



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



Departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales

Trabajo de Fin de Máster:

**Desarrollo de una técnica para la
caracterización de la rigidez relativa entre el
hígado y una lesión hepática, basado en el
método del gradiente, para su uso como
biomarcador**

Autor:

Anderson Steven Peña Sabogal

Dirigido por:

Enrique Nadal Soriano

Javier Fuenmayor Fernández

Fecha:

Septiembre 2019

Desarrollo de una técnica para la
caracterización de la rigidez relativa
entre el hígado y una lesión hepática,
basado en el método del gradiente,
para su uso como biomarcador

Agradecimientos

Considero que es el momento idóneo para dejar por escrito cual ha sido el motor de mis acciones a lo largo de mi vida. Lo que soy y lo que tengo se los debo a mi madre Lucila y mi hermana María, estas dos mujeres y yo, juntos nos hemos acompañado en aventuras inimaginables, con una complicidad mágica, que nos ha llevado a lugares soñados y que siempre nos hace querer ir mas allá, sencillamente: gracias.

También agradezco a Enrique Nadal y a Javier Fuenmayor, que aunque en mi vida estuvieron de forma pasajera, tuvieron esa vocación de enseñanza y dedicaron el tiempo necesario para que este libro y este pasaje por esta alma máter tuviera un impacto positivo en mí.

Quiero agradecer a distintas personas quienes dedicaron un tiempo de su vida a revisar este documento y bajo sus miradas críticas ayudaron a mejorar el enfoque del texto, ellas son: Angelica Ramirez, Angie Vega, Jadhier Moreno, Santiago Bonilla y Melissa Parra. Gracias a mi Padre Humberto y a su esposa maravillosa Gilma quien se ha portado conmigo como si yo fuese un hijo mas.

Por último, quisiera citar la autodefinición del gran escritor colombiano Gabriel García Márquez:

“En mi caso el ser escritor es un mérito descomunal, porque soy muy bruto para escribir. He tenido que someterme a una disciplina atroz para terminar media página en ocho horas de trabajo; peleo a trompadas con cada palabra y casi siempre es ella quien sale ganando, pero soy tan testarudo que he logrado publicar cinco libros en veinte años.”

Resumen

Dada la información proporcionada por una imagen de TAC (Tomografía Axial Computarizada) de un paciente en inhalación total y otra en exhalación total se pueden conocer dos estados de deformación distintos y calcular los desplazamientos que sufre el contorno externo mediante técnicas de registro. Con esta información y tomando ciertos puntos de control interiores, tales como posiciones de tumores, bifurcaciones de venas, etc. se puede hallar la rigidez relativa entre el hígado y la lesión. Esta información puede ser usada como biomarcador para mejorar el diagnóstico del paciente.

Palabras Clave: Caracterización mecánica de tejidos vivos; Optimización basada en el gradiente; Elementos finitos; Material hiperelástico; Biomarcador.

Resum

Donada la informació proporcionada per una imatge de TAC (Tomografia Axial Informatitzada) d'un pacient en inhalació total i una altra en exhalació total es poden conèixer dos estats de deformació diferents i calcular els desplaçaments que pateix el contorn extern mitjançant tècniques de registre. Amb aquesta informació i prenent certs punts de control interiors, tals com posicions de tumors, bifurcacions de venes, etc. es pot trobar la rigidesa relativa entre el fetge i la lesió. Aquesta informació pot ser usada com biomarcador per a millorar el diagnòstic del pacient.

Paraules clau: Caracterització mecànica de teixits vius; Optimització basada en el gradient; Elements finits.

Abstract

Given the information provided by a TAC (Computerized Axial Tomography) image of a patient in total inhalation and another in total exhalation, two different deformation states can be known and calculate the displacements suffered by the outer contour by means of registration techniques. With this information and taking certain internal control points, such as tumor positions, fork bifurcations, etc. The relative rigidity between the liver and the injury can be found. This information can be used as a biomarker to improve the diagnosis of the patient.

Keywords: Mechanical characterization of living tissues; Gradient based optimization; Finite elements; Hyperelastic material; Biomarker

Índice general

Resumen	III
Índice general	XIII
1 Introducción	1
2 Marco teórico	3
2.1 Hígado	3
2.2 Cáncer, relación con el aumento de dureza y otras lesiones hepáticas	8
2.3 Procedimiento para la obtención mediante TAC	19
2.4 Modelos Constitutivos Hiperelásticos	21
3 Implementación del modelo constitutivo del hígado por medio del método de los elementos finitos	23
3.1 Grandes Desplazamientos	23
3.2 Medidas de Tensión	25
3.3 Modelo Constitutivo de material para el Hígado	26
3.4 Formulación lagrangiana total para la implementación en elementos finitos	29
3.5 Discretización Espacial	30
3.6 Vector de fuerzas internas	31
4 Caracterización de la Rigidez Relativa Hígado-Tumor (κ)	35
4.1 Planteamiento de la relación	35
4.2 Sensibilidad de $x(\kappa)$	36
4.3 Error	37
4.4 Gradiente	37
4.5 Método de Optimización por gradiente	37

5 Casos de estudio	41
5.1 Evaluación del planteamiento realizado, Caso 0.	42
5.2 Evaluación de caso 1.	45
5.3 Evaluación de caso 2.	47
6 Conclusiones y trabajos futuros	51
6.1 Conclusiones	51
6.2 Trabajos futuros	52
7 Definiciones	53
Bibliografía	55

Capítulo 1

Introducción

En el Siglo XXI se ha incrementado de manera exponencial la relación entre dos ramas del conocimiento, como lo son la ingeniería y la medicina, y este trabajo busca aportar un granito de arena en esa dirección. En esta ocasión se plantea un método numérico para determinar la caracterización mecánica de lesiones hepáticas que permitirá establecer mediante tomografías computarizadas (TAC) un biomarcador para el uso en el diagnóstico clínico, que podría permitir, la detección y diferenciación de distintas lesiones hepáticas.

El hígado tiene distintas funcionalidades complejas dentro de nuestro organismo, tales almacenan sustancias, así como producen y liberan una especie de reserva energética. Además cumple con funciones de desoxidificación y de protección inmunológica. A su vez, el hígado está dividido morfológicamente en 8 zonas y cada una tiene una función principal. Lo que implica que cualquier daño celular que se produzca en una de estas zonas, producirá un efecto negativo en la función que dicha zona desempeña.

El camino para relacionar al hígado con una caracterización mecánica está marcado por las deformaciones del órgano. Este movimiento regido por los procesos de inhalación y exhalación, que a su vez depende de los puntos de anclaje interno (ligamentos y venas), harán que para unas características del material específicas el órgano tenga un comportamiento u otro. El enfoque para la resolución del problema se basa en la relación entre las deformaciones, con los esfuerzos internos y los modelos constitutivos del material a través de los planteamientos de la mecánica del medio continuo.

Amplios trabajos (Ward y col. 1991; Guck y col. 2005; Efremov y col. 2014; Stoopen-Rometti y col. 2017) han contrastado una diferencia en las propiedades mecánicas entre órganos y los tumores encontrados. En el caso de las lesiones hepáticas no es muy diferente el caso, según (Mueller y Sandrin 2010; Swaminathan y col. 2011; Sandrin y col. 2003; Ferraioli y col. 2015) se han encontrado relaciones de un 20 % a un 80 % menor que la rigidez del hígado sin patología.

Actualmente existen varias técnicas para la caracterización de estas propiedades mecánicas, las cuales pueden ser invasivas y no invasivas, siendo estas últimas (TAC y ultrasonido) las de mayor aceptación por los comités científicos para tratamientos clínicos, mientras sea posible. Para este

trabajo se recibe como input una geometría y el mallado del hígado para las configuraciones de exhalación (deformada) como para las de inhalación (no deformado), obtenida mediante un proceso de segmentación de imágenes capturadas con (TAC), realizada en colaboración con el Centro de Investigación en Ingeniería Mecánica y el Hospital Universitario y Politécnico la Fe de València.

Para el modelamiento del hígado se utiliza el modelo constitutivo del material Saint Venant-Kirchoff que es una generalización de un modelo lineal para grandes desplazamientos y particularmente para materiales hiper-elásticos. Ha sido utilizado ampliamente en el modelamiento del hígado (Picinbono, Delingette y Ayache 2003; Delingette 2008; Gladilin y Eils 2008). La metodología de resolución del trabajo consiste en determinar una relación de rigidez $\kappa = E_{Tumor}/E_{Higado}$ dentro del planteamiento basado en el método del gradiente de la función del error cuadrático.

Se analizaron tres casos de estudio. En el primero se buscaba comprobar la convergencia del método, en el cual $\kappa = 0,3$ y $\kappa = 3$. En los otros dos casos se analizaron datos de dos pacientes diferentes, para los cuales se tenían las dos configuraciones (deformada y sin deformar) y se tenía el contorno del tumor definido.

Por último, se comparte un capítulo de definiciones con algunos conceptos médicos que son relevantes para el entendimiento del documento.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1 Hígado

2.1.1 Descripción general

El hígado es el órgano interno más grande del cuerpo, con un peso medio de 1500 g. Está situado en la zona inferior al diafragma y en la parte superior derecha del abdomen. Existen zonas bien segmentadas que cumplen con una función en específico (figura 2.1). Además, dependiendo del estado en el que se encuentre el órgano (comida o ayuno), su funcionamiento fisiológico es diferente.

El hígado tiene un doble aporte sanguíneo, principalmente un 75% a través la vena porta hepática quien transporta la sangre con poca concentración de oxígeno y la cual entrega los nutrientes absorbidos en el intestino. El otro 25% de la irrigación llega por la arteria hepática, quien transporta sangre oxigenada. Dado que la sangre de las dos fuentes se mezcla justo antes de irrigar los hepatocitos del parénquima hepático, éstos nunca quedan expuestos a una sangre totalmente oxigenada (Pawlina y Ross 2018). Por último, la sangre sale del hígado, a través de las venas hepáticas alcanzando la vena cava inferior.

2.1.2 Funciones

Las funciones generales del hígado son las de almacenar y transportar sustancias, así como producir y liberar una especie de reserva energética. Además cumple con funciones de desoxidificación y de protección inmunológica. Estas funciones varían dependiendo del estado de ayuno en el que se encuentra un individuo. Otras funciones son (Menéndez 2005) (Pawlina y Ross 2018):

- Homeostasis calórica: Metabolismo de glúcidos, de lípidos y de aminoácidos.
- Síntesis de proteínas.

- Catabolismo hormonal: insulina, glucagón, somatomedinas, esteroides sexuales, glucocorticoides, hormona tiroidea, prolactina y hormona de crecimiento (probable).
- Catabolismo y almacenamiento de vitaminas: vitamina D3, vitamina A, vitamina K, ácido fólico y vitamina B6 (posibles).
- Metabolismo de colesterol y lipoproteínas, así como el metabolismo de bilirrubina y ácidos biliares.
- Función de degradación de fármacos, tóxicos y otras proteínas extrañas al organismo (xenobióticos).
- Función de almacenamiento de metales como ferritina y cobre (obtenido de la hemoglobina).
- Función inmunológica (sistema mononuclear fagocítico).

2.1.3 Partes generales

En la literatura clásica el hígado está anatómicamente dividido por cuatro surcos profundos, dos de grandes lobulillos (derecho e izquierdo), y dos lobulillos pequeños (cuadrado y caudado), ver figura 2.1.

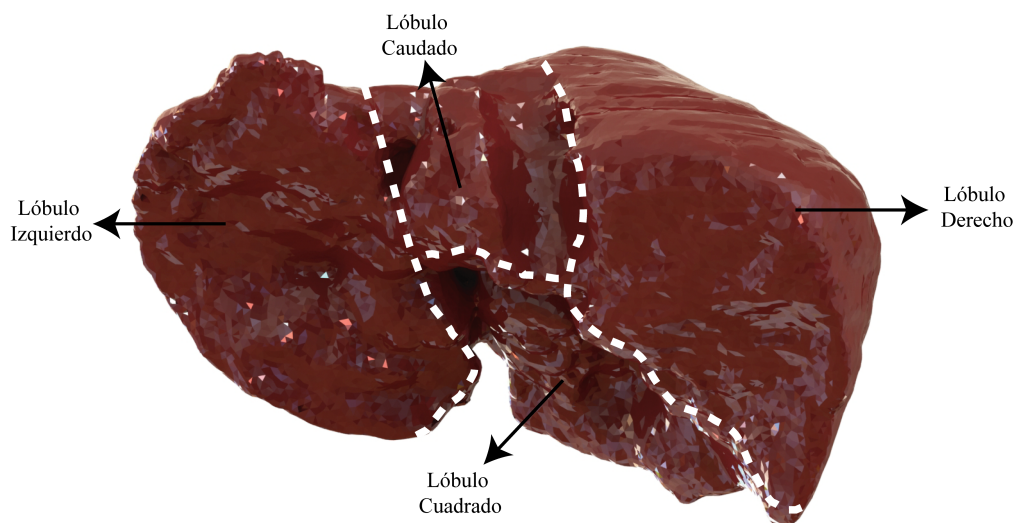


Figura 2.1: Partes generales del hígado

Estos surcos están separados por un plano proyectado por la fosa de la vesícula biliar y la vena cava, así como se encuentran definidos por la vena hepática media. Esta división topográfica se utiliza únicamente por la cercanía con otros órganos abdominales. Existe una división más clínica en segmentos funcionales o quirúrgicos (ocho segmentos en total), que corresponde a la irrigación sanguínea y al drenaje biliar, la cual tiene gran importancia debido a que tiene una relación directa de la zona con su funcionalidad.

Medios de fijación del hígado

El hígado está encerrado en una cápsula de tejido conjuntivo fibroso (cápsula de Glisson) y una cubierta serosa (peritoneo visceral) que rodea la cápsula, excepto donde el hígado se adhiere directamente al diafragma o a los otros órganos, como se puede ver en la figura 2.2.

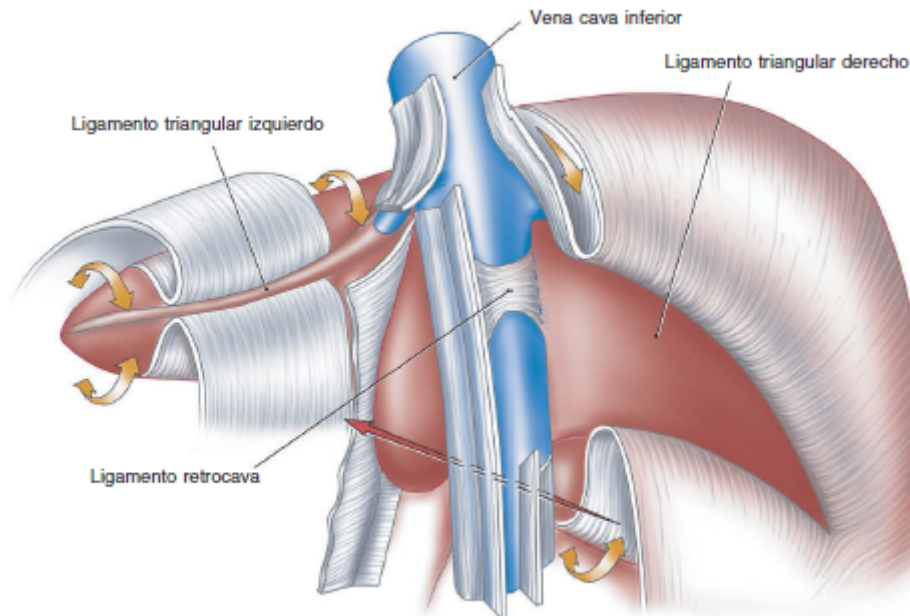


Figura 2.2: Medios de fijación del hígado, vista posterior. Adaptado de:(Castaing, Adam y Azoulay 2007)

Este se une a la vena cava inferior por las venas suprahepáticas y por las adherencias dispuestas entre la zona de parénquima hepático sobre la que la vena cava traza un surco y los dos tercios anteriores de dicha vena cava; éste representa su principal medio de fijación, ver figura 2.2 (Castaing, Adam y Azoulay 2007). Las otras zonas de sujeción están dadas por los distintos ligamentos mencionados a continuación, además se puede apreciar una zona desnuda, en la cual no se restringe el movimiento en esa dirección.

- El ligamento frenohepático, que es una zona de adhesión muy laxa de la cara posterior del hígado a la parte vertical del diafragma, no participa en la fijación del órgano. Los ligamentos peritoneales tienen un papel mucho más destacado, aunque su laxitud es variable.
- El ligamento falciforme o suspensorio, de forma triangular, está formado por las dos hojas peritoneales provenientes de la reflexión del peritoneo visceral hepático sobre el peritoneo diafragmático. A nivel del borde anterior del hígado, el ligamento falciforme contiene el ligamento redondo, vestigio de la vena umbilical.
- El ligamento coronario consta de una hoja anterosuperior, que es la reflexión del peritoneo visceral de la cara superior del hígado sobre el diafragma (en su parte media alrededor de la vena cava, se continúa con el ligamento falciforme hacia delante) y una hoja inferior, que es la reflexión del peritoneo visceral de la cara inferior del hígado sobre el peritoneo parietal posterior.

- Los dos extremos laterales del ligamento coronario dan lugar a los ligamentos triangulares derecho e izquierdo, formados por la reunión de las hojas anterosuperior e inferior del ligamento coronario.

2.1.4 Movimientos hepáticos relacionados con la respiración

El hígado al igual que otros órganos ubicados en la caja torácica se ven deformados durante los procesos respiratorios, conocidos como inhalación y exhalación, ver figura 2.3. Para el proceso de inhalación se requiere de la contracción del diafragma y de los músculos intercostales externos, ubicados entre las costillas. Este movimiento de contracción produce un incremento de aproximadamente 75 % de la caja torácica, resultando en una expansión de los pulmones y en la que los órganos de la zona abdominal se desplazan verticalmente hacia abajo, haciendo que estos se compriman.

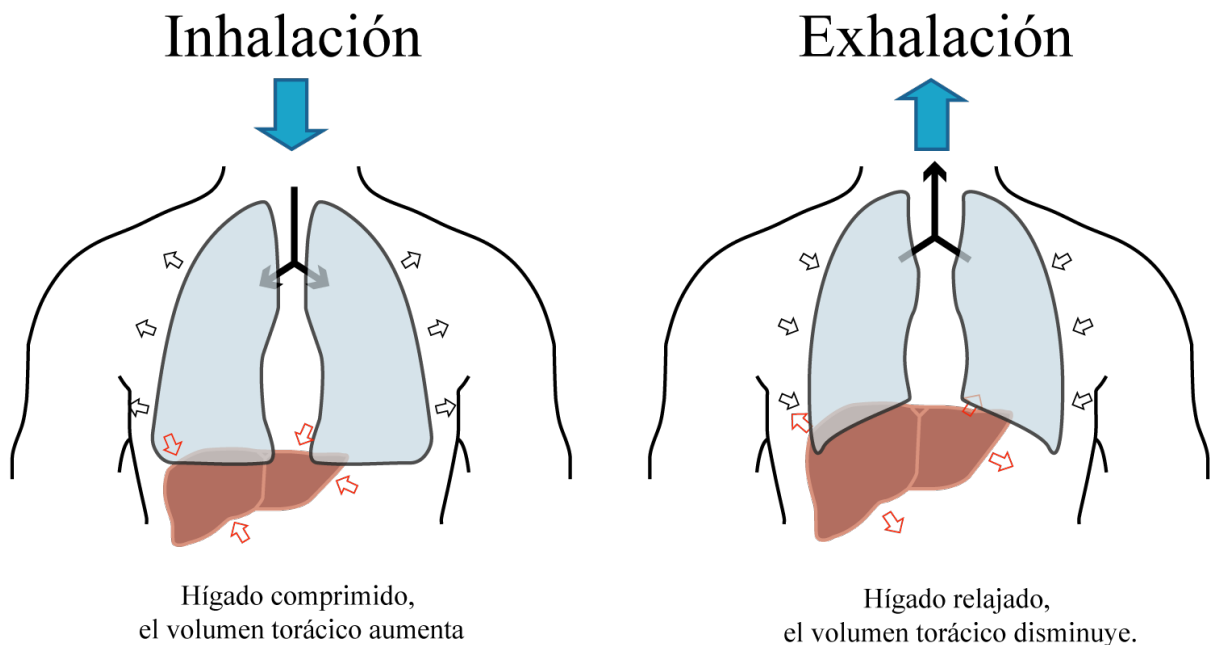


Figura 2.3: Movimiento del hígado para inhalación (izquierda) y exhalación (derecha). Fuente: Elaboración por Jadhav Moreno

El proceso de exhalación en el pulmón es normalmente pasivo, en el cual la elasticidad del diafragma es recuperada, ya en un control voluntario de la exhalación los músculos intercostales internos se contraen y los músculos abdominales asisten bajando la cavidad de las costillas incrementando la presión abdominal, produciendo una fuerza hacia arriba sobre el diafragma, ayudando a liberar todo el aire atrapado.

Durante este proceso de respiración el hígado puede moverse entre 1 y 5 cm (Brock y col. 2002a; Brock y col. 2002b; Jiang y col. 2004) y su deformación puede estar entre los 0.5 y los 2 cm dentro de la caja torácica, ver figura 2.4. Este movimiento del hígado tiene ciertos efectos en su funcionalidad y es estudiado para determinar cómo influye en las dosis de los medicamentos que tienen que pasar por este órgano (Brock y col. 2003; Shirato y col. 2004), así como el efecto que tendrá en el sistema.

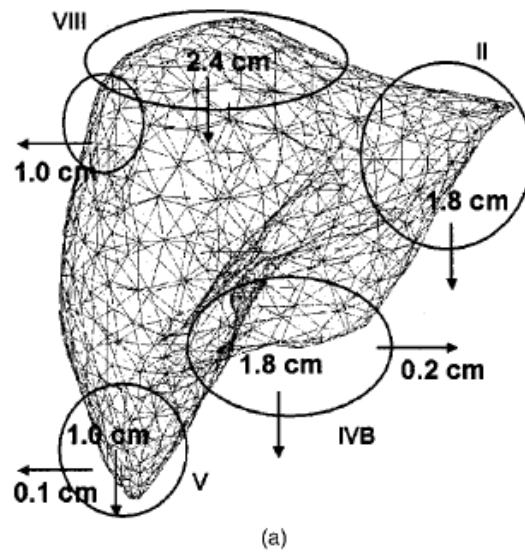


Figura 2.4: Análisis del movimiento desde un estado de inhalación hasta uno de exhalación

Histología hepática

Histológicamente, el hígado se divide en lóbulos hepáticos con venas centrales que drenan cada uno de ellos. Los lóbulos miden 2mm de largo por 1 mm de diámetro. La triada portal entre los lóbulos contiene los conductos biliares intrahepáticos y el aporte sanguíneo, que consiste en tres pequeñas ramas: la arteria hepática y la vena porta y conductos linfáticos intrahepáticos (Pawlina y Ross 2018; Dr 2019).

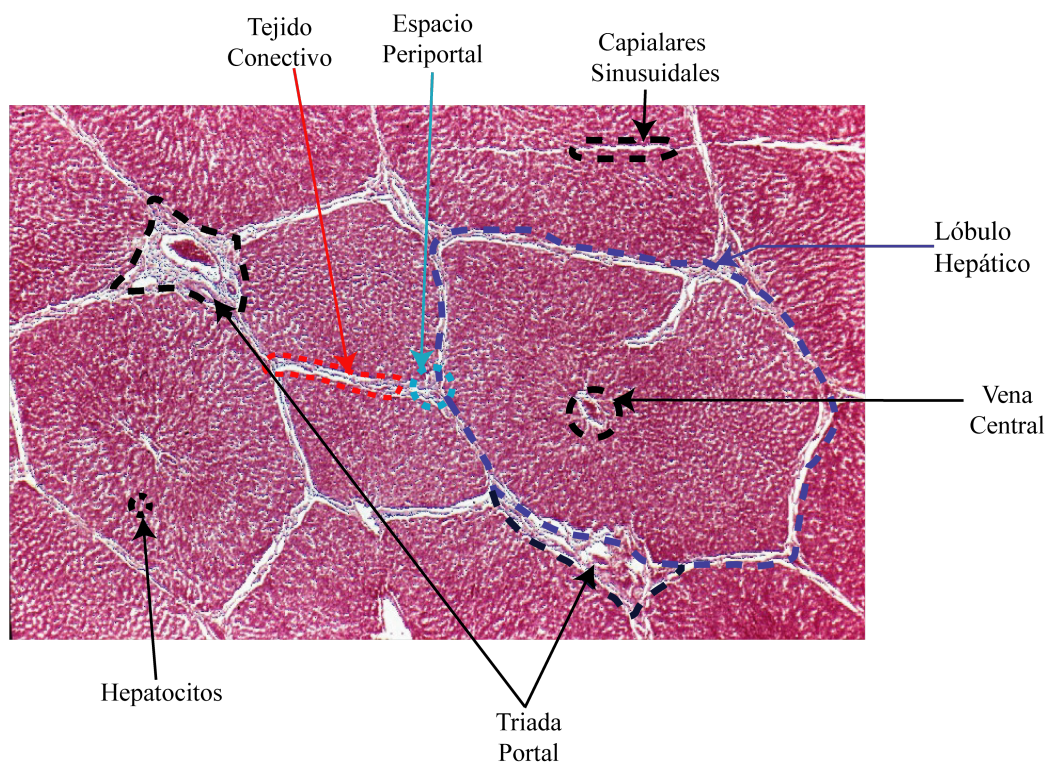


Figura 2.5: Histología Hepática tomdo de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/atlas2013A/digestivo7/digestivo.html>

- Los hepatocitos son la unidad elemental del hígado y representan aproximadamente entre un 60 % y 80 % de la masa hepática. Al igual que cualquier célula del cuerpo el hepatocito posee sus unidades fundamentales: núcleo, nucleolos, RE, aparato de golgi, lisosomas, citoplasma, peroxisomas y mitocondrias.

De estos organelos, quien aporta las propiedades mecánicas es el citoesqueleto el cual es un “andamio” o “esqueleto” celular que atraviesa el citoplasma, formado por una red interna de polímeros, es quien determina la rigidez mecánica y la morfología de una célula (Lodish y col. 2008). Además los diversos componentes del citoesqueleto, actina, microtúbulos y filamentos intermedios, junto con sus proteínas, facilitan la motilidad celular, el transporte de vesículas y ribosomas, la mitosis y la mecano-transducción (Wang, Butler e Ingber 1993) (Wirtz y Dobbs 1990).

- Parénquima, que consiste en cordones de hepatocitos bien organizadas, que en el adulto normalmente tienen una sola célula de espesor y están separadas por capilares sinusoidales. En los niños de hasta 6 años de edad, los hepatocitos se distribuyen en cordones de dos células de espesor.
- Estroma, construido por tejido conjuntivo que se continúa con la cápsula fibrosa de Glisson. Los vasos sanguíneos, nervios, vasos linfáticos y conductos biliares transcurren dentro del estroma de tejido conjuntivo.
- Capilares sinusoidales (sinusoides), conforman el conducto vascular entre los cordones de hepatocitos.
- Espacios perisinusoidales (espacios de Disse), que se encuentran entre el endotelio sinusoidal y los hepatocitos. Permite al hepatocito decidir qué va al circuito biliar y qué se queda en la circulación.
- Triada portal, son pequeños canales situados en los ángulos de los lobulillos hepáticos, por donde se extiende una ramificación progresiva de una rama de la vena porta, una rama de la arteria hepática y el conducto biliar principalmente.

2.2 Cáncer, relación con el aumento de dureza y otras lesiones hepáticas

2.2.1 Cáncer: Aspectos generales

El cáncer se origina cuando las células sanas cambian y proliferan sin control, y forman una masa llamada tumor. Un tumor puede ser canceroso o benigno. Un tumor canceroso es maligno, lo que significa que puede crecer y diseminarse a otras partes del cuerpo. Un tumor benigno significa que el tumor puede crecer, pero no se diseminará.

Evolución celular

Según (Jordan, Guzman y Noble 2006), los cánceres se desarrollarían a partir de un subgrupo de células con capacidad de autorenovación análoga a las células troncales o stem cells normales. Estas células, denominadas células madre cancerosas (cancer stem cells [CSC]) (ver figura 2.6, Jordan, Guzman y Noble 2006), pueden proceder de células stem normales, que mantienen una capacidad de autorenovarse, pero que adquieren cambios genéticos o epigenéticos que transforman su fenotipo, o bien de células somáticas desdiferenciadas que adquieren una capacidad de autorenovación.

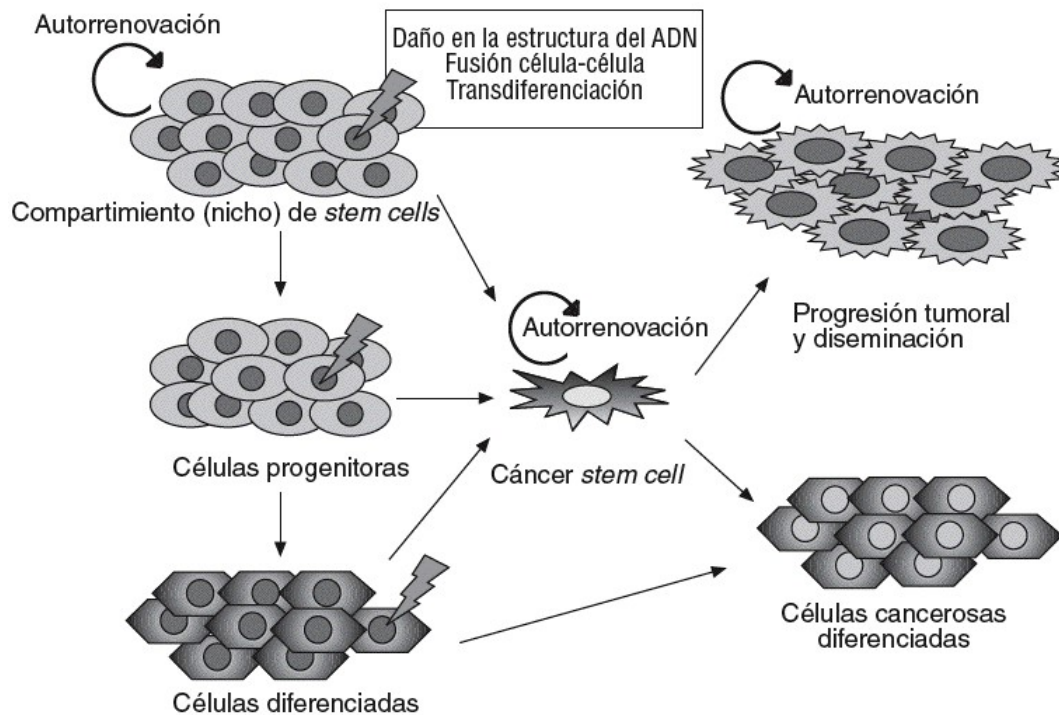


Figura 2.6: Evolución celular a partir de las células stem

Sí se observa el cáncer desde un punto de vista celular, ocurre que el citoesqueleto evoluciona durante esta diferenciación normal de las células y se altera de forma característica en muchas enfermedades, incluido el cáncer (Guck y col. 2005).

Los cambios incluyen una reducción en la cantidad de polímeros constituyentes y proteínas accesorias y una reestructuración de la red disponible (Ben-Ze'ev 1985),(Rao y Cohen 1991),(Moustakas y Stournaras 1999). Estas alteraciones del citoesqueleto son evidentes porque las células malignas están marcadas por la replicación y la motilidad, las cuales son inconsistentes con un citoesqueleto rígido.

2.2.2 *Cáncer de hígado*

El cáncer es una de las múltiples enfermedades que se pueden presentar en el hígado, debido a que el cáncer no es más que una transformación celular.

Como se observó en el capítulo anterior, cualquier alteración de las células hepáticas y según donde se encuentre ubicado el tumor, tiene una repercusión en el equilibrio de las funciones en la zona afectada.

En el cáncer de hígado se han identificado alteraciones estructurales en áreas del genoma que incluyen algunos genes, como c-myc (8q), Ciclina A2 (4q), Ciclina D1 (11q), Rb1 (13q), AXIN1 (16p), p53 (17p), IGFR-II/M6PR (6q), p16 (9p), E-Cadherina(16q), SOCS (16p) y PTEN (10q) y Los genes más frecuentemente mutados en CHC son p53 y β -catenina4 (Jordan, Guzman y Noble 2006).

Tipos de cáncer primario

Se le llama primario al cancer que se desarrolla directamente desde el hígado, porque se sabe que puede ser parte de una metastasis proveniente de otro organo. Los tres tipos de cancer primario se presentan en la tabla 2.1.

Tabla 2.1: Tipos de cáncer primario de hígado.

Tipo de cáncer de hígado	Descripción	Frecuencia
Carcinoma hepatocelular (CHC)	El carcinoma hepatocelular puede tener diferentes patrones de crecimiento. Algunos diseminan crecimientos en forma de tentáculos por el hígado. Algunos comienzan como un solo tumor que se disemina a otras áreas del hígado a medida que la enfermedad se desarrolla. Otros se desarrollan como nódulos en varios lugares diferentes del hígado. En ocasiones, el patrón no es claro.	Se presenta aproximadamente en el 80 % de los casos de cáncer primario de hígado en adultos.
Colangiocarcinoma, también denominado cáncer del conducto biliar	Un colangiocarcinoma se desarrolla a partir de células en el conducto biliar del hígado. El conducto biliar es un tubo delgado que se extiende desde el hígado hasta el intestino delgado. El conducto biliar comienza en el interior del hígado como varios tubos más pequeños que se unen.	Se presenta aproximadamente entre el 10 % y el 20 % de los casos de cáncer primario de hígado en adultos.
Angiosarcoma	El angiosarcoma comienza en los vasos sanguíneos del hígado y crece con mucha rapidez	Se presenta aproximadamente en el 1 % de los casos de cáncer.

Estadísticas

Según el informe “*Cancer Facts and Figures 2019*” publicado por la American Cancer Society (ACS) se estima que este año en los Estados Unidos se diagnosticará cáncer primario de hígado a 42 030 adultos (29 480 hombres y 12 550 mujeres) . Entre 2006 y 2015, la cantidad de personas que recibieron un diagnóstico de esta enfermedad aumentó aproximadamente un 3 % anual. Se estima que este año se producirán 31 780 muertes (21 600 hombres y 10 180 mujeres) a causa de esta enfermedad. En el caso de los hombres, el cáncer de hígado es la quinta causa más frecuente de muerte. Es la séptima causa de muerte más frecuente relacionada con cáncer en las mujeres.

Según el informe “*Las cifras del cáncer en España 2018*” publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia estimada de cáncer de hígado en España fue de 5.878 casos (4.285 varones y 1.593 mujeres) suponiendo el 2.5 % de todos los cánceres y el décimo por orden de frecuencia. La mortalidad en España para el 2016 fue de 4989 para el tumor maligno del hígado y vías biliares intrahepáticas, con varones fue de 3410 casos, sexto en orden de frecuencia; y en mujeres de 1.579 casos, décimo en orden de frecuencia.

Según este informe de la SEOM la mortalidad estimada en el mundo para el año 2012 fue de 745.533 casos, correspondiendo al 9 % de las muertes por cáncer y al segundo en orden de frecuencia. Y como resumen general los hombres tienen 3 veces más posibilidades de que se les diagnostique la enfermedad que las mujeres.

2.2.3 *Estadios*

Existen diversos tipos de clasificación del cáncer. A continuación se presentan los tipos de clasificaciones más frecuentes:

BCLC

La clasificación de consenso del BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)(Llovet, Brú y Bruix 1999), que aúna la extensión de la enfermedad, la evaluación de la función hepática, y el estado general del paciente, agrupa a los pacientes en los siguientes estadios:

- Estadio 0: Tumor único menor de 2 cms, Child Pugh A, estado general muy bueno.
- Estadio A: Tumor único o 3 nódulos menores de 3 cms, Child-Pugh A-B, muy buen estado general.
- Estadio B: Enfermedad voluminosa multinodular, Child-Pugh A-B, estado general muy bueno.
- Estadio C: Enfermedad extrahepática o invasión de la vena porta, Child-Pugh A-B, estado general conservado.
- Estadio D: Enfermedad muy avanzada, Child-Pugh C, mal estado general.

AJCC

Según consenso alcanzado por el AJCC (American Joint Committee on Cancer), y dentro de sistema denominado TNM (Vauthey y col. 2002), se han designado diferentes categorías (T, tumor primario; N, ganglios linfáticos regionales; M, metástasis a distancia) que clasifican al cáncer de hígado en diferentes estadios. Esta clasificación considera existencia o ausencia de invasión de los vasos sanguíneos, el número de nódulos tumorales, y el tamaño del tumor más grande.

Los estadios del hepatocarcinoma, agrupados según pronósticos son:

- Estadio I: existencia de un sólo tumor, que no se ha extendido afectando a vasos sanguíneos.
- Estadio II: un sólo tumor que se ha extendido afectando a vasos, ó más de un tumor, ninguno mayor de 5 cms.
- Estadio III:
 - Estadio IIIA: más de un tumor, alguno mayor de 5 cms.
 - Estadio IIIB: existencia de uno o más tumores de cualquier tamaño que afectan a una rama principal de la vena porta o de la vena hepática con invasión directa de órganos vecinos (incluyendo el diafragma), excluyen la vesícula biliar, o con perforación al peritoneo visceral.
- Estadio IV:
 - estadio IVA: el tumor afecta a los ganglios linfáticos regionales.
 - estadio IVB: el tumor se ha extendido más allá del hígado, alcanzando otras partes del cuerpo, tales como los huesos o el pulmón. Esta clasificación por estadios no es aplicable a los sarcomas primarios de hígado, a los tumores metastásicos en hígado, ni a los tumores de la vía biliar.

Okuda

La clasificación de Okuda (Okuda y col. 1985), además del TNM clásico, es el sistema de estadiaje más aceptado. La enfermedad se cataloga como estadio I, II o III según que el paciente presente ninguno, hasta 2 o hasta 4 de los siguientes signos: Más del 50 por ciento del volumen hepático ocupado por el tumor, albúmina Inferior a 3 g/dl , Bilirrubina superior a 3 mg/dl y ascitis.

Los tumores se clasifican igualmente según el grado histológico, utilizándose cuatro grados:

- **G1:** Bien diferenciado.
- **G2:** Moderadamente diferenciado.
- **G3:** Pobremente diferenciado.
- **G4:** Indiferenciado.

Fibroscan

El fibroscan es capaz de localizar valores elasticidad de 2.5 y 75 kPa, mientras que los pacientes sanos tienen un valor de 5.5 kPa (Sandrin y col. 2003). La rigidez del hígado se determina con el valor resultante de haber hecho los cálculos de la mediana de las 10 determinaciones que se realizaron anteriormente; y los resultados se miden en unidades de kilopascal (kPa).

Para las personas que sufren de enfermedades hepáticas, el grado de fibrosis (F) que se les diagnostica se basa en las cuatro fases en que la prueba ha sido subdividida. Cuando es F0 = no fibrosis y F4 =significa máxima cirrosis o fibrosis.

Para ser más específicos, la explicación de estas fases es la siguiente:

- Cuando es un valor menor a 7 kPa
Quiere decir que el nivel de progresión es bajo, y se recomienda no comenzar con el tratamiento.
- Valores entre 7 y 9,4 kPa
Es evidencia de fibrosis moderada o llamada también “nivel 2”. Con este resultado se recomienda realizarse pruebas con el fibroscan regularmente, así se podrá establecer el nivel de progresión y su tratamiento.
- Valores entre 9,4 y 12 kPa
Significa que la fibrosis está en un nivel avanzado y es de “nivel 3”, con este resultado es necesario empezar un tratamiento que sea antivírico.
- Cuando supera los 12 kPa
Con valores superiores a 12 kPa, significa que el paciente padece de una fibrosis grave y de “nivel 4”; además se incrementa el riesgo de sufrir de cirrosis. Este resultado indica que el tratamiento o terapia es de carácter de urgencia.

El tratamiento más adecuado del cáncer de hígado vendrá determinado por el estadio concreto de cada caso. En cualquiera de las dos clasificaciones anteriormente descritas, los estadios superiores se asocian a etapas más avanzadas de la enfermedad.

2.2.4 Diagnóstico y detección: Enfoque y metodologías actuales

Se han abordado diversos puntos de vista en distintas disciplinas para la caracterización de la severidad del cáncer como se observa en tabla 2.2 En el estudio del cáncer de hígado se pueden realizar diferentes pruebas diagnósticas entre las que podemos incluir:

- Análisis de sangre, incluyendo pruebas de función renal (creatinina), hepática bilirrubina.
- Pruebas de coagulación.
- Determinación sanguínea de marcadores tumorales. El más asociado a cáncer de hígado es la determinación de niveles de alfa-fetoproteína, aunque que un valor elevado por encima de límites normales no implica necesariamente la existencia de un cáncer de hígado.
- Pruebas serológicas de hepatitis.
- Radiografías simples de tórax y abdomen.

- Ecografía.
- Tomografía Axial Computerizada (TAC): Permite conocer la extensión local del tumor, la posible afectación de ganglios cercanos, y la extensión a otros órganos.
- Resonancia Nuclear Magnética.

Tabla 2.2: Sensibilidad y especificidad diagnóstica de las exploraciones morfológicas para las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Método	Sensibilidad	Especificidad
Ecografía	40-70 %	85-95 %
TC	75-85 %	85-97 % [1]
Porto-TC	80-90 %	45-90 % [1]
RM	70 %	95 % [1]
RM	con ferumoxida 68 %	82 % [2]
PET	88 %	100 % [3]

2.2.5 *Cáncer y enfoque mecánico: Aumento de rigidez*

El método propuesto en este trabajo se centra exclusivamente en el comportamiento mecánico celular, de cómo la rigidez (propiedad mecánica de la célula) pueden ser utilizadas como biomarcador en la detección de la severidad del cáncer.

La técnica implementada por (Ward y col. 1991), desarrolla un método que se lleva a cabo por medio de aplicar presión negativa escalonada a la célula a través de una micro pipeta y la distancia de aspiración en la pipeta en función del tiempo, lo que se determina por medio de técnicas de vídeo. Luego se utilizó un modelo viscoelástico para analizar las propiedades viscoelásticas de la célula. Una vez obtenidos los resultados se llega a la conclusión de que existe una correlación directa entre un aumento en la deformabilidad y la progresión del fenotipo transformado de una línea celular no tumorigénica a una línea celular metastásica tumorigénica.

En 1999 se utilizaron microscopía de fuerza atómica para investigar líneas celulares endoteliales de vejiga humana normal y líneas celulares cancerosas complementarias y encontraron que su rigidez difería en un orden de magnitud (Lekka y col. 1999; Efremov y col. 2014; Stoopan-Rometti y col. 2017).

El estudio realizado por (Guck y col. 2005) utiliza la deformabilidad óptica con el fin de monitorear los cambios durante la progresión de los fibroblastos de ratón y las células epiteliales de la mama humana del estado normal al canceroso e incluso metastásico. Gracias a esto, se encontraron números bajos de células requeridos para dicha distinción, los cuales reflejan la regulación del citoesqueleto de la célula.

Por medio del método de centrifugación de (Cross y col. 2007) se produjeron células morfológicamente indistinguibles que pueden ser preparadas en un minuto y con esto se encontró que las células tumorales metastásicas son 80 % más suaves que las células benignas. De acuerdo

con el estudio basado en el crecimiento *ex vivo* de las células mencionadas anteriormente y las características morfológicas de las mismas, los resultados evidencian que es poco probable que la morfología sola sea suficiente para explicar la diferencia en los módulos elásticos de los dos tipos de células evaluadas. Por ello, los hallazgos indican que el análisis funcional basado en la biomecánica logra proporcionar una plataforma adicional para la evaluación citológica y el diagnóstico de cáncer en el futuro.

El propósito del estudio de (Mueller y Sandrin 2010) es realizar el análisis de la enfermedad hepática por medio de la técnica óptica para determinar si la rigidez hepática se encuentra en un rango normal equivalente a 6kPa o aceptable, el cual se encuentra entre los rangos de 8 y 12.5kPa. Con el fin de comprender los mecanismos moleculares subyacentes a la fibrosis hepática, plantea la hipótesis de secuencia de presión-rigidez-fibrosis.

En 2011, (Swaminathan y col. 2011) implemento un sistema de pinzas magnéticas para establecer la rigidez de las células tumorales del paciente. Las líneas celulares cancerosas fueron relacionadas inversamente con la migración e invasión a través de las membranas basales tridimensionales, lo que se conoce como la ley de potencia. Con esto, se descubrió que las células cancerosas con el mayor potencial migratorio e invasivo son cinco veces menos rígidas que las células con el menor potencial migratorio e invasión.

En 2012 (Xu y col. 2012) evaluó la rigidez del cáncer en las células de ovario por medio de la microscopia de fuerza atómica. Gracias a esto encontró que las células de cáncer de ovario son generalmente más suaves y muestran una variabilidad intrínseca más baja en la rigidez celular que las células epiteliales de ovario no malignas. Por ello, los análisis comparativos de expansión genética indican que la rigidez reducida de las células de ovario altamente invasivas y altamente metastásicas se encuentra asociada con la remodelación del cito esqueleto actina, por lo que el examen microscópico de la estructura de la fibra de actina en estas líneas celulares es consistente con dicha predicción.

En general, las células malignas respondieron menos elásticas (más suaves) o menos viscosas (menos resistentes al flujo) a las tensiones aplicadas, según la técnica de medición y el modelo empleado. Se ha encontrado que las células cancerosas metastásicas muestran una resistencia incluso menor a la deformación (Raz y Geiger, 1982; Ward et al., 1991). Esto es lógico, porque las células metastásicas del cáncer deben pasar a través de la matriz del tejido circundante a medida que avanzan hacia los sistemas circulatorios donde viajan para establecer asentamientos distantes (Wyckoff et al., 2000).

2.2.6 Técnicas de caracterización de propiedades mecánicas

En este capítulo se detallaran las diferentes técnicas utilizadas actualmente para la determinación de propiedades mecánicas, en donde se dará a conocer su entorno y cuales son las limitaciones actuales de cada tecnología. Estas técnicas de evaluación de la rigidez celular puede clasificarse según el tipo de es escala, por ejemplo a nivel celular o nivel de órgano; o también clasificarse según sí el método es invasivo o no invasivo.

Se hace un especial énfasis en la descripción de las técnicas por ultrasonido, principalmente debido a que existen amplios registros de los valores de rigidez mecánica en hígado y lesiones hepáticas. Esto relacionado con la portabilidad del dispositivo y los desarrollos de algoritmos que permiten determinar la rigidez de órganos de forma directa. Sin embargo posee ciertas características que se presentan como una desventaja respecto a otras técnicas evaluadas.

Técnicas Invasiva - Escala micro

Las primeras técnicas utilizadas para la caracterización mecánica de las células se dieron a nivel micro y tenía que ver con la naturaleza de intentar realizar medidas directas al sistema a evaluar. Estos métodos fueron de gran importancia para poder realizar un planteamiento de modelos, que puedan así predecir el comportamiento macro de las propiedades mecánicas de los organos.

Dentro de las primeras técnicas desarrolladas se encuentran la reología de perlas magnéticas (Wang et al., 1993), los microscopios acústicos, tamices micro fabricados, sondas de micro agujas (Zahalak 1990) y aspiración de micropipetas (Hochmuth, 2000) (Hochmuth 2000). En 1986 se inventaba la microscopía de fuerza atómica y no fue hasta 20 años después que se empezaron a utilizar en aplicaciones de este tipo y que permitían medir las propiedades mecánicas con gran precisión (Mahaffy,2000) (Mahaffy y col. 2000),(Rotsch, 1999) (Rotsch, Jacobson y Radmacher 1999), (Lekka, 1999) (Lekka y col. 1999). Otra técnica que se usa actualmente es la deformabilidad óptica como marcador celular (Guck, 2005).

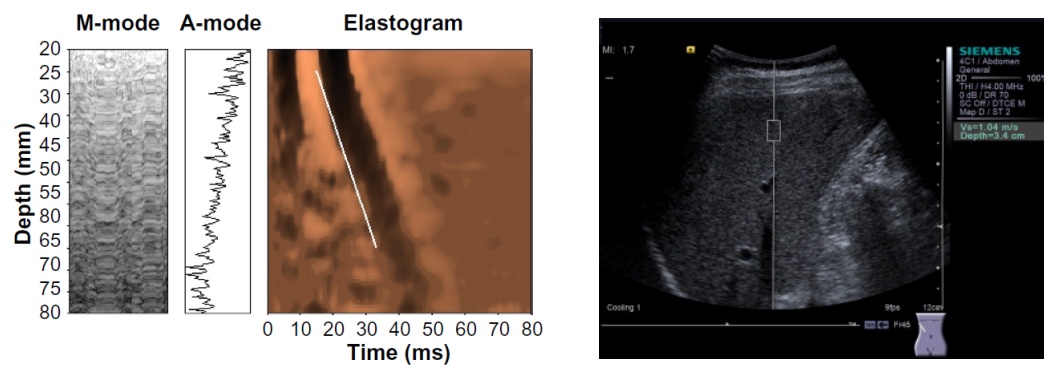
Ultrasonido (No invasiva-Macro escala)

Existen distintas técnicas de ultrasonido mediante las cuales ha sido posible determinar indirectamente la rigidez de tejidos hepáticos. La elastografía transitoria (la más utilizada) (Sandrin y col. 2003), Elastografía en Tiempo Real (RTE)(Friedrich-Rust y col. 2007), imagen de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) y más recientemente elastografía por onda de cizallamiento (SWE):

1. La Elastografía Transitoria propuesto por (Sandrin y col. 2003) (figura 2.7a), El dispositivo comercial, FibroScan®, estima la rigidez del hígado midiendo la Velocidad de las ondas de corte elásticas en el parénquima hepático generado por el empuje mecánico. La velocidad de propagación está directamente relacionada con la rigidez del medio, definida por el módulo de Young.
2. SWE Se basa en la medición de la velocidad de propagación de la onda transversal en el tejido blando; Al igual que ARFI, no requiere un vibrador externo para generar la onda transversal. Se basa en la generación de una fuerza de radiación en el tejido para crear la onda de corte. La sonda de ultrasonido del dispositivo produce una fuerza de radiación muy

localizada en las profundidades del tejido de interés. Esta fuerza / impulso de radiación acústica induce una onda de corte, que luego se propaga desde este punto focal.

3. La elastografía de impulso por fuerza de radiación acústica (ARFI)(figura 2.7b), es una técnica cuantitativa que proporciona una única medición unidimensional de la elasticidad del tejido como el FibroScan, a diferencia que las ondas son inducidas como su acrónimo lo indica, por la radiación acústica. Está disponible en dispositivos ultrasonido Acuson S2000 y S3000 (Siemens) e IU22 desarrollado por Philips.(2013)
4. La elastografía Estandar, Hi RTE El operador aplica manualmente una presión suave con la sonda de ultrasonido para inducir una deformación en los tejidos subyacentes. En esta situación, solo se mide el tejido deformado sujeto a la compresión manual, en lugar de una medición directa de la elasticidad. La deformación se considera inversamente proporcional a la elasticidad. Se obtiene un mapa de color de la elasticidad tisular esto es un enfoque cualitativo.



(a) FibroScan, tomado de (Mueller y Sandrin 2010) (b) ARFI, tomado de (Ferraioli y col. 2015)

Figure 2.7(c) shows an SWE (Shear Wave Elastography) image with a color-coded stiffness map and technical parameters like Q-Box™, Mean 28.08 kPa, Min 15.69 kPa, Max 22.59 kPa, Str. Dev. 1.3, and Elem. 22.0 mm. Figure 2.7(d) shows an RTE (Real Time Elastography) image with a color-coded strain map and technical parameters like V_s=1.04 m/s and Depth=3.4 cm.

(c) SWE, tomado de (Ferraioli y col. 2015) (d) RTE, tomado de (Friedrich-Rust y col. 2007).

Figura 2.7: Cuatro técnicas de ultrasonido

Limitaciones: El ultrasonido

1. Las técnicas SWE, ARFI, Hi-RTE son recientes, por lo que necesitan ser evaluadas, aunque los resultados iniciales son prometedores.
2. Las mediciones son difíciles cuando los espacios intercostales son estrechos, la pared torácica es gruesa, en caso de obesidad, y son imposibles en presencia de ascitis.
3. El lado izquierdo del hígado no puede ser examinado.

4. Hay una curva de aprendizaje para obtener adquisiciones confiables sin guía de ultrasonido.

2.2.7 Otras Lesiones Hepáticas

Dado el alcance de este trabajo, se hará una descripción general de las principales lesiones hepáticas consideradas a nivel clínico.

Cirrosis Hepática

Representa una entidad patológica de tipo crónico-progresiva, en la que se presenta fibrosis y una especie de nódulos, llevando a una alteración en la arquitectura vascular y el funcionamiento normal del hígado

Diferentes factores pueden desencadenar una cirrosis, por ejemplo, el consumo de alcohol, la presencia de virus hepatotropos (virus de la hepatitis), hemocromatosis (aumento del hierro), Enfermedad de Wilson (acumulación de cobre), entre otros factores causantes.

La fisiopatología de la cirrosis considera: inflamación de la íntima endotelial, seguida de estasis en las venas centrales y en los sinusoides, lo cual puede desencadenar isquemia si se extiende al sistema porta del hígado. El resultado patogenético es apoptosis, atrofia e hiperplasia, y finalmente fibrosis.

Hepatitis Crónica

Representa una enfermedad derivada de diferentes agentes patógenos que conllevan a procesos inflamatorios y de necrosis celular. Estos procesos inflamatorios tiene una alta incidencia en el cambio de rigidez mecánica de esa zona del órgano. De las diferentes etiologías que se terminan en Hepatitis Crónica, se encuentra: infección viral crónica, fenómenos auto-inmunes y drogas.

Hepatitis Crónica por Virus (Hepatitis B)

Este virus representa un agente patógeno importante, teniendo una gran frecuencia de presencia en la población mundial. Las vías principales de transmisión son la parenteral, sexual y perinatal. La infección por este virus es más crónica, mientras más temprano se adquiera a lo largo de la vida. La disfunción hepática es el principal método diagnóstico para este tipo de virus.

Hepatitis Crónica Auto-inmune

Representa una entidad inflamatoria crónica que lleva a destrucción progresiva del tejido hepático, produciendo necrosis, fibrosis y cirrosis. Este tipo de hepatitis parece tener un factor genético importante, y afecta en mayor cantidad a mujeres jóvenes. Dentro del tratamiento se encuentran medicamentos como la prednisona y/o azatioprina.

Hepatitis Crónica por Droga

Las representaciones clínicas de este tipo de hepatitis son muy similares a la hepatitis viral y a la auto-inmune. Se reporta que cualquier medicamento tiene potencial de causa de hepatitis, por tanto se definen diferentes mecanismos bajo los cuales las drogas llevan a daño hepático: toxicidad predecible e impredecible. La literatura reporta que la hepatotoxicidad de un fármaco depende de diferentes factores, por lo que debe llevarse un control del correcto funcionamiento hepático.

2.3 Procedimiento para la obtención mediante TAC

Las imágenes de tomografía computarizada (TC) del hígado de dos pacientes, que tenían un tumor interno, fueron suministradas por la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe de Valencia.

Se adquirieron dos imágenes de TC de cada paciente, correspondientes a dos estados diferentes de deformación del hígado, el estado no deformado (exhalación final) y el estado deformado (inhalación final). El software Simpleware 4.2 se utilizó para procesar estas dos imágenes para obtener dos mallas FE. Primero, se segmentaron el hígado y el tumor y se generaron los dos modelos morfológicos 3D (uno para el estado de inhalación final y el otro para el estado de exhalación final). Posteriormente, se generó un filtro gaussiano alisador.

Simpleware se utilizó para procesar las imágenes con el fin de obtener las mallas para las simulaciones del modelo FE.

La figura 2.8 muestra el diagrama de pasos seguidos para este proceso, ellos son:

- Segmentación: se utilizaron dos algoritmos para asegurar la correcta segmentación de las muestras y la pieza de plástico. Primero, se usó un algoritmo de umbral y luego un algoritmo de crecimiento regional conectado a la confianza. La pieza de plástico fue segmentada manualmente.
- Reconstrucción 3D: un volumen del hígado y la pieza de plástico se generaron a partir de la zona segmentada de todas las rodajas.
- Suavidad: se utilizó un filtro gaussiano recursivo para obtener una superficie más lisa, que permite obtener mallas de FE con mejor calidad.
- Generación de malla: se utilizó un algoritmo que permite la adaptación de la superficie en Simpleware para lograr una buena calidad de malla con menos elementos.

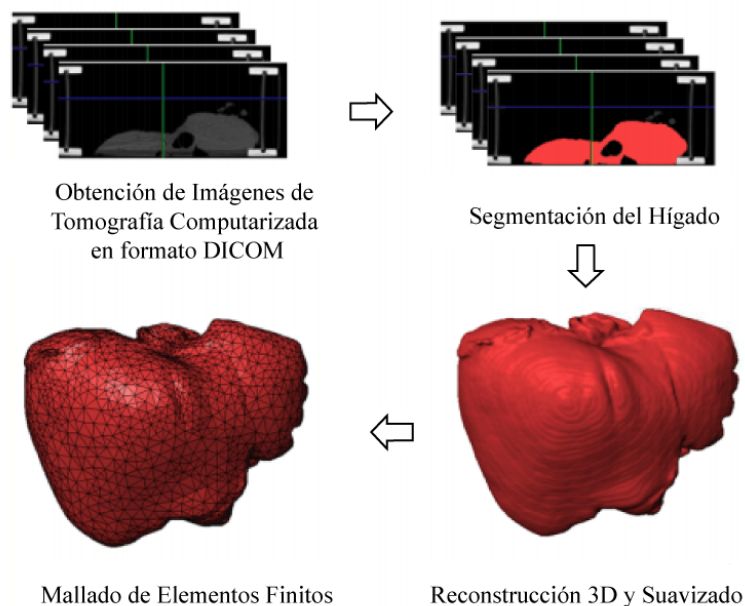


Figura 2.8: Secuencia del proceso de obtención de malla. Adaptado de (Martínez Martínez 2014)

2.3.1 Modelos de tracking

El registro de conjuntos de puntos es un componente clave en muchas tareas de visión de computadora. El objetivo del registro de conjuntos de puntos es asignar correspondencias entre dos conjuntos de puntos y recuperar la transformación que asigna un conjunto de puntos al otro.

Múltiples factores, que incluyen una transformación espacial no rígida desconocida, una gran dimensionalidad del conjunto de puntos, el ruido y los valores atípicos, hacen que el registro de conjuntos de puntos sea un problema difícil. Introducimos un método probabilístico, llamado algoritmo de desviación del punto coherente (CPD) (Myronenko y Song 2010), tanto para el registro de conjuntos de puntos rígidos como no rígidos.

Consideramos la alineación de dos conjuntos de puntos como un problema de estimación de densidad de probabilidad. Ajustamos los centroides GMM (que representan el primer conjunto de puntos) a los datos (el segundo conjunto de puntos) al maximizar la probabilidad. Obligamos a los centroides GMM a moverse coherentemente como un grupo para preservar la estructura topológica de los conjuntos de puntos.

En el caso rígido, imponemos la restricción de coherencia mediante la parametrización de las ubicaciones del centroide GMM con parámetros rígidos y derivamos una solución de forma cerrada del paso de maximización del algoritmo EM (Dempster, Laird y Rubin 1977) en dimensiones arbitrarias. En el caso no rígido, imponemos la restricción de coherencia al regularizar el campo de desplazamiento y usar el cálculo variacional para derivar la transformación óptima.

También introducimos un algoritmo rápido que reduce la complejidad del cálculo del método a lineal. Probamos el algoritmo CPD tanto para transformaciones rígidas como no rígidas en presencia de ruido, valores atípicos y puntos faltantes, donde CPD muestra resultados precisos y supera los métodos actuales más avanzados.

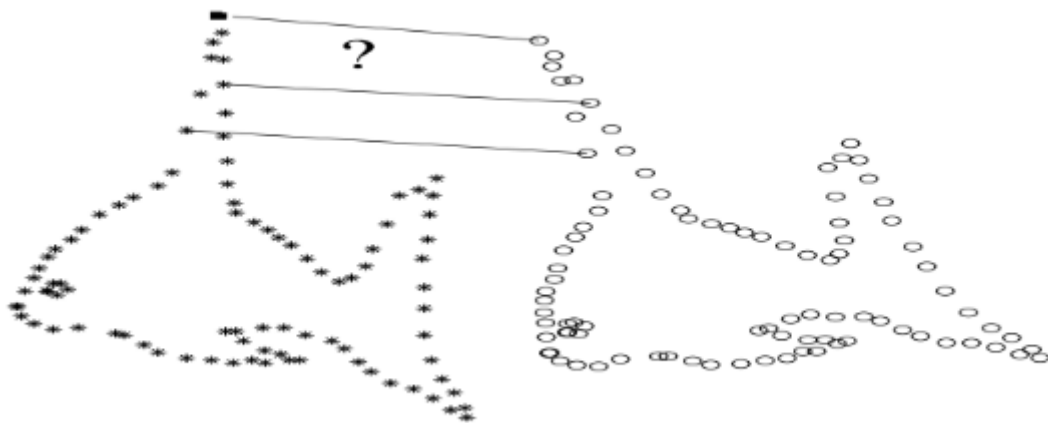


Figura 2.9: CPD. Fuente: (Myronenko y Song 2010)

2.4 Modelos Constitutivos Hiperelásticos

La caracterización con precisión de tejidos vivos es uno de los grandes retos para la simulación numérica si requerimos cierto nivel de fiabilidad, ya que difícilmente es posible interactuar directamente con el órgano.

Mediante las técnicas de caracterización mencionadas en la sección 2.2.5 ha sido posible observar similitudes en modelos hiperelásticos propuestos años antes para la caracterización de materiales como el caucho. En este trabajo se utiliza uno de los modelos hiperelásticos e isótropos más simples, el modelo de Saint Venant - Kirchhoff ha sido ampliamente utilizado por (Picinbono, Delingette y Ayache 2003; Delingette 2008; Gladilin y Eils 2008), el cual tiene una rapidez de cálculo más alta, que por ejemplo simulaciones propuestas por Mooney-Rivlin de orden 3 (Martínez Martínez 2014). Sea cual sea el modelo de material utilizado, es fundamental conocer cuáles son las constantes elásticas del modelo que mejor ajustan la simulación al comportamiento real del órgano de un paciente en concreto.

Ciertos autores (Martínez Martínez 2014) proponen el uso de rutinas de optimización basadas en algoritmos genéticos para hallar el valor de dichas constantes a partir imágenes médicas del hígado de un paciente en dos estados de deformación diferente. Este enfoque pretende evitar la medida invasiva de la respuesta mecánica del órgano y permite, además, que la determinación de estas constantes elásticas del modelo constitutivo sea específica de paciente y pueda realizarse *in vivo*.

2.4.1 Saint Venant - Kirchhoff

El modelo de material de Saint Venant - Kirchhoff, es el modelo más simple que existe en la literatura. Es independiente del camino y posee un potencial de energía de deformación elástica. La energía de tensión w por unidad de volumen a estados multiaxiales se define como,

$$w = \int \mathbf{S} d\mathbf{E} \quad (2.1)$$

donde \mathbf{S} es el segundo tensor de Piola-Kirchhoff y \mathbf{E} es el tensor de deformación de Green-Lagrange. Por lo tanto al derivar, el esfuerzo está dado por:

$$\mathbf{S} = \frac{\partial w}{\partial \mathbf{E}}$$

2.4.2 *Mooney Rivlin*

El modelo de Mooney-Rivlin (Mooney 1940) (Rivlin y Saunders 1951) propuesto en 1951, es uno de modelos hiperelásticos utilizados en la literatura. Utiliza el primer y segundo invariante del tensor de tensiones, cuya función de densidad de energía de deformación se define de la siguiente manera:

$$W = C_{10}(I_1 - 3) + C_{01}(I_2 - 3) + \frac{1}{D}(J - 1)^2 \quad (2.2)$$

donde C_{10} y C_{01} son las constantes del material, J es el determinante del gradiente del tensor de deformación F y D es una constante del material relacionado con el modulo de compresibilidad.

2.4.3 *New Hookean*

El material propuesto por (Treloar 1943), es un caso particular de dos parámetros del modelo Mooney - Rivlin. En este modelo la función de densidad de energía W es basada sólo en el primer invariante de deformación.

$$W = C_1(I_1 - 3) + \frac{1}{D}(J - 1)^2 \quad (2.3)$$

2.4.4 *Ogden*

El modelo hiperelástico propuesto por (Ogden 1972), es un modelo que considera las tres deformaciones principales y $2N$ constantes materiales. Donde N es el grado del polinomio de la función de densidad de energía de deformación W_0 , definida como:

$$W_O = \sum_{i=1}^N \frac{\mu_i}{\alpha_i} (\lambda_1^{\alpha_i} + \lambda_2^{\alpha_i} + \lambda_3^{\alpha_i} - 3) + \sum_{i=1}^N \frac{1}{d_i} (J - 1)^{2i} \quad (2.4)$$

donde μ_i , α_i , y d_i son propiedades del material, y donde λ_1 , λ_2 y λ_3 denota las tres deformaciones principales.

Implementación del modelo constitutivo del hígado por medio del método de los elementos finitos

La caracterización de la rigidez del hígado no es trivial debido a su comportamiento hiperelástico, como es propio de los tejidos blandos del cuerpo humano. Adicionalmente, ante pequeñas cargas se presentan deformaciones que obligan a considerar el cambio de la geometría entre la configuración no deformada y la deformada. Por tal razón, es necesario estudiar este caso a través de la mecánica del medio continuo, en grandes desplazamientos.

En este capítulo se muestra la formulación requerida tanto para el planteamiento del modelo de material del hígado así como para su implementación por medio del método de los elementos finitos.

3.1 Grandes Desplazamientos

3.1.1 *Deformación de Green*

Se considera que la posición de cada uno de los puntos de un sólido en su configuración inicial o indeformada está dada por \mathbf{X} , a lo largo del movimiento de este sólido los puntos cambiarán a la configuración deformada o actual, donde la posición de cada punto estaría dada por \mathbf{x} , tal como se plantea en los apuntes de clase de Mecánica No Lineal del Máster en Ingeniería Mecánica.

La figura 3.1 representa la configuración inicial (en general no deformado) de un sólido y su posición deformada. La descripción Lagrangiana del mapeo de una configuración a la otra está dada por:

$$\phi(\mathbf{x}) = \mathbf{x}(\mathbf{X}) = \mathbf{X} + \mathbf{u}(\mathbf{X}) \quad (3.1)$$

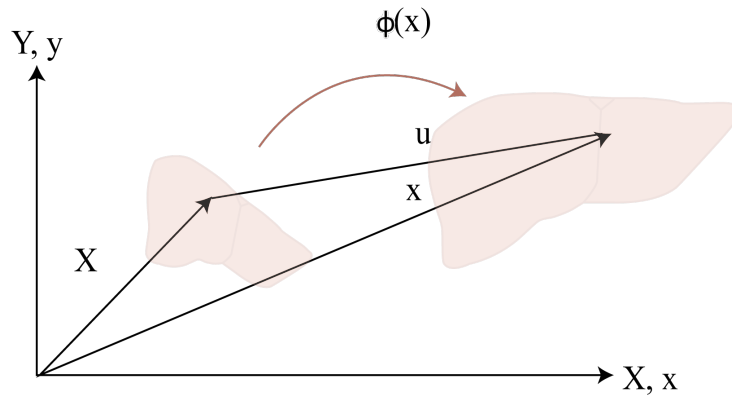


Figura 3.1: Definición de sistemas de coordenadas.

El gradiente de deformación \mathbf{F} (matriz jacobiana de la transformación de la configuración inicial a la final) es:

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} = \nabla \phi(\mathbf{X}) \quad (3.2)$$

$$F_{ij} = \frac{\partial x_i}{\partial X_j}$$

Teniendo en cuenta que $\mathbf{x} = \mathbf{X} + \mathbf{u}$, se obtiene:

$$\mathbf{F} = \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{X}} = \mathbf{I} + \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{X}} = \mathbf{I} + \mathbf{D} \quad (3.3)$$

$$D_{ij} = \frac{\partial u_i}{\partial X_j}$$

La relación entre un elemento diferencial en la configuración inicial y la deformada es, por lo tanto:

$$d\mathbf{x} = \mathbf{F} \cdot d\mathbf{X} = \mathbf{F}d\mathbf{X}$$

El tensor de deformación de Green-Lagrange \mathbf{E} se define como:

$$ds^2 - dS^2 = 2d\mathbf{X} \cdot \mathbf{E} \cdot d\mathbf{X} = 2d\mathbf{X}^T \mathbf{E} d\mathbf{X}$$

La deformación de Green mide por lo tanto la diferencia del cuadrado de la longitud de un elemento diferencial entre la configuración deformada y la no deformada. Para evaluar la deformación de Green, consideramos el cuadrado de la longitud en la configuración deformada:

$$d\mathbf{x} \cdot d\mathbf{x} = (\mathbf{F} \cdot d\mathbf{X}) \cdot (\mathbf{F} \cdot d\mathbf{X}) = (\mathbf{F}d\mathbf{X})^T (\mathbf{F}d\mathbf{X}) \quad (3.4)$$

$$ds^2 - dS^2 = d\mathbf{X}^T \mathbf{F}^T \mathbf{F} d\mathbf{X} - d\mathbf{X}^T \mathbf{I} d\mathbf{X} = d\mathbf{X}^T (\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}) d\mathbf{X}$$

El tensor de deformación de Green-Lagrange \mathbf{E} se define, por lo tanto, en función del gradiente de deformación \mathbf{F} como:

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \mathbf{F} - I)$$

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}(\mathbf{D} + \mathbf{D}^T + \mathbf{D}^T \mathbf{D}) \quad (3.5)$$

$$\mathbf{E}_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial X_j} + \frac{\partial u_j}{\partial X_i} + \frac{\partial u_k}{\partial X_i} \frac{\partial u_k}{\partial X_j} \right)$$

3.2 Medidas de Tensión

Sea $d\mathbf{f}$ el vector de fuerzas que actúa en un diferencial de superficie $d\Gamma$ en la configuración deformada, ver figura 3.2 . El vector de tracciones \mathbf{t} (fuerza por unidad de área) se define como:

$$\mathbf{t} = \frac{d\mathbf{f}}{d\Gamma} \quad (3.6)$$

En la configuración de referencia, se puede definir como:

$$\mathbf{t}_0 = \frac{d\mathbf{f}}{d\Gamma_0} \quad (3.7)$$

De esta forma, se cumple que:

$$d\mathbf{f} = \mathbf{t}_0 d\Gamma_0 = \mathbf{t} d\Gamma \quad (3.8)$$

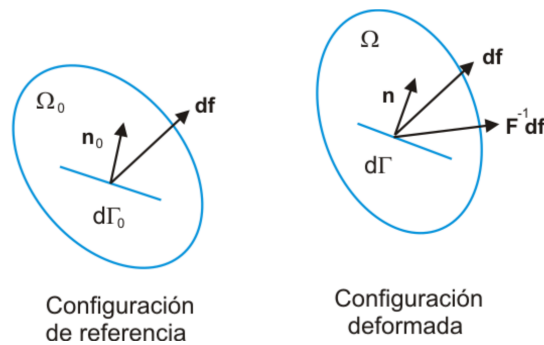


Figura 3.2: Definición de sistemas de coordenadas para medidas de tensión.

El tensor de tensiones de Cauchy $\boldsymbol{\sigma}$ es un tensor espacial, ya que proporciona información acerca de la fuerza expresada en la configuración actual por unidad de área medida en la misma configuración en el tiempo t . Se trata de un tensor simétrico, asumiendo que no existen momentos distribuidos y está definido por:

$$\mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma} d\Gamma = d\mathbf{f} = \mathbf{t} d\Gamma \quad (3.9)$$

En contrapartida, realizando el mismo planteamiento pero en la configuración de referencia inicial aparece el Primer tensor de tensiones de Piola-Kirchhoff \mathbf{P} (tensor tensión nominal) como,

$$\mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{P} d\Gamma_0 = d\mathbf{f} = \mathbf{t}_0 d\Gamma_0 \quad (3.10)$$

Cabe mencionar que el tensor \mathbf{P} no es simétrico. El segundo tensor de Piola-Kirchhoff relaciona fuerzas y áreas sobre la configuración inicial no deformada, y por tanto constituye un tensor ordinario. El tensor \mathbf{S} se obtiene de manera similar a \mathbf{P} pero considerando la transformación de la fuerza por \mathbf{F}^{-1} ,

$$\mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{S} d\Gamma = \mathbf{F}^{-1} \cdot d\mathbf{f} = \mathbf{F}^{-1} \cdot \mathbf{t}_0 d\Gamma_0 \quad (3.11)$$

De igual forma se puede obtener el segundo tensor de Piola-Kirchhoff \mathbf{S} en términos del primer tensor de Piola-Kirchhoff \mathbf{P} multiplicando por \mathbf{F} :

$$d\mathbf{f} = \mathbf{F} \cdot (\mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{S}) d\Gamma_0 = \mathbf{F} \cdot (\mathbf{S}^T \cdot \mathbf{n}_0) d\Gamma_0 = \mathbf{F} \cdot \mathbf{S}^T \cdot \mathbf{n}_0 d\Gamma_0$$

igualando $d\mathbf{f}$ de la Ecuación 3.10 y Ecuación 3.11:

$$d\mathbf{f} = \mathbf{n}_0 \cdot \mathbf{P} d\Gamma_0 = \mathbf{P} \cdot \mathbf{n}_0 d\Gamma_0 = \mathbf{F} \cdot \mathbf{S}^T \cdot \mathbf{n}_0 d\Gamma_0$$

de tal manera que al simplificar se obtiene:

$$\mathbf{P} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{S} \quad (3.12)$$

El segundo tensor de tensiones Piola-Kirchhoff \mathbf{S} no posee una interpretación física real, así como por ejemplo el tensor de Cauchy $\boldsymbol{\sigma}$ a menudo se denomina tensión verdadera, debido a que este esfuerzo se puede obtener a través de un experimento; o cómo el primer tensor de Piola-Kirchhoff \mathbf{P} que se relaciona con la medición de la geometría de la probeta antes de un ensayo a tensión. Sin embargo, a menudo se usa en aplicaciones computacionales ya que, a diferencia del primer tensor \mathbf{P} , \mathbf{S} tiene una estructura simétrica y, por lo tanto, es fácil de almacenar computacionalmente.

3.3 Modelo Constitutivo de material para el Hígado

Saint Venant - Kirchhoff

Muchas aplicaciones de ingeniería implican pequeñas deformaciones y grandes desplazamientos. En estos problemas, los efectos de una gran deformación se deben principalmente a rotaciones. La respuesta del material puede ser modelada por una simple extensión de las leyes elásticas lineales reemplazando la tensión por la tensión segundo tensor de Piola-Kirchhoff y la deformación lineal por la deformación de Green. A esto se le llama el material constitutivo de Saint Venant-Kirchhoff, cuyo modelo generalizado está planteado por:

$$S_{ij} = \mathfrak{c}_{ijkl} E_{kl} \quad \mathbf{S} = \mathfrak{C} : \mathbf{E} \quad (3.13)$$

donde \mathfrak{C} es un tensor de cuarto orden de los módulos elásticos que son constantes para el material de Saint Venant - Kirchhoff.

$$w = \int S_{ij} dE_{ij} = \int \mathfrak{c}_{ijkl} E_{kl} dE_{ij} = \frac{1}{2} \mathfrak{c}_{ijkl} E_{ij} E_{kl} = \frac{1}{2} \mathbf{E} : \mathfrak{C} : \mathbf{E} \quad (3.14)$$

siendo \mathfrak{C} un tensor simétrico para el caso considerado en este trabajo,

$$\mathfrak{c}_{ijkl} = \mathfrak{c}_{klij} \quad (3.15)$$

El tensor \mathfrak{C} se representa utilizando la notación de Voigt, ya que es difícil trabajar con matrices de cuarto orden. La notación de Voigt se obtiene a partir de los componentes del tensor mediante el mapeo de los primeros y segundos pares de índices según la regla de Voigt (Apartado 3.3.1).

$$\{\mathbf{S}\} = [\mathfrak{C}]\{\mathbf{E}\}, \quad S_a = \mathfrak{C}_{ab} E_b \quad (3.16)$$

La Ecuación 3.15 implica que la matriz \mathfrak{C} es simétrica como,

$$\begin{Bmatrix} S_{11} \\ S_{22} \\ S_{33} \\ S_{23} \\ S_{13} \\ S_{12} \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathfrak{c}_{11} & \mathfrak{c}_{12} & \mathfrak{c}_{13} & \mathfrak{c}_{14} & \mathfrak{c}_{15} & \mathfrak{c}_{16} \\ & \mathfrak{c}_{22} & \mathfrak{c}_{23} & \mathfrak{c}_{24} & \mathfrak{c}_{25} & \mathfrak{c}_{26} \\ & & \mathfrak{c}_{33} & \mathfrak{c}_{34} & \mathfrak{c}_{35} & \mathfrak{c}_{36} \\ & & & \mathfrak{c}_{44} & \mathfrak{c}_{45} & \mathfrak{c}_{46} \\ \text{sym} & & & & \mathfrak{c}_{55} & \mathfrak{c}_{56} \\ & & & & & \mathfrak{c}_{66} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} E_{11} \\ E_{22} \\ E_{33} \\ 2E_{23} \\ 2E_{13} \\ 2E_{12} \end{Bmatrix} \quad (3.17)$$

En el trabajo se van a considerar materiales isotrópicos. Un material isotrópico es aquel que no tiene orientaciones o direcciones preferentes, de modo que la relación tensión-deformación es idéntica cuando se expresa en cualquier sistema de coordenadas. En un material isotrópico de Kirchhoff, el tensor de cuarto orden isotrópico más general puede mostrarse como una combinación lineal de términos compuestos por deltas Kronecker:

$$\mathfrak{c}_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + \mu (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) + \mu' (\delta_{ik} \delta_{jl} - \delta_{il} \delta_{jk}) \quad (3.18)$$

Debido a la simetría de la deformación, el producto del tercer término en (3.18) con la deformación desaparece, por lo que se sigue que podemos establecer $\mu' = 0$. Por lo tanto, (3.18) se reduce a:

$$\mathfrak{c}_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + \mu (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}), \quad (3.19)$$

Las dos constantes materiales independientes λ y μ se llaman constantes Lamé. Estas constantes se pueden expresar en términos de otras constantes que están más estrechamente relacionadas

con las mediciones físicas, el módulo de compresibilidad k , el módulo de Young E y la relación de Poisson ν , por:

$$\mu = \frac{E}{2(1+\nu)}, \quad \lambda = \frac{\nu E}{(1+\nu)(1-2\nu)}, \quad k = \lambda + \frac{2\mu}{3} \quad (3.20)$$

Por lo tanto, las constantes de \mathfrak{C} en el planteamiento de la Ecuación 3.17, se tiene que el Delta Kronecker $\delta_{ij} = 1$ si $i = j$ y $\delta_{ij} = 0$ si $i \neq j$, para el caso de \mathfrak{c}_{11} se tiene:

$$\mathfrak{c}_{11} = \mathfrak{c}_{1111} = \lambda\delta_{11}\delta_{11} + \mu(\delta_{11}\delta_{11} + \delta_{11}\delta_{11}) \quad (3.21)$$

$$\mathfrak{c}_{11} = \lambda + 2\mu, \mathfrak{c}_{22} = \lambda + 2\mu, \mathfrak{c}_{33} = \lambda + 2\mu$$

$$\mathfrak{c}_{12} = \mathfrak{c}_{1122} = \lambda\delta_{11}\delta_{22} + \mu(\delta_{12}\delta_{12} + \delta_{12}\delta_{12}) \quad (3.22)$$

$$\mathfrak{c}_{12} = \lambda$$

$$\mathfrak{c}_{13} = \mathfrak{c}_{1133}, \mathfrak{c}_{23} = \mathfrak{c}_{2233} \quad (3.23)$$

$$\mathfrak{c}_{13} = \lambda, \mathfrak{c}_{23} = \lambda$$

$$\mathfrak{c}_{44} = \mathfrak{c}_{2323} = \lambda\delta_{23}\delta_{23} + \mu(\delta_{22}\delta_{33} + \delta_{23}\delta_{32}) \quad (3.24)$$

$$\mathfrak{c}_{44} = \mu, \mathfrak{c}_{55} = \mu, \mathfrak{c}_{66} = \mu$$

Entonces \mathfrak{c}_{ab} queda como,

$$\mathfrak{c}_{ab} = \begin{bmatrix} \mathfrak{c}_{11} & \mathfrak{c}_{12} & \mathfrak{c}_{13} & 0 & 0 & 0 \\ \mathfrak{c}_{21} & \mathfrak{c}_{22} & \mathfrak{c}_{23} & 0 & 0 & 0 \\ \mathfrak{c}_{31} & \mathfrak{c}_{32} & \mathfrak{c}_{33} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mathfrak{c}_{44} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mathfrak{c}_{55} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mathfrak{c}_{66} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda + 2\mu & \lambda & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda + 2\mu & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ \lambda & \lambda & \lambda + 2\mu & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \mu & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \mu & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \mu \end{bmatrix}$$

3.3.1 Notación de Voigt

La Notación Voigt permite realizar una reducción de orden de una matriz general, el caso más común sucede con una matriz de 3 orden que puede ser convertida en vector, siguiendo la lógica $\sigma_{ij} \rightarrow \sigma_a$ según los índices de la (tabla.3.1).

Tabla 3.1: Regla Voigt 3D

i	j	a
1	1	1
2	2	2
3	3	3
2	3	4
1	3	5
1	2	6

3.4 Formulación lagrangiana total para la implementación en elementos finitos

La formulación de trabajos virtuales puede realizarse en la configuración de referencia, dando lugar a la formulación lagrangiana total.

3.4.1 Trabajos virtuales de fuerzas internas

La expresión del trabajo de las fuerzas internas en la configuración inicial para un desplazamiento virtual arbitrario es:

$$\delta W_{int} = \int_{\Omega_0} \mathbf{P} : \nabla(\delta \mathbf{u}) d\Omega \quad (3.25)$$

Reemplazando, según la Ecuación 3.12:

$$\mathbf{P} : \nabla(\delta \mathbf{u}) = (F \cdot S) : \nabla(\delta \mathbf{u}) = S : (\mathbf{F}^T \cdot \nabla(\delta \mathbf{u})) \quad (3.26)$$

$$= S : \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \nabla(\delta \mathbf{u}) + \nabla^T(\delta \mathbf{u} \mathbf{F})) \quad (3.27)$$

donde se ha utilizado el hecho de que el producto del tensor simétrico por la parte antisimétrica de otro tensor es cero. El tensor de Green \mathbf{E} asociado al desplazamiento virtual es:

$$\delta \mathbf{E} = \frac{1}{2}(\delta \mathbf{D} + \delta \mathbf{D}^T + \delta \mathbf{D}^T \mathbf{D} + \mathbf{D}^T \delta \mathbf{D}) = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \delta \mathbf{D} + \delta \mathbf{D}^T \mathbf{F}) \quad (3.28)$$

$$= \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \nabla(\delta \mathbf{u}) + \nabla^T(\delta \mathbf{u} \mathbf{F})) \quad (3.29)$$

De esta forma el segundo tensor de Piola-Kirchhoff \mathbf{S} es conjugado con el de Green \mathbf{E} y se obtiene:

$$\delta W_{int} = \int_{\Omega_0} \mathbf{S} : \delta \mathbf{E} d\Omega \quad (3.30)$$

La matriz de rigidez tangente puede obtenerse a partir de la expresión de la variación del trabajo virtual Ecuación 3.30 se tiene:

$$\delta(\delta W_{int}) = \int_{\Omega_0} (\mathbf{S} : \delta \mathbf{E}_v + \mathbf{S} : \delta(\delta \mathbf{E}_v)) d\Omega \quad (3.31)$$

considerando la Ecuación 3.28,

$$\delta(\delta \mathbf{E}_v) = \frac{1}{2}(\delta \mathbf{D}^T \delta \mathbf{D}_v + \delta \mathbf{D}_v^T \delta \mathbf{D}) \quad (3.32)$$

y teniendo en cuenta la linealización de la ecuación constitutiva 3.16,

$$\delta \mathbf{S} = \mathfrak{C} \delta \mathbf{E} \quad (3.33)$$

es posible obtener, teniendo en cuenta la simetría \mathbf{S} , la variación del trabajo virtual en función del tensor de Green \mathbf{E} y el segundo tensor de Piola-Kirchhoff \mathbf{S} :

$$\delta(\delta W_{int}) = \int_{\Omega_0} (\delta \mathbf{E}_v : \mathfrak{C} \delta \mathbf{E} + \mathbf{S} : \delta \mathbf{D}_v^T \delta \mathbf{D}) d\Omega \quad (3.34)$$

3.5 Discretización Espacial

Elementos isoparamétricos con interpolación de desplazamientos y transformación de coordenadas mediante las mismas funciones de forma.

$$\mathbf{X} = \sum_{i=1}^n N_i \mathbf{X}_i \quad (3.35)$$

$$\mathbf{x} = \sum_{i=1}^n N_i \mathbf{x}_i \quad (3.36)$$

$$\mathbf{u} = \sum_{i=1}^n N_i \mathbf{u}_i \quad (3.37)$$

Los jacobianos de las transformaciones y gradientes de desplazamientos son:

$$\mathbf{j}_e = \nabla_{\xi} \mathbf{x}_e = \sum_{i=1}^n \mathbf{x}_i \otimes \nabla_{\xi} N_i \quad (3.38)$$

$$\mathbf{J}_e = \nabla_{\xi} \mathbf{X}_e = \sum_{i=1}^n \mathbf{X}_i \otimes \nabla_{\xi} N_i \quad (3.39)$$

$$\nabla \mathbf{u} = \sum_{i=1}^n \mathbf{u}_i \otimes \nabla_X N_i \quad (3.40)$$

$$\nabla \mathbf{u} = \sum_{i=1}^n \mathbf{u}_i \otimes \nabla_x N_i \quad (3.41)$$

A partir de la figura 3.3

$$\mathbf{F} = \mathbf{j} \mathbf{J}^{-1} \quad (3.42)$$

$$J = \det \mathbf{F} = \frac{\det \mathbf{j}}{\det \mathbf{J}} \quad (3.43)$$

La transformación entre gradientes es:

$$\nabla_{\xi} N_i = \mathbf{J}^T \nabla_X N_i \quad (3.44)$$

$$\nabla_X N_i = \mathbf{J}^{-T} \nabla_{\xi} N_i \quad (3.45)$$

El gradiente de deformación se calcula como:

$$\mathbf{F}_{ij} = \frac{\partial x_i}{\partial X_j} = \sum_{I=1}^n \frac{\partial N_I}{\partial X_j} x_{iI} = \sum_{I=1}^n N_{I,j} x_{iI} \quad (3.46)$$

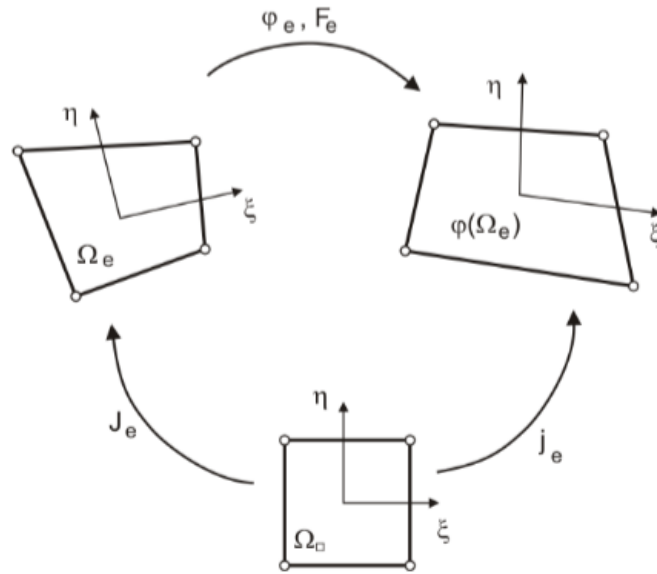


Figura 3.3: Discretización espacial.

3.6 Vector de fuerzas internas

El vector de fuerzas internas puede obtenerse a partir de la expresión de su trabajo virtual:

$$\delta W_{int} = \int_{\Omega} \mathbf{S} : \delta \mathbf{E} d\Omega \quad (3.47)$$

El tensor de Green asociado a los desplazamientos virtuales es

$$\delta \mathbf{E} = \frac{1}{2} (\mathbf{F}^T \nabla (\delta \mathbf{u}) + \nabla^T \delta \mathbf{u} \mathbf{F}) \quad (3.48)$$

En notación indicial:

$$\delta \mathbf{u} = \sum_{I=1}^n N_I \delta \mathbf{U}_I^e \quad (3.49)$$

$$\nabla \delta \mathbf{u}_{ij} = \sum_{I=1}^n N_{I,j} \delta \mathbf{U}_{iI}^e \quad (3.50)$$

$$\delta \mathbf{E}_{AB} = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^n [F_{k,A} N_{I,B} \delta u_{kI}^e + N_{I,A} \delta u_{k,I}^e F_{kB}] \quad (3.51)$$

$$= \frac{1}{2} \sum_{I=1}^n [F_{K,A} N_{I,B} + N_{I,A} F_{kB}] \delta u_{k,I}^e \quad (3.52)$$

En notación vectorial (Voigt):

$$\delta \mathbf{E} = \begin{Bmatrix} \delta E_{11} \\ \delta E_{12} \\ \delta E_{33} \\ 2\delta E_{12} \\ 2\delta E_{23} \\ 2\delta E_{13} \end{Bmatrix} = \sum_{I=1}^n \mathbf{B}_I \delta \mathbf{u}_I \quad (3.53)$$

$$\mathbf{B}_I = \begin{bmatrix} F_{11}N_{I,1} & F_{21}N_{I,1} & F_{31}N_{I,1} \\ F_{12}N_{I,2} & F_{22}N_{I,2} & F_{32}N_{I,2} \\ F_{13}N_{I,3} & F_{23}N_{I,3} & F_{33}N_{I,3} \\ F_{11}N_{I,2} + F_{12}N_{I,1} & F_{21}N_{I,2} + F_{22}N_{I,1} & F_{31}N_{I,2} + F_{32}N_{I,1} \\ F_{12}N_{I,3} + F_{13}N_{I,2} & F_{22}N_{I,3} + F_{23}N_{I,2} & F_{32}N_{I,3} + F_{33}N_{I,2} \\ F_{11}N_{I,3} + F_{13}N_{I,1} & F_{21}N_{I,3} + F_{23}N_{I,1} & F_{31}N_{I,3} + F_{33}N_{I,1} \end{bmatrix} \quad (3.54)$$

La matriz \mathbf{B}_I depende linealmente de los desplazamientos. El vector de fuerzas internas asociado al nodo I es:

$$\mathbf{F}_{IntI} = \int_{\Omega_\xi} \mathbf{B}_I^T \mathbf{S} d\Omega \quad (3.55)$$

Definiendo la matriz \mathbf{B} :

$$\mathbf{B} = [\mathbf{B}_1 \mathbf{B}_2 \dots \mathbf{B}_n] \quad (3.56)$$

Finalmente:

$$\delta W_{\text{int}}^e = \int_{\Omega_0^e} \delta \mathbf{E} : \mathbf{S} d\Omega = \sum_{I=1}^N \delta \mathbf{u}^{eT} \int_{\Omega_0^e} \mathbf{B}_I^T \mathbf{S} d\Omega = \delta \mathbf{u}^{eT} \int_{\Omega_\xi} \mathbf{B}^T \mathbf{S} d\Omega \quad (3.57)$$

$$\mathbf{F}_{\text{int}} = \int_{\Omega_\xi} \mathbf{B}^T \mathbf{S} d\Omega \quad (3.58)$$

Matriz tangente

La linealización de 3.55 conduce a la matriz tangente:

$$\mathbf{K}_{TIK} = \int_{\Omega_\xi} (\mathbf{B}_I^T \mathbf{c} \mathbf{B}_K + G_{IK} \mathbf{I}) \det(\mathbf{J}) d\omega \quad (3.59)$$

$$G_{IK} = [N_{I,1} \ N_{I,2} \ \dots \ N_{I,3}] \begin{bmatrix} S_{11} & S_{12} & S_{13} \\ S_{21} & S_{22} & S_{23} \\ S_{31} & S_{32} & S_{33} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} N_{K,1} \\ N_{K,2} \\ N_{K,3} \end{Bmatrix} \quad (3.60)$$

Caracterización de la Rigidez Relativa Hígado-Tumor (κ)

4.1 Planteamiento de la relación

Para el material hiperelástico, se elige el tipo de material según cada elemento (figura 4.1) y se ensambla y obtiene la matriz de rigidez y el vector de fuerzas internas.

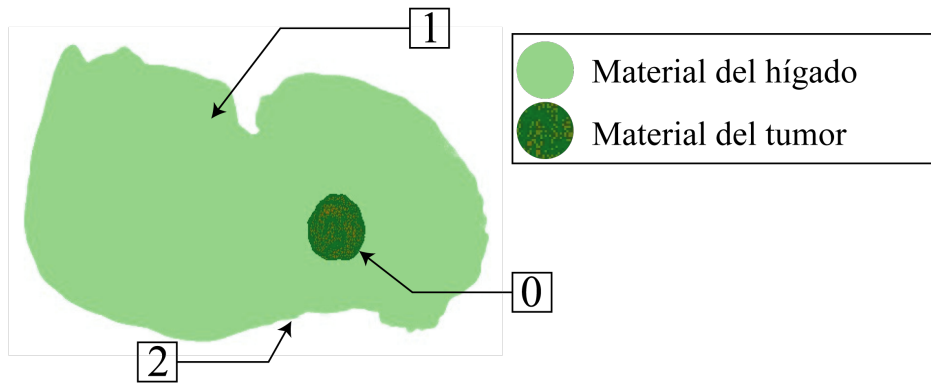


Figura 4.1: Índices de agrupación de matrices. [0]: Nodos externos del tumor. [1]: Nodos con movimiento libre. [2]: Nodos a los cuales se les impone una condiciones de contorno.

Se establecen las condiciones de equilibrio de fuerzas del hígado:

$$\mathbf{f}_{int}(x) = \mathbf{f}_{ext} \quad (4.1)$$

Donde la fuerza interna se establece mediante series de Taylor y se puede expresar de la forma:

$$\mathbf{f}_{int}(x^{i+1}) = \mathbf{f}_{int}(x^i) + \frac{\partial \mathbf{F}_{int}}{\partial x} \Delta \mathbf{x}^i$$

donde $\frac{\partial \mathbf{F}_{int}}{\partial x}$ es conocida como la matriz tangente \mathbf{K}^i de la i -ésima iteración. El método de resolución de Newton-Raphson se resuelve el siguiente sistema de las ecuaciones:

$$\mathbf{K}^i \Delta \mathbf{x}^i = \mathbf{f}_{ext} - \mathbf{f}_{int}(x^i)$$

Esta ecuación se puede reescribir, separando los nodos con movimiento libre [1] de los que se le impone una condición de contorno en el borde del hígado [2] (Figura:4.1),

$$\begin{bmatrix} K_{11} & K_{12} \\ K_{21} & K_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta x_1 \\ \Delta x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ F_{ext} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} F_{int,1} \\ F_{int,2} \end{bmatrix} \quad (4.2)$$

Para introducir el concepto de rigidez relativa se establece un coeficiente (κ) de tal manera que su valor estará dado por la fracción del módulo de elasticidad del tumor entre el módulo de elasticidad del hígado:

$$\kappa = \frac{E_{tumor}}{E_{higado}}$$

Por lo tanto, se busca establecer una función dependiente de (κ)

$$\mathbf{F}_{int}(x, \kappa) = \mathbf{F}_{ext} \quad (4.3)$$

4.2 Sensibilidad de $\mathbf{x}(\kappa)$

Para determinar la sensibilidad de $\mathbf{x}(\kappa)$ es necesario derivar la Ecuación 4.3 que permita encontrar una relación $\partial \mathbf{x} / \partial \kappa$, por lo tanto:

$$\frac{\partial \mathbf{F}_{int}}{\partial x} \cdot \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \kappa} + \frac{\partial \mathbf{F}_{int}}{\partial \kappa} = \frac{\partial \mathbf{F}_{ext}}{\partial \kappa} \quad (4.4)$$

De igual manera, como se encuentra planteada la matriz de rigidez 4.2, se extrae la primera ecuación del sistema de ecuaciones como:

$$\mathbf{K}_{11}^i \frac{\partial \mathbf{x}_1^i}{d\kappa} = -\mathbf{f}_{int}(x^i) - \mathbf{K}_{12}^i \frac{\partial \mathbf{x}_2^i}{d\kappa} \quad (4.5)$$

El término que corresponde a los nodos del contorno [2] compuesto por $\mathbf{K}_{12}^i \frac{\partial \mathbf{x}_2^i}{d\kappa}$, es al que inicialmente se le imponen los desplazamientos, por lo que la variación en función de κ es cero. Por lo que resulta:

$$\frac{\partial \mathbf{x}_1^i}{d\kappa} = \frac{-\mathbf{f}_{int}(x^i)}{\mathbf{K}_{11}^i} \quad (4.6)$$

Es posible comprobar la formulación de 4.6 mediante un calculo por diferencias finitas por el incremento de $\Delta \kappa$ como,

$$\frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \kappa} = \frac{x(\kappa_{i+1}) - x(\kappa_i)}{\Delta \kappa} \quad (4.7)$$

4.3 Error

Se puede establecer como parámetro de optimización la minimización del parámetro de error, que minimiza la deformada de los nodos entre una condición de contorno del tumor dada y una deformada de los nodos del contorno calculado para el caso de cada κ . En este caso, se calcula el error como:

$$e^2 = \sum (\mathbf{x}_f - \mathbf{x}_{real})^2 \quad (4.8)$$

donde \mathbf{x}_f y \mathbf{x}_{real} son valores de los vectores de coordenadas calculados y los reales respectivamente, de los nodos del contorno del tumor $\boxed{0}$, los cual se puede expresar vectorialmente como:

$$e^2 = (\mathbf{x}_{real} - \mathbf{x}_0)^T \cdot (\mathbf{x}_{real} - \mathbf{x}_0) \quad (4.9)$$

4.4 Gradiente

Se necesita calcular el gradiente para brindar mayor información al método de optimización. Además, igual que para el cálculo del error, solo es necesario calcular el gradiente para el contorno del tumor, utilizando una matriz \mathbf{A} que selecciona los nodos del contorno del tumor $\boxed{0}$ (figura 4.1) como:

$$\mathbf{x}_0 = \mathbf{A}\mathbf{x}_1$$

De la ecuación 4.9 se puede reescribir como:

$$e^2 = (\mathbf{x}_{real} - \mathbf{A}\mathbf{x}_1)^T \cdot (\mathbf{x}_{real} - \mathbf{A}\mathbf{x}_1) \quad (4.10)$$

Se obtiene el gradiente:

$$\frac{de^2}{d\kappa} = -2 \cdot \left(\mathbf{A} \cdot \frac{d\mathbf{x}_1}{d\kappa} \right)^T \cdot (\mathbf{x}_{real} - \mathbf{A} \cdot \mathbf{x}_1) \quad (4.11)$$

4.5 Método de Optimización por gradiente

El método del gradiente consiste en moverse en la dirección contraria al vector gradiente, en la que se busca minimizar la energía del trazado que se recorre para llegar a un mínimo. Desde el punto de vista de la programación es también conocido como método de Cauchy o del descenso más pronunciado y se utiliza como algoritmo específico para la resolución de modelos de Programación Lineal, donde la búsqueda de un mínimo esta asociado a la resolución secuencial de una serie de problemas unidimensionales.

En este caso se busca minimizar la función del error cuadrático $e^2(\kappa)$, para el cual se establecen unos limites para la variable κ

$$\min e^2(\kappa) \quad \{l_i \leq \kappa \leq l_s\} \quad (4.12)$$

Los pasos generales asociados a la utilización del método del gradiente o descenso más pronunciado consisten en:

1. Considerar una valor para la condición inicial del sistema $\kappa = \kappa_0$
2. Escoger una dirección de descenso $d^i = -\nabla e^2(\kappa^i)$
3. Realizar una búsqueda que seleccione un paso α_i , para calcular: $\kappa^{i+1} = \kappa^i + \alpha_i d^i$.
4. Hacer un test de convergencia, por ejemplo $\|\nabla\| e \kappa^i < \eta$, si converge se detiene el método.
5. En caso contrario se vuelve a iterar ($i = i + 1$) regresando al punto 2.

4.5.1 *fmincon*

Matlab ® presenta un amplia gama de métodos para encontrar el valor mínimo de la función. En nuestro caso la función utilizada es *fmincon* la cual tiene una amplia estructura de algoritmos y en específico una opción para trabajar con el gradiente de la función. La arquitectura de la función se presenta como:

$$[\mathbf{R}, \mathbf{fval}, \text{exitflag}, \text{output}] = \text{fmincon}(\text{@fun}, \mathbf{x0}, A, b, Aeq, beq, \mathbf{lb}, \mathbf{ub}, \text{nonlcon}, \text{options})$$

Para la resolución del problema se utilizan los parámetros resaltados en **negrita** y donde @fun se debe formular previamente, en este caso la función es $e^2(\kappa)$ y en Matlab se representaría como:

$$\text{function}[e2, de2dk] = \text{fun}(\kappa)$$

1. Condición inicial

Es necesario imponer un valor inicial a la variable κ y también es importante controlar el valor de κ en un rango sin que este pueda afectar el resultado o influir en el mismo. Para establecer el valor del valor superior e inferior se puede optar por una revisión bibliográfica para conocer los posibles valores que puede adquirir.

2. Gradiente

Cómo ya se mencionó, al conocer el valor del gradiente de la función en el punto evaluado, es posible mejorar la convergencia de los algoritmos. Esta opción viene desactivada por defecto y se activa de la siguiente manera:

$$\text{options} = \text{optimoptions}('fmincon', 'SpecifyObjectiveGradient', \text{true}); \quad (4.13)$$

3. Selector del algoritmo

Se utiliza el algoritmo Interior Point Algorithm (Byrd, Gilbert y Nocedal 2000), que aplica técnicas de programación cuadrática secuencial a una secuencia de problemas de barrera y utiliza regiones de confianza para garantizar la solidez de la iteración y permitir el uso directo de derivados de segundo orden, lo que permite calcular el paso para el avance con planteamientos matemáticos avanzados y que no son motivos de estudio de este trabajo.

4. Convergencia

Por último, se debe establecer una tolerancia para la convergencia del algoritmo y este se puede modificar mediante las opciones de la función como: `options.FunctionTolerance = 1e-3`.

Capítulo 5

Casos de estudio

En este trabajo se parte de un mallado obtenido del proceso de segmentación descrito en el apartado 2.3 realizado por el Centro de Investigación en Ingeniería Mecánica de la Universidad Politècnica de València. Los datos obtenidos para este análisis son una lista de las coordenadas de los nodos del hígado y el tumor (figura 5.1). También una lista con los nodos de cada elemento del tetraedro otra lista que permite diferenciar los nodos del contorno del hígado como del tumor y otra lista de los desplazamientos que se tienen cada nodo de los contornos.

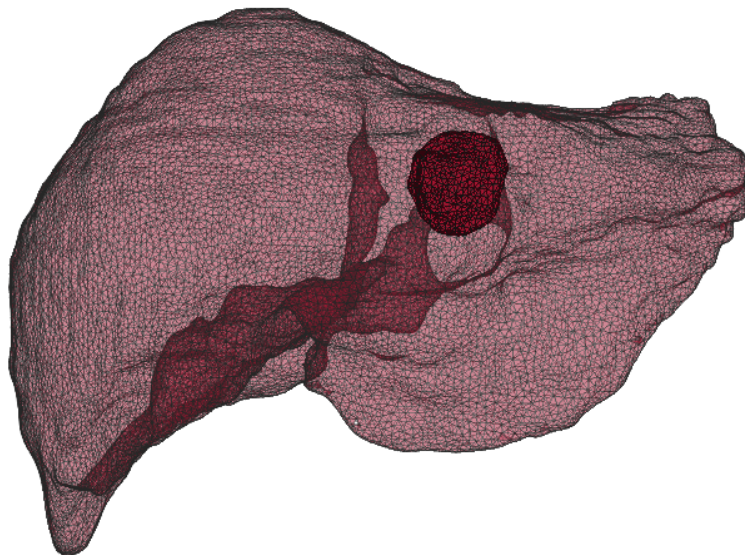


Figura 5.1: Mallado obtenido del proceso de segmentación.

Como se vio en apartado 3.1, es necesario establecer dos configuraciones de trabajo. En este caso se establece que el proceso de inhalación sea equivalente a la configuración inicial (hígado no deformado) y para el proceso de exhalación una configuración final de posición deformada.

5.1 Evaluación del planteamiento realizado, Caso 0.

En este primer caso se prueba la convergencia del método de optimización propuesto, para ello se imponen las condiciones de relación de rigidez ($\kappa = E_{tumor}/E_{higado}$) al contorno del tumor [0] (ver figura 4.1) como $\kappa = 0.3$ y $\kappa = 3$, valores para los cuales se calcula el vector de desplazamiento y es utilizado como input para el calculo de la optimización utilizada para encontrar el valor de rigidez. Aprovechando este planteamiento, también es posible determinar el comportamiento del error cuadrático y observar cual es la forma de la función y evaluar si existen varios mínimos.

5.1.1 Evaluación de movimiento

Hígado

En la figura figura 5.2 se observan los movimientos y las deformaciones que tiene el hígado en la inhalación y exhalación. Es posible observar una gran deformación en la dirección vertical. La zona inferior del lóbulo izquierdo presenta bajos desplazamientos, y lo contrario ocurre en la zona inferior del lóbulo derecho es quien presenta mayores desplazamientos. Es posible observar el surco por donde atraviesa la vena porta, sobre el lobulillo caudal.

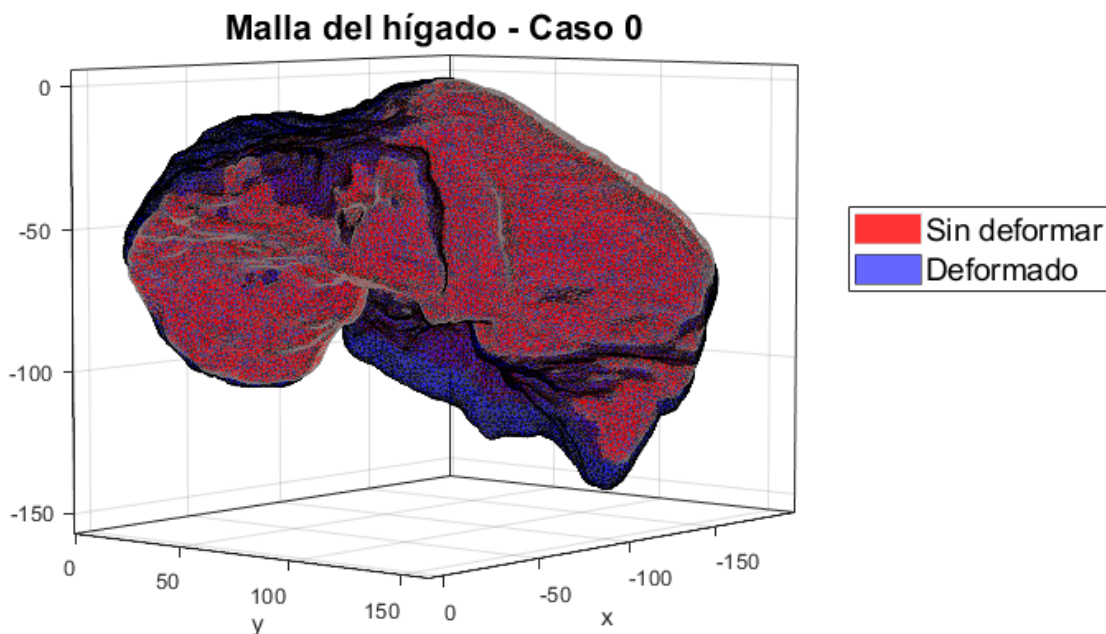


Figura 5.2: Mallado del hígado en configuración no deformada y deformada para el caso 0. Unidades: mm.

Tumor

En la figura figura 5.3 se observa los desplazamientos y las deformaciones impuestas por la condición de $\kappa = 0.3$ y $\kappa = 3$, ocurrida durante el movimiento para la configuración inicial y las dos deformadas. Para el caso de $\kappa = 3$ se tiene que la rigidez del tumor es mayor que la del hígado, por lo tanto el tumor tiende a moverse como cuerpo rígido durante el movimiento del hígado, mientras que para la condición de $\kappa = 0.3$, además de moverse, se puede apreciar una mayor deformación respecto a la condición de $\kappa = 3$.

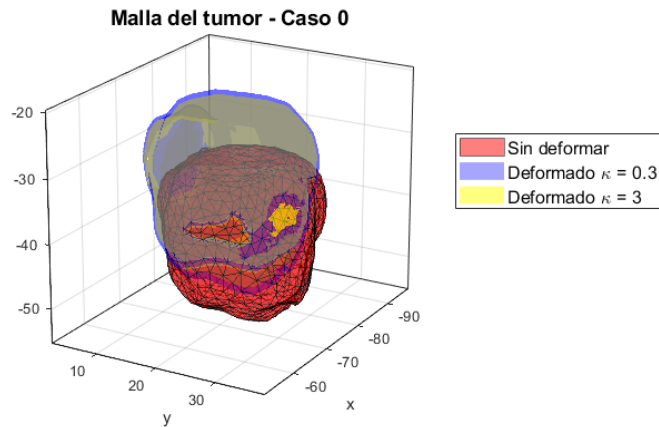


Figura 5.3: Mallado del tumor en configuración no deformada y deformada con condiciones impuestas de $\kappa = 0.3$ y $\kappa = 3$, para el caso 0. Unidades: mm.

5.1.2 Rastreo del error

Al establecer deformaciones con una rigidez relativa conocida es posible conocer el valor al cual debe converger la simulación. Para el caso de $\kappa = 3$ la función del error $e^2(\kappa)$ se muestra en la figura 5.4.

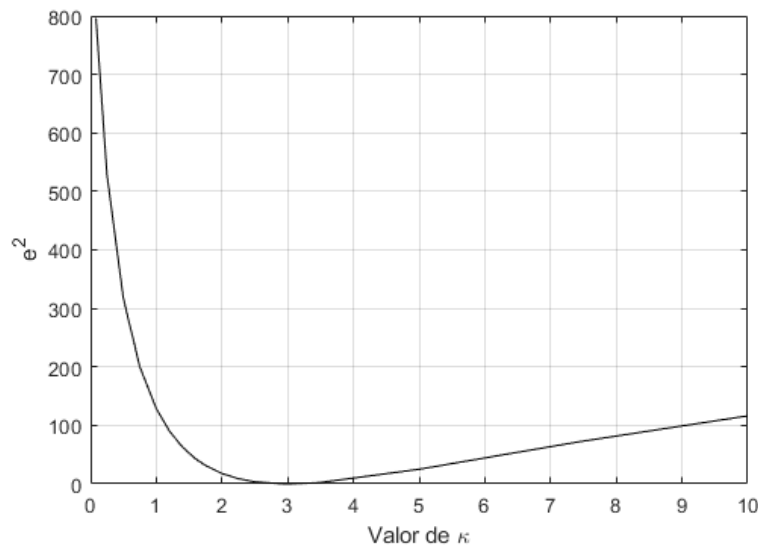


Figura 5.4: Rastreo de la función de error, para una relación de rigidez relativa supuesta igual a $R=3$

En la figura 5.4, se aprecia que la función de e^2 tiene una asíntota vertical en cero, lo cual no permite que el valor de κ tenga valores negativos y tiene lógica desde el punto de vista físico, ya que no existen valores negativos de rigidez para estos materiales; y como era de esperarse el valor de la función $e^2 = 0$ y tiene su mínimo en $\kappa = 3$. Para el caso de $\kappa = 0,3$ la función del error $e^2(\kappa)$ se muestra en la figura figura 5.5.

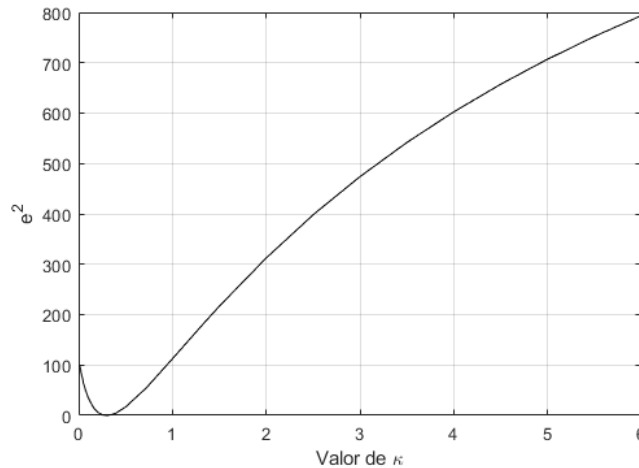


Figura 5.5: Rastreo de la función de error, para una relación de rigidez relativa supuesta igual a $R=0.3$

Una inferencia importante que se puede extraer de las figuras 5.5 y 5.4, tiene que ver con el comportamiento de la función cuando los valores de κ comienzan a ser mayores que uno. Por ejemplo cuando $\kappa = 3$, la función para $\kappa > 3$ tiene una pendiente cada vez menor y esto puede explicarse debido a que a medida que la rigidez del tumor va aumento con respecto a la del hígado, el tumor empieza a comportarse como un sólido de cuerpo rígido lo que hace que mediante este planteamiento y con las fuerzas tan bajas que se producen dentro del hígado el comportamiento del tumor es casi independiente de su rigidez.

5.1.3 Convergencia

En la figura 5.6 se observa la convergencia del valor de κ , para en cual se impuso la condición de rigidez de $\kappa = 0,3$ y $\kappa = 3$. Por lo tanto se concluye que para la condición inicial de $\kappa_0 = 1$ en la iteración número 13 y 14 respectivamente, el método converge al valor esperado.

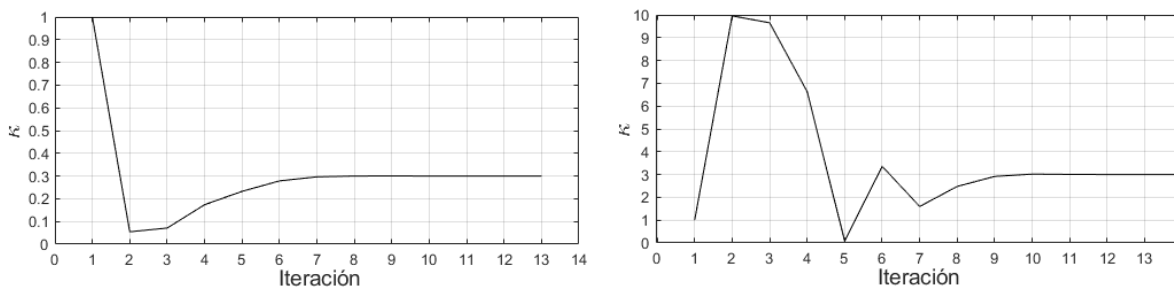


Figura 5.6: Convergencia del valor κ para el caso 0, valor inicial de $\kappa_0 = 1$.

5.2 Evaluación de caso 1

En este primer caso se realiza la primer prueba del método de datos de deformación capturadas a un paciente en el momento de la inhalación (sin deformar) y la exhalación (deformada).

Lo primero realizar es un estudio de los desplazamiento obtenidos con el fin de entender el movimiento realizado y en búsqueda de algún defecto que pueda no ser compatible con el modelo. Posteriormente con unas condiciones iniciales de rigidez del hígado y el tumor, y de establecer valores necesarios para la simulación. Se lanza la simulación en el cual se observara la convergencia de la solución, para finalmente comparar mediante un análisis visual la diferencia entre la deformada del contorno del tumor capturado en el TAC y la deformada del contorno calculada.

5.2.1 Evaluación de movimiento

Hígado

En la figura 5.7 se observan los movimientos y las deformaciones que tiene el hígado para la inhalación y exhalación. Es posible observar una gran deformación en la dirección vertical realizado en su mayoría por zona inferior del hígado. La malla del hígado cuenta con 203596 elementos tetraédricos lineales.

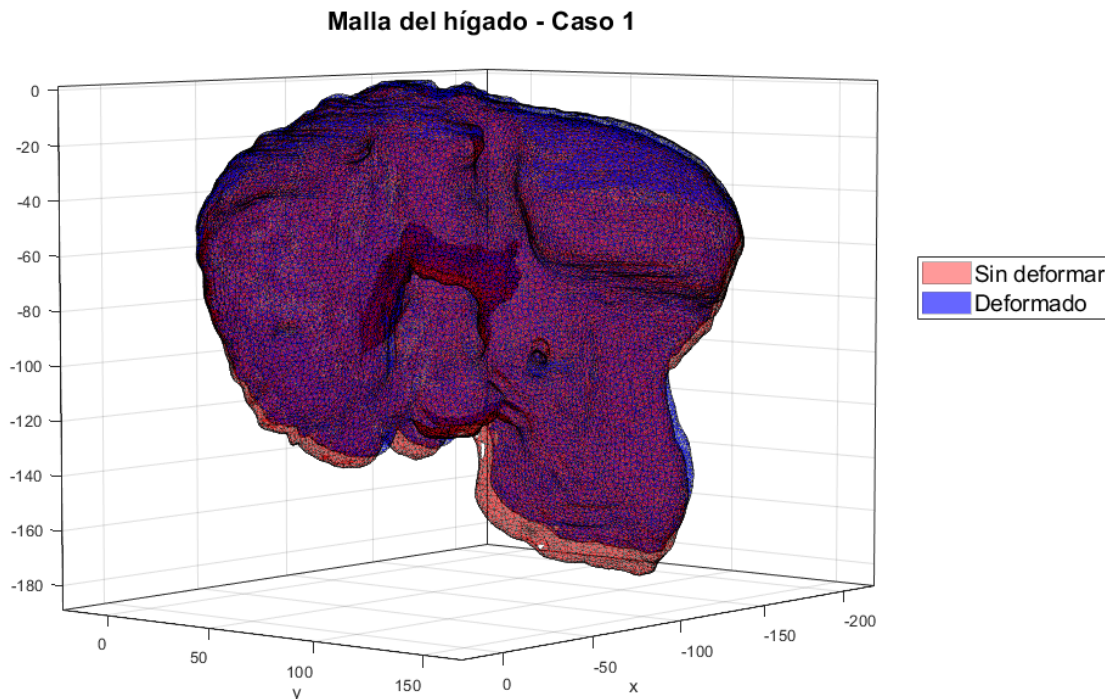


Figura 5.7: Mallado del hígado en configuración no deformada y deformada para el caso 1, Unidades: mm.

Tumor

En la figura 5.8 se observa el desplazamiento y la deformación ocurrida durante el movimiento respiratorio, se observan movimientos grandes de rotación y muy poca traslación. El mallado del tumor cuenta con 736 elementos tetraédricos lineales.

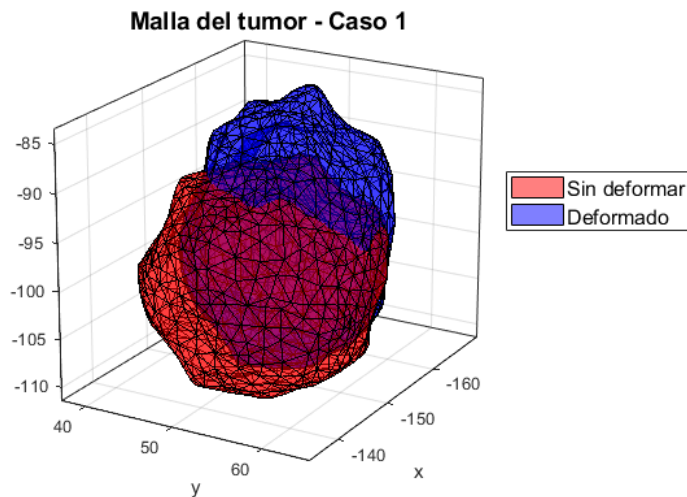


Figura 5.8: Mallado del tumor en configuración no deformada y deformada para el caso 1, Unidades: mm.

5.2.2 Convergencia

Se asigna un valor para $\kappa_0 = 1$, luego se realizan varias simulación en donde se ha tenido que ampliar los limites iniciales de κ hasta $(0,05 > \kappa > 200)$. Por lo tanto, los resultados de la figura 5.9 tiene las condiciones iniciales indicadas.

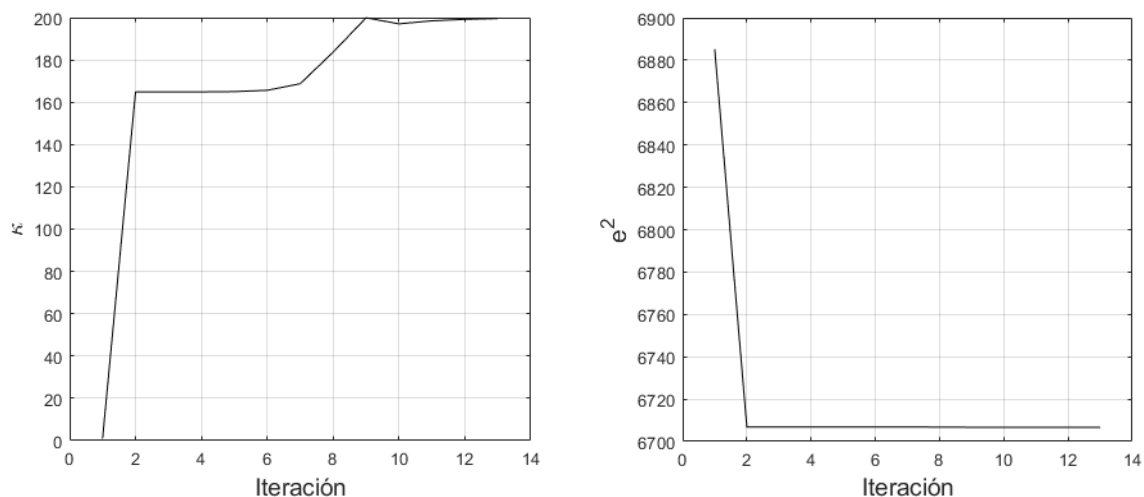


Figura 5.9: Convergencia del valor κ y de e^2 para el caso 1.

Se observa que el valor de κ se acerca cada vez mas a al valor límite que se esta imponiendo $\kappa > 200$. Según lo visto en la figura 5.4, para valores altos de κ se tiene una pendiente menor en la función del error e^2 , en este caso se pueden plantear dos premisas:

- Este método no es capaz de calcular un valor para κ muy alto con el modelo constitutivo propuesto, por lo cual se propone incluir modelos de material mas complejos.
- El error obtenido del proceso de captura utilizado en la segmentación es del orden de los desplazamientos sufridos por el tumor.

Desplazamiento real vs calculado

En la figura 5.10 se presentan la configuración deformada del contorno del tumor obtenido de dos métodos diferentes. La deformada real hace referencia a la posición de los nodos la cual método de cálculo busca alcanzar, sin embargo cómo se observa en la figura 5.9 siempre existe un error que no permite que la deformada calculada llegue a la posición real.

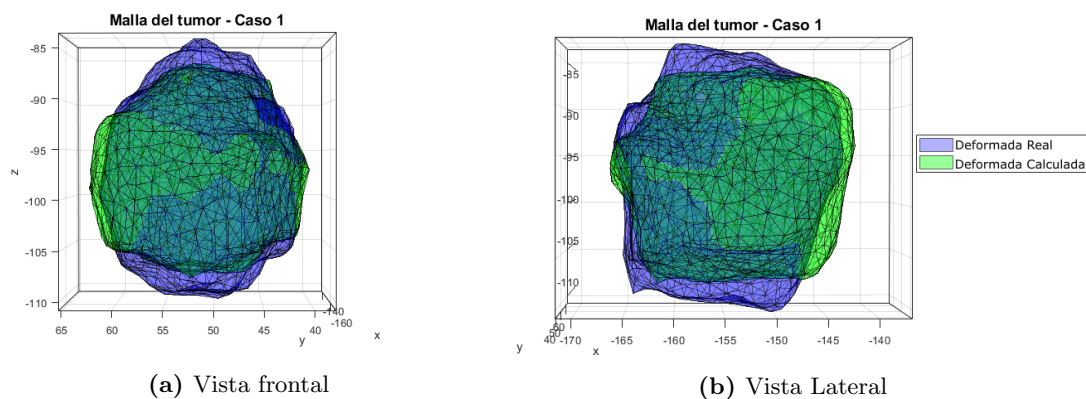


Figura 5.10: Posición deformada del contorno del tumor obtenida por TAC (real) y Calculada, Unidades: mm.

5.3 Evaluación de caso 2

5.3.1 Evaluación de movimiento

Hígado

En la figura 5.11 se observan los movimientos y las deformaciones que tienen el hígado para la inhalación y exhalación. Es posible observar una gran deformación en la dirección vertical. La zona inferior del lóbulo izquierdo presentan bajos desplazamientos, y lo contrario ocurre en la zona inferior del lóbulo derecho es quien presenta mayores desplazamientos. La malla del hígado cuenta con 211983 elementos tetraédricos lineales.

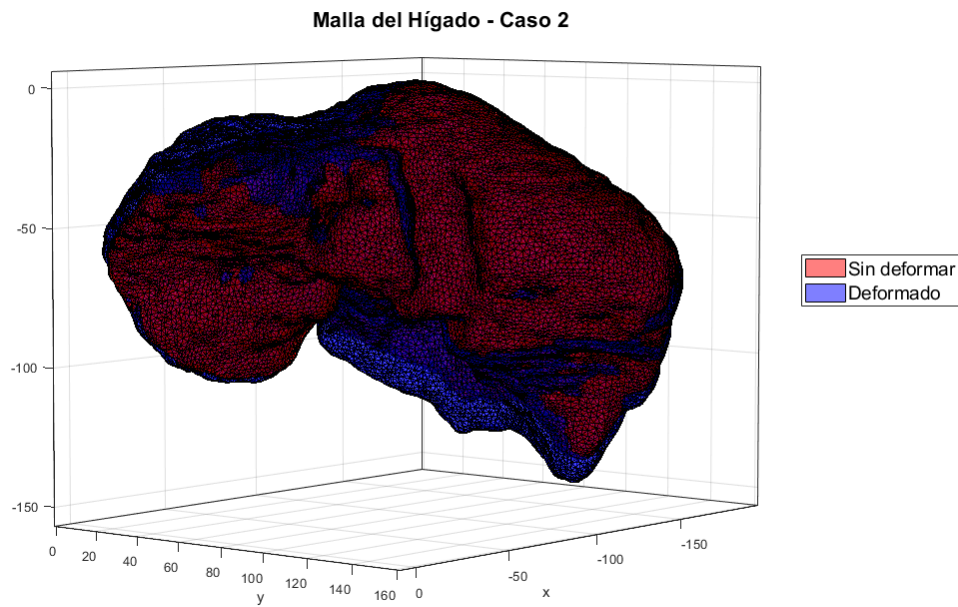


Figura 5.11: Mallado del hígado en configuración no deformada y deformada para el caso 2, Unidades: mm.

Tumor

En la figura 5.12 se observa el desplazamiento y la deformación ocurrida durante el movimiento, se observan movimientos de translación y rotación en todas las direcciones, principalmente en la dirección Z. El mallado del tumor cuenta con 996 elementos tetraédricos lineales.

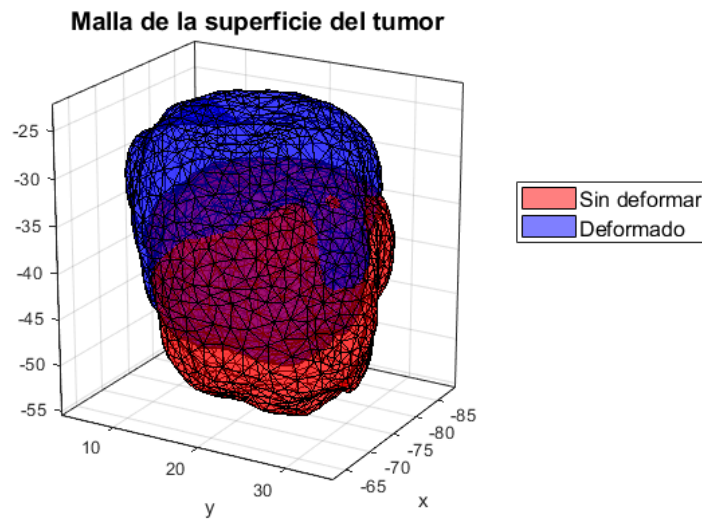


Figura 5.12: Mallado del tumor en configuración no deformada y deformada para el caso 2, Unidades: mm.

5.3.2 Convergencia

En la figura 5.13 se observa el valor de $\kappa = 0,8$, para en cual el método encuentra un mínimo de la función de error. El valor de error cuadrático para este valor de κ obtenido es de $e^2 = 12751,32$. Esto significa que para la malla del tumor de 996 elementos, el error medio de cada elemento se calcula:

$$e = \frac{\sqrt{12751,32}}{996} = 0,1133\text{mm} \quad (5.1)$$

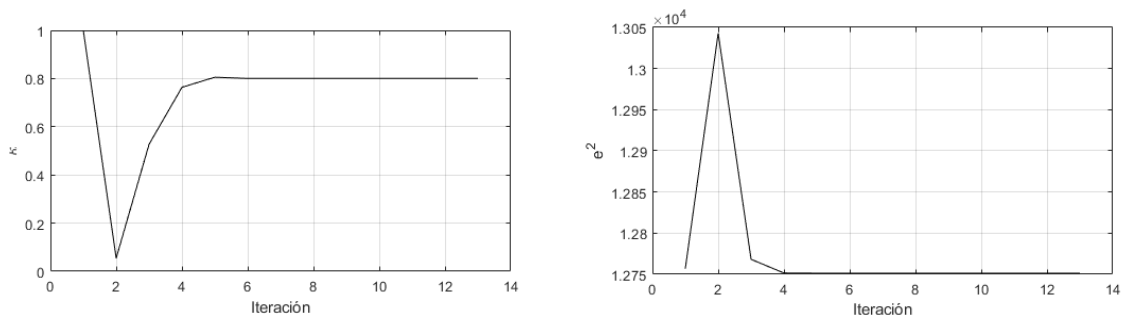


Figura 5.13: Convergencia del valor κ y de e^2

Comparando los datos presentados en el apartado 2.2.5 con el valor obtenido de $\kappa = 0,8$, se encuentra que generalmente las lesiones tienen una menor rigidez que el hígado, en este sentido (Cross y col. 2007) menciona un valor de la disminución de rigidez de un 80 % de células tumorales respecto al tejido sano.

Desplazamiento real vs calculado

En la figura 5.14 se presentan la configuración deformada del contorno del tumor obtenido de dos métodos diferentes. La deformada real hace referencia a la posición de los nodos la cual método de cálculo busca alcanzar, sin embargo cómo se observa en la figura 5.13 siempre existe un error que no permite que la deformada calculada llegue a la posición real.

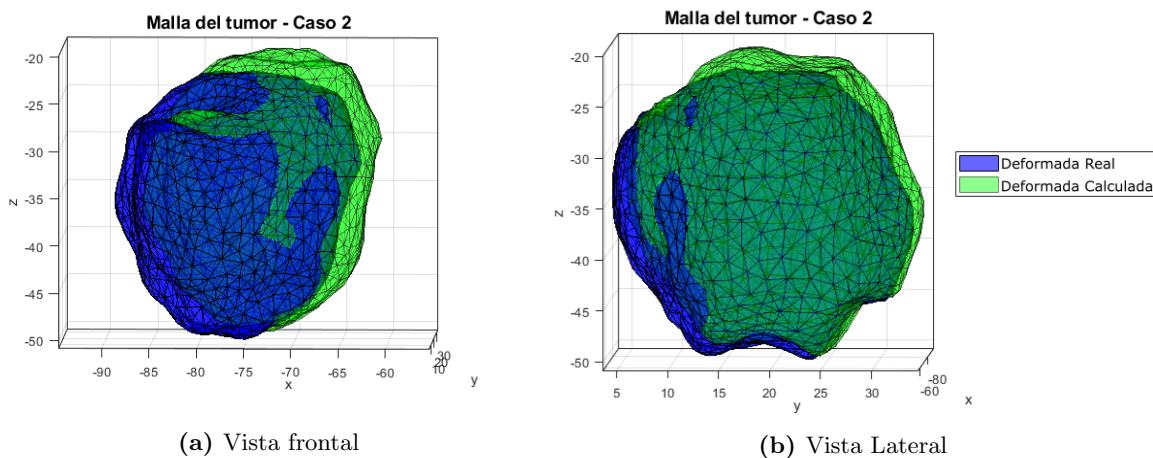


Figura 5.14: Posición deformada del contorno del tumor obtenida por TAC (real) y Calculada, Unidades: mm.

Conclusiones y trabajos futuros

Con la realización de este trabajo, es posible extraer una serie de conclusiones muy útiles de cara al objetivo del proyecto global y a la realización de trabajos futuros continuando esta línea de investigación.

6.1 Conclusiones

- Fue posible determinar el valor de relación de rigidez de $\kappa = E_{tumor}/E_{higado} = 0,8$ en el estudio de caso 2. Comparando los datos presentados en el apartado 2.2.5, se encuentra que generalmente las lesiones tienen una rigidez menor que el hígado, por ejemplo (Cross y col. 2007) menciona un valor de la disminución de rigidez de un 80% de células tumorales metastásicas respecto al tejido sano. En el caso de (Swaminathan y col. 2011) presenta valores para células cancerígenas con una relación de una quinta parte.
- El dispositivo FibroScan es capaz de determinar valores de elasticidad en tejidos para un valor de rigidez de 2.5 a 75 kPa, estimando para pacientes sanos un valor de 5.5 kPa y para pacientes con enfermedades de cirrosis hepática, hepatitis B y C, valores desde 7 a 12 kPa. Realizando una estimación de los valores de rigidez relativo para estas condiciones, se observa que el valor para κ se encuentra en un rango de $1,22 > \kappa > 2,18$, valores en los cuales el método de rigidez relativa resuelto por el método del gradiente puede ser utilizado para comprobar estos tipos de enfermedades en el hígado.
- De dos casos estudiados, se logró tener un caso de éxito, lo que no es suficiente para validar el método. Por lo que es necesario hacer un estudio experimental para evaluar si existe alguna correlación respecto a lesiones concretas, de tal manera que se pueda automatizar la detección y en un futuro pueda ser implantado.
- Algunas lesiones hepáticas se presentan en varias zonas del órgano y debido a cómo está realizado el planteamiento para la resolución matricial, es posible que se puedan seleccionar de manera independiente todas las lesiones. Todo dependerá de la complejidad al momento de realizar la segmentación de las distintas zonas.

- El método no es capaz de calcular un valor mínimo de la función e^2 cuando la relación de rigidez $\kappa = E_{tumor}/E_{higado}$ se hace muy grande, esto se puede deber a dos cosas.
 - 1) El modelo constitutivo del material es uno de los más simples y no tiene la sensibilidad suficiente para modelar este comportamiento.
 - 2) El error inducido por la captura de los datos tiene una magnitud similar a los desplazamientos sufridos por la superficie del tumor.

6.2 Trabajos futuros

- La caracterización de la rigidez se da por el entendimiento de la transformación celular y dado que es imposible determinar la transformación de una sola célula, se debe esperar a que ocurra la proliferación y mediante métodos macros sea posible una identificación. A nivel de ejemplo se puede afirmar que todas las clasificaciones de severidad del cáncer inician con un tamaño aproximado de 2 cm. Esto supone un reto para nuevos métodos de clasificación, en la dirección que se pudieran detectar en una edad temprana.
- En este trabajo no se analiza cómo el biomarcador puede ser adoptado en un ámbito clínico, se ha recopilado información básica sobre algunos estadios de clasificación, así como biomarcadores de rigidez, con el fin de crear una idea general de metodologías de agrupación actuales. El siguiente paso es plantearse una aplicación en ámbitos clínicos y lo que debe suceder para que esto pueda ser implementado en protocolos de detección, todo esto de manera paralela al desarrollo que implica la mejora del método de rigidez relativa.
- De tener buenos resultados con el método, una de las primeros pasos a tomar es que dentro de los protocolos actuales se debe recomendar incluir la toma de un segundo TAC dentro del mismo protocolo en el que se captura las toma de la inhalación.

Capítulo 7

Definiciones

Anatomía: Estructura de los seres vivos, es decir, la forma, topografía, la ubicación, la disposición y la relación entre sí de los órganos que las componen.

Histología: Parte de la biología que estudia la composición, la estructura y las características de los tejidos orgánicos de los seres vivos.

Morfología: Rama de la biología que estudia la forma o estructura de los seres vivos.

Fisiología: Busca comprender los mecanismos que funcionan para mantener vivo y en funcionamiento el cuerpo humano a través de la investigación científica sobre la naturaleza de las funciones mecánicas, físicas y bioquímicas de los seres humanos, sus órganos y las células de las que están compuestos.

Catabolismo: Obtención de energía mediante la degradación de moléculas orgánicas.

Homeostasis: Conjunto de fenómenos de autorregulación, conducentes al mantenimiento de una relativa constancia en la composición y las propiedades del medio interno de un organismo.

Citoesqueleto: Es un entramado tridimensional de proteínas que provee soporte interno en las células, organiza las estructuras internas e interviene en los fenómenos de transporte, tráfico y división celular.

Motilidad: Habilidad de moverse espontánea e independientemente, facultad de moverse que tiene la materia viva como respuesta a ciertos estímulos.

Mecano-transducción: Convierte el estímulo mecánico en una secuencia química a partir de la distorsión membranar. Es un proceso molecular dinámico que consiste en la transmisión o conversión de fuerzas mecánicas provenientes del medio en señales bioquímicas intracelulares, que producen una respuesta de adaptación celular al medio o bien, llegan hasta expresiones génicas, lo cual depende de las características de la fuerza.

Neoplasia: se utiliza en medicina para designar una masa anormal de tejido. Se produce porque las células que lo constituyen se multiplican a un ritmo superior a lo normal. Las neoplasias pueden ser benignas cuando se extienden solo localmente y malignas cuando se comportan de

forma agresiva, comprimen los tejidos próximos y se diseminan a distancia.

Bibliografía

- Ben-Ze'ev, Avri (1985). «The cytoskeleton in cancer cells». En: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 780.3, págs. 197-212 (vid. pág. 9).
- Brock, K. K. y col. (2002a). «Technical note: Creating a four-dimensional model of the liver using finite element analysis». En: *Medical Physics* 29.7, págs. 1403-1405. DOI: 10.1118/1.1485055. eprint: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1118/1.1485055> (vid. pág. 6).
- Brock, KK y col. (2002b). «Creating a four-dimensional model of the liver using finite element analysis». En: *Medical physics* 29.7, págs. 1403-1405 (vid. pág. 6).
- Brock, Kristy K y col. (2003). «Inclusion of organ deformation in dose calculations». En: *Medical physics* 30.3, págs. 290-295 (vid. pág. 6).
- Byrd, Richard H, Jean Charles Gilbert y Jorge Nocedal (2000). «A trust region method based on interior point techniques for nonlinear programming». En: *Mathematical programming* 89.1, págs. 149-185 (vid. pág. 39).
- Castaing, Denis, René Adam y Daniel Azoulay (2007). *Cirugía hepática y de la hipertensión portal*. Elsevier España (vid. pág. 5).
- Cross, Sarah E y col. (2007). «Nanomechanical analysis of cells from cancer patients». En: *Nature nanotechnology* 2.12, pág. 780 (vid. págs. 14, 49, 51).
- Delingette, Hervé (2008). «Biquadratic and quadratic springs for modeling St Venant Kirchhoff materials». En: *International Symposium on Biomedical Simulation*. Springer, págs. 40-48 (vid. págs. 2, 21).
- Dempster, Arthur P, Nan M Laird y Donald B Rubin (1977). «Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm». En: *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 39.1, págs. 1-22 (vid. pág. 20).

- Dr, Javier Gallego Plazas (2019). *Cáncer de hígado* (vid. pág. 7).
- Efremov, Yu M y col. (2014). «Mechanical properties of fibroblasts depend on level of cancer transformation». En: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1843.5, págs. 1013-1019 (vid. págs. 1, 14).
- Ferraioli, Giovanna y col. (2015). «WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver». En: *Ultrasound in medicine & biology* 41.5, págs. 1161-1179 (vid. págs. 1, 17).
- Friedrich-Rust, Mireen y col. (2007). «Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis». En: *American Journal of Roentgenology* 188.3, págs. 758-764 (vid. págs. 16, 17).
- Gladilin, Evgeny y Roland Eils (2008). «Nonlinear elastic model for image registration and soft tissue simulation based on piecewise St. Venant-Kirchhoff material approximation». En: *Medical Imaging 2008: Image Processing*. Vol. 6914. International Society for Optics y Photonics, 69142O (vid. págs. 2, 21).
- Guck, Jochen y col. (2005). «Optical Deformability as an Inherent Cell Marker for Testing Malignant Transformation and Metastatic Competence». English. En: *Biophysical journal* 88.5. Copyright - Copyright Biophysical Society May 2005, págs. 3689-98 (vid. págs. 1, 9, 14).
- Hochmuth, Robert M (2000). «Micropipette aspiration of living cells». En: *Journal of biomechanics* 33.1, págs. 15-22 (vid. pág. 16).
- Jiang, Jung-Rern y col. (2004). «Ultrasonographic evaluation of liver/spleen movements and extubation outcome.» En: *Chest* 126 1, págs. 179-85 (vid. pág. 6).
- Jordan, Craig T., Monica L. Guzman y Mark Noble (2006). «Cancer Stem Cells». En: *New England Journal of Medicine* 355.12. PMID: 16990388, págs. 1253-1261. DOI: 10.1056/NEJMra061808. eprint: <https://doi.org/10.1056/NEJMra061808> (vid. págs. 9, 10).
- Lekka, Malgorzata y col. (1999). «Elasticity of normal and cancerous human bladder cells studied by scanning force microscopy». En: *European Biophysics Journal* 28.4, págs. 312-316 (vid. págs. 14, 16).
- Llovet, Josep M, Concepció Brú y Jordi Bruix (1999). «Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification». En: *Seminars in liver disease*. © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc., págs. 329-338 (vid. pág. 11).
- Lodish, Harvey y col. (2008). *Molecular cell biology*. Macmillan (vid. pág. 8).
- Mahaffy, RE y col. (2000). «Scanning probe-based frequency-dependent microrheology of polymer gels and biological cells». En: *Physical review letters* 85.4, pág. 880 (vid. pág. 16).

- Martínez Martínez, Francisco (2014). «Determining the Biomechanical Behavior of the Liver Using Medical Image Analysis and Evolutionary Computation.» Tesis doct. Universidad Politécnica de Valencia (vid. págs. 19, 21).
- Menéndez, Tresguerres J. Ariznavarreta C. Cachofeiro V. Cardinali D. Escrich E. Gil Loyzaga P. Lahera Juliá V. Mora Teruel F. Romano Pardo M. Tamargo (2005). *Fisiología Humana*. Editorial Interamericana-McGraw-Hill, Madrid, págs. 751-756 (vid. pág. 3).
- Mooney, Melvin (1940). «A theory of large elastic deformation». En: *Journal of applied physics* 11.9, págs. 582-592 (vid. pág. 22).
- Moustakas, Aristidis y Christos Stournaras (1999). «Regulation of actin organisation by TGF-beta in H-ras-transformed fibroblasts». En: *Journal of Cell Science* 112.8, págs. 1169-1179 (vid. pág. 9).
- Mueller, Sebastian y Laurent Sandrin (2010). «Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease». En: *Hepatic medicine: evidence and research* 2, pág. 49 (vid. págs. 1, 15, 17).
- Myronenko, Andriy y Xubo Song (2010). «Point set registration: Coherent point drift». En: *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence* 32.12, págs. 2262-2275 (vid. pág. 20).
- Ogden, Raymond William (1972). «Large deformation isotropic elasticity—on the correlation of theory and experiment for incompressible rubberlike solids». En: *Proceedings of the Royal Society of London. A. Mathematical and Physical Sciences* 326.1567, págs. 565-584 (vid. pág. 22).
- Okuda, Kunio y col. (1985). «Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients». En: *Cancer* 56.4, págs. 918-928 (vid. pág. 12).
- Pawlina, Wojciech y Michael H Ross (2018). *Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology*. Lippincott Williams & Wilkins (vid. págs. 3, 7).
- Picinbono, Guillaume, Hervé Delingette y Nicholas Ayache (2003). «Non-linear anisotropic elasticity for real-time surgery simulation». En: *Graphical models* 65.5, págs. 305-321 (vid. págs. 2, 21).
- Rao, K Murali Krishna y Harvey Jay Cohen (1991). «Actin cytoskeletal network in aging and cancer». En: *Mutation Research/DNAging* 256.2-6, págs. 139-148 (vid. pág. 9).
- Rivlin, Ronald S y DW Saunders (1951). «Large elastic deformations of isotropic materials VII. Experiments on the deformation of rubber». En: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Mathematical and Physical Sciences* 243.865, págs. 251-288 (vid. pág. 22).

- Rotsch, Christian, Ken Jacobson y Manfred Radmacher (1999). «Dimensional and mechanical dynamics of active and stable edges in motile fibroblasts investigated by using atomic force microscopy». En: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96.3, págs. 921-926 (vid. pág. 16).
- Sandrin, Laurent y col. (2003). «Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis». En: *Ultrasound in medicine & biology* 29.12, págs. 1705-1713 (vid. págs. 1, 13, 16).
- Shirato, Hiroki y col. (2004). «Intrafractional tumor motion: lung and liver». En: *Seminars in Radiation Oncology* 14.1. High-Precision Radiation Therapy of Moving Targets, págs. 10-18. ISSN: 1053-4296. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.semradonc.2003.10.008> (vid. pág. 6).
- Stoopen-Rometti, M y col. (2017). «Diagnóstico y cuantificación de fibrosis, esteatosis y hepatosiderosis por medio de resonancia magnética multiparamétrica». En: *Revista de Gastroenterología de México* 82.1, págs. 32-45 (vid. págs. 1, 14).
- Swaminathan, Vinay y col. (2011). «Mechanical stiffness grades metastatic potential in patient tumor cells and in cancer cell lines». En: *Cancer research* 71.15, págs. 5075-5080 (vid. págs. 1, 15, 51).
- Treloar, LRG (1943). «The elasticity of a network of long-chain molecules. I». En: *Transactions of the Faraday Society* 39, págs. 36-41 (vid. pág. 22).
- Vauthey, Jean-Nicolas y col. (2002). «Simplified staging for hepatocellular carcinoma». En: *Journal of clinical oncology* 20.6, págs. 1527-1536 (vid. pág. 12).
- Wang, Ning, James P Butler y Donald E Ingber (1993). «Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton». En: *Science* 260.5111, págs. 1124-1127 (vid. pág. 8).
- Ward, Kimberly A y col. (1991). «Viscoelastic properties of transformed cells: role in tumor cell progression and metastasis formation». En: *Biorheology* 28.3-4, págs. 301-313 (vid. págs. 1, 14).
- Wirtz, HR y Leland G Dobbs (1990). «Calcium mobilization and exocytosis after one mechanical stretch of lung epithelial cells». En: *Science* 250.4985, págs. 1266-1269 (vid. pág. 8).
- Xu, Wenwei y col. (2012). «Cell stiffness is a biomarker of the metastatic potential of ovarian cancer cells». En: *PLoS one* 7.10, e46609 (vid. pág. 15).