

Creación de un entorno numérico-experimental para la caracterización mecánica y el diseño de una malla para un dispositivo de asistencia ventricular

Nicolás Laita¹, Gerardo Cedillo-Servin², Andrei Hrynevich², Miguel Ángel Martínez^{1,3}, Miguel Castilho², Manuel Doblaré^{1,3}, Estefanía Peña^{1,3}

¹ Instituto Universitario de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, España. Tel. +34-976762707, e-mail: nlaita@unizar.es

² Regenerative Medicine Centre Utrecht, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Holanda

³ Centro de Investigación Biomédica en Red. Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), España

Resumen

Este estudio se centra en el diseño de un dispositivo de asistencia ventricular, formado por una malla rellena de un hidrogel celularizado. Para estudiar su comportamiento mecánico, se han realizado ensayos en prototipos de malla y en tejido cardíaco y se ha desarrollado un entorno computacional basado en los resultados obtenidos.

Introducción

El infarto de miocardio (IM) tiene lugar por la necrosis de parte del tejido muscular cardíaco, lo que provoca una reducción de las propiedades mecánicas y eléctricas del miocardio y, consecuentemente, una pérdida en la capacidad de bombeo de sangre. Uno de los tratamientos más estandarizados es la aplicación de un dispositivo de asistencia ventricular (VAD), que suplente la pérdida de capacidades del corazón infartado. No obstante, estos dispositivos no suponen una solución duradera debido a múltiples complicaciones a medio-largo plazo. En los últimos años, la aplicación de nuevas metodologías como la terapia celular o la ingeniería de tejidos han dado lugar al desarrollo de VADs biológicos (BioVAD), que tienen como objetivo no solo complementar sino restaurar la capacidad de bombeo del corazón infartado. Siguiendo esta línea, el dispositivo estudiado consiste en una malla de policaprolactona (PCL), impresa mediante Melt electrowriting (MEW) que será posteriormente celularizada. En este trabajo, nos centramos en el proceso de diseño de la malla del BioVAD, con el objetivo de optimizar su comportamiento mecánico en base a los requerimientos fisiológicos que soportará una vez sea implantado

Métodos

El objetivo de este estudio es la implementación de un entorno computacional para mejorar el diseño mecánico de la malla de PCL del BioVAD. Para ello, se han fabricado varias mallas con geometría de poro

hexagonal con la metodología comentada en el primer apartado [1]. Se han llevado a cabo diferentes ensayos mecánicos, tanto uniaxiales como biaxiales, en régimen monotónico y cíclico, con el fin de garantizar una adecuada caracterización tridimensional en diferentes escenarios de carga. Se ha seleccionado un modelo de material elastoplástico teniendo en cuenta los resultados experimentales obtenidos. En base a estos resultados, se creó y validó un modelo computacional paramétrico de elementos finitos, obteniendo una gran reproducción del comportamiento experimental en rangos de deformaciones fisiológicas, que se han considerado de entorno al 15-25% (Figura 1). Una vez validado el modelo, se crearon modelos de malla + hidrogel para estudiar la influencia de este segundo componente en la respuesta mecánica global. Se consideró el hidrogel GelMA al 5%, utilizando un modelo hiperelástico con una rigidez global de 5 kPa [2]. Por último, para estudiar la influencia mecánica que tendrá el BioVAD en el corazón, se ha empezado a desarrollar modelos que consideran el BioVAD al completo junto a una porción del tejido cardíaco. Las propiedades de dicho tejido también han sido caracterizadas experimentalmente dentro de este estudio, para así ser capaces de entender de manera realista los requisitos que el BioVAD tendrá que satisfacer en condiciones de funcionamiento. Se llevaron a cabo pruebas biaxiales y tangenciales en miocardio sano e infartado [3].

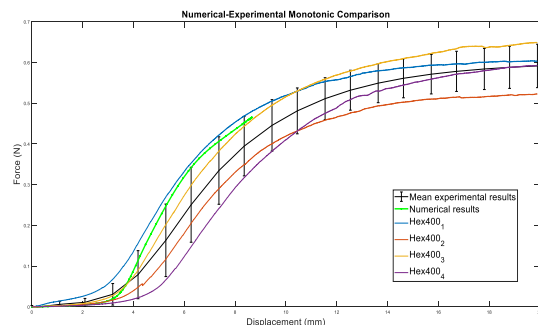


Figura 1. Validación de los modelos desarrollados. Respuesta numérica (verde) frente al comportamiento experimental (resto)

Resultados

Los modelos de malla + hidrogel muestran una respuesta más rígida en régimen uniaxial, pero similar en régimen biaxial (Figura 2). Esto sugiere que este componente tiene cierto impacto sobre la respuesta global pero no en régimen fisiológico. Los ensayos mecánicos realizados en el tejido cardíaco reflejaron un comportamiento ortótropo respecto a las direcciones de las fibras musculares para tejido sano y un comportamiento más isótropo para tejido infartado, coincidiendo con los resultados observados en la literatura (Figura 3) [3,4].

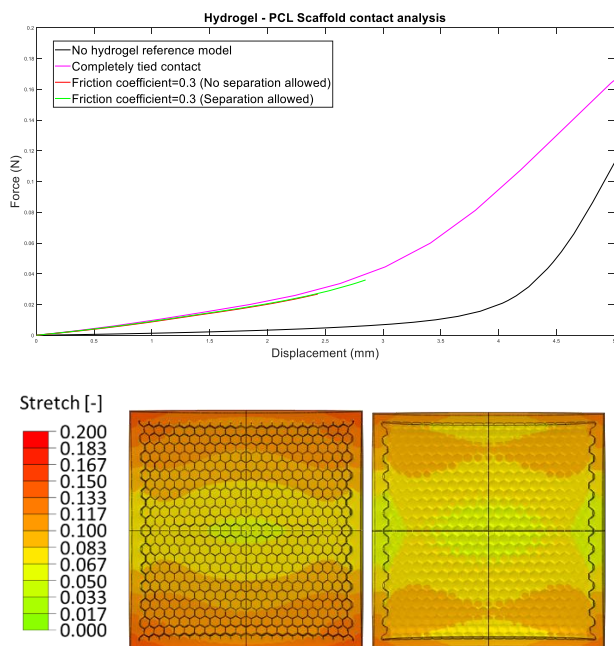


Figura 2. Influencia del hidrogel sobre la respuesta global. Arriba, resultados uniaxiales comparando un modelo de solo malla (negro) con modelos con hidrogel imponiendo diferentes tipos de contacto (resto). Abajo, Comparación de la distribución de deformaciones biaxiales para modelos de miocardio más malla (izquierda) y modelos de miocardio, malla e hidrogel (derecha).

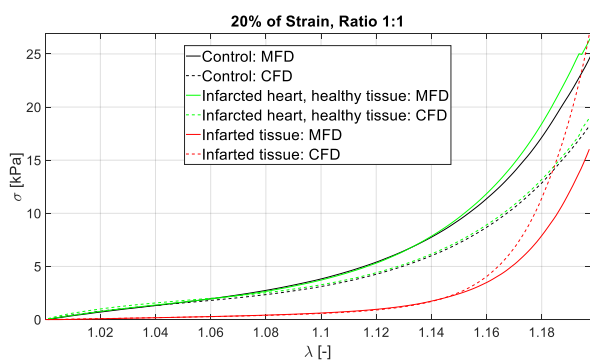


Figura 3. Propiedades mecánicas obtenidas para tejido cardíaco sano e infartado en régimen biaxial

Conclusiones

Se ha implementado y validado un entorno computacional para caracterizar el comportamiento de la estructura utilizada en el BioVAD, desarrollando modelos que consideran tanto la malla de PCL como el hidrogel. La influencia del hidrogel parece ser despreciable en régimen fisiológico, aunque se planea seguir analizando diferentes alternativas de hidrogel por lo que seguirá siendo necesario estudiar su influencia. También se ha realizado una caracterización experimental del tejido cardíaco, obteniendo una respuesta similar a la de los estudios consultados. Con todos estos datos, podemos analizar correctamente la interacción mecánica entre el BioVAD y el corazón, lo que permitirá mejorar el diseño del BioVAD y asegurar su éxito una vez sea implantado.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de la investigación de la Comunidad Económica Europea a través del Proyecto BRAV3, C1-BHC-07-2019, H2020 y al Ministerio de Economía a través del proyecto DPI2016-76630-C2-1-R.

Bibliografía

1. CASTILHO, Miguel, et al. Melt electrowriting allows tailored microstructural and mechanical design of scaffolds to advance functional human myocardial tissue formation. *Advanced Functional Materials*, 2018, vol. 28, no 40, p. 1803151.
2. SCHUURMAN, Wouter, et al. Gelatin-methacrylamide hydrogels as potential biomaterials for fabrication of tissue-engineered cartilage constructs. *Macromolecular bioscience*, 2013, vol. 13, no 5, p. 551-561
3. HOLZAPFEL, Gerhard A.; OGDEN, Ray W. Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2009, vol. 367, no 1902, p. 3445-3475
4. SOMMER, Gerhard, et al. Biomechanical properties and microstructure of human ventricular myocardium. *Acta biomaterialia*, 2015, vol. 24, p. 172-192.