

Medicina cardiovascular traslacional (VII)

Avances en mecánica computacional para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular

Juan C. del Álamo^a, Alison L. Marsden^a y Juan C. Lasheras^{a,b}

^aDepartamento de Ingeniería Aeroespacial y Mecánica. Universidad de California. San Diego. California. Estados Unidos.

^bDepartamento de Bioingeniería. Universidad de California. San Diego. California. Estados Unidos.

Durante los últimos 30 años, el estudio de la patogénesis y la progresión de las enfermedades cardiovasculares ha necesitado de un esfuerzo multidisciplinario en el que intervienen muy diversas disciplinas, desde la biología celular y molecular a la mecánica computacional y experimental de sólidos y fluidos. Generalmente estos estudios están motivados por la necesidad de obtener respuestas a las cuestiones esenciales para el control de la enfermedad. Los continuos avances en la resolución de los equipos de imagen médica, junto con el crecimiento exponencial en magnitud, flexibilidad y velocidad de las técnicas computacionales, han creado un importante espacio para el uso de simulaciones numéricas y técnicas experimentales complejas para mejorar el diagnóstico y el manejo clínico de muchas enfermedades cardiovasculares. En este trabajo revisamos los últimos avances en simulaciones numéricas de la mecánica cardiovascular centrándonos en tres áreas específicas: el modelado específico del paciente y la optimización de la cirugía en cardiología pediátrica, la evaluación del riesgo de rotura de los aneurismas aórticos y la caracterización no invasiva del flujo intraventricular para el control de la insuficiencia cardíaca.

Palabras clave: *Computacional. Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. Aneurismas. Insuficiencia cardíaca.*

Recent Advances in the Application of Computational Mechanics to the Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Disease

During the last 30 years, research into the pathogenesis and progression of cardiovascular disease has had to employ a multidisciplinary approach involving a wide range of subject areas, from molecular and cell biology to computational mechanics and experimental solid and fluid mechanics. In general, research was driven by the need to provide answers to questions of critical importance for disease management. Ongoing improvements in the spatial resolution of medical imaging equipment coupled to an exponential growth in the capacity, flexibility and speed of computational techniques have provided a valuable opportunity for numerical simulations and complex experimental techniques to make a contribution to improving the diagnosis and clinical management of many forms of cardiovascular disease. This paper contains a review of recent progress in the numerical simulation of cardiovascular mechanics, focusing on three particular areas: patient-specific modeling and the optimization of surgery in pediatric cardiology, evaluating the risk of rupture in aortic aneurysms, and noninvasive characterization of intraventricular flow in the management of heart failure.

Key words: *Computational. Hypoplastic left heart syndrome. Aneurysms. Heart failure.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Financiación: Alison L. Marsden se ha financiado con un premio de la fundación Burroughs Wellcome Fund en reconocimiento a la carrera profesional en el Scientific Interface y con una Beca de la American Heart Association a la Solidaridad para jóvenes investigadores. Juan C. Lasheras se ha financiado con las becas de los National Institutes of Health 1R01 HL0805518 NIH, BRP081804F NIH, y Juan C. del Álamo, por el Ministerio Español de Educación con una beca Fulbright.

Correspondencia: Prof. J.C. Lasheras.
Department of Mechanical and Aerospace Engineering, University of California, San Diego.
La Jolla, California 92037-0411. Estados Unidos
Correo electrónico: lasheras@ucsd.edu

INTRODUCCIÓN

Es un hecho reconocido desde hace tiempo que las fuerzas y tensiones producidos por el flujo sanguíneo contra las paredes del sistema cardiovascular son fundamentales en el origen y la progresión de muchas enfermedades cardiovasculares. Esto ha impulsado a un gran número de físicos e ingenieros a desarrollar modelos matemáticos complejos y herramientas computacionales y experimentales que analicen la mecánica del flujo sanguíneo y su interacción con la pared. Los últimos años han sido testigos de un aumento sustancial en la sofisticación y la aplicabilidad clínica de las herramientas compu-

tacionales en el modelado del flujo sanguíneo específico de un paciente. Las simulaciones han sido clave en la comprensión de la hemodinámica de la revascularización con injerto^{1,2}, la planificación del tratamiento cardiovascular^{3,4}, la arteriosclerosis de las arterias carótida⁵ y aorta abdominal⁶⁻⁹, el flujo vascular cerebral¹⁰⁻¹³, el efecto del ejercicio en las alteraciones del flujo aórtico^{6,8}, las cardiopatías congénitas¹⁴⁻¹⁹ y los *stents* (endoprótesis) coronarios²⁰⁻²².

El desarrollo de herramientas de modelado geométrico actualmente permite construir modelos complejos, con inclusión de muchos niveles de ramas arteriales, directamente a partir de los datos clínicos de imágenes de resonancia magnética (RM) o de tomografía computarizada (TC). Recientes avances en la capacidad de simulación incluyen el modelado basado en imágenes^{8,23-28}, deformación de la pared vascular²⁹⁻³², incorporación de datos morfométricos³³, niveles de presión fisiológicos que concuerdan con los datos de cateterismo cardiaco^{14,34,35}, efectos de la respiración¹⁴, seguimiento de partículas³⁶, optimización³⁷ y ejercicio simulado^{14,15,38}.

Los estudios de la mecánica cardiovascular contribuyen al desarrollo no sólo de nuevos dispositivos médicos, sino también de nuevas herramientas diagnósticas y técnicas de tratamiento. Partiendo principalmente de nuestras propias áreas de investigación, analizamos los avances actuales en mecánica cardiovascular usando tres áreas específicas: *a*) modelado específico del paciente y optimización de la cirugía para su aplicación en cardiología pediátrica; *b*) estudios computacionales y experimentales de la biomecánica de los aneurismas arteriales para evaluar el riesgo de rotura, y *c*) caracterización no invasiva del flujo intraventricular: una nueva herramienta para comprender la hemodinámica de la insuficiencia cardiaca.

Utilizaremos estos estudios de casos para ilustrar las actuales posibilidades y limitaciones de las técnicas de simulación numérica que se están desarrollando actualmente en el estudio de la mecánica cardiovascular.

MODELADO ESPECÍFICO DEL PACIENTE Y OPTIMIZACIÓN DE LA CIRUGÍA PARA SU APLICACIÓN EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

En este apartado nos centramos en el uso de la simulación y el modelado específico del paciente para el tratamiento del ventrículo único, una de las categorías más graves de defectos congénitos. Las cardiopatías congénitas figuran entre las formas de mayor prevalencia de los defectos congénitos, y se presentan en aproximadamente el 1% de los nacimientos. Los defectos de tipo «ventrículo único», tales como el síndrome del hemicardio izquierdo hipoplásico y la atresia tricuspídea, se refieren a casos

en que el corazón sólo dispone de una cámara de bombeo eficaz o funcional y, si no se tratan, habitualmente resultan fatales a corto plazo tras el nacimiento.

Los pacientes con ventrículo único normalmente requieren un abordaje quirúrgico en etapas que culmina con una intervención de Fontan. La primera intervención conlleva la reconstrucción de la raíz aórtica y un cortocircuito sistémico pulmonar mediante la técnica de Norwood o una variante de ésta. La segunda etapa, la intervención de Glenn, se inicia con la separación de las circulaciones pulmonar y sistémica conectando la vena cava superior (VCS) a la arteria pulmonar derecha. A continuación se lleva a cabo la técnica de Fontan en su variante más común, usando un conducto extracardiaco para completar la separación, lo que da lugar a una conexión cavopulmonar total (TCPC)³⁹. En la intervención de Fontan se construye una compuerta para conectar la vena cava inferior (VCI) con las arterias pulmonares, lo que da lugar a una unión en T modificada. Una vez finalizada la técnica de Fontan, la sangre evita totalmente el corazón en el lado venoso y fluye pasivamente de la vena cava hacia las arterias pulmonares. Como resultado, la circulación se convierte en un sistema único de bombeo y el corazón sólo contiene, a efectos prácticos, sangre oxigenada.

Los estudios clínicos han demostrado que las tasas de supervivencia a corto plazo tras la intervención de Fontan ascienden al 90%, pero descienden hasta sólo el 60% a los 10 años, con morbilidad importante que incluye arritmias, enteropatía pierdepoteínas, trombosis, malformaciones arteriovenosas y disminución de la capacidad para realizar esfuerzos^{40,41}. Actualmente no se conoce bien la razón del fracaso de algunos Fontan (que resultan en la muerte del paciente o en trasplante de corazón), por qué algunos pacientes presentan una capacidad de realizar esfuerzos significativamente menor que otros o cómo predecir de forma razonable qué pacientes entrarán en cualquiera de estas dos categorías.

La observación clínica, junto con los trabajos de modelado y experimentales realizados previamente, indica que la geometría de la unión TCPC es fundamental en las pérdidas de energía, la tensión asociada en el sistema cardiovascular y la evolución del Fontan^{18,19,42}. Las innovadoras simulaciones computacionales implementadas por DeLeval et al compararon la pérdida de energía en el Fontan con unión en T estándar y un modelo «con desplazamiento» propuesto recientemente, llegando a adoptar el modelo con desplazamiento como el método quirúrgico de elección en la actualidad^{18,43,44}.

Desde ese momento, hace sólo una década, el interés en modelar la circulación de Fontan ha ido en

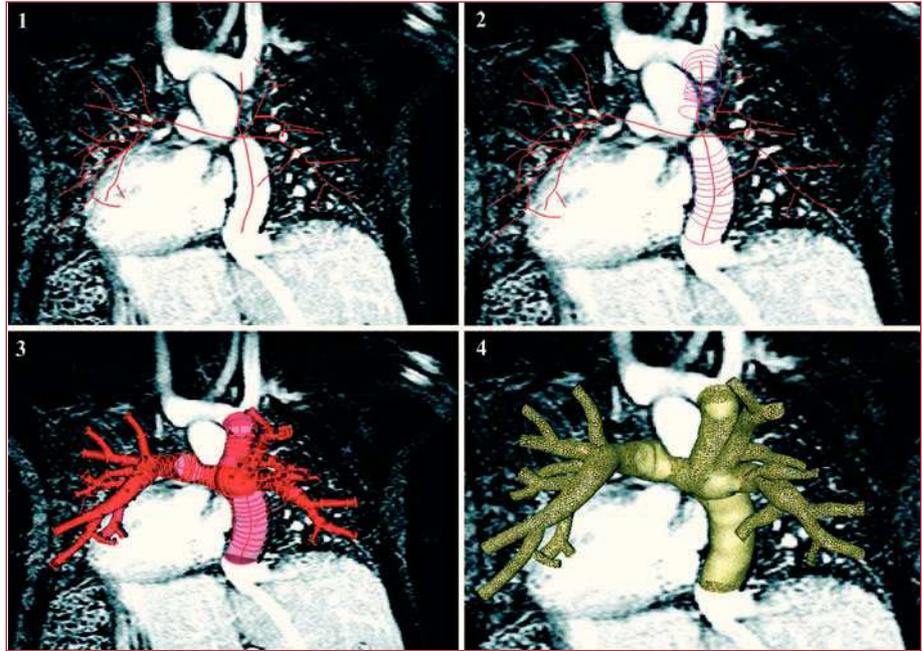


Fig. 1. Los cuatro pasos implicados en la construcción de modelos (paciente D) son (1) la creación de trayectos vasculares, (2) segmentación, (3) *lofting* y (4) mallado. La imagen se muestra en proyección sagital para facilitar su visualización. De Marsden et al¹⁶.

aumento. Este interés, unido al crecimiento de la potencia computacional, ha permitido el desarrollo de herramientas de cálculo más sofisticadas y a simulaciones cada vez más realistas desde el punto de vista fisiológico^{14,15,17,38}. Sin embargo, hasta la fecha y a pesar de los abundantes trabajos existentes sobre simulación del Fontan, el número de avances clínicos que se puede considerar resultado directo de los métodos computacionales ha sido relativamente escaso.

En este apartado nos centramos en un reciente trabajo que trata de aumentar la relevancia clínica de las simulaciones del Fontan abordando las limitaciones clave de los trabajos previos. En primer lugar, analizamos el uso de múltiples parámetros para evaluar el funcionamiento del Fontan, como la pérdida de energía, el reposo y el ejercicio simulado, la tensión de cortadura en la pared, los niveles de presión y el seguimiento de partículas. A continuación analizamos el papel de las herramientas de simulación en el desarrollo y el ensayo de nuevas técnicas quirúrgicas. Por último analizamos los desarrollos más recientes de herramientas de optimización capaces de evaluar un amplio espectro de diseños mediante herramientas procedentes de la ingeniería aeroespacial.

Métodos de simulación, obtención de imagen y construcción del modelo

El proceso de modelado específico del paciente comprende la adquisición de datos de imágenes y clínicos (p. ej., cateterismo), la construcción del modelo anatómico, la simulación del flujo y el procesa-

miento posterior para establecer medidas del funcionamiento, como la distribución del flujo y las presiones, que sirven de alternativa a los factores predictivos conocidos de la evolución de los pacientes. Describimos brevemente los métodos usados para el modelado del Fontan en esta sección, y remitimos al lector a otras referencias para conocer más detalles sobre las técnicas de simulación^{7,14,34}.

La construcción del modelo se realiza normalmente a partir de datos de imágenes de RM o TC usando métodos de segmentación²³. En los métodos implementados por primera vez por Taylor, los modelos específicos del paciente se construyen siguiendo los pasos siguientes: *a)* se definen las rutas que parten del centro de los vasos de interés; *b)* se define la luz vascular a intervalos fijos a lo largo de cada vaso (segmentada); *c)* los fragmentos vasculares situados entre segmentos bidimensionales se interpolan y se unen mediante *software* adaptado para crear un modelo sólido tridimensional (3D) de la vascularización deseada (solevación o *loft*), y *d)* se genera una malla que representa el modelo sólido a utilizar en el sistema de resolución del flujo por el método elementos finitos. Los pasos de la construcción del modelo se ilustran en la figura 1 para un paciente típico con Fontan.

Respecto a la resolución de ecuaciones para el flujo sanguíneo, las ecuaciones tridimensionales de Navier-Stokes se resuelven usando los métodos de elementos finitos o de volúmenes finitos, normalmente con una aproximación a una pared rígida^{7,45}. Nuevos métodos permiten ahora recrear situaciones en la frontera del flujo de salida mediante los cuales

es posible predecir los niveles de presión fisiológicos en simulaciones cardiovasculares^{46,47}.

Estrechamente unida a los métodos de modelado está la necesidad de disponer de modos avanzados de obtención de imágenes para la confección de modelos y para su validación. Se utilizan datos procedentes de imágenes de RM y de TC para la construcción de modelos, y la RM en contraste de fase se usa para medir el flujo de entrada que se usará como situaciones en la frontera del flujo de entrada. Los datos se obtienen habitualmente tras varios ciclos de respiración libre usando sincronización cardiaca y compensación respiratoria.

Los métodos diagnósticos actuales tienen poca capacidad para realizar determinaciones *in vivo* del flujo y las presiones en situaciones de esfuerzo. La adquisición de datos de presión durante un proceso de cateterismo exige la sedación del paciente, y estas determinaciones normalmente se realizan en reposo. Por este motivo, las simulaciones proporcionan el método ideal para obtener información sobre las condiciones de flujo durante el esfuerzo. Estudios clínicos han demostrado que los pacientes típicos con Fontan son capaces de casi doblar el gasto cardiaco durante el esfuerzo máximo. Las situaciones de esfuerzo pueden simularse incrementando el flujo de 2 a 3 veces, de modo que pueda evaluarse el efecto en las cantidades de interés, tales como la pérdida de energía^{14,15,38}.

Todos los estudios de las curvas de presión mediante cateterismo cardiaco, ecografía y RM han demostrado que la respiración afecta de forma significativa a las tasas de flujo y las presiones en el Fontan^{48,49}. Como se ha observado mediante ecocardiografía Doppler, las determinaciones cuantitativas mediante RM en contraste de fase en tiempo real llevadas a cabo por Hjortdal et al⁴⁸ mostraron que las tasas de flujo en la VCI varían de forma significativa con la respiración en reposo (hasta un 80%), con una menor pulsatilidad cardiaca superpuesta. Se observó que las variaciones cardiacas en la VCS eran pequeñas, sin una variación respiratoria significativa. Basándose en estos datos, un reciente trabajo de Marsden et al¹⁴ impuso un modelo de respiración para explicar las variaciones de flujo en la VCI. En ese trabajo se vio que la eficiencia energética disminuía significativamente tanto con el ejercicio como con la respiración.

Evaluación del funcionamiento de la técnica de Fontan en reposo y durante el ejercicio: un enfoque multiparamétrico

Antes de probar los posibles nuevos diseños para la técnica de Fontan, resulta útil cuantificar el funcionamiento de los diseños actuales para usarlos como referencia. El estudio de simulación más re-

ciente se ha centrado en un solo parámetro de pérdida de energía para evaluar el funcionamiento del Fontan. Sin embargo, los pacientes sometidos a Fontan pueden tener evoluciones clínicas muy diversas, entre otras intolerancia al esfuerzo, malformaciones arteriovenosas, enteropatía pierdoproteínas, insuficiencia cardiaca y complicaciones tromboembólicas. En general, las intervenciones mediante la técnica de Fontan se consideran fallidas si se presentan situaciones hemodinámicas adversas, como gradientes de presión significativos o desequilibrio entre los flujos pulmonares izquierdo y derecho. Por lo tanto, aunque está claro que la pérdida de energía probablemente guarda relación con los resultados clínicos, sería una simplificación excesiva considerarla el único factor determinante del éxito o el fracaso del Fontan. Un reciente artículo de revisión de DeGroff⁵⁰ lanzó un «llamamiento a filas» para aumentar la sofisticación y el impacto de las simulaciones del Fontan incluyendo, entre otros factores, respiración, ejercicio, rigidez de la pared, flujo inestable y una anatomía más precisa.

Un reciente trabajo de Marsden et al^{14,16} propuso un enfoque multiparamétrico para evaluar el funcionamiento del Fontan. Ese trabajo incorporó también avances clave en la construcción de los modelos, como los efectos de la respiración, ejercicio simulado, situaciones de flujo inestable, niveles de presión fisiológicos y métodos de seguimiento de partículas. Usando modelos específicos de pacientes obtenidos a partir de datos de imágenes, se llevaron a cabo simulaciones exhaustivas para 6 pacientes sometidos a Fontan en reposo y en situaciones de ejercicio simulado correspondientes a dos niveles diferentes. Para cada uno de los pacientes, se calcularon los parámetros de funcionamiento, incluidos la eficiencia energética, las presiones en VCI y VCS, la tensión de cizallamiento en la pared (WSS) y los datos cuantitativos de la distribución del flujo hacia las arterias pulmonares izquierda y derecha. Para cada uno de esos parámetros se asignó una puntuación a los pacientes desde el mejor al peor funcionamiento.

La figura 2 muestra seis modelos de Fontan específicos de pacientes (marcados de A a F) y su eficiencia energética simulada en reposo y durante el ejercicio. Los resultados muestran un notable descenso de la eficiencia durante el ejercicio y un amplio espectro de niveles de funcionamiento entre los distintos pacientes. Las presiones simuladas mostraron una buena correlación con los datos de la caracterización, pero la baja presión en el Fontan no se correlaciona con una alta eficiencia.

Los resultados de ese estudio demostraron que distintos parámetros de funcionamiento daban lugar a diferentes puntuaciones cuando los pacientes se ordenaban de mejor a peor nivel de fun-

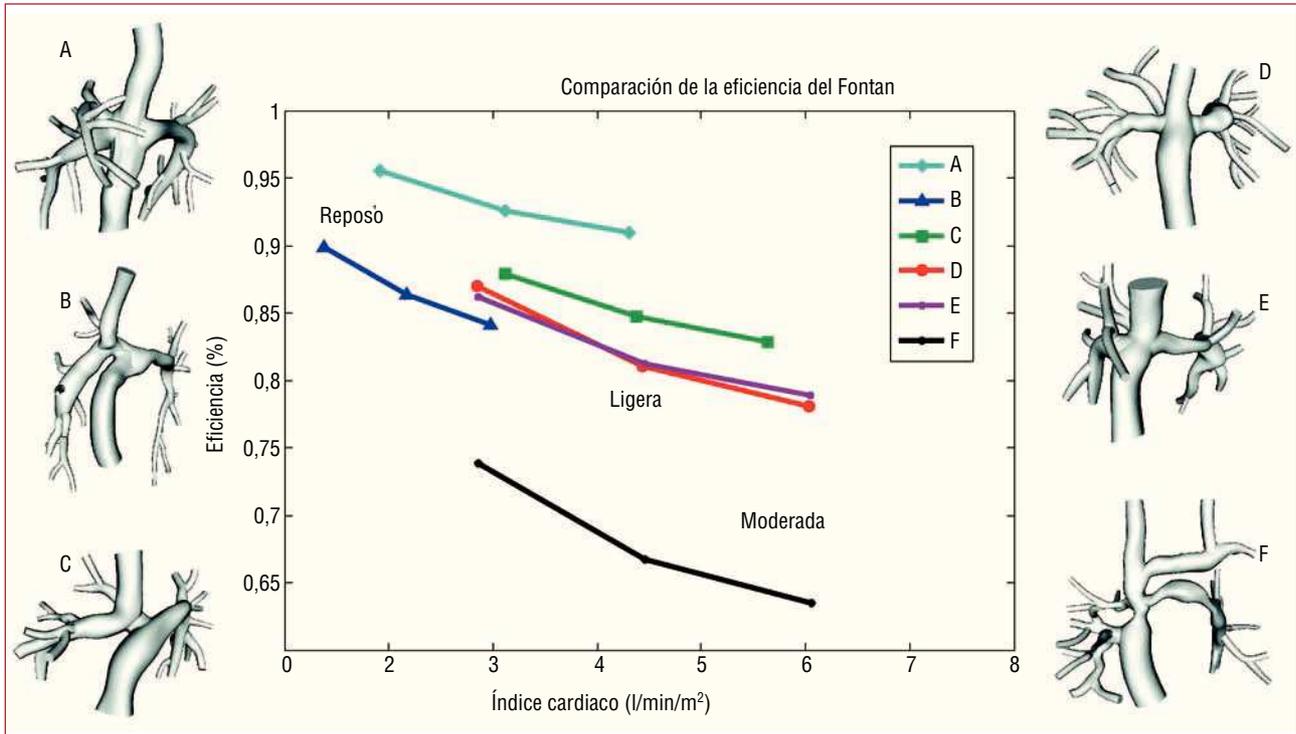


Fig. 2. Comparación de la eficiencia energética en modelos específicos de pacientes de seis casos de Fontan en reposo (primer punto de datos) y con dos niveles de ejercicio (segundo y tercer puntos de datos).

cionamiento. Así pues, es poco probable que una simulación basada en un solo parámetro, como la disipación de la energía, permita conocer todas las respuestas para mejorar el funcionamiento del Fontan. El enfoque multiparamétrico pone de manifiesto que aún no sabemos qué define un «buen» o «mal» Fontan, y que no dispondremos de una respuesta cuantitativa a dicha pregunta hasta que se cuantifiquen y validen múltiples parámetros que puedan ser contrastados con los resultados clínicos.

El concepto de múltiples parámetros competitivos es la norma en muchos otros problemas de diseño y optimización. Por ejemplo, en aeronáutica los objetivos que compiten entre sí —como sustentación, resistencia, peso y resistencia estructural— se equilibran para determinar el diseño óptimo del ala de un avión. Del mismo modo, la importancia relativa de los diferentes parámetros para una paciente con Fontan puede depender de factores de riesgo individuales o de síntomas clínicos, como antecedentes de un trastorno de la coagulación, distintos tamaños de las arterias pulmonares izquierda y derecha, presión elevada en la anastomosis de Glenn en reposo, etc. Partiendo de una base computacional, hemos llegado a un punto en que las simulaciones que incorporan datos específicos del paciente tienen potencial para funcionar como otro instrumento diagnóstico en la evaluación continua

de pacientes con Fontan y en la revisión de propuestas quirúrgicas o percutáneas. Es necesario realizar comparaciones minuciosas entre múltiples parámetros y los resultados clínicos para eliminar la distancia existente entre las simulaciones y la práctica clínica. En un futuro se deberá tener en cuenta los objetivos que compitan entre sí a la hora de diseñar un plan de tratamiento óptimo para cada paciente, en lugar de tomar decisiones a partir de un modelo universal para todos los casos.

Un banco de pruebas «por ordenador» para nuevas intervenciones

Las simulaciones específicas de los pacientes también pueden constituir un medio para evaluar nuevas técnicas e intervenciones quirúrgicas sin riesgo para el paciente. Desde que Fontan y Baudet pusieron a punto la primera técnica de reparación quirúrgica de la atresia tricuspídea a principios de la década de los setenta⁵¹, la técnica quirúrgica de la intervención de Fontan ha evolucionando continuamente gracias a una serie de mejoras. Los resultados de la intervención de Fontan no han dejado de mejorar durante los últimos 30 años. Sin embargo, la mayoría de los avances en las técnicas e intervenciones quirúrgicas han surgido como resultado de un proceso de diseño por «ensayo y error». Actualmente, las nuevas técnicas quirúrgicas se eva-

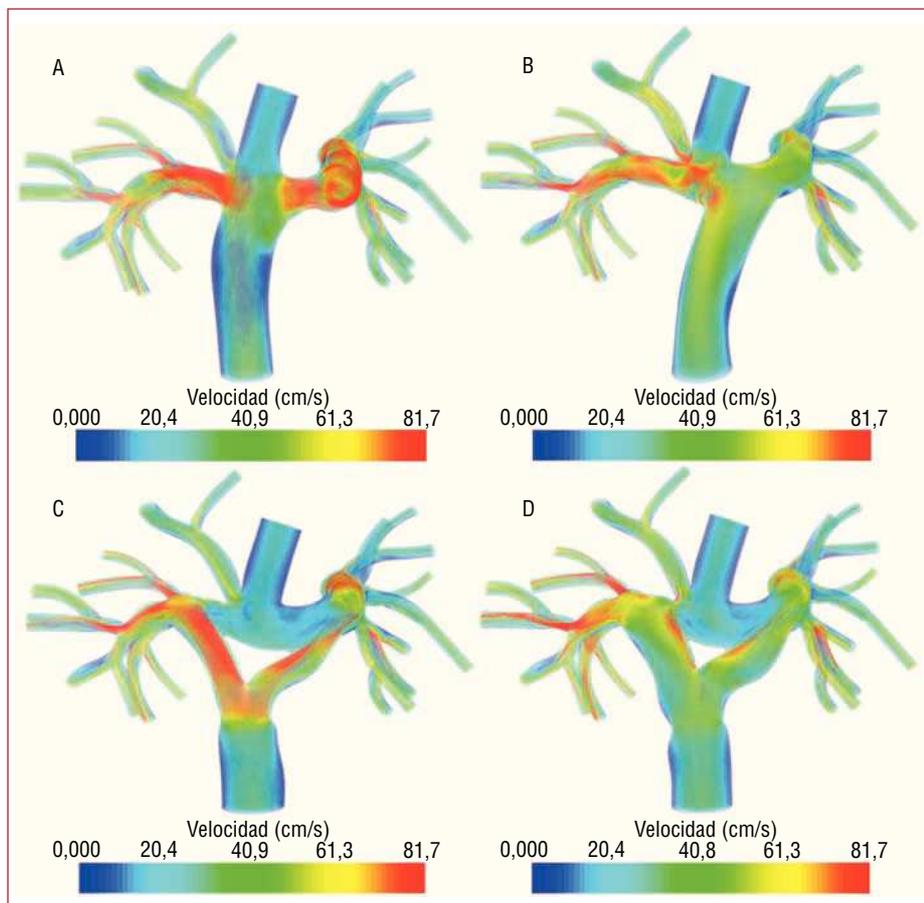


Fig. 3. Modificación de un modelo específico del paciente para probar los posibles diseños quirúrgicos para la cirugía de Fontan. A: unión en T original. B: diseño con desplazamiento. C: injerto en Y con ramas menores. D: injerto en Y con ramas mayores. Los colores muestran la magnitud de la velocidad a partir de la hemodinámica simulada durante el ejercicio. De Marsden et al¹⁶.

lúan practicando la nueva técnica en una serie de pacientes y evaluando a continuación los resultados clínicos. El colectivo de cirujanos se beneficiaría enormemente si dispusiera de herramientas que pudieran predecir los resultados de intervenciones propuestas antes de aplicarlas en un paciente.

La práctica actual de la técnica de Fontan usa un conducto extracardiaco para obviar el lado derecho del corazón³⁹, con un desplazamiento de la VCI respecto a la VCS (fig. 3B). En comparación con el diseño de la «unión en T» original (fig. 3A), el diseño con desplazamiento ofrece la ventaja de reducir las pérdidas de energía y la capacidad de realizar la cirugía sin *bypass* cardiopulmonar⁵².

Para mejorar el diseño actual del Fontan, Marsden et al propusieron recientemente un nuevo diseño de injerto en Y para la cirugía extracardiaca de Fontan¹⁶. Esta nueva modificación incorpora un injerto en forma de Y que sustituye los injertos de tubo cilíndrico de Gore-Tex usados actualmente para conectar la VCI a las arterias pulmonares (fig. 3C y D). En este estudio se construyó un modelo de Fontan específico de un paciente a partir de datos de RM. La porción de la vena cava inferior del modelo se colocó a continuación según tres diseños alternativos: un desplazamiento entre la vena cava

superior y la inferior, y dos injertos en Y de diferentes tamaños. Se usaron varias medidas del funcionamiento para evaluar el diseño propuesto de injerto en Y en las simulaciones: eficiencia energética, niveles de presión, distribución del flujo hacia los pulmones y la tensión de cizallamiento en la pared. Se observó que el diseño del injerto en Y presentaba mejoras en la eficiencia energética en reposo y en todos los niveles de ejercicio, reducía las presiones en la VCS y mejoraba la distribución del flujo.

La figura 4 muestra una comparación de la distribución del flujo desde la VCI hasta las arterias pulmonares derecha e izquierda entre el diseño con desplazamiento y el diseño del injerto en Y. La distribución del flujo se determinó mediante métodos avanzados de seguimiento de partículas³⁶. Los estudios previos han demostrado que un factor hepático, aún por determinar, es esencial para el desarrollo del pulmón normal y que la falta de dicho factor puede originar malformaciones arteriovenosas^{53,54}. La distribución del flujo en la VCI influye en la concentración de factor hepático en los pulmones. Aunque se desconoce la concentración necesaria para el desarrollo normal del pulmón, si todos los demás factores permanecen invariables, es

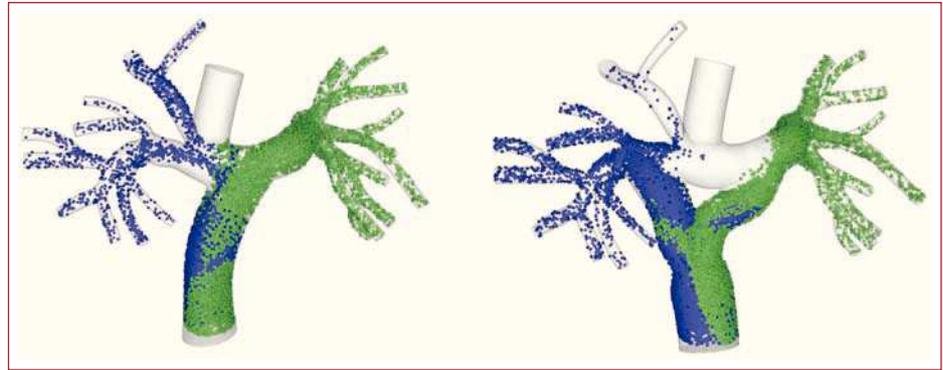


Fig. 4. Comparación del rastreo de partículas para un diseño con desplazamiento tradicional y el diseño propuesto de injerto en Y para la cirugía de Fontan. De Marsden et al¹⁶.

claramente preferible que el flujo (y también el «esfuerzo» relativo que requiere cada pulmón) se distribuya lo más uniformemente posible. Se observó que el diseño en Y de mayor tamaño distribuía uniformemente el flujo en la VCI. Por el contrario, el diseño con desplazamiento desvió notablemente el flujo hacia un lado.

La futura optimización del diseño con injerto en Y, la evaluación en modelos de pacientes múltiples y la validación con los datos clínicos serán los próximos pasos clave que seguir para trasladar el diseño con injerto en Y a la práctica clínica.

Herramientas automatizadas para la optimización quirúrgica

Hasta el momento, la mayoría de las simulaciones del flujo sanguíneo han considerado geometrías fijas o han examinado un escaso número de variaciones de la geometría usando un proceso de «ensayo y error» en el diseño quirúrgico. El campo médico también ha recurrido a procesos de optimización geométrica y error para desarrollar nuevos tratamientos. Por el contrario, en campos de la ingeniería tradicional como el diseño aeronáutico y el diseño automotriz, habitualmente se recurre al diseño de formas óptimas y la simulación en el proceso del diseño. La medicina cardiovascular podría beneficiarse del empleo de herramientas de diseño predictivo similares para optimizar las técnicas quirúrgicas para pacientes individuales.

Para obtener resultados en el diseño que sean clínicamente relevantes, antes habrá que superar algunos retos. En primer lugar, los resultados de la simulación deben ser fisiológicamente exactos y los métodos deberán ser validados de forma exhaustiva. En segundo lugar, a partir de los datos fisiológicos, se deberá definir las determinaciones adecuadas para evaluar el funcionamiento (funciones de costes) de los diseños cardiovasculares. En tercer lugar, se deberá desarrollar nuevas herramientas para la optimización eficiente de la tecnología de geometrías cardiovasculares.

Los últimos avances en la aplicación de métodos de optimización para las alteraciones del flujo sanguíneo se han centrado mayoritariamente en problemas de flujo bidimensional y de flujo estacionario. Este trabajo incluye el examen de los efectos no newtonianos en la optimización geométrica⁵⁵, la optimización de los elementos que intervienen en el bombeo de la sangre^{56,57} y el trabajo de Quarteroni et al sobre el diseño geométrico de derivaciones para derivaciones arteriales⁵⁸⁻⁶¹. En un reciente trabajo se aplicó con éxito la optimización a problemas cardiovasculares 3D con flujo pulsátil^{16,37}.

Para afinar aún más el diseño del injerto en Y para la cirugía de Fontan, se optimizó su diseño usando un modelo idealizado con los métodos descritos por Marsden et al³⁷. Se desarrolló un código automatizado para definir la geometría del injerto en Y con seis variables del diseño y producir un modelo tridimensional para cada una (fig. 5). Los resultados demuestran que la geometría óptima del injerto en Y cambia significativamente del estado de reposo a las situaciones de esfuerzo, con ramas de radio mayor y un ángulo más amplio en reposo respecto al esfuerzo. Los resultados también han demostrado una interrelación entre la eficiencia energética (ramas mayores del injerto) y las áreas de menor tensión de cizallamiento en la pared (ramas menores del injerto) usando objetivos de diseño que compiten entre sí. Es necesario continuar investigando para establecer un vínculo entre la tensión de cizallamiento en la pared y la formación de trombos.

La cardiología pediátrica presenta un amplio espectro de anatomías complejas que varían enormemente de unos pacientes a otros. Las herramientas de simulación como las aquí expuestas suponen un medio de evaluar el funcionamiento del paciente individual y probar nuevas propuestas de intervenciones sin riesgo para el paciente. En un futuro, la optimización podrá utilizarse para diseñar técnicas quirúrgicas para pacientes individuales y predecir los resultados. Se necesitan ensayos clínicos que determinen los beneficios clínicos de las nuevas téc-

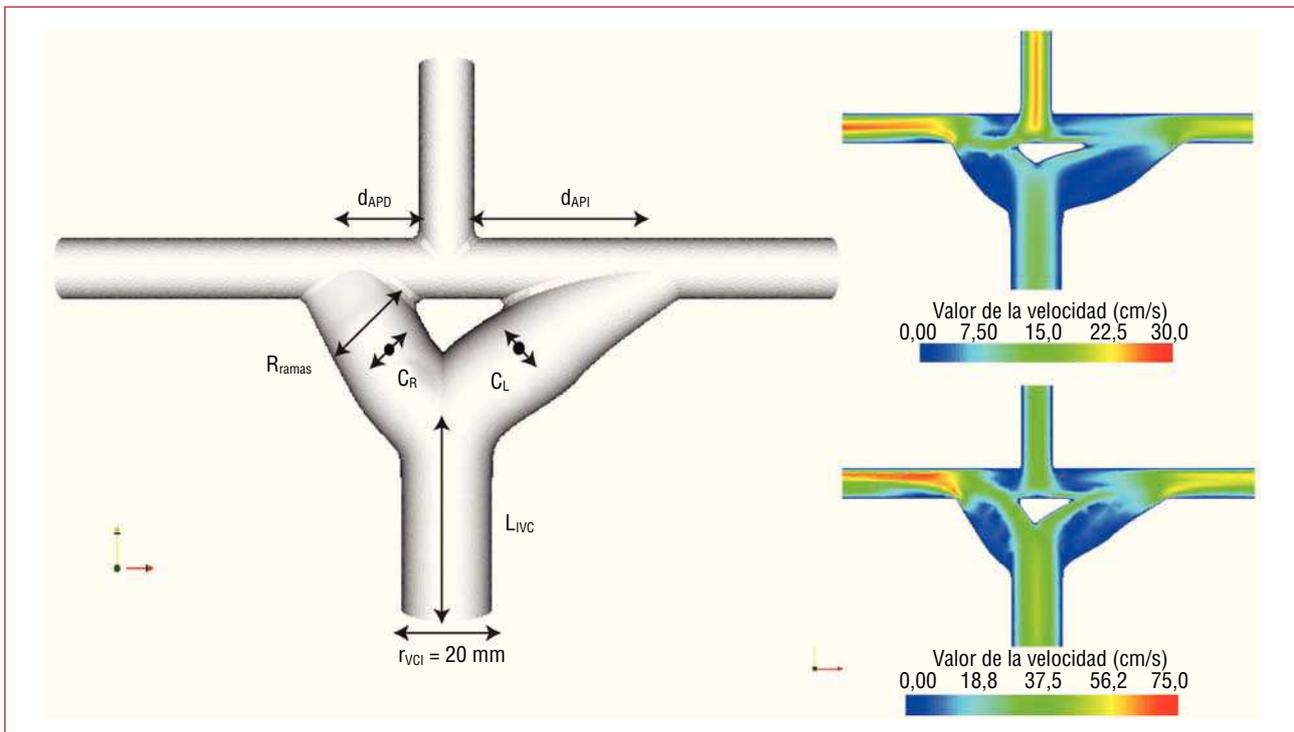


Fig. 5. Modelo idealizado del injerto en Y de Fontan. Y parametrizado con seis variables de diseño (R_{ramas} , d_{RPA} , d_{LPA} , C_R , C_L y L_{IVC}) para la optimización de diseños automatizados. Se muestran diseños optimizados en reposo (arriba a la derecha) y durante el ejercicio (abajo la derecha). C_R y C_L : curvatura de la rama; d_{RPA} y d_{LPA} : distancias desde la vena cava superior a las ramas anastomosadas; L_{IVC} : longitud de la vena cava inferior; R_{ramas} : radio del injerto de rama.

nicas, como los injertos en Y para Fontan, que se prueban con métodos de simulación y se comparan con la práctica quirúrgica actual.

ESTUDIOS COMPUTACIONALES Y EXPERIMENTALES DE LA BIOMECÁNICA DE LOS ANEURISMAS ARTERIALES

Durante los últimos 30 años, el estudio de la patogenia y la progresión aneurismática ha supuesto un esfuerzo multidisciplinario de gran envergadura. Por lo general, la motivación de dichos estudios ha sido la necesidad de dar respuesta a las cuestiones que resultan esenciales para el manejo clínico de la enfermedad:

☒ ¿Cuál es la patogenia exacta del aneurisma arterial?, ¿por qué algunas personas desarrollan aneurismas y otras no? y ¿por qué los aneurismas suelen formarse en puntos específicos de ciertas arterias?

☒ ¿Qué factores determinan el ritmo de crecimiento de un aneurisma? y, lo que es más importante, ¿puede predecirse dicho ritmo de crecimiento?

☒ En cada caso específico, ¿podría cuantificarse el riesgo de rotura de forma precisa?

☒ ¿Cuál es el tratamiento óptimo para prevenir la rotura en un paciente específico?

Aunque el origen y las causas de esta enfermedad han sido objeto de un creciente número de estudios clínicos y científicos, aún no existe una teoría generalmente aceptada y se desconoce el mecanismo exacto que causa este proceso. La eterna cuestión sigue siendo: ¿los aneurismas se forman como consecuencia de un proceso de degradación en la pared, de cambios anómalos en los estímulos hemodinámicos que causan una respuesta degenerativa inestable en la pared del vaso sanguíneo, o se deben a una combinación de ambos? Actualmente la idea más aceptada es que tal causa probablemente sea el resultado de una compleja interacción entre los procesos biológico-degenerativos desencadenados por defectos bioquímicos o estructurales heredados, envejecimiento, infecciones o enfermedades y factores hemodinámicos específicos.

Se conocen dos trastornos hereditarios del colágeno vascular que provocan aneurismas: los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos⁶². Ambos contribuyen a la generación de anomalías en la síntesis y organización de las proteínas estructurales (la elastina y el colágeno) y, por lo tanto, a un debilitamiento patológico de la pared. Se ha demostrado de forma estadística que existen factores de riesgo que predisponen a la enfermedad y desempeñan un papel importante en la formación de aneurismas: el tabaquismo, el consumo de alcohol,

la hipertensión y la arteriosclerosis⁶³⁻⁶⁶. Se considera desde hace mucho tiempo que el tabaquismo es uno de los factores, aunque el mecanismo concreto de acción es aún objeto de debate. La hipertensión es uno de los factores de riesgo más estudiados, ya que es 2 veces más frecuente en pacientes con aneurismas que en pacientes sin ellos. Se ha demostrado que la hipertensión dilata los vasos de forma progresiva y produce un engrosamiento gradual de la pared. Siempre se ha considerado que la aterosclerosis es la causa más común de la degradación de la pared en aneurismas tales como el aórtico abdominal (AAA). Sin embargo, esta teoría ha sido puesta en duda durante las últimas dos décadas, ya que se han observado con frecuencia aneurismas en pacientes sin aterosclerosis; además, las zonas arteriales con mayor concentración de depósitos de placa casi nunca coinciden con las zonas en que se forman los aneurismas^{67,68}. En la actualidad se cree que la aterosclerosis puede contribuir a la evolución de la enfermedad en ciertos casos, pero que por sí sola no es la causa principal del debilitamiento de la pared. Otras causas conocidas son la degradación enzimática proteolítica del tejido conjuntivo de la pared aórtica o distintos procesos patológicos, como las infecciones micóticas y la necrosis quística de la media, que contribuyen a la aparición de la enfermedad. Asimismo, se ha descubierto recientemente que alteraciones de las concentraciones de colagenasa, elastasa y antiproteasa podrían contribuir al debilitamiento de la pared y, por lo tanto, a la formación de aneurismas. Una vez que se forma un aneurisma, la fuerza hemodinámica que el flujo sanguíneo pulsátil ejerce contra la pared arterial debilitada suele causar un crecimiento gradual, aunque no siempre se da el caso. La fuerza, la composición y la geometría de la pared se degradan progresivamente durante el proceso de crecimiento y el aneurisma se rompe cuando la pared de la arteria dilatada deja de soportar la presión mecánica que resulta del flujo sanguíneo interno.

Debido a la falta de información sobre el papel que desempeñan los diversos factores en el proceso de crecimiento, hoy no existe un método preciso para predecir en un paciente específico el ritmo de crecimiento del aneurisma o determinar su tamaño crítico ni su forma en el momento de la rotura. A falta de otros métodos más fiables, el diámetro del aneurisma y el cálculo de su ritmo de crecimiento son los parámetros estándar actuales con los que los médicos estiman el riesgo de rotura^{69,70}. Dependiendo de su ubicación, actualmente se recomienda el tratamiento para los aneurismas que sobrepasan un diámetro máximo o un cierto ritmo de crecimiento, dejando en manos de los médicos el dilema de someter a pacientes con aneurismas pequeños a una complicada intervención quirúrgica

con altos índices de morbilidad y complicaciones o hacer frente a un riesgo de rotura elevado e incierto⁷¹.

Desde un punto de vista mecánico, la formación de un aneurisma arterial se asemeja a un problema común en ingeniería estructural: la deformación plástica, la hinchazón permanente y la consiguiente rotura de una tubería a causa de una presión interna oscilatoria, proceso que a menudo resulta en rotura por fatiga. Sin embargo, en el caso de las arterias, el problema es mucho más difícil de analizar, pues sus paredes están formadas por una estructura compleja de células vivas y una red estructural de capas y fibras de proteínas polimerizadas que pueden no sólo modificar activamente sus propiedades mecánicas en respuesta a cambios en los estímulos mecánicos del flujo sanguíneo interno sino, lo que es más importante, sufrir transformaciones constantes (remodelado) como resultado de procesos inflamatorios, infecciones, procesos degenerativos e incluso envejecimiento.

La mayoría de los aneurismas fusiformes se hallan en secciones de arterias musculares elásticas en zonas proximales a las principales bifurcaciones o puntos de bifurcación. El aneurisma fusiforme más común en el cuerpo humano se forma en la sección abdominal de la aorta, debajo de las arterias renales y proximal a su bifurcación en las arterias ilíacas. La rotura del AAA es la décimo tercera causa de muerte en Estados Unidos, ya que causa alrededor de 15.000 muertes al año. La mayor incidencia se da en varones de unos 70 años de edad y la prevalencia en varones de más de 60 años es de un 2-6%. A pesar de una mayor tasa de supervivencia tras el diagnóstico, la incidencia y las tasas brutas de mortalidad parecen seguir en aumento. La rotura del AAA se produce en un 1-3% de los varones a partir de los 65 años y la tasa de mortalidad es de un 70-95%^{72,73}. A continuación analizamos el AAA como caso representativo de tipo fusiforme para ilustrar cómo contribuyen al manejo clínico de la enfermedad los recientes avances en mecánica computacional y experimental.

En las últimas tres décadas, una hipótesis muy extendida consistía en que los cambios específicos en las fuerzas hemodinámicas que actúan en la pared vascular podían ser un factor clave que contribuyera a la evolución de la enfermedad⁷⁴⁻⁷⁸. Así, se ha dedicado mucha atención al análisis de las características de las tensiones producidas por el flujo sanguíneo en la pared del aneurisma, así como a la clasificación de las características específicas del flujo sanguíneo en los segmentos arteriales donde sabemos que suelen formarse los aneurismas. En este apartado repasamos los últimos avances en este campo y proporcionamos una valoración crítica de la contribución que han supuesto estos estudios

biomecánicos computacionales y experimentales para la comprensión actual de la patología de la enfermedad y su manejo clínico.

Causas mecánicas de la formación del AAA

Dado que la edad es el factor predominante en los AAA, parece razonable asumir que la principal causa de su formación debería residir en el acoplamiento entre los cambios específicos en la arquitectura del vaso (longitud, diámetro y estructura de la pared), resultantes del proceso normal de envejecimiento, y los cambios que inducen en la hemodinámica. El postulado es que, en determinadas circunstancias, este acoplamiento puede dar lugar a una respuesta inestable por la que una porción de la pared de la aorta abdominal se somete a una tensión anormal que origina su degradación y aumento gradual. Hay gran cantidad de trabajos dedicados a los mecanismos fundamentales del envejecimiento en las arterias humanas⁷⁹. Al envejecer, las arterias sistémicas elásticas aumentan en diámetro, se endurecen y sus paredes se hacen más gruesas. Sin embargo, los principales cambios estructurales causados por el envejecimiento se producen en la capa media, que se vuelve más fina, pierde su disposición ordenada de láminas y fibras de elastina y éstas se fragmentan y desorganizan⁸⁰. La degeneración de las fibras elásticas se acompaña de un incremento en la sustancia colágena (el componente estructural más rígido). A medida que la relación entre elastina y colágeno se reduce, el vaso va perdiendo su elasticidad. El endurecimiento de la pared resulta en un aumento de la velocidad de la onda de pulso⁷⁹.

Una de las hipótesis más establecidas para explicar el mecanismo de degeneración arterial por envejecimiento se basa en la rotura por fatiga de los componentes de la pared. Nichols y O'Rourke⁷⁹ señalan que la fatiga de las tensiones del ciclo ocasiona la fractura de las capas elásticas que soportan el peso. Bajo las tensiones cíclicas de fatiga, la estructura polimerizada de la capa de elastina y fibras se reorganiza, lo que causa su rotura con tensiones menores que las que anteriormente solía soportar. Una vez que se inicia un aneurisma, la dilatación de la capa media se acompaña de un proceso de remodelado en el que aumenta el contenido de colágeno de la capa muscular y la pared se endurece⁸¹. Conforme la pared arterial se dilata y se endurece, las células de músculo liso, constantemente estimuladas, se ven progresivamente privadas de la estimulación cíclica necesaria para la síntesis del tejido conjuntivo y su proliferación saludable. Esto conduce a una pérdida progresiva de conectividad y la apoptosis de las células de músculo liso que tienen como consecuencia el adelgazamiento gradual y por último la destrucción de la capa muscular⁸². Para

predecir la tasa de crecimiento de los AAA debida al mecanismo descrito anteriormente, no basta con disponer de información sobre la magnitud de los cambios progresivos en la presión sistólica en el interior de la protuberancia (como resultado de la posible presencia del trombo intraluminal y de los cambios en la geometría y la rigidez de la pared), sino que es más importante disponer de información sobre las dinámicas del proceso de remodelado arterial anteriormente descrita, que podría verse incrementado y acelerado por la inflamación, la infección y otras causas⁸³. Si bien últimamente se ha progresado mucho en mejorar la comprensión de los diversos procesos bioquímicos involucrados en la degradación de la pared, todavía no se han desarrollado modelos cuantitativos precisos que describan la dinámica de este proceso.

En la porción abdominal de la aorta, la amplitud de la onda de presión (pulso) se altera considerablemente como consecuencia de la reflexión de la onda en la bifurcación; el incremento en la amplitud también puede incrementar y acelerar la formación de los aneurismas en la población anciana. La amplitud de la onda reflejada en la aorta abdominal aumenta a medida que la relación entre el área transversal de las arterias bifurcadas (iliacas) y el vaso matriz se reduce. Al envejecer, dichas arterias también se alargan ligeramente y gradualmente cambian de forma. Con el tiempo, las arterias iliacas se vuelven más tortuosas y la sección transversal de su lumen puede reducirse considerablemente⁸⁴. Los depósitos ateroscleróticos de placa en esta porción de las arterias iliacas podrían resultar en una reducción del área transversal de su lumen. Los cambios progresivos en la velocidad de onda de la onda transmitida causada por el envejecimiento, junto con el incremento de la relación de secciones transversales, puede ocasionar un aumento de la presión sistólica máxima en la aorta abdominal que cause un incremento de las tensiones en la pared. Con el tiempo, la creciente tensión en la pared incrementará y acelerará el inicio y la propagación de grietas en las capas elásticas de la capa media muscular antes mencionada y ocasionará un aumento irreversible del diámetro de la arteria. El aumento permanente del diámetro arterial conduce a una reducción de la proporción del área, con el consiguiente aumento de la amplitud de la onda de presión y la evolución inestable de la enfermedad.

Los cambios patológicos descritos causados por el envejecimiento pueden aumentar o acelerarse por la hipertensión, el consumo excesivo de alcohol, el tabaco, la falta de ejercicio y otros factores dietéticos o del entorno. La hipertensión puede considerarse como una forma acelerada del envejecimiento, ya que produce dilatación arterial degenerativa, rigidez y una aceleración de onda similar, pero a una

edad más temprana^{79,85-87}. El aumento observado en la presión sistólica máxima de la aorta abdominal en pacientes mayores con hipertensión resulta del proceso ya descrito de una onda más rápida que se desplaza por la arteria y se une a una onda reflejada más fuerte de la bifurcación⁸⁸. Se cree que el tabaquismo también produce efectos similares a los de la hipertensión. No sólo causa un aumento transitorio de la presión sanguínea y un endurecimiento de las paredes arteriales, sino que además induce la liberación de enzimas proteolíticas que rompen el equilibrio entre las proteasas y sus inhibidores, lo que causa un incremento de la producción de colágeno y la consiguiente rigidez permanente de la pared^{89,90}.

Las hipótesis anteriores, basadas en la interacción entre la evolución del pulso de la presión y los cambios patológicos de la pared arterial causados por el envejecimiento y otros factores de riesgo conocidos, no se han verificado completamente y sin duda se trata de un campo en el que es preciso seguir investigando. Para determinar los distintos escenarios de cambios geométricos y de degradación de las propiedades materiales de la pared que conducen a la formación de aneurismas corriente arriba de las bifurcaciones, como los AAA aquí estudiados, podrían ser útiles los estudios biomecánicos computacionales y experimentales que analicen la interacción entre flujo y estructura en geometrías arteriales realistas utilizando propiedades materiales constitutivas específicas de las paredes arteriales.

Estudios *in vitro* de la respuesta de células endoteliales vasculares (CEV) han demostrado que la función reguladora de dichas células puede alterarse por tensiones de cizallamiento del flujo^{67,91-93}. Dichos estudios han servido de base para un mecanismo alternativo, o incluso complementario, en el origen de tales aneurismas. Como ya se ha señalado, durante el curso normal del envejecimiento, la arteria aórtica abdominal experimenta cambios conformacionales graduales en su geometría (aumento de su longitud y diámetro, engrosamiento de la pared, etc.). Con el tiempo y en determinados casos, la relativa naturaleza no constreñida de esta arteria dentro de la cavidad abdominal podría conducir a la formación de curvaturas, retorcimientos y otros cambios morfológicos que generaran condiciones de «flujo alterado» dentro del vaso (es decir, separación inestable del flujo y turbulencia débil). Se argumenta que la respuesta anómala de las CEV a las tensiones de cizallamiento altas, tensiones de cizallamiento muy bajas, tensiones de cizallamiento bajas pero oscilantes y los gradientes temporales y espaciales anómalos de tensiones de cizallamiento de la pared en dichas condiciones de flujo alterado, podría contribuir a la degradación progresiva ines-

table de la pared arterial y a la formación del aneurisma.

Esta hipótesis de la activación del cizallamiento de las CEV ha dado pie a un gran número de estudios de flujo computacionales y experimentales dirigidos a caracterizar la variación espaciotemporal de las tensiones de cizallamiento del flujo en la pared arterial característica de las diversas configuraciones arteriales⁹⁴⁻¹⁰⁹ (y muchas otras). Desgraciadamente, debido a la falta de modelos específicos que cuantifiquen la respuesta de las células endoteliales a cada una de las citadas anomalías en las tensiones de cizallamiento del flujo, los estudios de flujo computacionales no han sido capaces de demostrar completamente dicha hipótesis. Los estudios actuales del mecanismo de mecanotransducción que controla la respuesta bioquímica y mecánica de las CEV a las condiciones de flujo anómalas están abriendo un panorama prometedor para cuantificar este efecto¹¹⁰⁻¹¹².

Progresión y ritmo de crecimiento

Con la formación del aneurisma, la pared sufre una pequeña dilatación permanente, con lo que cabría esperar que la progresión natural fuera un crecimiento gradual. Sin embargo, no es siempre lo que se observa clínicamente. Se ha descubierto que algunos aneurismas crecen de forma constante a un ritmo indeterminado, mientras que otros crecen rápidamente, alcanzan cierto tamaño y después frenan su crecimiento. La toma de conciencia de que la información sobre el ritmo de crecimiento de un aneurisma es uno de los datos más relevantes para la óptima gestión clínica de la enfermedad por parte de los médicos ha motivado gran cantidad de estudios sobre mecánica computacional y experimental en este campo, entre ellos un elevado número de estudios de dinámicas de flujo.

Sería razonable esperar que los mismos factores que conducen a la formación del aneurisma determinarían también el proceso de crecimiento. Así, la hipótesis de la iniciación mediada por el endotelio y la tensión de cizallamiento ha motivado un gran número de estudios numéricos y experimentales de mecánica de fluidos para determinar las características de la tensión de cizallamiento del flujo en las paredes de los AAA en diferentes etapas de su desarrollo. Dichos estudios han consistido principalmente en experimentos y simulaciones numéricas en formas simétricas y asimétricas ideales de aneurismas fusiformes y en geometrías realistas reconstruidas de volúmenes tridimensionales específicos de TC y angiografías del paciente^{97-103,105,108,109,113-121} (entre otros muchos). Aunque todos estos estudios numéricos y experimentales adolecen de la incertidumbre heredada producto de la dificultad para re-

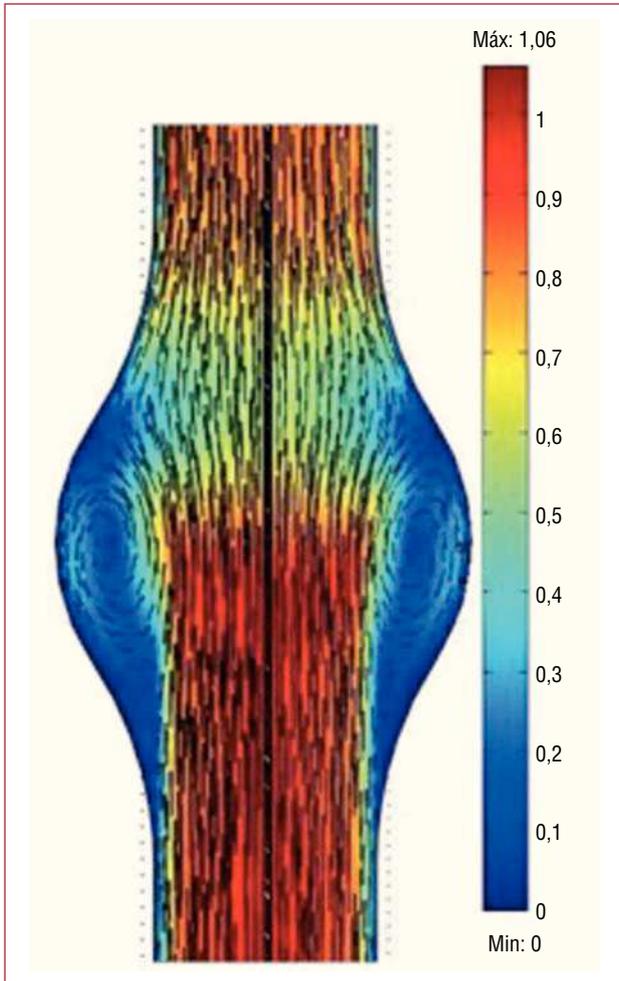


Fig. 6. Campo de velocidad en la sístole máxima en el interior de un aneurisma aórtico abdominal. El flujo sanguíneo va de abajo arriba. El campo de velocidad se ilustra con los mapas de vectores y ha sido normalizado con la velocidad en el máximo sistólico en una aorta sana. Véase la formación de regiones que recirculan lentamente (en azul) con casi estancamiento en las secciones proximales y distales de la cavidad. Con el tiempo, dichas condiciones de flujo conducen a la formación de un trombo intraluminal que puede ocupar todo el bombeo (región azul). Adaptado de Tang et al²¹².

producir las condiciones iniciales y de frontera adecuadas, así como para las propiedades elásticas exactas de la pared comentadas en el apartado anterior, han demostrado claramente que, una vez que se forma un aneurisma fusiforme, el flujo queda dominado por el inicio de una enorme e inestable separación de las paredes que se produce inmediatamente después de la sístole máxima (fig. 6). Cuando el flujo se separa de las paredes durante la desaceleración del ciclo cardíaco, se forma un gran vórtice en la cavidad y la sangre vuelve a circular lentamente en ella. Mientras tanto, se forman regiones de estancamiento en los extremos proximales y distales de la cavidad (fig. 6).

Los recientes experimentos de Salsac et al^{107,109} han demostrado que esta separación se produce incluso en etapas muy tempranas del crecimiento del

aneurisma (con una proporción entre el diámetro máximo y el diámetro matriz inferior a 1:1). Salsac et al^{109,122} también han demostrado que, a medida que el aneurisma crece de forma asimétrica, tanto la ubicación y la magnitud de las regiones de gradientes altos de tensión de cizallamiento del flujo sanguíneo temporal y espacial como la extensión de las regiones de tensión de cizallamiento baja pero oscilatoria a lo largo de las paredes aumentan significativamente con el crecimiento. En la figura 7 podemos observar que los resultados del flujo sanguíneo simulado numéricamente encajan con las mediciones experimentales. Tanto los experimentos como las simulaciones demuestran que la pared del aneurisma se ve sometida a una tensión de cizallamiento de la pared anormal durante la mayor parte del ciclo cardíaco. También demuestran que, durante la diástole, la sangre permanece prácticamente estancada cerca de los extremos proximales y distales del aneurisma donde la tensión de cizallamiento de la pared cae a cifras cercanas a cero.

La hipótesis de que el efecto de los grandes gradientes de cizallamiento del fluido y otras condiciones anómalas resultantes del flujo separado en la actividad endotelial determinan el proceso de crecimiento queda en entredicho por el hecho de que en más del 90% de los AAA se forma un trombo intraluminal al principio del proceso de crecimiento en las regiones de la cavidad que vuelven a circular lentamente. Dicho trombo cubre la pared del aneurisma y causa la destrucción de la capa endotelial por hipoxia. Tras la formación del trombo intraluminal, la sangre deja de estar en contacto con las paredes vasculares y fluye a través de un lumen interno con una sección transversal aproximativa igual a la de la arteria aórtica abdominal original. Durante el ulterior crecimiento se forman nuevas capas de trombo y el lumen interno se mantiene con una sección transversal prácticamente constante. Por lo tanto, dado que se forma un trombo, está claro que los procesos mediados por el endotelio y la tensión del flujo no participan en el posterior crecimiento de los aneurismas.

Predicción específica del paciente del riesgo de rotura del aneurisma

En cada caso, el riesgo de rotura debe sopesarse frente a la morbilidad de la operación. Por ello, la información más importante requerida por los médicos para una mejor gestión de cualquier aneurisma y mejorar las directrices de la intervención es una valoración del riesgo de rotura específico del paciente.

Para calcular el riesgo de rotura es necesario medir la agresión tensional en la pared del aneurisma y conocer las correspondientes roturas por

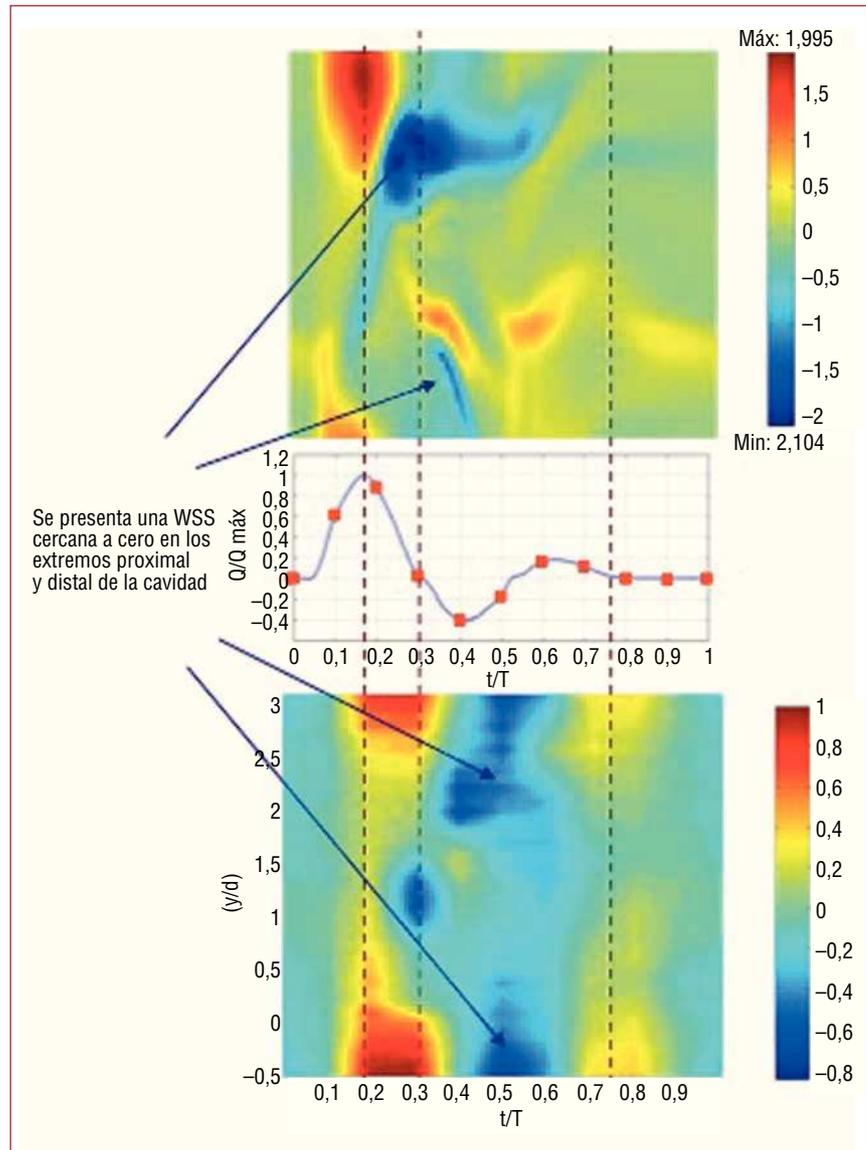


Fig. 7. Distribución de tensiones de cizallamiento de pared ejercidas por el flujo sanguíneo en el aneurisma aórtico abdominal mostrado en la figura 6 (superior). Simulación numérica (inferior), mediciones experimentales. El eje vertical es la posición a lo largo de la pared normalizada por el diámetro de la aorta en el extremo proximal del aneurisma. “y” es la distancia medida a lo largo de la pared del aneurisma y “d” es el diámetro de la arteria aorta en el extremo proximal. El tiempo eje del horizontal está normalizado por el periodo cardiaco. El color representa la magnitud de las tensiones de cizallamiento de la sangre normalizadas por las tensiones de cizallamiento de pared máximas de la aorta sana en sístole máxima. Obsérvese que durante la diástole las tensiones de cizallamiento de pared son cercanas a cero tanto en las regiones proximales como en las distales del aneurisma. Adaptado de Tang et al²¹³.

fatiga. Por lo tanto, queda claro que se trata de un área en que la mecánica computacional y experimental de sólidos y fluidos podría contribuir a una mejor gestión de esta enfermedad. En los últimos 10 años ha habido un gran número de casos dirigidos a modelar la interacción flujo-estructura en geometrías idealizadas de aneurismas, así como en reconstrucciones tridimensionales de aneurismas obtenidas de TC y otras técnicas de imagen médica¹²³⁻¹²⁹. Los resultados de estos estudios representan una importante mejora con respecto a los criterios estadísticos basados en la población que se utilizan actualmente en la práctica clínica. Por ejemplo, éstos han demostrado que la fatiga tensional de la pared depende de las curvaturas y asimetrías específicas de la pared del aneurisma. Se descubrió que la tensión de la pared era mayor en las superficies más planas (que se corresponderían normalmente con la

superficie posterior de un AAA debido a la presencia de la columna vertebral) y en los puntos de inflexión de la protuberancia (donde la curvatura de la superficie pasa de cóncava a convexa). Dichos resultados guardan coherencia con el hecho de que un elevado número de roturas de AAA se produce en la parte posterior de la pared lateral (fig. 8). Además, estos estudios computacionales han demostrado que, a pesar de que la presencia de trombos intraluminales tiene grandes consecuencias bioquímicas en la posterior degeneración de la pared, la recanalización observada del flujo sanguíneo implica una notable reducción de la tensión de la pared y proporciona un mecanismo de protección contra la rotura. La figura 8 muestra los valores de las tensiones de Von Mises a lo largo de la pared del aneurisma que indican los puntos en que la probabilidad de rotura es mayor. El criterio de

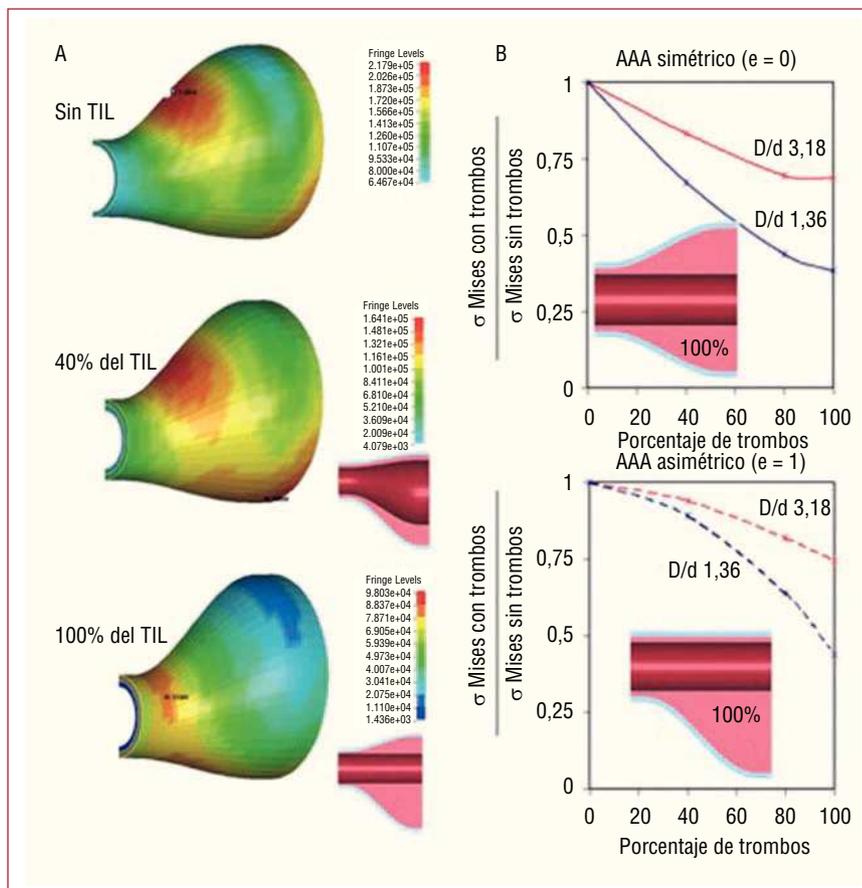


Fig. 8. Efecto del trombo intraluminal en la reducción del riesgo de rotura. A: las tensiones de Von Mises en la pared de un aneurisma aórtico abdominal (AAA) en el caso de que no haya trombo intraluminal y en los casos en que el trombo intraluminal ocupe entre el 40 y el 80% del volumen aumentado del lumen arterial. Véase que los valores máximos de las tensiones (calculados en sístole máxima) no sólo se reducen con la presencia del trombo intraluminal, sino que también su ubicación se desplaza hacia el cuello. B: reducción del valor máximo de las tensiones de Von Mises con el porcentaje del volumen ocupado por el trombo intraluminal para un aneurisma aórtico abdominal simétrico A y asimétrico (inferior). Las tensiones se han normalizado con el valor de una aorta sana. Adaptado de Tang et al²¹⁴.

Von Mises es una fórmula para combinar las tres tensiones de cualquier punto de la pared en una tensión equivalente, que entonces se puede comparar con la tensión de fluencia del material para determinar el riesgo de rotura. En la figura 8 se puede observar que, en casos tanto simétricos como asimétricos con grados variables de dilatación y excentricidad, el trombo intraluminal conlleva una notable reducción de las tensiones de Von Mises y, por lo tanto, del riesgo de rotura.

Para calcular la tensión de la pared con exactitud (las tensiones de Von Mises) a lo largo de todo el aneurisma en cada caso específico, es necesario contar con *a)* una descripción precisa de la geometría tridimensional de la pared del aneurisma; *b)* la geometría tridimensional del trombo intraluminal (en su caso) y sobre todo *c)* los valores del grosor de la pared a lo largo de todo el aneurisma, así como *d)* modelos matemáticos que caractericen las propiedades bioquímicas anisotrópicas no lineales del tejido en cada punto de la pared. La exactitud de la distribución de la tensión computada de la pared que se muestra en la figura 9 depende de la precisión con que se definan esos cuatro componentes en el análisis. Aunque la determinación de las condiciones iniciales y de frontera apropiadas y

la forma relativamente compleja de las paredes elásticas presentan algunas dificultades para computar el flujo, las verdaderas deficiencias surgen de la incapacidad actual de las distintas técnicas de imagen médica para proporcionar una información precisa, no sólo sobre la geometría de las paredes sino, lo que es más importante, sobre la composición y la estructura exacta de la pared en cada punto y, por lo tanto, de sus propiedades mecánicas, entre ellas las tensiones de fluencia. Por desgracia, la tensión de fluencia, considerada aquí como la tensión de rotura de la pared del aneurisma, es una propiedad del material desconocida. Se debe a que, tras el crecimiento del vaso, la pared se remodela y su composición se desconoce en la mayor parte de los casos. Las limitaciones actuales del análisis numérico para computar la distribución exacta del estrés tensional en la pared del aneurisma han motivado que muchos investigadores acudan a métodos alternativos para determinar el riesgo de rotura. La finalidad de todos esos estudios es hallar una correlación sólida que vincule las características específicas de su geometría o las características particulares del flujo con la rotura, lo cual podría suponer un criterio mejorado respecto al actual, basado únicamente en el diámetro máximo^{130,131}.

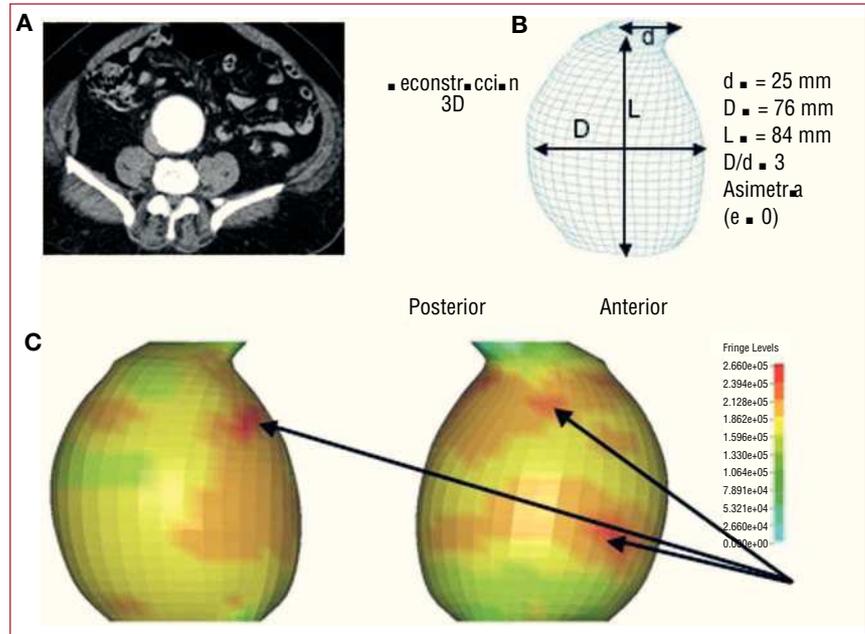


Fig. 9. Tensiones de Von Mises calculadas a lo largo de la pared de un modelo reconstruido del aneurisma aórtico abdominal (AAA) de un varón de 75 años. A: diapositiva de una tomografía computarizada que muestra la sección transversal de un aneurisma aórtico abdominal de 6 cm de diámetro sin trombo intraluminal. B: reconstrucción tridimensional de un aneurisma aórtico abdominal a partir de esquemas de una tomografía computarizada; la distancia entre dos secciones consecutivas de la tomografía computarizada era 0,75 mm. C: vistas izquierda y derecha del aneurisma que muestran que el valor máximo de las tensiones de Von Mises en la pared se hallan a lo largo del lateral y en la región posterior del aneurisma.

CARACTERIZACIÓN NO INVASIVA DEL FLUJO INTRAVENTRICULAR: UNA HERRAMIENTA PROSPECTIVA PARA COMPRENDER LA HEMODINÁMICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La prevalencia creciente de la insuficiencia cardiaca se ha convertido en un reto para la salud en los países desarrollados. En nuestro país, la insuficiencia cardiaca es en frecuencia la tercera causa de muerte tras la cardiopatía isquémica aguda y el accidente cerebrovascular, ya que causa alrededor de 20.000 muertes y se ha incrementado en un 1% al año en el periodo 2001-2007¹³². En Estados Unidos, más de 5 millones de personas sufren insuficiencia cardiaca sintomática, con una incidencia de 550.000 nuevos casos al año, por lo que se han alcanzado casi 40.000 millones de dólares en gastos sanitarios en 2008^{133,134}. Además, se ha relacionado el envejecimiento de la población y el mayor índice de supervivencia con el considerable incremento en la incidencia de la insuficiencia cardiaca en la última década^{135,136}. Por ello, el diagnóstico correcto y el tratamiento oportuno de la insuficiencia cardiaca en sus primeras etapas se ha convertido en uno de los objetivos principales para prevenir la progresión epidémica de este síndrome^{55,137,138}. La demanda de modalidades de diagnóstico precisas también se está incrementando debido al desarrollo de nuevas y sofisticadas terapias, como el tratamiento de resincronización cardiaca (TRC), que sólo puede identificar grupos específicos de pacientes^{55,138-141}. Es más, la presencia de síntomas de insuficiencia cardiaca en pacientes con una función sistólica normal, para los que hay pocos tratamientos basados en la evidencia,

se ha tenido en cuenta en la toma de decisiones clínicas más complejas^{138,142,143}. Se requiere un mayor conocimiento de la enfermedad y de la evolución temporal del síndrome de insuficiencia cardiaca, así como nuevas herramientas terapéuticas y de diagnóstico.

El desarrollo de herramientas avanzadas para el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca está limitado por la dificultad para obtener índices cuantitativos de la fisiología cardiaca asequibles en la práctica clínica^{138,144}. Los índices mecánicos que cuantifican la contractilidad o la dilatabilidad del miocardio o que miden las velocidades del flujo sanguíneo intraventricular y las diferencias de presión resultan particularmente relevantes a la hora de caracterizar la fisiología cardiaca, ya que en última instancia cada lado del corazón actúa como una bomba cíclica de succión y expulsión de fluidos. La medición no invasiva de la deformación miocárdica ha sido objeto de un elevado número de trabajos en las últimas décadas y se ha examinado a fondo en otros estudios¹⁴⁵⁻¹⁵³. El presente estudio se centra en la caracterización no invasiva de los patrones de flujo intraventricular y las diferencias de presión que, comparativamente, han recibido una menor atención en el pasado pero están logrando importantes avances en la actualidad.

El papel de los patrones de flujo complejo en la función ventricular izquierda

Los estudios experimentales basados en RM en contraste de fase¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ y ecocardiografía¹⁵⁸⁻¹⁶³ han descrito los patrones de flujo complejo en el interior del ventrículo izquierdo (VI) humano. La figura 10

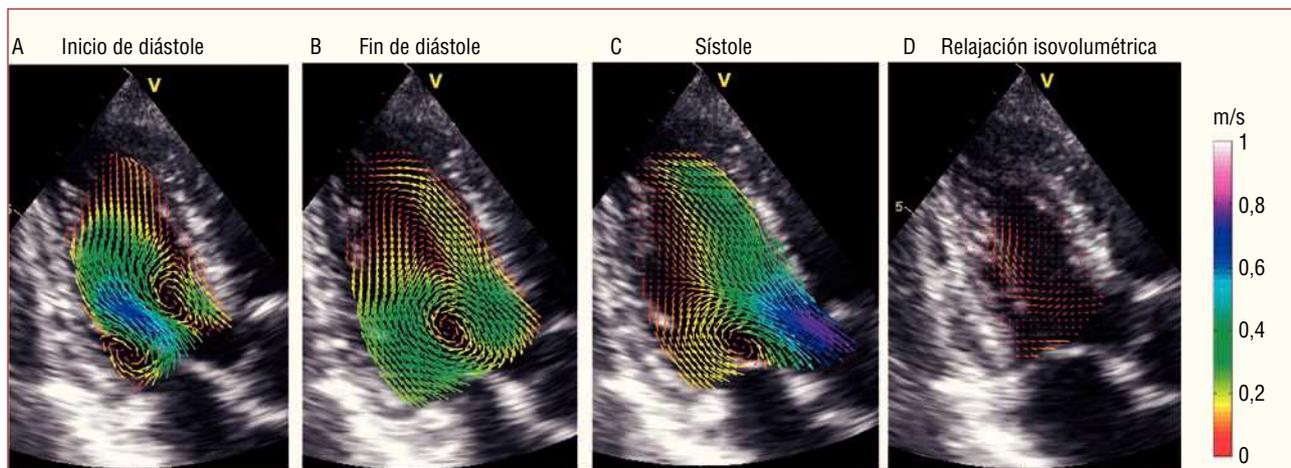


Fig. 10. Cartografía de la velocidad de la sangre en un ventrículo izquierdo normal en una secuencia de imágenes del eje largo apicales en modo B anatómico. A: durante llenado rápido. B: durante llenado tardío. C: durante inicio de eyección. D: en relajación isovolumétrica. Los vectores indican la dirección y la magnitud de la velocidad como se codifican en la barra de colores (m/s).

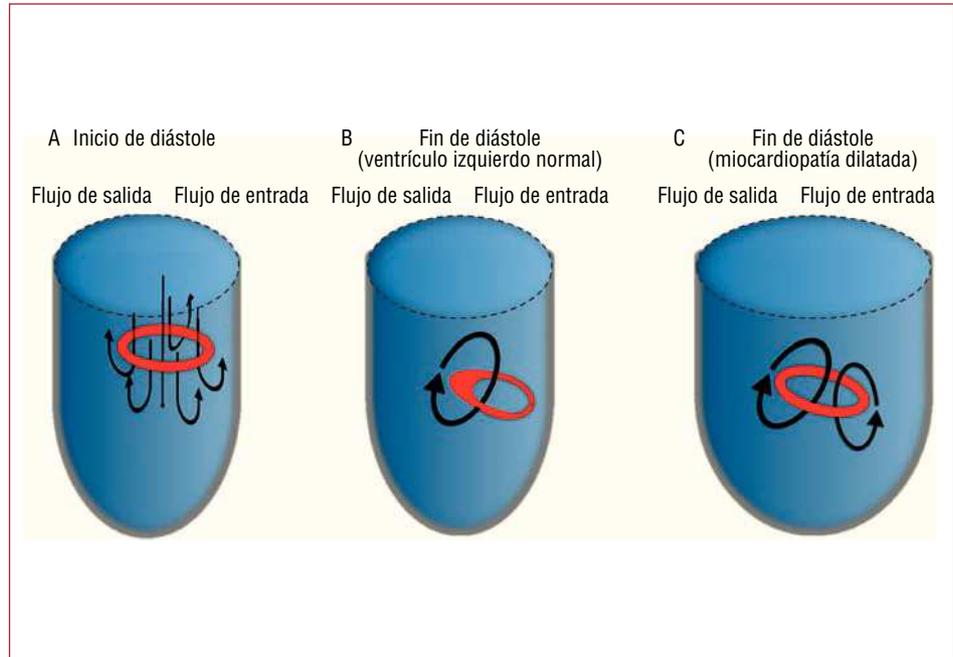
ilustra estos patrones con una secuencia de mapas de la velocidad diastólica precoz (fig. 10A), diastólica tardía (fig. 10B), sistólica (fig. 10C) y durante la relajación isovolumétrica (fig. 10D) de la sangre en un voluntario sano. Se han reproducido los vectores de la velocidad de la sangre en imágenes en vista apical de tres cámaras del ventrículo izquierdo y se han sobrepuesto las imágenes anatómicas. Al comienzo del llenado ventricular, la característica principal del flujo es el chorro mitral, flanqueado por dos remolinos contrarrotativos. Éstas son los indicios de un torbellino anular relacionado con el chorro mitral, cuya estructura tridimensional se muestra en la figura 11A, donde el anillo rojo representa el torbellino anular y las flechas representan la velocidad de la sangre. Dicho vórtice pronto pierde su simetría, ya que la parte que se halla más próxima a la pared del ventrículo izquierdo decae rápidamente bajo los efectos de la disipación viscosa. Por consiguiente, el flujo al final de la diástole queda dominado por un gran remolino sencillo ubicado cerca de la punta de la valva anterior de la válvula mitral (fig. 10B). La organización tridimensional del flujo en esta fase del ciclo cardiaco se muestra en la figura 11B. El remolino del ventrículo izquierdo aumenta de tamaño durante la diástole y puede observarse durante las primeras etapas de la sístole (fig. 10C), aunque decae pronto al comenzar la eyección. Esta conducta ha quedado confirmada por estudios que utilizan simulación numérica¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ y experimentos *in vitro*¹⁶⁸⁻¹⁷¹.

Dado que se ha demostrado que las cardiomiopatías alteran los patrones de flujo intraventricular^{159,172-177}, la reproducción en imágenes de alta resolución del flujo sanguíneo en el ventrículo izquierdo es una herramienta potencialmente valiosa para comprender la hemodinámica de la insuficiencia cardiaca. El papel fisiológico del gran vór-

tice diastólico mostrado en las figuras 10B y 11B se está estudiando activamente en la actualidad. Se ha propuesto que dicho vórtice dirige la sangre desde el tracto de entrada al tracto de salida del ventrículo izquierdo, y actúa así como un depósito de energía mecánica que se libera en la corriente sanguínea durante la eyección¹⁵⁶. Esta hipótesis implicaría que el vórtice diastólico en el ventrículo izquierdo normal es el resultado de un proceso evolutivo epigenético que minimiza la disipación de energía mecánica en el flujo y optimiza la eficacia del bombeo miocárdico.

Nuestro conocimiento actual de las irregularidades hemodinámicas que tienen lugar en pacientes con función diastólica alterada está empezando a beneficiarse considerablemente con los estudios clínicos piloto basados en la caracterización no invasiva del vórtice diastólico del ventrículo izquierdo. Ishizu et al¹⁵⁹ han descubierto que el tamaño de dicho vórtice aumenta por un factor aproximado de 2 en pacientes con patrones de flujo transmitral seudonormalizado. Comparando los datos de la RM en contraste de fase de 17 ventrículos izquierdos normales con un ventrículo dilatado, Bolger et al¹⁵⁷ han concluido que la fracción de energía mecánica almacenada por el vórtice del ventrículo izquierdo puede ser menor en pacientes con cardiomiopatía dilatada (CMD). Más recientemente, Hong et al¹⁴¹ han demostrado que la fuerza, el tamaño y la pulsatilidad temporal del vórtice diastólico son menores en pacientes con cardiomiopatía dilatada que en voluntarios sanos. El trabajo realizado recientemente por uno de nuestros grupos¹⁶¹⁻¹⁶³ indica que las irregularidades hemodinámicas observadas en pacientes con cardiomiopatía dilatada pueden estar causadas por una más lenta pérdida de simetría del torbellino anular diastólico precoz, en oposición a la pérdida rápida de simetría que se observa en ven-

Fig. 11. Esquema simplificado de las dinámicas del torbellino anular del ventrículo izquierdo durante la diástole. A: se genera un torbellino anular simétrico alrededor del chorro mitral durante el llenado precoz (véase fig. 10A). B: en un ventrículo normal, la parte del torbellino anular más cercana a la pared posterior del ventrículo izquierdo decae debido a la fricción viscosa con la pared; por consiguiente, el torbellino anular se vuelve asimétrico durante la diástole tardía y se genera un gran vórtice único que redirige la sangre de la entrada a la salida del ventrículo (véase las figs. 10B y 12A). C: en un ventrículo dilatado, la parte posterior del torbellino anular no decae tan rápido como en un caso normal; por lo tanto, el torbellino anular no pierde su simetría durante la diástole tardía, lo que conduce a vórtices antihorarios adicionales contrarios al redireccionamiento sanguíneo natural en el ventrículo izquierdo (véase figs. 12B y C). MCD: miocardiopatía dilatada.



trículos izquierdos normales (figs. 10 y 11). El argumento físico para este comportamiento es que la parte posterior del torbellino anular se halla más lejos de la pared en un ventrículo izquierdo dilatado que en un ventrículo izquierdo normal (fig. 11C). Por lo tanto, esa parte del anillo se encuentra sometida a una menor disipación viscosa y no decae tan rápidamente como un ventrículo izquierdo normal. Esta imagen se refleja en la figura 12, que muestra los mapas de velocidad sanguínea en un ventrículo izquierdo sano y dos ventrículos izquierdos dilatados durante la diástole tardía. Dichos mapas indican que sólo un vórtice en sentido horario, que corresponde a un torbellino anular asimétrico, permanece en el ventrículo izquierdo sano (fig. 11B). Sin embargo, otros vórtices antihorarios correspondientes a un anillo de vórtice simétrico persisten en pacientes con cardiomiopatía dilatada (fig. 11C). Los vórtices antihorarios se han relacionado con mayores pérdidas de energía en simulaciones numéricas¹⁶⁶. Es más, se oponen al redireccionamiento eficiente de la sangre de la válvula mitral a la válvula aórtica que se produce de forma natural en los corazones sanos. La figura 12 indica que el tamaño y la circulación del vórtice anormal, en relación con los del fisiológico, se incrementan con la gravedad de la enfermedad. Tras obtener tales resultados, hemos podido formular la hipótesis de que los patrones de flujo alterado pueden originar más demanda de energía durante la eyección precoz y, por lo tanto, reducir la eficacia de bombeo del ventrículo izquierdo.

Varios estudios ilustran que el vórtice diastólico del ventrículo izquierdo es un modelo de flujo que

evoluciona y sigue una trayectoria compleja dentro del ventrículo izquierdo^{155-158,160-163}. Por ello, la posición, la geometría y la fuerza giratoria del vórtice, que dependen del momento, son factores importantes que pueden influir en la función cardiaca general. Los resultados de uno de nuestros grupos indican que dichas propiedades dependen de la duración de las fases de llenado del ventrículo izquierdo, que pueden ajustarse cambiando el bloqueo auriculoventricular (AV) y biventricular (VV). Se ha demostrado que la respuesta a la TRC mejora al optimizar la temporización de los intervalos AV y VV¹⁷⁸⁻¹⁸³. Sin embargo, aún no se ha definido un procedimiento ideal para la optimización ecocardiográfica AV y VV debido a la dificultad que plantea coordinar datos ecocardiográficos y electrofisiológicos^{140,184,185}. Por ello, un mejor conocimiento de la dependencia de las propiedades del vórtice del ventrículo izquierdo de la sincronía AV y VV puede aumentar nuestra comprensión de las ventajas de la terapia de TRC. También podría mejorar los protocolos actuales para la optimización AV y VV permitiendo que la contracción del ventrículo izquierdo se realizara en las condiciones hemodinámicas más favorables.

A pesar de las pruebas que respaldan el papel del vórtice diastólico del ventrículo izquierdo en la optimización del bombeo miocárdico, el mérito funcional de este modelo de flujo sigue siendo objeto de debate. Motiva la controversia el hecho de que la energía mecánica almacenada por el vórtice diastólico (E_v) sólo supone una pequeña fracción del trabajo mecánico realizado por el ventrículo por ciclo cardiaco (el trabajo sistólico, TS). Utilizando

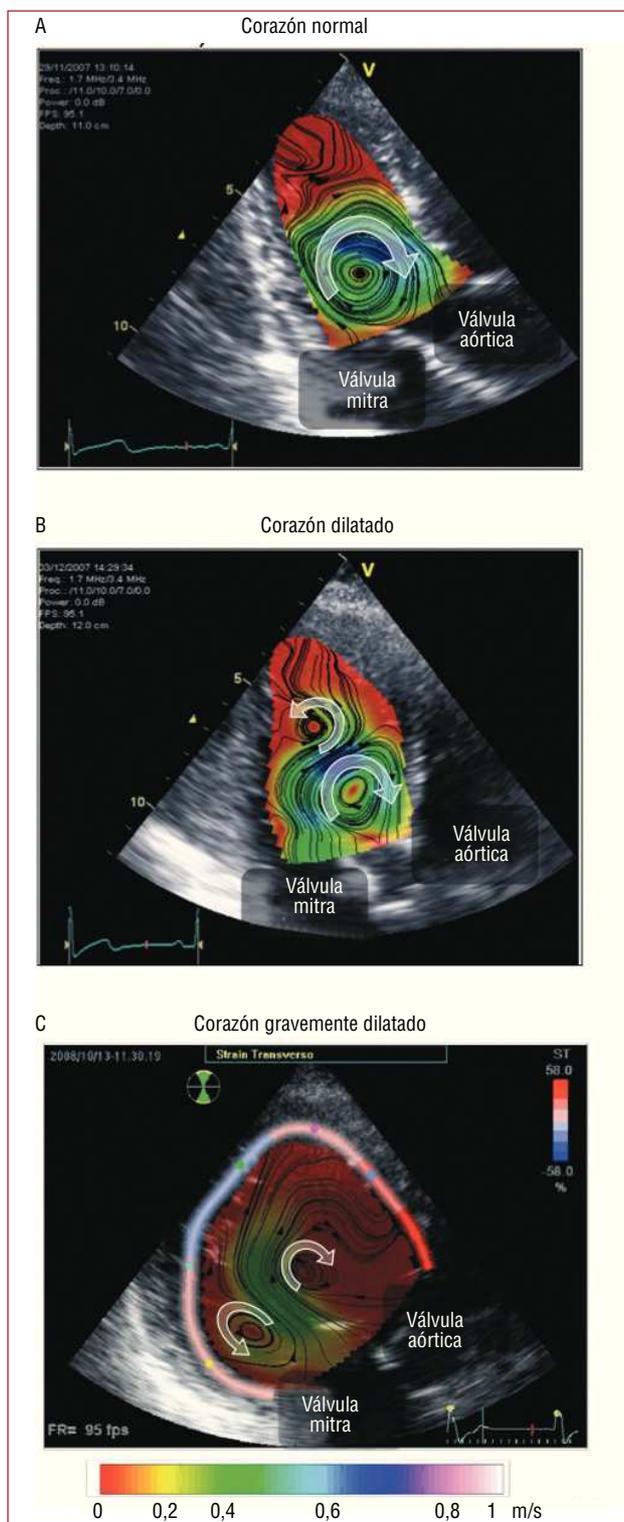


Fig. 12. Cartografía de la velocidad de la sangre en un Doppler en color bidimensional en tres ventrículos izquierdos (VI) humanos superpuesta a imágenes apicales del eje largo en modo B anatómico. A: ventrículo normal. B: ventrículo dilatado. C: ventrículo severamente dilatado. Las sombras de color indican la magnitud de la velocidad codificada por la barra de color en la parte inferior de la imagen y las líneas negras muestran las líneas de flujo. Las puntas de flecha muestran la dirección del flujo. El panel C también muestra el porcentaje de deformación transversal de la pared del ventrículo izquierdo, codificada con colores según la barra de colores de la esquina superior derecha de este panel.

valores consensuados para las propiedades del vórtice del ventrículo izquierdo^{154,159,161-163}, la EV puede calcularse como $E_v \approx \rho \pi^2 D R^2 U^2 / 2 \approx 0,01 \text{ J}$, donde $\rho \approx 1.000 \text{ kg/m}^3$ es la densidad de la sangre, $D \approx 1 \text{ cm}$ es el diámetro del anillo de vórtice, $R \approx 0,5 \text{ cm}$ es el radio transversal del núcleo del vórtice y $U \approx 30 \text{ cm/s}$ es la velocidad de giro característica alrededor del vórtice. Por otra parte, el trabajo sistólico puede calcularse fácilmente como $W_s \approx \rho_a \times V_s \approx 0,8 \text{ J}$, donde $\rho_a \approx 90 \text{ mmHg}$ es la presión aórtica característica y $V_s \approx 70 \text{ ml}$ es el volumen sistólico del ventrículo izquierdo característico. Coincidiendo con estas estimaciones, un estudio reciente ha demostrado que el trabajo sistólico del ventrículo izquierdo sólo aumenta alrededor de un 1% cuando el sentido de rotación del vórtice diastólico del ventrículo izquierdo se invierte sintéticamente en una simulación numérica alterando la orientación del tracto de entrada relativo al eje del ventrículo izquierdo¹⁸⁶.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el vórtice diastólico puede desempeñar un papel importante en la hemodinámica del ventrículo izquierdo aunque su energía sea baja comparada con el TS. Efectivamente, la diferencia de presión centrífuga a través del radio del vórtice puede calcularse como $\Delta P_v \approx \rho \gamma^2 / R^2 \approx 1 \text{ mmHg}$, donde $\gamma \approx 0,1 \text{ m}^2/\text{s}$ es la circulación característica (momento giratorio) del vórtice. Esta diferencia de presión es comparable a los valores medidos de las diferencias de presión intraventricular diastólica y sistólica^{174,187}, lo que indica que el vórtice del ventrículo izquierdo puede desempeñar una importante función mecánica en las fuerzas equilibrantes que actúan en el flujo sanguíneo durante el llenado y la eyección del ventrículo izquierdo. Es más, no deberíamos descartar *a priori* la posibilidad de que la homeostasis miocárdica se afecte incluso por un leve descenso en la eficiencia energética del ventrículo izquierdo que persista largo tiempo. Es necesario seguir investigando para clarificar el papel de los patrones de flujo giratorio del ventrículo izquierdo en la hemodinámica del bombeo cardíaco. Las técnicas de imagen de la velocidad de la sangre no ionizantes y no invasivas son herramientas únicas para abordar estas cuestiones, ya que pueden aplicarse a estudios clínicos con un riesgo mínimo.

Técnicas no invasivas y no ionizantes para cuantificar patrones de flujo del ventrículo izquierdo

La resonancia magnética en contraste de fase ha sido decisiva a la hora de describir los patrones de flujo normal en el ventrículo izquierdo^{154,155,157}. Sin embargo, aún no se ha llevado a cabo la caracterización clínica completa de la dinámica de flujo del

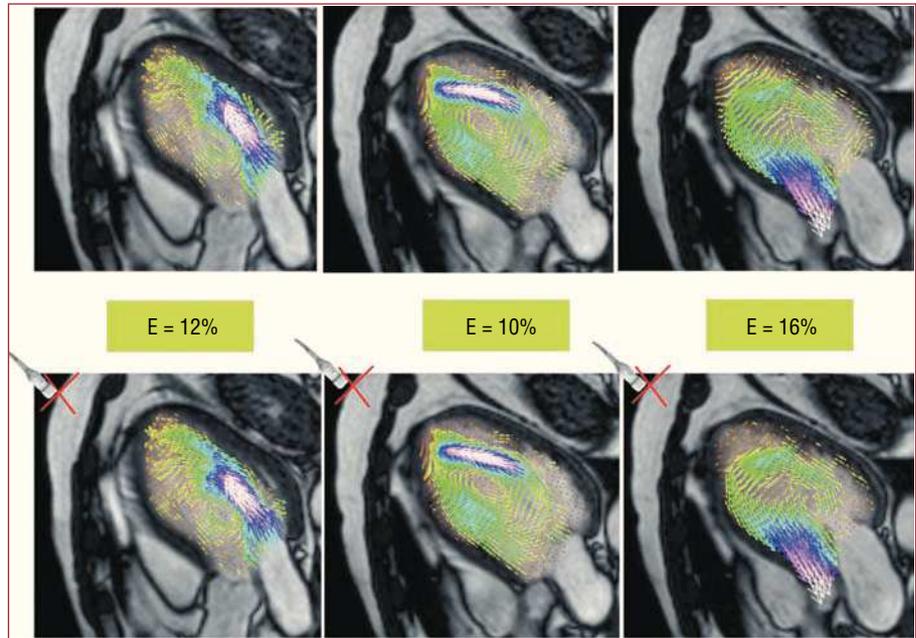


Fig. 13. Mapas de vectores del flujo sanguíneo en la vista apical humana de tres cámaras, que muestran las mediciones por resonancia magnética en contraste de fase originales (fila superior) frente a los datos estimados a partir de la ecuación de conservación de la masa para un transductor virtual ubicado en las cruces rojas (fila inferior). Las casillas verdes entre las filas superiores e inferiores indican el error de valor eficaz de la estimación. Cada columna muestra un instante diferente durante el ciclo cardiaco. Adaptado de García et al¹⁶².

ventrículo izquierdo en diferentes etapas de la enfermedad que conduciría a un mejor diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca, dada la complejidad y la baja resolución temporal de esta técnica^{121,188,189}.

Al ser no invasiva, portátil y económica, la ecocardiografía Doppler es la técnica de imagen más generalizada para el diagnóstico cardiovascular. La combinación de las modalidades Doppler transversal, espectral y en color han sido validadas exhaustivamente^{190,191}. Además de la evaluación *online* y el posterior procesamiento digital de imágenes Doppler en color, para la determinación del gasto cardiaco¹⁹² admite los volúmenes regurgitantes¹⁹³, las diferencias de presión intracardiaca^{153,174,175,187,194,195}, etc. Las imágenes Doppler en color son exactas, pero sólo proporcionan el componente de velocidad paralela al haz ultrasónico, lo que supone una limitación por la complejidad espacial del flujo intracardiaco. Actualmente se utilizan dos métodos para reconstruir campos de flujo bidimensionales a partir de imágenes ultrasónicas: *a*) imágenes ultrasónicas por Doppler de haz cruzado¹⁹⁶⁻¹⁹⁸, y *b*) velocimetría por imágenes de partículas (VIP)¹⁹⁹ en imagen en modo B obtenida durante la infusión de agentes de contraste (ecografía de velocimetría por imágenes de partículas)^{160,200-203}. La imagen ultrasónica de haz cruzado funciona bien en aplicaciones vasculares²⁰⁴, pero no se adapta a flujos cardiacos, ya que requiere dos mediciones en un ángulo que difieran significativamente¹⁹⁶. Las imágenes de apertura sintética han resuelto el problema²⁰⁵⁻²⁰⁷, pero las limitaciones tecnológicas actuales restringen la profundidad de las imágenes a unos 3 cm, lo que resulta inadecuado para los flujos cardiacos. La ecografía

de velocimetría por imágenes de partículas requiere la inyección continua de una infusión de agentes de contraste que se ha de calibrar cuidadosamente debido a la naturaleza inestable de los agregados burbuja en el ventrículo izquierdo y su interacción con el ultrasonido²⁰⁸. Además, los requerimientos de resolución limitan la ecografía de velocimetría por imágenes de partículas a pequeños sectores²⁰³. Ahora bien, esta técnica ha demostrado su utilidad para derivar información fisiológica de la visualización de mapas de flujo bidimensionales en la práctica experimental²⁰³ y en estudios clínicos piloto con un reducido número de pacientes¹⁶⁰.

Recientemente hemos introducido una nueva modalidad no invasiva para medir campos de flujo en 2D en la vista apical del eje largo del ventrículo izquierdo utilizando ultrasonografía Doppler en color convencional¹⁶¹⁻¹⁶³. Dichos campos de flujo pueden estar recubiertos de imágenes anatómicas que permiten la caracterización visual y cuantitativa de las características del flujo del ventrículo izquierdo con una resolución temporal alta. La sencillez clínica de esta modalidad permite estudiar la hemodinámica del vórtice diastólico del ventrículo izquierdo en un elevado número de casos. El componente de velocidad normal en los haces ultrasónicos se estima a partir de la ecuación de conservación de la masa, que se simplifica por la suposición de que el flujo es casi bidimensional en el plano de interés debido a la forma alargada de la toma mitral. Al integrar la ecuación de conservación de la masa de la pared anterior y de la pared posterior por separado, combinando las dos integrales a continuación, se reduce el margen de error asociado a la simplificación bidimensional. Los experimentos

de velocimetría por imágenes de partículas láser realizados en un duplicador AV^{209,210} respaldaron la simplificación bidimensional en la vista apical del eje largo del ventrículo izquierdo para diferentes posiciones de interrogación del sector Doppler^{161,162}. Aunque es necesario seguir investigando para demostrar la hipótesis del flujo bidimensional *in vivo*, su validez tiene el respaldo de las mediciones de RM en contraste de fase existentes²¹¹, así como de nuestros propios datos de RM en contraste de fase preliminar de ventrículo izquierdo sano y enfermo (fig. 13). En los casos estudiados hasta el momento (n = 3), el error relativo de la estimación se halla en un 10-20% y no hay dependencia sistemática con la fase del ciclo cardíaco.

AGRADECIMIENTOS

Alison L. Marsden desearía dar las gracias al Dr. Jeffrey Feinstein por compartir su experiencia en cardiología pediátrica y a los Dres. V. Mohan Reddy y John Lamberti por las consultas acerca de métodos quirúrgicos para cardiopatía congénita. Juan C. Lasheras desea agradecer las aportaciones de sus antiguos estudiantes de doctorado: la Dra. Anne-Virginie Salsac, el Dr. Gador Canton y Rubing Tang. Muchas de las ideas expresadas en este trabajo surgieron de debates durante su investigación. Se agradecen asimismo las conversaciones con los Dres. Steve Sparks, Erik Owens y Niren Angle en el campo de los aneurismas aórticos abdominales. El Dr. Christian Geindreau realizó las simulaciones que se muestran en la figura 9, tomadas a uno de los pacientes del Dr. Sparks. Juan C. del Álamo está en deuda con los Dres. Marta Alhama, Javier Bermejo, Cristina Cortina, Esther Pérez-David y Raquel Yotti del Hospital Gregorio Marañón de Madrid por sus alentadores debates sobre fisiología cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ku JP, Draney MT, Arko FR, Lee WA, Chan FP, Pelc NJ, et al. In vivo validation of numerical prediction of blood flow in arterial bypass grafts. *Ann Biomed Eng.* 2002;30:743-52.
2. Leuprecht A, Perktold K, Prosi M, Berk T, Trubel W, Schima H. Numerical study of hemodynamics and wall mechanics in distal end-to-side anastomoses of bypass grafts. *J Biomech.* 2002;35:225-36.
3. Steele BN, Draney MT, Ku JP, Taylor CA. Internet-based system for simulation-based medical planning for cardiovascular disease. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2003;7:123-9.
4. Wilson N, Arko FR, Taylor C. Patient-specific operative planning for aorto-femoral reconstruction procedures. En: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention — MICCAI 2004. 7th International Conference. Proceedings. Vol. 3217. Heidelberg: Springer Berlin; 2004. p. 422-9.*
5. Perktold K, Hofer M, Rappitsch G, Loew M, Kuban BD, Friedman MH. Validated computation of physiologic flow in a realistic coronary artery branch. *J Biomech.* 1998;31:217-28.
6. Tang BT, Cheng CP, Draney MT, Wilson NM, Tsao PS, Herfkens RJ, et al. Abdominal aortic hemodynamics in young healthy adults at rest and during lower limb exercise: quantification using image-based computer modeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291:H668-76.
7. Taylor CA, Hughes TJR, Zarins CK. Finite element modeling of blood flow in arteries. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 1998;158:155-96.
8. Taylor CA, Hughes TJR, Zarins CK. Effect of exercise on hemodynamic conditions in the abdominal aorta. *J Vasc Surg.* 1999;29:1077-89.
9. Taylor CA, Cheng CP, Espinosa LA, Tang BT, Parker D, Herfkens RJ. In vivo quantification of blood flow and wall shear stress in the human abdominal aorta during lower limb exercise. *Ann Biomed Eng.* 2002;30:402-8.
10. Castro MA, Putman CM, Cebral JR. Computational fluid dynamics modeling of intracranial aneurysms: Effects of parent artery segmentation on intra-aneurysmal hemodynamics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1703-9.
11. Castro MA, Putman CM, Cebral JR. Patient-specific computational fluid dynamics modeling of anterior communicating artery aneurysms: A study of the sensitivity of intra-aneurysmal flow patterns to flow conditions in the carotid arteries. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:2061-8.
12. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Hayakawa M, Katada K, et al. Magnitude and role of wall shear stress on cerebral aneurysm — Computational fluid dynamic study of 20 middle cerebral artery aneurysms. *Stroke.* 2004;35:2500-5.
13. Jou LD, Quick CM, Young WL, Lawton MT, Higashida R, Martin A, et al. Computational approach to quantifying hemodynamic forces in giant cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1804-10.
14. Marsden AL, Vignon-Clementel IE, Chan FP, Feinstein JA, Taylor CA. Effects of exercise and respiration on hemodynamic efficiency in CFD simulations of the total cavopulmonary connection. *Ann Biomed Eng.* 2007;35:250-63.
15. Marsden AL, Bernstein AJ, Spilker RL, Chan FP, Taylor CA, Feinstein JA. Large differences in efficiency among Fontan patients demonstrated in patient specific models of blood flow simulations. *Circulation.* 2007;116:II480.
16. Marsden AL, Bernstein AJ, Reddy VM, Shadden SC, Spilker RL, Chan FP, et al. Evaluation of a novel Y-shaped extracardiac Fontan baffle using computational fluid dynamics. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:394-187.
17. Bove EL, De Leval MR, Migliavacca F, Guadagni G, Dubini G. Computational fluid dynamics in the evaluation of hemodynamic performance of cavopulmonary connections after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1040-7.
18. Migliavacca F, Dubini G, Bove EL, De Leval MR. Computational fluid dynamics simulations in realistic 3-D geometries of the total cavopulmonary anastomosis: The influence of the inferior caval anastomosis. *J Biomech Eng.* 2003;125:805-13.
19. Khunatorn Y, Mahalingam S, DeGroff CG, Shandas R. Influence of connection geometry and SVC-IVC flow rate ratio on flow structures within the total cavopulmonary connection: A numerical study. *J Biomech Eng.* 2002;124:364-77.
20. LaDisa JF, Guler I, Olson LE, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC, et al. Three-dimensional computational fluid dynamics modeling of alterations in coronary wall shear stress produced by stent implantation. *Ann Biomed Eng.* 2003;31:972-80.
21. LaDisa JF, Olson LE, Molthen RC, Hettrick DA, Pratt PF, Hardel MD, et al. Alterations in wall shear stress predict sites of neointimal hyperplasia after stent implantation in rabbit iliac arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:H2465-75.

22. LaDisa JF, Olson LE, Douglas HA, Warltier DC, Kersten JR, Pagel PS. Alterations in regional vascular geometry produced by theoretical stent implantation influence distributions of wall shear stress: analysis of a curved coronary artery using 3D computational fluid dynamics modeling. *Biomed Eng Online*. 2006;5:40.
23. Wang KC, Dutton RW, Taylor CA. Improving geometric model construction for blood flow modeling — Geometric image segmentation and image-based model construction for computational hemodynamics. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 1999;18:33-3.
24. Bekkers EJ, Taylor CA. Multiscale vascular surface model generation from medical imaging data using hierarchical features. *IEEE Trans Med Imaging*. 2008;27:331-41.
25. Steinman DA. Image-based computational fluid dynamics modeling in realistic arterial geometries. *Ann Biomed Eng*. 2002;30:483-97.
26. Moore JA, Steinman DA, Holdsworth DW, Ethier CR. Accuracy of computational hemodynamics in complex arterial geometries reconstructed from magnetic resonance imaging. *Ann Biomed Eng*. 1999;27:32-41.
27. Cebral JR, Lohner R. From medical images to anatomically accurate finite element grids. *Int J Numer Methods Eng*. 2001;51:985-1008.
28. Cebral JR, Yim PJ, Lohner R, Soto O, Choyke PL. Blood flow modeling in carotid arteries with computational fluid dynamics and MR imaging. *Acad Radiol*. 2002;9:1286-99.
29. Figueroa CA, Vignon-Clementel IE, Jansen KE, Hughes TJR, Taylor CA. A coupled momentum method for modeling blood flow in three-dimensional deformable arteries. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2006;195:5685-706.
30. Bazilevs Y, Calo VM, Zhang Y, Hughes TJR. Isogeometric fluid-structure interaction analysis with applications to arterial blood flow. *Computational Mechanics*. 2006;38:310-22.
31. Zhang YJ, Bazilevs Y, Goswami S, Bajaj CL, Hughes TJR. Patient-specific vascular NURBS modeling for isogeometric analysis of blood flow. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2007;196:2943-59.
32. Perktold K, Rappitesch G. Computer simulation of local blood flow and vessel mechanics in a compliant carotid artery bifurcation model. *J Biomech*. 1995;28:845-56.
33. Spilker RL, Feinstein JA, Parker DW, Reddy VM, Taylor CA. Morphometry-based impedance boundary conditions for patient-specific modeling of blood flow in pulmonary arteries. *Ann Biomed Eng*. 2007;35:546-59.
34. Vignon-Clementel IE, Figueroa CA, Jansen KE, Taylor CA. Outflow boundary conditions for three-dimensional finite element modeling of blood flow and pressure in arteries. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2006;195:3776-96.
35. Balossino R, Pennati G, Migliavacca F, Formaggia L, Veneziani A, Tuveri M, et al. Computational models to predict stenosis growth in carotid arteries: Which is the role of boundary conditions? *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2009;12:113-23.
36. Shadden SC, Taylor CA. Characterization of coherent structures in the cardiovascular system. *Ann Biomed Eng*. 2008;36:1152-62.
37. Marsden AL, Feinstein JA, Taylor CA. A computational framework for derivative-free optimization of cardiovascular geometries. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2008;197:1890-905.
38. Whitehead KK, Pekkan K, Kitajima HD, Paridon SM, Yoganathan AP, Fogel MA. Nonlinear power loss during exercise in single-ventricle patients after the Fontan — Insights from computational fluid dynamics. *Circulation*. 2007;116:1165-71.
39. De Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:682-95.
40. Marino BS. Outcomes after the Fontan procedure. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14:620-6.
41. Joshi VM, Carey A, Simpson P, Paridon SM. Exercise performance following repair of hypoplastic left heart syndrome: A comparison with other types of Fontan patients. *Pediatr Cardiol*. 1997;18:357-60.
42. Ryu K, Healy TM, Ensley AE, Sharma S, Lucas C, Yoganathan AP. Importance of accurate geometry in the study of the total cavopulmonary connection: Computational simulations and in vitro experiments. *Ann Biomed Eng*. 2001;29:844-53.
43. DeLeval MR, Dubini G, Migliavacca F, Jalali H, Camporini G, Redington A, et al. Use of computational fluid dynamics in the design of surgical procedures: Application to the study of competitive flows in cavopulmonary connections. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;111:502-13.
44. Dubini G, DeLeval MR, Pietrabissa R, Montecvecchi FM, Fumero R. A numerical fluid mechanical study of repaired congenital heart defects. Application to the total cavopulmonary connection. *J Biomech*. 1996;29:111-21.
45. Sahni O, Muller J, Jansen KE, Shephard MS, Taylor CA. Efficient anisotropic adaptive discretization of the cardiovascular system. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 2006;195:5634-55.
46. Westerho N, Bosman F, Devries CJ, Noorderg A. Analog studies of human systemic arterial tree. *J Biomech*. 1969;2:121-43.
47. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput*. 2009;47:131-41.
48. Hjortdal VE, Emmertsen K, Stenbog E, Frund T, Schmidt MR, Kromann O, et al. Effects of exercise and respiration on blood flow in total cavopulmonary connection — A real-time magnetic resonance flow study. *Circulation*. 2003;108:1227-31.
49. Pedersen EM, Stenbog EV, Frund T, Houliand K, Kromann O, Sorensen KE, et al. Flow during exercise in the total cavopulmonary connection measured by magnetic resonance velocity mapping. *Heart*. 2002;87:554-8.
50. DeGroot CG. Modeling the fontan circulation: Where we are and where we need to go. *Pediatr Cardiol*. 2008;29:3-12.
51. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax*. 1971;26:240-8.
52. Petrossian E, Reddy VM, Collins KK, Culbertson CB, MacDonald MJ, Lambert JJ, et al. The extracardiac conduit Fontan operation using minimal approach extracorporeal circulation: Early and midterm outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;1054-63.
53. Pike NA, Vricella LA, Feinstein JA, Black MD, Reitz BA. Regression of severe pulmonary arteriovenous malformations after Fontan revision and hepatic factor rerouting. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:697-9.
54. Justino H, Benson LN, Freedom RM. Development of unilateral pulmonary arteriovenous malformations due to unequal distribution of hepatic venous flow. *Circulation*. 2001;103:E39-40.
55. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation*. 2005;112:E154-235.
56. Antaki JF, Ghattas O, Burgreen GW, He BC. Computational flow optimization of rotary blood pump components. *Artificial Organs*. 1995;19:608-15.
57. Burgreen GW, Antaki JF, Wu ZJ, Holmes AJ. Computational fluid dynamics as a development tool for rotary blood pumps. *Artif Organs*. 2001;25:336-40.
58. Lagana K, Dubini G, Migliavacca F, Pietrabissa R, Pennati G, Veneziani A, et al. Multiscale modelling as a tool to prescribe realistic boundary conditions for the study of surgical procedures. *Biorheology*. 2002;359-64.

59. Agoshkov V, Quarteroni A, Rozza G. A mathematical approach in the design of arterial bypass using unsteady Stokes equations. *SIAM J Sci Comput.* 2006;28:139-65.
60. Agoshkov V, Quarteroni A, Rozza G. Shape design in aorto-coronary bypass anastomoses using perturbation theory. *SIAM J Numer Anal.* 2006;44:367-84.
61. Rozza G. On optimization, control and shape design of an arterial bypass. *Int J Numer Methods Fluids.* 2005;47:1411-9.
62. Wilmink ABM, Quick CRG, Hubbard CSF, Day NE. The association between connective tissue laxity and the risk of an abdominal aortic aneurysm. *Eur J Endovasc Surg.* 2000;20:290-5.
63. Juvela S. Risk factor for multiple intracranial aneurysms. *Stroke.* 2000;31:392-7.
64. Krex D, Schackert HK, Schackert G. Genesis of cerebral aneurysms-an update. *Acta Neurochir.* 2001;143:429-49.
65. Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:236-44.
66. Wanhainen A, Bergqvist D, Boman K, Nilsson TK, Rutegard J. Risk factors associated with abdominal aortic aneurysm: A population-based study with historical and current data. *J Vasc Surg.* 2005;41:390-6.
67. Chiu JJ, Chen LJ, Lee PL, Lee CI, Lo LW, Chien S, et al. Shear stress inhibits adhesion molecule expression in vascular endothelial cells induce by coculture with smooth muscle cells. *Blood.* 2003;1:2667-74.
68. Lee AJ, Fowkes FG, Carson Mn, Leng GC, Allan PL. Smoking, atherosclerosis and risk of abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J.* 1997;18:545-6.
69. Ujiie H, Tachibana H, Hiramatsu O, Hazel AL, Matsumoto T. Effects of size and shape (aspect ratio) on the hemodynamics of saccular aneurysms: a possible index for surgical treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1999;45:119-30.
70. Nader-Sepahi A, Casimiro M, Sen J, Kitchen ND. Is aspect ratio a reliable predictor for intracranial aneurysm rupture? *Neurosurgery.* 2004;54:1343-8.
71. Stringfellow MM, Lawrence PE, Stringfellow RG. The influence of aorta aneurysms geometry upon stress in aneurysms wall. *J Surg Res.* 1987;42:425-33.
72. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Screening for abdominal aortic aneurysms: single centre randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;330:B750-2.
73. Lindholt JS, Juul S, Fasting H, Henneberg EW. Preliminary ten year results from a randomised single centre mass screening trial for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:608-14.
74. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stresses. *Arteriosclerosis.* 1985;5:293-302.
75. Glagov S, Zarins CK, Giddens DG, Ku DN. Hemodynamics and atherosclerosis, insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med.* 1988;112:1018-31.
76. Hademenos GJ, Massoud TF, Vinuela F. Quantitation of intracranial aneurysm neck size from diagnostic angiograms based on a biomathematical model. *Neurol Res.* 1995;17:322-8.
77. Fox JL, Hugh AE. Location of atheroma: a theory based on boundary layer separation. *Br Heart J.* 1996;26:288-99.
78. Malek M, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282:2035-42.
79. Nichols WW, O'Rourke MF, McDonald M. *Blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles.* London: Hodder Arnold; 1990.
80. Lakatta EG, Mitchell JH, Pomerance A, Rowe G. Human aging: changes in structure and functions. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:A42-7.
81. Thubrikar MJ, Labrosse M, Robicsek F, Al-Soudi J, Fowler B. Mechanical properties of abdominal aortic aneurysm wall. *J Med Eng Technol.* 2001;25:133-42.
82. López-Candales A, Holmes D, Liao S, Scott M, Wickline SA, Thompson RW. Decrease vascular smooth muscle cell density in median degeneration of human abdominal aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 1997;150:993-1007.
83. Ghorpade A, Baxter BT. Biochemistry and molecular regulation of matrix macromolecules in abdominal aortic aneurysms. En: *The abdominal aortic aneurysm: Genetics, pathophysiology, and molecular biology.* Ann NY Acad Sci. 1996;800:138-50.
84. Greenwald SE, Berry CL. Improving vascular grafts: the importance of mechanical and hemodynamic properties. *J Pathol.* 2000;190:292-9.
85. Carlson RG, Lillehei CW, Edwards J. Cystic medial necrosis of ascending aorta in relation to age and hypertension. *Am J Cardiol.* 1970;25:411-5.
86. Merillon JP, Motte G, Masquet C, Azancot I, Aumont MC, et al. Changes in the physical properties of the arterial system with age and in permanent arterial hypertension: their interpretation. *Cardiovasc. Res.* 1982;16:646-56.
87. Ting T, Brin KP, Lin SJ, Wang SP, Chang MS, Chiang BN, et al. Arterial hemodynamics in human hypertension. *J Clin Invest.* 1986;78:1462-71.
88. O'Rourke MF. *Arterial function in health and disease.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1982.
89. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke.* 1986;17:831-5.
90. Juvela S. Risk factor for multiple intracranial aneurysms. *Stroke.* 2000;31:392-7.
91. Davies PF, Remuzzi A, Gordon EJ, Dewey CF, Gibrone MA. Turbulent fluid shear stress induces vascular endothelial turnover in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83:2114-7.
92. Chappell DC, Varner SE, Nerem RM, Medford RM, Alexander RW. Oscillatory shear stress stimulates adhesion molecule expression in cultured human endothelium. *Circ Res.* 1998;82:532-9.
93. Malek M, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999;282:2035-42.
94. Scherer P. Flow in axisymmetrical glass model aneurysms. *J Biomech.* 1973;6:695-700.
95. Perktold K. On the paths of fluid particles in an axisymmetrical aneurysm. *J Biomech.* 1986;20:311-7.
96. Fukushima T, Matsuzawa T, Homma T. Visualization and finite element analysis of pulsatile flow in models of the abdominal aortic aneurysm. *Biorheology.* 1989;26:109-30.
97. Viswanath N, Rodkiewicz CM, Zajac S. On the abdominal aortic aneurysms: pulsatile state considerations. *Med Eng Phys.* 1997;19:343-51.
98. Egelhoff CJ, Budwig RS, Elringer DF, Khraishi TA, Johansen KH. Model studies of the flow in abdominal aortic aneurysms during resting and exercise conditions. *J Biomech.* 1999;32:1319-29.
99. Yu SCM, Zhao JB. A steady flow analysis on the stented and nonstented sidewall aneurysm models. *Med Eng Phys.* 1999;21:133-41.
100. Finol EA, Amon CH. Blood flow in abdominal aortic aneurysms: pulsatile flow hemodynamics. *J Biomech Eng.* 2001;123:474-84.
101. Finol EA, Amon CH. Flow-induced wall shear stress in abdominal aortic aneurysms: Parts I and II. *Comput Methods Biomech Biomed Eng.* 2002;5:309-28.
102. Finol EA, Keyhani K, Amon CH. The effect of asymmetry in abdominal aortic aneurysms under physiologically realistic pulsatile flow conditions. *J Biomech Eng.* 2003;125:207-17.
103. Finol EA, Amon CH. Flow dynamics in abdominal aortic aneurysms. *Acta Cient Venez.* 2003;54:43-9.

104. Peattie RA, Riehle TJ, Bluth EI. Pulsatile flow in fusiform models of abdominal aortic aneurysms: flow fields, velocity patterns and flow-induced wall stresses. *ASME J Biomech Eng.* 2004;126:438-46.
105. Yip TH, Yu SCM. Cyclic transition to turbulence in rigid abdominal aortic aneurysm models. *Fluid Dyn Res.* 2001;29:81-113.
106. Morris L, Delassus P, Walsh M, McGloughlin T. A mathematical model to predict the in vivo pulsatile drag forces acting on bifurcated stent grafts used in endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms (AAA). *J Biomech.* 2004;37:1087-95.
107. Salsac AV, Sparks SR, Chomaz JM, Lasheras JC. Evolution of the wall shear stresses during the progressive enlargement of symmetric abdominal aortic aneurysms. *J Fluid Mech.* 2006;560:19-51.
108. Salsac AV, Sparks SR, Lasheras JC. Changes in pressure and wall tension occurring during the enlargement of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 2004;18:14-21.
109. Salsac AV, Sparks SR, Chomaz JM, Lasheras JC. Evolution of the wall shear stresses during the progressive enlargement of symmetric abdominal aortic aneurysms. *J Fluid Mech.* 2006;560:19-51.
110. Wu CC, Su FC, Li YS, Wang Y, Chiu JJ, Usami S, et al. Role of directionality of shear stress in endothelial cell remodeling. *Biorheology.* 2008;45:95-6.
111. Chiu JJ, Usami S, Chien S. Vascular endothelial responses to altered shear stress: Pathologic implications for atherosclerosis. *Ann Med.* 2009;41:19-28.
112. Del Álamo JC, Norwich GN, Li YSJ, Lasheras JC, Chien S. Anisotropic rheology and directional mechanotransduction in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:15411-6.
113. Schrader T, Peattie RA, Bluth EI, Comstock CE. A qualitative investigation of turbulence in flow through a model abdominal aortic aneurysm. *Invest Radiol.* 1992;27:515-9.
114. Budwig R, Elger D, Hooper H, Slippy J. Steady flow in abdominal aortic aneurysm models. *J Biomech Eng.* 1993;11:418-23.
115. Peattie RA, Schrader T, Bluth EI, Comstock CE. Development of turbulence in steady flow through models of abdominal aortic aneurysms. *J Ultrasound Med.* 1994;13:467-72.
116. Asbury CL, Ruberti JW, Bluth EI, Peattie RA. Experimental investigation of steady flow in rigid models of abdominal aortic aneurysms. *J Ann Biomed Eng.* 1995;23:23-39.
117. Yu SCM, Zhao JB. A particle image velocimetry study on the pulsatile flow characteristics in straight tubes with an asymmetric bulge. *Proc Inst Mech Eng C.* 2000;214:655-71.
118. Zhao Y, Chen BP, Miao H, Yuan S, Li YS. Improved significance test for DNA microarray data: temporal effects of shear stress on endothelial genes. *Physiol Genomics.* 2002;12:1-11.
119. Yip TH, Yu SCM. Cyclic flow characteristics in an idealized asymmetric abdominal aortic aneurysm model. *Proc Inst Mech Eng H.* 2003;217:27-39.
120. Taylor Tw AYT. Three-dimensional simulation of blood flow in an abdominal aortic aneurysm —steady and unsteady flow cases. *J Biomech Eng.* 1994;116:89-97.
121. Taylor CA, Draney MT. Experimental and computational methods in cardiovascular fluid mechanics. *Annu Rev Fluid Mech.* 2004;36:197-231.
122. Finol EA, Amon CH. Flow dynamics in abdominal aortic aneurysms. *Acta Cient Venez.* 2003;54:43-9.
123. Raghavan ML, Vorp DA, Federle MP, Makaroun MS, Webster MW. Wall stress distribution on three-dimensionally reconstructed models of human abdominal aortic aneurysm. *J Vascular Surg.* 2000;31:760-9.
124. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg.* 2003;37:724-32.
125. Di Martino ES, Vorp DA. Effect of variation in intraluminal thrombus constitutive properties on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Ann Biomed Eng.* 2003;31:804-9.
126. Di Martino E, Mantero S, Inzoli F, Melissano G, Astore D, Chiesa R, et al. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm in the presence of endoluminal thrombus: experimental characterization and structure static computational analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15:290-9.
127. Di Martino ES, Guadagni G, Fumero A, Ballerini G, Spirito R, Biglioli P, et al. Fluidstructure interaction within realistic three-dimensional models of the aneurysmatic aorta as a guidance to assess the risk of rupture of the aneurysm. *Med EngPhys.* 2001;23:647-55.
128. Raghavan ML, Fillinger M, Marra SP, Naegelein BP, Kennedy FE. Automated methodology for determination of stress distribution in human abdominal aortic aneurysm. *ASME J Biomech Eng.* 2005;127:868-70.
129. Li Z, Kleinstreuer C. A new wall stress equation for aneurysm-rupture prediction. *Ann Biomed Eng.* 2005;33:209-13.
130. Cezbral JR, Castro MA, Burgess JE, Pergolizzi RS, Sheridan MJ, Putman CM. Characterization of cerebral aneurysms for assessing risk of rupture by using patient-specific computational hemodynamics models. *Am J Neuroradiol.* 2005;26:2550-9.
131. Sforza DM, Putman CM, Cezbral JR. Hemodynamics of cerebral aneurysms. *Annu Rev Fluid Mech.* 2009;41:91-107.
132. Defunciones según la causa de muerte. Instituto Nacional de Estadística; 2009. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t15/p417&file=inebase&L=0>
133. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics - 2008 update - A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008;117:E25-146.
134. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure — A scientific statement from the American Heart Association councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology, cardiovascular nursing, and high blood pressure research; Quality of care and outcomes research interdisciplinary working group; and functional genomics and translational biology interdisciplinary working group. *Circulation.* 2008;117:2544-65.
135. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am.* 2004;88:1145-72.
136. Barker WH, Mullooly JP, Getchell W. Changing incidence and survival for heart failure in a well-defined older population, 1970-1974 and 1990-1994. *Circulation.* 2006;113:799-805.
137. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am.* 2004;88:1135-43.
138. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10:933-89.
139. Anderson LJ, Miyazaki C, Sutherland GR, Oh JK. Patient selection and echocardiographic assessment of dyssynchrony in cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2008;117:2009-23.
140. Stanton T, Hawkins NM, Hogg KJ, Goodfield NER, Petrie MC, McMurray JJV. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? *Eur Heart J.* 2008;29:2458-72.
141. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, et al. Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation.* 2008;117:2608-16.

142. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II - Causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105:1503-8.
143. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-9.
144. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I - Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-48.
145. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*. 2007;116:2597-609.
146. Artis NJ, Oxenburgh DL, Williams G, Pepper CB, Tan LB. Two-dimensional strain imaging: A new echocardiographic advance with research and clinical applications. *Int J Cardiol*. 2008;123:240-8.
147. Axel L. Biomechanical dynamics of the heart with MRI. *Annu Rev Biomed Eng*. 2002;4:321-47.
148. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging - Clinical applications. *Int J Cardiol*. 2009;132:11-24.
149. Dokainish H. Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19:437-41.
150. McVeigh ER. MRI of myocardial function: Motion tracking techniques. *Magn Reson Imaging*. 1996;14:137-50.
151. Nikitin NP, Witte KKA. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*. 2004;101:170-84.
152. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography - From technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:234-43.
153. Thomas JD, Popovic ZB. Assessment of left ventricular function by cardiac ultrasound. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2012-25.
154. Kim WY, Walker PG, Pedersen EM, Poulsen JK, Oyre S, Houliand K, et al. Left ventricular blood flow patterns in normal subjects: a quantitative analysis by three-dimensional magnetic resonance velocity mapping. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:224-38.
155. Wigstrom L, Ebbers T, Fyrenius A, Karlsson M, Engvall J, Wranné B, et al. Particle trace visualization of intracardiac flow using time-resolved 3D phase contrast MRI. *Magn Reson Med*. 1999;41:793-9.
156. Kilner PJ, Yang GZ, Wilkes AJ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Yacoub MH. Asymmetric redirection of flow through the heart. *Nature*. 2000;404:759-61.
157. Bolger AF, Heiberg E, Karlsson M, Wigstrom L, Engvall J, Sigfridsson A, et al. Transit of blood flow through the human left ventricle mapped by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9:741-7.
158. Rodevand O, Bjornerheim R, Edvardsen T, Smiseth OA, Ihlen H. Diastolic flow pattern in the normal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr*. 1999;12:500-7.
159. Ishizu T, Seo Y, Ishimitsu T, Obara K, Moriyama N, Kawano S, et al. The wake of a large vortex is associated with intraventricular filling delay in impaired left ventricles with a pseudonormalized transmitral flow pattern. *Echocardiography*. 2006;23:369-75.
160. Hong GR, Pedrizzetti G, Tonti G, Li P, Wei Z, Kim JK, et al. Characterization and quantification of vortex flow in the human left ventricle by contrast echocardiography using particle image velocimetry. *J Am Coll Cardiol Img*. 2008;1:705-17.
161. García D, Del Álamo JC, Cortina C, Yotti R, Tanné D, Bertrand É, et al. Full intraventricular flow mapping by conventional color-doppler echocardiography. *J Biomech*. 2008;41:S151.
162. García D, Del Álamo JC, Tanné D, Yotti R, Cortina C, Bertrand É, et al. Two-dimensional intraventricular flow mapping by digital processing conventional color-Doppler echocardiography images. *Eur Heart J*. 2008;29:S1-901.
163. Del Álamo JC, García D, Tanné D, Cortina C, Yotti R, Fernández-Avilés F, et al. Two-dimensional intraventricular mapping of pressure and vorticity by digital processing conventional color-Doppler sequences. *J Am Coll Cardiol*. 2009;Suppl:A375.
164. Watanabe H, Sugiura S, Kafuku H, Hisada T. Multiphysics simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method. *Biophys J*. 2004;87:2074-85.
165. Cheng Y, Oertel H, Schenkel T. Fluid-structure coupled CFD simulation of the left ventricular flow during filling phase. *Ann Biomed Eng*. 2005;33:567-76.
166. Pedrizzetti G, Domenichini F. Nature optimizes the swirling flow in the human left ventricle. *Phys Rev Lett*. 2005;95:108-1.
167. Oertel H, Spiegel K, Donisi S. Modelling the human cardiac fluid mechanics. Karlsruhe: Universität Karlsruhe; 2006.
168. Cooke J, Hertzberg J, Boardman M, Shandas R. Characterizing vortex ring behavior during ventricular filling with Doppler echocardiography: an in vitro study. *Ann Biomed Eng*. 2004;32:245-56.
169. Pierrakos O, Vlachos PP. The effect of vortex formation on left ventricular filling and mitral valve efficiency. *J Biomech Eng*. 2006;128:527-39.
170. Domenichini F, Querzoli G, Cenedese A, Pedrizzetti G. Combined experimental and numerical analysis of the flow structure into the left ventricle. *J Biomech*. 2007;40:1988-94.
171. Kheradvar A, Milano M, Gharib M. Correlation between vortex ring formation and mitral annulus dynamics during ventricular rapid filling. *ASAIO J*. 2007;53:8-16.
172. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Womack MS, Glower DD. Diastolic right ventricular filling vortex in normal and volume overload states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284:H1064-72.
173. Pasipoularides A, Shu M, Shah A, Tuconci A, Glower DD. RV instantaneous intraventricular diastolic pressure and velocity distributions in normal and volume overload awake dog disease models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H1956-65.
174. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Desco MM, Cortina C, Rojo-Álvarez JL, et al. A noninvasive method for assessing impaired diastolic suction in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2005;112:2921-9.
175. Yotti R, Bermejo J, Desco MM, Antoranz JC, Rojo-Álvarez JL, Cortina C, et al. Doppler-derived ejection intraventricular pressure gradients provide a reliable assessment of left ventricular systolic chamber function. *Circulation*. 2005;112:1771-9.
176. Little WC. Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effects of ventricular dilatation. *Circulation*. 2005;112:2888-90.
177. Yang GZ, Merrifield R, Masood S, Kilner PJ. Flow and myocardial interaction: an imaging perspective. *Phil Trans R Soc B*. 2007;362:1329-41.
178. Van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Lakerveld LJM, Pijls NHJ. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2004;93:1500-3.
179. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure — Evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2002;106:2078-84.
180. Kedia N, Ng K, Apperson-Hansen C, Wang CH, Tchou P, Wilkoff BL, et al. Usefulness of atrioventricular delay optimization using Doppler assessment of mitral inflow in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. 2006;98:780-5.

181. Hardt SE, Yazdi SHF, Bauer A, Filusch A, Korosoglou G, Hansen A, et al. Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2007;115:318-25.
182. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, Jais P, Kobeissi A, Gaggini G, et al. Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: prospective haemodynamic study. *Heart.* 2002;87:529-34.
183. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation. *Heart.* 2003;89:1401-5.
184. Gorcsan J, Abraham T, Agler DA, Bax JJ, Derumeaux G, Grimm RA, et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: Recommendations for performance and reporting - A report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony writing group - Endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:191-213.
185. Flaker G, Weachter R. In cardiac resynchronization therapy: Should we opt for AV optimization? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:296-7.
186. Watanabe H, Sugiura S, Hisada T. The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H2191-6.
187. Yotti R, Bermejo J, Antoranz JC, Rojo-Álvarez JL, Allue C, Silva J, et al. Noninvasive assessment of ejection intraventricular pressure gradients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1654-62.
188. Elkins C, Alley M. Magnetic resonance velocimetry: applications of magnetic resonance imaging in the measurement of fluid motion. *Exp Fluids.* 2007;43:823-58.
189. Kilner PJ, Gatehouse PD, Firmin DN. Flow measurement by magnetic resonance: a unique asset worth optimising. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9:723-8.
190. Thornbury JR. Eugene W. Caldwell Lecture. Clinical efficacy of diagnostic imaging: love it or leave it. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;162:1-8.
191. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:954-70.
192. Ihlen H, Amlie JP, Dale J, Forfang K, Nitterhaug S, Otterstad JE, et al. Determination of cardiac-output by doppler echocardiography. *Br Heart J.* 1984;51:54-60.
193. Enriquezsarano M, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ, Krohn MJ, Mays JM. Quantitative doppler assessment of valvular regurgitation. *Circulation.* 1993;87:841-8.
194. Bermejo J, Antoranz JC, Yotti R, Moreno M, García-Fernández MA. Spatio-temporal mapping of intracardiac pressure gradients. A solution to Euler's equation from digital postprocessing of color Doppler M-mode echocardiograms. *Ultrasound Med Biol.* 2001;27:621-30.
195. Cortina C, Bermejo J, Yotti R, Desco MM, Rodríguez-Pérez D, Antoranz JC, et al. Noninvasive assessment of the right ventricular filling pressure gradient. *Circulation.* 2007;116:1015-23.
196. Dunmire B, Beach KW, Labs K, Plett M, Strandness DE. Cross-beam vector Doppler ultrasound for angle-independent velocity measurements. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26:1213-35.
197. Capineri L, Scabia M, Masotti L. A Doppler system for dynamic vector velocity maps. *Ultrasound Med Biol.* 2002;28:237-48.
198. Kripfgans OD, Rubin JM, Hall AL, Fowlkes JB. Vector Doppler imaging of a spinning disc ultrasound Doppler phantom. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32:1037-46.
199. Willert CE, Gharib M. Digital particle image velocimetry. *Exp Fluids.* 1991;10:181-93.
200. Bohs LN, Geiman BJ, Anderson ME, Gebhart SC, Trahey GE. Speckle tracking for multi-dimensional flow estimation. *Ultrasonics.* 2000;38:369-75.
201. Lin LC, Ho YL, Kao SL, Wu CC, Liao CS, Lee YT. Power Doppler-derived speckle tracking image of intraventricular flow in patients with anterior myocardial infarction: correlation with left ventricular thrombosis. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26:341-6.
202. Kim HB, Hertzberg JR, Shandas R. Echo PIV for flow field measurements in vivo. *Biomed Sci Instrum.* 2004;40:357-63.
203. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Jahangir A, Yoshifuku S, Milosevic I, et al. Left ventricular isovolumic flow sequence during sinus and paced rhythms. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:899-908.
204. Arigovindan M, Suhling M, Jansen C, Hunziker P, Unser M. Full motion and flow field recovery from echo Doppler data. *IEEE Trans Med Imaging.* 2007;26:31-45.
205. Jensen JA, Oddershede N. Estimation of velocity vectors in synthetic aperture ultrasound imaging. *IEEE Trans Med Imaging.* 2006;25:1637-44.
206. Jensen JA, Nikolov SI, Gammelmark KL, Pedersen MH. Synthetic aperture ultrasound imaging. *Ultrasonics.* 2006;44 Suppl 1:e5-15.
207. Udesen J, Nielsen MB, Nielsen KR, Jensen JA. Examples of in vivo blood vector velocity estimation. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33:541-8.
208. Vennemann P, Lindken R, Westerweel J. In vivo whole-field blood velocity measurement techniques. *Exp Fluids.* 2007;42:495-511.
209. Mouret F, Kadem L, Bertrand E, Dumesnil JG, Pibarot P, Rieu R. Mitral prosthesis opening and flow dynamics in a model of left ventricle: an in vitro study on a monoleaflet mechanical valve. *Cardiovasc Eng.* 2005;5:13-20.
210. Tanne D, Bertrand E, Kadem L, Pibarot P, Rieu R. Assessment of left heart and pulmonary circulation flow dynamics by a new pulsed mock circulatory system. *Exp Fluids.* 2009 [en prensa].
211. Thompson RB, McVeigh ER. Fast measurement of intracardiac pressure differences with 2D breath-hold phase-contrast MRI. *Magn Reson Med.* 2003;49:1056-66.
212. Tang R, Geindreau C, Lasheras JC. Effects of the transient blood flow-wall interaction on the wall stress distribution in abdominal aortic aneurysm (AAA). Proceedings of the 59 Meeting of the Fluid Dynamics Division of the American Physical Society. 2006:BB.00002.
213. Tang R, Geindreau C, Lasheras JC. Rupture risk prediction of abdominal aortic aneurysms (AAAs). Proceedings of the 60 Meeting of the Fluid Dynamics Division of the American Physical Society. 2007:KF.00007.
214. Tang R, Bar-Yoseph PZ, Lasheras J. Fluid characteristics in abdominal aortic aneurysms (AAAs) and its correlation to thrombus formation. Proceedings of the 61 Meeting of the Fluid Dynamics Division of the American Physical Society. 2008:HL.00002.