las figuras son producto de la simulación, considerando los siguientes valores: $R_p = 1,2$ mmHg.s/mL; $R_{Ao} = 0,03$ mmHg.s/mL; $C_{Ao} = 0,8$ mL/mmHg; Ciclo Cardíaco = 60 min^{-1} .

A. Fisiología del Ventrículo Izquierdo

En la Fig. 3 se puede observar uno de los tantos gráficos que se pueden obtener desde la simulación. En este caso, la relación entre la presión y el volumen del VI, la presión de la AI y el flujo por la VM, durante tres ciclos cardíacos.

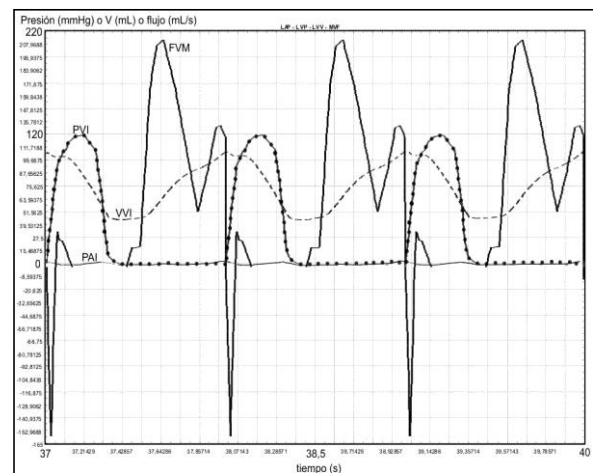


Fig 3: Tres ciclos cardíacos simulados con función normal de VI. FVM, flujo en la VM (mL/s); PAI, presión de AI (mmHg); VVI, volumen del VI (mL), y PVI, presión del VI (mmHg).

B. Fisiología de la Aorta

En la Fig. 4 se pueden observar los cambios de presión del VI y de la AI, junto con el flujo por la VAo y la presión Ao

durante tres ciclos cardíacos. Se puede observar el “efecto Windkessel” en la variación de la presión aórtica.

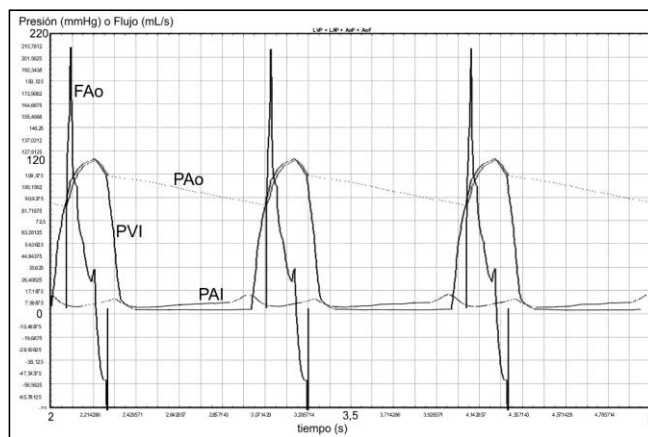


Fig 4: Tres ciclos cardíacos simulados del SCC. PVI, presión del VI (mmHg); PAo, presión aórtica (mmHg); FAo, flujo en la válvula aórtica (mL/s), y PAI, la presión de AI (mmHg).

C. Condiciones Patológicas.

Se han realizado diversas simulaciones considerando distintas situaciones patológicas. Por ejemplo, considerando el stress parietal del VI como un 75% del valor normal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como se describió anteriormente, se diseñó un modelo para simular el comportamiento aproximado del corazón izquierdo y del sistema arterial. Este modelo cubre los aspectos más importantes de su fisiología y fisiopatología.

Para aprender acerca del comportamiento cardiovascular, por medio de simulaciones, se debe utilizar un modelo “fácil de usar” que ayude a entender como trabajan los parámetros y las variables cardiocirculatorias. Esto requiere la resolución de varias ecuaciones matemáticas fáciles con el fin de comprender el funcionamiento del modelo.

El modelo desarrollado está basado en las relaciones entre parámetros fisiológicos cardiocirculatorios, los cuales surgen desde la

literatura^[1,6,7,10] y los principios físicos subyacentes. Como un modelo es también un vehículo importante para explicar predicciones, es importante que el modelo este organizado del tal forma que las relaciones sean lo más intuitivas posibles.

A continuación, se enumera una visión cualitativa:

1. El modelo incluye sólo el lado izquierdo del corazón.
2. El modelo funciona en tiempo real.
3. Para el cálculo, los volúmenes están en mL, los flujos en mL/s y las presiones en mmHg, para una mayor consistencia con los datos clínicos.
4. La presión de AI está en función del radio auricular.
5. La salida del VI es una función del llenado ventricular. Depende del flujo de AI a través de la VM.
6. La presión sanguínea es el producto de la resistencia vascular sistémica (SVR) y la eyección cardíaca (GC).

7. La estimulación simpática, así como el ejercicio y algunas terapias pueden naturalmente modificar SVR. En este modelo el usuario puede modificar la R_p .

8. Se asumió que P_{VI} depende del inotropismo, y la forma de la curva de P_{VI} se calcula desde la relación entre el stress parietal, el radio y el espesor del VI.

9. La eyección del VI está en función de la fuerza de contracción del corazón izquierdo.

El modelo simplificado funciona como sigue:

- ♦ En la sístole temprana, la sangre fluye desde el VI hacia la Ao cuando $P_{VI} > P_{Ao}$. La eyección ventricular es compartida entre Q_{Ao} y Q_p , proporcionalmente dependiendo de: a) Q_p a través de la resistencia periférica (R_p) y b) la compliance aórtica (C_{Ao}). La sangre, de densidad ρ , gana impulso, el cual es transmitido a las paredes de la aorta aumentando P_{Ao} . La presión de salida desde el VI se reduce por la eyección ventricular fluyendo a través de la resistencia de la válvula aórtica.

- ♦ Cuando la P_{VI} comienza a descender luego del pico sistólico, el impulso de la

sangre continúa generando presión en la aorta. La presión resultante enlentece la sangre, reduciendo y luego revirtiendo el Q_{Ao} , y eventualmente, la eyección ventricular. El reflujó inicial menos la salida ventricular hace que la VAo se cierre. La elasticidad de las paredes aórticas genera la onda dicrótica. A partir de este punto, el único flujo es hacia el árbol arterial y es generado por las paredes aórticas. Luego, la P_{Ao} se reduce en consecuencia hasta el próximo pulso sistólico.

♦ Dentro del corazón, al final de la sístole, la P_{VI} se reduce por debajo de la presión de llenado auricular (P_{LLA}). En este punto, la VM se abre y la sangre fluye dentro del VI, aumentando su volumen hacia un valor teórico dependiente de la P_{LLA} . En teoría, dicha presión de llenado debería producirse por la AI, pero la circulación pulmonar no ha sido incorporada al modelo todavía (la P_{LLA} deriva desde datos de entrada).

El entendimiento de la función cardiovascular depende de mediciones basadas en una variedad de conceptos matemáticos subyacentes. La finalidad de este modelo es ayudar a los usuarios, en este caso estudiantes, a comprender los conceptos matemáticos elementales y los términos importantes, definidores del comportamiento del SCC. El propósito de esta simulación interactiva es enseñar a sus usuarios acerca de las complejas interacciones en dicho sistema orgánico. El próximo paso es incorporar al modelo el corazón derecho y la circulación pulmonar, como así también, incorporar algunos controles de la función cardiovascular desde el sistema nervioso. Quedará así, el camino abierto para realizar la contrastación contra variables fisiológicas reales, e ir ajustando sus componentes para ir evaluando la exactitud del modelo.

Referencias

- [1] K. Sagawa. 1972. "The use of control theory and systems analysis in cardiovascular dynamics", en *Cardiovascular fluid dynamics*, vol. 1, London: Academic Press, pp. 115-171.
- [2] K. Perktold, M. Resch and H. Florian. 1991. "Pulsatile non-Newtonian flow characteristics in a three-dimensional human carotid bifurcation model", *ASME J. Biomech. Eng.*, vol. 113, pp. 463-475.
- [3] C. Taylor, T. Hughes and C. Zarins. 1996. "Computational investigations in vascular disease", *Comput. Phys.*, vol. 10, pp. 224-232.
- [4] A. Quarteroni, M. Tuveri and A. Veneziani. 2000. "Computational vascular fluid dynamics: Problems, models and methods", *Comput. Visualisation Sci.*, vol. 2, pp. 163-197.
- [5] C.O. Cervino. 2009. Modelos y Simulaciones del Sistema Cardiocirculatorio. *En: Función Cardiopulmonar y sus Aspectos Clínicos y Terapéuticos. Valoración de los antiguos y nuevos paradigmas. Miguel del Río (ed.)*. Buenos Aires: Ed. Inter-Médica. 368 pp.: 27-33.
- [6] D. Liotta, y M. del Río (eds.). 1999. *Anatomía, Fisiología y Fisiopatología de la Práctica Médica, Volumen I: Sistema Cardiovascular (Ira Parte)*, Morón: Editorial de la Universidad de Morón.
- [7] M. del Río y J. Romero. 1992. *Función cardiovascular. Conceptos de fisiología y fisiopatología. Aplicaciones clínicas y terapéuticas*, Buenos Aires: Propulsora Literaria.
- [8] Imagine That Inc. 1997. *Extend: simulation software for the next millennium. Extend User's Manual. Version 4*.
- [9] D. Krahl. 2001. "Modeling with Extend", en *Proc. of the 2001 Winter Simulation Conference*, pp. 217-225.
- [10] S. Nolan. 1976. "The normal mitral valve: patterns of instantaneous mitral valve flow and the atrial contribution to ventricular filling", en *The mitral valve: a pluridisciplinary approach*, Massachusetts: Publishing Sciences Group, Inc., pp. 137-143.