



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Análisis mecánico por elementos finitos de la influencia de la longitud de la placa y el lípido en el diagnóstico de placas de ateroma en crecimiento positivo

Finite element analysis of the influence of plaque and lipid core lengths on vulnerability of positive atheroma plaque morphologies

Autor

Álvaro Tomás Latorre Molins

Directoras

Estefanía Peña Baquedano

Myriam Cilla Hernández

Universidad de Zaragoza

Grado en Ingeniería Mecánica

2018

Análisis mecánico por elementos finitos de la influencia de la longitud de la placa y el lípido en el diagnóstico de placas de ateroma en crecimiento positivo

Resumen

La aterosclerosis es la principal causa de muerte en la actualidad, y sus cifras van en aumento. Esta enfermedad consiste en la deposición de lípidos dentro de las paredes arteriales, lo que provoca inflamación y forma un núcleo lipídico rodeado de una placa ateromatosa cuya función es evitar que el núcleo entre en contacto con el torrente sanguíneo ya que, si esto ocurre, se desencadena un trombo que puede ocluir el flujo sanguíneo. Puede acontecer que en lugar de una ruptura de la placa, esta aumente de tal forma que acabe ocluyendo la luz arterial.

En este proyecto se estudia la influencia de las longitudes de placa y de núcleo lipídico en la ruptura de la placa. Además, se analiza la potencialidad de la segmentación de las diferentes partes de la arteria con placa de ateroma a partir de imagen médica, mediante la medición de las deformaciones tangenciales. Este punto puede ser de ayuda en el análisis médico de esta enfermedad mediante técnicas de imagen habituales en la práctica clínica.

Para la realización del estudio se han creado modelos 3D con propiedades y condiciones de contorno que simulan la arteria coronaria. Tras ello se han obtenido los resultados en tensiones y deformaciones.

En el análisis de los resultados se observa una mayor vulnerabilidad en el codo de lesión (zona de los extremos del núcleo lipídico) respecto a la zona de estenosis máxima (zona de mayor volumen del núcleo lipídico) donde los valores de tensiones son menores y se mantienen constantes para las diferentes longitudes. Los valores máximos de tensión en el codo dependen fuertemente de las longitudes analizadas, corroborando así la importancia de usar modelos tridimensionales frente a bidimensionales, ya que en estos últimos esta variable no se considera. Por último, cabe destacar la óptima visualización de la segmentación de las partes de la placa de ateroma tras analizar las deformaciones tangenciales en diferentes planos y la representación del índice de anisotropía, lo que puede ser un paso adelante a la hora de la pronta detección de placas en pacientes asintomáticos.

Finite element analysis of the influence of plaque and lipid core lengths on vulnerability of positive atheroma plaque morphologies

Abstract

Nowadays, atherosclerosis is the leading cause of death worldwide. This disease consists on the inflammation of the arteries due to the deposition of lipids cells inside the artery wall. The lipids create a lipid core, which is surrounded by a fibrous cap, making the atheroma plaque. The aim of the plaque is keeping the core away from the blood because both parts together will create a thrombus. It is also probable that the artery may get blocked because of the growing of the plaque.

The purpose of the current research is to know if the lengths of the lipid core and atheroma plaque are risk factors to take into account for the plaque rupture. I also study the potentiality use of segmentation of the different parts of the artery with an atheroma plaque using measured tangential strains. This part of the project will be very helpful for future medical analysis with the IVUS.

In this research different 3D models have been done with the geometry, properties and boundary conditions to recreate the aorta. After that, all the results have been obtained, not only stresses maps but also strains maps.

Finally, the results show that the vulnerability area located in the shoulder of the plaque (initial and final part of the core) has higher stress values than the maximum stenosis area. This can confirm the hypothesis that 3D models are better than 2D because they can consider the lengths of the plaque and core. As we can see in the results, lengths have an important role in the vulnerability of the plaque, so they are important risk factors to take into account. Furthermore, thanks to tangential strains and the fractional anisotropy index there is a clear segmentation of the atheroma plaque parts, which will help in the plaque detection in symptomless patients.

Declaración de autoría



Escuela de
Ingeniería y Arquitectura
Universidad Zaragoza

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

TRABAJOS DE FIN DE GRADO / FIN DE MÁSTER

D./D^{ña}. Álvaro Tomás Latorre Molins,

con nº de DNI 17768375-R en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo

de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la

Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)
Grado en Ingeniería Mecánica _____, (Título del Trabajo)

Análisis mecánico por elementos finitos de la influencia de la longitud de la
placa y el lípido en el diagnóstico de placas de ateroma en crecimiento positivo

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada
debidamente.

Zaragoza, 18 de Agosto de 2018

Fdo: Álvaro Tomás Latorre Molins

Agradecimientos

He de agradecer la realización de este proyecto a mis dos tutoras por su paciencia y su buena predisposición, así como al profesor Jacques Ohayon por sus ideas y ayuda.

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción.....	9
1.1. Objetivo General.....	9
1.2. Metodología.....	9
1.3. Cronograma.....	10
1.4. Línea de investigación.....	10
1.5. Descripción de los apartados.....	11
2. Aterosclerosis.....	12
2.1. Definición y Aspectos Generales	12
2.2. Partes de una Arteria	13
2.3. Factores de Riesgo.....	14
2.4. Endotelio.....	15
2.5. Disfunción endotelial.....	15
2.6. Etapas de la aterosclerosis.....	16
2.6.1. Hiperplasia Intimal	16
2.6.2. Placa Vulnerable.....	17
2.6.3. Ruptura de la placa.....	17
2.7. Crecimiento Positivo y Negativo	18
2.8. Placa Vulnerable vs Placa Estable.....	19
3. Modelo de Elementos Finitos	21
3.1. Modelo 3D vs 2D	21
3.2. Geometría.....	22
3.2.1. Variables Geométricas.....	22
3.2.2. Consideraciones.....	24
3.2.3. Ecuaciones.....	25
3.3. Modelado y Ensamblaje.....	27
3.4. Materiales.....	28
3.5. Condiciones de Contorno y Cargas.....	29
3.6. Análisis de Sensibilidad de Mallado.....	31
4. Resultados.....	34
4.1. Variables a analizar.....	34
4.2. Tensiones.....	35

4.3. Volumen	40
4.4. Deformaciones	43
5. Conclusiones	46
5.1. Limitaciones	49
6. Bibliografía	50
ANEXO 0: Enfermedades Cardiovasculares.....	53
• A nivel Internacional.....	53
• En España	56
• Enfermedades Cardiovasculares más importantes.....	57
ANEXO 1: Tensiones arteriales y Vulnerabilidad.....	59
ANEXO 2: Técnicas de Imagen	60
ANEXO 3: Geometría.....	63
ANEXO 4: Modelos Geométricos	65
ANEXO 5: De SolidWorks a Abaqus CAE	74
ANEXO 6: Modelo Hiperelástico en Abaqus	75
ANEXO 7: Comparativa entre sistemas de coordenadas	77
ANEXO 8: Resultados.....	80

1. Introducción

1.1. Objetivo General

El objetivo del proyecto es analizar la influencia mecánica de la longitud del lípido de una placa de ateroma mediante un modelado por elementos finitos en 3D de placas en crecimiento positivo. Las placas a analizar tendrán las tres longitudes más habituales en clínica. Dentro de cada placa se estudiarán, además, tres longitudes diferentes de núcleo lipídico. Con ello se pretende analizar si dichas dimensiones representan factores de riesgo y en qué medida.

Además, se va a estudiar la posibilidad de utilizar las deformaciones tangenciales para visualizar las diferentes partes de la placa de ateroma. Nuevas técnicas de imagen permiten calcular las deformaciones tangenciales de la sección transversal de una arteria, por ello se pretende analizar la segmentación de las diferentes partes de la arteria mediante el análisis de las deformaciones. Dicha segmentación también se va a abordar desde el punto de vista de la anisotropía, representando el índice de anisotropía (FA, Fractional Anisotropy), que actualmente se emplea para detectar zonas infartadas.

El presente trabajo intenta aportar y ayudar a la caracterización de dichas enfermedades, pudiendo ser de ayuda o sustentar futuras investigaciones.

1.2. Metodología

Para la elaboración de los diferentes modelos geométricos se utilizará el programa SolidWorks. Se tendrán en cuenta estudios anteriores para el desarrollo de las geometrías.

Se usará el programa de elementos finitos ABAQUS para crear las cargas y las condiciones de contorno y su posterior análisis.

Además de los estudios sobre las influencias de longitud de placa o de núcleo lipídico, se estudiará el uso de las deformaciones tangenciales como herramienta diagnóstica.

Cabe destacar que la gran dimensión de los archivos hace que sea imposible su cálculo en un ordenador convencional, por ello serán ejecutados en el Cluster del I3A.

1.3. Cronograma

Las fases que se llevarán a cabo a la hora de realizar este proyecto son las siguientes:

- Estudio y comprensión de la enfermedad aterosclerótica y de los términos médicos implicados.
- Lectura y recopilación de datos de estudios y artículos previos en el campo.
- Generación y modificación geométrica tomando como punto de partida proyectos anteriores.
- Creación de diferentes modelos con sus respectivas longitudes de placa y de núcleo.
- Incorporación de cargas, materiales y de condiciones de contorno en cada modelo.
- Mallado de los diferentes modelos.
- Cálculo por elementos finitos de dichos modelos.
- Análisis y comparación de resultados obtenidos.

1.4. Línea de investigación

Esta investigación se encuentra dentro de la Ingeniería, en la rama Biomédica, desarrollada en el área de Mecánica de Medios Continuos.

El presente estudio toma como punto de partida el trabajo anterior de Guillermo Herrero Peña [1]. En este caso se pretende ir un paso más allá, creando unas geometrías más realistas que sean capaces de ofrecer resultados fiables y acordes con los valores obtenidos en los casos prácticos.

Además, en estudios anteriores se partía de grandes espesores de capa fibrótica en la zona de mayor estenosis sin embargo, en este caso se tomará como partida un espesor mucho menor (65 micras) por lo que todos los casos serán vulnerables, independientemente de las longitudes de placa o núcleo.

Por último, otra línea de investigación que se aborda es la utilización de las deformaciones medidas mediante IVUS para la segmentación de la arteria aterosclerótica.

1.5. Descripción de los apartados

En los siguientes apartados se desglosa todo el estudio, tanto la introducción teórica como los resultados y conclusiones del mismo. A modo de introducción, y como motivación para afrontar el estudio, se muestran, en el *Anexo 0*, una serie de estadísticas mundiales y nacionales sobre la mortandad causada por enfermedades cardiovasculares.

A continuación, se realiza una exposición sobre la enfermedad aterosclerótica, en la que se abordan temas como la composición de una arteria, las etapas de formación de la placa de ateroma o factores de riesgo, entre otros aspectos. Dicho apartado se considera necesario para la posterior comprensión del resto del estudio.

Seguidamente se explica la realización del modelo, definiendo nuevamente el objetivo del estudio haciendo referencia a los términos ya explicados. Se justifica la realización del modelado 3D frente al 2D. Además, se desarrolla su geometría, ensamblaje, los diferentes materiales, la imposición de condiciones de contorno y cargas y finalmente el mallado. Por último, se exponen los resultados y las conclusiones del trabajo realizado.

Como complemento de los distintos apartados, se incluyen anexos que profundizan y explican otros aspectos de la realización del estudio, pero no se consideran esenciales para el entendimiento del mismo y que por limitaciones de espacio no se incluyen en la parte principal de la memoria. En los anexos encontramos: una descripción de las técnicas de imagen para la detección de placas, materiales, ecuaciones geométricas empleadas y una ampliación de los resultados obtenidos, entre otros.

2. Aterosclerosis

Las causas de las enfermedades cardiovasculares son diversas sin embargo la aterosclerosis es la más común, y supone más de un 50% en muertes súbitas [2]. Por ello, la ruptura espontánea de la placa de ateroma se considera la mayor causa de síndromes coronarios agudos. Esto significa que detectar una posible ruptura o su posible localización puede ser una información vital para el diagnóstico clínico. Por este motivo, en este estudio se va a realizar un análisis sobre las posibles influencias de algunos factores geométricos en la ruptura de la placa de ateroma, que se explicarán más adelante.

En el *Anexo 0* se expone, a nivel estadístico, el alcance de las enfermedades cardíacas, además de las diferentes enfermedades cardiovasculares que existen.

2.1. Definición y Aspectos Generales

El término aterosclerosis significa "*endurecimiento de la pared arterial*". Anteriormente se la consideraba como un proceso degenerativo de la pared arterial. Sin embargo, hoy en día se define como una enfermedad vascular de evolución crónica y dinámica [3].

La Aterosclerosis aparece al manifestarse 3 factores: **disfunción endotelial**, **inflamación** y **trombosis**. Así pues, tanto el proceso aterosclerótico como el trombótico están relacionados, apareciendo el término aterotrombosis.

A grandes rasgos, esta enfermedad es un proceso patológico en el que una placa crece en la parte interna de la arteria. Dicha placa es el resultado del depósito de colesterol, otros lípidos, calcio y células inflamatorias, rodeada de una capa fibrosa [4]. Esta placa puede causar el estrechamiento de las paredes arteriales impidiendo el paso del flujo sanguíneo. No obstante, al causar endurecimiento y fragilidad en las paredes, lo más peligroso es la ruptura de dicha placa. Al ocurrir dicho suceso, aparecen coágulos que bloquean o viajan por el sistema circulatorio, causando los conocidos derrames, ataques de corazón, etc. [4]

El proceso aterosclerótico está asociado a gran cantidad de trastornos vasculares como enfermedades cerebrovasculares (isquemias e infartos cerebrales), enfermedades en las arterias coronarias (trombosis, angina de pecho, infarto, ataque al corazón), en riñones (isquemia renal) y daños en la aorta y periférica (gangrenas, embolias).

En la *Figura 1* se observa la circulación sanguínea en una arteria normal, en una arteria con placa de ateroma y finalmente una situación de ruptura de la placa, en la cual se genera un trombo.

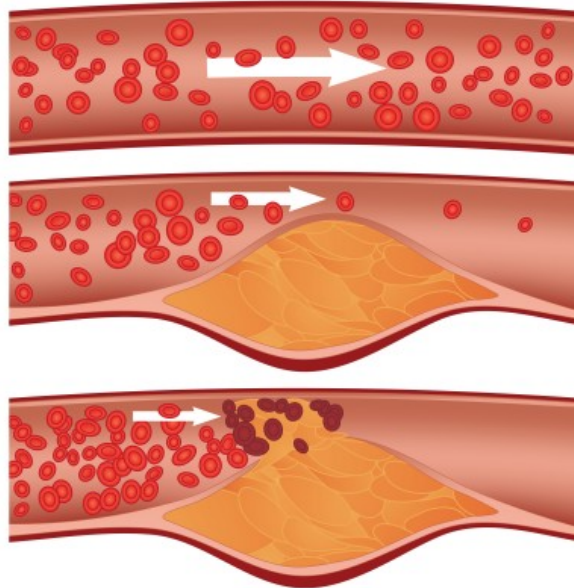


Figura 1: Evolución de la oclusión y ruptura de la placa de ateroma [5]

2.2. Partes de una Arteria

Las partes de una arteria son las siguientes:

- **Íntima:** es la capa más interna, está compuesta del endotelio que compone la pared vascular. Posee además una lámina elástica y delgada capa (80 nm aproximadamente) llamada lámina vasal y finalmente una capa conjuntiva subendotelial.
- **Media:** tal y como indica su nombre es la capa intermedia y es la de mayor grosor. Está compuesta por fibras musculares lisas, fibras elásticas y fibras de colágeno. Es la principal encargada de soportar las cargas.
- **Adventicia:** es la capa más exterior de la pared vascular. Su espesor varía dependiendo de la localización del vaso. Consiste en tejidos conjuntivos laxos (fibroblastos y colágeno).

2.3. Factores de Riesgo

Existe una serie de factores de riesgo que podemos clasificar en modificables y no modificables, dependiendo de si podemos tratarlos o controlarlos mediante el estilo de vida y medicación o no [6].

Modificables:

- Colesterol, tanto **LDL** (*low density lipoprotein*) que conforma el núcleo lipídico, como el **HDL** (*high density lipoprotein*) que ayuda a reducir los niveles del primero.
- Presión Sanguínea, a mayor presión mayor turbulencia que ayuda a erosionar y romper la placa.
- Fumar aumenta el nivel de colesterol y la presión sanguínea.
- Sobrepeso y obesidad.
- Vida sedentaria.
- Diabetes Mellitus.
- Consumo de alcohol.
- Altos niveles de estrés.

No modificables:

- Al aumentar la edad, las arterias se envejecen y pierden elasticidad volviéndose más rígidas.
- Historial familiar.
- Género, ya que en los hombres es más común que en las mujeres.

Además de estos factores, diferentes estudios demuestran que los triglicéridos están íntimamente ligados a la enfermedad, especialmente en mujeres [6].

Estos factores inducen la **disfunción endotelial** y dan lugar a la síntesis del factor nuclear Kappa B, que es responsable de la adhesión molecular. Todo ello desencadena en reacciones moleculares y bioquímicas que se explicarán más adelante.

2.4. Endotelio

Previamente a la explicación de la formación de la placa de ateroma, se cree oportuno realizar una explicación del endotelio y su importante papel dentro de este tema.

El endotelio es el revestimiento interno de la arteria, que está en contacto con la sangre. Pese a ser estructuralmente simple (una capa celular) posee complejas funciones que deben operar de forma adecuada para un correcto funcionamiento.

Entre sus funciones está la de secretar sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (ON), que inhibe el crecimiento de músculo vascular liso. También secreta sustancias vasoconstrictoras, como la endotelina, que promueve la hipertrofia. El endotelio es el encargado de mantener el equilibrio [7 y 8].

En condiciones normales el oxígeno se reduce a aniones superóxido (O_2^-), en concentraciones despreciables. No obstante, en situaciones patológicas como hipertensión o tabaquismo (factores de riesgo ya nombrados) se aumenta la producción de estos radicales que a su vez inactiva el óxido nítrico. Al disminuir el ON comienza la **disfunción endotelial** y se activa el Factor Nuclear Kappa B que promueve adhesión de plaquetas, efecto inflamatorio y oxidación de LDL.

Todo ello desemboca en un efecto inflamatorio que conlleva la erosión o ruptura del endotelio. Está considerado el primer paso en la formación de la placa.

2.5. Disfunción endotelial

La disfunción endotelial es un precursor de la aterosclerosis. Inicialmente se aceptaban dos teorías para explicar la formación de la placa.

1. Rokitsansky postuló que el mecanismo inicial era la reacción fibrótica que producía un engrosamiento en la íntima que hacía que de forma secundaria se cargara de lípidos [9].
2. Virchow defendía que el depósito de lípidos era determinante en la formación de la placa. [9].

En ambas teorías el endotelio era tratado como un agente pasivo, ya fuera sufriendo un proceso fibrótico o de depósito.

Más tarde, Ross [10] integró ambas teorías considerando la aterosclerosis como un proceso de respuesta inflamatoria a una agresión endotelial. Diversos estímulos (mecánicos, químicos o biológicos) son capaces de provocar lesiones en el endotelio desembocando en la disfunción endotelial.

El daño en el endotelio puede provenir por diferentes causas:

- Efecto reológico del flujo vascular, por ejemplo zonas con altas turbulencias como bifurcaciones vasculares.
- Efecto biológico, como los factores de riesgo ya nombrados (tabaquismo, hipercolesterol...)

El daño endotelial se puede clasificar en tres estadios [11]:

- Estadio I: Existe daño funcional pero no morfológico. Esto es debido a ramificaciones arteriales o hipertensión arterial, entre otras causas. Si se mantienen estas lesiones se desarrollan enfermedades ateromatosas. Este estadio es favorecido por los factores de riesgo ya definidos. Al depositarse los **macrófagos** en el subendotelio se liberan sustancias tóxicas que conducen al siguiente estadio.
- Estadio II: Denudación del endotelio con daño intimal, pero la lámina elástica interna permanece intacta. En este estadio aparece la agregación plaquetaria y deposición de fibrina.
- Estadio III: finalmente se ven afectadas tanto la capa íntima como la media. Hay una predisposición a la trombogénesis.

2.6. Etapas de la aterosclerosis

Ha sido demostrado [12] que la aterosclerosis comienza en la infancia y continua creciendo en la edad adulta. Es decir, es un proceso fisiológico normal, y puede permanecer estable durante muchos años. Su permanencia viene condicionada por el flujo de entrada de LDL.

La *American Heart Association Committee on Vascular Lesions* clasifica las placas de ateroma en diferentes etapas [13]:

2.6.1. Hiperplasia Intimal

Como ya se ha explicado, la disfunción endotelial constituye la primera etapa. Los diferentes efectos (mecánicos, reológicos o biológicos) hacen que aumente la permeabilidad del endotelio aumentando la entrada de LDL (colesterol) en la pared del vaso. Cuando el colesterol circula por el torrente sanguíneo el sistema inmune lo reconoce como cuerpo extraño, lo que atrae monocitos a las paredes del endotelio, donde se fijan y penetran al subendotelio **fagotizando** a los esteres de colesterol.

Este proceso conlleva un engrosamiento interno de la pared, que es una vía de defensa y refuerzo para evitar la ruptura. Sin embargo, si se aumenta el nivel de grasa, ésta se oxida, comenzando la fagotización de los monocitos sobre el LDL, pasando a ser macrófagos. Dentro de ellos se produce la oxidación de las LDL formando **células espumosas** que generan inflamación. Este exceso de grasa fagotizada crea el inicio de la placa.

El endotelio activará sus mecanismos de defensa iniciando la adhesión plaquetar y atrayendo, de esa forma, células musculares lisas procedentes de la capa media, aislando así el proceso inflamatorio del torrente sanguíneo.

En la primera fase el depósito lipídico es pequeño, y se conoce como estría lipídica. En esta situación el proceso puede evolucionar a una placa de ateroma o involucionar.

2.6.2. Placa Vulnerable

Si hay un exceso de LDL oxidado, al cual los macrófagos no pueden hacer frente, aparece un desorden celular. Los macrófagos llenos de colesterol se mueren (apoptosis).

Al conjunto de macrófagos muertos, células espumosas y células lipídicas se pasa a denominar núcleo lipídico, que es rodeado por la capa fibrosa (músculo liso y colágeno).

2.6.3. Ruptura de la placa

El núcleo de la placa contiene una gran cantidad de **factor tisular**, que es un agente trombógeno. Si la placa se rompe, el contenido del núcleo entra en contacto con el torrente sanguíneo y al interaccionar el factor tisular con la sangre se produce la trombosis vascular. Por lo tanto, el grosor de la capa fibrosa que rodea el núcleo es un factor determinante para la estabilidad de la placa, tal y como se verá posteriormente.

Los mecanismo de ruptura de la placa se pueden clasificar por biológicos (anomalías inflamatorias, acumulación de macrófagos...) y biomecánicos.

Se han considerado como mecanismos de ruptura, las lesiones por esfuerzos cortantes, colapsos por lesiones estenóticas y tensiones tangenciales entre otros.

Dentro de estas, encontramos estudios que destacan la **Tensión local máxima**, como factor determinante [14]. En el *Anexo 1* hay una ampliación sobre las tensiones arteriales y su vulnerabilidad.

La combinación de degradación arterial y el exceso de tensiones mecánicas causan fallo en la capa fibrosa. A menudo este fallo puede producirse en el hombro de la lesión (zona final del núcleo) [15].

El proceso descrito anteriormente supone un 70% de las lesiones, el otro 30% viene determinado por placas que poseen un alto **grado de estenosis** (oclusión de la luz arterial).

El proceso de formación de la placa se resume en la *Figura 2*, donde se puede observar cómo se pasa de una arteria sana a una arteria con placa de ateroma.

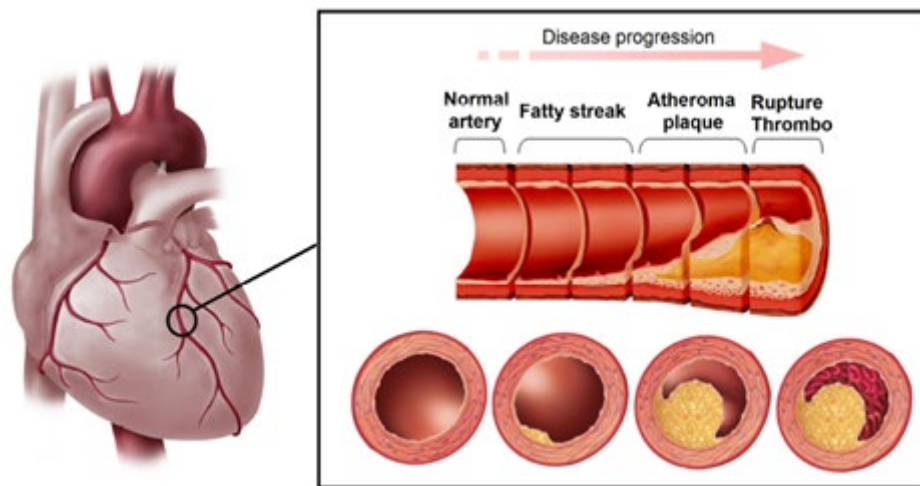


Figura 2: Progresión de la enfermedad aterosclerótica [6]

2.7. Crecimiento Positivo y Negativo

A medida que van creciendo las placas hay dos posibles fases del remodelado según el modelo de Glagov [16].

- **Positivo:** es una remodelación compensatoria hacia el exterior. La pared arterial crece hacia afuera en un intento de mantener constante el diámetro del lumen (luz arterial). Si perdura la adhesión de plaquetas en este tipo de crecimiento acabará produciéndose estenosis.
- **Negativo:** es la disminución local de la luz arterial y está asociado a niveles altos de estenosis pero suelen tener un comportamiento más estable que en el caso anterior [17].

El caso del crecimiento positivo puede ser ventajoso al no ocluir el vaso, sin embargo es el motivo por el cual ocurren muchos eventos coronarios agudos sin síntomas previos ni detección en imágenes clínicas (en el *Anexo 2* se explica de forma más detallada las técnicas de imagen). Por ello, las placas con remodelado positivo tienden a ser más vulnerables a la fractura que una placa de geometría

similar con remodelado negativo [18]. Otro dato a tener en cuenta es que las placas de crecimiento positivo poseen índices mayores de lípidos y macrófagos [16] que, como bien se ha indicado, son factores de vulnerabilidad.

Dentro de las placas de crecimiento positivo se ha encontrado que las arterias se agrandaban en respuesta al crecimiento de la lesión. El área de la lesión aterosclerótica permanece casi constante hasta llegar a un 40% [18] de estenosis (grado de remodelado de 1,23) momento a partir del cual empieza a decrecer (Figura 3).

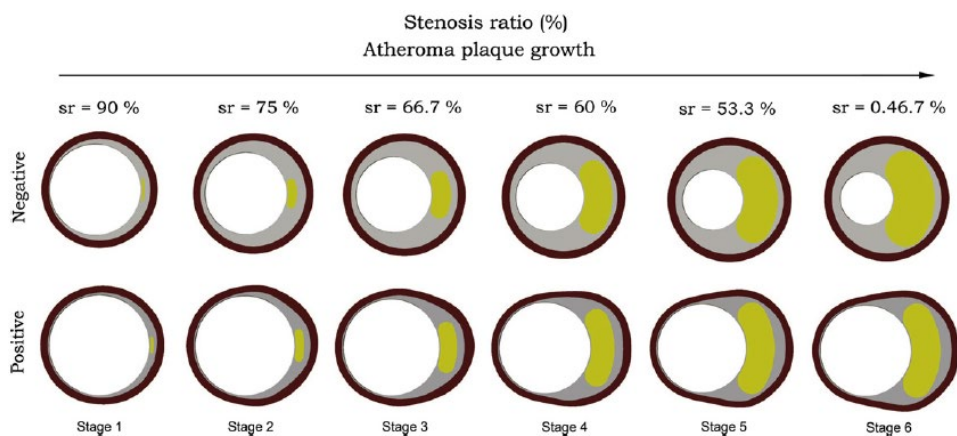


Figura 3: Evolución del aumento de grado de estenosis en remodelados negativos y positivos. [18]

2.8. Placa Vulnerable vs Placa Estable

A la hora de caracterizar las placas de ateroma, estas se clasifican entre estables y vulnerables dependiendo a su propensión a la ruptura. Antiguamente se pensaba que los síndromes coronarios agudos provenían de grados de estenosis mayores, no obstante, se ha comprobado que pueden ocurrir con leve estenosis, por ello es necesario utilizar el término vulnerabilidad.

- **Estable** es aquella en la que la placa contiene una mayor proporción de fibras de colágeno y calcio y menor cantidad de lípidos.
- **Vulnerable** es en la que el contenido del núcleo posee una gran cantidad de lípidos y la lesión está en estado avanzado.

Para caracterizar la vulnerabilidad de una placa existen tres rasgos a considerar [3]:

- **Capa fibrosa fina:** se refiere a la capa fibrótica que rodea el núcleo lipídico y lo separa del torrente sanguíneo. Se recuerda que está constituida de colágeno, elastina y células de músculo liso. Su función es la de estabilizar y, por ello,

cuanto menor sea su grosor y su contenido de colágeno, más probable es la erosión o fractura. Numerosos autores defienden [6, 19, 20, 21] que este factor por sí solo es insuficiente para producir ruptura.

- **Amplio núcleo lipídico:** el núcleo provoca un reblandecimiento de la placa y por ello aumenta su inestabilidad. El núcleo posee factor tisular que es un gran potenciador de coagulación.
- **Contenido de células inflamatorias:** éstas inducen la ruptura de la placa.

Otros estudios relacionan a las tensiones mecánicas, la velocidad circulatoria, la activación muscular como otros indicadores de vulnerabilidad de placa [4].

3. Modelo de Elementos Finitos

Con todo lo anterior, el objetivo del proyecto, tal y como ya se ha dicho, es analizar el efecto mecánico de la longitud **del núcleo lipídico** de una **placa de ateroma** mediante un modelado por elementos finitos en 3D de placas de ateroma con **crecimiento positivo**. Las placas a analizar tendrán tres longitudes distintas (13, 15 y 20mm) en función de las longitudes más habituales en clínica.

Con cada placa se estudiarán además, tres longitudes diferentes de núcleo lipídico (0'5, 3/4 y 7/8 veces la longitud de placa). Con ello se pretende analizar si dichas dimensiones representan **factores de riesgo** y en qué medida.

Todos los diferentes modelos geométricos poseerán una **capa fibrótica** de 65 micras de espesor en la zona de mayor **grado de estenosis**. Este espesor de 65 micras supone un factor de riesgo [22], provocando que todos los casos sean vulnerables.

Se estudiarán las tensiones para ver su grado de **vulnerabilidad**, además de las deformaciones que son de gran importancia ya que pueden ser estimadas mediante técnicas de imagen (explicadas en el *Anexo 2*). Un objetivo importante es el de estudiar la potencialidad de una segmentación de las diferentes partes de la arteria con placa de ateroma mediante el uso de las deformaciones. Por ello, se estudiarán las deformaciones tangenciales en los distintos modelos ya mencionados.

Los diferentes modelos geométricos y ensamblajes se han realizado con el software de CAD 3D SolidWorks 2017 y las diferentes simulaciones han sido ejecutadas en el programa de elementos finitos Abaqus CAE.

Se eligió SolidWorks por su fácil manejo a la hora de crear curvas desde ecuaciones y porque permite ensamblar las diferentes partes de forma sencilla. Por otro lado, Abaqus CAE fue elegido por sus buenas prestaciones de análisis y su flexibilidad en el mallado. De ambos softwares, la universidad tiene licencias para uso con fines docentes e investigadores.

3.1. Modelo 3D vs 2D

Se han encontrado numerosos estudios en la literatura tanto en 2D como en 3D para comprobar la tensión circunferencial máximas (PCS en inglés, *Anexo 1*), siendo los de 3D más precisos y fiables [19]. Las irregularidades a lo largo de la lesión pueden afectar a la distribución tensional a lo largo de la pared y por tanto a su vulnerabilidad.

En los modelos 2D se tiende a sobreestimar la amplitud del PCS [19], además el máximo puede no aparecer en la sección frontal. Por lo tanto, se optó en este estudio a realizar un modelo tridimensional en el programa SolidWorks para aproximarse al máximo a la zona de ruptura real.

3.2. Geometría

3.2.1. Variables Geométricas

En la *Tabla 1* se pueden encontrar todos los factores geométricos a tener en cuenta, como radios, espesores y ángulos [1, 21, 23].

Radio Lumen	R Lumen	Espesor núcleo necrótico	e Nucleo
Radio de la Placa	R Placa	Espesor Placa	e Placa
Radio de la Media	R Med	Espesor Media	e Med
Radio de la Adventicia	R Adv	Espesor Adventicia	e Adv
Espesor Capa	e Cap	Ángulo núcleo Necrótico	A Nucleo

Tabla 1: Tabla de factores geométricos con sus designaciones.

A continuación se representan, en las *Figuras 4 y 5*, los factores de la tabla en el modelo geométrico.

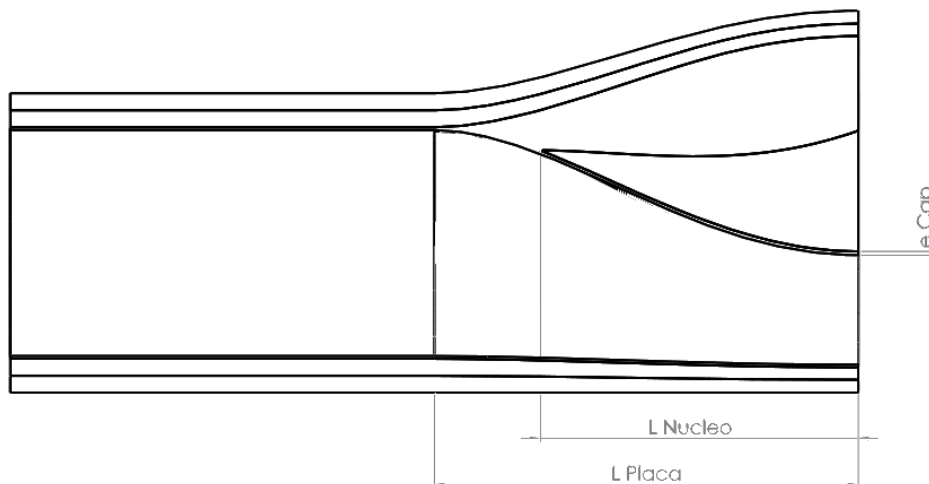


Figura 4: Vista longitudinal de la arteria con placa de ateroma de 15 mm de longitud con núcleo lipídico de 11,25 mm.

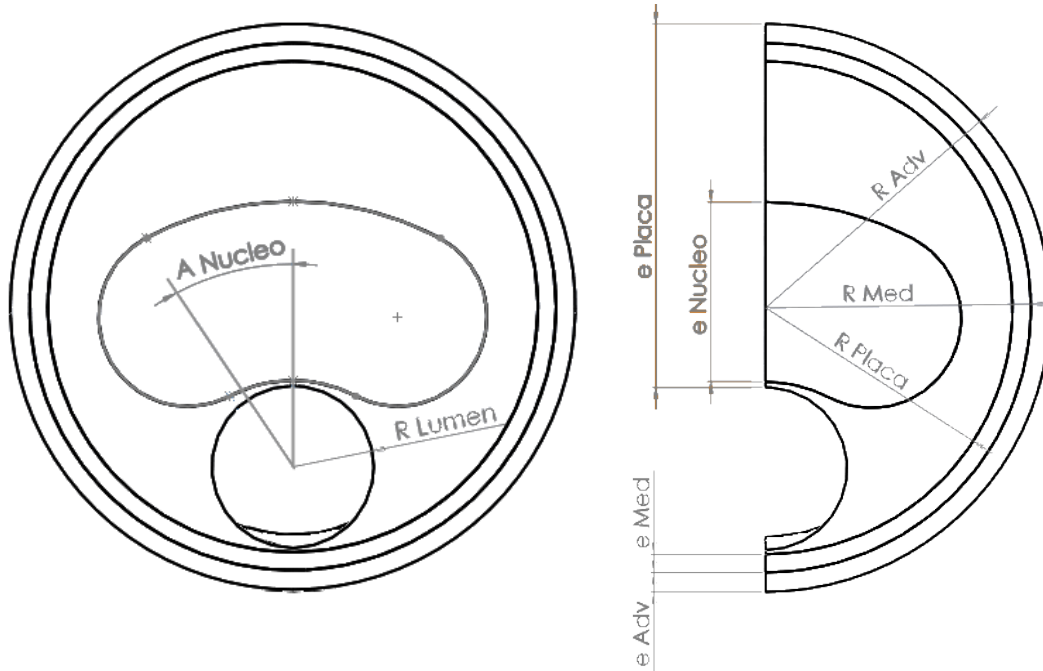


Figura 5: Vista transversal y perfil de la arteria con placa de ateroma de 15 mm de longitud y 11,25 mm de núcleo lipídico.

Además de los factores geométricos también se han de mencionar las áreas señaladas en la siguiente figura.

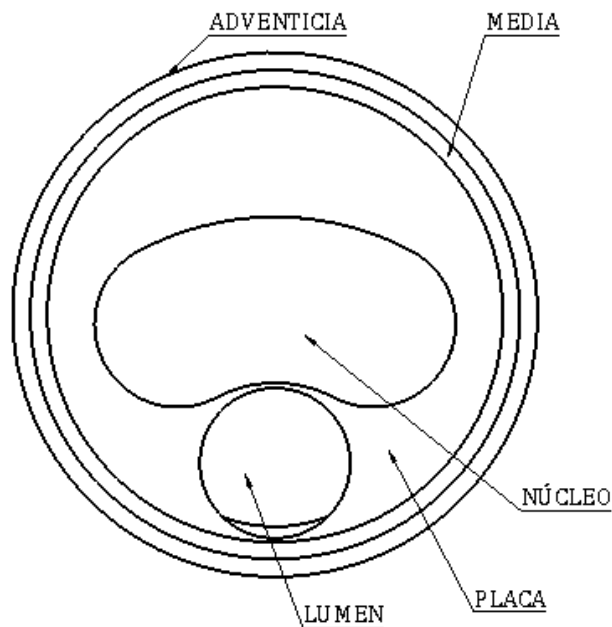


Figura 6: Vista transversal de la arteria con placa de ateroma de 15 mm de longitud y 11,25 mm de núcleo lipídico, haciendo referencia a todas sus partes

Además de estas áreas también hay que definir la de la membrana elástica, ya que de ella dependerán ciertos parámetros [1, 21]. El área de la membrana elástica externa (*External Elastic Membrane Area*) se denomina EEM_{area} y es la suma de

las áreas de la placa ($Placa_{area}$), de la media ($Media_{area}$) y del lumen ($Lumen_{area}$).

$$EEM_{area} = Placa_{area} + Media_{area} + Lumen_{area} \text{ (Ec.1)}$$

- La sección de la membrana elástica externa enferma se denomina $EEM_{area \text{ de placa}}$
- Mientras que la sección de la membrana elástica externa sana solo será la suma de la media y el lumen, pasando a llamarse: $EEM_{area \text{ de referencia}}$

El grado de estenosis y el índice de remodelado se definen de la siguiente manera:

- $GradoEstenosis = \frac{Placa_{area}}{Placa_{area} + Lumen_{area}} * 100 \text{ (Ec.2)}$

- $ÍndiceRemodelado = EEM_{area \text{ de placa}} / EEM_{area \text{ de referencia}} \text{ (Ec.3)}$

3.2.2. Consideraciones

- Siguiendo las evidencias clínicas que la mayoría de las placas tiene una longitud entre 13 mm y 20 mm, se han tomado como longitudes de placa: L placa= 13/15/20 mm.
- Con el objetivo de estudiar la influencia del contenido lipídico, se parte de las siguientes longitudes de núcleo lipídico: L Núcleo = $(1/2 \mid 3/4 \mid 7/8) * L$ placa.
- Siguiendo evidencias clínicas [12], el radio de la adventicia se tomará el valor estándar: R adv = 2,644mm.
- Datos clínicos [12] llevan a tomar espesores de la media y la adventicia: e Med = e Adv = 0,3 mm (zonas sanas).
- Radio de la media: R Med = R adv - e Adv = 2,344 mm [1, 12].
- Con el objetivo de que todas las placas fueran vulnerables el espesor de la capa fibrótica en el punto medio de la lesión: e Cap = 65 μ m (tal y como se ha mencionado en factores de riesgo de la placa).
- El ángulo del núcleo lipídico suele estar entre 10 y 180°, se opta por el término medio: A Núcleo = 96°.
- Se consideran las secciones iniciales y finales con un índice de remodelado de 1, ya que están sanas.
- La sección intermedia se tomará con un índice de remodelado de 1,8 (enferma) que corresponde a un grado de estenosis elevado [21].
- Las áreas transversales de la media y la adventicia se consideran constantes ya que aumentan únicamente la placa y el núcleo necrótico. Por ello, al aumentar el radio irán disminuyendo su espesor.
- Dentro del lumen sano se ha considerado la íntima con un valor de 0,05 mm.

3.2.3. Ecuaciones

En este apartado se ha tenido en cuenta el estudio previo de Guillermo Herrero Peña (compañero de la Universidad) [1]. Sin embargo, se ha optado por simplificar el proceso, mediante la imposición de condiciones de contorno en las ecuaciones. Por lo tanto, tan solo será necesario conocer las variables geométricas en tres puntos: en el inicio, mitad de la placa y fin de la placa (valores iguales al inicio).

Será imprescindible usar de las siguientes ecuaciones (Ec.4) y (Ec.5) para relacionar áreas con grados de estenosis. Las mismas proceden del estudio de Glagov [16] sobre la remodelación de la placa de ateroma.

$$Lumen_{AREA} = 13.125 \left(\frac{GradoEstenosis - 100}{0.583 GradoEstenosis - 100} \right) \quad (Ec. 4)$$

$$Placa_{AREA} = -2.398 Lumen_{AREA} + 31.475 \quad (Ec. 5)$$

Teniendo en cuenta las ecuaciones (Ec.4) y (Ec.5), las consideraciones y valores previos ya descritos, se realiza la *Tabla 2*.

En este caso, los valores de la tabla (*Tabla 2*) están formulados para una longitud de placa de 13 mm. Para las otras geometrías tan solo variaría la última columna. Una vez son conocidos todos los valores de interés en las tres secciones es posible plantear las ecuaciones que rigen las variaciones del radio del lumen, placa, media y adventicia.

Grado Estenosis	Lumen Area	Placa Area	R lumen	R placa	R media	R adv	Índice Remodelado	EEM de placa	EEM de referencia	Longitud
0	13.125	0.000	2.044	2.044	2.344	2.644	1	17.261	17.261	0.0
87.94	3.248	23.685	1.017	2.928	3.145	3.374	1.8	31.069	17.261	6.5
0	13.125	0.000	2.044	2.044	2.344	2.644	1.0	17.261	17.261	13.0

Tabla 2: Tabla con valores geométricos para la placa de 13 mm

Se ha optado por unas curvas de quinto grado [1] para tener una transición más aproximada a la realidad. Para construirlas se utilizan las siguientes condiciones de contorno:

- En la sección inicial ($x = 0$) el índice de remodelado es 1 (zona sana).
- En la sección intermedia ($x = 6,5/7,5/10mm$) el índice de remodelado es 1,8 (zona enferma).
- En la sección final ($x = 13/15/20mm$) el índice de remodelado es, al igual que en el inicio, 1.
- En las tres secciones la primera derivada es nula para forzar una transición suave.

Además de las ecuaciones de los radios también es necesaria la ecuación del centro de la arteria. Se tendrá que sumar a todas las ecuaciones de radios (menos al radio del lumen) para su construcción. Las condiciones de contorno usadas en este caso son:

- En la sección inicial y final el valor es nulo.
- En la sección de la mitad la posición del centro ha de ser igual a: $Centro = R_{adv_{MITAD}} - R_{adv_{INICIO}}$ (Ec.6)
- Y con el fin de suavizar la curva la primera derivada en todas las secciones será nula.

Hay otra línea central que describe el centro del lumen y por ello es diferente a la anterior. La llamamos *Centro2*. Para su construcción basta con sustituir el radio de la adventicia por el del lumen en el proceso anterior. Esta ecuación se suma a la ecuación del radio del lumen para su construcción.

A continuación se muestra la geometría de SolidWorks (*Figura 7*) donde se señalan las ecuaciones ya graficadas.

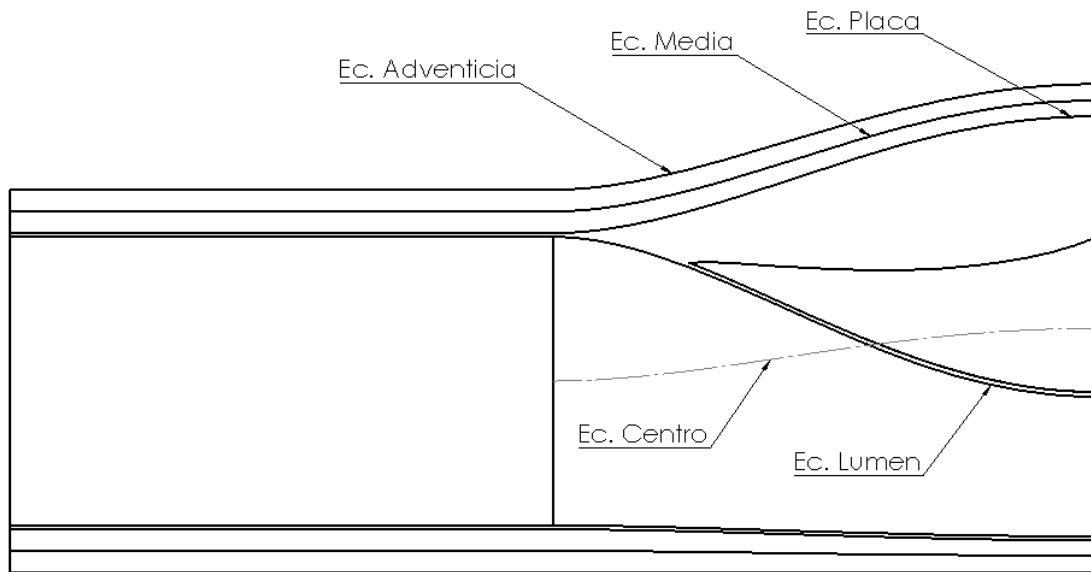


Figura 7: Vista longitudinal de la arteria con placa de ateroma de 13 mm de longitud con núcleo lipídico de 9,75mm, haciendo referencia a las ecuaciones

Por otro lado las ecuaciones de la parte de abajo de la geometría se construyen a partir de las que ya tenemos:

- La adventicia permanece constante.
- La media se construye como: $Centro - R_{media}$ (Ec.7).
- La parte de la placa es: $Centro - R_{placa}$ (Ec.8).
- El lumen: $Centro - R_{placa} + 0,05$ (correspondiente a la íntima) (Ec.9).

La ecuación para el núcleo lipídico sigue la siguiente expresión:

$$R \text{ Núcleo} = \text{Centro} - R \text{ placa} + 2 \cdot R \text{ lumen} - 0,05 (\text{íntima}) + 0,065 (e \text{ cap})$$

(Ec.10)

Los resultados de las ecuaciones para las diferentes longitudes se encuentran en el *Anexo 3: Geometría*.

3.3. Modelado y Ensamblaje

Una vez conocidas todas las ecuaciones se pueden modelar todas las partes de los diferentes modelos, tomando como referencia trabajos previos [1].

Las diferentes partes de cada modelo (adventicia, media sana, placa y núcleo) se han modelado individualmente dentro de SolidWorks. Tras ello ha sido necesario un ensamblaje del conjunto dentro del mismo software. La geometría de cada parte ha sido planteada de tal forma que a la hora de ensamblar queden perfectamente unidas, sin interferencias. En la *Figura 8* se puede ver el proceso de unión de las distintas partes para formar el conjunto.

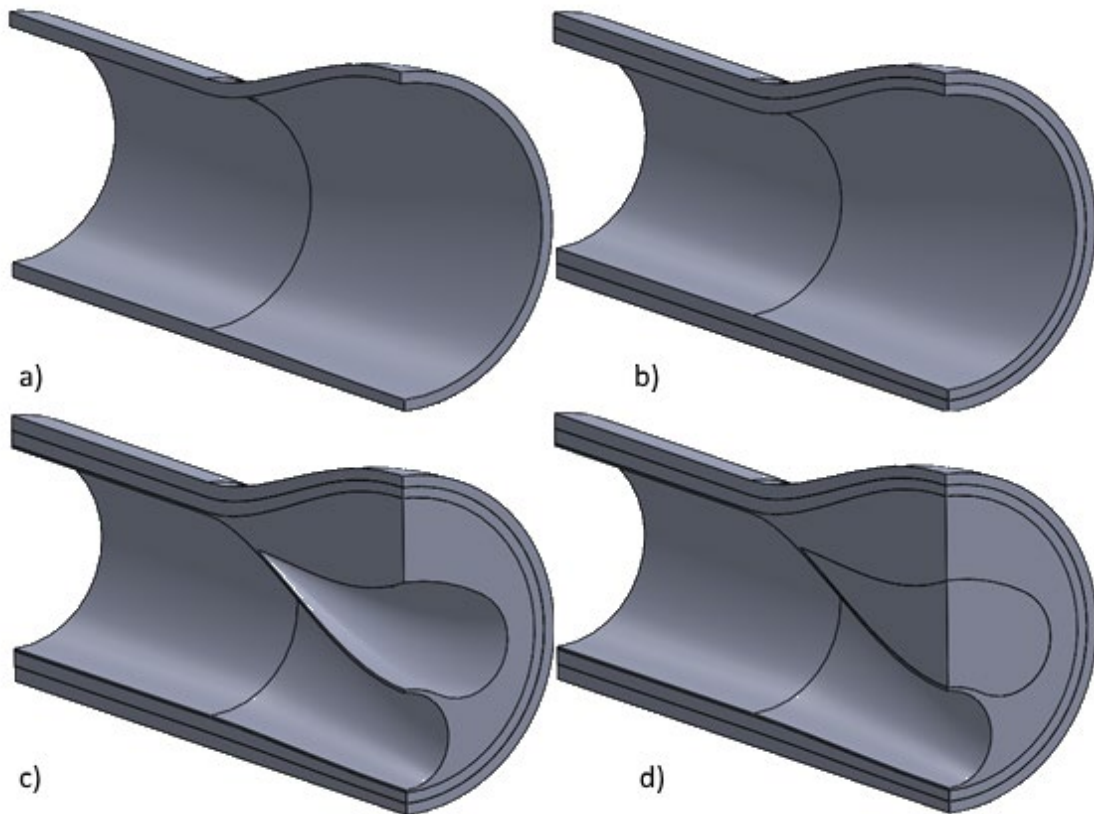


Figura 8: Ensamblaje de las partes de una arteria aterosclerótica de 15 mm de longitud de placa y 11.25mm de núcleo. A) Adventicia; b) Adventicia+Media; c) Adventicia+Media+Placa d) Adventicia+Media+Placa+Núcleo

En el *Anexo 4: Modelos Geométricos*, aparecen las figuras de todos los ensamblajes diferenciando longitudes de placa y de núcleo lipídico.

3.4. Materiales

Dado que los vasos son materiales anisótropos fibrados sometidos a grandes deformaciones, se optó por un modelo hiperelástico no lineal anisótropo e incompresible.

Siguiendo estudios previos [23 y 24] se usa el modelo de Holzapfel, donde los tejidos sanos (adventicia y media) son modelados como anisótropos fibrados (comportamientos distintos en diferentes direcciones). En la adventicia se introducen familias de fibras a $\pm 61,8^\circ$ respecto de la dirección circunferencial, mientras que en la media éstas estarán a $\pm 28,35^\circ$ siguiendo resultados experimentales obtenidos en otros estudios [24]. El tejido enfermo se considera isótropo (mismas propiedades independientemente de las direcciones).

Las propiedades que se han de introducir al modelo en el programa Abaqus CAE, son las expresadas en la *Tabla 3*. Para un mejor entendimiento se aconseja leer el *Anexo 6: Modelo hiperelástico en Abaqus*, donde se explica la ecuación a la que pertenecen estos parámetros.

	μ (KPa)	K_1 (KPa)	K_2 (KPa)	Kappa (-)	Ángulo
Adventicia	8,44	547,67	568,01	0,26	$\pm 61,8$
Media	1,4	206,16	58,55	0,29	$\pm 28,35$
Placa	9,58	17654,91	0,51	0,33	-
Núcleo	0,052	956,76	70	0,33	-

Tabla 3: Tabla de la caracterización de los materiales de las diferentes partes

3.5. Condiciones de Contorno y Cargas

Las geometrías generadas en SolidWorks son exportadas al programa Abaqus CAE (la metodología se recoge en el *Anexo 5*), dónde se asignan los materiales y secciones a las diferentes partes del modelo (*Anexo 6*) se introducirán las condiciones de contorno.

Como el problema tiene doble simetría se ha construido un cuarto de arteria, y por tanto es necesario restringir movimientos y giros en sus planos de simetría. En las siguientes imágenes (*Figura 9*) se ven las restricciones asociadas a la simetría en los planos de normal Z y X .

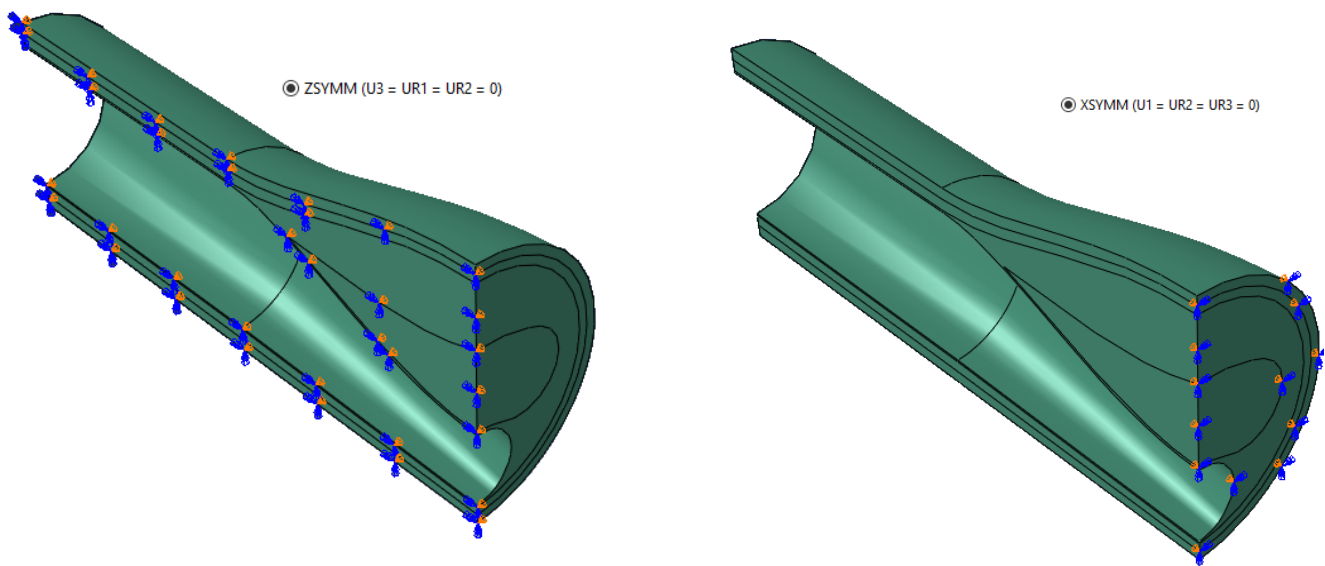


Figura 9: Imposiciones de condiciones de simetría, longitudinal y transversal, en una placa de 15 mm de longitud y 11.25mm de núcleo

Además en la generatriz exterior se va a imponer la condición de no desplazamiento en el eje y , simulando así el contacto con el corazón (*Figura 10*). Esta condición de contorno tiene una doble función, una fisiológica para simular el contacto con el corazón y otra práctica para impedir el movimiento como sólido rígido.

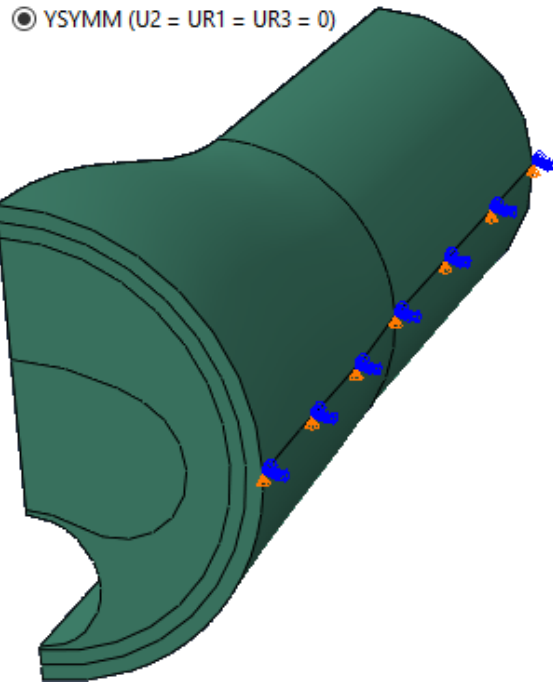


Figura 10: Imposición de condición de contorno simulando contacto con el corazón. Placa de 15 mm de longitud y 11.25mm de núcleo

Para introducir la presión en el vaso, se tiene en cuenta que la presión sanguínea sana se encuentra normalmente entre 80 y 120 mmHg (11 y 16 KPa) sin embargo la presión sistólica en pacientes que padecen aterosclerosis es de media 140 mmHg (18,7 KPa) [21].

Por ello se introducirá una presión uniforme de 18,7 KPa impuesta en la parte interna del lumen, simulando la presión sanguínea [21] como se muestra en la siguiente imagen (Figura 11).

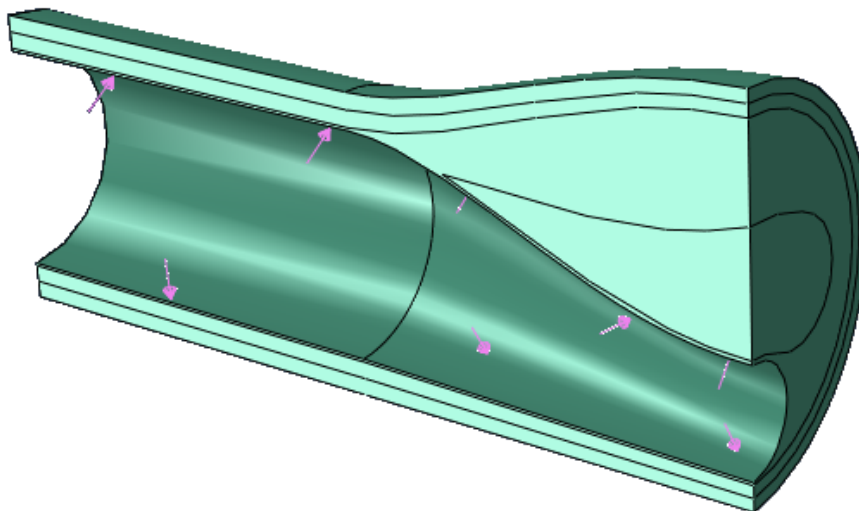


Figura 11: Introducción de presión sanguínea en el interior de la arteria

3.6. Análisis de Sensibilidad de Mallado

Tal y como se ha expuesto anteriormente, para realizar el mallado de las diferentes geometrías se optó por usar el programa de elementos finitos Abaqus, ya que permite un mejor control sobre los parámetros de la malla que SolidWorks. En estudios anteriores se habían usado mallas formadas con tetraedros de tamaño 0'2 mm, siendo suficiente para cubrir con un elemento el espesor entre el núcleo lipídico y el lumen (*e Cap, de la capa fibrótica*) [21], sin embargo un elemento en el espesor no es suficiente para obtener resultados fiables. Además, en este caso dicho espesor será de 0'065 mm [22], debido a que se busca que la placa sea vulnerable y es la medida más problemática en la visualización mediante IVUS, por lo que una malla con un tamaño de 65 micras o mayor sería inservible. La malla utilizada es una malla cuadrática tetraédrica con elementos C3D10H.

En un primer intento se propuso una malla de 0'0325 mm, lo que implica dos elementos en la capa fibrótica. Para poder mallar todas las geometrías fue necesario ir variando parámetros de algoritmos del mallado en Abaqus. Se probó a realizar el cálculo de la geometría más pequeña (13 mm de placa y 6'5 mm de núcleo). Sin embargo, la duración del cálculo y la lentitud al modificar en el archivo fue inviable, ya que la malla contenía casi 8 millones de elementos (*Figura 12*).

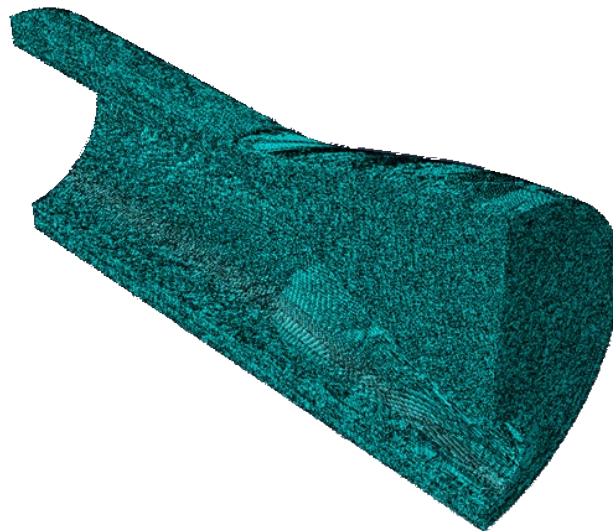


Figura 12: Mallado muy fino en todas las partes de la arteria con placa de 20 mm de longitud y núcleo de 10 mm.

La siguiente opción fue realizar un análisis de sensibilidad de la malla, para ello se consideró un mallado global grosero y uno más fino en las zonas de interés (zonas entre el lumen y la placa) (*Figura 13*). Para ello se desarrollaron dos modelos de mallado, uno fino y otro grueso, con el fin de compararlos y determinar si existe diferencia entre ellos. Todo ello se realizó mallando una misma geometría (13mm de placa y 6'5 mm de núcleo) para poder comparar los resultados. La *Tabla 4* muestra las características de cada tipo de mallado.

	Mallado Fino	Mallado Grueso
Tamaño Malla Global	0'2 mm	0'3 mm
Tamaño Zona Interés	0'02 mm	0'0325 mm
Tiempo de Cálculo*	26 horas	16 horas
Número de Elementos	527 368	178 396

Tabla 4: Tabla de características sobre cada mallado

*El cálculo en ambos casos se realizó en el Clúster del i3A de la Universidad de Zaragoza.

Para realizar la comparativa se calcularon las tensiones de Tresca (Cortante Máximo), con el fin de poder visualizar que malla daba unos resultados más acordes con estudios anteriores. En la *Figura 13* se aprecian las mallas y las distribuciones de tensiones para las dos alternativas de mallado.

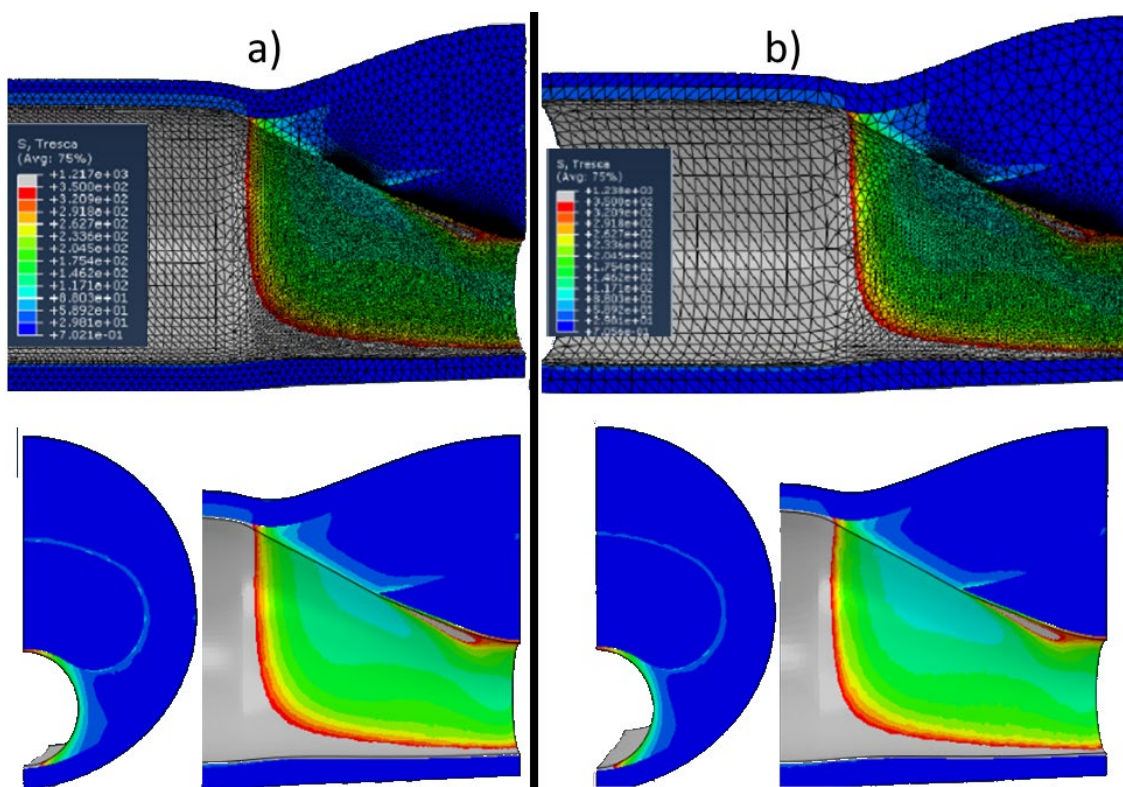


Figura 13: Mallado fino(a) frente a mallado (b) grueso. Placa de 13 mm de longitud con núcleo de 6,5 mm. Tensión Tresca en KPa.

Finalmente, se optó por la malla fina, pese a que sus cálculos tardan más en realizarse, debido a que los resultados no presentaban problemas numéricos y reproducían mejor las concentraciones de tensiones que aparecen en la placa.

Una vez elegida la malla, el siguiente paso fue mallar las 9 geometrías. Al usar tetraedros tan pequeños el programa era incapaz de realizar correctamente el mallado. Por ello se tuvieron que realizar diferentes particiones en algunas geometrías (en el núcleo y/o en la placa) para poder ajustar los parámetros de mallado. La *Figura 14* muestra un ejemplo de partición a la hora de mallar.

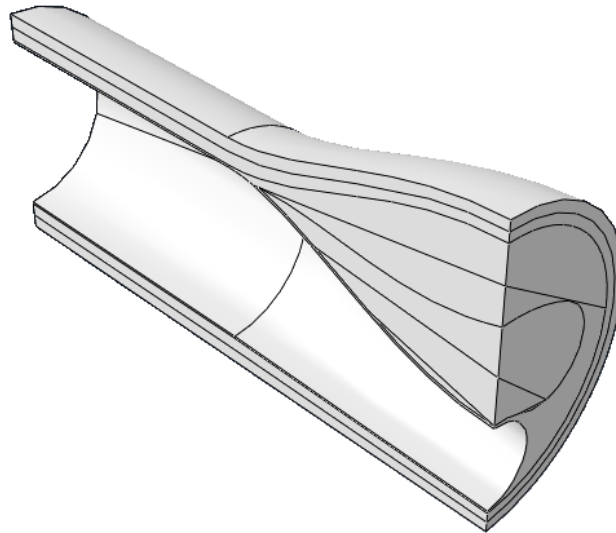


Figura 14: Particiones realizadas en alguna geometría para su correcto mallado. Placa de 13 mm de longitud con núcleo de 11,375 mm.

A continuación se presenta la *Tabla 5* con el número de nodos y elementos de cada geometría. Además, en el *Anexo 4*, hay imágenes de todos los modelos mallados.

Longitud de Placa	Longitud de Núcleo	Nº de Nodos	Nº de Elementos
20 mm	17.5	367584	241181
	15	893370	601836
	10	655136	442432
15 mm	13.125	793573	541097
	11.25	447357	290070
	7.5	948641	671611
13 mm	11.375	361340	233978
	9.75	433741	280839
	6.5	751403	527368

Tabla 5: Tabla con número de elementos y nodos de cada modelo geométrico

4. Resultados

En este apartado se mostrarán los resultados más representativos del proyecto. En el *Anexo 8* se encuentran todas las imágenes y resultados obtenidos durante el análisis.

4.1. Variables a analizar

El programa Abaqus permite obtener todas las variables deseadas, ya sea de forma directa o mediante cálculos posteriores. Las tensiones analizadas han sido: Tensión principal máxima, Tresca y las tensiones tangenciales. Se ha prestado especial atención a los valores de tensión principal máxima en las zonas de interés: codo de la lesión (es la zona final acabada en punta entre la placa y el núcleo lipídico) y zona de máxima estenosis. Estos valores se emplearán para el estudio de la vulnerabilidad.

Además se ha calculado en cada modelo el volumen de placa en la zona de interés (desde el codo hasta la zona de máxima estenosis) con una tensión principal máxima superior o igual a 247 kPa [25]. Para esta parte ha sido necesario programar en Excel.

Dentro del campo de las deformaciones se han considerado las deformaciones principales máximas, deformaciones de Tresca y las deformaciones tangenciales que, a diferencia de las tensiones tangenciales, han sido calculadas en coordenadas cilíndricas (se explica en el *Anexo 7*). Estos valores se emplearán para el estudio de la segmentación mediante IVUS.

Además, a partir de las deformaciones principales se ha calculado el índice de anisotropía, FA [26]. La anisotropía es la propiedad de ser direccionalmente dependiente. Éste índice se calcula a partir del tensor de deformaciones y según estudios [26], al representarlo, es posible diferenciar zonas sanas de zonas infartadas (en el *Anexo 2: Técnicas de imagen* se explica dentro de la técnica zHARP) y por ello se desea estudiar si se puede extender su uso al de la segmentación de la placa de ateroma.

El valor se calcula con la siguiente ecuación [26]:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2}} * \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (\text{Ec. 11}).$$

Donde, λ_i corresponde a los alargamientos principales. Al tener calculadas las deformaciones principales (NE), la fórmula será:

$$\lambda_i = 1 + NE_i \quad (\text{Ec.12}).$$

Si el material fuera isótropo los valores serían iguales ($\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$), mientras que en el caso de ser anisótropos serán distintos ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$).

4.2. Tensiones

En todos los mapas de tensiones (a excepción de las tensiones tangenciales) se ha puesto el límite máximo de 247 kPa, ya que hay estudios [25] que demuestran que a partir de dicho valor es más probable la ruptura.

Para todas las tensiones analizadas se han capturado imágenes con y sin núcleo lipídico, para poder ver mejor toda la zona de interés en la placa, *Figura 15*.

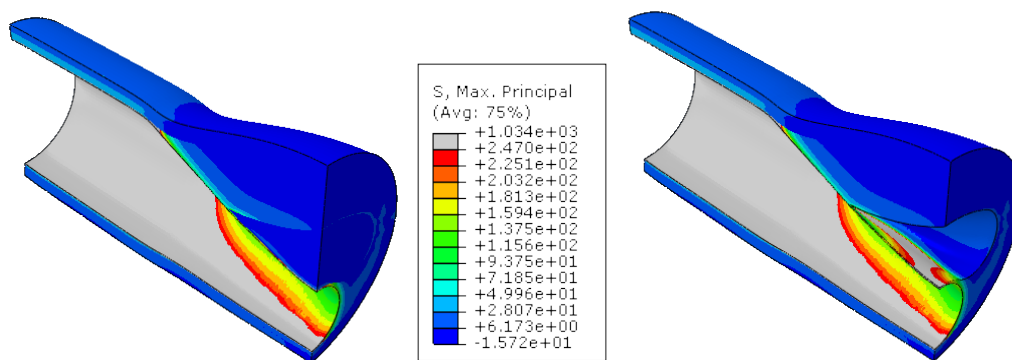


Figura 15: Vista isométrica de las tensiones principales máximas [kPa] de una placa de 15 mm con núcleo lipídico de 7,5 mm

Asimismo, se han tomado capturas tanto de la vista transversal como de la longitudinal, con y sin núcleo, tal y como se muestra en la *Figura 16*.

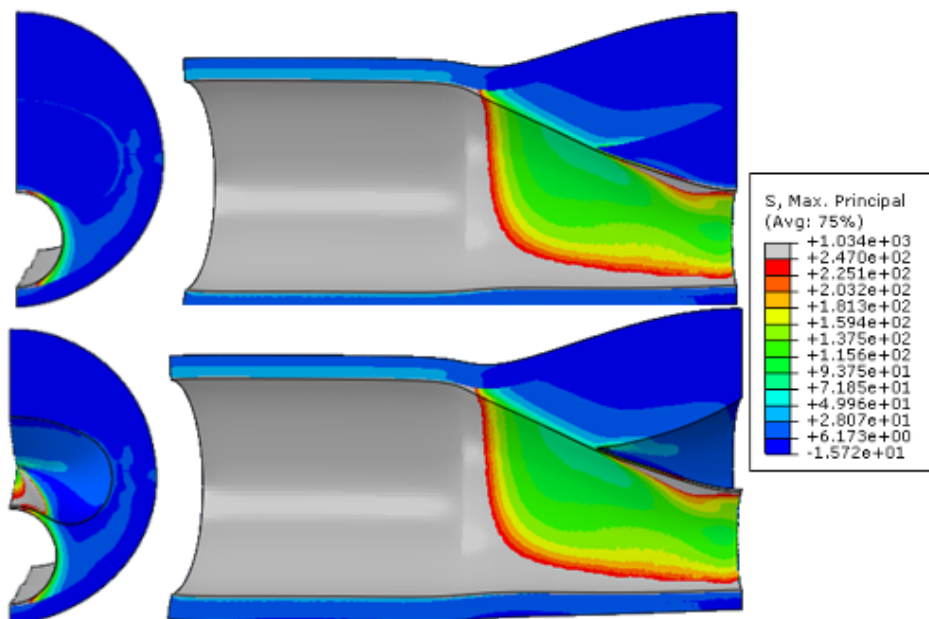


Figura 16: Vistas longitudinal y transversal de las tensiones principales máximas [kPa] de una placa de 15mm de longitud con un núcleo lipídico de 7.5 mm

Con el fin de particularizar en las zonas más importantes del estudio se han tomado imágenes del codo de la lesión y de la zona de máxima estenosis. Para la zona del codo ha sido necesario realizar secciones para su visualización.

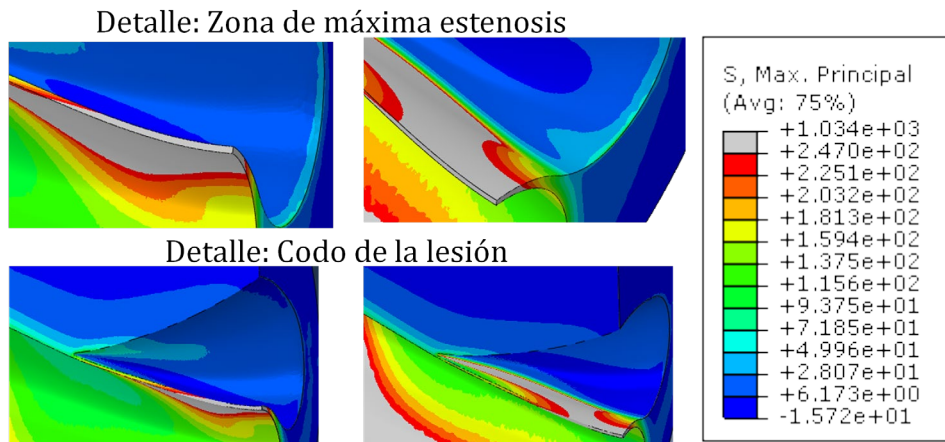


Figura 17: Vistas en detalle de la zona de máxima estenosis y del codo de la lesión. Tensiones principales máximas [kPa] de una placa de 15 mm de longitud y un núcleo lipídico de 7.5mm

En estas figuras se puede comprobar que las zonas de máxima tensión principal dentro de la placa se concentran en la zona de estenosis máxima donde el espesor es de 65 micras, haciendo que sea vulnerable. Además en la zona del codo también aparecen valores por encima de 247 kPa, lo que puede suponer la ruptura de la placa.

Para poder comparar y obtener los resultados de una forma más visual se ha optado por realizar una tabla (Tabla 6) con las tensiones principales máximas en las zonas de interés para cada modelo. Los valores se han obtenido buscando nodo por nodo el máximo valor.

Placa (mm)	Núcleo Lipídico (mm)	Máxima Tensión Principal (Kpa)	
		Codo*	Estenosis máxima
20	17.5	382.939	319.995
	15	377.29	322.831
	10	364.869	316.65
15	13.125	453.854	322.009
	11.25	417.45	320.09
	7.5	399.076	332.115
13	11.375	509.754	331.268
	9.75	468.384	328.082
	6.5	398.433	332.413

Tabla 6: Valores máximos de Tensión principal máxima en las zonas de interés

*En la zona del codo de la placa es más difícil de delimitar, en la Figura 18 se muestra lo que se ha tomado como referencia al hablar de codo de la lesión.

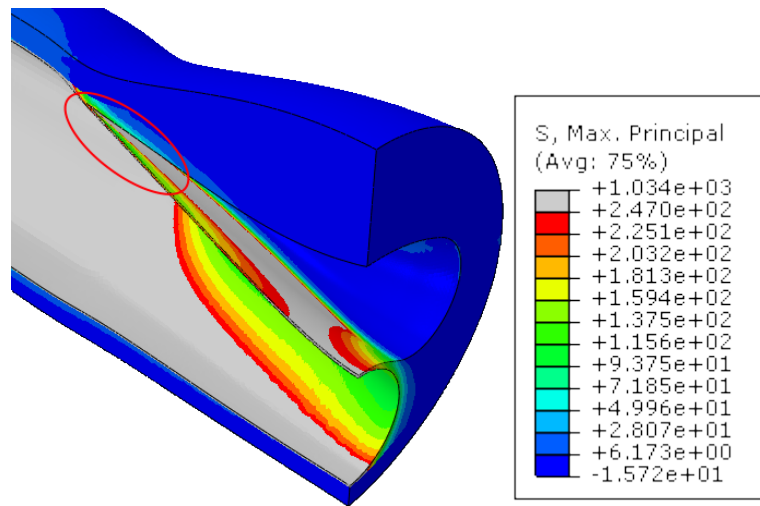


Figura 18: Codo de la lesión. Tensiones principales máximas [kPa] de una placa de 15 mm de longitud con núcleo lipídico de 7,5mm.

Los mismos resultados se pueden apreciar gráficamente, en las Figuras 19 y 20.

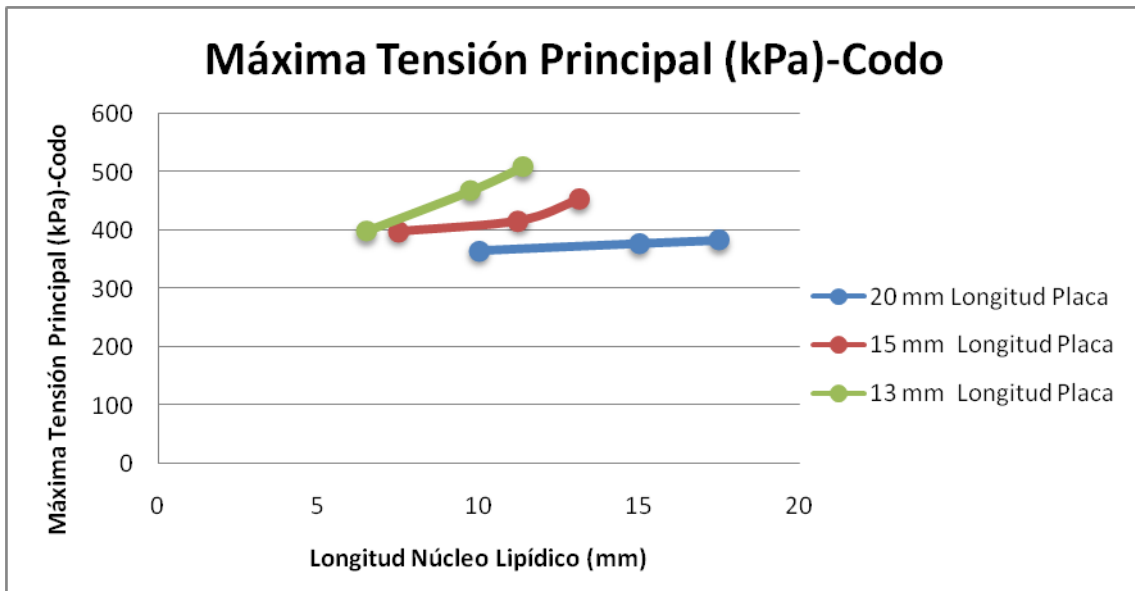


Figura 19: Tensión Principal máxima en el codo de la lesión

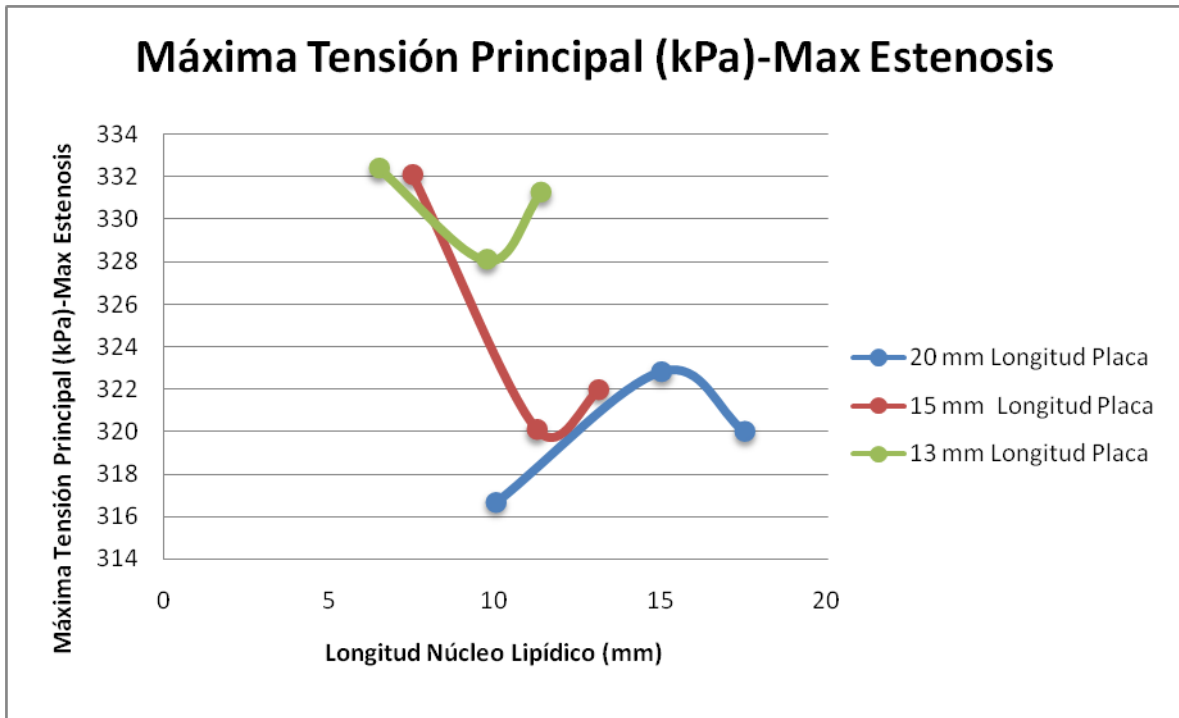


Figura 20: Tensión Principal máxima la zona de estenosis máxima

Tanto en la *Tabla 6* como en las *Figuras 19 y 20* se observa que las tensiones principales máximas en la zona del codo de la lesión son mayores cuanto menor es la placa y mayor la longitud de núcleo lipídico. Por otro lado dichas tensiones permanecen aproximadamente constantes en la zona de estenosis máximas sin influir en ellas las longitudes de placa ni de núcleo.

Al calcular las tensiones de Tresca, se observa que el campo de tensiones en ambos casos es muy similar, tanto en valores como en distribución. Esto se debe a que Tresca se calcula con la tensión principal máxima y la tensión principal mínima ($\sigma_1 - \sigma_3$), y la tensión principal mínima (σ_3) es muy pequeña en comparación con la máxima, además se deduce que la tensión principal máxima es principalmente tangencial. En la *Figura 21* se observan las tensiones principales máximas en una placa de 20 mm con un núcleo de 17,5 mm, mientras que en la *Figura 22* se observan las tensiones de Tresca para la misma placa.

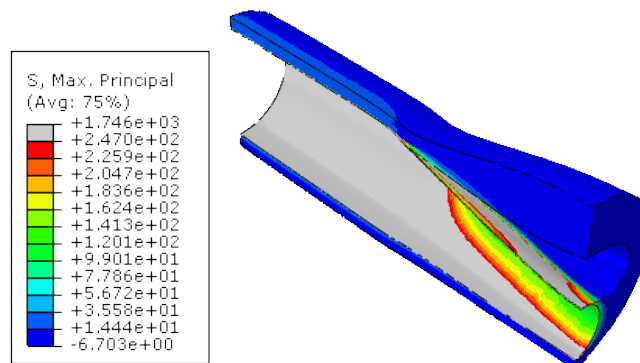


Figura 21: Tensiones principales máximas [kPa] de una placa de 20 mm de longitud con núcleo lipídico de 17,5mm.

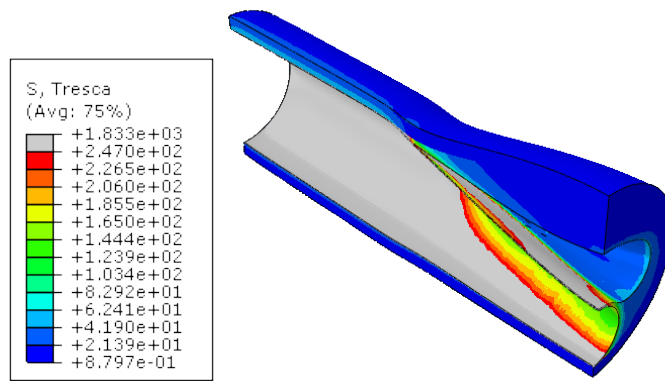


Figura 22: Tensiones Tresca [kPa] de una placa de 20 mm de longitud con núcleo lipídico de 17,5mm.

En la representación de tensiones tangenciales se aprecian concentraciones en la capa fibrótica justo en la zona cercana al codo de la lesión, tal y como se aprecia en las Figuras 23 y 24. Se debe a los desplazamientos relativos que se generan entre el núcleo y la placa, pudiendo provocar fisuras.

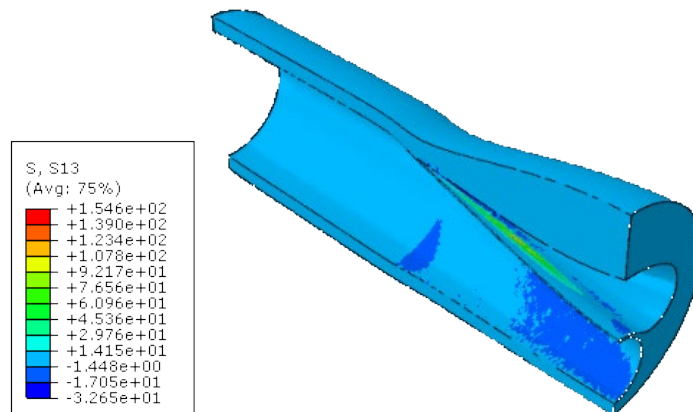


Figura 23: Tensiones Tangenciales XZ [kPa] de una placa de 20 mm de longitud con núcleo lipídico de 17,5mm.

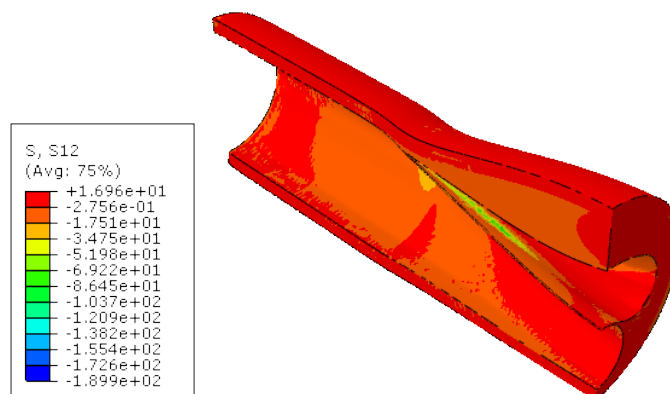


Figura 24: Tensiones Tangenciales XY [kPa] de una placa de 20 mm de longitud con núcleo lipídico de 17,5mm.

4.3. Volumen

Dentro del análisis de tensiones se ha tenido en cuenta el volumen de placa con tensiones principales máximas superiores a los 247 kPa. Para ello se ha tomado la zona de más interés de la placa, el volumen que se extiende desde el codo de la lesión hasta la zona de máxima estenosis (figura 25).

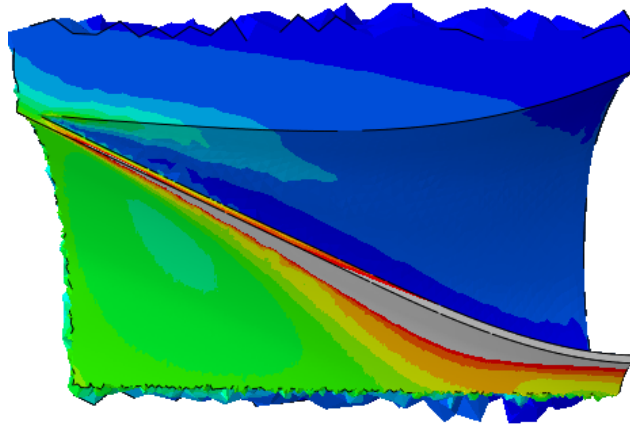


Figura 25: Volumen a analizar. Placa de 15 mm de longitud con núcleo de 11,25mm.

Por lo tanto, la zona con tensiones principales máximas superiores a 247 kPa se encuentran entre el núcleo y el lumen, en la llamada capa fibrótica.

Con el objetivo de analizar mejor los resultados se han resumido todos los resultados en tablas y gráficas. Dentro de las tablas la tercera columna expresa el volumen en mm^3 de la totalidad de cada placa, la cuarta columna el volumen dentro de la zona de interés (figura 25) con tensiones principales máximas superiores a 247 kPa, y la última columna expresa la fracción respecto al volumen total de placa.

Placa(mm)	Núcleo Lipídico (mm)	Volumen de Placa (mm ³)	Volumen de Placa con Tensión>247kPa (mm ³)	Volumen de Placa con Tensión>247kPa (%)
20	17.5	53.7038	0.1799	0.3349
	15	55.5745	0.1356	0.2441
	10	59.4956	0.0791	0.1329
15	13.125	40.2078	0.1420	0.3531
	11.25	41.6180	0.1126	0.2706
	7.5	44.5513	0.0600	0.1347
13	11.375	34.7671	0.1275	0.3667
	9.75	36.0000	0.1006	0.2794
	6.5	38.5710	0.0527	0.1366

Tabla 7: Volumen de placa (en la zona de interés) con tensión mayor a 247 kPa para todo el modelo.

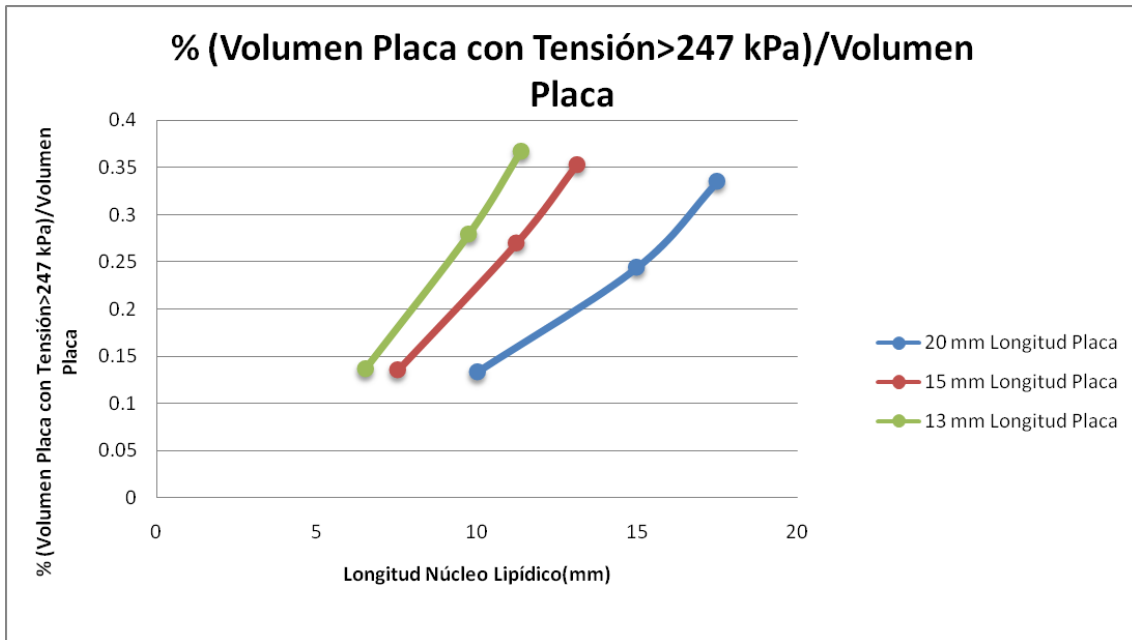


Figura 26: Volumen de placa (en la zona de interés) con tensión mayor a 247 kPa.

Las siguientes tablas y gráficas expresan lo mismo que la anterior, pero referido al codo de la lesión y a la zona de máxima estenosis, tal y como indica la Figura 27.

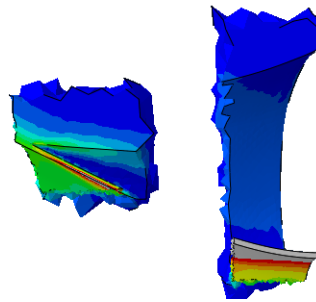


Figura 27: Codo de la lesión (izquierda) y zona de estenosis máxima (derecha) analizadas.

- Zona de estenosis máximas:

Placa(mm)	Núcleo Lipídico (mm)	Volumen (Estenosis Máx) de Placa con Tensión >247kPa (mm ³)	Volumen (Estenosis Máx) de Placa con Tensión >247kPa (%)
20	17.5	0.0296	0.0551
	15	0.0280	0.0504
	10	0.0141	0.0237
15	13.125	0.0188	0.0468
	11.25	0.0208	0.0500
	7.5	0.0213	0.0479
13	11.375	0.0263	0.0755
	9.75	0.0261	0.0725
	6.5	0.0176	0.0457

Tabla 8: Volumen de placa con tensión mayor a 247 kPa para la zona de máxima estenosis.

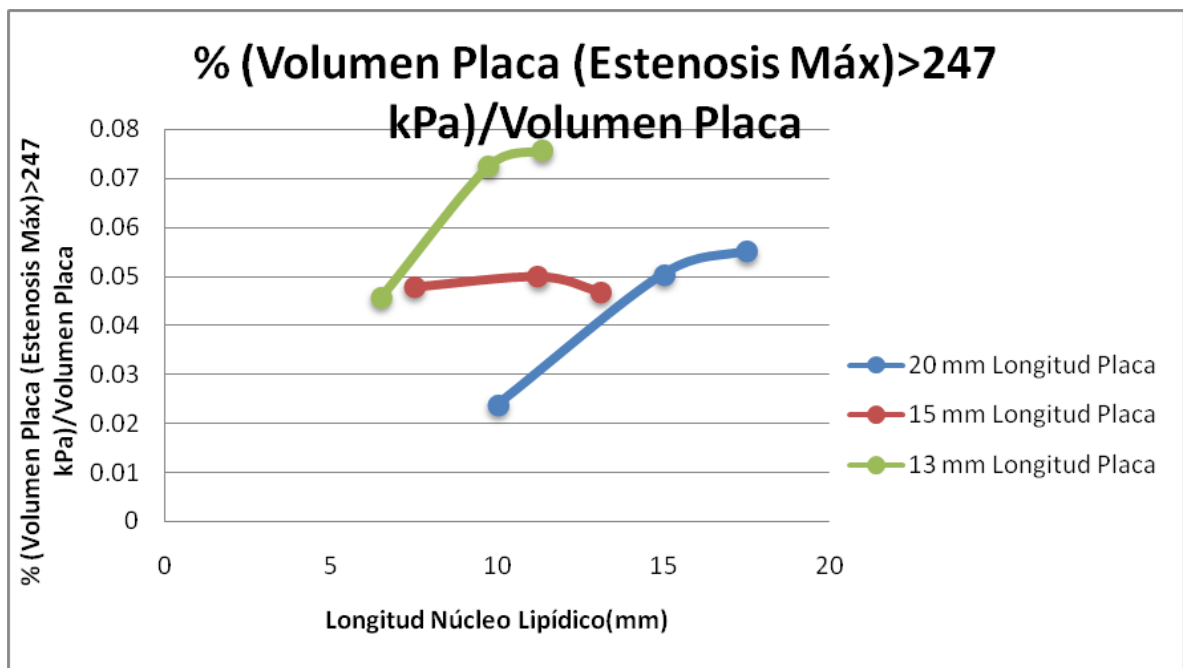


Figura 28: Volumen de placa zona de máxima estenosis con tensión mayor a 247 kPa.

Tal y como indica la *Tabla 8* y la *Figura 28* cuanto menor es la placa y mayor en contenido lipídico, más volumen de placa en la zona de estenosis máxima está por encima de 247 kPa, aumentando su vulnerabilidad.

- Zona del codo de la lesión:

Placa(mm)	Núcleo Lipídico (mm)	Volumen (Codo) de Placa con Tensión>247kPa (mm ³)	Volumen (Codo) de Placa con Tensión>247kPa (%)
20	17.5	0.0073	0.0135
	15	0.0019	0.0034
	10	0.0014	0.0023
15	13.125	0.0141	0.0351
	11.25	0.0028	0.0068
	7.5	0.0019	0.0043
13	11.375	0.0131	0.0377
	9.75	0.0069	0.0192
	6.5	0.0029	0.0075

Tabla 9: Volumen de placa zona del codo con tensión mayor a 247 kPa.

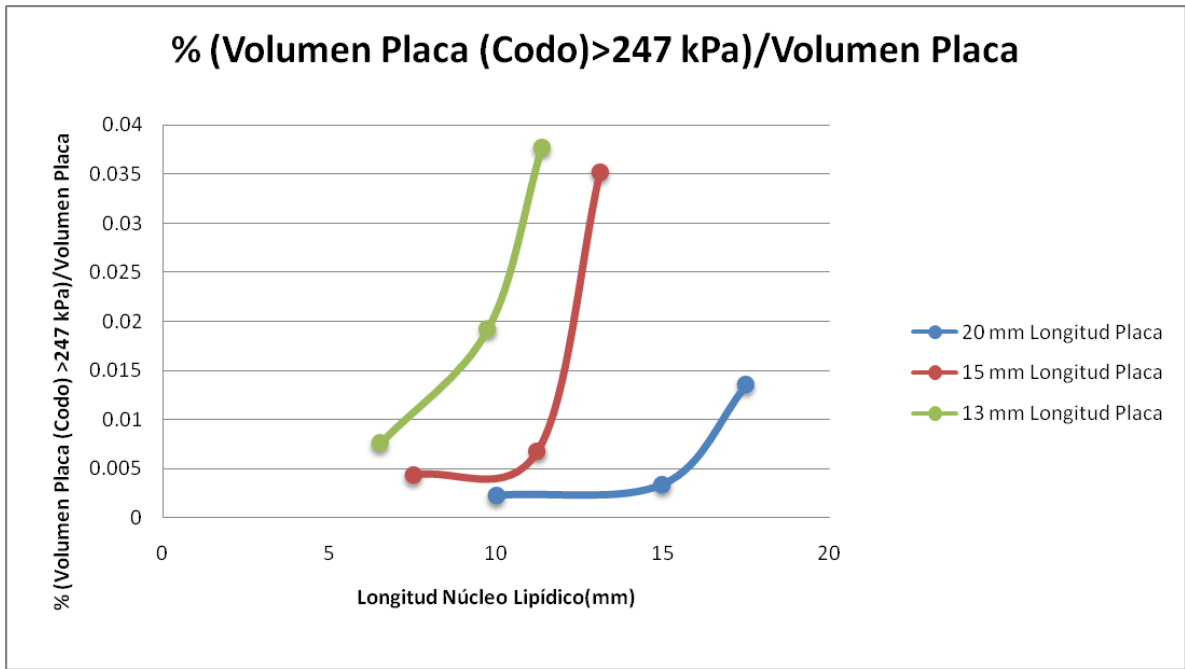


Figura 29: Volumen de placa zona del codo con tensión mayor a 247 kPa.

La Tabla 9 y la Figura 29 indican que el volumen con tensión superior a 247 kPa en la zona del codo de la lesión aumentan conforme mayor contenido lipídico posee la placa y cuanto menor es la placa respecto a ese contenido lipídico. El aumento de dicho volumen es mucho más pronunciado en este caso que en el caso de la zona de estenosis máxima.

4.4. Deformaciones

En este campo tan solo se han incluido una vista isométrica del modelo y las vistas longitudinales y transversales (Figura 30). No se ha eliminado el núcleo lipídico ya que el objetivo de tener el mapa de deformaciones es visualizar la segmentación de las diferentes partes y así puedan ser aplicables a las imágenes tomadas mediante IVUS. Para mejorar la visualización de la segmentación de las partes en los casos de deformación tangencial se ha optado por poner límites al campo de deformaciones, tal y como se ve en las figuras del Anexo 8.

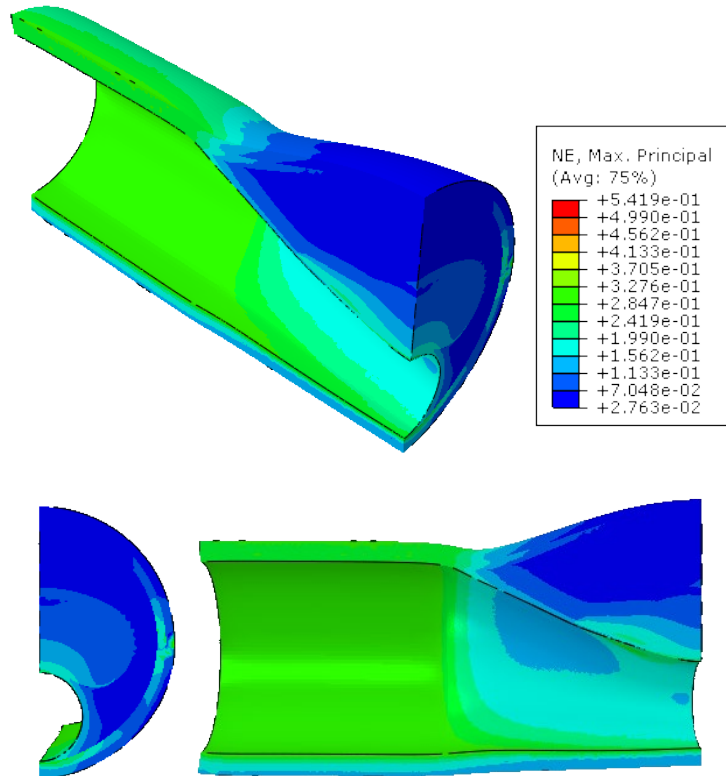


Figura 30: Vistas con mapa de deformaciones nominales de una placa de 15 mm de longitud con núcleo lipídico de 7,5 mm

Para las deformaciones en el plano $R\theta$, plano R y en el plano θ tan solo se ha mostrado una vista transversal de la arteria en la zona de máxima estenosis, ya que es la única vista en la que se aprecia segmentación en las imágenes tomadas por el IVUS, como se aprecia en la figura 31.

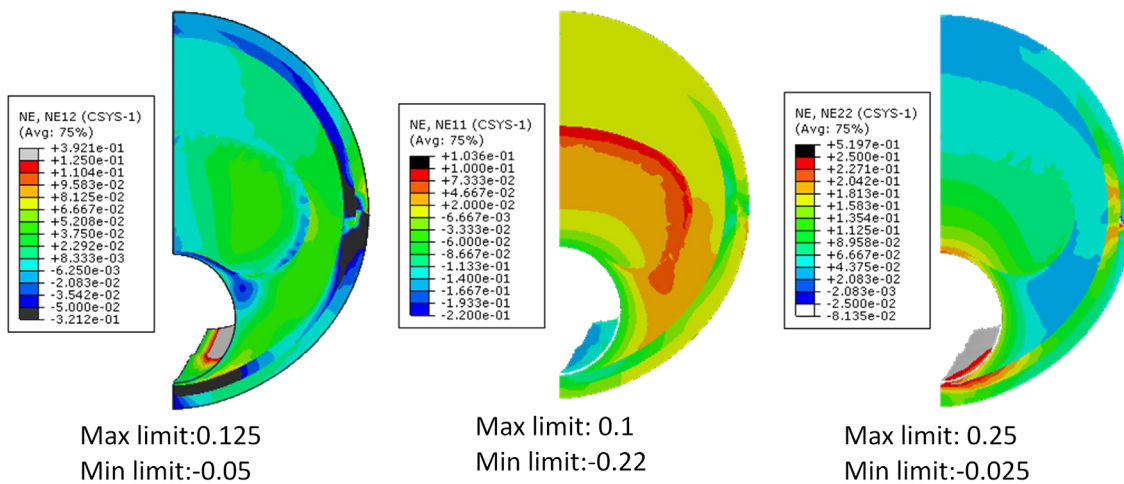


Figura 31: Vistas con mapa de deformaciones tangenciales en el plano $R\theta$, plano R y θ de una placa de 15 mm de longitud y un núcleo de 7,5mm.

Además, en la Figura 32 se pueden observar las deformaciones de Tresca y tangenciales nominales.

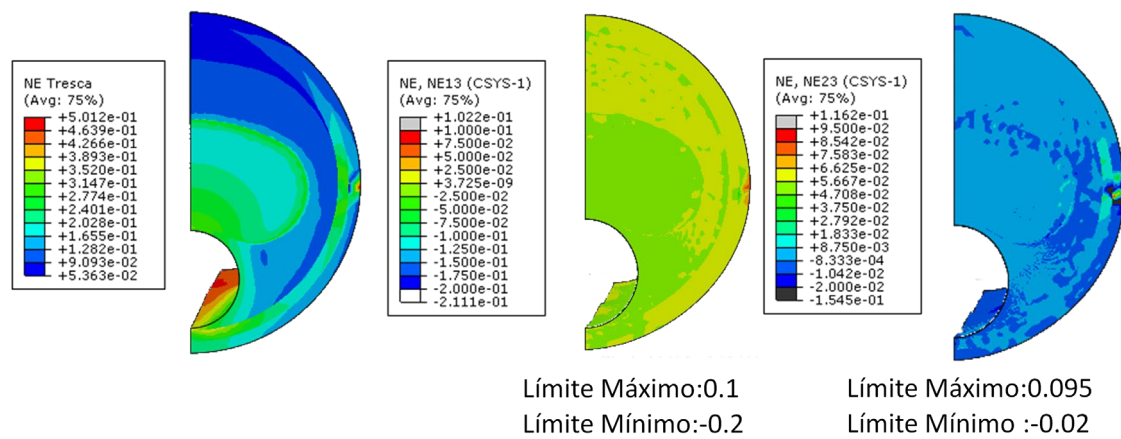


Figura 32: Vistas con mapa de deformaciones de Tresca y deformaciones nominales tangenciales en el plano RZ, plano θZ de una placa de 15 mm de longitud y un núcleo de 7,5mm.

En todos los casos se puede apreciar una segmentación, que es más marcada en los casos de las deformaciones tangenciales representadas en la *Figura 31*.

Al representar el índice de anisotropía [26] para la sección transversal se observa, en la *Figura 33*, una clara segmentación de las diferentes partes, y en especial de la capa fibrótica.

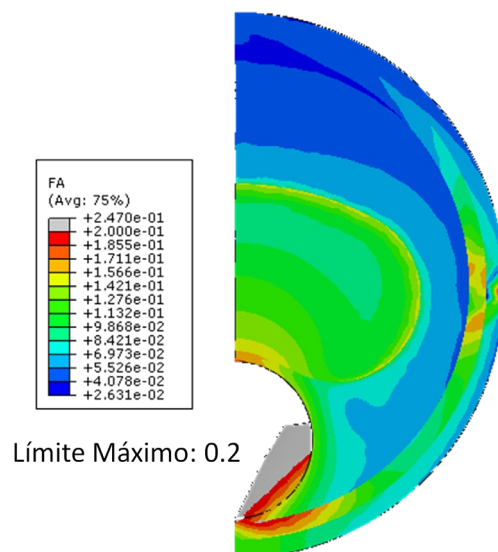


Figura 33: Representación del índice de anisotropía de una placa de 15 mm de longitud y un núcleo de 7,5mm.

5. Conclusiones

Tras haber analizado los apartados anteriores y sus respectivos resultados, se puede concluir que los objetivos del presente proyecto se han cumplido. Teniendo en cuenta los resultados del apartado anterior, así como las imágenes recogidas en el *Anexo 8*, las conclusiones que se obtienen son las siguientes:

- Se ha comprobado la importancia de los estudios con modelos 3D frente a los modelos 2D. En los modelos bidimensionales se parte de la hipótesis de deformación plana y se analiza una única rebanada, normalmente la zona de mayor estenosis. Con los resultados obtenidos en este estudio se demuestra que la tensión en la zona de estenosis máxima es independiente de las longitudes de placa y núcleo (ya que los valores varían entre 316,65 y 332,115 kPa, *Tabla 6*). Las tensiones máximas se encuentran en la zona del codo de la lesión, aumentando con la longitud del núcleo lipídico y con placas de menor tamaño. Este hecho no es observable en los estudios 2D.
- Dentro de una misma longitud de placa, al aumentar la longitud del núcleo lipídico, éste empuja más en la zona del codo de la lesión, aumentando el porcentaje de volumen con tensiones superiores a 247 kPa en la zona. Además, también hay un aumento en el valor máximo de las tensiones.
- Para una misma proporción de longitud de núcleo lipídico (1/2, 3/4 ó 7/8 de la longitud de la placa), las tensiones aumentan con las placas de menor tamaño. El porcentaje de volumen con tensiones superiores a 247 kPa en toda la placa es similar para las diferentes longitudes de placa, sin embargo dentro del codo y de la zona de estenosis máximas el porcentaje de volumen aumenta para placas más pequeñas.
- Los desplazamientos relativos entre la placa y el núcleo generan deformaciones y tensiones tangenciales, lo que puede conllevar fisuras en la placa. El núcleo es blando e incompresible, por lo que se mueve empujando la placa que, al ser más rígida, se desplaza menos, lo que genera zonas críticas con altas tensiones tanto en el codo de la lesión, zona de estenosis máximas y en la zona de la capa fibrótica (entre núcleo y lumen).
- Tal y como se advertía al inicio del estudio, todos los casos analizados tienen tensiones superiores a los 247 kPa, por lo que todas son vulnerables. Esto se debe a que se ha modelado una capa fibrótica de 65 micras (considerada factor de riesgo). Lo que sí es novedoso es la observación del aumento de la vulnerabilidad al aumentar la proporción de núcleo lipídico dentro de una misma placa, y al tener placas más grandes la lesión puede ser más estable que con placas de longitud inferior.

- Mediante el análisis de las deformaciones se ha obtenido una clara imagen de la segmentación de las diferentes partes de la arteria enferma. Dependiendo del plano de las deformaciones tangenciales se pueden distinguir las partes en diferentes vistas. En las tensiones tangenciales RZ es posible visualizar la segmentación en el plano longitudinal (RZ), *figura 34*. Sin embargo, esta información no es del todo útil ya que el corte longitudinal no es visible con el IVUS.

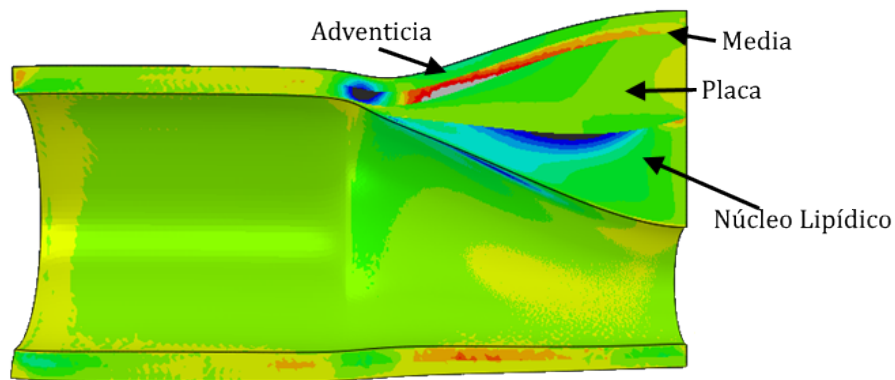


Figura 34: Segmentación longitudinal en deformaciones en el plano RZ -Placa 15mm con núcleo de 13,125 mm

- En las deformaciones tangenciales $R\theta$ se aprecia una clara diferenciación entre el núcleo y la placa en el corte transversal, justo en la zona de estenosis máxima. Esta información es relevante ya que con la técnica IVUS sólo puede verse la sección transversal y únicamente las deformaciones en los planos R, θ y $R\theta$ pueden ser calculadas.

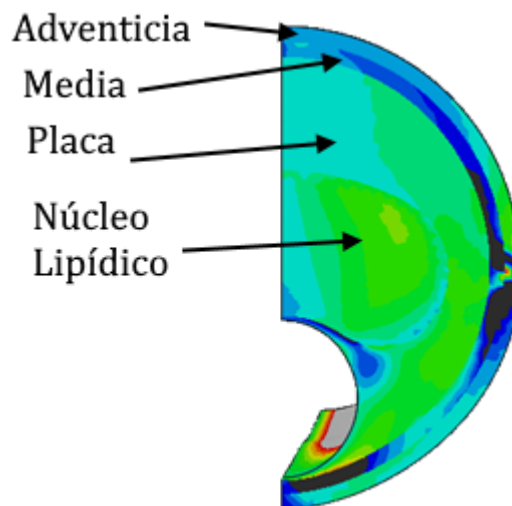


Figura 35: Segmentación transversal en deformaciones en el plano $R\theta$ -Placa 15mm con núcleo de 13,125 mm

- Sin embargo, en las deformaciones en el plano θZ , es posible apreciar una segmentación, menos pronunciada que en los otros casos, de las diferentes partes tanto en el plano longitudinal como en el transversal.

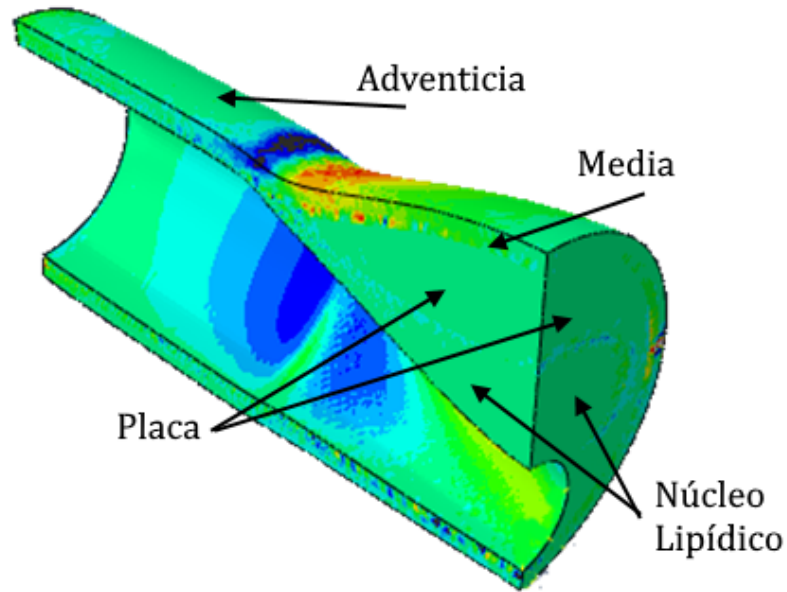


Figura 36: Segmentación transversal y longitudinal en deformaciones en el plano θZ -Placa 15mm con núcleo de 13,125 mm

- Por último, cabe destacar los buenos resultados a la hora de segmentar con la representación del índice de anisotropía. Esto permitirá usar esta variable, ya utilizada para detectar zonas infartadas, para detectar placas de ateroma. En la Figura 37 se aprecia la clara visualización de la capa fibrótica por tener valores más anisótropos que el núcleo lipídico.

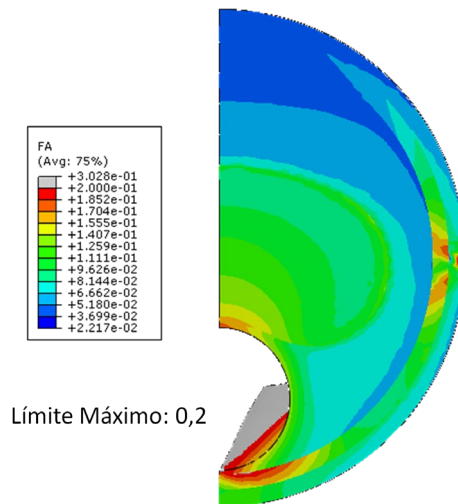


Figura 37: Segmentación transversal mediante la representación del índice de anisotropía -Placa 15mm con núcleo de 13,125 mm

5.1. Limitaciones

En este estudio, no se han considerado las tensiones residuales. Para unos resultados más realistas, sí se tendrían que haber tenido en cuenta ya que en las direcciones longitudinal y circunferencial tienen cierta influencia en la vulnerabilidad de la placa [23]. Por lo tanto, para unos resultados más realistas estas tensiones deberían haberse considerado. Sin embargo, desde un primer momento se descartó su implementación debido al alto grado de dificultad y coste computacional.

Para estudios posteriores más completos se deberá estudiar la influencia del área del núcleo lipídico en la zona de máxima estenosis y el espesor de la capa fibrótica.

6. Bibliografía

- [1] HERRERO, G. 2015. *Análisis mecánico de placas de ateroma en fase de crecimiento positivo: Estudio de la influencia de la longitud de la placa*. [en línea]. Trabajo fin de grado. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. [Consulta: 13 febrero 2018] Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/47550?ln=es>
- [2] SEA: Sociedad Española de Aterosclerosis: [Consulta: 14 junio 2018]. Disponible en: <http://www.se-arteriosclerosis.org>
- [3] VELASCO, A, et al., 2004. Placa Vulnerable. *Revista de medicina de la universidad de Navarra*. Vol 48, Nº1, pp.24-31.
- [4] GUADALAJARA, JF. 2010. Aterosclerosis y sus complicaciones. Progresión y Regresión. *Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez*. Vol 1, pp. 1-31.
- [5] Senior Health 365 [Consulta en: 5 noviembre 2018]. Disponible en: <https://www.seniorhealth365.com/health/atherosclerosis-hardening-arteries-in-the-elderly/>
- [6] CILLA, M. 2013. Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability [en línea]. Tesis doctoral. Zaragoza: Universidad de Zaragoza. [Consulta: 13 febrero 2018] Disponible en: <http://zaguan.unizar.es/record/10343>
- [7] VERNA S. y ANDERSON TJ. 2002. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Vol 105, pp. 546-549.
- [8] WIDLANSKY, M.E. et al. 2003. The clinical implications of endothelial dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol 42, pp. 1149-1160. ISSN 0735-1097
- [9] ROSS, R. 1986. The pathogenesis of atherosclerosis - An update. *The New England Journal of Medicine*. Vol 314, Nº8, pp.480-500
- [10] ROSS, R. 1999. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*. Vol 340, Nº 2, pp.115-126.
- [11] GÓMEZ M.T. y SAN ROMÁN, M.J.2013. Fisiopatología de la placa de ateroma. *Burjc Digital Universidad rey Juan Carlos*. [en línea]. Madrid. [Consulta: 28 diciembre 2017]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10115/11547>.
- [12] VANHECKE, TE. Et al. 2006. Awareness, knowledge, and perception of heart disease among adolescents. *European Journal of Preventive Cardiology*. Vol 13, Nº 5, pp.718-723.

- [13] FUSTER V. et al. 1992. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. Vol 326, pp.310-318.
- [14] FERNÁNDEZ G. et al. 2002. Fisiopatología de la placa de ateroma y sus implicaciones en la imagen. *Radiología*. Vol 45, N°3, pp. 107-114.
- [15] ARROYO L. y LEE R. 1999. Mechanism of plaque rupture: mechanical and biologic interactions. *Cardiovascular Research*. Vol 41, pp. 369-375.
- [16] GLAGOV, S. et al. 1987. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *The New England Journal of Medicine*. Vol 316, pp.1371-1375.
- [17] VARBANA, A.M., MILLS, P.G., DAVIES, W.H. 2002. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation*. Vol 105, pp.939-943.
- [18] CILLA, M., PEÑA, E. y MARTÍNEZ MA. 2013. Comparison of the vulnerability risk for positive versus negative atheroma plaque morphology. *Journal of Biomechanics*.vol 46, pp. 1248-1254. ISSN: 1248-1254.
- [19] OHAYON J. 2005. A three-dimensional finite element analysis of stress distribution in a coronary atherosclerotic plaque: In-vivo prediction of plaque rupture location. *Biomechanics applied to computer assisted surgery*. Ed Yohan Payan, pp.225-241.
- [20] VIRMANI R. et al. 2000. Lesions from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. Vol 20, pp.1262-1275.
- [21] OHAYON J. et al. 2008. Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index: emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. Vol 295, pp.717-727. ISSN: 0363-6135.
- [22] FINET G., OHAYON J. y RIOUFOL G. 2004. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: impact on stability or instability. *Coronary Artery Disease*. Vol 15, N°1, pp. 13-20. ISSN: 0954-6928.
- [23] CILLA, M., PEÑA, E. y MARTÍNEZ, MA. 2012. 3D computational parametric analysis of eccentric atheroma plaque: influence of axial and circumferential residual stresses. *Biomechanical Model Mechanobiol*. Vol 11, pp.1001-1013.
- [24] GASSER, C., OGDEN, R., HOLZAPFEL, F. 2006. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientation. *Journal of the Royal Society*. Vol 6, N° 6, pp 15-36.

- [25] LOREE, HM. et al. 1994. Static circumferential tangential modulus of human atherosclerotic tissue. *Journal of Biomechanics*. Vol 27, N°2, pp.195-204.
- [26] SOLEIMANIFARD, S., et al. 2010. Identification of myocardial infarction using three-dimensional strain tensor fractional anisotropy. *IEEE Xplore*. pp. 1-4. ISSN: 1945-7928
- [27] World Health Organization: [Consulta: 12 junio 2018]. Disponible en: <http://www.who.int>
- [28] INE: Instituto Nacional de Estadística: [Consulta: 12 junio 2018]. Disponible en: http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf
- [29] Cheng GC., Loree HM., Kamm RD., Fishbein MC., Lee RT., (1993). Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation*. Vol 87, pp 1179-1187.
- [30] RICHARDSON, PD., DAVIES, MJ. y BORN, GVR. 1989. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *The Lancet*. Vol 334, N° 8669, pp.941-944.
- [31] KESHAVARZ-MOTAMED, Z. et al. 2014. Coronary artery atherectomy reduces plaque shear strains: An endovascular elastography imaging study. *Atherosclerosis*. Vol 235, N°1, pp.140-149.