



Trabajo Fin de Grado

MODELADO DE LA FORMACIÓN Y CRECIMIENTO DE LA PLACA DE
ATEROMA Y SU TRATAMIENTO

MEDIANTE DIFUSIÓN DE FÁRMACOS

ATHEROMA PLAQUE FORMATION AND GROWTH PROCESS
MODELLING AND ITS TREATMENT BY DRUGS DIFFUSION

Autor

HÉCTOR PACHECO LUCAS

Directores

MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ BARCA

MYRIAM CILLA HERNÁNDEZ

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA

Zaragoza, Enero 2017.



**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).

D./D^a. _____,

con nº de DNI _____ 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) _____, (Título del Trabajo)

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

Zaragoza, _____

Fdo: _____

MODELADO DE LA FORMACIÓN Y CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA Y SU TRATAMIENTO MEDIANTE DIFUSIÓN DE FÁRMACOS

RESUMEN

La aterosclerosis es un proceso generalizado relacionado con la edad que se presenta como un aumento del grosor de las capas íntima y media de las arterias, con una pérdida de elasticidad de las mismas. Cuando este proceso tiene lugar como consecuencia de la formación de una placa de ateroma recibe el nombre de aterosclerosis [1].

Con este trabajo se busca explicar en qué consiste el proceso de formación de la placa de ateroma y qué variables le afectan, todo ello desde un punto de vista computacional. Este estudio se enfoca en las arterias coronarias, propensas a sufrir esta enfermedad, pero podría ser extrapolable a cualquier otra arteria del cuerpo humano siempre y cuando se consideren las dimensiones y parámetros específicos de la nueva arteria de estudio.

Para desarrollar al modelo computacional se necesitan conocer las principales sustancias que participan en el proceso de la arterosclerosis, cómo fluyen éstas dentro de la sangre y cómo se comportan y reaccionan entre ellas. Conocidas las ecuaciones que rigen estos comportamientos y la geometría de estudio, se implementa el modelo en un software de elementos finitos para poder obtener conclusiones sobre el proceso de crecimiento de la placa de ateroma.

Se van a llevar a cabo dos modelos: primero un modelo simplificado en el que se considera que la pared arterial está formada por una sola capa, y un segundo modelo más complejo, en el que la pared está dividida en las tres capas que se pueden diferenciar en una arteria. Finalmente se estudia la influencia de administrar un fármaco para limitar/ralentizar el proceso de aparición de la placa de ateroma. Para ello se modelarán las ecuaciones que definen el comportamiento del fármaco.

Dichos modelos computacionales para la simulación del proceso de formación y crecimiento de placa se desarrollarán mediante el software comercial COMSOL Multyphysics 5.0, incorporando ecuaciones de reacción-convección-difusión e incluyendo las principales poblaciones celulares y concentraciones de sustancias que intervienen en el proceso.

En resumen, este trabajo está orientado extraer conclusiones sobre la dependencia que existen entre las principales variables de ámbito mecánico (hemodinámicas y tensionales dentro de la pared arterial) en la formación y crecimiento de la placa de ateroma, comparar los resultados si se considera un modelo simple de una capa o un modelo multicapa y, por último, evaluar la influencia de fármacos que ralentizar el crecimiento de placa.

Me gustaría agradecer en especial a Myriam su gran ayuda para elaboración de este trabajo, su infinita paciencia y su disponibilidad, casi en cualquier momento, para atenderme.

Destacar también a Miguel Ángel, que siempre que he necesitado de su ayuda la he recibido.

Finalmente agradecer a Javier los consejos y ayudas que me han facilitado el manejo del software que he usado para la elaboración del estudio.

A todos los compañeros, que han amenizado los largos días de biblioteca durante estos cuatro años.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.	INTRODUCCIÓN	5
1.1	OBJETO Y ALCANCE	5
1.2	CONTEXTO Y MOTIVACIÓN	5
1.3	METODOLOGÍA	6
1.3.1	FASES DEL TRABAJO.....	6
1.3.2	HERRAMIENTAS UTILIZADAS	7
1.3.3	PARÁMETROS DE ESTUDIO.....	7
1.3.4	MODELOS DE SIMULACIÓN	8
2.	INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO.....	8
2.1	SUPOSICIONES DEL MODELO	8
2.2	SUSTANCIAS PRESENTES EN EL MODELO	9
2.3	ETAPAS DEL MODELO	10
2.3.1	TRANSPORTE DE MOLÉCULAS DE LDL Y MONOCITOS POR EL LUMEN	10
2.3.2	RETENCIÓN DE LDL	11
2.3.3	OXIDACIÓN DE LDL	11
2.3.4	ACCIÓN DE LOS MONOCITOS	12
2.3.5	DIFERENCIACIÓN DE MONOCITOS EN MACRÓFAGOS	12
2.3.6	ABSORCIÓN DE LDL Y SECRECIÓN DE CITOQUINAS	13
2.3.7	FORMACIÓN DE CÉLULAS ESPUMOSAS.....	13
2.3.8	DIFERENCIACIÓN DE LAS SMCs Y SU MIGRACIÓN.....	14
2.3.9	SECRECIÓN DE COLÁGENO	14
2.4	MODELO MATEMÁTICO.....	15
2.4.1	MODELADO EN EL LUMEN ARTERIAL	16
2.4.2	MODELADO EN LA PARED ARTERIAL	17
2.4.3	FORMACIÓN DE LA PLACA	21
2.4.4	TABLA DE PARÁMETROS	23
3.	ESTUDIO	25
3.1	CÁLCULO ESTACIONARIO	26
3.2	MODELO DE PARED DE UNA CAPA	27

3.3 MODELO DE PARED DE TRES CAPAS.....	30
3.4 COMPARACIÓN DE AMBOS MODELOS	34
3.5 DIFUSIÓN DE FÁRMACOS.....	35
4. CONCLUSIONES	37
ÍNDICE DE IMÁGENES	39
5. BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	43
ANEXO I: ARTEROSCLEROSIS	44
A. INTRODUCCIÓN	44
B. FASES EVOLUTIVAS DE LA PLACA DE ATEROMA	44
C. TIPOS DE PLACA DE ATEROMA.....	45
ANEXO II: FLUJO PLASMÁTICO A TRAVÉS DE LA PARED ARTERIAL	47
ANEXO III: ESTRUCTURA DE LAS ARTERIAS	51
A. LUMEN:	51
B. CAPA ÍNTIMA:	51
C. CAPA MEDIA:	51
D. CAPA ADVENTICIA:	52
ANEXO IV: FLUJO DE PARTÍCULAS DE LDL, MONOCITOS Y PROBUCOL A TRAVÉS DE LA PARED	53
A. FLUJO DE LDL	53
B. FLUJO DE MONOCITOS	54
C. FLUJO DE PROBUCOL.....	55
ANEXO V: CARACTERÍSTICAS DEL PROBUCOL	56

1. INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se va a modelar la formación y crecimiento de la placa de ateroma en las paredes arteriales mediante el uso de modelos de simulación computacional y el estudio de cómo intervienen/afectan diversos fármacos en su crecimiento o progresión.

1.1 OBJETO Y ALCANCE

El objeto de estudio de este trabajo es la formación y crecimiento de la placa de ateroma en las paredes de la arteria coronaria humana, y cómo evoluciona ante la acción de fármacos. Se quiere estudiar cómo evoluciona el crecimiento de la placa para un periodo de tiempo dado y a partir de ahí extraer conclusiones sobre la dependencia que existen entre las principales variables de ámbito mecánico en la formación y crecimiento de la placa de ateroma.

Se contempla únicamente el estudio para la arteria coronaria en la especie humana, una de las que más riesgo tiene de sufrir arterosclerosis. Se va presentando las distintas sustancias que intervienen en el proceso, y los procesos físicos (convección, difusión...) y químicos (reacciones) que dan lugar a la formación de la placa de ateroma en las capas de la pared arterial, y como consecuencia, a la aparición de arterosclerosis.

1.2 CONTEXTO Y MOTIVACIÓN

Es un trabajo llevado a cabo dentro del departamento de Ingeniería Mecánica de la Universidad de Zaragoza, más concretamente de la sección de Medios Continuos y Teoría de Estructuras.

Con motivo de conocer un poco más sobre los riesgos que padecen las personas de sufrir una enfermedad cardíaca se presenta este proyecto, que engloba desde el punto de vista de la física y más concretamente de la bioingeniería las condiciones que favorecen la aparición de arterosclerosis como consecuencia de la formación y crecimiento de la placa de ateroma.

La arterosclerosis y sus problemas circulatorios representan un gran problema en la salud pública de todo el mundo, constituyendo una las mayores causas de muerte en los países industrializados [2]. Muchas personas presentan estilos de vida no saludables y en algunas ocasiones presentan patologías genéticas, entre otros factores, los cuales presentan una alta predisposición a sufrir arterosclerosis coronaria (Imagen 1 y 2), afectando a la adecuada calidad de vida del ser humano. Es por ello que muchos autores han escrito sobre ello y numerosos científicos lo tengan como objeto de estudio, para profundizar en el conocimiento de la enfermedad e investigar métodos para poder minimizarla o retrasar su aparición. En el Anexo I se expone más a fondo las características de esta enfermedad y se profundiza en la misma.

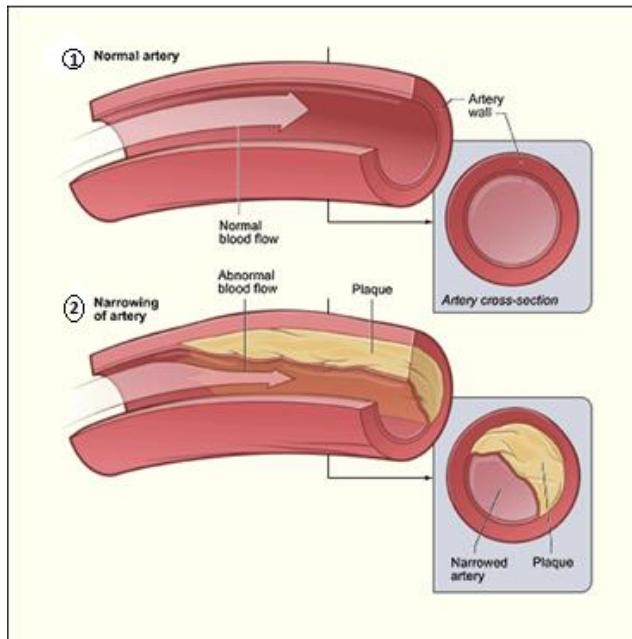


Imagen 1 Arteria con un flujo normal de sangre.[3]

Imagen 2 Arteria con crecimiento de placa lipídica.[3]

Este modelo puede servir de guía para realizar estudios con arterias reales y poder obtener información sobre los riesgos que las arterias de determinados grupos de personas tienen en el caso de sufrir arterosclerosis. Se ha considerado las principales sustancias e interacciones entre las mismas que tiene lugar en el crecimiento de placa de ateroma. Además se ha considerado la tensión de cizalladura como estímulo mecánico para el crecimiento de la placa.

1.3 METODOLOGÍA

A continuación se describen las etapas que se han seguido para la realización de este estudio, las herramientas utilizadas y el modelo empleado.

1.3.1 FASES DEL TRABAJO

El estudio se divide en tres fases:

-Un primer estudio sobre las variables que vamos a considerar en nuestro estudio, así como de las especies y físicas que van a intervenir. Es importante conocer de qué variables depende el crecimiento de la placa de ateroma. Se ha realizado una revisión bibliográfica de estudios similares en la literatura, así como de diferentes fuentes bibliográficas médicas para comprender los diferentes estadios de la enfermedad arteriosclerótica.

-Una segunda fase que contempla la construcción de dos geometrías de arteria coronaria (multicapa y con una sola capa). La única diferencia radica en que en una de

ellas sólo hay una capa que forma la pared arterial (intima + media) mientras que en la otra se distinguen por separado las tres capas de una arteria (intima- media-adventicia). Se ha comparado el comportamiento de los dos modelos.

-Por último se va a analizar cómo se comporta el proceso al incluir un determinado fármaco en la evolución de la placa, mostrando el resultado de su acción.

1.3.2 HERRAMIENTAS UTILIZADAS

La principal herramienta utilizada durante este proyecto es el software comercial COMSOL Multiphysics 5.0. En este software se ha creado una geometría 2D axisimétrica y se ha implementado el modelo de crecimiento.

Por otro lado, este modelo emplea las ecuaciones de Navier-Stokes y la Ley de Darcy como parte fundamental en la dinámica de fluidos, además de otras ecuaciones de convección o difusión que se comentan más adelante.

La información que sirve de base para este trabajo reproduce el modelo de una sola capa descrito en Cilla et al. [4], y a partir de ahí se crea un modelo multicapa añadiendo un proceso de difusión de fármacos para observar su comportamiento.

También se han considerado otros modelos existentes en la literatura, como por ejemplo el de Olgac et al. [5] que incluye información sobre cómo se lleva a cabo el flujo de plasma sanguíneo, que lleva disuelto LDL, a través de las capas de la pared arterial.

1.3.3 PARÁMETROS DE ESTUDIO

Los principales parámetros de estudio son las concentraciones [mol/m^3], [cell/m^3] ó [g/m^3] de cada una de las sustancias en la pared arterial presentes a lo largo de la simulación. Dichas sustancias son: LDL (lipoproteínas de baja densidad), monocitos, LDL oxidado, macrófagos, células espumosas, citoquinas, células musculares y colágeno. Todas ellas contribuyen al crecimiento de la placa por medio de distintos procesos de difusión, convección y reacciones entre ellas. Además de éstas, un parámetro muy importante a tener en cuenta es la tensión tangencial en cada punto de la pared (WSS del inglés Wall Shear Stress), ya que el inicio del proceso de formación de la placa de ateroma está muy influenciado por ello.

Por último, otras variables como la presión, velocidad, permeabilidad de capas... se tienen que tener muy en cuenta en todo el proceso.

1.3.4 MODELOS DE SIMULACIÓN

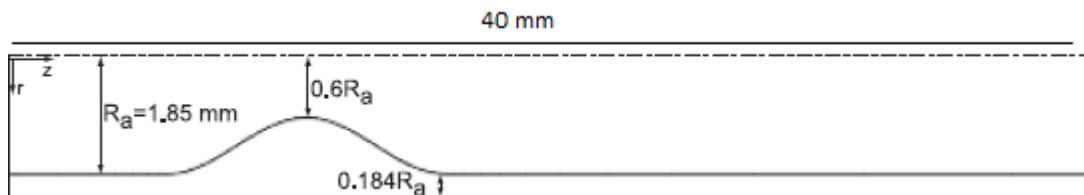


Imagen 3. Geometría del modelo [5].

Como se ha mencionado, el modelo utilizado [4] parte de una geometría en la que la por un lado está el lumen (por donde fluye la sangre), y por el otro la pared arterial formada por una única capa (no se distingue entre íntima media y adventicia (Imagen 3). En dicha geometría se ha provocado una estenosis (estrechamiento) en la arteria para conseguir una zona aguas abajo donde la tensión tangencial disminuye mucho (zona turbulenta) y es ahí donde se produce el paso de sustancias de la sangre al interior de la pared arterial. Este proceso se explica detenidamente en el ANEXO II del documento.

Posteriormente se construye la segunda geometría (multicapa) considerando la pared arterial formada por tres capas: íntima media y adventicia. Con todo ello se consiguen diversas simulaciones (modificando tiempos de estudio, o concentraciones iniciales).

Finalmente se aplica la difusión de fármacos al modelo de tres capas, estudiando si la acción del fármaco influye o no en el desarrollo de la placa, y si lo hace, en qué factor reduce su crecimiento.

2. INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO

A continuación se presenta en qué consiste el modelo de estudio, las suposiciones principales que se llevan a cabo y las etapas de formación de la placa junto con las ecuaciones que la gobiernan, tomando de base nuevamente el trabajo de Cilla et al [4].

2.1 SUPOSICIONES DEL MODELO

La pared arterial está formada, como se explica en el Anexo III del documento, por el endotelio, la íntima, la media y la adventicia. Pero de todos ellos, donde tiene lugar las principales fases de inicio y formación de la placa, son la capa íntima y la media (En el primer estudio ambas capas se consideran una única capa, y la adventicia no se considera, mientras que en el segundo caso sí se diferencian las tres capas).

Hay múltiples factores que desencadenan la formación de la placa (Anexo I), pero en este estudio nos focalizamos en las causas puramente mecánicas que provocan la disfunción endotelial, como la tensión tangencial en la pared (WSS). Es conocido que las zonas donde normalmente crecen las placas de ateroma son zonas de bifurcaciones,

estrechamientos... relacionados directamente con zonas de WSS bajo. Es por ello que considera una relación directa entre la permeabilidad del endotelio y la distribución de WSS a lo largo de la pared arterial interna.

Otro aspecto importante a tratar es el de la composición de la sangre. Se considera que la sangre está formada por una parte sólida (elementos moleculares y celulares) y otra líquida (plasma sanguíneo). La suposición que se realiza es que la sangre es un compuesto homogéneo, isotermo y se comporta como un fluido incompresible. Considerarla incompresible se debe a que la velocidad del flujo es considerablemente menor a la velocidad del sonido. Como las partículas que forman parte de la sangre son de un tamaño mínimo en comparación con el diámetro de la arteria, se acepta la sangre como compuesto homogéneo. Esta suposición solo es válida en vasos sanguíneos de diámetro grande (venas y arterias) como es el caso de este estudio. Esta aproximación sería errónea en los capilares, dado que sus diámetros son muy pequeños y la diferencia de tamaños partículas-diámetro de capilar sería pequeña como para despreciarla. Además se asume que la sangre se comporta como un fluido Newtoniano. Con estas consideraciones, el flujo laminar de sangre está gobernado por las ecuaciones de Navier-Stokes y la ecuación de continuidad.

La pared arterial se trata como un medio poroso. Para caracterizar la porosidad del endotelio y las distintas capas se emplea la ley de Darcy, que representa una relación lineal entre la velocidad del flujo y el gradiente de presión a través de las capas porosas.

La transferencia de masa tiene lugar por dos mecanismos: convección, asociada al gradiente de presión, y difusión, asociada al gradiente de concentraciones dentro de la pared. Estos gradientes de concentración son causados por la producción de células y proteínas dentro de los tejidos.

La migración, diferenciación, apoptosis de células; la degradación de sustancias o la conversión entre especies son otros procesos que se tienen en cuenta.

2.2 SUSTANCIAS PRESENTES EN EL MODELO

Las principales sustancias biológicas que participan en el modelo son las que se muestran en la imagen 4. Todas ellas a través de procesos de convección, difusión o reacciones participan de forma activa en la formación y proliferación de la placa.

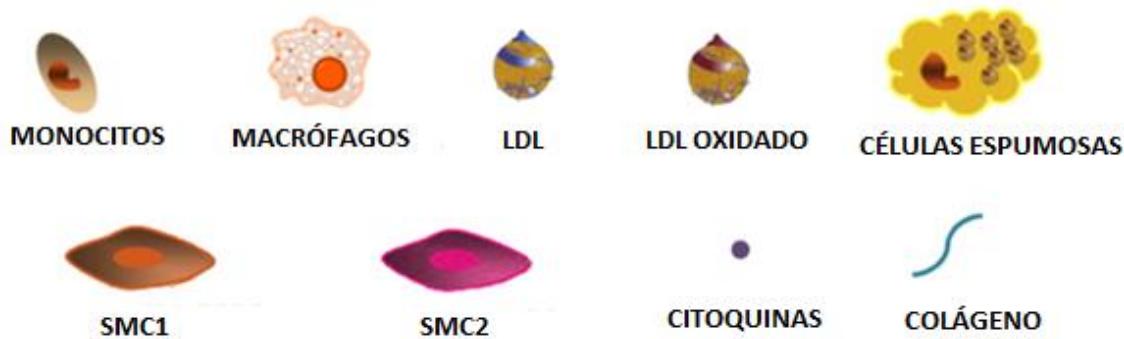


Imagen 4. Principales especies biológicas que intervienen en el crecimiento de la placa de ateroma [4].

2.3 ETAPAS DEL MODELO

En este apartado se comentan brevemente las distintas etapas que tienen lugar, desde un punto de vista teórico, en la creación y crecimiento de la placa de ateroma, comentando las funciones que desempeñan cada una de las especies biológicas que se han nombrado en el apartado anterior, tal y como se describe en el artículo de Cilla et al. [4].

2.3.1 TRANSPORTE DE MOLÉCULAS DE LDL Y MONOCITOS POR EL LUMEN

Por el lumen circula la sangre con diversas sustancias en suspensión, de las cuales el LDL y los monocitos son las más representativas. Dichas sustancias transportadas por la sangre, penetran a través del endotelio en las zonas en las que el WSS es mínimo (donde se produce la disfunción endotelial, ver Anexo I). Además existe un flujo radial de plasma debido a la diferencia de presión a lo largo de la arteria, por lo que en dichas zonas de lesión penetran otras sustancias en suspensión que se encuentran en el plasma. Todo este flujo radial se produce por fenómenos de convección (Imagen 5):

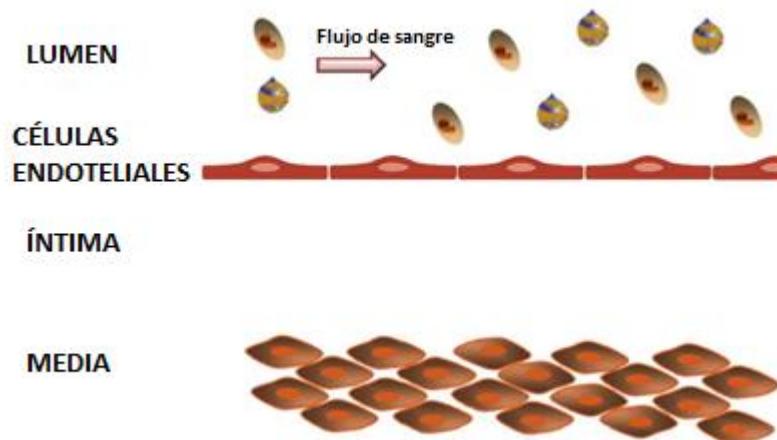


Imagen 5. Flujo laminar y trasporte de LDL y monocitos [4].

2.3.2 RETENCIÓN DE LDL

En esta etapa, una vez que las células endoteliales sufren la acción del WSS, comienza a penetrar LDL a la íntima por la pared arterial en la zona donde se ha producido dicha disfunción (Imagen 6). La retención de LDL en la íntima depende de la concentración de LDL en sangre, de tal forma que cuanto mayor sea la concentración de LDL en sangre, mayor será la cantidad de LDL que penetre en la íntima. Existe un punto de saturación de LDL en la íntima ya que no puede crecer indefinidamente.

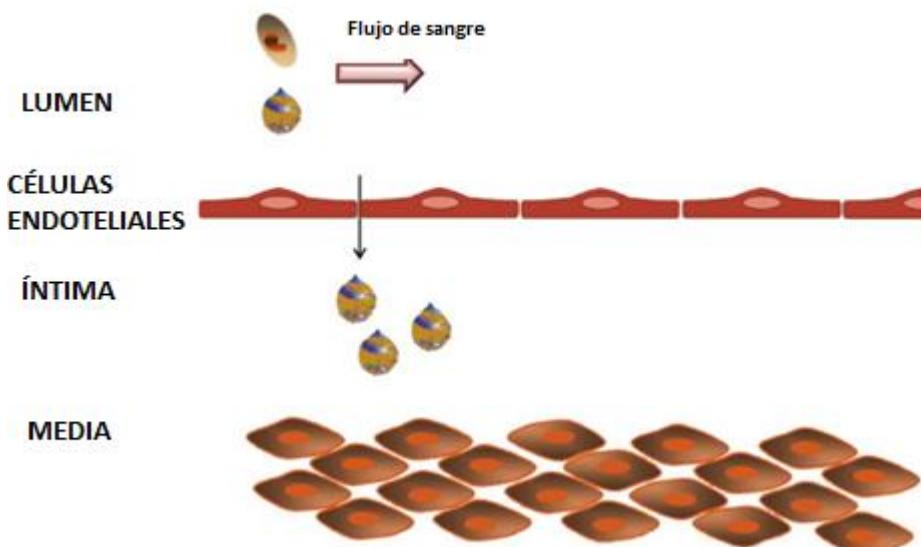


Imagen 6. Retención de LDL en la íntima [4].

2.3.3 OXIDACIÓN DE LDL

El LDL se oxida, y en este estado es todavía más peligroso contribuyendo a inflamar en mayor medida a los tejidos, provocando la inflamación del endotelio (Imagen 7). Las reacciones de oxidación, estimuladas por la presencia de células muertas, radicales libres y encimas, no se han considerado en el modelo, pero cabe mencionar su elevada complejidad.

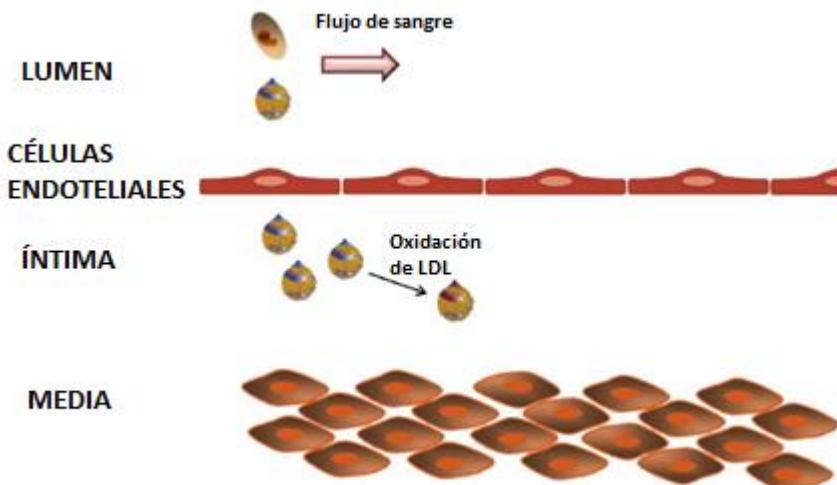


Imagen 7. Oxidación del LDL [4].

2.3.4 ACCIÓN DE LOS MONOCITOS

La adhesión de monocitos a la pared arterial se debe a una respuesta inmunológica del organismo por la presencia de LDL oxidado. Se considera una migración de monocitos hacia el endotelio como respuesta al proceso inflamatorio de la pared endotelial que provoca el LDL oxidado. Los monocitos ruedan hasta la pared arterial, se adhieren a ella y finalmente pasan a través de los poros del endotelio (Imagen 8). Pero sólo una parte de los monocitos que circulan con la sangre realizan esta acción. Esta cantidad dependerá de moléculas de LDL oxidado que existan en la íntima, siendo mayor la entrada de monocitos donde se encuentre una mayor concentración de LDL oxidado.

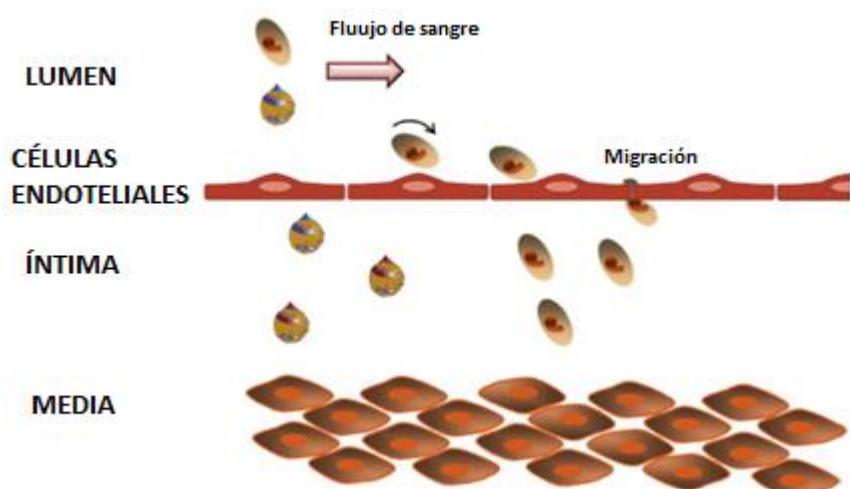


Imagen 8. Migración de monocitos [4].

2.3.5 DIFERENCIACIÓN DE MONOCITOS EN MACRÓFAGOS

La interacción de monocitos con proteínas y colágenos, entre otros, da como resultado el proceso de diferenciación de los monocitos en macrófagos. Éstos son los que realmente protegen los tejidos ante sustancias extrañas y dañinas, y son los encargados de activar otras células inmunitarias. Se caracterizan por un núcleo grande y una gran área citoplasmática (Imagen 9).

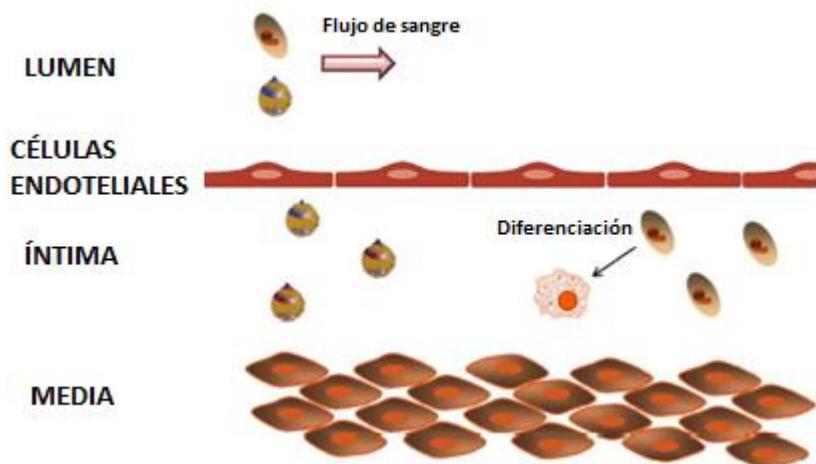


Imagen 9. Diferenciación de monocitos en macrófagos [4].

2.3.6 ABSORCIÓN DE LDL Y SECRECCIÓN DE CITOQUINAS

El objetivo de los macrófagos es fagocitar el LDL oxidado (Imagen 10). Además los macrófagos son una gran fuente de citoquinas que participan en la respuesta inmunológica. Hay varios tipos de citoquinas, luego dan distintas respuestas inmunológicas. En este modelo nos centramos en las encargadas del proceso inflamatorio, activando para ello las células musculares de la capa media.

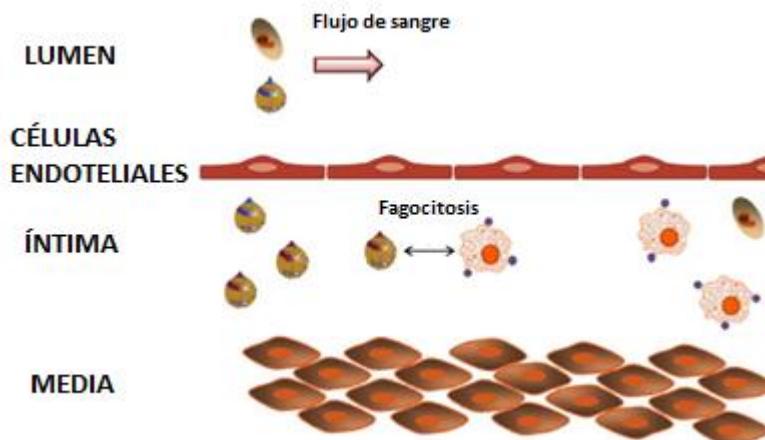


Imagen 10. Fagocitosis del LDL y secreción de citoquinas [4].

2.3.7 FORMACIÓN DE CÉLULAS ESPUMOSAS

Cuando los macrófagos acumulan mucha cantidad de LDL oxidado se forman áreas donde se depositan los lípidos (macrófagos llenos de lípidos) y es lo que se conoce como células espumosas (Imagen 11). Se va produciendo la muerte (apoptosis) de los macrófagos y formándose un mayor número de células espumosas, es decir, aumentan las concentraciones de lípidos. Dichas células espumosas no son peligrosas como tal pero favorecen el proceso arteriosclerótico cuando se van acumulando.

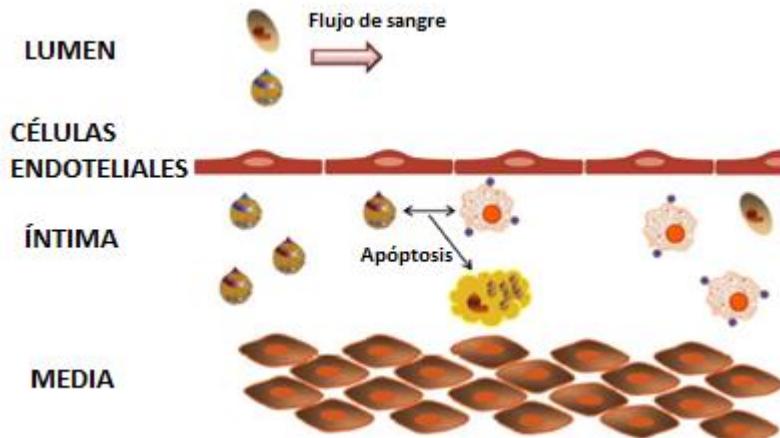


Imagen 11. Apoptosis y formación de las células espumosas [4].

2.3.8 DIFERENCIACIÓN DE LAS SMCs Y SU MIGRACIÓN

Las células musculares lisas (SMCs) tienen la capacidad de cambiar su fenotipo y pasar a convertirse en sintéticas (diferenciación). Estas células en un principio, son todas células musculares contráctiles (SMC1) y se encuentran inactivas. Con la presencia de las citoquinas, éstas se activan, se convierten en sintéticas (SMC2) y migran a la zona donde las citoquinas reclaman su presencia para hacer frente al problema inflamatorio (Imagen 12).

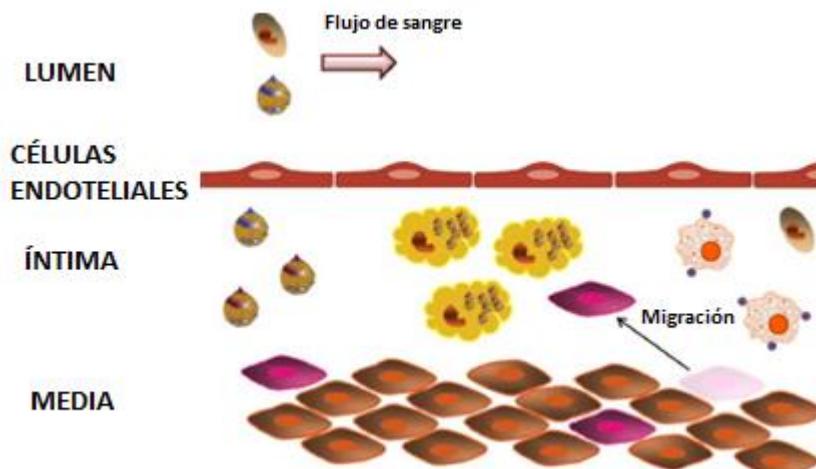


Imagen 12. Diferenciación de las SMCs y su migración[4].

2.3.9 SECRECCIÓN DE COLÁGENO

El colágeno es secretado por las células musculares cuando las citoquinas necesitan de su presencia (Imagen 13). El colágeno es una proteína que engloba una familia de al menos 19 tipos distintos. Se encarga de modular las funciones de los macrófagos, de la proliferación de las SMCs y de su migración. Contribuye también a dar resistencia mecánica a la placa. Por ello, un déficit de colágeno vuelve a la placa más vulnerable y

débil; por el contra una gran cantidad de colágeno afianza la estenosis en la arteria, dificultando el paso de flujo a través de ella. Esta sustancia sólo se va a tener en cuenta en el cálculo del modelo con paren de una capa, por motivos de simplicidad de cálculo.

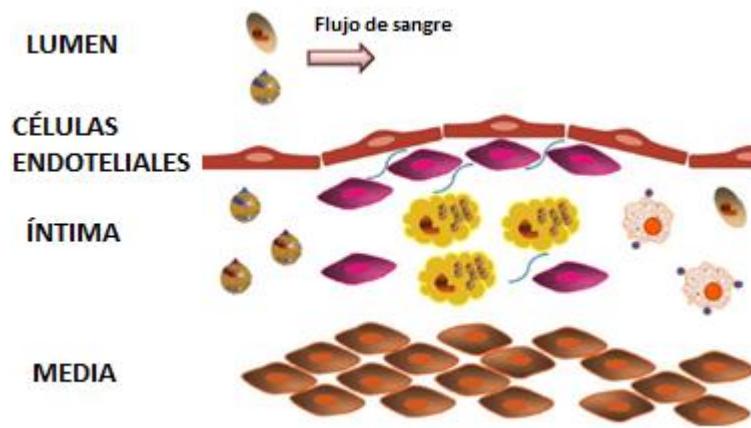


Imagen 13. Síntesis de colágeno por las SMCs [4].

2.4 MODELO MATEMÁTICO

A continuación se presenta el modelo matemático [4], que muestra cómo tiene lugar la permeabilidad de sustancias a través de la capa endotelial, y una vez dentro de la pared, cómo se comportan las sustancias comentadas en el apartado anterior.

Por un lado se va a analizar el flujo sanguíneo por la luz de la arteria, que se considera un flujo laminar y estacionario; por el otro el flujo de plasma (dependiente del tiempo) que penetra en la pared arterial y las reacciones y demás procesos que tienen lugar en las capas íntima y media de la pared (Imagen 14). Las unidades en que se miden las distintas concentraciones de moléculas y células son $[mol/m^3]$ y $[cell/m^3]$, excepto el colágeno, que tiene unidades de $[g/m^3]$.

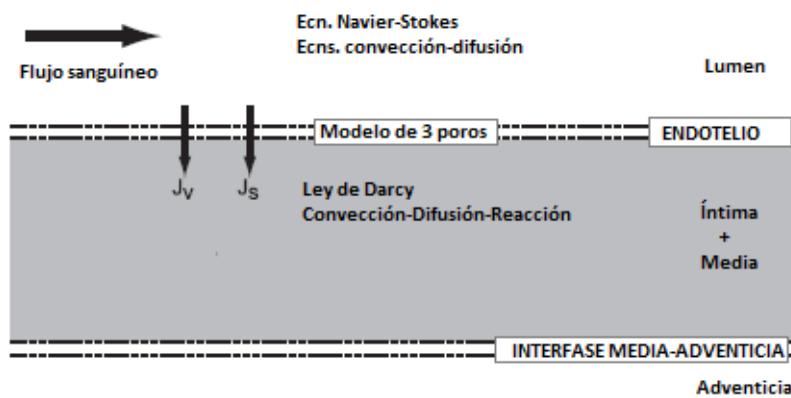


Imagen 14. Modelo matemático en lumen y pared de una capa, y las ecuaciones que gobiernan cada dominio[5].

Además, el valor de todos los parámetros mencionados en las ecuaciones se exponen en la tabla de parámetros (2.4.4).

NOTA: El subíndice “l” hace referencia a la luz arterial, mientras que el subíndice “w” se refiere a la pared.

2.4.1 MODELADO EN EL LUMEN ARTERIAL

Dentro del lumen se analiza el flujo sanguíneo, que se considera estacionario, incompresible, laminar y newtoniano. Por todo ello viene gobernado por la ecuación de Navier-Stokes (1) y la ecuación de continuidad (2):

$$\rho_b(u_l \cdot \nabla) u_l = \nabla \cdot [-p_l 2I + \mu_b (\Delta u_l + (\Delta u_l)^t)] + F_l \quad (1)$$

$$\rho_b \nabla \cdot u_l = 0 \quad (2)$$

Donde Δ y ∇ son los operadores divergencia y gradiente respectivamente; u_l es el vector velocidad en el lumen; F_l las fuerza internas (despreciadas en este modelo); ρ_b y μ_b la densidad y viscosidad dinámica de la sangre respectivamente; p_l la presión en el lumen.

Además se introducen dos condiciones de contorno adicionales, una a la entrada y otra a la salida del volumen de contorno que se usa: a la entrada un perfil de velocidades parabólico (3)

$$u_l = 2u_0 \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^2\right) \quad (3)$$

Donde u_0 es la velocidad promedio en la arteria teniendo en cuenta los periodos de sístole y diástole del corazón; r es la dirección radial a lo largo del eje axial; R es el radio interno de la arteria coronaria, que en este caso se ha tomado de $1.85 \cdot 10^{-3}[\text{m}]$ [5].

A la salida de la arteria se tiene una presión constante de 70mmHg, y se acepta la condición de no deslizamiento en la interface lumen-endotelio, por lo que la velocidad relativa entre ambas es nula.

El transporte de LDL (4), y monocitos (5) en el flujo sanguíneo a través del lumen viene gobernado por las siguientes ecuaciones de convección-difusión respectivamente:

$$\underbrace{\nabla \cdot (D_{LDL,l} \nabla C_{LDL,l})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_l \cdot \nabla C_{LDL,l}}_{\text{Convección}} = 0 \quad (4)$$

$$\underbrace{\nabla \cdot (D_{m,l} \nabla C_{m,l})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_l \cdot \nabla C_{m,l}}_{\text{Convección}} = 0 \quad (5)$$

donde $D_{LDL,I}$ es el coeficiente difusivo del LDL en el lumen; $C_{LDL,I}$ es la concentración de LDL en el lumen; $D_{m,l}$ es el coeficiente difusivo de los monocitos en el lumen; $C_{m,l}$ es la concentración de monocitos en el lumen.

Además se usa la condición de flujo convectivo (6) para medir la cantidad de LDL y monocitos que salen del dominio por convección:

$$N = -D_{i,l} \nabla C_{i,l} + u_l C_{i,l} , i=LDL, m \quad (6)$$

2.4.2 MODELADO EN LA PARED ARTERIAL

El flujo a través de la pared viene dado por la ley de Darcy (7), y a partir del modelo de los tres poros podemos obtener el valor de dicho flujo, J_v [m/s], tal y como se explica en el anexo II de este documento.

$$u_w = \frac{K_w}{\mu_p} \nabla p_w \quad (7)$$

Los fenómenos que tienen lugar dentro de la pared arterial son dependientes del tiempo, luego las concentraciones constantes que tenemos en el lumen aquí no son tales. Desaparece el concepto “estacionario”.

A. PARTÍCULAS DE LDL

La difusión y convección del LDL a través de la pared arterial viene dado por la siguiente ecuación (8):

$$\frac{\partial C_{LDL,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{LDL,w} \nabla C_{LDL,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{LDL,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{-d_{LDL} C_{LDL,w}}_{\text{Oxidación}} \quad (8)$$

donde $C_{LDL,w}$ y $D_{LDL,w}$ son la concentración de LDL en la pared y el coeficiente difusivo del LDL en el plasma respectivamente; d_{LDL} es el ratio de degradación del LDL; y la condición de contorno del flujo de LDL en la pared arterial que se define como:

$$N = -D_{LDL,w} \nabla C_{LDL,w} + u_w \nabla C_{LDL,w} \quad (9)$$

El flujo de partículas de LDL, $J_{s,LDL}$ [mol/m².s], a través de la pared está relacionado con el modelo de los tres poros, y viene detallado su estudio en el anexo IV de este documento.

$$J_{s,LDL} = P_i (c_l - c_w) \frac{P_{ei}}{\exp(P_{ei}) - 1} + J_{v,i} (1 - \sigma_{f,i}) c_l \quad (10)$$

B. MONOCITOS

Los procesos de difusión y convección de los monocitos dentro de la pared arterias vienen gobernados por esta ecuación:

$$\frac{\partial C_{m,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{m,w} \nabla C_{m,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{m,w}}_{\text{Convección}} = - \underbrace{d_m C_{m,w}}_{\text{Diferenciación}} - \underbrace{m_d C_{m,w}}_{\text{apóptosis}} + \underbrace{C_{m,w} C_{LDLox,w} \exp \frac{-C_{m,w}^2}{2C_{m,w}^{th}}}_{\text{Quimiotaxis}} \quad (11)$$

Y la condición de contorno en la pared:

$$N = -D_{m,w} \nabla C_{m,w} + u_w \nabla C_{m,w} \quad (12)$$

donde $C_{m,w}$ y $D_{m,w}$ son la concentración y el coeficiente difusivo en plasma de los monocitos respectivamente; d_m es el término que regula la diferenciación de los monocitos en macrófagos; el segundo término de la segunda parte de la ecuación (10) corresponde a la muerte natural o apoptosis por lo que m_d representa la frecuencia de muerte de los monocitos; el tercer término hace referencia a que los monocitos son atraídos hacia el LDL oxidado como respuesta inmunológica, y este valor de concentración de monocitos puede crecer hasta un límite, $C_{m,w}^{th}$, considerado igual a la concentración de monocitos en sangre. El término de convección se deprecia.

El flujo de monocitos desde el lumen a través del endotelio, $J_{s,m}$ [cell/m².s], viene dado por el modelo de los tres poros, que al igual que el flujo de LDL está desarrollado en el anexo IV del documento.

$$J_{s,m} = C_{LDLox} C_{m,l} \frac{m_r}{1 + \frac{WSS}{WSS_0}} \quad (13)$$

C. LDL OXIDADO

Los procesos de difusión y convección del LDL oxidado en la capa intima-media de la arteria vienen gobernados por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{LDLox,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{LDLox,w} \nabla C_{LDLox,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{LDLox,w}}_{\text{Convección}} \\ = \underbrace{d_{LDL} C_{LDL,w}}_{\text{Oxidación del LDL}} - \underbrace{LDLoxr C_{LDLox,w} C_{M,w}}_{\text{Fagocitado por macrófagos}} \end{aligned} \quad (14)$$

y la condición de contorno:

$$N = -D_{LDLox,w} \nabla C_{LDLox,w} + u_w \nabla C_{LDLox,w} \quad (15)$$

donde $C_{LDLox,w}$ y $D_{LDLox,w}$ son la concentración y el coeficiente de difusión en plasma del LDL oxidado (este último similar al del LDL) respectivamente; LDL_{oxr} es el ratio de LDL oxidado que es fagocitado por los macrófagos.

D. MACRÓFAGOS

La acción de los macrófagos dentro de la pared viene dado por las siguientes ecuaciones:

$$\frac{\partial C_{M,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{M,w} \nabla C_{M,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{M,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{-d_m C_{m,w}}_{\text{Diferenciación}} - \underbrace{\frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDL_{oxr} C_{LDLox,w} C_{M,w}}_{\text{Apoptosis}} \quad (16)$$

y la condición de contorno en la pared:

$$N = -D_{M,w} \nabla C_{M,w} + u_w \nabla C_{M,w} \quad (17)$$

donde $D_{M,w}$ y $C_{M,w}$ son el coeficiente de difusión en plasma y la concentración de macrófagos en la pared respectivamente. El segundo término de la segunda parte de la ecuación hace referencia a la formación de las células espumosas por apoptosis de los macrófagos. El número de células espumosas depende de la cantidad de LDL oxidado que hayan captado los macrófagos. Así el término $M_{r1} [\text{m}^3/\text{mol.s}]$ indica la concentración de LDL oxidado que por unidad de tiempo debería fagocitar un macrófago para formar una célula espumosa; mientras que $M_{r2} [\text{m}^3/\text{cell.s}]$ indica el ratio de células espumosas formadas por segundo según la concentración de macrófagos. Al igual que sucede con los monocitos, aquí también se desprecia el término convectivo debido al mayor tamaño de los macrófagos.

E. CITOQUINAS

Las citoquinas son liberadas al activarse los macrófagos para oxidar el LDL, y actúan según la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C_{c,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{c,w} \nabla C_{c,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{c,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{-d_c C_{c,w}}_{\text{Degradación}} + \underbrace{C_r C_{LDLox,w} C_{M,w}}_{\text{Producción}} \quad (18)$$

donde $C_{c,w}$ es la concentración de citoquinas en la pared, y $D_{c,w}$ es la difusividad. Se observa que la existencia de estas especies resulta de un balance entre producción y degradación de las mismas: d_c es el ratio de degradación mientras que C_r es el ratio de producción, donde depende de las concentraciones de macrófagos y LDL oxidado. Destacar que los fenómenos de difusión y convección se desprecian, ya que son retenidas en la membrana externa de los macrófagos.

F. CÉLULAS ESPUMOSAS

La producción de células espumosas viene dado por:

$$\frac{\partial C_{F,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{F,w} \nabla C_{F,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{F,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{\frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDL_{oxr} C_{LDLox,w} C_{M,w}}_{\text{Apóptosis}} \quad (19)$$

$$N = -D_{F,w} \nabla C_{F,w} + u_w \nabla C_{F,w} \quad (20)$$

con $D_{F,w}$ y $C_{F,w}$ coeficiente de difusión y la concentración de células espumosas en la pared arterial. Como se ha comentado se forman con la muerte natural de los macrófagos, y al igual que con las citoquinas, se desprecian los términos de convección y difusión por su gran tamaño.

G. CÉLULAS MUSCULARES LISAS CONTRÁCTILES (SMC1)

Inicialmente, estás células se consideran inactivas, y contráctiles. Con la presencia de citoquinas cambian su fenotipo (diferenciación) por medio de la expresión:

$$\frac{\partial C_{Sc,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{Sc,w} \nabla C_{Sc,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{Sc,w}}_{\text{Convección}} = -C_{Sc,w} \left(1 - \exp\left(\frac{-S_r C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}}\right)\right) \quad (21)$$

donde $C_{Sc,w}$ es la concentración de SMC1, y al igual que con las células espumosas y las citoquinas, se desprecian los procesos de convección (por su tamaño) y difusión (consideradas inicialmente inactivas). S_r es el ratio de diferenciación de dicha células ante la presencia de citoquinas: cuanto mayor es el número de citoquinas $C_{c,w}^{th}$, mayor diferenciación existe.

Además, como condición de contorno, se ha fijado una concentración inicial de dichas células musculares ($C_{0Sc,w}$).

H. CÉLULAS MUSCULARES LISAS SINTÉTICAS (SMC2)

El proceso de diferenciación de las células musculares contráctiles a sintéticas, se puede modelar de la siguiente forma:

$$\frac{\partial C_{SS,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{SS,w} \nabla C_{SS,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{SS,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{C_{SC,w} (1 - \exp(\frac{-S_r C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}}))}_{\text{Diferenciación}} + \underbrace{C_{SS,w} \frac{C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}} m_{Sa}}_{\text{Quimiotaxis}} \quad (22)$$

De nuevo se desprecian los procesos de difusión y convección. $C_{SS,w}$ es la concentración de células musculares sintéticas en la pared; El segundo término de la segunda parte de la ecuación se refiere a la acción de las citoquinas para inducir a las células de músculo liso dentro de la capa íntima, siendo m_{Sa} el ratio de migración de dichas células.

I. COLÁGENO

Para finalizar, el último proceso que tiene lugar es la secreción de colágeno por las SMC2. Dicha secreción viene dada por:

$$\frac{\partial C_{G,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{G,w} \nabla C_{G,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{G,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{G_r C_{SS,w}}_{\text{Secrección}} - \underbrace{d_g C_{G,w}}_{\text{Degradación}} \quad (23)$$

donde de nuevo se desprecian los términos de difusión y convección; G_r es el ratio de colágeno segregado y d_g hace referencia al ratio de degradación. Destacar que sólo se tiene en cuenta el colágeno que segregan las células de músculo liso sintéticas (SMC2) ya que es el único que contribuye al crecimiento de la placa, aunque las SMC1 también segregan colágeno.

2.4.3 FORMACIÓN DE LA PLACA

EL crecimiento de la placa viene dado por la siguiente expresión:

$$\nabla \cdot v^i = \frac{\rho_0^i}{\rho^i} \quad (24)$$

donde el primer término hace referencia al desplazamiento; $\dot{\rho}_0^i$ es la concentración de referencia de la sustancia i , con $i = \text{LDL}$, monocitos, macrófagos... $\dot{\rho}_0^i$ es la concentración de referencia de la sustancia i en la configuración indeformada.

Pero de entre todas las sustancias mencionadas en los procesos anteriores, únicamente se tienen en cuenta las células espumosas, las células musculares y el colágeno. Su tamaño es mayor en comparación con el resto de sustancias, luego debido a ellas la placa crece. Así el crecimiento isotrópico de la placa de ateroma se puede estimar:

$$\nabla \cdot v = \underbrace{\frac{\partial C_{F,w}}{\partial t} Vol_{celEsp}}_{\text{Células espumosas}} + \underbrace{\frac{\partial \Delta C_{S,w}}{\partial t} Vol_{SMC}}_{SMC} + \underbrace{\frac{\partial C_{G,w}}{\partial t} \frac{1}{\rho_G}}_{\text{Colágeno}} \quad (25)$$

con $\Delta C_{S,w}$ la variación de concentración de SMCs respecto a la concentración inicial de estas especies antes del inicio de formación de la placa; ρ_G la densidad del colágeno; Vol_{celEsp} el volumen de una célula espumosa; Vol_{SMC} el volumen de una célula de músculo liso (SMC).

El volumen de una célula espumosa se puede calcular a partir del radio de la misma R_{celEsp} , y considerando que son esféricas, se tiene:

$$Vol_{celEsp} = \frac{4}{3}\pi R^3_{celEsp} \quad (26)$$

Mientras que el volumen de una célula muscular (SMC), considerada con forma de elipse, se puede calcular conociendo el radio R_{SMC} y la longitud l_{SMC} de una célula:

$$Vol_{SMC} = \frac{4}{3}\pi R^2_{SMC} l_{SMC} \quad (27)$$

2.4.4 TABLA DE PARÁMETROS

A continuación se muestran todos los parámetros nombrados en el documento, con el objetivo de agruparlos todos en una tabla y evitar perder información y ganar claridad:

Parámetro	Descripción	Valor
CONDICIONES INICIALES		
$C_{LDL,I}$	Concentración de LDL en el lumen	6.98 [mol/m ³]
$C_{m,l}$	Concentración de monocitos en el lumen	550e9 [cell/m ³]
$C_{LDL,med-adv}$	Concentración de LDL en media-adventicia	0.005 $C_{LDL,I}$
$C_{0Sc,w}$	Concentración inicial de SMC1 en la íntima	29.28e12 [cell/m ³]
$C_{F,I}$	Concentración del fármaco en la sangre	50 [mol/m ³]
COEFICIENTES DE DIFUSIÓN		
$D_{LDL,I}$	LDL en el lumen	5e-12 [m ² /s]
$D_{m,l}$	Monocitos en el lumen	1e-12 [m ² /s]
$D_{Farmaco,I}$	Fármaco en el lumen	4.2e-12 [m ² /s]
$D_{LDL,w}$	LDL en la pared	8e-13 [m ² /s]
$D_{LDLox,w}$	LDL oxidado en la pared	8e-13 [m ² /s]
$D_{m,w}$	Monocitos en la pared	8e-15 [m ² /s]
$D_{M,w}$	Macrófagos en la pared	8e-15 [m ² /s]
$D_{Farmaco,w}$	Fármaco en la pared	1.7e-11 [m ² /s]
$D_{Citoquinas,w}$	Citoquinas en la pared	1e-9 [m ² /s]
$D_{SMC,w}$	SMCs en la pared	1e-9 [m ² /s]
VALORES LÍMITE DE CONCENTRACIÓN		
$C_{LDL,w}^{th}$	Límite de LDL en la pared	6.98 [mol/m ³]
$C_{m,w}^{th}$	Límite de monocitos en la pared	550e9 [cell/m ³]
$C_{c,w}^{th}$	Límite de citoquinas en la pared	1.27e-1[mol/m ³]
DIMENSIONES		
$R_{arteria}$	Radio de la arteria	1.85e-3 [m]
t_{pared}	Espesor de la pared	0.35e-3 [m]
t_{intima}	Espesor de la capa íntima	0.1e-3 [m]
t_{media}	Espesor capa media	0.2e-3[m]
$t_{adventicia}$	Espesor capa adventicia	0.05e-3 [m]
R_{cel}	Radio de célula en endotelio	15e-6 [m]
R_{LDL}	Radio de molécula de LDL	11e-9 [m]
R_{celEsp}	Radio de célula espumosa	15.12e-6 [m]
R_{SMC}	Radio de SMC	1.875e-6 [m]
l_{SMC}	Longitud de SMC	115e-6 [m]
l_{lj}	Longitud de juntas anchas (Leacky Junction)	1.82e-3 [m]
w_l	Anchura de junas anchas	20e-9 [m]
U_{area}	Unidad de área	0.64[mm ²]
PARÁMETROS		

d_{LDL}	Coeficiente de degradación de LDL	3e-4 [s ⁻¹]
d_m	Coeficiente de degradación monocitos	1.15e-6 [s ⁻¹]
m_d	Frecuencia de muerte de monocitos	0.022 [s ⁻¹]
m_r	Ratio de entrada de monocitos en la intima	5.5e-4 [m ³ /mol.día]
LDL_{oxr}	LDL oxidado fagocitado por macrófagos	0.0012e-15 [m ³ /s.mol]
LDL_{dep}	Deposición de LDL	1e-3C _{LDL,I}
M_{r1}	LDL oxidado que forma una célula espumosa	2.83e-10
M_{r2}	Formación de células espumosas	9.25e-24 [m ³ /cell.s]
d_c	Degradoación de citoquinas	2.3148e-5 [s ⁻¹]
C_r	Producción de citoquinas	3e-10 [m ³ /s.cell]
S_r	Diferenciación de SMC1	4.16e-8 [s ⁻¹]
m_{Sa}	Migración de SMC2	1e-5 [s ⁻¹]
G_r	Segregación de colágeno	0.21576e-12 [g/cell.s]
d_g	Degradación de colágeno	0.011 [s ⁻¹]
m_c	Ratio de entrada citoquinas en media	5.5e-4 [m ³ /mol.día]
m_{Ss}	Ratio entrada de SMC2 en intima	3e-3 [m ³ /mol.día]
P_{et}	Permeabilidad dela pared (Fármaco)	1e-14 [m/s]
S_{et}	Coeficiente de incertidumbre (Fármaco)	0.86
$K_{farmaco}$	Degradoación del fármaco-LDL	1e-9 [s ⁻¹]
ρ_b	Densidad de la sangre	1050 [Kg/m ³]
μ_b	Viscosidad dinámica de la sangre	0.0035 [Pa.s]
ρ_p	Densidad del plasma	1000[Kg/m ³]
μ_p	Viscosidad dinámica del plasma	0.001 [Pa.s]
k_w	Permeabilidad de Darcian	1.2e-18 [m ²]
ϵ_p	Porosidad de la pared	0.96
ρ_G	Densidad del colágeno	1000 [Kg/m ³]
P_v	Permeabilidad de las vías vesiculares	1.92e-11 [m/s]
$L_{p,nj}$	Conductividad hidráulica de las juntas anchas	1.58e-9 [m/mmHg.s]
$\sigma_{f,lj}$	Coeficiente de arrastre de una junta ancha	0.5682
Δp_{end}	Gradiente de presión en la pared	18 [mmHg]
$\Delta p_{int-med}$	Gradiente de presión intima-media	17.5[mmHg]
u_0	Velocidad promedio en la arteria	0.24 [m/s]
WSS_0	WSS de referencia	1 [Pa]

3. ESTUDIO

A continuación se muestran los tres casos que se han presentado al principio del documento. Se van a desarrollar detenidamente para obtener unos resultados característicos de cada uno.

En primer lugar, se explica la geometría que se ha usado para el estudio, y la forma de conseguir las condiciones necesarias para que se produzca la formación y crecimiento de placa.

Como se ha comentado anteriormente, una de las causas de la proliferación de la placa es el paso de LDL a las capas íntima y media a través del endotelio. Pues bien, este flujo a través de la pared es mayor en las zonas de pared donde la tensión de corte es más baja (WSS bajo). Estas zonas de WSS bajo se consiguen en las bifurcaciones de las arterias, pero en nuestro análisis se ha usado una geometría de arteria sin bifurcación, rectilínea, y por tanto, la y manera de conseguir aplicar el efecto del WSS es provocar una estenosis en la arteria colocando un elemento que impida parcialmente el flujo, como se aprecia en la Imagen 15. Con ello se consigue que aguas abajo de la perturbación haya una zona de recirculación (turbulencia) donde el WSS es bajo, antes de que el flujo vuelva a tomar su configuración normal. Es en esa zona de recirculación por donde penetra el flujo a través de la pared.



Imagen 15. Líneas de flujo en la proximidad de la estenosis. [5]

Las dimensiones generales del modelo están de acuerdo a las dimensiones estándar de una arteria coronaria. La longitud se determina en base a conseguir de nuevo el flujo desarrollado aguas abajo de la estenosis. La estenosis hace las veces de “bifurcación” en cuanto al comportamiento de las tensiones tangenciales en la pared. Esta geometría se incluye en los tres modelos, diferenciándose unos de otros en la cantidad de capas que forman la pared arterial. Destacar que en todos los modelos, la adventicia se incluye en la geometría, pero ésta no interviene en ningún momento en el proceso de formación de la placa.

En cada modelo se va a tener en cuenta, por un lado un estudio de las variables que no dependen del tiempo (estacionario) y por otro las variables que sí dependen. El flujo a través del lumen se ha considerado, entre otras consideraciones, laminar y

estacionario. Por ello el comportamiento dentro del lumen es similar en los tres estudios, así que lo podemos estudiar en conjunto para todos. Sin embargo, el comportamiento en la pared arterial (dependiente del tiempo) es distinto para cada estudio, así que lo analizaremos por separado para cada uno de ellos.

Como dato de partida, se ha considerado una concentración de colesterol en sangre de 6.98 [mol/m³], superior a los niveles normales (1.293-5.173 [mol/m³]). Es decir, se considera que el paciente sufre de hipercolesterolemia. El tiempo de estudio ha sido de 10 años.

3.1 CÁLCULO ESTACIONARIO

En este apartado se calcula la convección y difusión del flujo estacionario a lo largo del lumen, donde la sangre transporta LDL y monocitos disueltos en ella. El principal dato que obtenemos de este estudio es la distribución del WSS a lo largo de la pared arterial, que nos proporciona información de qué zonas de la pared son más propensas a que les atraviese el flujo de LDL y monocitos. Así en la Imagen 16 se muestra longitudinalmente (eje z) la arteria y se aprecia que la zona de mínimo WSS está en torno a 21-22[mm], y es ahí donde se produce la formación de la placa. También se observa que en la zona de la estenosis es donde se alcanzan los mayores valores de WSS.

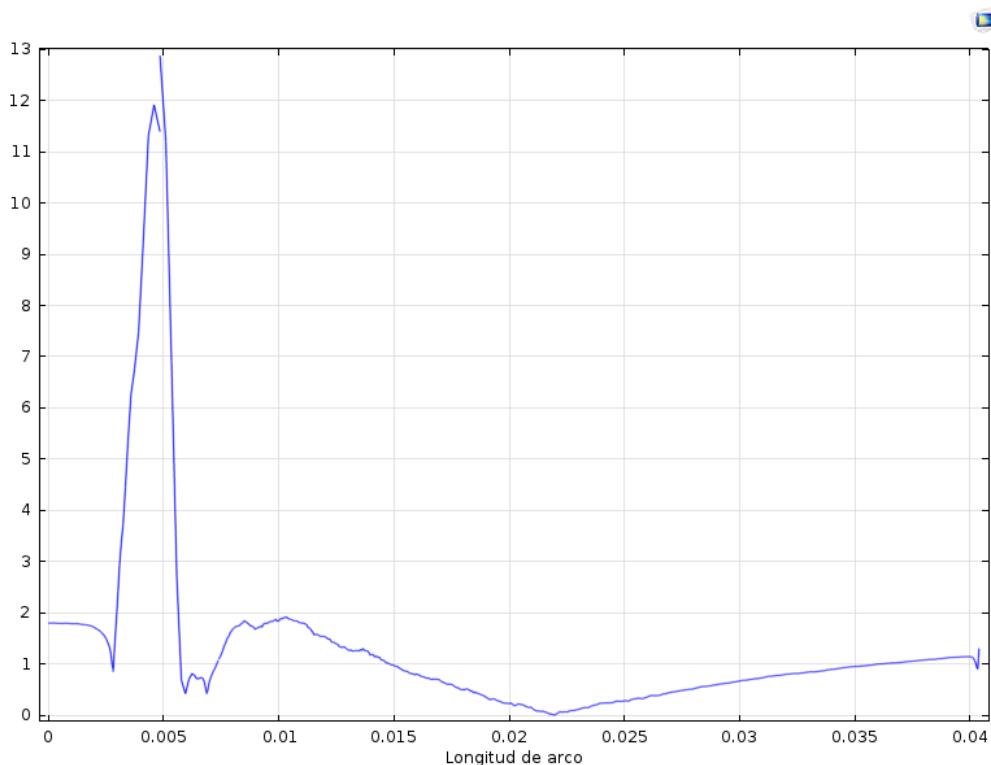


Imagen 16. WSS a lo largo de la pared arterial [Pa].

Por otro lado, se puede observar el comportamiento de variables como la presión o la velocidad.

La velocidad a lo largo de la arteria sigue un perfil parabólico, con la velocidad máxima en el centro del vaso. Según se muestra en la Imagen 17 se trata de un flujo completamente desarrollado. Además, el punto donde la velocidad es máxima se encuentra justo después de la estenosis. Además, en la zona aguas abajo de la estenosis (zona turbulenta) se produce recirculación de flujo y es ahí donde se inicia la formación de la placa.

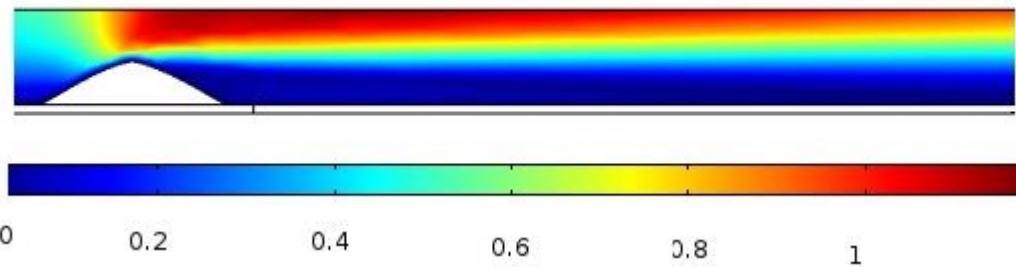


Imagen 17. Velocidad en el lumen [m/s]

Finalmente, como se aprecia en la Imagen 18, se puede ver cómo varía la presión a lo largo del lumen. Se produce una caída de presión como consecuencia de la estenosis, lo que hace que el flujo se acelere en esa zona.

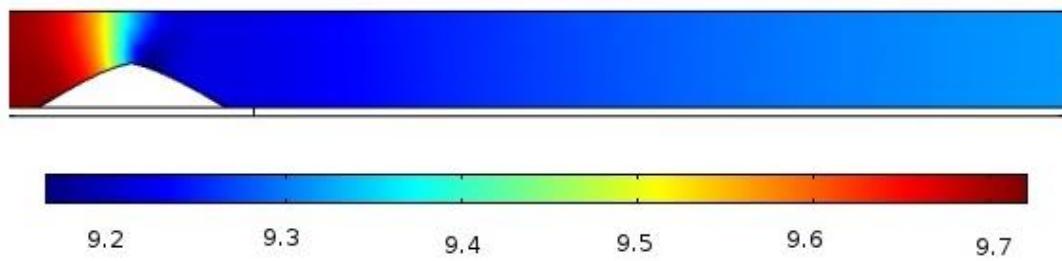


Imagen 18. Presión en el lumen [Pa]

3.2 MODELO DE PARED DE UNA CAPA

En este modelo, íntima y media forman una única capa (Imagen 19). Los cálculos en el lumen se muestran en el punto 3.1, y a continuación se expone el estudio que afecta a la pared arterial durante los 10 años de simulación. En este estudio se ha considerado un grosor de pared de 0.35 mm, similar al grosor de pared que tiene la arteria coronaria. La geometría consta de 2 dominios distintos, y para el mallado se ha empleado una malla gruesa para los dominios del lumen y una malla fina para los dominios de la pared, con 13901 y 22593 elementos triangulares para el lumen y la pared respectivamente.

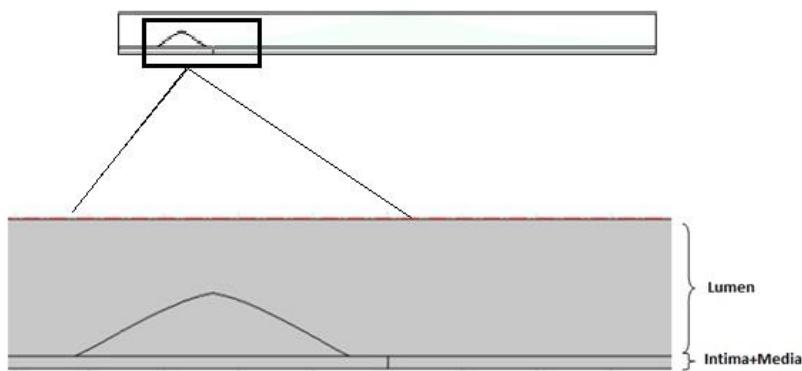


Imagen 19. Geometría de pared de una capa

En las siguientes imágenes (20, 21, 22, 23, 24) se muestran las concentraciones junto con el crecimiento de la placa de las distintas sustancias transcurrido el tiempo de estudio.

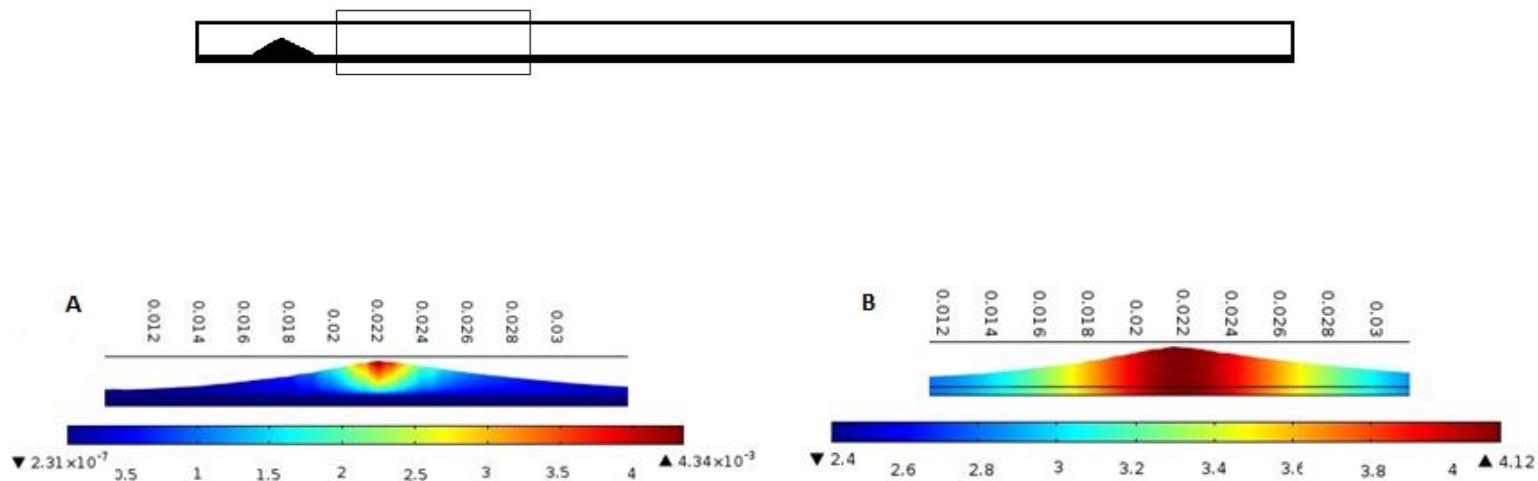


Imagen 20. Concentración de LDL (A) y LDL oxidado (B) [mol/m^3]

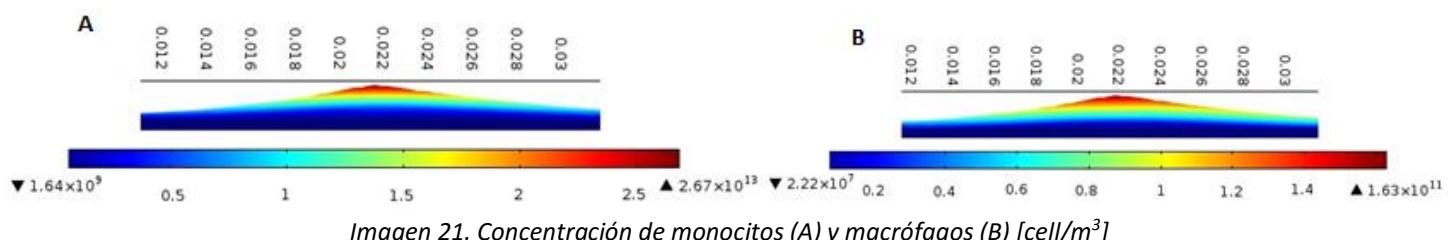


Imagen 21. Concentración de monocitos (A) y macrófagos (B) [cell/m^3]

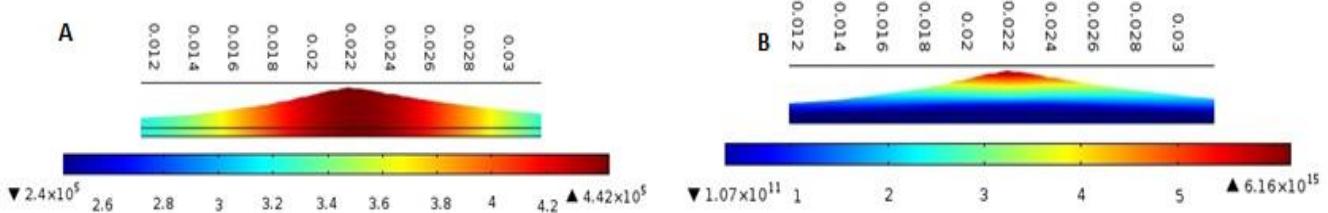


Imagen 22. Concentración de citoquinas (A) [mol/m^3] y células espumosas (B) [cell/m^3]

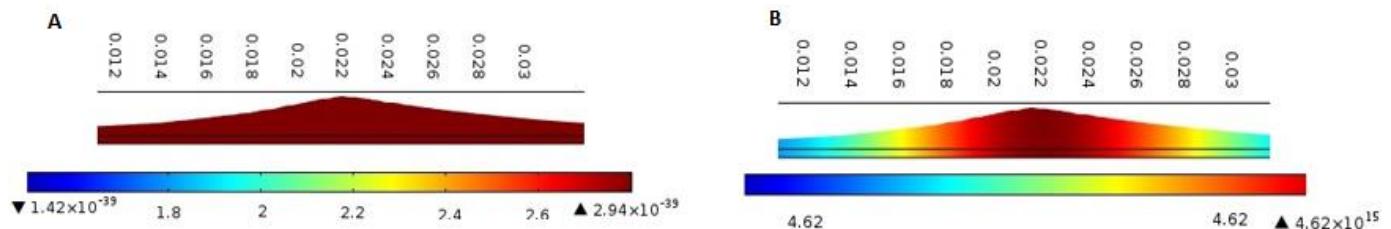


Imagen 23. Concentración de SMC1(A) y SMC2 (B) [cell/m^3]

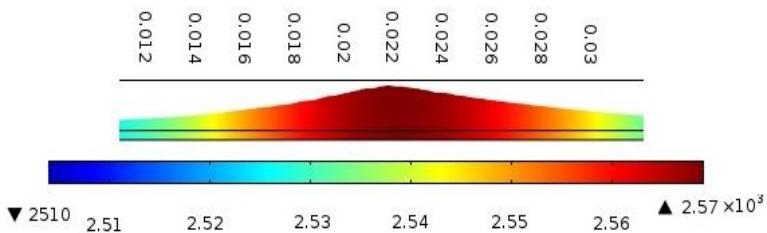


Imagen 24. Concentración de colágeno [g/m^3].

Hay que mencionar sobre las concentraciones de SMC1 y SMC2 que donde crece la de SMC2, disminuye la de SMC1, hasta el punto que prácticamente todas las SMC1 cambian de fenotipo y dan lugar a las SMC2.

A continuación, (Imagen 25) se muestra la deformación que sufre la pared arterial, consecuencia de la interacción de las sustancias anteriores entre ellas. Prácticamente queda obstruida toda la luz de la arteria. Como se ha mencionado anteriormente, se ha considerado una concentración inicial de colesterol en sangre elevada, luego la placa ha crecido mucho. Se pone de manifiesto lo que se ha supuesto de que la placa crece donde el WSS es nulo (Ver Imagen 16 previa), aproximadamente en torno a 0.022 [m] en dirección axial, tal y como se muestra.

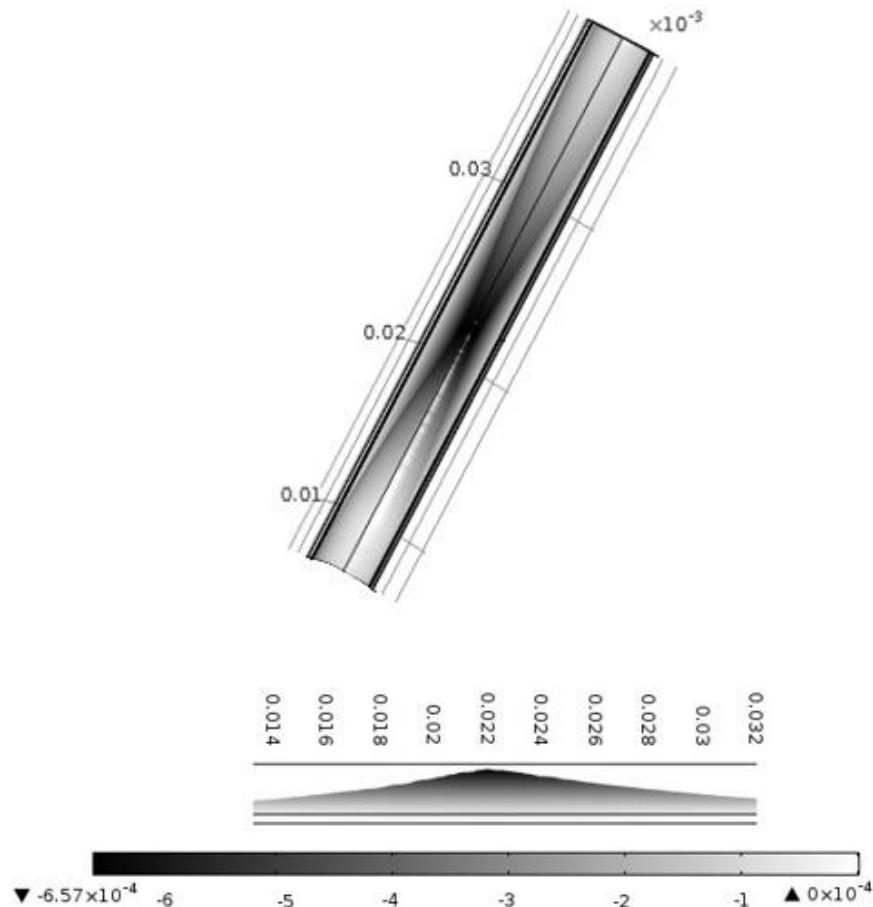


Imagen 25. Crecimiento de la placa pared 1 capa

3.3 MODELO DE PARED DE TRES CAPAS

En el siguiente modelo, la pared arterial está formada por las tres capas principales que la componen: íntima+media+adventicia. En este caso la adventicia no tiene implicación en el modelo, y únicamente es la íntima la capa que se inflama. La gran diferencia entre este modelo y el modelo monocapa reside en que en éste, las células musculares se encuentran en la pared de la media, y tienen que difundir hacia la íntima, donde se produce la inflamación. De ello se encargan las citoquinas, de tal forma que fluyen hacia la media atravesando la lámina elástica interna (interfase íntima-media), e interaccionando con las SMC1, cambian de fenotipo dando lugar a las SMC2. Éstas últimas fluyen hacia la íntima y contribuyen a la formación de la placa. En este estudio no se ha tenido en cuenta la secreción de colágeno por parte de las SMC2 por simplicidad de cálculo y facilidad de implementación en el software.

Para la geometría se ha considerado una pared arterial de 35mm de espesor, distribuidos de la siguiente forma: $t_{intima}=0.1$ [mm]; $t_{media}=0.2$ [mm]; $t_{adventicia}=0.05$ [mm] (Imagen 26). Consta de 4 dominios, empleándose una malla gruesa para los

dominios del lumen, y una malla fina para la pared con un tamaño mínimo de elemento de 0.02836666e-3. Así la malla total contiene 13901 y elementos triangulares para el lumen y la pared respectivamente 21208 (Adventicia no se malla).

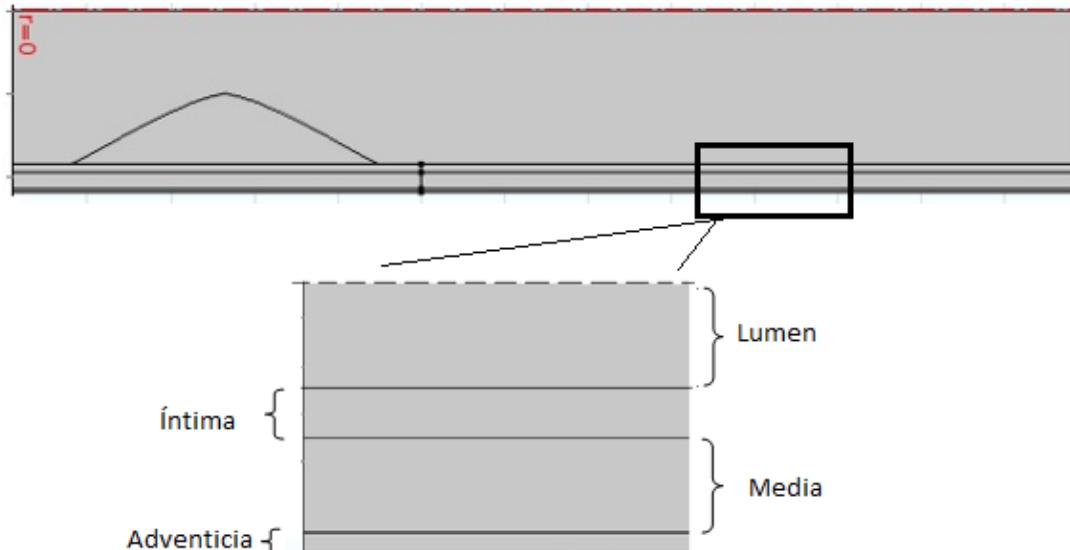


Imagen 26. Geometría modelo 3 capas

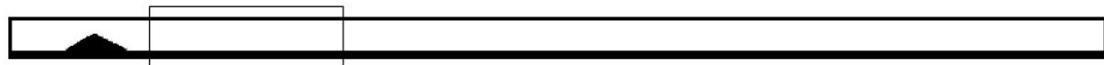
Para poder simular la iteración entre la capa íntima y la media, se han definido nuevas ecuaciones. A continuación, se presentarán las nuevas ecuaciones introducidas. El flujo tanto de citoquinas hacia la media como de SMC2 respectivamente, hacia la íntima viene definido por las siguientes expresiones:

$$J_{s,c} = m_c C_{c,intima} \quad (28)$$

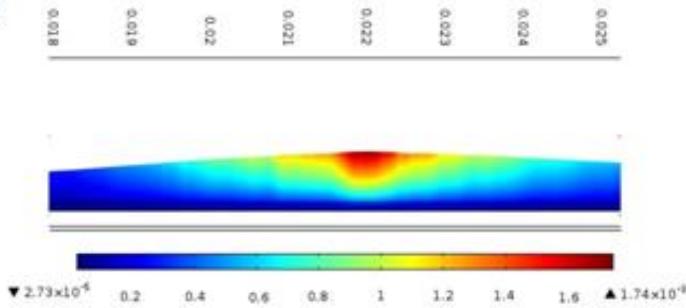
$$J_{s,ss} = m_{ss} (C_{s,s,media} - C_{s,s,intima}) \quad (29)$$

donde m_c determina la cantidad de citoquinas que penetran en la media; m_{ss} determina la cantidad de SMC2 que entran en la ,Intima desde la media; $C_{c,intima}$, $C_{s,s,media}$, $C_{s,s,intima}$ hacen referencia a las concentraciones de citoquinas en la íntima, y las concentraciones de SMC2 en la capa media y la íntima respectivamente.

El estudio simula el comportamiento de la placa durante 10 años, y los resultados obtenidos se observan en las siguientes imágenes. Se muestran las concentraciones de todas las sustancias que intervienen en el proceso al final de los 10 años de simulación. En primer lugar, se distinguen las sustancias en la capa íntima (Imágenes 27, 28, 29) donde se produce la inflamación y se representan junto con la deformación en la pared:



A



B

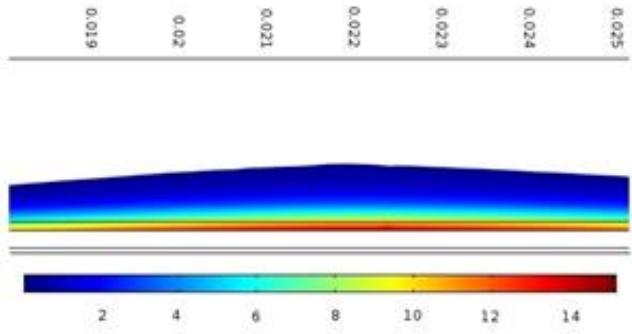
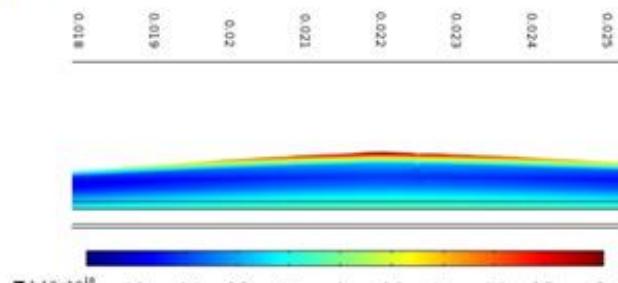


Imagen 27. Concentraciones de LDL (A) y LDL oxidado (B) [mol/m³]

A



B

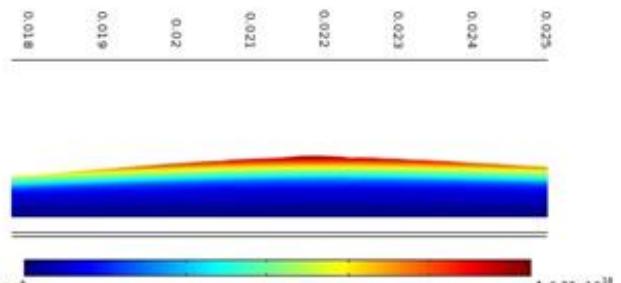
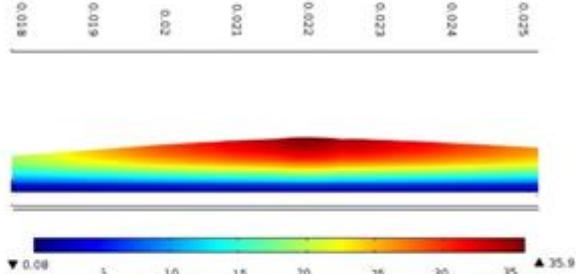


Imagen 28. Concentración de monocitos (A) y macrófagos (B) [cell/m³]

A



B

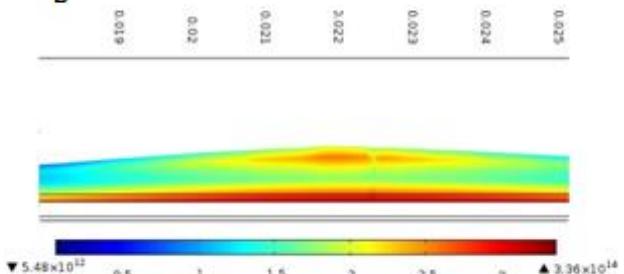


Imagen 29. Concentración de citoquinas (A) [mol/m³] y células espumosas (B) [cell/m³]

A continuación, se muestran las concentraciones de las células musculares (Imagen 30), que al encontrarse en la capa media no se representan junto con la deformación de la capa. Destacar, que de nuevo, las SMC1 cambian de fenotipo convirtiéndose en SMC2, por lo que la concentración de SMC1 disminuye en las zonas donde aumenta la de SMC2 (de forma similar al comportamiento LDL y LDL oxidado). Además las SMC2 también se forman por quimiotaxis con las citoquinas, pero en menor medida, luego dado que se parte de una concentración inicial de SMC1 de $29.28 \times 10^{12} [\text{cell}/\text{m}^3]$ se pierde el efecto del WSS que se tiene en la íntima, y por ello sus concentraciones son más uniformes a lo largo de la pared. (El WSS no tiene efecto en la capa media).

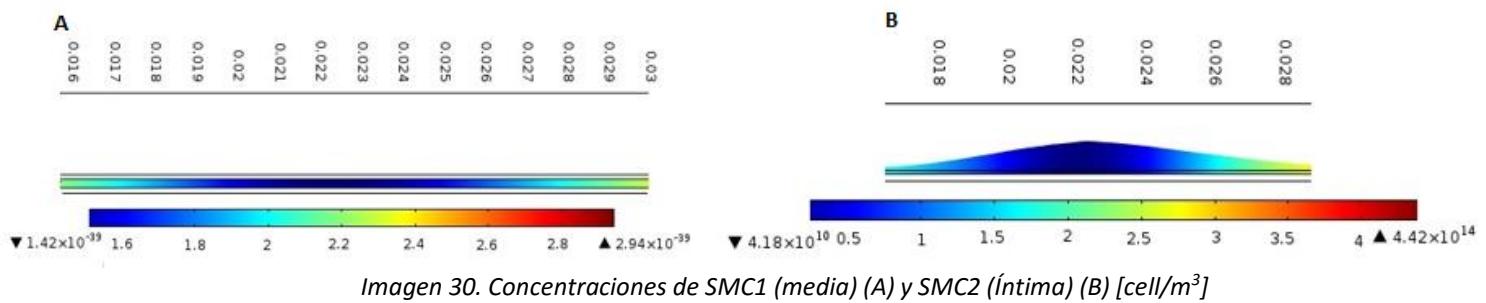


Imagen 30. Concentraciones de SMC1 (media) (A) y SMC2 (íntima) (B) $[\text{cell}/\text{m}^3]$

Finalmente, se representa el crecimiento de la placa (Imagen 31), observando que, al igual que en el modelo de pared de una capa) el crecimiento de placa se produce donde el WSS es nulo ($0,022 [\text{m}]$) Como no se ha tenido en cuenta en este modelo el colágeno, el término de la Ecn 23 referido a la contribución del colágeno en el crecimiento de la placa se elimina.

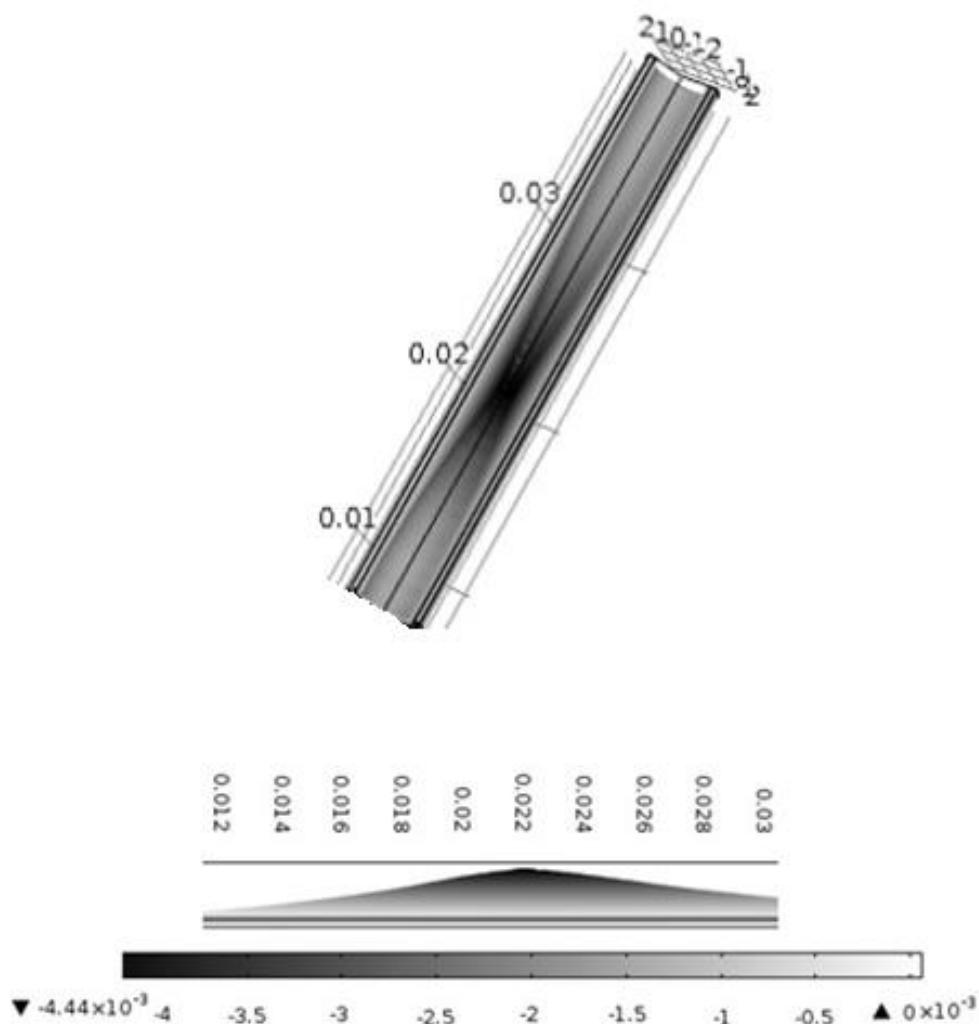


Imagen 31. Crecimiento de la placa pared 3 capas

3.4 COMPARACIÓN DE AMBOS MODELOS

Observando ambos modelos podemos observar claras diferencias entre ellos. En primer lugar, hay que decir que el modelo de una capa, tiene un grosor de pared de $0.35e-3[m]$ mientras que en el modelo multicapa, la íntima (capa que sufre la inflamación) tiene un grosor de $0.1e-3$ [m], tres veces menor. Esto hace que en el modelo multicapa la difusión sea más sencilla, y a las partículas les cueste menos llegar hasta la interfase íntima-media. Así queda patente en las concentraciones de LDL oxidado, observando que en el modelo monocapa la mayor concentración se encuentra en el extremo superior de la placa (Imagen 20 B), mientras que, en el otro modelo, la concentración es mayor en el “pie” de la placa (Imagen 27 B).

Además, hay que distinguir entre un modelo y otro la manera en que se comportan las citoquinas y las células musculares: el hecho de que en el modelo multicapa las citoquinas tengan que difundir hasta la media y allí reaccionar con las SMC1 para que éstas den lugar a las SMC2 provoca que no todas las citoquinas atraviesen la membrana

(interfase íntima-media) y por ello la concentración de SMC2 sea algo inferior en la capa media. Seguidamente, éstas SMC2 deben difundir hasta la media, por lo que no todas estas células lo hacen. Así, las células musculares que hay en la íntima para contribuir al volumen de placa son menores que en el caso del modelo monocapa, por lo que el desplazamiento que experimenta la placa del modelo es menor, algo que se puede contrastar comparando las imágenes 25 y 31.

Lo que ambos modelos tienen en común es que la placa se origina en el mismo punto en la dirección axial de la arteria. No puede ser de otra forma, ya que ambos modelos cuentan con la misma concentración inicial de LDL, y las mismas condiciones de flujo laminar en el lumen.

Se ha considerado que el modelo de pared compuesta por tres capas simula mejor el comportamiento real de una arteria frente a una concentración de LDL elevada en sangre, y por esta razón es el modelo que se emplea para realizar el estudio de difusión de fármacos.

3.5 DIFUSIÓN DE FÁRMACOS

Por último, se va a estudiar la posibilidad de suministrar un fármaco al paciente que tiene colesterol alto y, por tanto, tiene riesgo de desarrollar aterosclerosis. El fármaco considerado, es un fármaco comercial (Probucol) que actúa sobre el LDL que ha penetrado en la pared arterial. El fármaco reduce el nivel de LDL presente en la pared, y por tanto, ralentiza el crecimiento de la placa de ateroma. Así administramos una concentración inicial en sangre ($C_{0,\text{Farmaco},l} = 50 \text{ mol/m}^3$) de Probucol.

Según Bozsak et al. [13] la ecuación que gobierna el flujo de fármaco a través de la pared, $J_{S,F}$ [mol/s.m²] viene determinado por la ecuación de Kedem-Katchalsky, su desarrollo se encuentra en el anexo IV de este documento.

$$J_{S,F} = P_{et} (C_{F,l} - C_{F,w}) + S_{et} \cdot \bar{C}_F \cdot J_{v,F} \quad (30)$$

Por otro lado, como es necesario que el LDL disminuya su concentración para reducir el LDL oxidado, la ecuación 8 donde se define la concentración del LDL, se debe modificar e introducir la acción del fármaco, por lo que dicha ecuación queda de la siguiente forma:

$$\frac{\partial C_{LDL,w}}{\partial t} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{LDL,w} \nabla C_{LDL,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_w \cdot \nabla C_{LDL,w}}_{\text{Convección}} = - \underbrace{C_{LDL,w} K_{fármaco} C_{fármaco,w}}_{\text{Fármaco}} \quad (31)$$

donde $K_{fármaco}$ es el ratio de degradación del fármaco y LDL, y $C_{fármaco,w}$ la concentración de fármaco en la pared.

Con esto se realiza la simulación de 1 año, con la misma concentración de LDL en sangre que en los casos anteriores, y utilizando la geometría de pared de tres capas con el mismo mallado. Se toma un año de simulación ya que el efecto del fármaco queda patente a los 15 días de empezar el tratamiento. Pero como en 15 días no es tiempo material para que la placa adquiera volumen se elige un 1 año, para que el volumen de placa sea apreciable. Así, en las imágenes 32 y 33 obtenemos la comparativa de crecimiento de ambas placas, junto con su desplazamiento hacia el interior de la luz arterial:

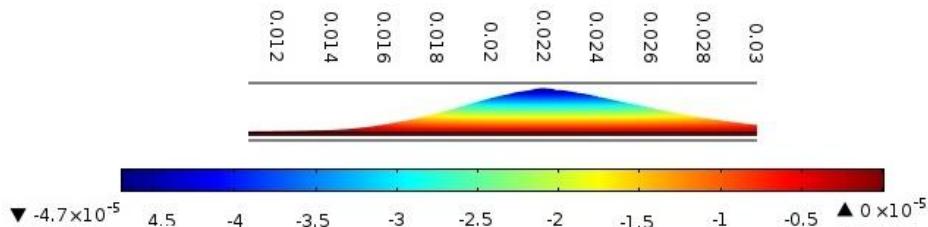


Imagen 32. Desplazamiento sin aplicación del fármaco durante 1 año

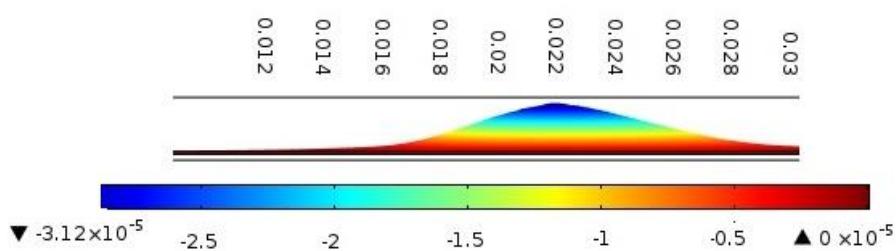


Imagen 33. Desplazamiento con aplicación del fármaco durante un año.

A la vista de las imágenes, se puede observar que la inflamación de la pared es mayor en el caso en que no se aplica el fármaco, con un desplazamiento de 4.7×10^{-5} [m] hacia el interior de la luz del vaso, mientras que si se administra el fármaco, sigue formándose placa pero su crecimiento es menor. También se puede observar que el desplazamiento mostrado en ambos casos, como son para un año de simulación, es menor que en el caso de la simulación para 10 años, vista en el segundo estudio. Por tanto se puede afirmar que la acción del fármaco no evita la formación del fármaco,

pero si consigue limitar su crecimiento. Además, en la actualidad se está estudiando la eficacia de este tipo de fármacos y el objetivo es conseguir la total eliminación de placa.

4. CONCLUSIONES

Los modelos de simulación explicados en este trabajo muestran de una forma simplificada cómo tiene lugar el crecimiento de la placa de ateroma. Este crecimiento es un proceso complejo que engloba multitud de procesos y sustancias que intervienen en él, y en el modelo presentado se han tenido en cuenta los procesos y sustancias que más importancia tienen en el desarrollo de la lesión. Con estas consideraciones, los modelos son consecuentes con lo existente en la bibliografía especializada, y los resultados obtenidos son razonables dentro de las hipótesis que se manejan sobre la formación y crecimiento de la placa de ateroma. Aunque hay muchos autores que estudian el comportamiento del LDL en el proceso, son escasos los estudios sobre el modelo matemático del resto de sustancias, por lo que es un campo muy amplio para el estudio.

Se pone de manifiesto la dependencia que tiene el WSS en la formación de la placa, como citan muchos autores. Es por ello que es el presente estudio se ha considerado el WSS como causa de inicio de la formación de la placa, pese a que hay otras causas como diabetes, edad o el flujo pulsante. Por ello se trata de una aproximación de carácter cualitativa, ya que los datos, aunque son buenas aproximaciones, no son exactos.

Como primer paso para comprender el inicio de la lesión, cabe destacar algunas limitaciones que contiene el modelo para ser tenidas en cuenta para posteriores estudios. En primer lugar no se han considerado otras sustancias que también forman parte del proceso, aunque su importancia es menor. Además no se ha tenido en cuenta para los cálculos la presencia de radicales superóxido causantes de la disfunción endotelial. (Anexo I). El hecho de contar con todas las sustancias que intervienen complicaría muchísimo la forma de operar y obtener resultados analíticos. Por otro lado este modelo se ayuda de estudios realizados en animales, por lo que no se ajusta a un modelo completamente humano. Este hecho no tiene por qué variar sustancialmente los resultados ya que el comportamiento de los tejidos de animales como perros o conejos en estas circunstancias es parecido al de un ser humano. Además el estudio se ha realizado con una geometría simple, y en realidad las arterias constan de una geometría más compleja, con cambios de sección, bifurcaciones y ramificaciones. El hecho de tener una geometría tan simple ha hecho que se tenga que provocar una estenosis (obstáculo para reducir la luz de la arteria) para provocar un WSS bajo. Sin embargo en las arterias, al ser irregulares, las zonas de WSS bajo se tienen en cambios de sección o bifurcaciones.

En concreto en el estudio del modelo con tres capas, una de las consideraciones que se ha realizado es que el flujo de plasma no vaya más allá de la media, cuando en realidad llega hasta la adventicia e incluso la traspasa.

Además el estudio del fármaco es simplificado. Se ha utilizado una ecuación de reacción con el LDL simple, siendo en realidad es más compleja y que sería difícil de implementar en el software. Se aplica directamente actuando en contra del LDL que permanece en la pared, reduciendo ligeramente su concentración y así provocar que la concentración que se oxida sea menor. El fármaco no evita el crecimiento de la placa; su función es minimizar dicho crecimiento. En la actualidad es difícil eliminar completamente la placa de ateroma, por lo que se recurre a métodos consistentes en abrir o ensanchar las arterias (Stents) si la placa es estable y no se puede romper, o un raspado de arteria si la placa es blanda. Pero estos métodos dan problemas a la larga ya que provocan la muerte parcial de la arteria en esa zona. Por eso lo que se pretende es avanzar en la investigación de fármacos. Pero por ahora prevenir acciones que favorecen el aumento de la concentración de colesterol en sangre es la principal herramienta para combatir esta lesión.

En definitiva, este estudio está realizado en base a conocer un poco más sobre la formación de placa de ateroma, qué factores intervienen principalmente en su formación y los procesos internos que tienen lugar. A partir de ahí el modelo puede ser usado para estudios posteriores con geometrías más complicadas, particularizar el caso para una arteria coronaria real o incluso extrapolarlo a otras arterias adaptando el modelo a la geometría y característica propias de cada una.

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1 Arteria con un flujo normal de sangre.[3]	6
Imagen 2 Arteria con crecimiento de placa lipídica.[3].....	6
Imagen 3. Geometría del modelo [5].	8
Imagen 4. Principales especies biológicas que intervienen en el crecimiento de la placa de ateroma [4].	10
Imagen 5. Flujo laminar y transporte de LDL y monocitos [4].	10
Imagen 6. Retención de LDL en la íntima [4].....	11
Imagen 7. Oxidación del LDL [4].	11
Imagen 8. Migración de monocitos [4].	12
Imagen 9. Diferenciación de monocitos en macrófagos [4].....	13
Imagen 10. Fagocitosis del LDL y secreción de citoquinas [4].....	13
Imagen 11. Apoptosis y formación de las células espumosas [4].	14
Imagen 12. Diferenciación de las SMCs y su migración[4].	14
Imagen 13. Síntesis de colágeno por las SMCs [4].	15
Imagen 14. Modelo matemático en lumen y pared de una capa, y las ecuaciones que gobiernan cada dominio[5].	15
Imagen 15. Líneas de flujo en la proximidad de la estenosis. [5].....	25
Imagen 16. WSS a lo largo de la pared arterial [Pa]......	26
Imagen 17. Velocidad en el lumen [m/s].....	27
Imagen 18. Presión en el lumen [Pa].....	27
Imagen 19. Geometría de pared de una capa	28
Imagen 20. Concentración de LDL (A) y LDL oxidado (B) [mol/m ³].....	28
Imagen 21. Concentración de monocitos (A) y macrófagos (B) [cell/m ³].....	28

Imagen 22. Concentración de citoquinas (A) [mol/m ³] y células espumosas (B) [cell/m ³]	29
Imagen 23. Concentración de SMC1(A) y SMC2 (B) [cell/m ³]	29
Imagen 24. Concentración de colágeno [g/m ³]	29
Imagen 25. Crecimiento de la placa pared 1 capa	30
Imagen 26. Geometría modelo 3 capas	31
Imagen 27. Concentraciones de LDL (A) y LDL oxidado (B) [mol/m ³]	32
Imagen 28. Concentración de monocitos (A) y macrófagos (B) [cell/m ³]	32
Imagen 29. Concentración de citoquinas (A) [mol/m ³] y células espumosas (B) [cell/m ³]	32
Imagen 30. Concentraciones de SMC1 (media) (A) y SMC2 (Íntima) (B) [cell/m ³]	33
Imagen 31. Crecimiento de la placa pared 3 capas	34
Imagen 32. Desplazamiento sin aplicación del fármaco durante 1 año	36
Imagen 33. Desplazamiento con aplicación del fármaco durante un año.	36
Imagen 34. Remodelación de la pared del vaso [2]	45
Imagen 35. Placa vulnerable [2]	46
Imagen 36. Modelo de los tres poros. Caminos a través del endotelio[4]	47
Imagen 37. Distribución de las células permeables (leacky cells) y las juntas anchas(leacky junction) [5]	48
Imagen 38. Datos experimentales del número de células mitóticas por unidad de área en relación con SI [5]	49
Imagen 39. Correlación entre Shape Index y el WSS [5].	50
Imagen 40. Sección de una arteria[11]	51

5. BIBLIOGRAFÍA

- [1] "Fisiopatología de la placa de ateroma." 2013.
- [2] G. C. Fernández, F. M. Tardáguila, C. T. López, M. Velasco, P. S. Miguel, and A. de la Fuente, "Fisiopatología de la placa de ateroma y sus implicaciones en la imagen*," *Radiologia*, vol. 45, no. 3, pp. 107–114, 2003.
- [3] M. D. Gary H. Gibbons, "What Is Atherosclerosis?," no. National Heart, Lung and Blood Institute.
- [4] M. Cilla, E. Peña, and M. A. Martínez, "Mathematical modelling of atheroma plaque formation and development in coronary arteries," *J. R. Soc. Interface*, vol. 11, no. 90, Nov. 2013.
- [5] U. Olgac, V. Kurtcuoglu, and D. Poulikakos, "Computational modeling of coupled blood-wall mass transport of LDL: effects of local wall shear stress," *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.*, vol. 294, no. 2, p. H909 LP-H919, Feb. 2008.
- [6] JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO, "ATEROSCLEROSIS Y SUS COMPLICACIONES. PROGRESIÓN Y REGRESIÓN," *Dir. ENSEÑANZA DEL Inst. Nac. Cardiol. IGNACIO CHÁVEZ*, p. 31, 2010.
- [7] J. M. Tarbell, "Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis. Annu. Rev. Biomed. Eng. 5:79–118, 2003."
- [8] A. and M. J. L. Tedgui, "Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 247:784–791, 1984."
- [9] and S. W. Huang, Y., D. Rumschitzki, S. Chien, "A fiber matrix model for the growth of macromolecular leakage spots in the arterial intima. Adv. Biol. Heat Mass Transf. HTD 231:81–92, 1992."
- [10] Chien S., "Molecular and mechanical bases of focal lipid accumulation in arterial wall. Prog Biophys Mol Bio 83: 131–151, 2003."
- [11] Alberto Lebón López, "Arterias: las grandes autopistas de nuestro cuerpo.," *Sabes Cuid. hoy*, 2013.
- [12] Edmundo I. Cabrera Fischer, "La adventicia: estado actual del conocimiento," 2008.
- [13] Bozsak F, Chomaz JM, Barakat AI. "Modeling the transport of drugs eluted from stents: physical phenomena driving drug distribution in the arterial wall.", 2014
- [14] Parthasarathy, S, Young, S G, Witztum, J L; "Probucol inhibits oxidative modification of low density lipoprotein.", 1986.
- [15] Yamamoto, Akira "A Unique Antilipidemic Drug — Probucol", 2008.

ANEXOS

ANEXO I: ARTEROSCLEROSIS

Se desarrolla este anexo para entender un poco mejor en qué consiste y que factores son los que más influyen en el desarrollo de esta enfermedad.

A. INTRODUCCIÓN

La arterosclerosis coronaria es una enfermedad de evolución crónica que aparece, entre otras cosas, por tres factores principales: disfunción endotelial, inflamación endotelial y trombosis. Consiste en la oclusión de forma progresiva de la arteria por la formación de placas de ateroma que puede desembocar en insuficiencia arterial crónica (angina de pecho, isquemia cerebral o angina mesentérica), o bien en un déficit de la circulación por la presencia de un trombo (infarto de miocardio) [6].

Para entender esta enfermedad, el endotelio constituye un órgano indispensable para la misma. Las funciones que realiza el endotelio vienen reguladas por la existencia de óxido nítrico (NO). Esta presencia permite mantener inhibida la inflamación del endotelio evitando la agregación y adhesión de diversas sustancias como las plaquetas a su superficie.

Sin embargo hay procesos que agreden a dicha superficie, en lo que se conoce como disfunción endotelial. Este fenómeno se produce por la existencia de radicales superóxido en cantidades altas (cuando son despreciables el riesgo de disfunción endotelial es mínimo) debido a condiciones patológicas como la hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo o hipercolesterolemia. La presencia de éstos radicales superóxido inactivan al óxido nítrico (NO).

De este modo se reactivan las citoquinas, con un enorme efecto inflamatorio, y comienza la oxidación del LDL, que contribuye a dicho efecto. Así se va produciendo la inflamación endotelial (formación de la placa de ateroma) que conduce a su erosión y ruptura, e iniciando el proceso aterosclerótico, ocluyendo poco a poco las arterias [6].

B. FASES EVOLUTIVAS DE LA PLACA DE ATEROMA

-Hiperplasia intimal: Representa el inicio de la placa. Hay dos factores que provocan el daño endotelial. El primero es las zonas de turbulencias de la arteria (bifurcaciones), donde el endotelio soporta un mayor estrés, y donde con mayor probabilidad se puede formar la placa. El segundo factor considera los factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia, tabaquismo...). Ambos factores provocan un aumento en la permeabilidad del endotelio y con ello la entrada de LDL a la pared del vaso. Este LDL se oxida en el interior de la capa íntima, y actúa como agente quimiotáctico de los monocitos que circulan por la arteria, los cuales como respuesta inmunológica acuden a la pared arterial adhiriéndose a ella y fagocitando al LDL oxidado, transformándose en macrófagos. Además de esta respuesta inmunológica, se produce la adhesión de

plaquetas al endotelio que atraen a las células musculares lisas de la capa media a la íntima produciéndose una hiperplasia intimal (aumento del grosor de la pared)[2].

Esta migración de células de músculo liso forma una cápsula fibrosa que aísla el proceso inflamatorio en el endotelio.

-Formación de la placa: Cuando los macrófagos ya no pueden eliminar más LDL oxidado, y éste siga aumentando llega un momento en que los macrófagos mueren (apoptosis). Así se forma el llamado núcleo lipídico (macrófagos muertos + lípidos), que junto con la cápsula fibrosa que rodea al núcleo, constituyen la placa de ateroma.

-Evolución de la placa: Cuando el proceso anterior se repite en el tiempo va la placa va creciendo, y el crecimiento de la arteria puede ser de dos tipos. En primer lugar la arteria se puede expandir hacia afuera, de tal manera que la pared arterial crece hacia el exterior (remodelación vascular positiva o fenómeno de Glagov), y por ello la arteria no se obstruye, y se comporta de manera normal ante la existencia de una placa de ateroma. Sin embargo si el crecimiento de la arteria es hacia el interior (remodelación vascular negativa) la arteria se va obstruyendo de forma progresiva, reduciendo el flujo coronario de la región afectada (angina de pecho)(Imagen 34).

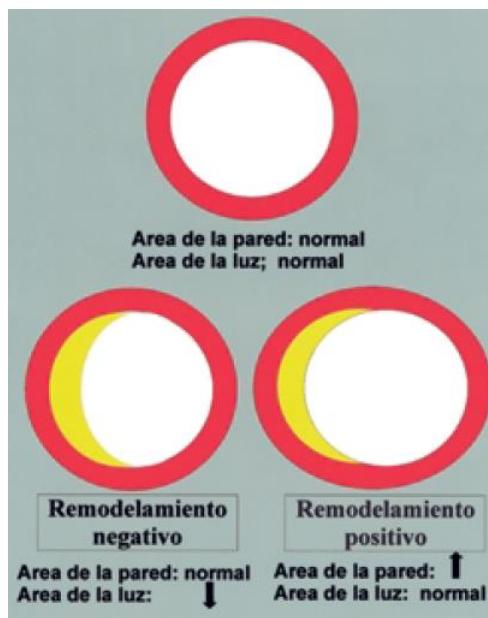


Imagen 34. Remodelación de la pared del vaso [2]

C. TIPOS DE PLACA DE ATEROMA

La placa de ateroma está formada por dos componentes: el núcleo lipídico (macrófagos muertos y lípidos) y la capa fibrosa (células de músculo liso y colágeno) (Imagen 35). Así diferenciamos dos tipos de placas:

-Placa vulnerable: Es aquella placa que tiene una gran probabilidad de erosionarse, fracturarse y desprenderse por que tienen un gran núcleo lipídico y una membrana fibrosa delgada. Este comportamiento da lugar a un episodio coronario agudo como la trombosis que puede desembocar en infarto de miocardio.

-Placa estable: Es aquella placa que no se desprende por tener membrana fibrosa grande y poco contenido lipídico. Al no desprenderse, ocluye el paso de la sangre, provocando oclusión vascular, pudiendo ocasionar angina de pecho.

La vulnerabilidad de la placa también depende de otros factores a parte del núcleo lipídico y la capa fibrosa. La presión arterial o el aumento en la velocidad circulatoria afectan negativamente a la vulnerabilidad de la placa.

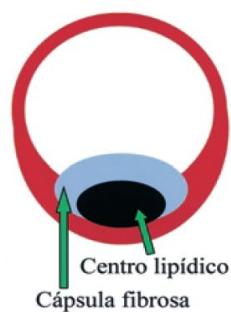


Imagen 35. Placa vulnerable [2]

ANEXO II: FLUJO PLASMÁTICO A TRAVÉS DE LA PARED ARTERIAL

En el modelo de estudio, según Cilla 2013 [4], el flujo de plasma a través de la pared arterial viene dado por la Ley de Darcy (1) y su ecuación de continuidad (2)

$$u_w = \frac{k_w}{\mu_p} \nabla p_w \quad (1)$$

$$\frac{\partial(\rho \cdot \epsilon_p)}{\partial t} + \rho \nabla \cdot u_w = J_v \quad (2)$$

siendo u_w el vector velocidad transmural, k_w la permeabilidad de Darcy de la pared, μ_p la viscosidad dinámica del plasma en sangre, p_w el gradiente de presión, ϵ_p la porosidad de la pared, ρ la densidad del plasma, y J_v [m/s] el flujo volumétrico transmural.

Este flujo a través de la pared arterial se logra por el modelo poroso que se explica a continuación:

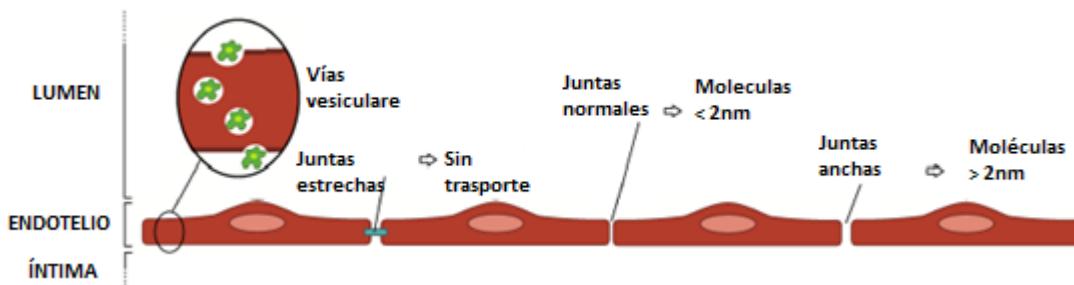


Imagen 36. Modelo de los tres poros. Caminos a través del endotelio[4]

Este modelo (Imagen 36) considera que existen tres formas o caminos por los que dicho flujo penetra la pared endotelial: camino vesicular (vesicular pathway), junta normal (normal junction) y junta ancha (leaky junction). Cada uno de ellos se diferencia dependiendo del tamaño de partícula máximo que dejan pasar.

Es por ello evidente que el flujo total a través de la pared arterial J_v es la contribución de cada uno de los caminos de paso anteriores (3):

$$J_v = \underbrace{J_{v,lj}}_{\text{Juntas anchas}} + \underbrace{J_{v,nj}}_{\text{Juntas normales}} + \cancel{J_{v,vp}}_{\text{Vías vesiculares}} \quad (3)$$

El flujo principalmente tiene lugar a través de las juntas normales y las juntas anchas [7], luego el último término de la ecuación (3) se desprecia. Además, cada uno de los

flujos depende de la caída de presión que tengamos a un lado y al otro de la pared [5] de tal forma que:

$$J_{v,lj} = L_{p,lj} \cdot \Delta p_{int-med} \quad (4)$$

$$J_{v,nj} = L_{p,nj} \cdot \Delta p_{int-med} \quad (5)$$

Donde $L_{p,lj}$ y $L_{p,nj}$ son las conductividades hidráulicas de las juntas anchas y las juntas normales respectivamente. $L_{p,nj}$ tiene un valor de $1.58 \cdot 10^{-9} \frac{m}{s \cdot mmHg}$ [8].

$$L_{p,lj} = \frac{A_p}{S} L_{p,slj} \quad (6)$$

$L_{p,slj}$ se define como la conductividad hidráulica de una junta ancha. Su valor [5] viene dado por la expresión:

$$L_{p,slj} = \frac{w_l^2}{3\mu_p l_{lj}} \quad (7)$$

Donde l_{lj} es la longitud de una junta ancha [9].

A_p/S es la fracción de superficie ocupada por las juntas anchas. Así, para obtener el factor A_p/S debemos tener en cuenta en qué proporción se encuentran las juntas anchas en la superficie del endotelio. Se considera que dichas juntas tienen forma de anillo [9], rodeando a las células permeables (leacky cells), tal como se muestra en la Imagen 37:

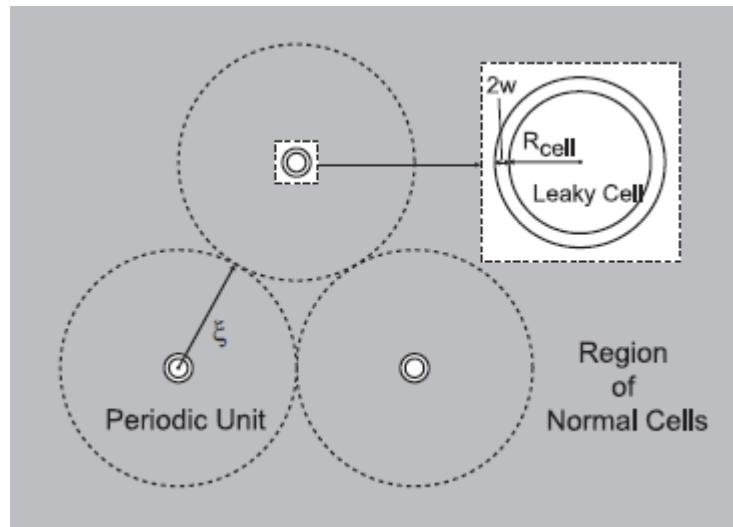


Imagen 37. Distribución de las células permeables (leacky cells) y las juntas anchas (leaky junction) [5].

Como se observa en la imagen, estas juntas están separadas unas de otras una distancia $2\xi_{lj}$, rodeando cada una de ellas a una célula de radio R_{cell} . Las líneas circulares representan la unidad circular que engloba a una junta con su célula, de tal forma que la junta tiene un espesor w_l con el que rodea a la célula. Así llegamos a la relación [9]

$$\frac{Ap}{S} = \frac{4w_l}{R_{cell}} \phi_{lj} \quad (8)$$

Donde ϕ_{lj} es función de la tensión tangencial en la pared (WSS), cuya relación se obtiene de forma empírica. Esta relación se obtiene del estudio de Olgac [5], donde se cuentan los pasos que se muestran a continuación.

ϕ_{lj} se define por unidad de área, U_{area} , como se muestra a continuación:

$$\phi_{lj} = \frac{LC \pi R_{cell}^2}{U_{area}} \quad (9)$$

donde LC hace referencia al número de células permeables (leacky cells). Además existe una correlación entre estas células y el número de células mitóticas, MC, por unidad de área:

$$LC = 0.307 + \frac{0.805 MC}{0.453} \quad (10)$$

Las células mitóticas (MC) están relacionadas con el Shape Index (SI) por unidad de área [10] tal como se muestra en la Imagen 38, de tal forma que de los datos experimentales de Chien se obtuvo dicha relación:

$$MC = 0.003797 \exp(14.75 SI) \quad (11)$$

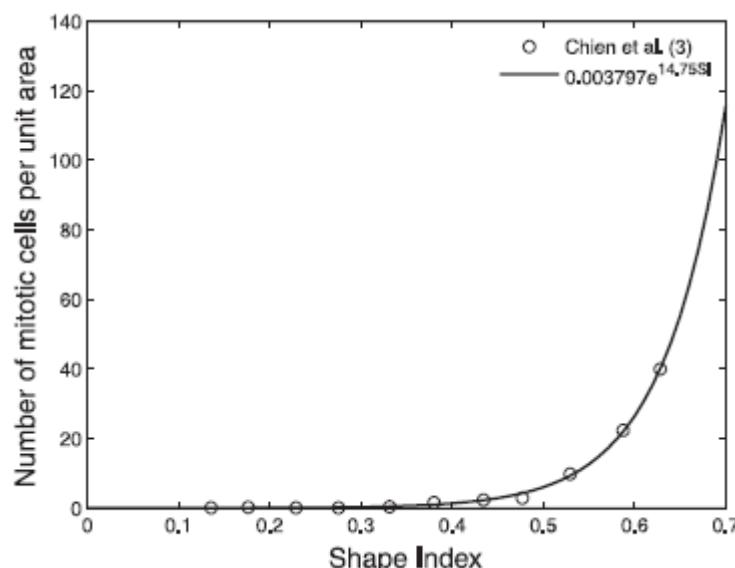


Imagen 38. Datos experimentales del número de células mitóticas por unidad de área en relación con SI [5]

La forma de la célula se expresa en términos de shape index (SI):

$$SI = \frac{4\pi area}{perímetro^2} \quad (12)$$

Finalmente se define la correlación entre el SI y el WSS que necesitamos, que viene dada por la siguiente expresión, que se grafica en la Imagen 39:

$$SI = 0.380 \exp(-0.79WSS) + 0.225 \exp(-0.043WSS) \quad (13)$$

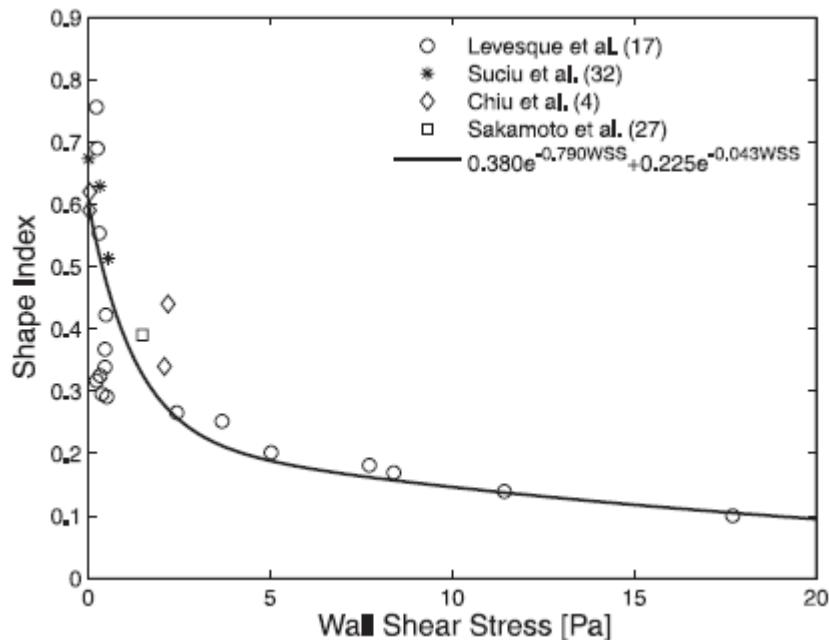


Imagen 39. Correlación entre Shape Index y el WSS [5].

Así con todas estas consideraciones podemos estimar el flujo total a través de la pared, J_v .

ANEXO III: ESTRUCTURA DE LAS ARTERIAS

Las arterias son los vasos sanguíneos responsables de distribuir la sangre desde el corazón por todo nuestro sistema circulatorio. Según muestra la Imagen 40, están formadas por cuatro capas principales: el lumen o luz, capa íntima, capa media, capa adventicia y una lámina externa protectora.

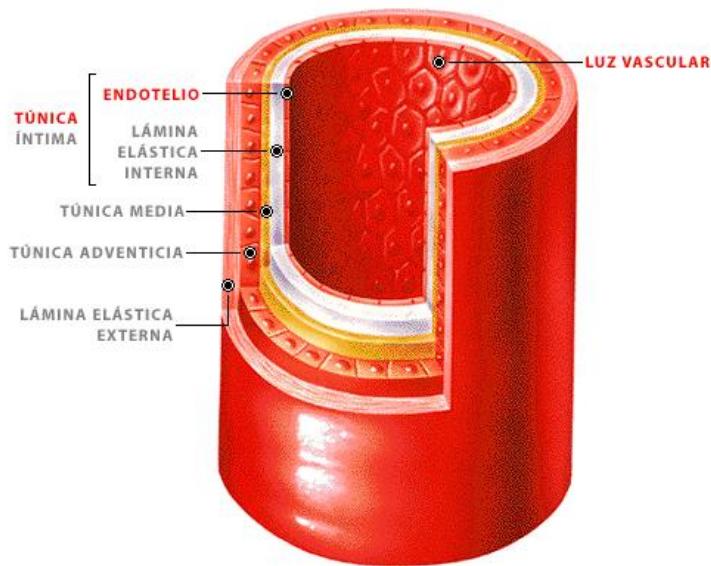


Imagen 40. Sección de una arteria[11]

A. LUMEN:

Es la zona por la que circula la sangre por la arteria. La denominada luz de la arteria. Está separada por la capa íntima a través del endotelio

B. CAPA ÍNTIMA:

Es la capa más interna de la pared arterial. Está formada por el endotelio y la lámina elástica interna. Es en esta capa donde tiene lugar los principales procesos y reacciones que definen el modelo. El endotelio, órgano principal, se encuentra en contacto con la sangre. Es una estructura simple formada por una sola capa de células. Sin embargo sus funciones son muy complejas. Es en el endotelio donde se secretan las sustancias vasodilatadoras, de las que el óxido nítrico (NO) es la más importante [6].

C. CAPA MEDIA:

Capa inmediatamente exterior a la íntima. Es una capa elástica compuesta por fibras musculares lisas (SMC1, SMC2) dispuestas concéntricamente y fibras de colágeno.

D. CAPA ADVENTICIA:

Es la capa más alejada del lumen (capa más externa. Está formado por fibroblastos, fibras colágenas, fibras elásticas, nervios, *vasa vasorum* y ocasionalmente macrófagos. Su función mecánica es impedir deformaciones cuando es sometida a altas presiones internas y reducir los efectos de la pulsatilidad arterial sobre tejidos vecinos. Viene a ser como el último seguro contra dilataciones arteriales debidas a aumentos de presión o alteraciones estructurales de la pared y evitar la rotura vascular[12].

ANEXO IV: FLUJO DE PARTÍCULAS DE LDL, MONOCITOS Y PROBUCOL A TRAVÉS DE LA PARED

Los flujos de soluto tanto del LDLD como de monocitos vienen determinados por las ecuaciones de Staverman-Kedem-Katchalsky, (1) y (11), cuyo desarrollo se muestra a continuación:

A. FLUJO DE LDL

El flujo total de LDL que penetra en la pared, $J_{s,LDL}$ [mol/m².s], se logra mediante el modelo de los tres poros como ya se ha comentado. La expresión que lo modela es la siguiente:

$$J_{s,LDL} = P_i(c_l - c_w) \frac{P_{ei}}{\exp(P_{ei}) - 1} + J_{v,i}(1 - \sigma_{f,i})c_l \quad (1)$$

con i=caminos vesiculares, juntas normales y juntas anchas; c_l y c_w son las concentraciones de LDL en el lumen y en la pared (que se desprecia en comparación con la del lumen) respectivamente; P_i es la permeabilidad de difusión; $\sigma_{f,i}$ el coeficiente de descarga y P_{ei} el número de Peclet, definido como la proporción entre flujo convectivo y difusivo a través de la pared:

$$P_{ei} = \frac{J_{v,i}(1 - \sigma_{f,i})}{P_i} \quad (2)$$

La ecuación (1) se puede expresar de la siguiente forma, al despreciarse C_w frente a C_l :

$$J_{s,LDL} = P_{app}c_l \quad (3)$$

donde P_{app} se le denomina coeficiente de permeabilidad aparente total, y viene dado por la suma de los coeficientes de permeabilidad aparente de cada vía a través del endotelio, $P_{app,i}$:

$$P_{app} = \sum_i P_{app,i} = \underbrace{P_v}_{vías vesiculares} + \underbrace{P_{app,nj}}_{Juntas normales} + \underbrace{P_{app,lj}}_{Juntas anchas} \quad (4)$$

$$P_{app,i} = P_i Z_i + J_{v,i}(1 - \sigma_{f,i}) \quad (5)$$

En el caso del LDL, el flujo a través de la pared sólo se produce por las juntas anchas (leacky junction) y las vías vesiculares, debido a que son las únicas vías en las que el tamaño de poro es mayor que el tamaño de partícula de LDL. Luego el término $P_{app,nj}$ se desprecia. De esta forma, la ecuación (4) queda desarrollada de esta forma:

$$P_{app} = P_{lj} + J_{v,lj}(1 - \sigma_{f,lj}) + P_v \quad (6)$$

con P_{lj} la permeabilidad difusiva de una junta ancha, definida como:

$$P_{lj} = \frac{A_p}{S} \phi P_{s,lj} \quad (7)$$

siendo $\phi = 1 - \alpha_{lj}$ un coeficiente de proporción, con $\alpha_{lj} = \frac{R_{LDL}}{w_l}$ la proporción entre el radio de la molécula transportada y la mitad del espesor de una junta ancha; y $P_{s,lj}$ la permeabilidad difusiva de una única junta ancha:

$$P_{s,lj} = \frac{D_{lj}}{l_{lj}} \quad (8)$$

con l_{lj} la longitud de junta; D_{lj} el coeficiente de difusión de una junta ancha, que se relaciona con el coeficiente de difusión del LDL en el lumen:

$$\frac{D_{lj}}{D_{DL,l}} = 1 - 1.004\alpha_{lj} + 0.418\alpha_{lj}^3 - 0.16\alpha_{lj}^5 \quad (9)$$

Finalmente, el término $\sigma_{f,lj}$ de la ecuación (6) hace referencia al coeficiente de descarga de las juntas anchas, y viene dado por:

$$\sigma_{f,lj} = 1 - \frac{2}{3}\alpha_{lj}^2(1 - \alpha_{lj})\frac{D_{lj}}{D_{DL,l}} - (1 - \alpha_{lj})(\frac{2}{3} + \frac{2\alpha_{lj}}{3} - \frac{7\alpha_{lj}^2}{3}) \quad (10)$$

Así, con todas estas consideraciones se puede obtener el flujo de LDL a través de la pared endotelial, $J_{s,LDL}$ [mol/m².s].

B. FLUJO DE MONOCITOS

El flujo de monocitos por unidad de superficie, $J_{s,m}$ [cell/m².s], viene dado por la siguiente expresión:

$$J_{s,m} = C_{LDL,ox} C_{m,l} \frac{m_r}{1 + \frac{WSS}{WSS_0}} \quad (11)$$

con WSS_0 hace referencia al WSS que se toma como referencia. Como la existencia de monocitos en el proceso se debe a la presencia de LDL oxidado, dicho flujo depende de la concentración de LDL oxidado; también depende de la concentración de monocitos en el lumen, luego el flujo aumentará cuando lo haga dicha concentración; m_r [m³/mol.dia] es una constante que determina la cantidad de monocitos que penetran en la íntima para WSS bajos, por cada unidad de concentración de LDL oxidado y por unidad de tiempo.

C. FLUJO DE PROBUCOL

Según Bozsak et al. [13], el flujo del fármaco a través del endotelio, $J_{S,F}$ [mol/s.m²] viene gobernado por la siguiente ecuación:

$$J_{S,F} = P_{et} (C_{F,l} - C_{F,w}) + S_{et} \cdot \bar{C}_F \cdot J_{v,lj} \quad (12)$$

donde P_{et} es la permeabilidad difusiva de la pared al paso del fármaco; $C_{F,l}$ la concentración de fármaco en el lumen; $C_{F,w}$ la concentración del fármaco en la pared; S_{et} un coeficiente de incertidumbre; \bar{C}_F una concentración media de fármaco y $J_{v,lj}$, flujo a través de las juntas anchas en el endotelio (Anexo II, ecn 4.).

La concentración media se define como:

$$\bar{C}_F = \frac{1}{2} (C_{F,l} + C_{F,w}) + \frac{P_{Eet}}{12} (C_{F,l} - C_{F,w}) \quad (13)$$

Donde P_{Eet} hace referencia al número de Péclet (proporción entre difusión y convección a través de la pared) aplicado al fármaco:

$$P_{Eet} = S_{et} \frac{J_{v,lj}}{P_{et}} \quad (14)$$

ANEXO V: CARACTERÍSTICAS DEL PROBUCOL

El Probucol es un fármaco desarrollado en el tratamiento de la enfermedad coronaria. Se desarrolló en la década de 1970 con la intención de aumentar la vida útil de los neumáticos en aviación. Sin embargo cuando se encontró que tenía influencia sobre el LDL en pacientes con riesgo, los estudios clínicos tomaron este camino.

Como se ha comentado a lo largo del estudio, la presencia de LDL en la pared arterial hace que éste sufra un proceso de oxidación, y por tanto va continuando el proceso de formación de placa. Tal y como se describe en Parthasarathy et al. [14] tras un estudio con muestras de LDL aisladas del plasma, de pacientes con hipercolesterolemia tratados con Probucol, se mostró que eran altamente resistentes a la oxidación. Así por tanto se limita la formación de células espumosas y se evita en gran medida la lesión endotelial. Así actúa como antioxidante del LDL, y por ende, como inhibidor de la placa de ateroma.

Sin embargo, el Probucol además de reducir la concentración de LDL, también actúa sobre el HDL (Lipoproteínas de alta densidad o comúnmente denominado “colesterol bueno”), disminuyendo su concentración y puede afectar al tejido endotelial [15].

Además, el Probucol es útil en el tratamiento de la esteatosis hepática (Producción alta de LDL por parte del hígado), ya que es difícil solucionar todo el proceso arteriosclerótico únicamente reduciendo el colesterol en sangre, por lo que actúa en el hígado consiguiendo que éste reduzca la síntesis de LDL [15].

Tiene un peso molecular de 516.844[g/mol], y su fórmula química es: C₃₁H₄₈O₂S₂