

Modelo matemático propuesto para la simulación de un angiión linfático

A. E. Pat^{1*}, N. Hevia-Montiel²,

¹Departamento de eléctrica y electrónica, Instituto Tecnológico de Mérida, Mérida, Yucatán, México

²Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas, sede Mérida, Universidad Nacional Autónoma de México, Mérida, Yucatán, México

* angel.eduardo.pat@gmail.com

Resumen— Se presentan un modelo simplificado de un linfagión con la finalidad de analizar el comportamiento y la relación que tienen las diferentes variables que normalmente están presentes en los modelos del sistema linfático con el objetivo de entender un poco más este sistema. Se plantea un linfagión, que es la unidad básica de los vasos colectores del sistema linfático, con un flujo laminar incompresible en un espacio valvular, y se implementan ecuaciones de fluidos para posteriormente evaluarlas en Matlab® de una manera gráfica.

Palabras clave—Modelado matemático, Sistema linfático, linfagión

I. INTRODUCCIÓN

El sistema linfático es uno de los más importantes y extensos con el que cuenta el ser humano y juega un importante rol en la salud al contribuir vitalmente al funcionamiento del sistema circulatorio e inmunológico, cumpliendo funciones tanto de regulación homeostática de los fluidos intersticiales como de tráfico de células inmunocompetentes [1]. Una de sus principales razones de estudio reside en la relación que tiene con el cáncer y los problemas que puede generar que se extirpen alguno de sus elementos, como lo son los ganglios linfáticos. Uno de los principales ejemplos de problemas que se llega a tener con el sistema linfático es el cáncer de mama que al producirse una metástasis es necesario que se retiren los ganglios linfáticos, cancerosos o no, del área axilar, lo que ocasiona una interrupción del sistema linfático y por consecuencia una acumulación de fluidos en las extremidades superiores, llamado comúnmente linfedema, lo cual resulta doloroso para la persona que lo padece. De la misma manera, hay una gran probabilidad de predecir la diseminación del cáncer si se conoce el flujo linfático; de esta manera, es posible eliminar la necesidad de extirpar ganglios linfáticos y así evitar la mayoría de los edemas linfáticos

A pesar de ser un sistema fundamental, la información que se tiene no es tan extensa como la de otros sistemas e incluso la mayoría de la gente no tiene muy en claro su funcionalidad, como lo expresan Olmos et al [2].

Una forma de analizar los sistemas fisiológicos y su comportamiento es planteando modelos matemáticos de éstos pero para el sistema linfático estos son escasos dadas

las características y la limitada. El primero en proponer un modelo fue Reddy [3,4] en el cual abarca todo el sistema linfático y lo representa con las ecuaciones de Navier-Stokes simplificadas. Macdonalds [5] retomó el trabajo de Reddy y le agregó algunos términos de tensión longitudinal a la par que realizaba observaciones *in vitro*. Poco después se fueron desarrollando otros modelos [6-13] los cuales se basan principalmente en la relación presión-diámetro-flujo.

En este documento se propone un modelo simplificado que describe el comportamiento general de un fragmento del sistema linfático, como lo es el angiión linfático.

El sistema linfático no solo es extenso e importante en el cuerpo sino que de igual manera tiene sus complicaciones a nivel estructural; se puede dividir en 3 partes según la función que cumple: capilares, pre-colectores y colectores. Los capilares tienen como principal objetivo drenar el exceso de fluidos del sistema circulatorio y transportarlo a los pre-colectores los cuales de la misma manera trasladarán dicho fluido, el cual ya se convirtió en linfa, a los vasos colectores; por último los vasos colectores se encargan de regresar esos fluidos, junto a proteínas, al sistema circulatorio.

II. METODOLOGÍA

Se buscó modelar la unidad básica de los vasos colectores los cuales se llaman linfagiones; un linfagión es el espacio que se encuentra entre las estructuras valvulares dentro del lumen de los vasos colectores como se ve en la Fig 1. En ella se muestra un esquema general de la estructura de un angiión linfático, se puede apreciar la capa de células linfáticas endoteliales (verde claro) que encierran el lumen linfático (verde oscuro), esta capa a su vez está completamente cubierta por tejido linfático muscular (rojo).

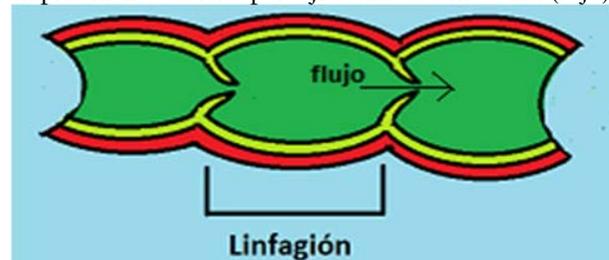


Fig. 1 Esquema de un vaso colector del sistema linfático

Después del análisis de los modelos matemáticos propuestos en la literatura y con base en las características biomecánicas que ya se tienen registradas [14] se decidió que puede asumirse un estado de casi-equilibrio donde haya un flujo de Poiseuille todo el tiempo, justificado por el número de Reynolds que presenta, dado esto se propuso la expresión matemática que enuncia la Ley de Hagen-Poiseuille que permite determinar el flujo en un tubo cilíndrico,

$$Q = \frac{(\pi \Delta P r^4)}{8 \mu L} \quad (1)$$

donde Q = Flujo volumétrico (m^3/s)
 ΔP = Diferencia de presión (Pa)
 L = longitud del linfagión (m)
 μ = Coeficiente de viscosidad ($kg/m \cdot s$)

El número de Reynolds es un coeficiente adimensional que indica si nuestro fluido se comporta de forma laminar (movimiento ordenado) o turbulenta (movimiento caótico), y lo hace relacionando las fuerzas inerciales y las fuerzas viscosas. Este coeficiente lo descubrió Reynolds al observar como al aumentar el flujo másico aumentan las fuerzas del momento o inercia, las cuales son contrarrestadas por la fricción o fuerzas viscosas dentro del fluido. Cuando el flujo másico aumenta hasta valores muy altos el flujo dentro de la tubería se vuelve errático por lo que calcular su flujo es mucho más complicado.

Teniendo en cuenta lo que presentan Moore y Bertram [8, 14] se sabe que el número de Reynolds en los vasos linfáticos será siempre menor a 2 por lo que el flujo se considera laminar.

El módulo de Young, o módulo de elasticidad, es un parámetro que representa la elasticidad y es la proporción entre la tensión aplicada y la deformación unitaria, la representación física indica que mientras se aplique una tensión constante el grado de deformación será el mismo y de igual manera si la tensión aplicada disminuye el material volverá a su forma original. Teniendo en cuenta que los vasos colectores linfáticos tienen un grado de elasticidad es factible que se tome en cuenta el módulo de elasticidad a la hora de proponer un modelo matemático.

Por lo anterior mencionado para la relación radio-presión se optó, de la misma manera que lo hizo Macdonald [5], por incluir e implementar información de la de tensión radial en un tubo de pared gruesa, tomando en cuenta el módulo de Young, justo como la mencionó Bergel [15],

$$E = \frac{\Delta P}{\Delta R_o} \cdot \frac{2(1 - \sigma^2) R_i^2 R_o}{(R_o^2 - R_i^2)} \quad (2)$$

donde E = Modulo de Young (N/m^2)
 ΔP = Diferencia de presión (Pa)
 ΔR_o = Diferencia en el radio exterior (m)
 R_i = Radio interno (m)
 σ = Radio de Poisson

Dicha expresión matemática se describe en función de la presión, quedando de la siguiente manera

$$P = P_{ent} - [(\Delta R_o E (R_o^2 - R_i^2)) / 2(1 - \sigma^2) R_i^2 R_o] \quad (3)$$

donde P = Presión de salida del linfagión (Pa)
 P_{ent} = Presión de entrada al linfagión (Pa)

En los vasos colectores del sistema linfático la presión que impulsa el flujo a través del cuerpo no tiene el mismo funcionamiento que la del sistema circulatorio, ésta es resultado de dos fuerzas: la extrínseca y la intrínseca. La fuerza extrínseca se da por el movimiento de la respiración, peristalsis intestinal y los movimientos de las extremidades; mientras que la fuerza intrínseca se da por acción de los músculos específicos que tienen un comportamiento similar a los músculos cardiacos (véase Fig. 1, están representados de color rojo). Estos músculos tienen la capacidad de generar contracciones semi-periódicas que reducen el diámetro del linfagión y generan una presión [14].

Para representar la variable de radio del linfagión se simplificó a una función senoidal que de igual manera va a representar la contracción que ocurre por causa de los músculos con los que está recubierto el vaso linfático,

$$R = A_{amp} \sin(2\pi f t + \phi) + A_0 \quad (4)$$

Donde A_{amp} = Amplitud del radio del linfagión (m)
 Φ = Diferencia de fase (rad)
 A_0 = Radio del linfagión (m)
 f = Frecuencia (Hz)

Sumado a esto, se estableció una condición de válvula ideal de

$$Q \geq 0 \quad (5)$$

Para la discretización se utilizó un método de volumen finito con un esquema *upwind*. Dicho método, el de volumen finito, propone una malla de discretización del espacio fluido. Se construye un volumen de control en torno a cada punto de esta malla; estos volúmenes no se traslapan con los de los puntos vecinos. De esta manera la suma de los volúmenes de control considerados resulta ser igual al volumen total del fluido. Se integra la ecuación diferencial a resolver sobre cada volumen de control lo cual resulta en una versión discretizada de dicha ecuación. El esquema *upwind* se emplea en el volumen finito cuando se quiere

tomar en cuenta la dirección del flujo, cosa que no sucede en un esquema central, para obtener el valor de un nodo; el valor convectivo del nodo se iguala al nodo *upstream* dependiendo la dirección que lleve el flujo [16].

Las ecuaciones resultantes del modelo matemático propuesto fueron implementadas computacionalmente utilizando Matlab® 2016 con los valores ya establecidos en la Tabla 1, los cuales fueron obtenidos principalmente de la parte experimental de Macdonald [5]. En el programa se representó el linfagión con una serie de nodos computacionales, un linfagión por nodo, sin tomar en cuenta el nodo de entrada y de salida.

III. RESULTADOS

A. Relación Presión-Radio

La presión, resultado de (2), fue la de salida del linfagión por lo que tuvo el comportamiento acorde con lo esperado; dado que el radio era una variable que estaba controlada se pudo ver con claridad la relación inversamente proporcional que muestra la Fig. 2 en comparación con la presión que muestra la Fig. 3.

Si se analiza (2) se entenderá que la presión de salida es menor cuando incrementa el radio, consecuencia de que la presión entrante está siendo utilizada para la deformación de la pared; por lo mismo, al disminuir el radio, la presión se incrementará.

TABLA 1
VALORES IMPLEMENTADOS [5] EN EL MODELO
MATEMÁTICO

Parámetro	Símbolo	Valor
Lapso de tiempo (s)	dt	0.000002
Nodos por linfagión	-	1
Número de linfagiones	-	1
Módulo de Young (N/m ²)	E	7500
Radio del linfagión (m)	A ₀	0.00125
Fase (rad)	φ	π/40
Amplitud de radio (m)	A _{amp}	0.0003352
Tiempo de apertura/cierre de válvula (s)	T _v	1
Presión de activación de válvula (Pa)	P _v	10
Periodo (s)	T _p	2
Longitud de linfagión (m)	L	0.006
Presión entrada (Pa)	P _{ent}	500
Presión salida (Pa)	P _{sal}	700
Viscosidad (kg/m·s)	μ	0.0008904
Densidad (kg/m ³)	ρ	998
Radio de Poisson	σ	0.5

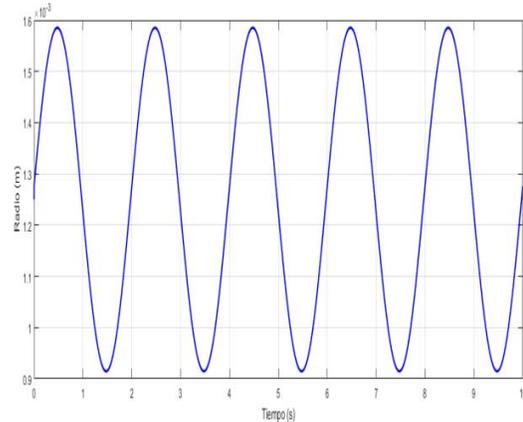


Fig. 2 Gráfica de radio con respecto al tiempo

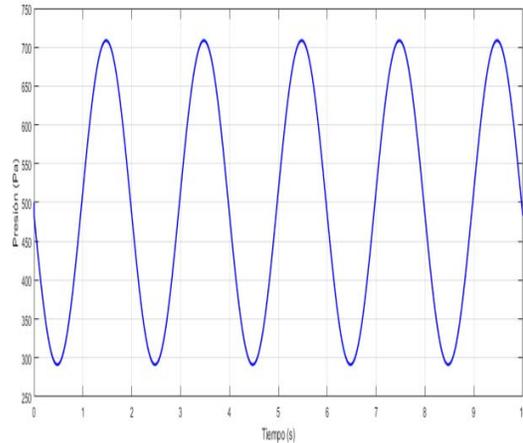


Fig. 3 Gráfica de presión con respecto al tiempo

B. Comportamiento del flujo

El comportamiento del flujo igual es bastante lógico y estable, pues como se puede ver en (1), está ligado por completo a una diferencia de presión por ende no es sorpresa que haya alcanzado su punto máximo en el momento en que la presión también lo hace y que su forma también se haya asemejado tanto al de la presión, como se puede observar en la Fig. 4

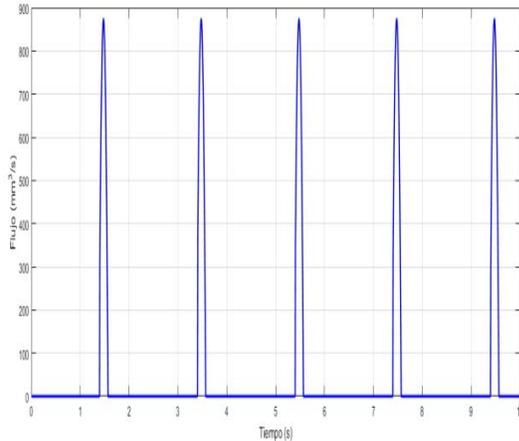


Fig. 4 Gráfica de flujo con respecto al tiempo

IV. DISCUSIÓN

Los resultados del modelo en esencia corresponden con los que se han propuesto en la literatura. El modelo con el que más se estuvo comparando fue el propuesto por Macdonald [5], ya que en dicho modelo se involucraba también una parte experimental con linfagiones del mesenterio de un bovino; a pesar de que no se usaron las mismas ecuaciones para el modelado y había alguna discrepancia con las que no se llegaba a coincidir, a partir de los resultados preliminares de este trabajo propuesto se pudieron observar muchas características similares no sólo en el modelo que Macdonald replicó de Reddy sino también en el que posteriormente propusieron. Las principales diferencias entre este trabajo y los ya mencionados de Reddy y Macdonald fueron las ecuaciones utilizadas, al igual que la manera de abordar las características físicas. A diferencia de Reddy se planteó solamente los vasos colectores; y aunque se utilizó la ecuación de pared gruesa como Macdonald se abordó de otra manera.

V. CONCLUSIÓN

Se propuso un modelo simplificado que buscaba representar las características más básicas de un linfagión con el propósito principal de visualizar el comportamiento del flujo linfático en condiciones de idealidad. Al haber observado y entendido varios aspectos de los fluidos en una representación del sistema linfático, y dado que como presenta Leong [17], los flujos de diferentes pacientes tienen disparidades en las direcciones que toma el fluido, se busca poder desarrollar una simulación, tomándose en cuenta el trabajo de Rahbar [9], del flujo a lo largo del cuerpo humano con la finalidad de que se pueda adaptar a cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] G. J Tortora, B. Derrickson, "El Sistema linfático y la inmunidad" en Principios de Anatomía y Fisiología, Médica Panamericana, Buenos Aires, 2006, ch. 22, pp. 808–851.
- [2] Olmos Martínez Susana, Catalán Valentín. El sistema linfático: el gran olvidado del sistema circulatorio. Revista Eureka sobre enseñanza y divulgación de las ciencias. DOI: 10.25267/Rev_Eureka_ensen_divulg_cienc.2014.v11.i2.05
- [3] Reddy N, Krouskop T, Newell PH. A computer model of the lymphatic system. Computers in Biology and Medicine. 7(3): 181-197, 1977. DOI: 10.1016/0010-4825(77)90023-3
- [4] Reddy N. A note on the lymphatic vessel network design. Journal of Biomechanics. 13(6):529 - 531
- [5] Macdonald A. The Computational Modelling of Collecting Lymphatic Vessels. Doctorado en Filosofía de Ingeniería, Universidad de Exeter, Gran Bretaña. 2008.
- [6] Quick CM, Venugopal AM, Gashev, Zawieja DC, Stewart RH. Intrinsic pump-conduit behavior of lymphangions. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2007 292:4, R1510-R1518. DOI: 10.1152/ajpregu.00258.2006
- [7] Quick CM, Venugopal A, Dongaonkar R, A Laine G, Stewart RH. First-order approximation for the pressure-flow relationship of spontaneously contracting lymphangions. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology. 294, 2008. H2144-9. DOI: 10.1152/ajpheart.00781.2007
- [8] Bertram CD, Macaskill C, Moore JE. Simulation of a Chain of Collapsible Contracting Lymphangions With Progressive Valve Closure. Journal of biomechanical engineering. 133, 2011. 011008. DOI: 10.1115/1.4002799
- [9] Rahbar E, Moore JE. A model of a radially expanding and contracting lymphangion. Journal of biomechanics. 44. 1001-7, 2011. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2011.02.018
- [10] Bertram CD, Macaskill C, Moore JE. Incorporating measured valve properties into a numerical model of a lymphatic vessel. Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. 17, 2013. DOI: 10.1080/10255842.2012.753066
- [11] Bertram CD, Macaskill C, Davis MJ, Moore, JE. Development of a model of a multi-lymphangion lymphatic vessel incorporating realistic and measured parameter values. Biomechanics and modeling in mechanobiology. 13, 2013. DOI: 10.1007/s10237-013-0505-0
- [12] Gajani GS, Boschetti F, Negrini D, Martellaccio R, Milanese G, Bizzarri F, et al. "A lumped model of lymphatic systems suitable for large scale simulations" en 2015 European Conference on Circuit Theory and Design (ECCTD), Trondheim, 2015, pp. 1-4. DOI: 10.1109/ECCTD.2015.7300034
- [13] Jamalian S, Davis MJ, & Zawieja DC, Moore JE. Network Scale Modeling of Lymph Transport and Its Effective Pumping Parameters. PloS one. 11. e0148384, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0148384
- [14] Moore JE, Bertram CD. Lymphatic system flow. Annual Review of Fluid Mechanics 2018 50:1, 459-482
- [15] Bergel DH. The static elastic properties of the arterial wall. The Journal of Physiology. 1961;156(3):445-457.
- [16] H. K Versteeg, W. Malalasekera, "The Finite Volume Method for Convection-Diffusion Problems" en An introduction to computational fluid dynamics. The finite volume method, Longman Scientific and Technical, England, 1995, ch. 5, pp. 103-133.
- [17] S.P.L Leong, "3D-CT Lymphography for Mapping Metastatic Breast Sentinel Node and Axillary Nodes" en From Local Invasion To Metastatic Cancer, Humana Press, CA, 2009, ch.14, pp. 159-167, DOI: 10.1007/978-1-60327-087-8