



## Trabajo Fin de Grado

# ESTUDIO DEL PROCESO DE REMODELACIÓN DE ARTERIAS DEBIDO A ANGIOPLASTIA

Autor/es

Diego Alastruey López

Director

Pablo Sáez Viñas

Codirector

Miguel Ángel Martínez Barca

Escuela de Ingeniería y Arquitectura de Zaragoza  
2014

## ESTUDIO DEL PROCESO DE REMODELACIÓN DE ARTERIAS DEBIDO A ANGIOPLASTIA

### ***RESUMEN***

La angioplastia con balloon es uno de los procedimientos más habituales para solucionar los problemas de oclusión arterial. Durante este proceso se utiliza un globo (balloon) que es inflado en el interior de la arteria para restaurar la mayor sección de flujo sanguíneo posible.

Durante este procedimiento se producen ciertas lesiones en el endotelio que favorecen la deposición y síntesis de colágeno, que puede provocar una nueva obstrucción en el torrente sanguíneo (remodelación constrictiva).

Este hecho se ve favorecido principalmente por la actividad de 3 grupos de sustancias: TGF- $\beta$ , MMP y TIMP. La difusión de estas sustancias a través de las células arteriales es un factor determinante en la concentración final de colágeno en la zona afectada.

En este trabajo se va a realizar una simulación de la difusión de estas sustancias, de forma que pueda determinarse la forma en que aumenta o decrece su concentración en la zona afectada tras la intervención.

Para ello, se va a recurrir a un modelo en elementos finitos que sirva como conjunto de estudio en el que incluir las diferentes características y propiedades de la arteria, el balloon y las sustancias que se han recopilado de diferentes artículos basados en medidas experimentales realizadas sobre diferentes animales.

## ÍNDICE GENERAL

1. Proceso Biológico.....	Pág. 4
1.1    Proceso de Angioplastia con Balloon.....	Pág. 4
1.2    Sustancias Sometidas a Estudio.....	Pág. 6
1.2.1    TGF- $\beta$ 1.....	Pág. 6
1.2.2    MMP.....	Pág. 8
1.2.3    TIMP.....	Pág. 9
1.3    Importancia del Colágeno.....	Pág.10
2. Simulación del Proceso.....	Pág.12
2.1    Modelo de Simulación.....	Pág.12
2.2    Deformaciones.....	Pág.14
2.3    Evolución de las sustancias.....	Pág.14
2.3.1    TGF- $\beta$ 1.....	Pág.15
2.3.2    TIMP.....	Pág.16
2.3.3    MMP.....	Pág.17
2.3.4    Colágeno.....	Pág.18
2.4    Condiciones de las Sustancias.....	Pág.19
2.5    Difusión.....	Pág.19
2.6    Resultados.....	Pág.20
2.6.1    TGF- $\beta$ 1.....	Pág.20
2.6.2    MMP.....	Pág.21
2.6.3    TIMP.....	Pág.22
3. Conclusiones.....	Pág.23
4. Referencias.....	Pág.24

## ANEXO

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Proceso de Angioplastia con balloon.....	Pág. 4
Figura 2. Reestenosis sobre stent coronario.....	Pág. 6
Figura 3. Factores que intervienen en la reestenosis tras la intervención coronaria.....	Pág. 5
Figura 4. Acumulación total de TGF- $\beta$ tras PTCA.....	Pág. 6
Figura 5. Acumulación de TGF- $\beta$ activo tras PTCA.....	Pág. 6
Figura 6. Evolución de la concentración de MMP tras la angioplastia con balloon.....	Pág. 8
Figura 7. Evolución de las TIMP durante la síntesis de colágeno tras la intervención.....	Pág. 9
Figura 8. Cantidad de colágeno acumulado en las carótidas izquierda y derecha tras realizarse angioplastia con balloon.....	Pág.11
Figura 9. Malla arterial indeformada.....	Pág.12
Figura 10. Desplazamientos en la arteria por presión sanguínea y tensiones propias.....	Pág.12
Figura 11. SDV10 previa a intervención con balloon.....	Pág.13
Figura 12. Deformación propia con inclusión del balloon.....	Pág.13
Figura 13. SDV10 arterial al colocar el balloon.....	Pág.13
Figura 14. Deformada final por la acción del balloon.....	Pág.14
Figura 15. Evolución de las TGF- $\beta$ ajustada según los datos experimentales seleccionados.....	Pág.15
Figura 16. Evolución de las TIMP ajustada según los datos experimentales seleccionados.....	Pág.16
Figura 17. Evolución de las MMP ajustada según los datos experimentales seleccionados.....	Pág.17
Figura 18. Evolución del colágeno ajustada según los datos experimentales seleccionados.....	Pág.18
Figura 19. Difusión final de la TGF- $\beta$ 1.....	Pág.20
Figura 20. Evolución de la difusión en el nodo señalado en la figura 18.....	Pág.20
Figura 21. Difusión final de la MMP.....	Pág.21
Figura 22. Evolución de la difusión en el nodo señalado en la figura 20.....	Pág.21
Figura 23. Difusión final de la TIMP.....	Pág.22
Figura 24. Evolución de la difusión en el nodo señalado en la figura 22.....	Pág.22
Tabla 1. Colágeno total, ratio I/III y porcentaje estenosis con y sin intervención.....	Pág.10
Tabla 2. Síntesis de colágeno y productos de su descomposición en grupos sometidos a BA y sin intervención.....	Pág.11
Tabla 3. Parámetros TGF- $\beta$ 1.....	Pág.15
Tabla 4. Parámetros TIMP.....	Pág.16
Tabla 5. Parámetros MMP.....	Pág.17
Tabla 6. Parámetros del Colágeno.....	Pág.18

## 1. PROCESO BIOLÓGICO

### 1.1 PROCESO DE ANGIOPLASTIA CON BALLOON

Para llevar a cabo esta operación el dispositivo utilizado es un balloon [1] [2], cuyas dimensiones aproximadas oscilan entre los 4 y 6 mm de diámetro. Cuando durante la intervención de angioplastia el balloon es situado e inflado en la zona afectada por la ateroesclerosis (figura 1), este es sometido a presiones elevadas (entre 6 y 10 atmósferas) que se transfieren parcialmente a la arteria para aumentar su diámetro.

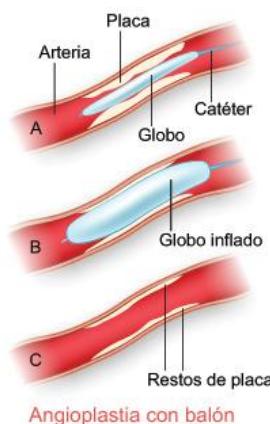


Figura 1. Proceso de Angioplastia con balloon. [3]

La arteria ya se encuentra sometida a cierta presión previa a la intervención debido al flujo sanguíneo que circula por ella. Durante la operación, se aumenta la presión en su interior; pero la distribución de esta no es uniforme en la dirección radial.

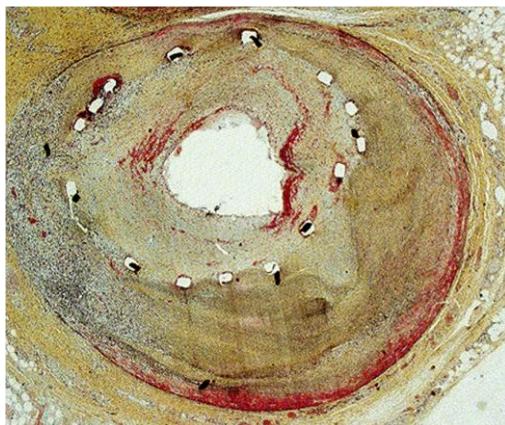
Debido a la deformación que sufre la arteria a consecuencia de la inflamación provocada por la placa de ateroma, se observa que los puntos sometidos a mayor presión son los que se encuentran en el lado opuesto a la placa de ateroma.

El aumento del diámetro de la arteria debido a esta presión se produce por la deformación que se está provocando durante la intervención. Estas deformaciones no solo afectan a la estructura conjunta de la arteria (capas adventicia, media e íntima), sino que también producen el mismo tipo de deformaciones en las propias células que componen la arteria.

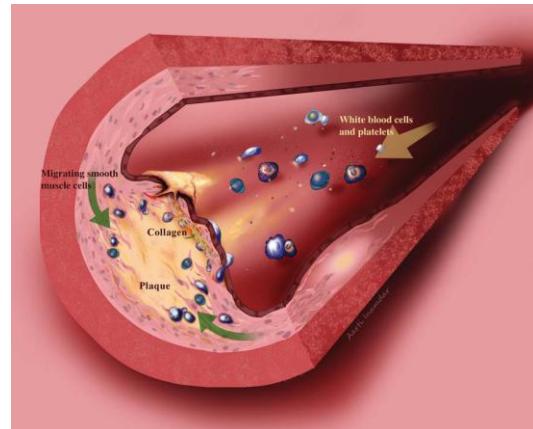
Como consecuencia de estas deformaciones, junto a la mayor permeabilidad que estas poseen por la formación de la placa de ateroma, se produce una degradación del endotelio (que va recreciendo unos días después) y la filtración de ciertas sustancias desde el interior de las células hacia el interior de la arteria (llegando algunas al torrente sanguíneo).

De entre todas ellas, este estudio se va a centrar en las que tienen especial implicación en la posible aparición de reestenosis (figura 2, 3); y concretamente, en aquellas que favorecen el aumento de concentración y densidad del colágeno en la zona afectada.

La reestenosis (anexo 1.3) es una afección que consiste en el recrecimiento interno de la arteria que puede volver a obstruir el flujo sanguíneo en la arteria como consecuencia de la deposición de colágeno en la zona tratada.



*Figura 2. Reestenosis sobre stent coronario [4]*



*Figura 3. Factores que intervienen en la reestenosis tras la intervención coronaria [2]*

De esta forma, se determina que las sustancias en que se va a centrar el estudio son tres:

TGF- $\beta$ 1 (Transforming Growth Factor – Beta1)

MMP (Matrix Metalloproteinase)

TIMP (Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase)

Con el fin de poder llevar a cabo los estudios necesarios para determinar la evolución y los efectos de las sustancias y la intervención sobre arterias reales, se recurre al trabajo experimental con diversos animales. Los datos recopilados a lo largo de este trabajo se corresponden, concretamente, con estudios realizados por diversos investigadores con ratas, conejos y cerdos (estos últimos, son los animales con los músculos más similares a la constitución humana con los que se puede trabajar); ya que ha sido necesario extraer información de distintos experimentos para poder establecer valores de cada sustancia.

## 1.2 PRINCIPALES SUSTANCIAS EN EL PROCESO DE REESTENOSIS

### 1.2.1 TRANSFORMING GROWTH FACTOR- BETA (TGF- $\beta$ 1)

El TGF- $\beta$ 1 [5] es una proteína (concretamente una citoquina) con gran relevancia en la producción de la matriz extracelular (ECM), el crecimiento celular y otros procesos en diferentes sistemas; así como en la regulación de las células vasculares del músculo liso (VSMC, Vascular smooth muscular cells). A su vez, está directamente relacionada con el desarrollo de algunas afecciones tales como nefropatía diabética, fibrosis hepática, cardiomielopatías, problemas valvulares y arritmias. Además, también tiene gran importancia en el aumento del espesor en la capa íntima de las arterias, que es una de las causas de la reestenosis.

Diferentes estudios [5][6] han observado un aumento importante de la cantidad de TGF- $\beta$ 1 en las zonas que habían sido sometidas a angioplastia con balloon, especialmente, en aquellas que habían derivado en una posterior reestenosis.

Estos estudios también han determinado que en los casos en que, tras realizar la intervención, se han administrados inhibidores de TGF- $\beta$ 1, el espesor de la capa íntima de las arterias crecía en una menor proporción y tanto la concentración como la densidad del colágeno sintetizado en la zona eran menores que en aquellos casos en que no se administraban.

De ello se desprende que este factor de crecimiento afecta directamente y de forma significativa a la remodelación de la arteria.

A continuación, se muestran valores medidos en una arteria tras ser sometida a una angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty):

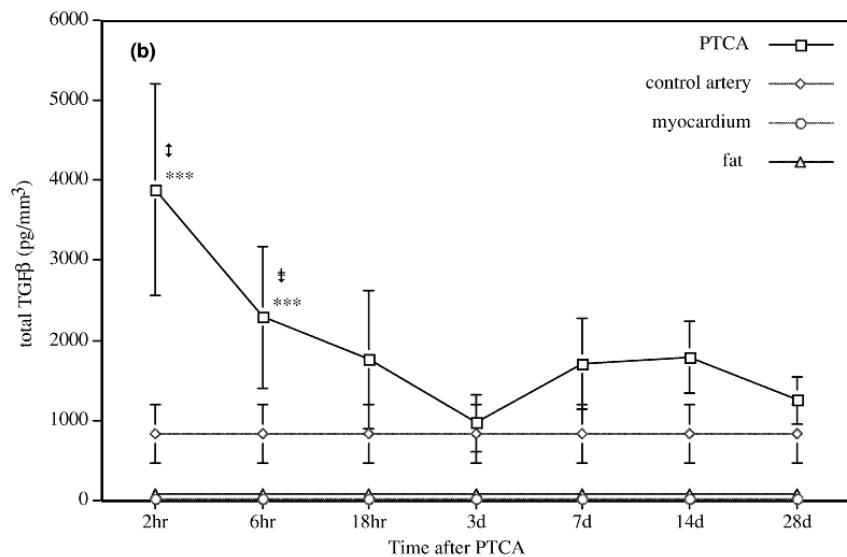


Figura 4. Acumulación total de TGF- $\beta$  tras PTCA. [6]

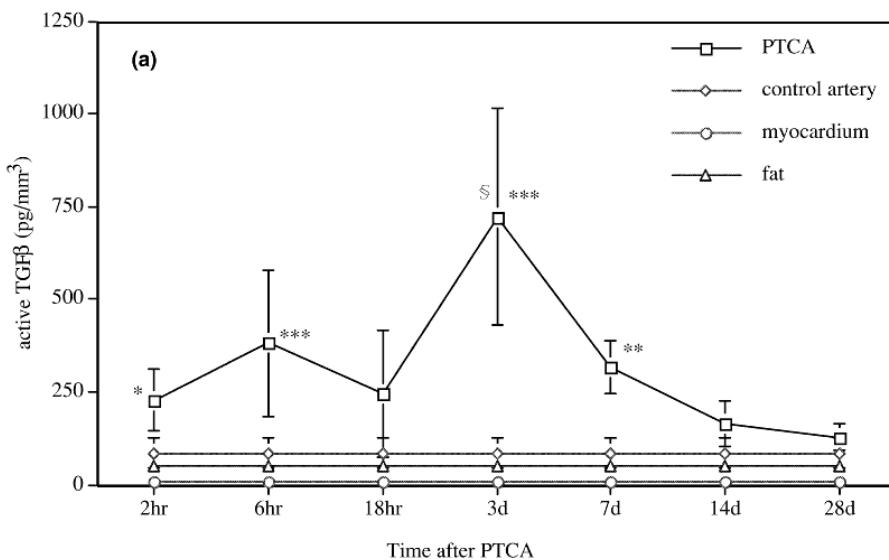


Figura 5. Acumulación de TGF- $\beta$  activo tras PTCA. [6]

En la primera de las gráficas (figura 4), se analiza la cantidad total de TGF- $\beta$  en la zona afectada tras la intervención; mientras que en la segunda (figura 5), se muestra la cantidad de TGF- $\beta$  activa en la zona afectada tras la intervención.

La TGF- $\beta$  total es el valor absoluto de esta sustancia en la zona afectada; sin embargo, de toda la concentración, únicamente la activa forma parte del proceso de síntesis del colágeno.

Por ello, como puede apreciarse, el valor máximo de TGF- $\beta$  que afecta directamente a este estudio, corresponde con el máximo activo,  $730 \text{ pg/mm}^3$ ; valor que tomaremos como límite que puede ser alcanzado por las TGF- $\beta$ .

### 1.2.2 MATRIX METALLOPROTEINASE (MMP)

Las MMPs [7] son un conjunto de proteínas de gran importancia en algunas patologías tales como, la formación de colágeno, la reestenosis o el fallo cardíaco. Ha de tenerse en cuenta el hecho de que su actividad aumenta tras una intervención con balloon.

Varios tipos de MMPs forman parte del proceso de degradación del colágeno. A pesar de que tras la angioplastia su actividad aumenta, pasados ciertos días se observa una gran disminución en la síntesis de colágeno; lo cual provoca que este vaya acumulándose. El colágeno degradado favorece la actividad de las MMP en las células del músculo liso (SMC) y su migración, mientras que el colágeno fibrilar tiene una considerable capacidad de inhibición sobre estas.

Pero no sólo el colágeno fibrilar tiene capacidad inhibidora sobre las MMPs, también las otras sustancias estudiadas (TIMP y TGF- $\beta$ 1) pueden actuar de esta forma.

Lo cual lleva a que, la disminución de las MMPs (figura 6) en la zona afectada, favorece que el colágeno se deposite y aumente la posibilidad de que se produzca reestenosis.

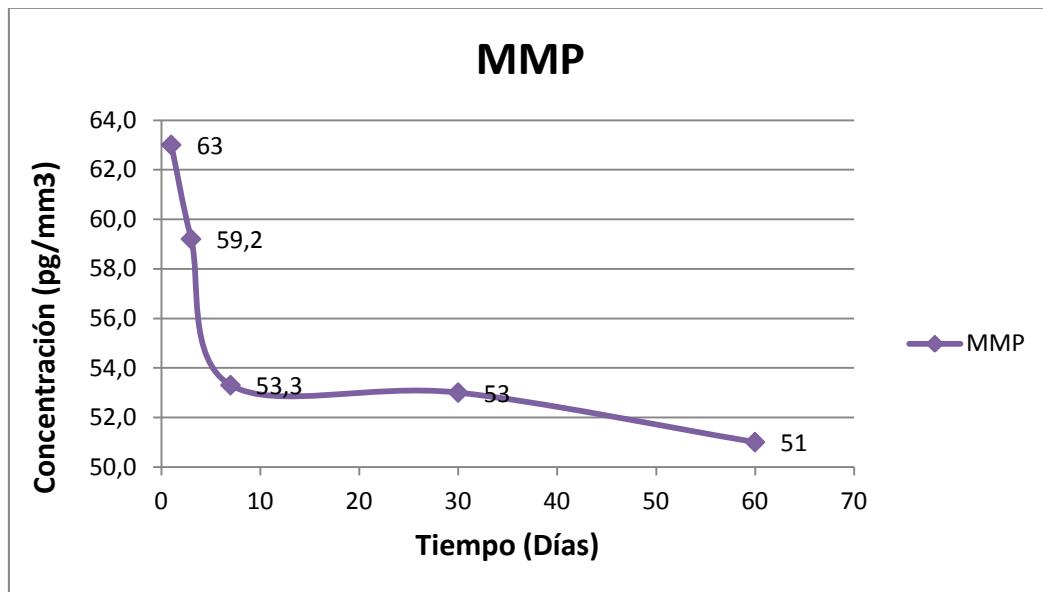


Figura 6. Evolución de la concentración de MMP tras la angioplastia con balloon. [8]

### 1.2.3 TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE (TIMP)

Las TIMP [9] son glicoproteínas que actúan principalmente como inhibidoras de, entre otras sustancias, las metaloproteinasa colagenasa, un tipo de MMP; y la gelatinasa, que en los humanos son la MMP-2 y la MMP-9. Existen diferentes tipos de TIMP, y cada una de ellas tiene la capacidad de inhibir distintos tipos de MMP [10]; de ellas las que adquieren una mayor importancia son:

TIMP-1 → Inhibe MMP-13, MMP-2

TIMP-2 → Inhibe MMP-2

TIMP-3 → Inhibe MMP-3, -7, -9, -2

TIMP-4 → Inhibe MMP-2

Los datos recopilados para aproximar la evolución de estas proteínas se muestran en la figura 7.

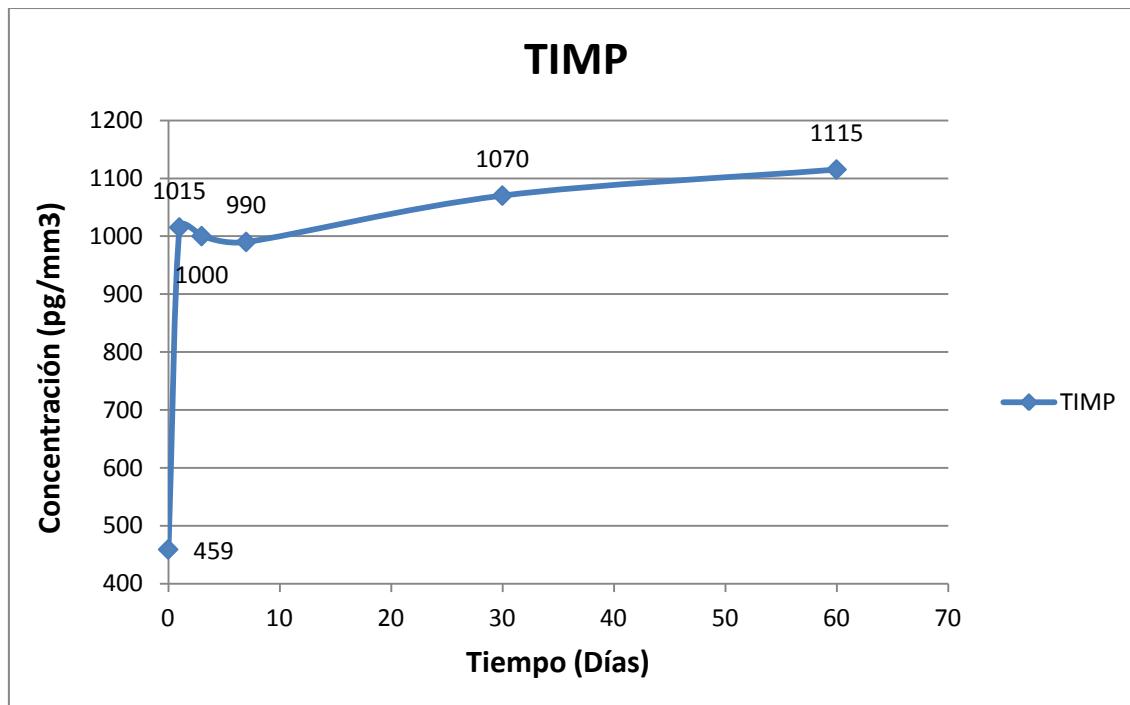


Figura 7. Evolución de las TIMP durante la síntesis de colágeno tras la intervención. [8]

### 1.3 IMPORTANCIA DEL COLÁGENO

El colágeno [11] es uno de los principales componentes de la ECM, y sus moléculas inician su síntesis en las SMC. Debido a su capacidad para estimular la adhesión de plaquetas, la activación y la formación de trombos; tiene funciones importantes como el control de la pérdida de sangre debida a daños (heridas) o la activación de células inflamatorias para el control de infecciones.

Por todo ello, está directamente relacionado con afecciones importantes como la reestenosis, la hiperplasia y la trombosis.

Cuando se realiza una angioplastia con balloon, se elimina el endotelio de la capa íntima de la arteria. Esto provoca que el colágeno que se encontraba cubierto por el endotelio quede expuesto. Como consecuencia de ello, debido a las propiedades del colágeno mencionadas, se inicia el proceso de inflamación y trombosis; que en este caso no actúan a favor del sistema, sino que derivan en diferentes afecciones.

Al favorecer la adhesión de plaquetas, la zona afectada va siendo recubierta por estas; teniendo en cuenta que además se activan las células que provocan la inflamación de la zona, este proceso desemboca en una reestenosis que puede ocluir parcial o totalmente, en función del daño ocasionado, el flujo sanguíneo en la sección arterial intervenida.

A su vez, debido a su capacidad para formar trombos, el desprendimiento de parte de este colágeno de la arteria puede provocar una trombosis que acabe obstruyendo algún punto del sistema circulatorio.

A continuación se muestra la cantidad total de colágeno, ratio de colágenos tipo I/III y porcentaje de estenosis medidos en la arteria ilíaca de 2 grupos de conejos; el primero sometido a angioplastia y el segundo no, pasadas 4 semanas (Tabla 1)

	No angioplasty group I (n=8)	Angioplasty group II (n=4)
Total collagen ( $\mu$ g/mg tissue)	220.4 $\pm$ 70.8*	308.2 $\pm$ 26.9*
Collagen subtype I/III Ratio	4.88 $\pm$ 1.00	4.71 $\pm$ 0.82
Percentage stenosis	42.0 $\pm$ 27.5	45.3 $\pm$ 27.7

\*P=0.041 (n=12)

Tabla 1. Colágeno total, ratio I/III y porcentaje estenosis con y sin intervención. [12]

De aquí se desprende que el aumento medio de colágeno tras la realización de una angioplastia con balloon es de aproximadamente  $88 \pm 49 \mu\text{g}/\text{mg}$ .

Sin embargo, no todo el colágeno que se sintetiza acaba depositándose en la zona afectada. Una parte importante de este colágeno se descompone (tabla 2).

	Collagen Synthesis		Collagen Breakdown Products	
	BA	Control	BA	Control
Immediate	466 ± 160*	210 ± 78	356 ± 189*	147 ± 54
1 week	1357 ± 332*†	293 ± 112	637 ± 117*#	144 ± 45
4 weeks	433 ± 97*	215 ± 74	242 ± 85*	112 ± 33
12 weeks	256 ± 150	134 ± 44	167 ± 88	101 ± 17

\*p < 0.03 vs control, p < 0.002 vs immed (+†), vs 4 weeks (+#), vs 12 weeks (+#)

Tabla 2. Síntesis de colágeno y productos de su descomposición en grupos sometidos a BA y sin intervención (respectivamente). [13]

Además, se observa con claridad el importante aumento de la concentración de colágeno en la zona sometida a angioplastia con balloon (BA) frente a aquella que no ha sido tratada (control).

Tal y como mostraba la evolución de las TFG- $\beta$  durante la síntesis de colágeno, un incremento en la concentración de estas favorece el aumento del colágeno acumulado.

Al igual que en caso anterior, las TIMP tienen una relación directa con el colágeno acumulado. En este caso, al disminuir su concentración el colágeno presente también decrece.

Por último, la combinación entre la relación directa de las TFG- $\beta$  y la indirecta de la MMP, provoca un incremento algo menor del colágeno total acumulado.

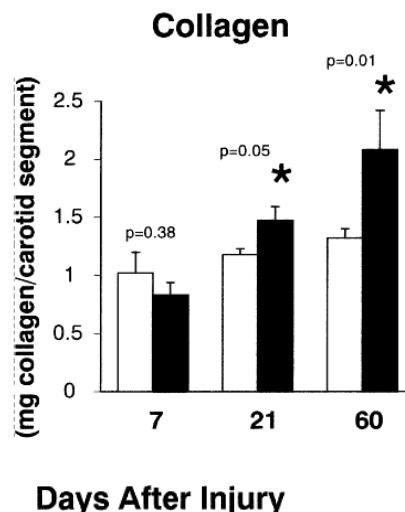


Figura 8. Cantidad de colágeno acumulado en las carótidas izquierda y derecha tras realizarse angioplastia con balloon. [14]

Como se puede observar (figura 8), la diferencia entre una arteria y otra es considerablemente significativa; por tanto, a la hora de determinar la concentración en el modelo utilizado, se considerará un valor situado entre ambos máximos (1,4 y 2,1 respectivamente).

## 2 SIMULACIÓN DEL PROCESO

### 2.1 MODELO DE SIMULACIÓN

Para llevar a cabo este estudio, se ha desarrollado una simulación de la estructura de la arteria mediante el programa de elementos finitos Abaqus. Los cálculos necesarios para desarrollar un estudio con tantos elementos han sido lanzados a través del cluster de la Universidad de Zaragoza.

Se parte un cuarto de segmento arterial (figura 9) compuesto por un conjunto de 7038 nodos que permiten definir los 5500 elementos que componen la malla inicial. Esto sirve como simplificación del modelo y facilita la simulación, ya que por condiciones de simetría radial, la presión actúa de la misma forma en todos los puntos del contorno conforme se avanza en el eje longitudinal.

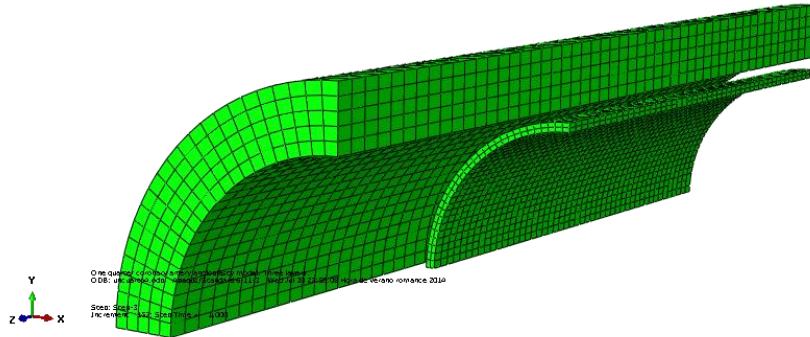


Figura 9. Malla arterial indeformada.

Inicialmente el modelo es sometido a una presión constante (figura 10) que se corresponde con la presión arterial propia debida al flujo sanguíneo y a la pretensión del tejido de la arteria. Esto genera la deformación propia de la arteria.

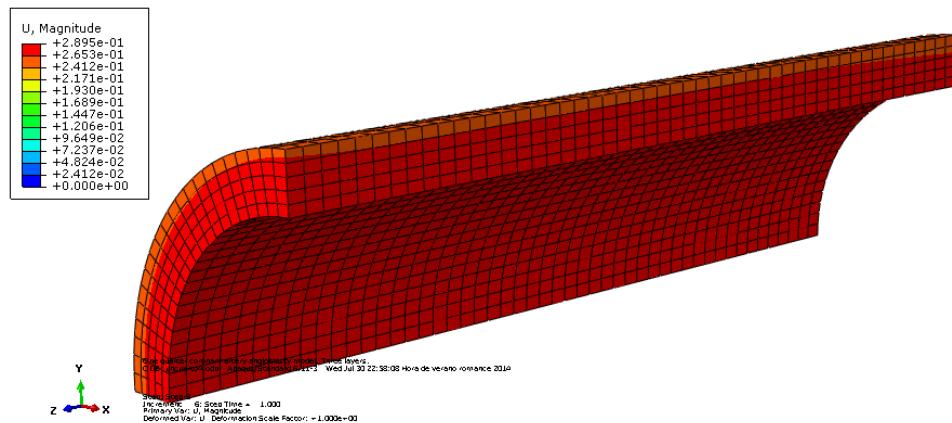


Figura 10. Desplazamientos en la arteria por presión sanguínea y tensiones propias.

De las propiedades definidas sobre la arteria, la SDV10 (figura 11) corresponde con la concentración en la arteria. Esta va a ser, por tanto, la variable que va a determinar los resultados del estudio.

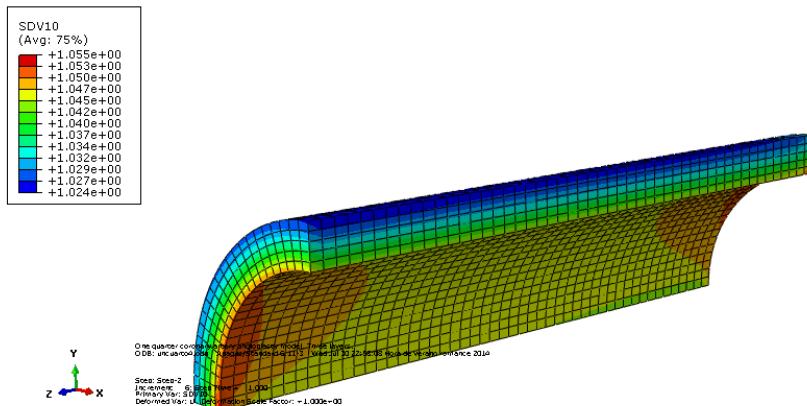


Figura 11. SDV10 previa a intervención con balloon.

A continuación, se introduce en el modelo el balloon. Para ello se definen otro conjunto formado por 4704 nodos y 2976 elementos (Figura 12, 13).

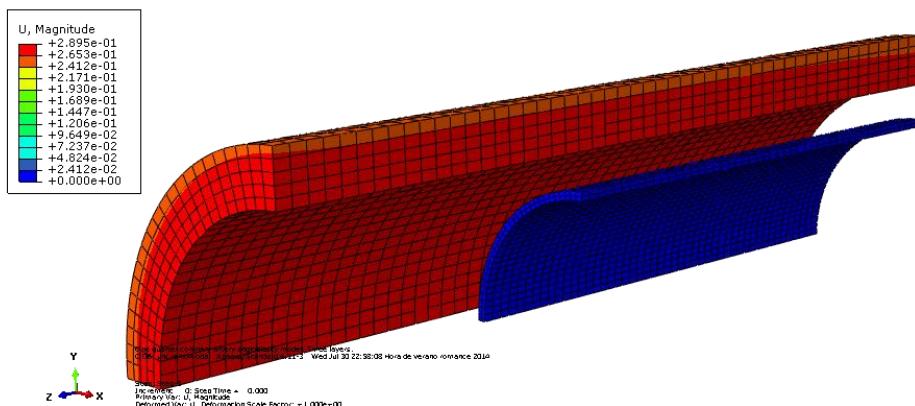


Figura 12. Deformación propia con inclusión del balloon.

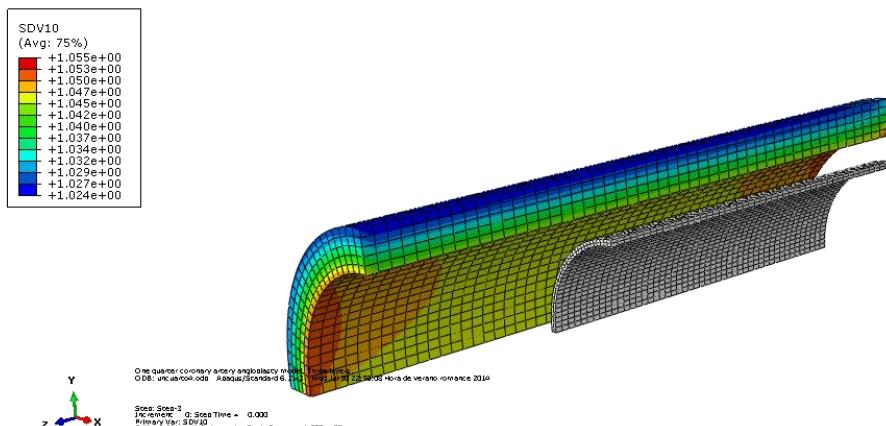


Figura 13. SDV10 arterial al colocar el balloon.

Posteriormente se ha ido aumentando la presión en el interior del balloon hasta alcanzar la necesaria en este tipo de intervenciones; así, el modelo adquiere finalmente el aspecto deformado que se muestra en la figura 14.

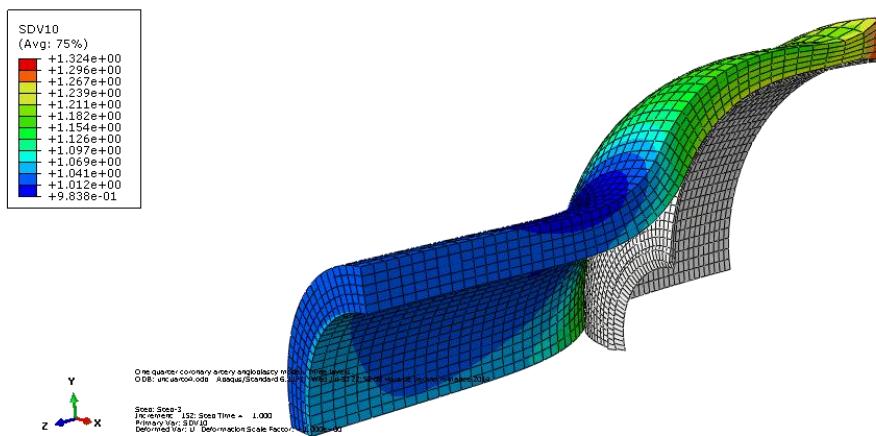


Figura 14. Deformada final por la acción del balloon.

## 2.2 DEFORMACIONES

Tras la generación del modelo inicial, a partir de la evolución de la simulación en cada uno de los pasos del proceso, se genera un archivo que reúne las deformaciones sufridas por cada elemento de la arteria desde el estado de reposo, pasando por la presión arterial y llegando hasta las debidas al efecto del balloon sobre las paredes arteriales.

De este archivo, se obtiene una aproximación de las deformaciones ocasionadas por el balloon en la zona sometida a estudio. Estos valores se utilizan como punto de partida del método iterativo que lleva hasta el estudio de la difusión de las sustancias, como se explica a continuación.

## 2.3 EVOLUCIÓN DE LAS SUSTANCIAS

Una vez que se ha determinado un intervalo de deformaciones por la acción del balloon, se procede a definir cómo evolucionan las sustancias del estudio en los nodos del modelo mediante un proceso iterativo específico para cada una de ellas.

En cada una de ellas, se han ajustado los parámetros necesarios de forma que se adapten a la forma de las curvas que proporcionan los datos experimentales y se obtenga un valor máximo que se aproxime lo máximo posible al extraído de los datos experimentales recopilados.

### 2.3.1 TGF-β1:

Las ecuaciones principales en que se basa el cálculo para cada punto son las siguientes:

$$(1) \quad R_{TGF-\beta} = \rho_{TGF-\beta} - \rho_{0_{TGF-\beta}} - \left( \left( \frac{\rho_{TGF-\beta}}{\rho_{0_{TGF-\beta}}} \right)^{-m_{TGF-\beta}} * \lambda_{TGF-\beta} * \Delta t_{TGF-\beta} - \lambda_{0_{TGF-\beta}} * \Delta t_{TGF-\beta} \right) * \gamma_{TGF-\beta} * \Delta t$$

$$(2) \quad dR_{TGF-\beta} = 1 - \left( -m_{TGF-\beta} \right) * \left( \frac{\rho_{TGF-\beta}}{\rho_{0_{TGF-\beta}}} \right)^{-m_{TGF-\beta}} * \lambda_{TGF-\beta} * \Delta t_{TGF-\beta} * \frac{\gamma_{TGF-\beta}}{\rho_{TGF-\beta}}$$

$$(3) \quad \rho_{TGF-\beta} = \rho_{TGF-\beta} + \frac{(-R_{TGF-\beta})}{dR_{TGF-\beta}}$$

Donde los términos de la iteración son los siguientes:

$\rho_{TGF-\beta}$ : Densidad en el estado actual	$\rho_{0_{TGF-\beta}}$ : Densidad inicial
$\lambda_{TGF-\beta}$ : Deformación en el estado actual	$\lambda_{0_{TGF-\beta}}$ : Deformación inicial
$\Delta t_{TGF-\beta}$ : Intervalo de estudio de las TGF-β	$\Delta t$ : Intervalo de estudio total
$\gamma_{TGF-\beta}$ : Sensibilidad a cambios de las SMC	$m_{TGF-\beta}$ : Parámetro del material

Tabla 3. Parámetros TGF-β1

Los términos constantes tienen los siguientes valores:

$$\begin{aligned} \rho_{0_{TGF-\beta}} &= 35 \text{ } \mu\text{g/ml} & \Delta t_{TGF-\beta} &= 10 & \Delta t &= 10 \\ \gamma_{TGF-\beta} &= 50 & m_{TGF-\beta} &= 0.053 \end{aligned}$$

La evolución media obtenida en los puntos de la zona afectada por la presión del balloon se muestra en la figura 15, con un valor máximo aproximado de 740 μg/ml.

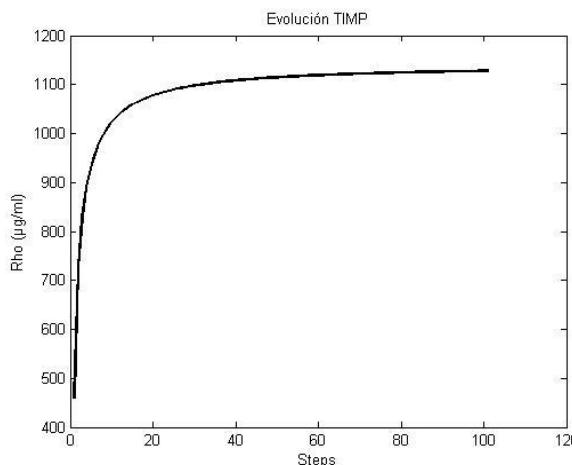


Figura 15. Evolución de las TGF-β ajustada según los datos experimentales seleccionados.

### 2.3.2 **TIMP:**

Las ecuaciones principales en que se basa el cálculo para cada punto son las siguientes:

$$(4) \quad R_{TIMP} = \rho_{TIMP} - \rho_{0_{TIMP}} - \left( \left( \frac{\rho_{TIMP}}{\rho_{0_{TIMP}}} \right)^{-m_{TIMP}} * \lambda_{TIMP} * \Delta t_{TIMP} - \lambda_{0_{TIMP}} * \Delta t_{TIMP} \right) * \gamma_{TIMP} * \Delta t$$

$$(5) \quad dR_{TIMP} = 1 - (-m_{TIMP}) * \left( \frac{\rho_{TIMP}}{\rho_{0_{TIMP}}} \right)^{-m_{TIMP}} * \lambda_{TIMP} * \Delta t_{TIMP} * \frac{\gamma_{TIMP}}{\rho_{TIMP}}$$

$$(6) \quad \rho_{TIMP} = \rho_{TIMP} + \frac{(-R_{TIMP})}{dR_{TIMP}}$$

Donde los términos de la iteración son los siguientes:

$\rho_{TIMP}$ : Densidad en el estado actual	$\rho_{0_{TIMP}}$ : Densidad inicial
$\lambda_{TIMP}$ : Deformación en el estado actual	$\lambda_{0_{TIMP}}$ : Deformación inicial
$\Delta t_{TIMP}$ : Intervalo de estudio de las TIMP	$\Delta t$ : Intervalo de estudio total
$\gamma_{TIMP}$ : Sensibilidad a cambios en las SMC	$m_{TIMP}$ : Parámetro del material

Tabla 4. Parámetros **TIMP**

Los términos constantes tienen los siguientes valores:

$$\rho_{0_{TIMP}} = 459 \text{ } \mu\text{g/ml} \quad \Delta t_{TIMP} = 10 \quad \Delta t = 10$$

$$\gamma_{TIMP} = 30 \quad m_{TIMP} = 0.18$$

La evolución media obtenida en los puntos de la zona afectada por la presión del balloon se muestra en la figura 16, con un valor máximo aproximado de 1120  $\mu\text{g/ml}$ .

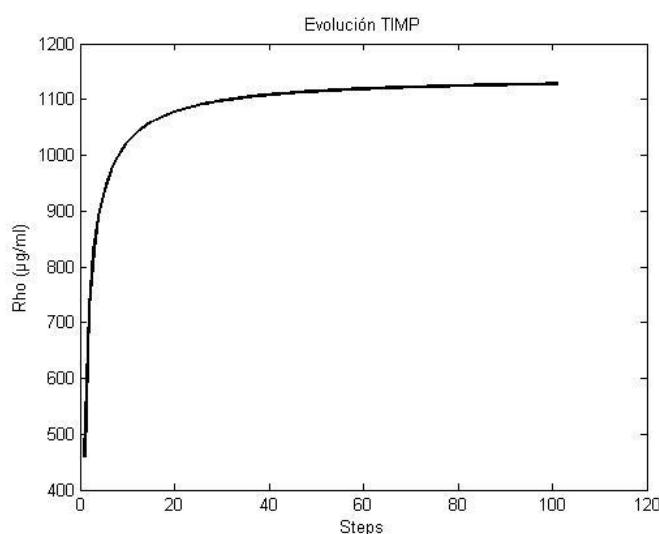


Figura 16. Evolución de las **TIMP** ajustada según los datos experimentales seleccionados.

### 2.3.3 MMP:

La ecuación principal en que se basa el cálculo para cada punto es la siguiente, en la cual se incluyen las expresiones definidas anteriormente correspondientes a la TIMP residual (4) y su diferencial (5):

$$(7) \quad \rho_{MMP} = \rho_{MMP} + \gamma_{MMP} * \frac{(-R_{TIMP})}{dR_{TIMP}}$$

Donde los términos de la iteración son los siguientes:

$\rho_{MMP}$ : Densidad en el estado actual
$\gamma_{MMP}$ : Sensibilidad a cambios en las SMC

Tabla 5. Parámetros MMP

Inicialmente, el término  $\rho_{MMP}$  toma un valor de 63.3  $\mu\text{g/ml}$ ; mientras que  $\gamma_{MMP}$  es constante de -0.017.

La evolución media obtenida en los puntos de la zona afectada por la presión del balloon se muestra en la figura 17, con un valor mínimo aproximado de 51  $\mu\text{g/ml}$ .

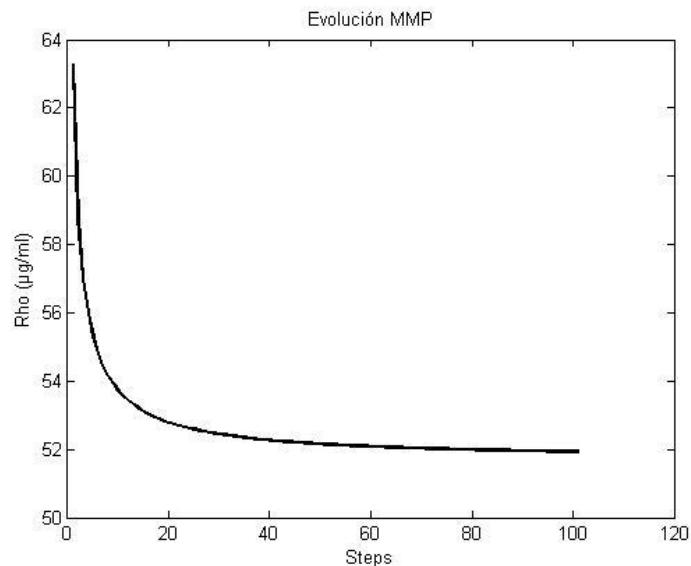


Figura 17. Evolución de las MMP ajustada según los datos experimentales seleccionados.

### 2.3.4 Colágeno:

La ecuación principal en que se basa el cálculo para cada punto es la siguiente:

$$(8) \quad \rho_{COL} = \rho_{0_{COL}} + \left( \gamma_{DEP} * \left( \frac{\rho_{TGF-\beta} - \rho_{0_{TGF-\beta}}}{\rho_{0_{TGF-\beta}}} \right) + \gamma_{ABS} * \left( \frac{\rho_{TIMP} - \rho_{0_{TIMP}}}{\rho_{0_{TIMP}}} \right) \right)$$

Donde los términos de la iteración son los siguientes:

$\rho_{TIMP}$	: Densidad en el estado actual (TIMP)
$\rho_{0_{TIMP}}$	: Densidad inicial TIMP
$\rho_{TGF-\beta}$	: Densidad en el estado actual (TGF-β)
$\rho_{0_{TGF-\beta}}$	: Densidad inicial TGF-β
$\rho_{COL}$	: Densidad en el estado actual del colágeno
$\rho_{0_{COL}}$	: Densidad inicial del colágeno
$\gamma_{DEP}$	: Factor de deposición de la sustancia
$\gamma_{ABS}$	: Factor de absorción de la sustancia

Tabla 6. Parámetros del Colágeno.

Los términos constantes tienen los siguientes valores:

$$\rho_{0_{TIMP}} = 459 \text{ } \mu\text{g/ml} \quad \rho_{0_{TGF-\beta}} = 35 \text{ } \mu\text{g/ml} \quad \rho_{0_{COL}} = 1000000 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

$$\gamma_{DEP} = 36000 \quad \gamma_{ABS} = 40000$$

La evolución media obtenida en los puntos de la zona afectada por la presión del balloon se muestra en la figura 18, con un valor aproximado de 1,72.

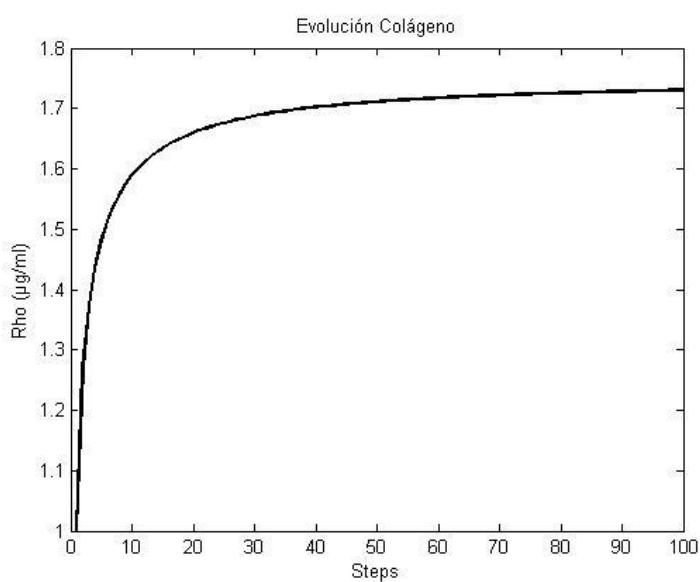


Figura 18. Evolución del colágeno ajustada según los datos experimentales seleccionados.

## 2.4 CONDICIONES DE LAS SUSTANCIAS

---

Una vez obtenida la evolución de cada sustancia en cada uno de los nodos que componen la sección arterial del modelo, se establecen estos valores en diferentes archivos que contienen la densidad de cada sustancia en cada uno de los pasos en que se ha dividido la simulación (en este caso se han escogido 20 steps).

De esta forma se obtienen finalmente 20 archivos por cada una de las 3 sustancias que permitirán hacer la simulación final de difusión independiente para cada una de ellas y que determinarán las propiedades de cada sustancia en cada uno de los modelos finales.

## 2.5 DIFUSIÓN

---

Finalmente, a partir de los datos anteriores, se realiza una simulación que genera como resultados 3 modelos independientes en los que se muestra, de forma gráfica en archivos de Abaqus, esta evolución de la densidad de las sustancias a lo largo de toda la sección estudiada (tanto la zona afectada por el balloon, como aquella que únicamente se encuentra sometida a la presión arterial propia de la arteria).

A continuación, en el apartado de resultados, se muestran los estados finales de cada uno de estos modelos. La evolución de esta difusión se ha incluido más detallada en el anexo a la memoria.

## 2.6 RESULTADOS

Tras la simulación de la difusión de cada una de las sustancias en el modelo, los resultados que se han obtenido son los siguientes:

### 2.6.1 TGF- $\beta$ 1:

La imagen global (figura 19) muestra una clara distinción entre la zona que no se ha visto afectada por el balloon (a la izquierda, en azul intenso) y aquella que sí ha sufrido deformaciones.

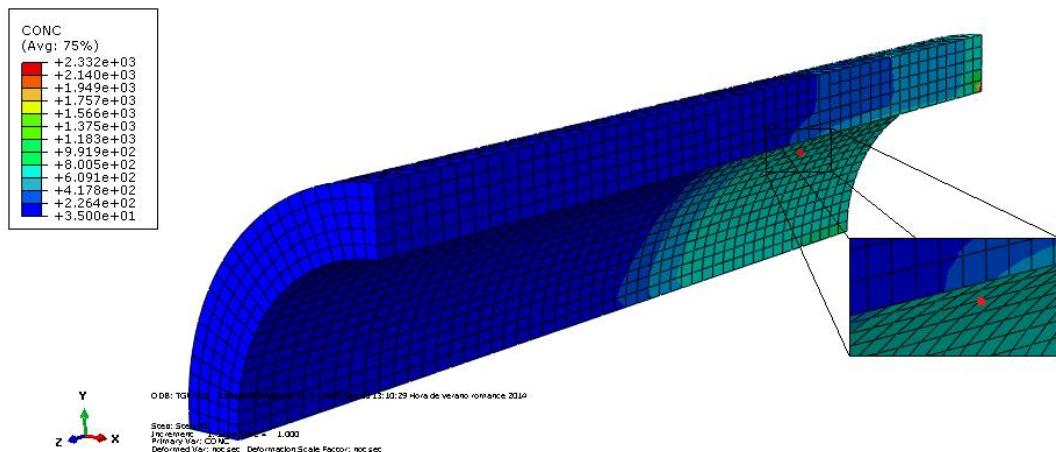


Figura 19. Difusión final de la TGF- $\beta$ 1

Donde la evolución de la concentración en los puntos afectados por la intervención (figura 20) presenta un valor inicial de 35  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; y alcanza, finalmente, un valor aproximado al que se había establecido como límite; en torno a los 740  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Como se observa, tiene una apariencia muy similar a que se había establecido como objetivo al ajustar los parámetros.

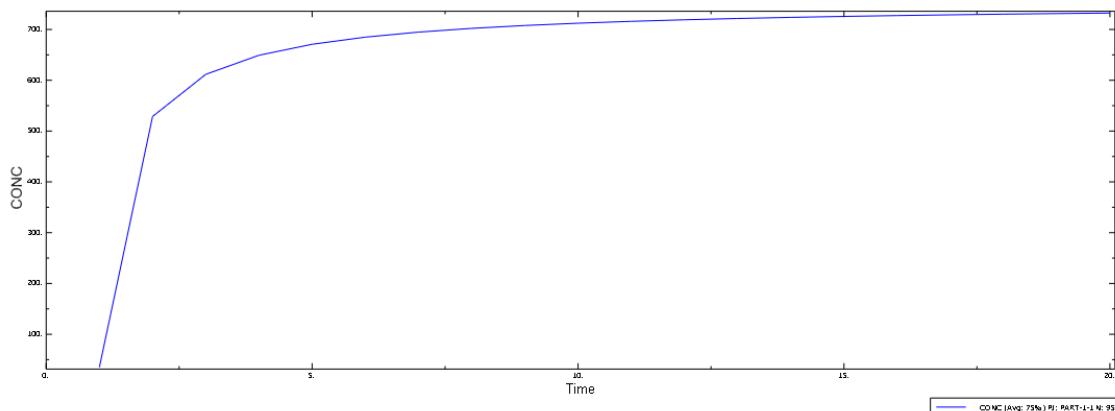


Figura 20. Evolución de la difusión en el nodo señalado en la figura 18.

Esta gráfica se corresponde con la evolución en uno de los nodos afectados por la intervención; en la zona no intervenida el valor es constante.

### 2.6.2 MMP:

A diferencia que en caso anterior, esta sustancia disminuye su concentración respecto al valor inicial establecido (figura 21).

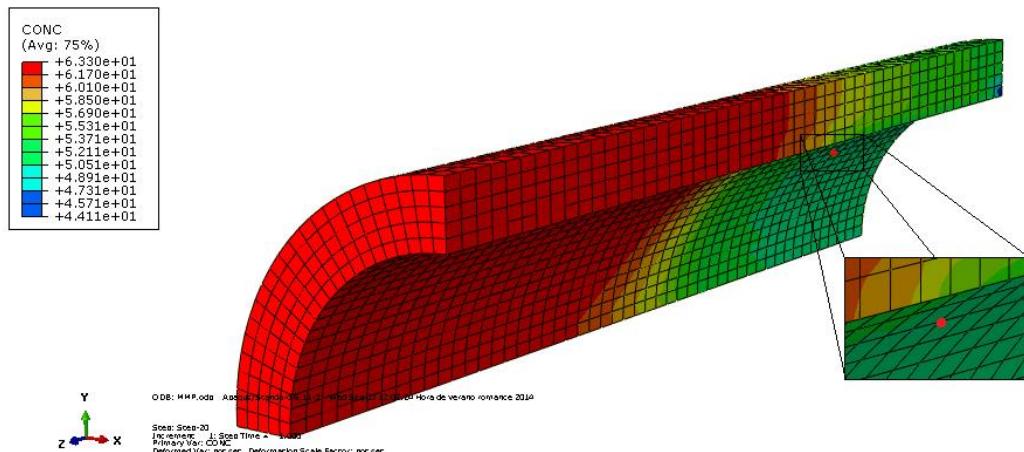


Figura 21. Difusión final de la MMP

Presentando una volución desde 63.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  hasta los aproximadamente 51  $\mu\text{g}/\text{ml}$  esperados (figura 22).

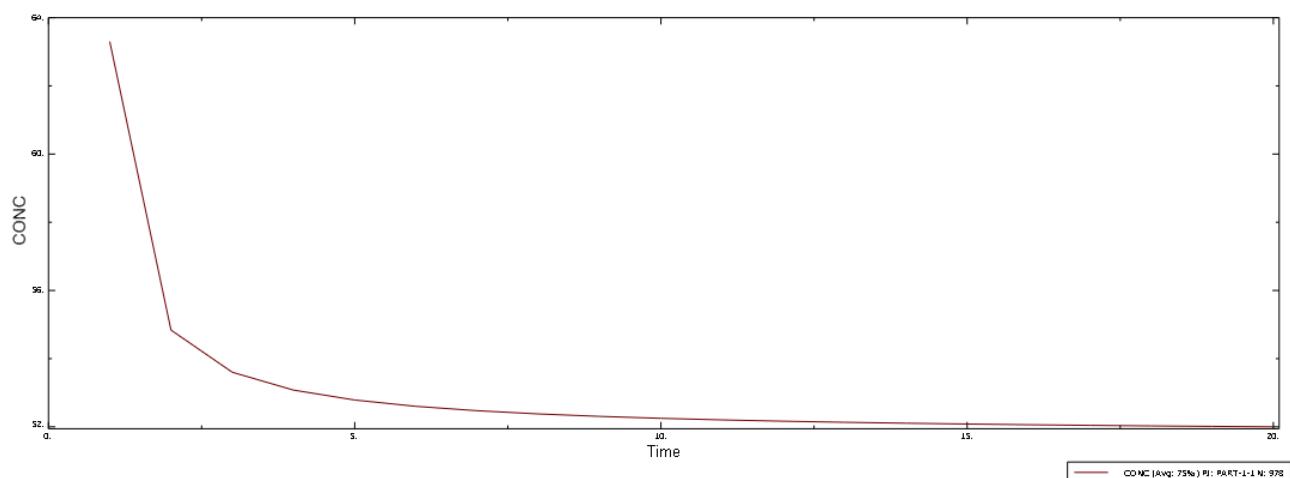


Figura 22. Evolución de la difusión en el nodo señalado en la figura 20.

### 2.6.3 TIMP:

Esta última sustancia muestra la misma estructura que la primera mostrada, la TGF- $\beta$  (figura 23).

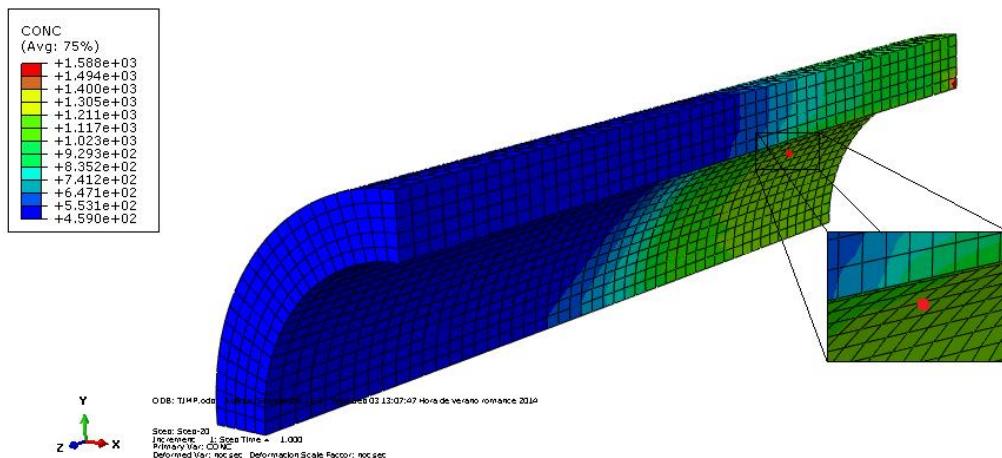


Figura 23. Difusión final de la TIMP

Y su evolución, como puede observarse en la figura 24, también se ajusta a lo deseado con un valor inicial de 459  $\mu\text{g}/\text{ml}$  y final cercano a 1120  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

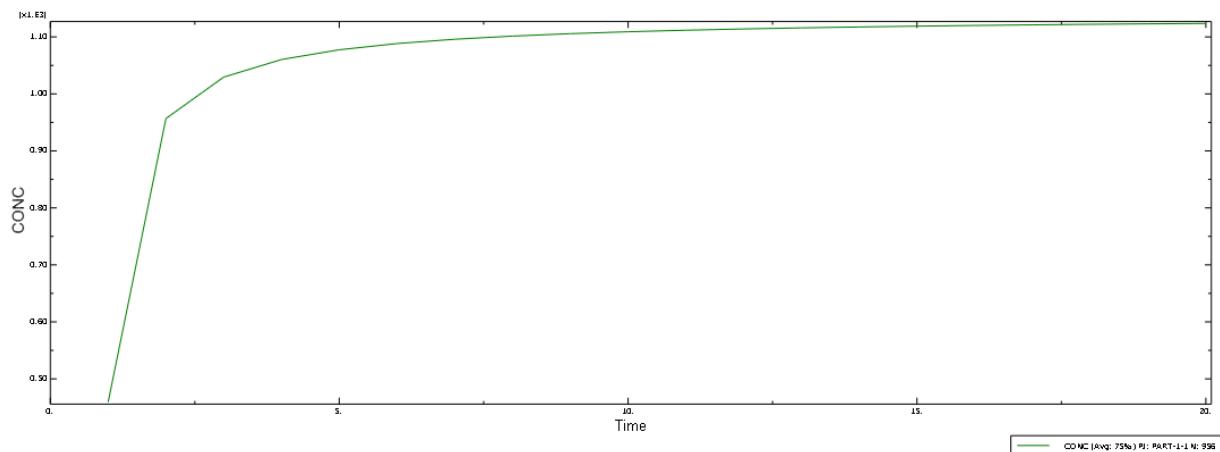


Figura 24. Evolución de la difusión en el nodo señalado en la figura 22.

Hay que destacar y tener en cuenta que no todos los nodos se ven afectados de la misma forma y que se está trabajando con una sección de la arteria; por tanto, los valores máximos reflejados en las gráficas no se corresponden con el valor más habitual en la zona afectada, si no que pertenecen a nodos concretos y muy localizados.

### **3. CONCLUSIONES**

A partir de datos completamente experimentales encontrados en diferentes artículos y publicaciones, y basados en el trabajo con distintos animales; se ha establecido una aproximación de la evolución de tres sustancias determinantes en la síntesis y deposición de colágeno en zonas afectadas por la angioplastia con balloon.

Con esto, y tras ajustar los parámetros necesarios para ello, se ha conseguido extrapolar estos resultados a un modelo en elementos finitos que permite obtener la evolución, de forma aproximada, de estas sustancias sobre un modelo arterial definido.

Los resultados obtenidos para las TGF- $\beta$ , las TIMP y las MMP se acercan con suficiente precisión a los valores deseados como para establecer una evolución teórica aproximada a lo largo de toda la remodelación de la arteria.

Estos resultados, además, pueden ser utilizados posteriormente para, completando la simulación aquí realizada y aprovechando los parámetros ya definidos en este trabajo, establecer el crecimiento de colágeno en la zona afectada y obtener el grado de reestenosis generada tras la remodelación.

De esta forma, se puede conocer cómo responderá una arteria a este tipo de intervenciones en función de sus propiedades.

A su vez, sería posible aplicar este desarrollo a otras geometrías arteriales, incluyendo realistas; así como el efecto de otros tipos de balloon o intervenciones, como podría ser la implantación de stent definiendo los parámetros y las condiciones necesarios.

## 4. REFERENCIAS

- [1] Bradley H. Strauss and Marlene Rabinovitch. Adventitial Fibroblasts. Defining a Role in Vessel Wall Remodeling. *Perspective*. 1999.
- [2] Azriel B. Osherov, Lara Gotha, Asim N. Cheema, Beiping Qiang, and Bradley H. Strauss. Proteins mediating collagen biosynthesis and accumulation in arterial repair: novel target for anti-restenosis therapy. *Cardiovascular Research*. 2011.
- [3] Texas Heart Institute. Enfermedad arterial coronaria.
- [4] elblogdecardiologia.com; síndromes coronarios agudos anatomía patológica reestenosis post angioplastia 2.
- [5] Razi Khan , Alex Agrotis , Alex Bobik. Understanding the role of transforming growth factor- $\beta$ 1 in intimal thickening after vascular injury. Elsevier. 2007.
- [6] Janet Chamberlain, Julian Gunn, Sheila E. Francis, Cathy M. Holt, Nadine D. Arnold, David C. Cumberland , Mark W.J. Ferguson , David C. Crossman. TGF- $\beta$  is active, and correlates with activators of TGFb, following porcine coronary angioplasty. Elsevier. 2000.
- [7] Marion J. Sierevogel, Evelyn Velemaa, Freek J. van der Meera, Manon Oude Nijhuisa, Mirjam Smeets , Dominique P.V. de Kleijn , Cornelius Borst , Gerard Pasterkamp. Matrix metalloproteinase inhibition reduces adventitial thickening and collagen accumulation following balloon dilation. Elsevier. 2002.
- [8] Datos obtenidos de: Laurent J. Feldman, Mikael Mazighi, Aliocha Scheuble, Jean-François Deux, Edoardo De Benedetti, Cécile Badier-Commander, Elisabeth Brambilla, Dominique Henin, P. Gabriel Steg and Marie-Paule Jacob. Differential Expression of Matrix Metalloproteinases After Stent Implantation and Balloon Angioplasty in the Hypercholesterolemic Rabbit. *Circulation*. 2001.
- [9] Jelena Gavrilovic, Rosalind M. Hembry, John J. Reynolds and Gillian Murphy. Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) regulates extracellular type I collagen degradation by chondrocytes and endothelial cells. *J Cell Sci*. 1987.
- [10] Poulami Basu, Utpal Sen, Neetu Tyagi, Suresh C Tyagi. Blood flow interplays with elastin: collagen and MMP: TIMP ratios to maintain healthy vascular structure and function. Dovepress. 2010.
- [11] John E. Paderi, Kate Stuart, Michael Sturek, Kinam Park, Alyssa Panitch. The inhibition of platelet adhesion and activation on collagen during balloon angioplasty by collagen-binding peptidoglycans. Elsevier. 2010
- [12] William D. Coats, Jr, David T. Cheung, Bo Han, Jesse W. Currier and David P. Faxon. Balloon Angioplasty Significantly Increases Collagen Content but Does not Alter Collagen Subtype I/III Ratios in the Atherosclerotic Rabbit Iliac Model. AP. 1995.

- [13] Grama D. Ravi, Robert J. Chisholm, Tony F. Cruz, Richard A. Logan, Fred W. Keeley, Bradley H. Strauss. Collagen Turnover After Balloon Angioplasty Injury. JACC. 1995.
- [14] Nafiseh Nilia, Mingyu Zhang, Bradley H. Strauss, Michelle P. Bendeck. Biochemical analysis of collagen and elastin synthesis in the balloon injured rat carotid artery. Elsevier. 2002.
- [15] Imagen obtenida de medepop.blogspot.com.es; cateterismo cardíaco, angioplastia y colocación de stent.
- [16] Blogmedicina.com; Conceptos básicos sobre aterosclerosis. 2008
- [17] Newsoxaca.com; Desarrollan vacuna intranasal para combatir aterosclerosis.
- [18] Elsevier.es; Hipertensión y riesgo vascular.
- [19] Peter M. Steele, James H. Chesebro, Anthony W. Stanson, David R. Holmes, Jr., Mrinal K. Dewanji, Lina Badimon, and Valentin Fuster. Balloon angioplasty. Natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. Circulation Research. 1985.
- [20] Marion J. Sierevogel, Evelyn Velemaa, Freek J. van der Meera, Manon Oude Nijhuisa, Mirjam Smeets , Dominique P.V. de Kleijn , Cornelius Borst , Gerard Pasterkamp. Matrix metalloproteinase inhibition reduces adventitial thickening and collagen accumulation following balloon dilation. Elsevier. 2002.
- [21] Cedars-Sinai.edu; Angioplastía y Colocación de Stent

# ANEXO

## ÍNDICE

1. ORIGEN DEL ESTUDIO.....	Pág.27
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA AFECCIÓN.....	Pág.27
1.2 HIPERPLASIA.....	Pág.28
1.3 REESTENOSIS.....	Pág.29
1.4 ESPESOR DE LA PARED ARTERIAL.....	Pág.29
2. INTERVENCIÓN Y CONSECUENCIAS.....	Pág.31
3. DETALLES DE LA SIMULACIÓN.....	Pág.33
3.1 ESQUEMA DEL PROCESO.....	Pág.33
3.2 AJUSTE DE LA EVOLUCIÓN.....	Pág.34
3.3 DETALLE DEL MODELO DE SIMULACIÓN.....	Pág.36
3.3.1 SCRIPT DEL MODELO.....	Pág.36
3.2.2 EVOLUCIÓN PASO A PASO.....	Pág.39
3.4 DETALLE DE LA DIFUSIÓN.....	Pág.43

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Oclusión parcial de arteria coronaria por aterosclerosis.....	Pág.27
Figura 2. Formación y crecimiento de la placa de ateroma.....	Pág.27
Figura 3. Estrechamiento arterial por crecimiento de la placa de ateroma.....	Pág.28
Figura 4. Hiperplasia arterial.....	Pág.28
Figura 5. Espesor medio de cada arteria en función del flujo sanguíneo que circula por ella .....	Pág.29
Figura 6. Inflado de balloon en la arteria afectada.....	Pág.31
Figura 7. Colocación de stent en la arteria afectada.....	Pág.31
Figura 8. Proceso de angioplastia con balloon.....	Pág.32
Figura 9. Ajuste TGF- $\beta$ 1 Individual.....	Pág.34
Figura 10. Ajuste MMP Individual.....	Pág.34
Figura 11. Ajuste TIMP Individual.....	Pág.35
Figura 12. Desplazamientos iniciales.....	Pág.39
Figura 13. Desplazamientos debidos a presión arterial.....	Pág.39
Figura 14. Inclusión del balloon.....	Pág.40
Figura 15. SDV10 al inicio del proceso de expansión del balloon.....	Pág.40
Figura 16. Desplazamientos al inicio del proceso de expansión del balloon.....	Pág.41
Figura 17. Evolución SDV10 en la expansión 1.....	Pág.41
Figura 18. Evolución SDV10 en la expansión 2.....	Pág.41
Figura 19. Evolución de los desplazamientos.....	Pág.42
Figura 20. SDV10 final en el modelo inicial.....	Pág.42
Figura 21. Desplazamientos finales en el modelo inicial.....	Pág.42
Figura 22. TGF- $\beta$ 1 estado inicial.....	Pág.43
Figura 23. TGF- $\beta$ 1 inicio difusión.....	Pág.43
Figura 24. TGF- $\beta$ 1 evolución de la difusión 1.....	Pág.44
Figura 25. TGF- $\beta$ 1 evolución de la difusión 2.....	Pág.44
Figura 26. Concentración final de TGF- $\beta$ 1.....	Pág.45
Figura 27. MMP estado inicial.....	Pág.45
Figura 28. Evolución MMP en el proceso.....	Pág.46
Figura 29. MMP estado final.....	Pág.46
Figura 30. TIMP estado inicial.....	Pág.47
Figura 31. TIMP inicio de la difusión.....	Pág.47
Figura 32. TIMP evolución de la difusión.....	Pág.48
Figura 33. TIMP estado final.....	Pág.48
Tabla 1. Datos recogidos de las arterias de un grupo de cerdos sometidos a angioplastia con balloon.....	Pág.30
Tabla 2. Distribución del colágeno entre las capas media y adventicia de la arteria.....	Pág.30

## 1. ORIGEN DEL ESTUDIO

### 1.1 DESCRIPCIÓN DE LA AFECCIÓN

La arterioesclerosis es una afección que hace referencia al endurecimiento y la pérdida de elasticidad de las arterias. Esta se caracteriza además por un estrechamiento progresivo de la arteria que puede desembocar en una oclusión total que bloquee el flujo sanguíneo por ella.

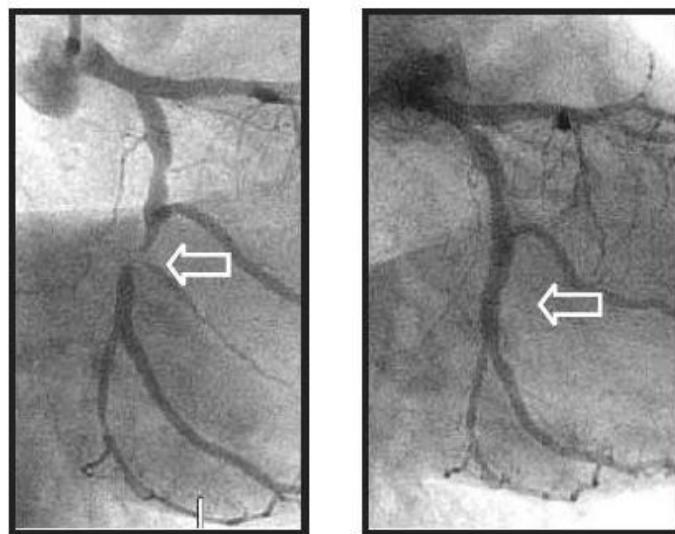


Figura 1. Oclusión parcial de arteria coronaria por aterosclerosis. [15]

Dentro de estas afecciones, se diferencian distintos tipos en función del proceso que favorece su desarrollo. Entre ellos, se encuentra la ateroesclerosis; que se caracteriza por la infiltración y posterior depósito de lípidos en la arteria, formando lo que se denomina placa de ateroma (Figura 1), que acaban provocando una continua inflamación de esta y, en algunos casos, el desprendimiento de parte de la placa.



Figura 2. Formación y crecimiento de la placa de ateroma. [16]

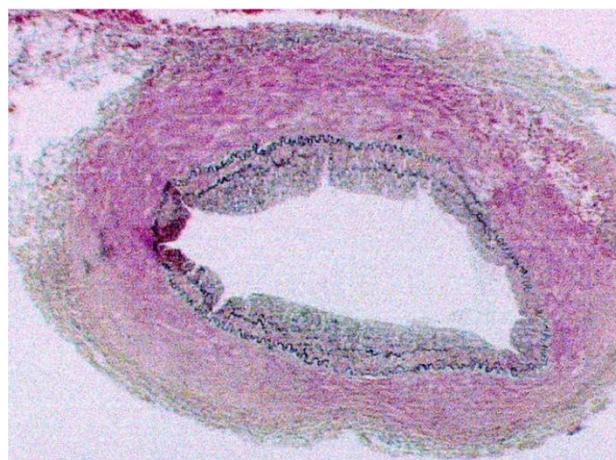
La placa de ateroma sigue un proceso de formación que se inicia con el aumento de permeabilidad de la arteria. Este hecho favorece la infiltración de lípidos y monocitos que atraviesan el endotelio y se depositan en el interior de la arteria. Los monocitos depositados se convierten en macrófagos que, como elementos de la inmunidad celular, provocan la inflamación de la arteria; de esta forma se inicia el estrechamiento de la arteria (Figura 2).



*Figura 3. Estrechamiento arterial por crecimiento de la placa de ateroma. [17]*

## 1.2 HIPERPLASIA

La hiperplasia [1] es una patología caracterizada por la generación y migración de SMC (Smooth Muscular Cells) hacia la capa neoíntima en desarrollo, y por la síntesis de sustancias de la ECM (Extracellular Matrix) entre las que se incluyen colágeno, elastina y proteoglicanos.



*Figura 4. Hiperplasia arterial. [18]*

### 1.3 REESTENOSIS

La estenosis, consiste en un estrechamiento de la sección de una vena o arteria que dificulta el flujo sanguíneo a través de ella. Esto puede ser debido a diferentes dolencias, siendo la del caso estudiado la ateroesclerosis; que como se ha explicado anteriormente es provocada por el crecimiento de una placa de ateroma.

Tras el proceso de angioplastia y como consecuencia de este, puede reproducirse este problema; es lo que se denomina reestenosis.

### 1.4 ESPESOR DE LA PARED ARTERIAL

Antes de llevar a cabo la intervención, cada arteria tiene un espesor propio en sus paredes que depende directamente de qué arteria sea. Como se ve en la siguiente figura, las arterias coronarias tienen un espesor considerablemente mayor que el resto de arterias.

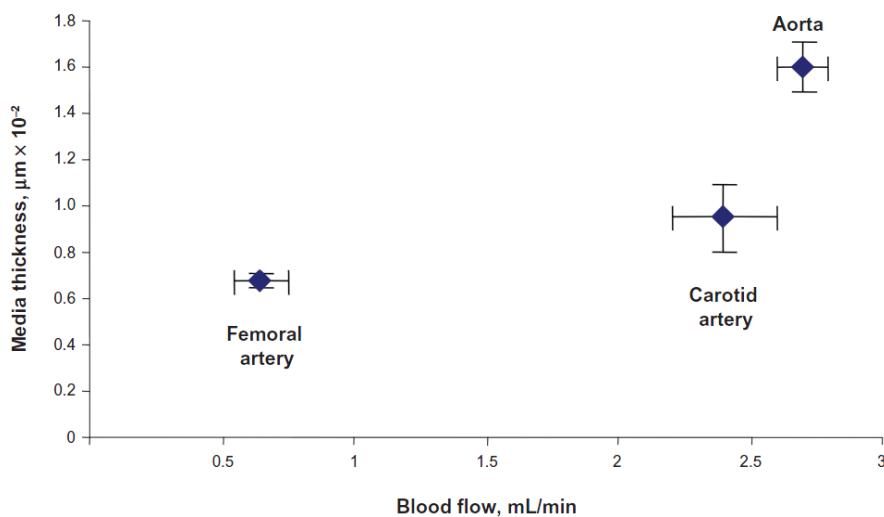


Figura 5. Espesor medio de cada arteria en función del flujo sanguíneo que circula por ella.[9]

Tras la ejecución de la angioplastia con balloon se produce inicialmente una reducción del espesor de la arteria en la zona afectada como consecuencia de la presión aplicada.

Time of sacrifice	Pigs no.	Mural thrombus (no./total)	Platelets* no. ( $\times 10^6/\text{cm}^2$ )	Endothelial† regrowth	Thickness of intima (mm $\times 10^{-3}$ )
1 hr	10	7/10	44.7 $\pm$ 20.7	—	
24 hr	6	3/6 (1)‡	40.5 $\pm$ 20.6	—	
4 days	5	1/5 (1)‡	4.4 $\pm$ 1.5	±	
7 days	4	2/4	1.2 $\pm$ 0.6	+	62.4 $\pm$ 6.5
14 days	5	1/5 (1)‡	0.2 $\pm$ 0.0	+	85.6 $\pm$ 15.9
30 days	4	2/4 (1)‡	0.2 $\pm$ 0.1	+	80.0 $\pm$ 22.8
60 days	4	0/4	0.1 $\pm$ 0.0	+	84.8 $\pm$ 19.2

\* Mean  $\pm$  se.

† Endothelium or periluminal lining cells: —, absent; +, complete; ±, incomplete.

‡ Complete thrombotic occlusion.

Tabla 1. Datos recogidos de las arterias de un grupo de cerdos sometidos a angioplastia con balloon. [19]

Este espesor se ve afectado por la síntesis y deposición de colágeno en la zona intervenida. El colágeno, a su vez, no se encuentra concentrado en una única localización (Tabla 2); sino que se distribuye en cada una de las capas que conforman la arteria y lo hace además de una forma no equitativa. En el desarrollo del trabajo se ha considerado el conjunto de la pared arterial para realizar el estudio.

	Media			Intima		
	Total	Density	Area	Total	Density	Area
Control ( <i>n</i> =23)	10.3 $\pm$ 1.1	44.0 $\pm$ 3.0	2.3 $\pm$ 0.1	3.8 $\pm$ 0.7	30.5 $\pm$ 3.1	1.0 $\pm$ 0.2

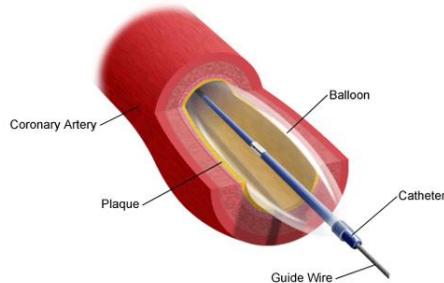
Values are mean $\pm$ S.E.M., total collagen (total) in grey values  $\times 10^7$ , collagen density in grey values/ $\mu\text{m}^2$ , area in  $\text{mm}^2$ .

Tabla 2. Distribución del colágeno entre las capas media y adventicia de la arteria. [20]

## 2 INTERVENCIÓN Y CONSECUENCIAS

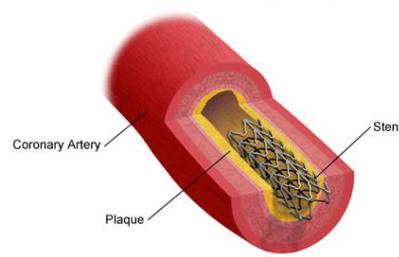
Frente a esta afección, es necesario realizar una intervención que permita restablecer, en la mayor proporción posible, el flujo sanguíneo de la arteria. Para ello puede colocarse un stent en la zona afectada o realizarse una angioplastia con balloon.

**Inflation of Balloon Inside a Coronary Artery**



*Figura 6. Inflado del balloon en la arteria afectada. [21]*

**Stent Inside a Coronary Artery**



*Figura 7. Colocación de stent en la arteria afectada. [21]*

El caso sometido a estudio se va a desarrollar en base a una angioplastia con balloon. Esta operación consiste en la introducción de un pequeño globo a través de la arteria femoral mediante una pequeña incisión en la zona inguinal. Desde este punto, el catéter que sirve de guía es llevado hasta la zona afectada y mediante el uso de un contraste se determina la localización exacta del estrechamiento. En este momento el balloon es colocado en la zona y se infla varias veces, de forma que la arteria recupera parcialmente su diámetro inicial.

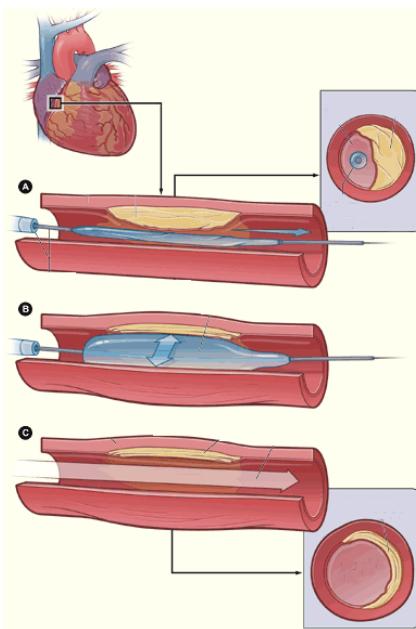


Figura 8. Proceso de angioplastia con balloon. [15]

Sin embargo, debido a la mayor permeabilidad de la arteria, esta intervención tiene ciertas consecuencias. La pared de la arteria es sometida a una presión que, sumado a dicha permeabilidad, favorece la filtración de sustancias procedentes de las células que conforman la arteria.

Algunas de estas sustancias son determinantes en la aparición de una posterior reestenosis en la arteria y en el desarrollo de otras afecciones. De entre todas ellas, son de especial interés para este estudio aquellas que están directamente relacionadas con el aumento o la disminución del colágeno presente en la zona afectada.

Por ello, las sustancias que adquieren mayor importancia son: TGF- $\beta$ 1, TIMP 1 y MMP; que van a ser el objetivo de estudio del trabajo.

### 3 DETALLES DE LA SIMULACIÓN

#### 3.1 ESQUEMA DEL PROCESO

A continuación, se muestra un pequeño esquema que describe cada paso seguido a lo largo de la simulación y qué se va obteniendo de cada uno de ellos hasta lograr los resultados reflejados en la memoria y en este mismo documento. Cada uno de estos pasos es ejecutado desde diferentes directorios comunicados entre sí mediante instrucciones dentro de los script.

##### 1. Modelo inicial

Al ser lanzado, con una subrutina, proporciona una archivo .dat con los resultados de la simulación.

##### 2. Deformaciones

A partir del archivo anterior se define en matlab un script que nos permite extraer las deformaciones generadas por el balloon.

##### 3. Evolución de las sustancias

Con las deformaciones anteriores, se ajustan los parámetros de simulación de las sustancias acordes con los datos experimentales recopilados.

##### 4. Caracterización de las sustancias

Se lanza un nuevo cálculo que genera una serie de archivos con los que se determinan las condiciones de cada sustancia en abaqus.

##### 5. Difusión

Una vez obtenidas estas condiciones, se ejecuta el último cálculo de la simulación. Para ellos se lanza un nuevo script que, entre los resultados que genera, nos aporta un archivo para cada sustancia con la difusión, en abaqus, tal como se muestra en los resultados de la memoria y en la evolución mostrada más adelante en este mismo documento.

### 3.2 AJUSTE DE LA EVOLUCIÓN

Al ajustar los parámetros necesarios para la evolución de cada una de las sustancias, la representación gráfica del proceso en todos los nodos de modelo simulado (obtenida a partir del script lanzado en matlab) es la siguiente:

#### **TGF- $\beta$ 1:**

Evolución de la sustancia para cada uno de los nodos que conforman el modelo arterial simulado:

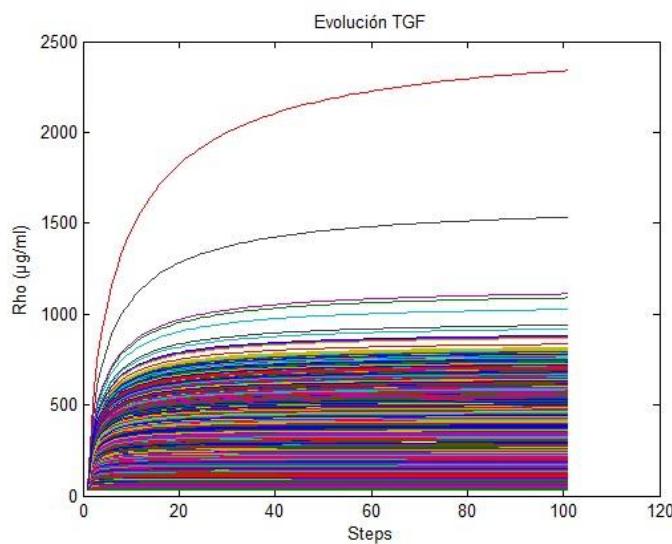


Figura 9. Ajuste TGF- $\beta$ 1 individual.

#### **MMP:**

Evolución de la sustancia para cada uno de los nodos que conforman el modelo arterial:

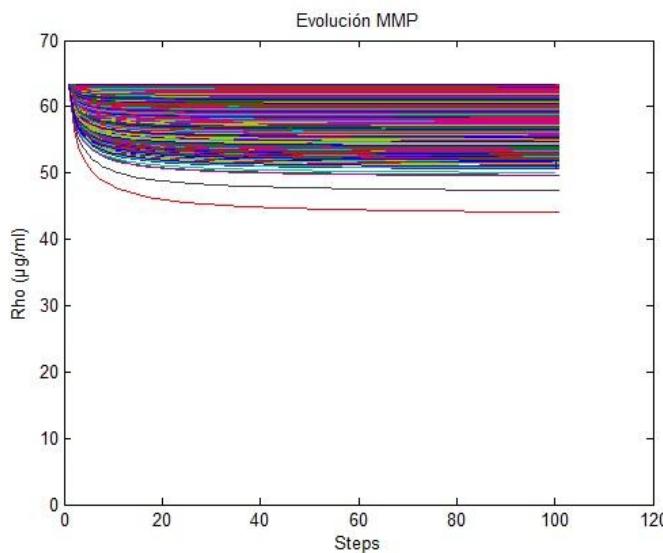


Figura 10. Ajuste MMP individual.

**TIMP:**

Evolución de la sustancia para cada uno de los nodos que conforman el modelo arterial simulado:

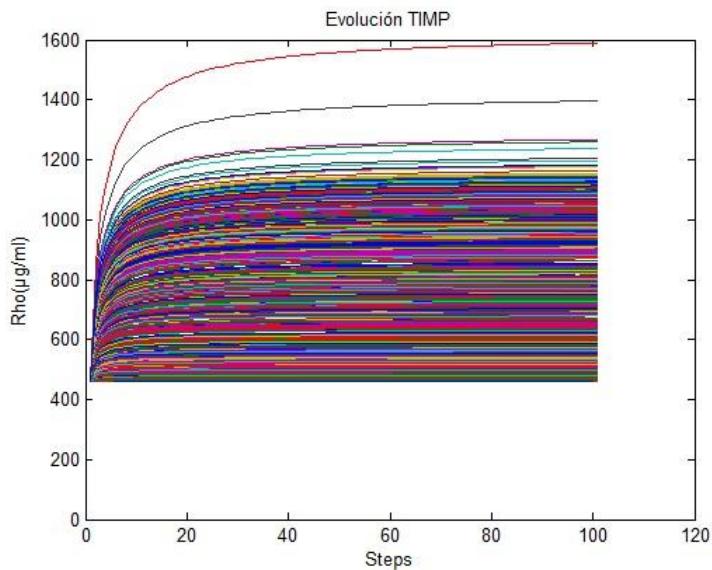


Figura 11. Ajuste *TIMP* individual.

En todas las figuras se puede observar un cúmulo de nodos próximo al valor inicial, que corresponden a la zona que no se vio afectada por la intervención; otro conjunto que va aumentando en torno al valor medio máximo determinado; y finalmente un conjunto de 4 o 5 nodos que salen por completo del rango esperado y que corresponden a los límites del modelo en Abaqus (al estar establecidas en ellos las condiciones de contorno del cuarto de sección tienen un comportamiento un tanto diferente al resto).

### 3.3 DETALLE DEL MODELO DE SIMULACIÓN

#### 3.3.1 SCRIPT DEL MODELO

Para conocer una parte del modelo utilizado, se muestra a continuación una porción del script inicial utilizado para la definición de la sección arterial. En ella se muestran las propiedades y características, se han omitido los modos y elementos debido a su extensión y la ausencia de información relevante respecto a la evolución de la simulación.

#### Material arterial:

```

*parameter
Pi = 3.141592654
theta1 = 2.0
c1 = cos(theta1*Pi/180)
s1 = sin(theta1*Pi/180)
theta2 = 88.0
c2 = cos(theta2*Pi/180)
s2 = sin(theta2*Pi/180)
*orientation, name=ori-1, system=cylindrical, local directions=1
0.0,0.0,0.0,0.0,0.0,1.0
3,0.0
0,<c1>,<s1>
*orientation, name=ori-2, system=cylindrical, local directions=1
0.0,0.0,0.0,0.0,0.0,1.0
3,0.0
0,<c2>,<s2>
*MATERIAL, NAME=VESSEL
*USER MATERIAL, CONSTANTS= 56
2.0, 0.01, 80.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 23.0
16.5, 23.0, 16.5, 1.0, 1.0, 0.0, 0.0, 0.0
0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0
0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0
0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0
0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0, 0.0
4.0, 1.0, 0.0, 0.0, 1.0, 0.0, 0.0, 0.0
*DEPVAR
35
*SOLID SECTION, ELSET=ARTERY, MATERIAL=VESSEL

```

## Material del Balloon:

```

*MATERIAL,NAME=BALLOON1
*anisotropic hyperelastic,holzapfel, local directions=1
500.0, 0, 0.001, 0.55, 0.0
*MATERIAL,NAME=BALLOON2
*anisotropic hyperelastic,holzapfel, local directions=1
500.0, 0, 500000.0, 0.01, 0.0
***HYPERELASTIC, NEO Hooke
**500, 10e-6
*SOLID SECTION,ELSET=PRESSURE_B, orientation=ori-2,
MATERIAL=BALLOON2
*SOLID SECTION,ELSET=CONTACT_B, orientation=ori-1,
MATERIAL=BALLOON1

```

## Contacto entre superficies:

Con ello, se permite la transferencia parcial de la presión del balloon a la sección arterial.

```

*SURFACE,NAME=SURFACE_ARTERY_MOD
PRESSURE,S2
*SURFACE,NAME=SURFACE_BALLOON
CONTACT_B,S1

```

## Propiedades del contacto:

Se determinan las propiedades del contacto entre el balloon y la pared arterial, caracterizado por encontrarse en una zona lubricada en la que se produce fricción entre ambos materiales

```

*SURFACE INTERACTION,NAME=LUBRIC
*SURFACE BEHAVIOR, AUGMENTED LAGRANGE
*FRICTION
0.0,
*CONTACT PAIR,INTERACTION=LUBRIC
SURFACE_ARTERY_MOD,SURFACE_BALLOON

```

## Condiciones de contorno:

Determina los desplazamientos y movimientos permitidos en los bordes del modelo, así como sus condiciones de simetría

```

*BOUNDARY
ARTERY_NODES,2,2,0.0
EDGE,3,3,0.0
SIMMETRY,3,3,0.0
*BOUNDARY
BALLOON_NODES,2,2,0.0
EDGE_B,1,1,0.0
**EDGE_B,3,3,0.0
SIMMETRY_B,3,3,0.0

```

## Paso 1: Pretensado

Se define la tensión soportada por la arteria propia de su estructura.

```
*STEP, NLGEOM, INC=1
*STATIC
1.0,1.0,,1.0
*MODEL CHANGE, REMOVE, TYPE=ELEMENT
BALLOON
*MODEL CHANGE, REMOVE, TYPE=CONTACT PAIR
SURFACE_ARTERY_MOD, SURFACE_BALLOON
*OUTPUT, FIELD, VARIABLE=ALL, FREQUENCY=999999
*EL PRINT, POSITION=AVERAGED AT NODES, FREQ=999, ELSET=ELEM_INT
SDV10
*END STEP
```

## Paso 2: Presión Arterial

Se determina el valor inicial de la presión a la que está sometida la arteria.

```
*STEP, INC=100, NLGEOM
*STATIC
0.1,1,,0.4
*DLOAD
PRESSURE, P2,13.33
*OUTPUT, FIELD, VARIABLE=ALL, FREQUENCY=999999
*EL PRINT, POSITION=AVERAGED AT NODES, FREQ=999, ELSET=ELEM_INT
SDV10
*END STEP
```

## Paso 3: Inflado del balloon

Finalmente se caracteriza el inflado del balloon y su efecto, a través del contacto, sobre la arteria.

```
*STEP, INC=10000, NLGEOM
*STATIC
1e-2,1,1e-8,1e-2
*MODEL CHANGE, ADD, TYPE=ELEMENT
BALLOON
*MODEL CHANGE, ADD, TYPE=CONTACT PAIR
SURFACE_ARTERY_MOD, SURFACE_BALLOON
***CONTACT CONTROLS, ABSOLUTE PENETRATION TOLERANCE=1E-4,
AUTOMATIC TOLERANCES
***CONTACT CONTROLS, AUTOMATIC TOLERANCES, STIFFNESS SCALE
FACTOR=1000
*DLOAD
PRESSURE_B, P2, 350
*OUTPUT, FIELD, VARIABLE=ALL, FREQUENCY=10
*EL PRINT, POSITION=AVERAGED AT NODES, FREQ=999, ELSET=ELEM_INT
SDV10
*END STEP
```

### 3.3.2 EVOLUCIÓN PASO A PASO

Para que se vea con un poco más de precisión el procedimiento seguido para la simulación del modelo en Abaqus, se incluyen a continuación los diferentes pasos determinados en el diseño:

- **Pretensión:**

El primer paso se corresponde con el estado de pretensión, propio de la arteria debido a su estructura y las características de sus tejidos.

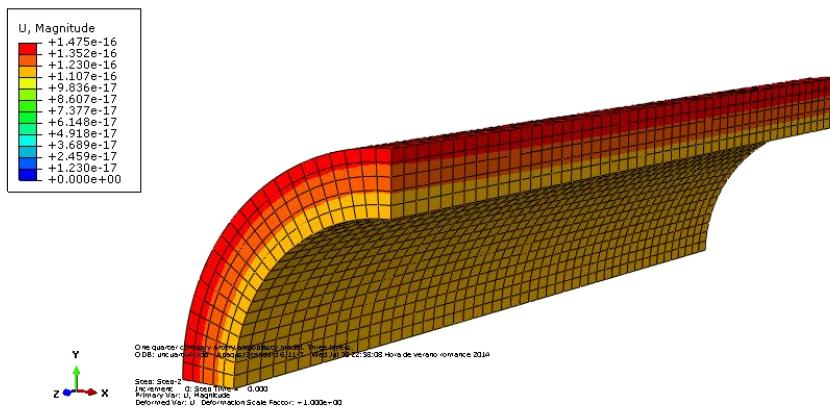


Figura 12. Desplazamientos iniciales.

- **Modelo sometido a presión arterial:**

A continuación, se introduce en las paredes de la arteria la presión propia debido al flujo sanguíneo; es decir, la presión arterial:

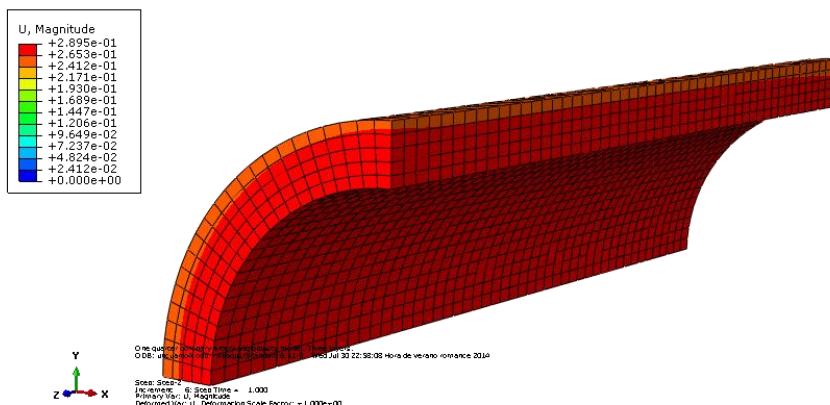


Figura 13. Desplazamientos debidos a presión arterial.

- **Inclusión del balloon:**

Se introduce un conjunto con geometría similar a la del balloon que será el elemento sometido a la nueva presión y que transferirá parte de esta a la sección arterial.

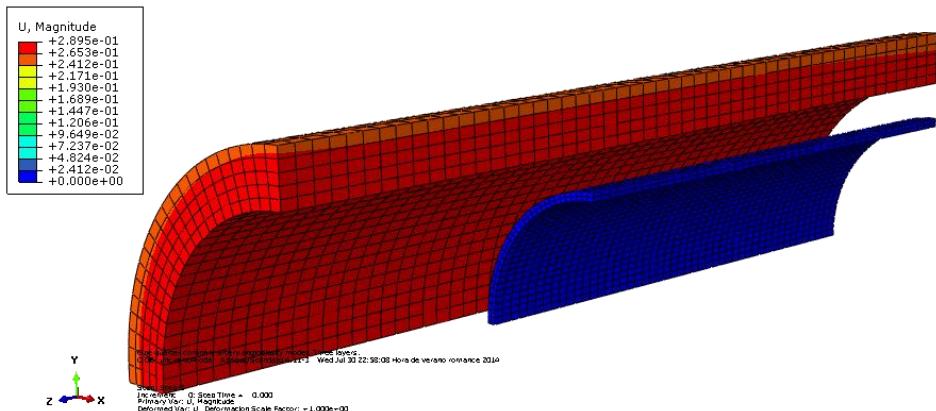


Figura 14. Inclusión del balloon.

- **Inicio de la expansión**

Una vez introducido el balloon, sólo queda someterlo a la presión que proporcionará las deformaciones y la concentración final en la arteria.

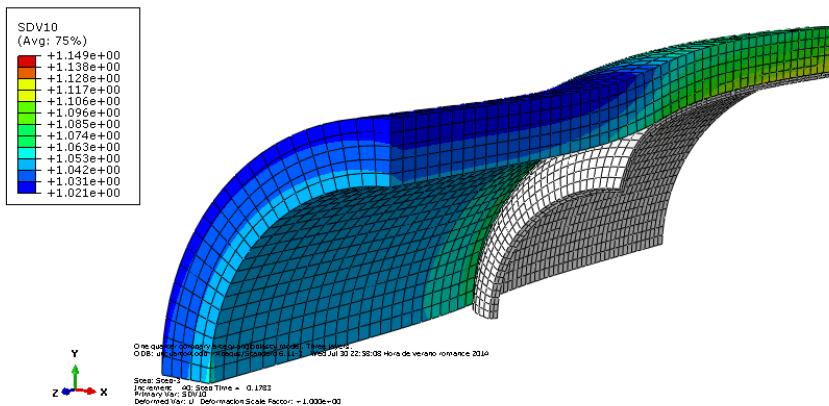


Figura 15. SDV10 al inicio del proceso de expansión del balloon.

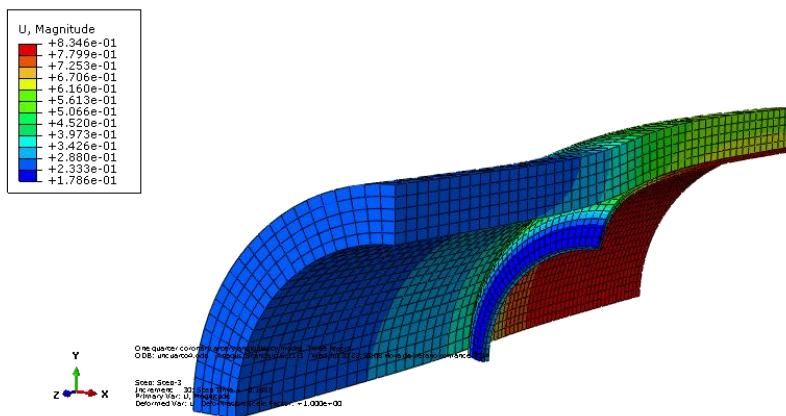


Figura 16. Desplazamientos al inicio del proceso de expansión del balloon.

### - Evolución de la expansión

Se puede observar en las siguientes imágenes la evolución progresiva del proceso de inflado del balloon

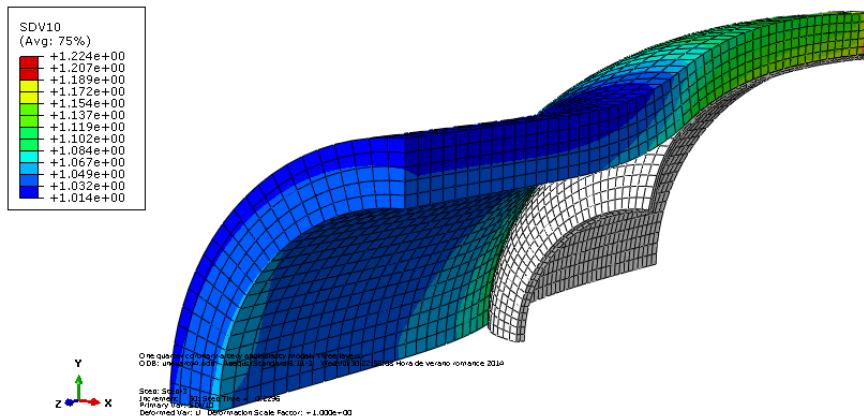


Figura 17. Evolución SDV10 en la expansión 1

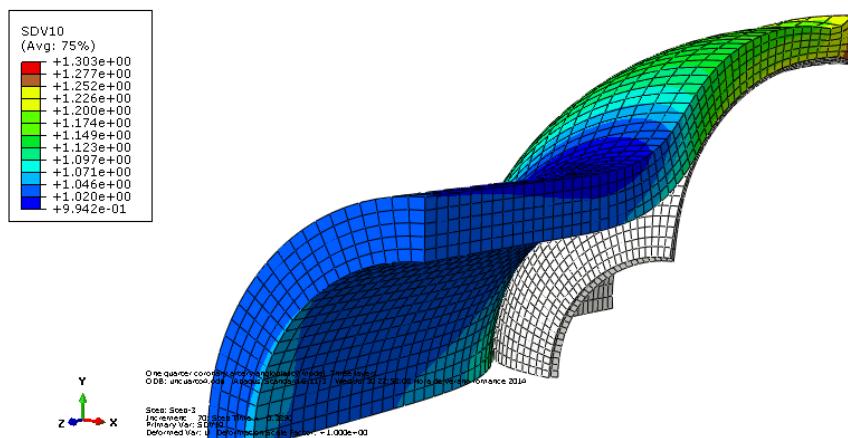


Figura 18. Evolución SDV10 en la expansión 2

Y los desplazamientos que ésta va generando sobre la arteria

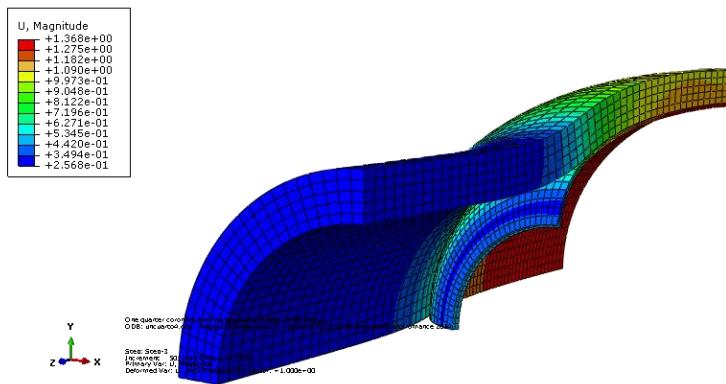


Figura 19. Evolución de los desplazamientos.

#### - Estado final

Finalmente se alcanza la situación.

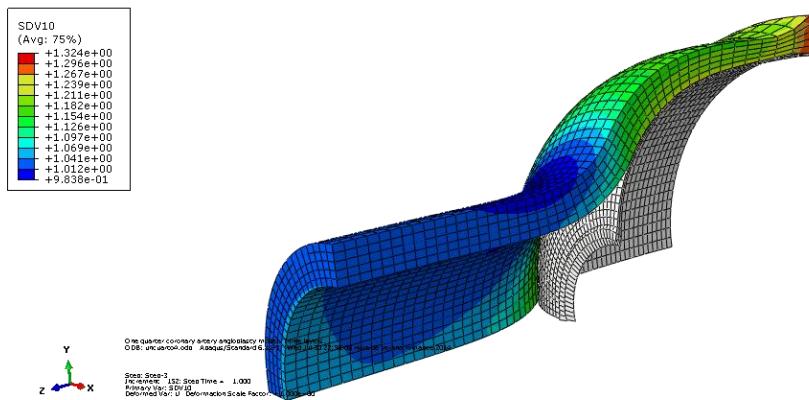


Figura 20. SDV10 final en el modelo inicial.

También pueden observarse los desplazamientos sufridos por todos los nodos y elementos del modelo tras la expansión total, como muestra la siguiente figura:

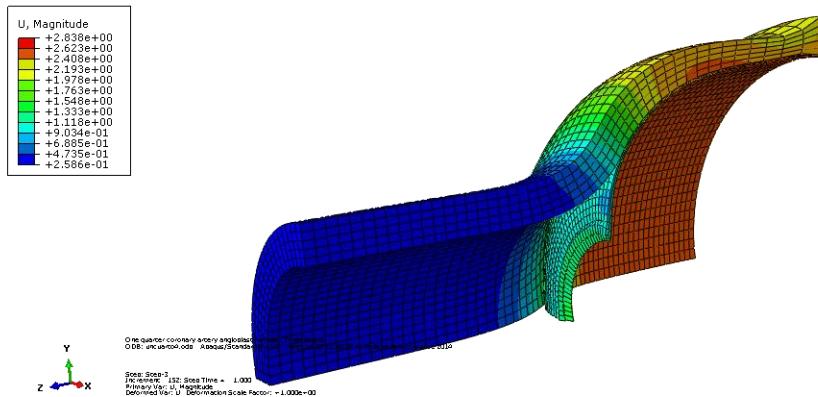


Figura 21. Desplazamientos finales en el modelo inicial.

### 3.4 DETALLES DE LA DIFUSIÓN

Al igual que con el modelo, para ver con mayor claridad el proceso sufrido por la sección arterial durante la remodelación de la arteria, se muestra a continuación la evolución de cada sustancia con mayor detalle.

#### TGF- $\beta$ 1

##### - Estado inicial

Se parte del modelo inicial pero sin incluir el balloon, ya que las deformaciones generadas por este han sido medidas en la primera simulación del proceso y aquí se refleja las consecuencias que han tenido sobre la sustancia.

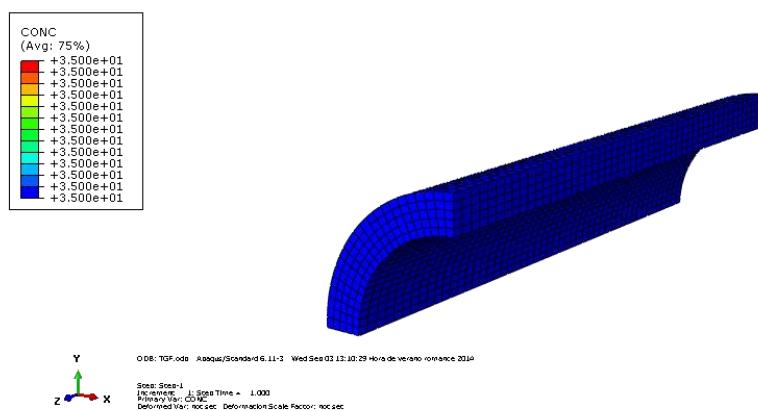


Figura 22. TGF- $\beta$ 1 estado inicial.

##### - Inicio de la remodelación

Como puede observarse, el aumento de la concentración al inicio del proceso es importante, alcanzándose la mitad del valor final que se obtendrá.

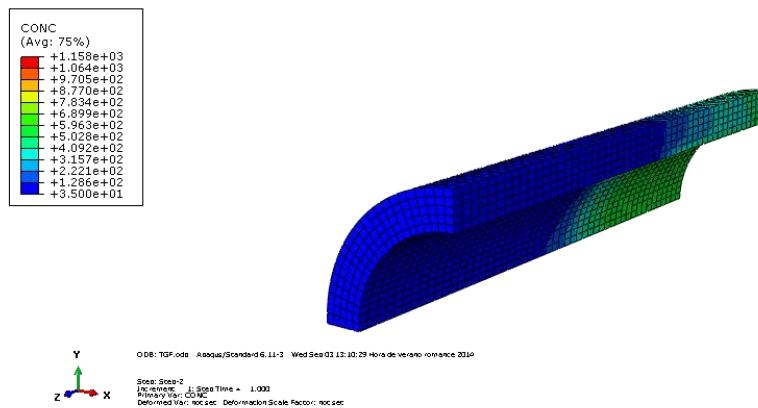


Figura 23. TGF- $\beta$ 1 inicio de la difusión.

### - Evolución de la difusión

La progresión de la concentración se estabiliza para el resto del proceso de difusión.

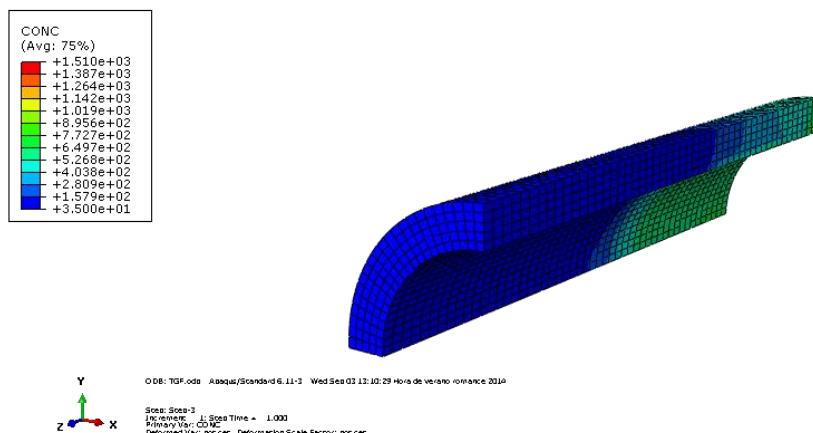


Figura 24. TGF- $\beta$ 1 evolución de la difusión 1.

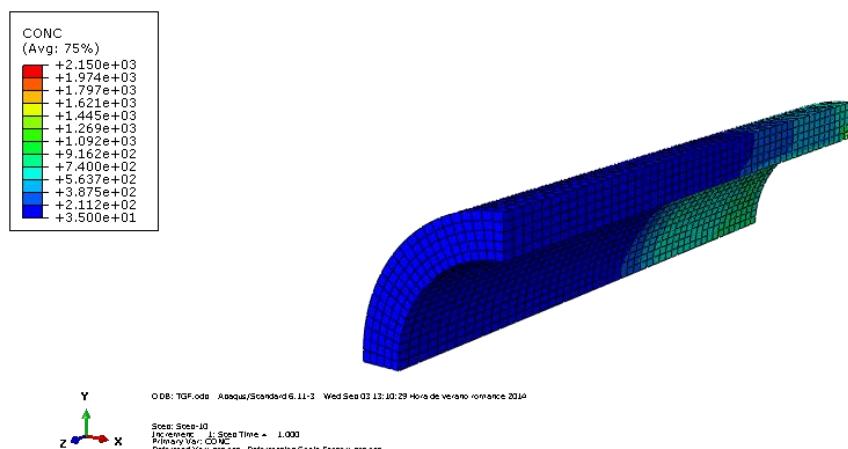


Figura 25. TGF- $\beta$ 1 evolución de la difusión 2.

### - Estado final

Finalmente, se alcanzan en el estado final unos límites de difusión acordes con los parámetros ajustados en base a los datos experimentales recopilados, tal y como se ha comentado en los resultados.

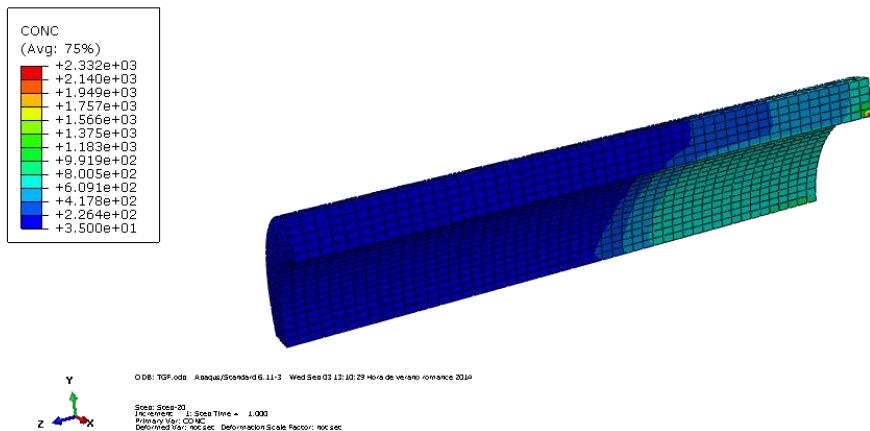


Figura 26. Concentración final de TGF- $\beta$ 1.

### MMP

#### - Estado inicial

Al igual que en el caso anterior, partimos del modelo inicial incluyendo la concentración propia de las MMP previa al proceso.

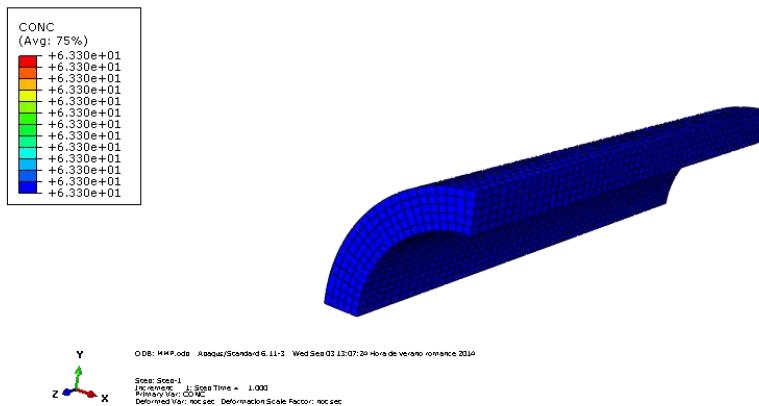


Figura 27. MMP estado inicial.

### - Evolución de la difusión

En este caso, dado que es una sustancia que varía en menor medida que el anterior, la disminución de concentración progresó de forma menos brusca.

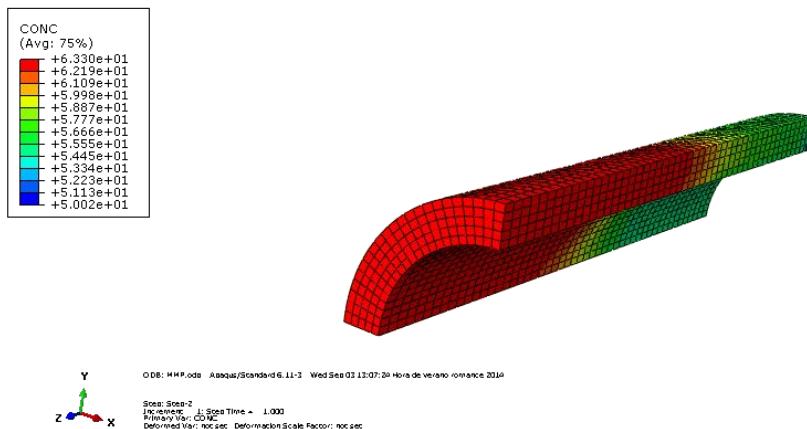


Figura 28. Evolución MMP en el proceso.

### - Estado final

Se obtienen unos valores de difusión acordes a los esperados en el proceso.

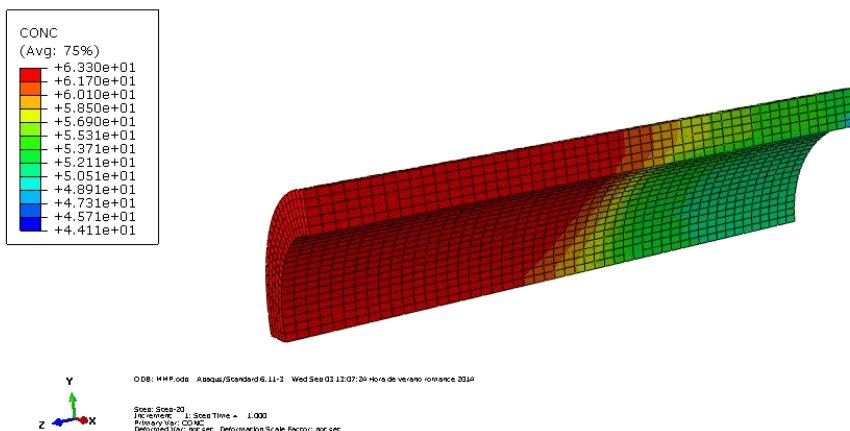


Figura 29. MMP estado final.

TIMP

## - Estado inicial

Se parte de una concentración uniforme inicial de 459  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

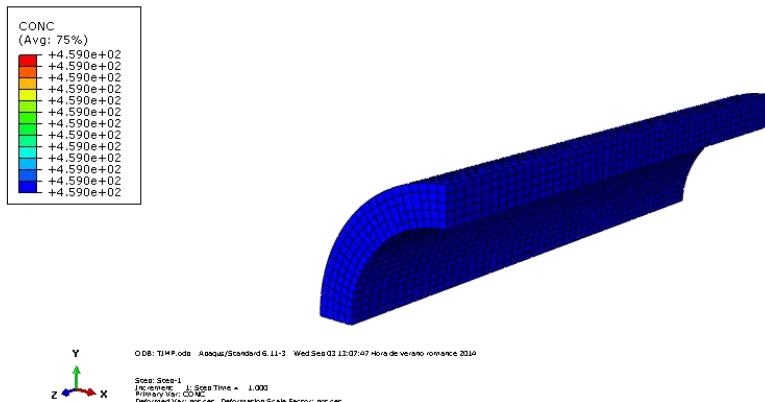


Figura 30. *TIKP* estado inicial.

## - **Inicio de la remodelación**

Al igual que en el caso de la TGF- $\beta$ 1, al inicio del proceso se produce un aumento muy significativo de la concentración en la zona afectada por la intervención; situándose en valores más próximos la final que al de partida.

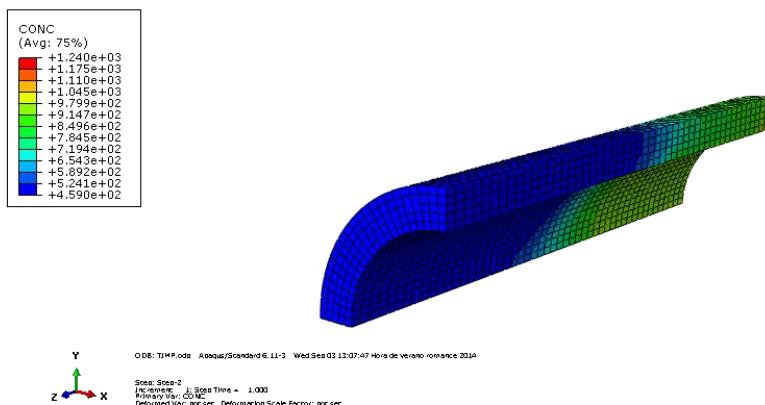


Figura 31. *TIIMP inicio de la difusión.*

### - Evolución de la difusión

Tras el importante aumento observado en el inicio de la difusión, la concentración sigue aumentando pero de forma moderada; ajustándose de esta forma a la evolución esperada descrita en la memoria.

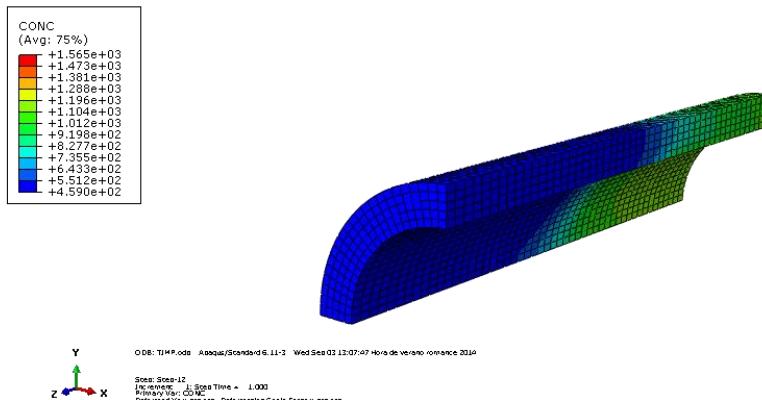


Figura 32. TIMP evolución de la difusión

### - Estado final

Como en los casos anteriores, se consigue un rango de valores finales acordes a lo esperado.

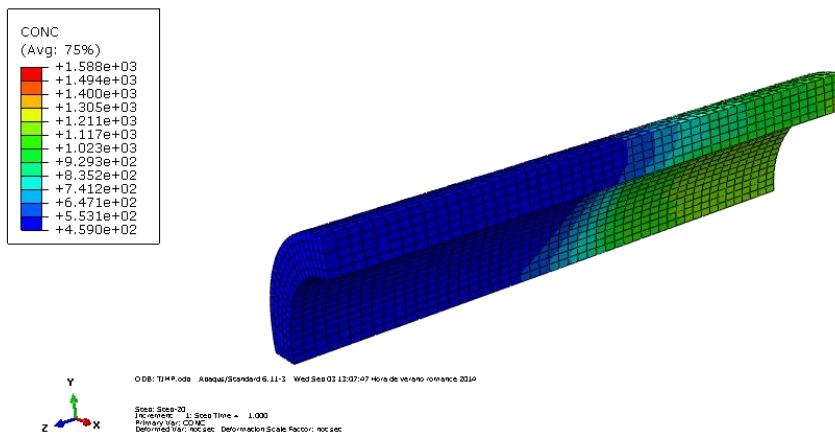


Figura 33. TIMP estado final.