



Análisis de las propiedades hemodinámicas e índices de hemólisis en bombas de sangre mediante CFD

A. Gutiérrez García¹, A. López García¹

¹ Mechanical Engineering, Industrial Organization and Design Department, University of Deusto, alessia.gutierrez@opendeusto.es, alejandro.lopez@deusto.es

Las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte a nivel mundial y, por esta razón, muchos pacientes requieren cirugías que salvan vidas, las cuales generalmente implican el uso de bombas de sangre para sustituir la función del corazón, ya sea de forma temporal o permanente. Sin embargo, cuando la sangre es bombeada a través del dispositivo, las altas velocidades y las geometrías complejas suelen provocar daños en la sangre. Dado que los glóbulos rojos son las células más comunes en la sangre, estos suelen ser los más afectados. Este artículo revisa el desarrollo de los modelos de hemólisis y daño a los glóbulos rojos, así como los desafíos actuales para representar con precisión dicho daño. La hemólisis es la destrucción de los glóbulos rojos y representa una preocupación importante para los ingenieros al diseñar y evaluar bombas de sangre, como las utilizadas en la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o en los dispositivos de asistencia ventricular (VAD). Para ello, se han creado múltiples modelos que intentan evaluar esta patología; sin embargo, han surgido numerosos problemas y limitaciones durante su desarrollo, lo que ha llevado a que muchos de estos modelos no representen con precisión el daño a los glóbulos rojos. Además, el software de dinámica de fluidos computacional (CFD) tiene sus propias limitaciones, por lo que los modelos de daño a los glóbulos rojos deben simplificarse para que la simulación sea computacionalmente viable. Estas simplificaciones, en ocasiones, pueden hacer que la simulación represente el daño de forma inexacta, ya sea sobreestimándolo o sin considerar aspectos vitales como la turbulencia.

1. Introducción

Las enfermedades cardíacas siguen siendo la principal causa de muerte en todo el mundo [1], por lo que los trasplantes de corazón son una herramienta crucial para reducir la mortalidad. Sin embargo, la demanda es muy alta, y por ello, la lista de espera para recibir un corazón donado es considerablemente larga. Para todas las personas que se someten a cirugía cardíaca, así como para aquellas que están en listas de espera o que no pueden recibir un trasplante, las bombas de sangre representan una ayuda esencial, funcionando como un corazón temporal o permanente.

Actualmente existen dos formas principales de uso de las bombas de sangre: la primera se denomina oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés), en la cual una bomba de sangre y un oxigenador asumen la función del corazón y los pulmones, ya sea como puente hacia una cirugía o como puente hacia la recuperación. ECMO está compuesta por tres componentes principales: una bomba, un oxigenador y un intercambiador de calor (que normalmente se incluye como parte del oxigenador) [2].

El proceso de ECMO comienza extrayendo sangre de las venas, la cual es luego bombeada a través del componente térmico, pasa por el oxigenador y se devuelve al paciente ya sea por la arteria (ECMO venoarterial | vaECMO) en casos de shock cardiogénico severo, o por la vena (ECMO venovenosa | vvECMO) en casos de fallos respiratorios [2], [3], [4]. En ECMO, las bombas utilizadas suelen ser bombas de rodillo o bombas centrífugas, siendo estas últimas las más empleadas [2].

El segundo tipo de uso de bombas es a través de los dispositivos de asistencia ventricular (VAD, por sus siglas en inglés), los cuales se utilizan en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). Estos dispositivos tienen tres aplicaciones principales: como puente hacia el trasplante, puente hacia la recuperación y terapia de destino. Sin embargo, las dos primeras no son tan comunes como la última, ya que esta tiene mucho más potencial para los pacientes que no pueden recibir un trasplante [6].

Los VAD consisten en una bomba conectada directamente al corazón, alimentada por una batería externa y un controlador [6]. Las bombas más comunes utilizadas en los VAD son las bombas axiales y las centrífugas [7]. Los VAD pueden utilizarse para asistir al ventrículo izquierdo (LVAD) o al ventrículo derecho (RVAD), y también pueden funcionar en pares (BiVAD) para personas que sufren insuficiencia cardíaca biventricular [8]. Estos dispositivos han mejorado considerablemente con los años y complicaciones iniciales como la trombosis de la bomba, el accidente cerebrovascular, el sangrado gastrointestinal y las arritmias se han reducido significativamente [9].

Sin embargo, tanto ECMO como VAD presentan geometrías complejas y un flujo sanguíneo a altas velocidades, lo que provoca que el fluido experimente tensiones de corte no fisiológicas (NPSS), fricción y calor. Estos efectos suelen causar distintos tipos de daño a las partículas suspendidas en la sangre [11]. Por ello, este artículo presenta una revisión del estado del arte en la simulación de bombas de sangre mediante dinámica de fluidos computacional (CFD), con el fin de evaluar el daño que sufre la sangre dentro de estos dispositivos.

2. Composición de la sangre y sus propiedades

La sangre es un fluido multifásico (o multicomponente) [12]; esto significa que está compuesta por una sustancia similar al agua llamada plasma, en la cual se encuentran múltiples células en suspensión. Estas células se clasifican en tres tipos: glóbulos rojos (RBC, por sus siglas en inglés), también conocidos como eritrocitos; glóbulos blancos (WBC), o leucocitos; y plaquetas, o trombocitos [7], [13].

Fatahian et al., en su revisión sobre la reología de las propiedades no newtonianas de la sangre, explican que “la sangre es un fluido complejo con características no newtonianas, presenta un comportamiento de adelgazamiento por cizalladura y frecuentemente muestra esfuerzo de cedencia (viscoplasticidad) con posibles efectos de historia (tixotropía)” [13].

Su comportamiento de adelgazamiento por cizalladura ha permitido a los investigadores proponer una suposición newtoniana a altas tasas de cizalladura, como es el caso en las bombas de sangre [14], [15]. Sin embargo, esta suposición es una simplificación y por ello algunos investigadores han argumentado que las simulaciones con suposición newtoniana tienen menor precisión. Tal es el caso del estudio de la boquilla de la FDA realizado por Trias et al., donde observaron diferencias en los resultados de velocidad, presión y campos de esfuerzo de hasta un 10% [16].

Esta suposición se plantea porque para representar con precisión el flujo sanguíneo se necesitan simulaciones con resolución de partículas, las cuales pueden ser viables para simulaciones pequeñas, pero en simulaciones más grandes como las de bombas de sangre resultan demasiado complejas y con un costo computacional prohibitivamente alto [17].

2.1. Glóbulos rojos

Los glóbulos rojos son las células más comunes en la sangre, representando alrededor del 45% del fluido; además, tienen una vida útil relativamente larga, con un promedio de 110 días [18]. Estas células están llenas de un producto llamado hemoglobina (Hb), una metaloproteína que cumple dos funciones principales: la primera es transportar oxígeno (O_2) desde los pulmones hacia los tejidos, uniéndose a la Hb en una reacción reversible que produce oxihemoglobina [19].

La segunda función es eliminar el dióxido de carbono (CO_2) generado metabólicamente mediante una reacción química que lo une al eritrocito, ya sea uniéndose directamente a la Hb para formar carbaminohemoglobina o a través de una reacción de hidratación que produce iones bicarbonato [18], [19].

3. Daño a los glóbulos rojos

3.1. Hemolysis

La hemólisis es un fenómeno que ocurre cuando los glóbulos rojos se rompen, provocando así la liberación de hemoglobina. Este tipo de daño en la sangre puede ser causado por factores mecánicos, térmicos, químicos o biológicos [14], [20].

Este campo de estudio es especialmente importante para dispositivos médicos como las bombas de sangre, ya que los patrones de flujo son no fisiológicos. Cuando se insertan en uno de estos dispositivos, los hematocritos están sometidos a una combinación de esfuerzos durante un período de tiempo. En el caso de los glóbulos rojos, estos esfuerzos pueden provocar su ruptura, perdiendo así la hemoglobina almacenada en su membrana.

Una de las áreas más estudiadas es la hemólisis inducida por cizalladura, donde se analizan el esfuerzo cortante y el tiempo de exposición de las células sanguíneas. “Durante duraciones menores a 1 μ s, los glóbulos rojos pueden soportar esfuerzos de cizalladura de alrededor de 105 dyne/cm². Cuando el tiempo de exposición es de aproximadamente 1 segundo, el umbral en flujo laminar se ha reportado en 20,000 dyne/cm². Para tiempos de exposición del orden de minutos (≥ 100 s), el umbral en flujo laminar se ha sugerido como 1,500 dyne/cm²” [20].

Los investigadores han intentado predecir las áreas de daño a los glóbulos rojos. En los sistemas de soporte circulatorio, el flujo irregular alrededor de geometrías complejas y las condiciones anormales en la circulación natural pueden crear altos esfuerzos durante largos periodos, así como chorros regurgitantes, flujos rápidamente convergentes y flujos turbulentos y vorticiales [20].

Es importante mencionar que la hemólisis ha sido un tema de discusión durante muchos años y actualmente representa un problema mucho menor. Sin embargo, la hemólisis subclínica todavía está presente en los dispositivos contemporáneos y pueden surgir complicaciones si ocurre trombosis dentro del dispositivo [8].

3.2. Daño subletal

Además de la destrucción de los glóbulos rojos, las células pueden experimentar daño subletal que no causa lisis inmediata pero sí afecta sus funciones. Este tipo de daño también se conoce como daño subhemolítico, ya que el estrés continuo durante largos periodos puede alterar los glóbulos rojos incluso sin superar el umbral de hemólisis [21].

Los glóbulos rojos tienen una forma bicóncava y son elásticos [20], ambas propiedades son mantenidas por las proteínas que componen la estructura del citoesqueleto del eritrocito, principalmente la red de espectrina [22]. Alterar las interacciones de dicha red puede afectar la forma de los glóbulos rojos: las interrupciones en las interacciones horizontales conducen a eliptocitos (RBC en forma de elipse), mientras que las interrupciones en las interacciones verticales que vinculan la membrana al citoesqueleto resultan en esferocitos (RBC en forma de esfera) [22].

También se han registrado otros tipos de deformaciones de los RBC, como ovalocitos, estomatocitos y equinocitos, causadas por cambios en la hidratación de los eritrocitos [22]. Estas deformidades pueden formar poros temporales que permiten la secreción de la hemoglobina contenida en la célula; sin embargo, estos poros deben ser mayores a 5 nm para que la hemoglobina pueda salir [20], [21], [23].

No obstante, es importante comprender que los RBC en el cuerpo están sometidos a esfuerzos y, por lo tanto, poseen mecanismos para compensarlos. Por ello, el daño subletal es mucho más complicado de modelar que simplemente reducir el umbral de esfuerzo que puede soportar un eritrocito.

Una de las formas en que los RBC reaccionan al estrés es mediante el movimiento. En un estudio sobre las respuestas mecánicas de las células al entrar en una constricción, Zeng y Ristenpart [24] identificaron cinco tipos de comportamiento: estiramiento, volteo, torsión, rodamiento y complejo (una combinación de los anteriores).

En el estudio, el movimiento predominante de los RBC fue la torsión; alrededor de un tercio de las células examinadas presentó este comportamiento. Este movimiento permite que la célula minimice la tensión de cizalladura a la que está sometida al realinearse con el flujo [24]. Por lo tanto, los RBC no sufren completamente los efectos del estrés en la sangre porque se mueven para minimizar dicho efecto.

A pesar de que el daño subletal no causa lisis en los RBC, se han identificado complicaciones a largo plazo. McNamee y Simmonds [25] señalan que existen múltiples complicaciones que pueden surgir con cizalladura supranormal, por lo que al evaluar la hemocompatibilidad en bombas, estos factores deben ser considerados.

3.3. Liberación de hemoglobina

Tanto la hemólisis como el daño subhemolítico pueden provocar la liberación de Hb en el plasma, afectando potencialmente las funciones de la sangre. Por ello, la sangre posee mecanismos específicos para eliminar la Hb. Rother et al.[26] explicaron cómo reacciona el cuerpo humano ante la hemoglobina en el plasma y qué efectos puede tener un exceso de esta sustancia.

En este estudio, explican que cuando las moléculas de hemoglobina son liberadas, estas se agrupan en dímeros que luego se unen a una proteína sérica llamada haptoglobina, formando un complejo que expone un neoepítipo [26]. Un epítipo se define como “una parte de una molécula que un anticuerpo reconocerá y se unirá a ella” [27].

Este neoepítipo es reconocido por el receptor CD163, que se encuentra en células inmunes como monocitos y macrófagos [26]. Rother et al. explican que el CD163 se une al complejo y las células inmunes fagocitan la haptoglobina-hemoglobina.

Este proceso se llama endocitosis y es seguido por la degradación. Sin embargo, la haptoglobina no se recicla en este proceso. En caso de que se libere una gran cantidad de hemoglobina, la haptoglobina puede agotarse rápidamente [26].

Otro mecanismo que utiliza el cuerpo para eliminar componentes de la hemoglobina es a través de la hemopexina [26]. La hemoglobina posee un componente que une oxígeno llamado hemo ferroso (FeII), que puede oxidarse a hemo férrico (FeIII); este componente, cuando se libera, se une a la glicoproteína plasmática hemopexina y es transportado al hígado para su degradación [26]. No obstante, si ambos mecanismos se agotan y hay presencia de hemoglobina libre en el plasma, pueden aparecer ciertas patologías en el cuerpo humano.

En el caso de la hemoglobina, esta reacciona con el óxido nítrico (NO) en una reacción extremadamente rápida e irreversible que produce nitrato (NO_3) y metahemoglobina [26]. El óxido nítrico es una molécula importante que ayuda a relajar y dilatar los vasos sanguíneos para mantener un flujo sanguíneo adecuado. El consumo rápido de esta molécula en el espacio intersticial entre el endotelio y el músculo liso en las paredes de los vasos sanguíneos puede interrumpir las propiedades vasodilatadoras del NO, generando una disfunción endotelial [28].

Además, la ruptura de los RBC durante la hemólisis libera arginasa eritrocitaria, una enzima responsable de convertir la L-arginina [26]. Este es el aminoácido que se convierte en NO mediante la óxido nítrico sintasa (NOS) en las células endoteliales, por lo que su consumo reduce la cantidad de L-arginina disponible para la síntesis de NO, disminuyendo aún más el NO en la sangre [26], [29].

La reducción del NO causa contracción del músculo liso, vasoconstricción y activación/aglomeración plaquetaria [26]. En casos graves, la hemólisis puede provocar insuficiencia renal, anemia, arritmias y muerte. Además, la depleción de óxido nítrico debido al daño puede llevar a hipertensión pulmonar, dolor abdominal y otras disfunciones fisiológicas [14], [26].

4. Modelos de daño de glóbulos rojos

4.1. Hemolysis

A lo largo de los años, ha habido un desarrollo considerable de modelos de predicción de hemólisis para evaluar cómo se presenta este fenómeno en dispositivos médicos. La mayoría de los modelos de predicción de hemólisis son típicamente basados en esfuerzo (stress-based) o en deformación (strain-based).

Los modelos basados en esfuerzo teorizan que la hemólisis es una función directa del esfuerzo cortante instantáneo, por lo que se basan en relaciones empíricas; los modelos basados en deformación se fundamentan en la suposición de que la hemólisis es consecuencia de la deformación de los glóbulos rojos debida al esfuerzo cortante [14], [30].

No obstante, la mayoría de los autores utiliza un modelo basado en esfuerzo, ya que pocos han logrado simular un modelo basado en deformación verdaderamente físico [14].

Existe además una división adicional en cuanto a la forma de simular los modelos de hemólisis, entre el enfoque Euleriano y el enfoque Lagrangiano. Los modelos Eulerianos calculan la ecuación en función de volúmenes de control, mientras que los modelos Lagrangianos rastrean partículas a lo largo de las líneas de corriente (pathlines) [14].

El modelo de predicción de hemólisis más común es el propuesto por Giersiepen et al. [31], un modelo basado en esfuerzo, cuya ecuación puede verse a continuación:

$$\frac{\Delta Hb}{Hb} (\%) = C \cdot 10^{-5} t_{exp}^a \tau^b \quad (1)$$

Donde $\frac{\Delta Hb}{Hb}$ es el porcentaje de liberación de hemoglobina t_{exp} es el tiempo de exposición τ es el esfuerzo cortante, and a, b and c son valores empíricos obtenidos experimentalmente.

Sin embargo, a pesar de su popularidad, este modelo fue creado para experimentos de cizalladura simple y a menudo sobreestima la hemólisis en bombas de sangre [32]. Esta sobreestimación es común en muchos intentos diferentes de modelar la hemólisis y una de las razones es que es difícil definir el esfuerzo cortante como un solo parámetro que represente adecuadamente las condiciones multidimensionales de cizalladura [30].

Para intentar encontrar una predicción precisa de la hemólisis inducida por el flujo, Yu et al. [30] estudiaron y evaluaron varios modelos utilizando el mismo diseño de bomba y lo compararon con resultados in vitro. En su trabajo, clasifican los modelos propuestos por varios autores de dos maneras diferentes: primero separando modelos basados en esfuerzo y en deformación, y segundo separando los métodos de seguimiento de partículas lagrangianas de las ecuaciones de transporte eulerianas [30].

Luego crearon combinaciones de modelos variando los conjuntos de parámetros y la representación del escalar de cizalladura; con esto, identificaron un subconjunto de modelos que se alineaban con los datos experimentales [30]. En su trabajo encontraron que los modelos basados en deformación tenían resultados marginalmente mejores que los basados en esfuerzo, aunque computacionalmente eran mucho más costosos.

Un factor importante a tener en cuenta es que el trabajo de Yu et al. [30] no considera la turbulencia, ya que indican que no existe consenso sobre modelos de hemólisis que la incluyan. Este mismo sentimiento es compartido por otros autores [14], [33].

Sin embargo, algunos autores han intentado modelar la hemólisis en turbulencia. Swast et al. [34] intentaron calcular la hemólisis en sangre usando LES y concluyeron que, dado que las áreas de mayor disipación de energía presentan mayor hemólisis, LES pudo predecir la hemólisis con precisión. Wu et al. [35] propusieron un modelo que modelaba el esfuerzo con un modelo de ley de potencia usando la disipación de energía.

Un problema clave con los modelos de hemólisis es que la mayoría usa parámetros empíricos que no consideran los fenómenos físicos reales de la hemólisis y a menudo conducen a errores porque no predicen los complejos esfuerzos reales a los que se somete la sangre [36]. Nikfar et al [14] propusieron un método basado en deformación sin parámetros empíricos para que pudiera ser utilizado con diferentes dispositivos, obteniendo resultados favorables. Sin embargo, los costos computacionales fueron relativamente altos y no se consideró la turbulencia [14]. Pookhalil et al [36] propusieron un modelo semiempírico que tuvo resultados similares a las pruebas in vitro.

Sin embargo, el mayor problema con los modelos de hemólisis es la falta de datos experimentales, lo que genera incertidumbre sobre la validez de algunos modelos. Además, las evaluaciones in vitro carecen de uniformidad; esto se observa en el Índice de Hemólisis (IH) utilizado para medir la hemólisis, un factor que no está estandarizado y, por tanto, existen tres tipos de IH: el IH tradicional, el IH normalizado y el IH modificado [37].

Aunque es común usar el IH tradicional en estudios experimentales, que mide la cantidad de hemoglobina libre en plasma por cada 100L de sangre, se usan otros IH que pueden generar confusión [14]. Naito et al. [37] discuten las diferentes formas de medir la hemólisis y proponen un IH normalizado que se expresa en “miligramos de hemoglobina libre en plasma por cada 100L de sangre bombeada” [37].

4.2. Daño subletal

En la literatura, existe una amplia gama de modelos de hemólisis, pero pocos consideran el daño subletal. Algunos autores, como Pookhalil et al. [36] han tenido en cuenta tanto la hemólisis como el daño subletal, representando así con mayor precisión la liberación de hemoglobina en plasma, y aunque existen otros modelos propuestos [38], [39], la falta de pruebas experimentales genera dudas sobre ellos.

Esta ausencia de modelos también se debe a la forma en que se realizan las pruebas in vitro. “Medir la cantidad de hemoglobina libre en una unidad de glóbulos rojos estima la cantidad de hemólisis que ya ha ocurrido, pero no proporciona una medida de cómo los glóbulos rojos con daño subletal en la membrana resistirán el esfuerzo cortante” [40]. Por ello, Raval et al. [40] propusieron que se utilice otro método llamado índice de fragilidad mecánica (MFI), que mide el daño subletal in vitro.

5. Turbulencia

Los flujos turbulentos pueden presentarse ocasionalmente en dispositivos de asistencia mecánica circulatoria (MAC, por sus siglas en inglés) y causar problemas hemodinámicos. Sin embargo, calcular y simular este tipo de flujo representa un desafío, ya que la simulación numérica directa (DNS), que es el método más preciso para predecir la turbulencia, requiere un alto costo computacional [33], [41].

Los modelos de turbulencia utilizados en bombas industriales no son viables para las bombas de sangre, ya que dichos modelos están diseñados para números de Reynolds altos, mientras que las bombas de sangre suelen operar con números de Reynolds bajos [42]. Por esta razón, actualmente existen dos enfoques principales para modelar la turbulencia en bombas de sangre: las ecuaciones de Navier-Stokes promediadas por Reynolds (RANS) y la simulación de grandes remolinos (LES, por sus siglas en inglés).

5.1. Ecuaciones Reynolds averaged Navier-Stokes

Las ecuaciones de Navier-Stokes promediadas por Reynolds (RANS, por sus siglas en inglés) son una aproximación de las ecuaciones de Navier-Stokes para modelar la turbulencia [43]. Utilizan la descomposición de Reynolds para separar las variables en una parte media y una parte fluctuante [43]. A través de esta descomposición, se introduce un término conocido como esfuerzo de Reynolds.

RANS ha sido utilizado por algunos autores para modelar la turbulencia; sin embargo, se sabe que RANS es incapaz de predecir flujos secundarios y la separación del flujo [33]. Esto representa un problema grave al simular bombas de sangre, ya que estas presentan flujos secundarios que, en algunos casos, contienen vórtices de Taylor que deben ser estudiados [33].

En su estudio, Fraser et al. [42] analizaron los dos modelos de turbulencia RANS más comúnmente utilizados. El primer modelo que estudiaron fue el modelo estándar $k-\epsilon$, que consiste en dos ecuaciones RANS: una para la energía cinética turbulenta k y otra para la tasa de disipación ϵ .

Fraser et al. [42] señalan que este modelo asume que el flujo es completamente turbulento y no analiza las interacciones moleculares, por lo tanto, el modelo solo sería válido para números de Reynolds altos. Además, el modelo tiende a sobreestimar la energía cinética turbulenta y predice un perfil de velocidad media simétrico en flujos de canales rotatorios (cuando, debido al efecto de la rotación, el perfil debería ser asimétrico) [42].

El segundo modelo que estudiaron fue el modelo $k-\omega$ de Wilcox, que también cuenta con dos ecuaciones RANS utilizando la tasa de disipación específica ω . Fraser et al. afirman que este modelo funciona mejor que el modelo $k-\epsilon$ para números de Reynolds bajos, capas límite y separación del flujo [42]. También mencionan la existencia de un tercer modelo llamado $k-\omega$ SST (Shear Stress Transport) de Menter, el cual utiliza el modelo $k-\epsilon$ en regiones completamente turbulentas y cambia al modelo $k-\omega$ en la región cercana a la pared [42].

Otro método para simular el flujo sanguíneo es a través de URANS (RANS no estacionario o inestable). Este método surgió cuando los investigadores encontraron inestabilidades espontáneas en RANS y comenzaron a utilizarlas deliberadamente como método [44]. Este enfoque usa las ecuaciones RANS incluyendo todos los términos no estacionarios y variables localmente [44]. Sin embargo, Israel [44] añadió matices a la discusión al afirmar que los autores que proponen URANS como un método para calcular la turbulencia carecen de una justificación teórica sólida, ya que URANS puede producir soluciones no estacionarias simplemente por permitir que las ecuaciones evolucionen en el tiempo.

5.2. Large Eddy Simulations

Tradicionalmente, durante la turbulencia, la energía se transfiere hacia remolinos progresivamente más pequeños [20], [45]. Sin embargo, en el caso de la sangre, los glóbulos rojos (RBC) también son capaces de absorber energía, por lo que la creación de remolinos más pequeños es un tema de debate. Algunos autores, como Antiga y Steinman [45], plantearon que en la sangre podrían no generarse remolinos más pequeños que el diámetro de un glóbulo rojo, debido a la alta concentración de células.

Por lo tanto, la simulación de grandes remolinos (LES, por sus siglas en inglés) es una excelente alternativa para resolver la turbulencia en la sangre. Este método se centra en modelar con precisión las estructuras del flujo que contienen energía, en lugar de resolver todas las escalas de movimiento con igual precisión [17]. Esto se logra mediante un promedio espacial, donde las ecuaciones LES “filtran” las ecuaciones de Navier-Stokes[34].

Se ha demostrado que LES es más eficiente para predecir la turbulencia que RANS; sin embargo, también es mucho más costoso desde el punto de vista computacional, lo que dificulta su uso en simulaciones de bombas de sangre de gran tamaño [46]. Para resolver esto, Huo et al. [46] propusieron un nuevo método llamado “Light LES”, un modelo que reduce los costos computacionales al relajar los requisitos espaciales y temporales del LES. Hu et al. simularon el modelo en dos bombas de sangre rotativas y encontraron que, aunque no era tan preciso como LES, demostró ser mejor para predecir el daño que URANS, que es el método más comúnmente utilizado actualmente.

Un factor importante a tener en cuenta es que no considerar los remolinos más pequeños puede afectar el estudio de propiedades como la hemólisis. Algunos autores asumen que los glóbulos rojos sufren daño cuando el diámetro de los remolinos es mayor que su propio tamaño [73], [74], sin embargo, Ozturk et al. [80] encontraron que los remolinos más pequeños (hasta 10 μm) tienen un impacto más significativo en la hemólisis que los remolinos grandes. Es importante señalar que este tema requiere mayor investigación, ya que el estudio presenta limitaciones, como no considerar el tiempo de exposición y las incertidumbres en el tamaño de los remolinos.

6. Conclusión

A pesar de los numerosos modelos de hemólisis que se han desarrollado, la mayoría son limitados en su alcance y muchos no consideran factores cruciales como la turbulencia y el daño subletal, los cuales desempeñan un papel significativo en los posibles efectos negativos sobre los glóbulos rojos (RBC, por sus siglas en inglés) y las complicaciones a largo plazo para los pacientes.

Además, los métodos tradicionales de prueba de hemólisis suelen carecer de matices al representar el flujo complejo en bombas de sangre y, como resultado, muchos índices de hemólisis utilizan valores empíricos basados en pruebas in vitro para cada geometría [36]. Por lo tanto, aún existe la necesidad de un modelo de daño a los glóbulos rojos que sea preciso y universal, especialmente para dispositivos que entran en contacto con la sangre como ECMO y VAD.

Adicionalmente, la mayoría de estos modelos carecen de validación mediante pruebas in vitro, principalmente debido a la complejidad de trabajar con sangre, ya que la reproducción experimental precisa es extremadamente difícil. Los desafíos asociados con la medición precisa de la hemólisis, y especialmente con el análisis del daño subletal a los glóbulos rojos in vitro, también han dificultado la comparación con análisis CFD. Por lo tanto, aún existe una brecha significativa en el desarrollo de una herramienta de predicción de daño a los RBC más completa y confiable.

Sin embargo, es importante señalar que la dinámica de fluidos computacional (CFD, por sus siglas en inglés) también tiene limitaciones computacionales. Esto significa que, a pesar de que existe la opción de simulaciones numéricas directas (DNS), en el caso de las bombas de sangre estas simulaciones suelen ser inaccesibles por su alto costo, lo que obliga a utilizar otras alternativas que no representan con tanta precisión el daño a la sangre. Esto es especialmente cierto cuando se toma en cuenta la turbulencia.

Muchos autores han estudiado la modelación de la turbulencia en CFD, sin embargo, aún hay mucho debate sobre el tema, especialmente porque se han asumido ciertas hipótesis, como la de Antiga y Steinman[45], quienes cuestionaron la existencia de remolinos más pequeños que el diámetro de un glóbulo rojo en la sangre. La mayoría de los modelos de turbulencia no pueden representar características importantes de las bombas de sangre, como la separación del flujo, y muchos de los que sí pueden, como los modelos LES, tienen costos computacionales elevados que en ocasiones los hacen inviables para simular bombas de sangre.

No obstante, la investigación continua en la modelación de sangre ha permitido que las bombas de sangre avancen significativamente y reduzcan patologías como la hemólisis. Muchas de estas bombas han sido diseñadas mediante prueba y error, por lo que la simulación CFD ha reducido considerablemente los costos. Sin embargo, el propósito de esta revisión es estudiar los esfuerzos actuales que se han realizado y también arrojar luz sobre algunos de los desafíos importantes. Para avanzar en el campo, es necesario seguir investigando para desarrollar un modelo universal de daño a los glóbulos rojos que pueda ser verificado tanto por CFD como mediante pruebas in vitro.

7. Referencias

- [1] M. Di Cesare et al., “The Heart of the World,” *Glob. Heart*, vol. 19, no. 1, p. 11, doi: 10.5334/gh.1288.
- [2] E. F. Gajkowski, G. Herrera, L. Hatton, M. Velia Antonini, L. Vercaemst, and E. Cooley, “ELSO Guidelines for Adult and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits,” *ASAIO J.*, vol. 68, no. 2, p. 133, Feb. 2022, doi: 10.1097/MAT.0000000000001630.
- [3] B. Trembl, R. Breitkopf, Z. Bukumirić, M. Bachler, J. Boesch, and S. Rajsic, “ECMO Predictors of Mortality: A 10-Year Referral Centre Experience,” *J. Clin. Med.*, vol. 11, no. 5, Art. no. 5, Jan. 2022, doi: 10.3390/jcm11051224.
- [4] S. Zeibi Shirejini, J. Carberry, Z. K. McQuilten, A. J. C. Burrell, S. D. Gregory, and C. E. Hagemeyer, “Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients,” *Thromb. J.*, vol. 21, no. 1, p. 11, Jan. 2023, doi: 10.1186/s12959-023-00452-z.
- [5] “Successful cardiac resuscitation with extracorporeal membrane oxygenation in the setting of persistent ventricular fibrillation: A case report,” *ResearchGate*, Oct. 2024, doi: 10.1186/1756-0500-7-782.
- [6] C. A. Thunberg, B. D. Gaitan, F. A. Arabia, D. J. Cole, and A. M. Grigore, “Ventricular Assist Devices Today and Tomorrow,” *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 24, no. 4, pp. 656–680, Aug. 2010, doi: 10.1053/j.jvca.2009.11.011.
- [7] M. Behbahani et al., “A review of computational fluid dynamics analysis of blood pumps,” *Eur. J. Appl. Math.*, vol. 20, no. 4, pp. 363–397, Aug. 2009, doi: 10.1017/S0956792509007839.
- [8] S. Wang, B. P. Griffith, and Z. J. Wu, “Device-Induced Hemostatic Disorders in Mechanically Assisted Circulation,” *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 27, p. 1076029620982374, Jan. 2021, doi: 10.1177/1076029620982374.
- [9] H. J. Eisen, “Left Ventricular Assist Devices (LVADS): History, Clinical Application and Complications,” *Korean Circ. J.*, vol. 49, no. 7, pp. 568–585, Jun. 2019, doi: 10.4070/kcj.2019.0161.
- [10] “Ventricular Assist Device | Baylor Medicine.” Accessed: Feb. 07, 2025. [Online]. Available: <https://www.bcm.edu/healthcare/specialties/transplant/heart-transplant/ventricular-assist-device>
- [11] K. H. Fraser, T. Zhang, M. E. Taskin, B. P. Griffith, and Z. J. Wu, “A Quantitative Comparison of Mechanical Blood Damage Parameters in Rotary Ventricular Assist Devices: Shear Stress, Exposure Time and Hemolysis Index,” *J. Biomech. Eng.*, vol. 134, no. 081002, Aug. 2012, doi: 10.1115/1.4007092.
- [12] M. Massoudi and J. F. Antaki, “An Anisotropic Constitutive Equation for the Stress Tensor of Blood Based on Mixture Theory,” *Math. Probl. Eng.*, vol. 2008, no. 1, p. 579172, 2008, doi: 10.1155/2008/579172.
- [13] E. Fatahian, N. Kordani, and H. Fatahian, “A Review on Rheology of Non-Newtonian Properties of Blood,” *IIUM Eng. J.*, vol. 19, no. 1, pp. 237–250, Mar. 2018, doi: 10.31436/iiumej.v19i1.826.
- [14] M. Nikfar, M. Razizadeh, J. Zhang, R. Paul, Z. J. Wu, and Y. Liu, “Prediction of mechanical hemolysis in medical devices via a Lagrangian strain-based multiscale model,” *Artif. Organs*, vol. 44, no. 8, pp. E348–E368, 2020, doi: 10.1111/aor.13663.
- [15] M. E. Taskin, K. H. Fraser, T. Zhang, C. Wu, B. P. Griffith, and Z. J. Wu, “Evaluation of Eulerian and Lagrangian Models for Hemolysis Estimation,” *ASAIO J.*, vol. 58, no. 4, p. 363, Aug. 2012, doi: 10.1097/MAT.0b013e318254833b.
- [16] M. Trias, A. Arbona, J. Massó, B. Miñano, and C. Bona, “FDA’s Nozzle Numerical Simulation Challenge: Non-Newtonian Fluid Effects and Blood Damage,” *PLOS ONE*, vol. 9, no. 3, p. e92638, Mar. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0092638.
- [17] F. Fiusco, “Computational modelling of blood flow in medical assist devices,” 2023, Accessed: Jan. 13, 2025. [Online]. Available: <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:kth:diva-326501>
- [18] S. Peter Klinken, “Red blood cells,” *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 34, no. 12, pp. 1513–1518, Dec. 2002, doi: 10.1016/S1357-2725(02)00087-0.
- [19] A. Glenn and C. E. Armstrong, “Physiology of red and white blood cells,” *Anaesth. Intensive Care Med.*, vol. 20, no. 3, pp. 170–174, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.mpaic.2019.01.001.
- [20] M. M. Faghhi and M. K. Sharp, “Modeling and prediction of flow-induced hemolysis: a review,” *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 18, no. 4, pp. 845–881, Aug. 2019, doi: 10.1007/s10237-019-01137-1.

- [21] S. P. Suter, "Flow-induced trauma to blood cells," *Circ. Res.*, vol. 41, no. 1, pp. 2–8, Jul. 1977, doi: 10.1161/01.RES.41.1.2.
- [22] N. M. Burton and L. J. Bruce, "Modelling the structure of the red cell membrane," *Biochem. Cell Biol.*, vol. 89, no. 2, pp. 200–215, Apr. 2011, doi: 10.1139/O10-154.
- [23] O. K. Baskurt, M. R. Hardeman, and M. W. Rampling, *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*. IOS Press, 2007.
- [24] N. F. Zeng and W. D. Ristenpart, "Mechanical response of red blood cells entering a constriction," *Biomicrofluidics*, vol. 8, no. 6, p. 064123, Dec. 2014, doi: 10.1063/1.4904058.
- [25] A. P. McNamee and M. J. Simmonds, "Red Blood Cell Sublethal Damage: Hemocompatibility Is not the Absence of Hemolysis," *Transfus. Med. Rev.*, vol. 37, no. 2, p. 150723, Apr. 2023, doi: 10.1016/j.tmr.2023.03.001.
- [26] R. P. Rother, L. Bell, P. Hillmen, and M. T. Gladwin, "The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease," *JAMA*, vol. 293, no. 13, pp. 1653–1662, Apr. 2005, doi: 10.1001/jama.293.13.1653.
- [27] "Definition of epitope - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI." Accessed: Jan. 04, 2025. [Online]. Available: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/epitope>
- [28] J. S. Olson, E. W. Foley, C. Rogge, A.-L. Tsai, M. P. Doyle, and D. D. Lemon, "No scavenging and the hypertensive effect of hemoglobin-based blood substitutes," *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 36, no. 6, pp. 685–697, Mar. 2004, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.030.
- [29] A. B. V. McMichael, L. M. Ryerson, D. Ratano, E. Fan, D. Faraoni, and G. M. Annich, "2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines," *ASAIO J.*, vol. 68, no. 3, p. 303, Mar. 2022, doi: 10.1097/MAT.0000000000001652.
- [30] H. Yu, S. Engel, G. Janiga, and D. Thévenin, "A Review of Hemolysis Prediction Models for Computational Fluid Dynamics," *Artif. Organs*, vol. 41, no. 7, pp. 603–621, 2017, doi: 10.1111/aor.12871.
- [31] M. Giersiepen, L. J. Wurzing, R. Opitz, and H. Reul, "Estimation of Shear Stress-related Blood Damage in Heart Valve Prostheses - in Vitro Comparison of 25 Aortic Valves," *Int. J. Artif. Organs*, vol. 13, no. 5, pp. 300–306, May 1990, doi: 10.1177/039139889001300507.
- [32] D. Arora, "Computational hemodynamics: Hemolysis and viscoelasticity," Ph.D., 2006. Accessed: Jan. 31, 2025. [Online]. Available: <https://www.proquest.com/docview/305270174/abstract/340B1F1939114DFBPQ/1>
- [33] P. Wu, "Recent advances in the application of computational fluid dynamics in the development of rotary blood pumps," *Med. Nov. Technol. Devices*, vol. 16, p. 100177, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.medntd.2022.100177.
- [34] W. Piątkiewicz, M. Szwałkowski, and A. Moskal, "A New Method for Assessing Haemolysis in a Rotary Blood Pump Using Large Eddy Simulations (LES)," *Chem. Process Eng.* 2017 Vol 38 No 2 231-239, 2017, Accessed: Jan. 23, 2025. [Online]. Available: <https://journals.pan.pl/dlibra/doccontent?id=105872>
- [35] P. Wu, Q. Gao, and P.-L. Hsu, "On the representation of effective stress for computing hemolysis," *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 18, no. 3, pp. 665–679, Jun. 2019, doi: 10.1007/s10237-018-01108-y.
- [36] A. Poorkhalil, G. Amoabediny, H. Tabesh, M. Behbahani, and K. Mottaghy, "A New Approach for Semiempirical Modeling of Mechanical Blood Trauma," *Int. J. Artif. Organs*, vol. 39, no. 4, pp. 171–177, Apr. 2016, doi: 10.5301/ijao.5000474.
- [37] K. Naito, K. Mizuguchi, and Y. Nosé, "The Need for Standardizing the Index of Hemolysis," *Artif. Organs*, vol. 18, no. 1, pp. 7–10, 1994, doi: 10.1111/j.1525-1594.1994.tb03292.x.
- [38] M. E. James, D. V. Papavassiliou, and E. A. O'Rear, "Use of Computational Fluid Dynamics to Analyze Blood Flow, Hemolysis and Sublethal Damage to Red Blood Cells in a Bileaflet Artificial Heart Valve," *Fluids*, vol. 4, no. 1, Art. no. 1, Mar. 2019, doi: 10.3390/fluids4010019.
- [39] "Development of a Hemolysis Model with Sublethal Hemoglobin Release." Accessed: Feb. 07, 2025. [Online]. Available: <https://www.proquest.com/docview/2515583059?fromopenview=true&pq-origsite=gscholar&sourcetype=Dissertations%20&%20Theses>
- [40] J. S. Raval et al., "The use of the mechanical fragility test in evaluating sublethal RBC injury during storage," *Vox Sang.*, vol. 99, no. 4, pp. 325–331, 2010, doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01365.x.

- [41] S. J. Hund, J. F. Antaki, and M. Massoudi, “On the representation of turbulent stresses for computing blood damage,” *Int. J. Eng. Sci.*, vol. 48, no. 11, pp. 1325–1331, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.ijengsci.2010.09.003.
- [42] K. H. Fraser, M. E. Taskin, B. P. Griffith, and Z. J. Wu, “The use of computational fluid dynamics in the development of ventricular assist devices,” *Med. Eng. Phys.*, vol. 33, no. 3, pp. 263–280, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.medengphy.2010.10.014.
- [43] G. Alfonsi, “Reynolds-Averaged Navier–Stokes Equations for Turbulence Modeling,” *Appl. Mech. Rev.*, vol. 62, no. 040802, Jun. 2009, doi: 10.1115/1.3124648.
- [44] D. M. Israel, “The myth of URANS,” *J. Turbul.*, vol. 24, no. 8, pp. 367–392, Aug. 2023, doi: 10.1080/14685248.2023.2225140.
- [45] L. Antiga and D. A. Steinman, “Rethinking turbulence in blood,” *Biorheology*, vol. 46, no. 2, pp. 77–81, Mar. 2009, doi: 10.3233/BIR-2009-0538.
- [46] J.-D. Huo, P. Wu, L. Zhang, and W.-T. Wu, “Large eddy simulation as a fast and accurate engineering approach for the simulation of rotary blood pumps,” *Int. J. Artif. Organs*, vol. 44, no. 11, pp. 887–899, Nov. 2021, doi: 10.1177/03913988211041636