



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Máster

Modelo computacional acoplado de la expansión
mecánica de dispositivos intravasculares y
liberación de fármaco asociada.

Coupled computational modeling of the
mechanical expansion of endovascular devices
and their drug release.

Autora

Martina Cebollero Burgués

Directores

Miguel Ángel Martínez Barca
Javier Escuer Gracia

Escuela de Arquitectura e Ingeniería (EINA)
Universidad de Zaragoza

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: _____

Modelo computacional acoplado de la expansión mecánica de dispositivos intravasculares y liberación de fármaco asociado.

RESUMEN

Como punto de partida se realizó un exhaustivo estudio bibliográfico (sec. “Introducción”) obteniendo nociones básicas de aterosclerosis (“Anatomía e histología de la arteria coronaria”, “Aterosclerosis”) y los tratamientos contra la misma (“Dispositivos intravasculares de difusión de fármaco”, “Tipos de fármaco”). Adicionalmente, se estudió la teoría de transporte de fármaco, los distintos modelos de comportamiento de material y el acoplamiento entre las dos físicas. Respecto al software utilizado, fue necesario un aprendizaje previo de su funcionamiento y un análisis de las funciones de cada física (sec. “Material y Métodos”).

Una vez determinado el marco teórico, se desarrollaron los modelos computacionales de elementos finitos mediante el software *COMSOL Multiphysics*. Tras la realización de los modelos, se extrajeron los resultados, estudiando el comportamiento de los mismos y analizando los efectos de la mecánica (sec. “Resultados”).

Como conclusiones (sec. “Conclusiones”) se obtuvieron resultados del efecto de la expansión del dispositivo en el transporte de fármaco, donde la deformación de las paredes arteriales es un parámetro que afecta notablemente al pico de concentración máxima de fármaco. Así mismo, se realizó una comparativa entre dispositivos, en la cual el *stent* presentó un control más eficiente del fármaco. La diferencia entre coeficientes de difusión entre la placa y la capa media fue clave en el modelo desarrollado en arteria afectada por placa de ateroma. El estudio comparativo de fármacos mostró comportamientos de difusión y adhesión al tejido muy diferente. Por último, los modelos 3D y 2D arrojaron resultados similares.

Tabla de contenido

Introducción	11
1.1 Motivación	11
1.2 Objetivo	12
1.3 Anatomía e histología de la arteria coronaria	12
1.4 Aterosclerosis	14
1.5 Dispositivos intravasculares de difusión de fármacos (DDS)	14
1.6 Tipos de fármacos	17
1.7 Estado del arte	17
1.8 Secciones sucesivas	18
Material y métodos	19
2.1 Estudio del transporte de fármaco	19
2.1.1 Flujo en el lumen	19
2.1.2 Teoría del medio poroso	19
2.1.3 Transferencia de masa	20
2.1.4 Modelo reactivo	20
2.2 Comportamiento mecánico de la implantación de dispositivos en la arteria coronaria	23
2.2.1 Comportamiento mecánico de la arteria	23
2.2.2 Modelos hiperelásticos	23
2.3 Acoplamiento estudio mecánico a la liberación de fármaco	26
2.3.1 Definición de tortuosidad	26
2.4 Modelos computacionales	28
2.4.1 Modelo computacional stent liberador de fármaco acoplada la expansión mecánica	28
2.4.2 Modelo computacional de balón liberador de fármaco acoplado a la expansión del mismo	34
2.4.3 Modelo computacional de arteria con placa ateroma	38
2.4.4 Modelo computacional de balón liberador de fármaco 3D	42
Resultados	47
3.1 Resultado modelo stent	47

3.2 Modelo de balón recubierto de fármaco	54
3.3 Modelo placa	61
3.4 Estudio de la influencia de la elección de fármaco	63
3.4.1 Estudio de la elección del fármaco en stent	63
3.4.2 Estudio de la elección del fármaco en balón	65
3.5 Comparativa entre dispositivos: stent vs balón	66
3.6 Resultados modelo 3D	67
 Conclusiones y líneas futuras	 73
 Bibliografía	 75
Anexo I: Ecuaciones modelos computacionales	

Lista de Figuras

Figura 1: Arterias coronarias. Ilustración adaptada[3]	12
Figura 2: Esquema de la histología de una arteria.....	13
Figura 3: Esquema de funcionamiento stent liberador de fármaco.	16
Figura 4: Esquema de funcionamiento del balón recubierto de fármaco.....	16
Figura 5: Fármacos más utilizados: Paclitaxel [13], Sirolimus [10] y Zotarolimus [14].	17
Figura 6: Estado del fármaco en tejido.	21
Figura 7: Ensayos mecánicos experimentales en las diferentes capas de la pared arterial utilizados para ajustar los parámetros del modelo computacional desarrollado [15].	24
Figura 8: Ajustes Modelo Yeoh mediante Hyperfit.....	25
Figura 9: Esquema arteria definición tortuosidad.....	27
Figura 10: Esquema tortuosidad tras aplicar presión al material.....	27
Figura 11: Geometría modelo stent.	29
Figura 12: Geometría strut.	29
Figura 13: Esquema modelo stent mecánica.	30
Figura 14: Esquema modelo stents, ecuaciones utilizadas.....	31
Figura 15: Mallado del modelo stent	33
Figura 16: Geometría modelo balón.....	34
Figura 17 : Modelo balón estudio mecánico.....	35
Figura 18: Modelo balón ecuaciones.	36
Figura 19: Mallado del modelo balón.....	37
Figura 20: Geometría modelo placa. Dimensiones en mm.	38
Figura 21 : Modelo balón estudio mecánico.....	39
Figura 22: Modelo placa calcificada.	40
Figura 23: Modelo placa lipídica.	40
Figura 24: Mallado del modelo placa	42
Figura 25: Geometría modelo balón.....	43
Figura 26 : Modelo balón 3D.	44
Figura 27: Mallado del modelo 3D balón	45
Figura 28: Mapa deformación principal máxima: Caso 1, Caso 2 y Caso 3....	47

Figura 29: Mapa tercera deformación principal: Caso 1, Caso 2 y Caso 3.....	47
Figura 30: Dirección tercera deformación principal.	48
Figura 31: Concentración en los struts (Caso 2).	49
Figura 32: Concentración lumen en $t=60$ s, $t=3600$ s y $t=7200$ s (Caso 2).....	49
Figura 33: Mapa concentración respecto al tiempo en el Caso 2.	
Representación de los modelos: Tiempo= 60 s, Tiempo= 3600 s, Tiempo= 6000 s, Tiempo= 8100 s, Tiempo= 1500 s y Tiempo= 36000 s.....	50
Figura 34: Mapa concentraciones total [$\mu\text{mol/l}$] de los distintos casos en $t=7200$ s.	51
Figura 35: Gráficas modelo stent, representación NMC respecto al tiempo. .	52
Figura 36: NMC modelo stent Íntima.....	53
Figura 37: NMC modelo stent Media.....	53
Figura 38: NMC modelo stent Adventicia.	54
Figura 39: Direcciones de las deformaciones principales.	54
Figura 40: Deformación principal máxima modelo balón: Caso 1, Caso 2 y Caso 3.	55
Figura 41: Deformación principal mínima modelo balón: Caso 1, Caso 2 y Caso 3.	55
Figura 42: Mapa concentración total [$\mu\text{mol/l}$] respecto al tiempo en el Caso 2. Tiempo= 90 s, Tiempo= 150 s, Tiempo= 1650 s, Tiempo= 3600 s, Tiempo= 7200 s y Tiempo= 25200 s.	56
Figura 43: Concentración total [$\mu\text{mol/l}$] en $t=3600$ s en los casos modelo balón.	57
Figura 44: Concentración total.....	58
Figura 45: Fármaco total Íntima.	59
Figura 46: Fármaco total en la media modelo balón.....	59
Figura 47: Fármaco total en la adventicia modelo balón.....	60
Figura 48: Mapa concentración modelo placa calcificada, $t=1,650$ s, $t=3,600$ s, $t=7200$ s, $t=25,200$ s, $t=50,400$ s y $t=86,400$ s.....	61
Figura 49: Mapa concentración modelo placa lipídica, $t=1,650$ s, $t=3,600$ s, $t=7200$ s, $t=25,200$ s, $t=50,400$ s y $t=86,400$ s.....	62
Figura 50: Concentración total de fármaco modelo placa.....	62
Figura 51: Concentración total de fármaco en las distintas capas, placa calcificada y lipídica.	63

Figura 52: Concentración media normalizada modelos stent distintos fármacos.	64
Figura 53: Concentración media normalizada fármaco stent capas arteriales.	65
Figura 54: Fármacos en balón, concentración total de fármaco.	65
Figura 55: Fármacos en balón, concentración total de fármaco por capas.	66
Figura 56: Concentración total fármaco stent y balón.	66
Figura 57: Concentración fármaco total comparación dispositivos por capas pared arterial.	67
Figura 58: Fibras modelo Holzapfel.	68
Figura 59: Deformación principal máxima, modelo 3D y 2D.	68
Figura 60: Deformación principal mínima, modelo 3D y 2D.	69
Figura 61: Concentración total en $t=1050$ s, $t=3600$ s y $t=7200$ s, modelo 3D y 2D.	70
Figura 62: Fármaco total modelo 2D y 3D.	70
Figura 63: Fármaco total por capas, modelo 2D y 3D.	71
Figura 64: Esquema ecuaciones modelo stent.	i
Figura 65: Esquema ecuaciones modelo balón.	iv

Lista de Tablas

Tabla 1: Parámetros transporte de fármaco.....	22
Tabla 2: Constantes material Modelo Yeoh.....	24
Tabla 3: Constantes material Modelo Holzapfel 2005.	26
Tabla 4: Parámetros geométricos.....	29
Tabla 5: Justificación de parámetros.....	32
Tabla 6: Parámetros modelo placa.....	41
Tabla 7: Mínima y máxima concentración en la media y la adventicia.....	51
Tabla 8: Concentración total máxima en la media en $t=3600$ s.	57

Introducción

1.1 Motivación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial [1]. A nivel nacional, según la Sociedad Española de Cardiología, las enfermedades cardiovasculares causan en España 65 veces más muertes que los accidentes de tráfico [2].

La aterosclerosis es una de las principales patologías que afecta a las arterias. Consiste en la formación de una placa o depósito de diversas sustancias (colesterol, macrófagos, etc.) en la capa más interna de la pared arterial causando: estrechamiento (también conocido como estenosis), endurecimiento y pérdida de elasticidad del tejido, una reducción del flujo sanguíneo y consecuentemente, un descenso en el suministro de oxígeno. Así mismo, la ruptura de esta placa produciría la formación de coágulos o trombos que podrían ocasionar infartos, accidentes cerebrovasculares (ACV) o incluso la muerte.

Actualmente, la principal alternativa para tratar la aterosclerosis es la intervención coronaria percutánea (angioplastia coronaria). Se trata de una intervención quirúrgica en la que se ensanchan las arterias coronarias bloqueadas u obstruidas. Por consiguiente, el desarrollo y mejora de dispositivos intravasculares (*stent* y balón), generalmente recubiertos de fármacos, cobra una gran importancia para incrementar la esperanza de vida de estas personas.

El estudio de estos dispositivos, así como el desarrollo y mejora de modelos computacionales ya existentes, permiten comprender y aumentar la eficacia de los mismos. Por todo ello, este trabajo se ha basado en el desarrollo de modelos computacionales complejos y en el estudio del efecto mecánico de la expansión de los dispositivos en el transporte de fármaco.

Otro interés intrínseco añadido, es aportar nuevos modelos numéricos de balones recubiertos de fármaco. Tras varios años implantados, los *stents* pueden producir de nuevo problemas cardiovasculares por lo que es de vital

importancia investigar distintos dispositivos que aseguren la calidad de vida del paciente a largo plazo.

Personalmente, contribuir a la posibilidad de mejorar la calidad de vida de personas que padecen estas enfermedades con mi modesta aportación sobre dispositivos intravasculares es especialmente gratificante para mí y ha supuesto durante este tiempo un incentivo añadido a mi trabajo.

1.2 Objetivo

El objetivo de este trabajo es estudiar la expansión mecánica de dispositivos intravasculares acoplada al transporte de fármaco realizando, una simulación computacional mediante el método de elementos finitos (MEF).

Se tratará de desarrollar un modelo computacional lo más cercano posible a la realidad, modelando una arteria afectada por placa de ateroma, con objeto de estudiar la influencia de la placa en la difusión de fármaco a través de la pared arterial.

El objetivo final es lograr modelos numéricos más complejos y realistas y de este modo poder mejorar la eficacia de los dispositivos intravasculares. Para ello, se realizarán distintos estudios adicionales a los anteriormente mencionados, tales como el estudio de distintos fármacos utilizados en dispositivos o un modelo computacional en tres dimensiones (3D).

1.3 Anatomía e histología de la arteria coronaria

Las arterias coronarias son vasos sanguíneos que portan oxígeno directamente al miocardio del corazón, que como cualquier otro órgano necesita sangre rica en oxígeno para sobrevivir. La aorta, la arteria principal del organismo, se ramifica en dos arterias principales: la arteria coronaria izquierda y la arteria coronaria derecha.

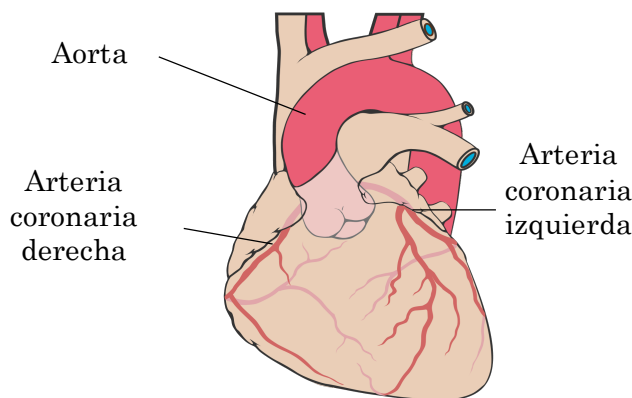


Figura 1: Arterias coronarias. Ilustración adaptada[3]

La estructura de la arteria coronaria se compone de tres capas, incluyendo la íntima, media y adventicia [4]. La estructura histológica se verá reflejada en el posterior modelo de elementos finitos, por lo que requiere de una explicación básica previa.

- La íntima o espacio subendotelial (SES) es la túnica más interna de la arteria, comprendiendo las siguientes estructuras:
 - Una lámina interior de células endoteliales.
 - Capa de tejido con células musculares lisas (SMC).
 - Lámina elástica interna (IEL), con la función de separar la íntima y la media.
- La media es la capa intermedia de la arteria, la cual da forma a la estructura muscular de la arteria y está formada de células musculares lisas. Se conecta con la íntima a través de la IEL, mientras que la conexión entre la media y la adventicia se realiza a través de la lámina elástica externa (EEL).
- La adventicia es la túnica más exterior consistente principalmente en tejido denso fibroso elástico. La adventicia es la conexión de la sangre de las arterias con los tejidos adyacentes.

En la siguiente figura, se observa un esquema de la histología de una arteria coronaria:

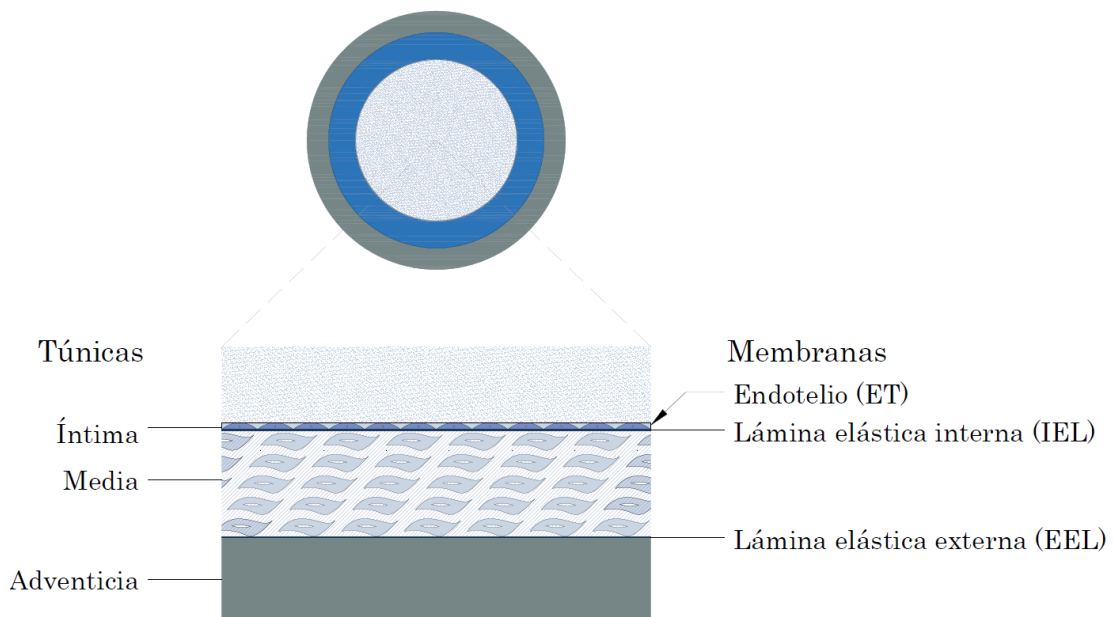


Figura 2: Esquema de la histología de una arteria.

1.4 Aterosclerosis

Las cardiopatías isquémicas y los accidentes cardiovasculares supusieron el 27% de las defunciones globales en el año 2015, manteniéndose como principales causas de defunción durante los últimos 15 años. [1]. La cardiopatía isquémica se produce debido a la aterosclerosis, proceso lento de formación de colágeno, acumulación de lípidos y células inflamatorias en las arterias coronarias creando una placa o depósito en el interior de la misma. Este proceso provoca el estrechamiento (también llamado estenosis) del lumen y el endurecimiento de la pared arterial, dando lugar, en los casos más graves, a trombosis debido a la rotura de placa, produciéndose un desequilibrio de aporte de oxígeno al músculo cardíaco (miocardio) [5].

Bajo circunstancias normales, el endotelio, la membrana interior de la arteria en contacto con la sangre, resiste a la adhesión de leucocitos, también llamados glóbulos blancos [6]. La creación de la placa de ateroma se produce cuando tras una inflamación del endotelio la permeabilidad del endotelio se incrementa, permitiendo el depósito de proteínas del plasma, provenientes del colesterol. A su vez, se produce una proliferación de células musculares de la capa media hacia el lumen[7].

1.5 Dispositivos intravasculares de difusión de fármacos (DDS)

Las intervenciones quirúrgicas para la colocación de dispositivos se recomiendan en los casos de anginas inestables, donde los medicamentos, aunque alivian el dolor, no limpian las arterias obstruidas [8]. La angioplastia es un procedimiento intravascular en el que una arteria obstruida es dilatada, tras inflar un balón guiado con un catéter, con el objeto de restaurar el flujo sanguíneo.

El balón (*balloon*) como dispositivo abrió el camino de las intervenciones coronarias percutáneas (ICP). Sin embargo, la restenosis ha sido la gran limitación de estas intervenciones. La restenosis es el resultado de la interacción biológica y mecánica tras el daño producido por la dilatación forzada de la arteria, incluyendo un estrechamiento prematuro, recuperación negativa de la arteria o proliferación de tejido en la íntima [9].

La introducción de *stents*, mallas metálicas tubulares, expandidos mediante balones supuso un gran avance en los dispositivos usados hasta entonces en la angioplastia. Aunque estos dispositivos dotaban de un soporte a la arteria afectada por el ateroma evitando de nuevo estrechamiento prematuro de la arteria, la restenosis seguía siendo una limitación aún no superada. La restenosis ocurría cuando células musculares lisas proliferaban y migraban de la media a la íntima, y de esta última al lumen, apareciendo una nueva obstrucción de la arteria.

Estos dispositivos mejoraron considerablemente con la aparición de los *stents* liberadores de fármaco, *drug-eluting stents* (DES), convirtiéndose en los dispositivos más utilizados en las angioplastias. El fármaco que recubre estos dispositivos evita la proliferación de células musculares lisas reduciendo así el

riesgo de trombos y restenosis. No obstante, las ventajas de este dispositivo contrastan con una de sus grandes desventajas, ya que existe riesgo impredecible de trombosis a largo plazo [7] [9].

En la actualidad, los balones recubiertos de fármaco, *drug-coated balloons* (DCB), se han convertido en una alternativa menos intrusiva a los DES. Este dispositivo difunde el fármaco en un periodo corto de tiempo mientras está en contacto con la arteria sin la necesidad de ser implantado [9].

Otra vía de investigación es el desarrollo de los *stents* biodegradables, los cuales se descomponen pasado un tiempo tras la intervención quirúrgica [7].

En este trabajo se desarrollarán modelos computacionales de elementos finitos tanto de *stents* liberadores de fármaco como de balones recubiertos de fármaco, al tratarse de los dos dispositivos más utilizados en la actualidad.

Tras tratar el desarrollo de los dispositivos a lo largo de los últimos años, es necesario ampliar los conocimientos relativos al procedimiento de colocación y esquema de funcionamiento de los dispositivos elegidos en el trabajo.

En primer lugar, se procede a presentar un esquema del funcionamiento del *stent* liberador de fármaco (Figura 3). En la primera figura (a) se muestra la arteria afectada por aterosclerosis, donde la placa impide la correcta circulación de la sangre. En la segunda figura (b) se procede a colocar un *stent* recubierto de fármaco mediante un catéter y un balón de angioplastia. Se procede a la expansión del balón y así a la colocación de *stent*, el cual se incrusta en la arteria restituyendo el flujo sanguíneo e iniciando la transferencia de fármaco hacia la sangre y el tejido arterial (c). Tras la colocación del *stent*, el balón vuelve a su posición inicial y se retira con ayuda del cateter (d,e). El resultado de la implantación, es la correcta circulación de la sangre y la liberación de fármaco desde los *struts* del *stent* (f).

En segundo lugar, se procede a presentar el esquema de funcionamiento del balón recubierto de fármaco (Figura 4). Al igual que en el anterior dispositivo, la arteria está afectada de ateroma (a). Se procede de igual manera a la colocación del balón mediante un cateter y al inflado del balón (b,c). El balón permanece en la arteria unos segundos mientras el fármaco se libera a la arteria (c). Tras el tiempo de permanencia, el balón se desinfla y se retira con ayuda del cateter (d,e). En conclusión, el fármaco se encuentra en el tejido y la arteria se ha deformado restituyendo el flujo sanguíneo normal de una forma menos intrusiva que con el *stent* (f).

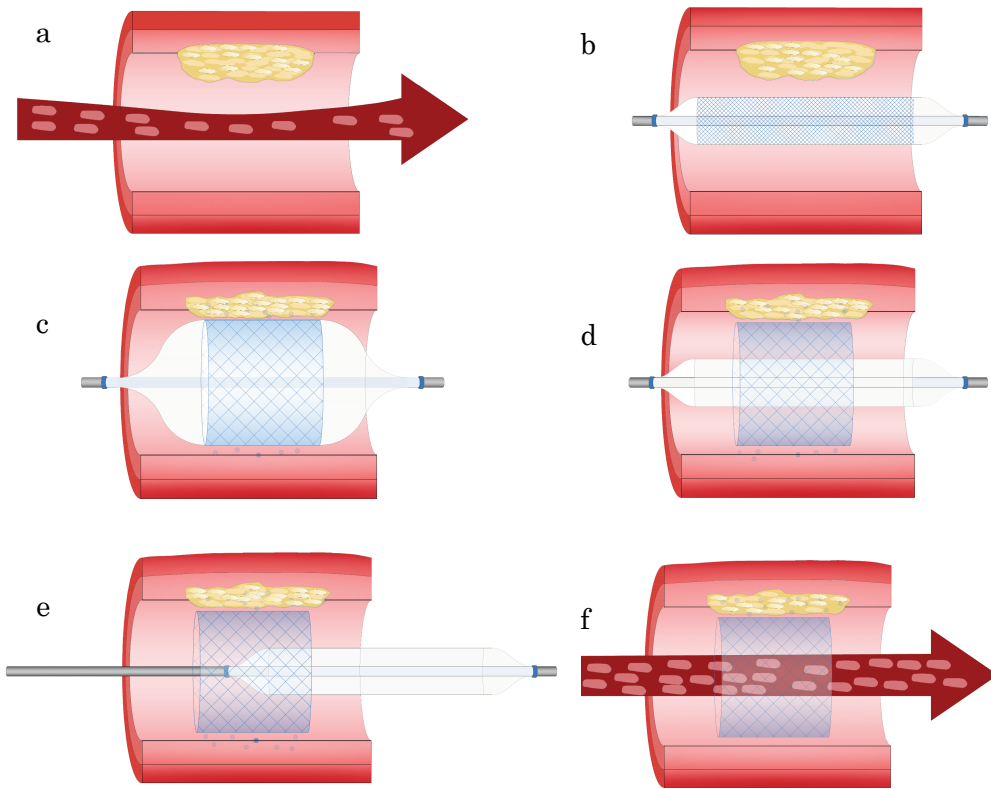


Figura 3: Esquema de funcionamiento stent liberador de fármaco.

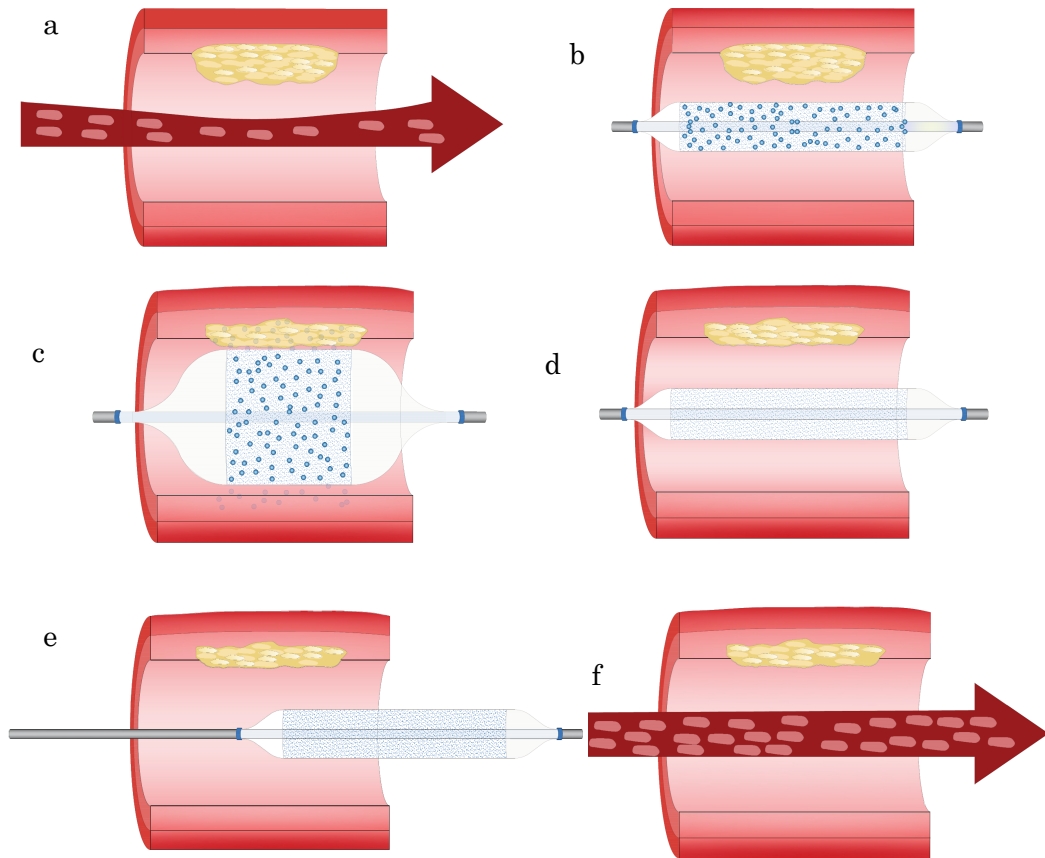


Figura 4: Esquema de funcionamiento del balón recubierto de fármaco.

1.6 Tipos de fármacos

Los fármacos principales utilizados en el recubrimiento de los *stents* y los balones inhiben la migración y proliferación celular como el Paclitaxel ($C_{47}H_{51}NO_{14}$) o son antibióticos con propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas e inmunodepresoras que inhiben la proliferación celular como Sirolimus ($C_{51}H_{79}NO_{13}$), también llamado rapamicina. Su derivado semi-sintético se denomina Zotarolimus ($C_{52}H_{79}N_5O_{12}$) el cual posee el mismo mecanismo de acción que el Sirolimus [11]. El peso molecular de los fármacos se incluye en la Tabla 1.

Tanto el Paclitaxel como el Sirolimus dan lugar a una reducción considerable de la revascularización y por tanto a una reducción de trombosis. Ambos fármacos poseen similar riesgo de infarto de miocardio.

El Zotarolimus presenta menor riesgo de infarto de miocardio, la disminución de la posibilidad de trombosis es similar a los fármacos anteriores, sin embargo, se produce mayor riesgo de revascularización[12].

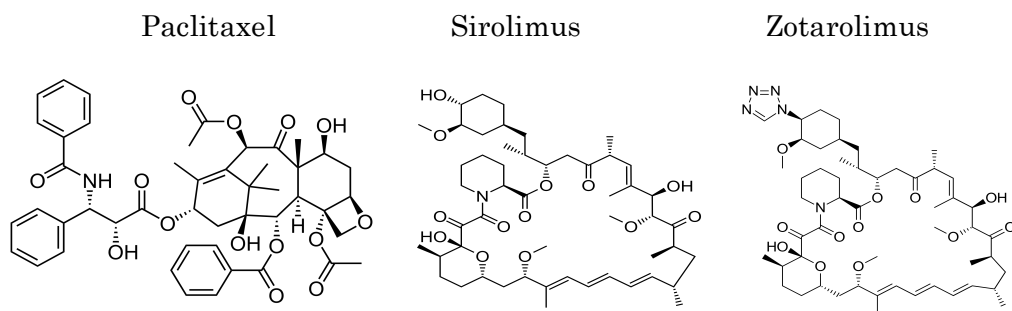


Figura 5: Fármacos más utilizados: Paclitaxel [13], Sirolimus [10] y Zotarolimus [14].

1.7 Estado del arte

En el apartado 1.5 ya se ha hecho referencia a la evolución y el desarrollo de los propios dispositivos intravasculares de difusión de fármacos, por consiguiente, el estado del arte expondrá la evolución de los modelos computacionales de los mismos.

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento están centrados en modelos de *stent* liberador de fármacos, sin embargo, en ninguno de ellos se ha realizado un estudio del acoplamiento entre la mecánica y la difusión de fármacos, estudiándose siempre de forma independiente. En este trabajo se desarrollarán modelos computacionales de *stent* y balón que acopla la mecánica al transporte de masa.

Respecto a la caracterización del material (tejido arterial), en el año 2005 Holzapfel et al. [15] presentan un modelo de material específico de arteria coronaria humana aportando los parámetros correspondientes obtenidos a partir de ensayos experimentales. Respecto a los modelos de placa, en el año 2006 Versluis et al. [16] introducen un modelo geométrico de arteria afectada

por aterosclerosis y aportan estudios mecánicos experimentales obteniendo parámetros mecánicos de la placa.

En cuanto a modelos matemáticos y numéricos de *stents* liberadores de fármaco, en el año 2007 Migliavacca et al [17], presentaron un modelo computacional de arteria formada por un dominio homogéneo con convección debido al filtraje del plasma en las capas de la pared arterial. En ese mismo año 2007, Mongrain et al. [18] subrayan que disminuyendo la difusividad del fármaco la permanencia del mismo en el tejido se incrementa. Posteriormente, en el año 2010 Vairo et al. [19] introdujeron un modelo más complejo donde se tiene en cuenta la microestructura del tejido, (incluyendo difusión anisótropa, porosidad de la arteria y la unión del fármaco al tejido), destacando la importancia del efecto de estas variables en el resultado final.

McGinty et al. presentaron en 2011 [20] diversos modelos matemáticos, donde destacan la importancia de incluir la velocidad transmural en el modelo y un ajuste preciso de los parámetros cinéticos de los términos reactivos del fármaco. En 2015 [21] introducen un modelo general y unificado de liberación de fármaco y distribución en el tejido.

En 2014 Bozsak et al. [7] aportaron un modelo multicapa donde se estudian diferentes fármacos (Paclitaxel y Sirolimus) y el tiempo de liberación de los mismos.

Por último, hay que destacar que en la literatura no se encuentran tantos estudios sobre balones recubiertos de fármaco. Sin embargo, en 2013 Kolachalama et al.[22] desarrollaron un modelo 2D sencillo de liberación de fármaco en balones, aportando parámetros experimentales relacionados con la cinética de los fármacos.

1.8 Secciones sucesivas

Este apartado tiene como misión introducir las secciones tratadas a continuación de la sección 1 de Introducción:

- 2 Material y Métodos: Se pretende presentar la teoría aplicada en el modelo computacional, destacando el estudio del transporte de fármaco, el estudio mecánico y el acoplamiento de los mismos. Igualmente, se describen los distintos modelos computacionales realizados.
- 3 Resultados: Tras realizar los modelos computacionales, se trata de extraer los resultados de los mismos. Se procesan los resultados con el fin de realizar una comparativa con los distintos casos.
- 4 Conclusiones y Líneas Futuras: Se realiza una conclusión sobre los resultados obtenidos en las distintas simulaciones realizadas, asimismo, se proponen posibles líneas futuras de estudio.

Anexo I: Se realiza una descripción más extensa de las ecuaciones utilizadas en los modelos computacionales, ya descritas en la sección 2 Material y Métodos.

Material y métodos

2.1 Estudio del transporte de fármaco

2.1.1 Flujo en el lumen

La sangre que circula por el lumen arterial se considera un fluido newtoniano y el flujo laminar y estacionario, el cual puede ser descrito por las ecuaciones de Navier Stokes, las cuales expresan las leyes de conservación de momento de Newton del fluido en el volumen de control[7]:

$$(\mathbf{u}_l \cdot \nabla) \mathbf{u}_l = -\nabla p_l + \frac{1}{Re_l} \Delta \mathbf{u}_l, \quad (1)$$

y la ecuación de continuidad,

$$\nabla \cdot \mathbf{u}_l = 0, \quad (2)$$

denotando u_l y p_l como la velocidad y la presión en el lumen respectivamente. El número de Reynolds de la sangre circulando en el lumen se considera: $Re_l = \frac{u_0 d_l \rho_b}{\mu_b} = 400$ [7], el cual se ha obtenido de velocidades normales de la sangre en arterias coronarias. Las propiedades físicas de la sangre han sido obtenidas de la literatura, siendo la densidad de la sangre $\rho_b = 1060 \frac{kg}{m^3}$ [7] y la viscosidad dinámica $\mu_b = 0.0035 Pa \cdot s$ [23].

2.1.2 Teoría del medio poroso

La íntima, la media y la adventicia se consideran capas porosas, por tanto, la velocidad transmural a través de las diferentes membranas puede ser calculada mediante la Ley de Darcy:

$$\nabla p_j = -\frac{\mu_p}{P_{D,j}} \mathbf{u}_j, \quad (3)$$

donde el subíndice j representa las capas de la arteria (i.e. íntima, media o adventicia), la velocidad y la presión en el volumen total de la capa a la cual esté referida y μ_p $P_{D,j}$ la viscosidad dinámica del plasma y la permeabilidad de Darcy de cada capa, respectivamente. La permeabilidad de Darcy es una medida de la conductividad del flujo en medios porosos [24][7].

Hay que añadir la correspondiente ecuación de continuidad:

$$\frac{\partial(\rho_p \varepsilon_j)}{\partial t} + \rho_p \nabla \cdot \mathbf{u}_j = 0, \quad (4)$$

siendo ε_j la porosidad de la capa y ρ_p la densidad del plasma.

Las membranas (i.e. ET, IEL y EEL) semipermeables se consideran interfases entre las capas de la arteria donde no existe continuidad de concentraciones y flujo. Las ecuaciones de Kedem-Katchalsky[25] se utilizan para modelar el comportamiento de estas membranas, definiendo un flujo de fluido J_v a través de las mismas. Debido a la diferencia de tamaño entre las moléculas de fármaco ($\approx 1nm$) y el tamaño de los poros de las membranas ($\approx 20 - 150 nm$), el flujo queda simplificado a:

$$J_{v,j} = L_{p,j} \Delta p_j, \quad (5)$$

donde $L_{p,j}$ es la conductividad hidráulica de las diferentes membranas y Δp_j la diferencia de presión existente a ambos lados de la membrana.

2.1.3 Transferencia de masa

La concentración de fármaco en la arteria se modela a través de la ecuación de convección -difusión-reacción[7]:

$$\frac{\partial c_j}{\partial t} = \nabla \cdot (D_j \nabla c_j) - \mathbf{u} \cdot \nabla c_j + R_j \quad (6)$$

La ecuación se compone de tres términos, uno convectivo, uno difusivo y otro reactivo.

Al igual que en el modelo poroso, las ecuaciones de Kedem Katchalsky definen el comportamiento de las membranas en la transferencia de masa denominando $J_{s,j}$, al flujo de soluto a través de las membranas:

$$J_{s,j} = P_j \Delta c_{\alpha,j} + s_j \bar{c}_{\alpha,j} J_{v,j}, \quad (7)$$

siendo P_j la permeabilidad de cada una de las membranas, $\bar{c}_{\alpha,j}$ la concentración media de la fase fluida ponderada de la membrana, $\Delta c_{\alpha,j}$ la diferencia de concentraciones a un lado y a otro de la membrana y s_j término de incertidumbre

2.1.4 Modelo reactivo

El modelo reactivo describe la unión del fármaco al tejido. El término reactivo se considera tan solo en la capa media, donde se encuentra la mayor concentración de células musculares lisas. En la literatura consultada, existen variaciones respecto al modelo reactivo a usar, tratando en todos los casos de llegar a una ecuación que se ajuste lo mayor posible al comportamiento real.

En esta sección se detallarán distintos modelos considerados por diferentes autores, describiéndolos desde un menor a un mayor grado de complejidad, para finalmente justificar el modelo seleccionado en los modelos computacionales realizados[26].

En la siguiente figura se muestra un esquema donde se aprecia los estados del fármaco en el tejido: libre o unido al tejido.

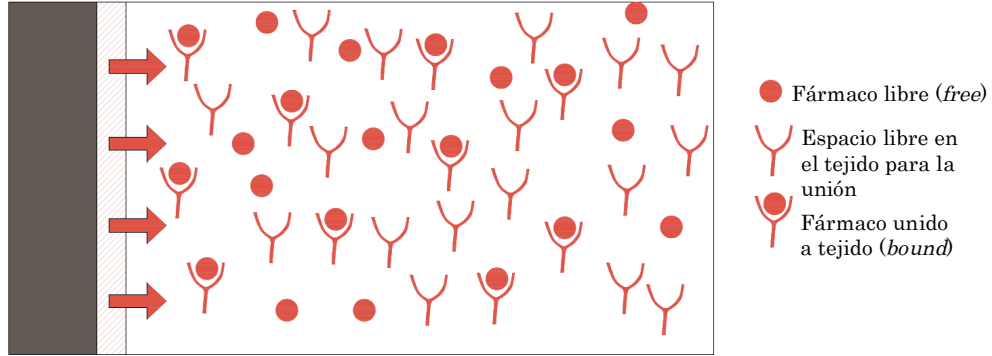


Figura 6: Estado del fármaco en tejido.

▪ **Modelo reactivo de unión de ligandos lineal no saturable e irreversible:**

El modelo más sencillo está basado en un término de consumo de fármaco proporcional a un parámetro, en este caso β_1 . El término queda descrito como:

$$R_{media} = \frac{db_1}{dt} = \beta_1 c_1 \quad (8)$$

En este modelo, tan solo existe un estado de fármaco, fármaco libre.

▪ **Modelo reactivo de unión de ligandos lineal no saturable y reversible:**

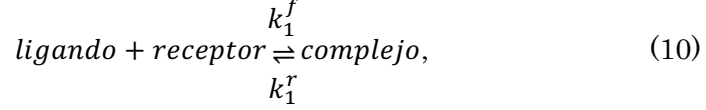
Este modelo se expresa a través de una reacción de primer orden lineal. Se consideran dos estados diferentes del fármaco: libre (*free*) y unido al tejido (*bound*), cuya tasa de la unión es proporcional respecto a la situación de equilibrio de la reacción, definido como K_a veces la concentración libre de fármaco[21]. La expresión resulta:

$$R_{media} = \frac{db_1}{dt} = \beta_1 \left(c_1 - \frac{b_1}{K_a} \right) = \beta_1 c_1 - \delta_1 b_1 \quad (9)$$

Cuando se alcanza el equilibrio el signo de la ecuación cambia y se libera el fármaco de vuelta a la fase libre. Este modelo es apropiado cuando el proceso de liberación posee una tasa dependiente linealmente tan sólo de una concentración.

- **Modelo reactivo de unión de ligandos no lineal saturable reversible e irreversible**

Los modelos no lineales provienen de teoría molecular celular, donde existen uniones de los ligandos, en este caso las moléculas de fármaco, y los receptores, huecos libres de unión, dando lugar a formas complejas. Este comportamiento queda definido con la siguiente ecuación química:



donde k_1^f caracteriza la velocidad de la reacción directa de segundo orden, mientras que k_1^r caracteriza la velocidad de la reacción inversa de primer orden donde el fármaco se desliga de su forma compleja. Ambas constantes se relacionan a través de la constante de equilibrio de disociación ($k_d = \frac{k_1^r}{k_1^f}$) (11), o de la constante de asociación si se considera el ratio inverso.

Se define un número máximo de posibles huecos de unión como la suma de receptores libres y ocupados formando complejos, b_{max} .

Se consideran dos estados diferentes del fármaco: libre (free) y unido al tejido (bound). El modelo reversible queda definido como:

$$R_{media} = \frac{db_1}{dt} = k_1^f c_1 (b_{max} - b_1) - k_1^r b_1, \quad (12)$$

siendo este modelo el más general.

Mientras que en el modelo irreversible se considera $k_1^r = 0$, por lo que el modelo resulta en:

$$R_{media} = \frac{db_1}{dt} = k_1^f c_1 (b_{max} - b_1) \quad (13)$$

A continuación, se muestran parámetros relacionados con el transporte de los tres fármacos utilizados en este trabajo:

	Paclitaxel	Sirolimus	Zotarolimus
$b_{max}[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$	0.127 [7]	0.366 [7]	0.356 [22]
$k_d[\text{mol} \cdot \text{m}^{-3}]$	$3.1 \cdot 10^{-3}$ [7]	$2.6 \cdot 10^{-3}$ [7]	0.0326 [22]
Da_2	2700 [7]	$5 \cdot 10^4$ [7]	$5 \cdot 10^4$ [22]
$M_w [\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}]$	853.906	914.172	966.21

Tabla 1: Parámetros transporte de fármaco.

2.2 Comportamiento mecánico de la implantación de dispositivos en la arteria coronaria

2.2.1 Comportamiento mecánico de la arteria

Las arterias muestran un comportamiento mecánico altamente no lineal, resultando en un endurecimiento del material al aplicar una carga gradual [27].

La respuesta mecánica de las capas que componen la pared arterial es notablemente diferente para cada una de ellas, por lo que el modelo de material utilizado es un modelo heterogéneo con las capas diferenciadas.

Respecto a los parámetros mecánicos se tomarán de ensayos experimentales realizados sobre arterias sanas existentes en la literatura [15].

El alto contenido de agua en los tejidos permite simplificar el modelo a uno prácticamente incompresible [28].

Las células musculares lisas y las fibras de colágeno siguen una orientación determinada en las distintas capas de la pared arterial, por lo que el comportamiento macroscópico es principalmente anisótropo[15]. En este trabajo se estudiarán dos modelos hiperelásticos, el modelo isótropo de Yeoh y el modelo anisótropo de Holzapfel.

2.2.2 Modelos hiperelásticos

En la siguiente sección se realizará una revisión de la teoría de los modelos hiperelásticos empleados en los modelos computacionales.

Los materiales hiperelásticos son un caso especial de material elástico (i.e. el comportamiento es función solo del estado actual de deformación) donde el trabajo de las tensiones durante la deformación depende solo del estado inicial en t_0 y la configuración final en t . Por tanto, estos materiales se consideran independientes del camino seguido durante la deformación. El trabajo de las tensiones se recoge en la función densidad de energía de deformación [29].

2.2.2.1 Modelo Yeoh

Aunque el comportamiento del tejido arterial es anisótropo, bajo pequeñas deformaciones los modelos isótropos presentan una aproximación bastante precisa [30].

El modelo de Yeoh es un modelo fenomenológico dependiente del primer invariante del tensor Cauchy-Green \mathbf{C} por la derecha, definido como $I_1 = \text{tr}(\mathbf{C})$. La función densidad de energía de deformación para un material de Yeoh viene dada por[31]:

$$\Psi = \sum_{i=1}^3 c_{i0} [I_1 - 3]^i, \quad (14)$$

siendo c_{i0} las constantes del material obtenidas empíricamente.

Los parámetros del modelo de Yeoh se ajustaron con ayuda del software Hyperfit a partir de resultados de ensayos mecánicos experimentales sobre arterias coronarias humanas obtenidos de la literatura [22],[26]. En la siguiente figura se observan los resultados de los ensayos mecánicos experimentales de las capas arteriales:

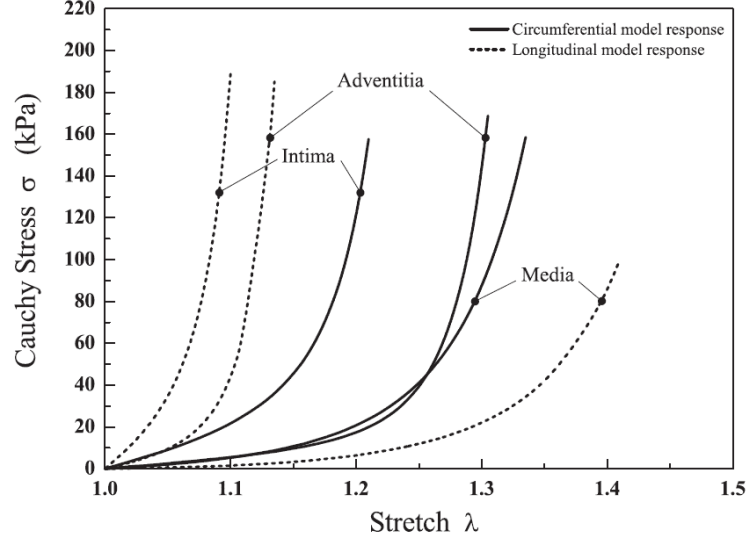


Figura 7: Ensayos mecánicos experimentales en las diferentes capas de la pared arterial utilizados para ajustar los parámetros del modelo computacional desarrollado [15].

Estos ensayos (Figura 8) aportan el comportamiento tanto circunferencial como longitudinal del tejido arterial, dada la anisotropía del mismo. Como el modelo de Yeoh es isótropo, se tiene en cuenta tan solo el comportamiento circunferencial.

Tras ajustar las gráficas de comportamiento, se obtienen las siguientes constantes del modelo de Yeoh:

	Coeficiente Yeoh (c_1) [Pa]	Coeficiente Yeoh (c_2) [Pa]	Coeficiente Yeoh (c_3) [Pa]
Íntima	42182.058	-279380.124	3474017.275
Media	17005.903	-73424.379	414952.313
Adventicia	32682.062	-295847.045	1138050.048
Placa	$2.99 \cdot 10^4$	$4.43 \cdot 10^5$	$3.99 \cdot 10^6$
Núcleo placa	6529.2	$-1.59 \cdot 10^4$	$2.47 \cdot 10^5$

Tabla 2: Constantes material Modelo Yeoh.

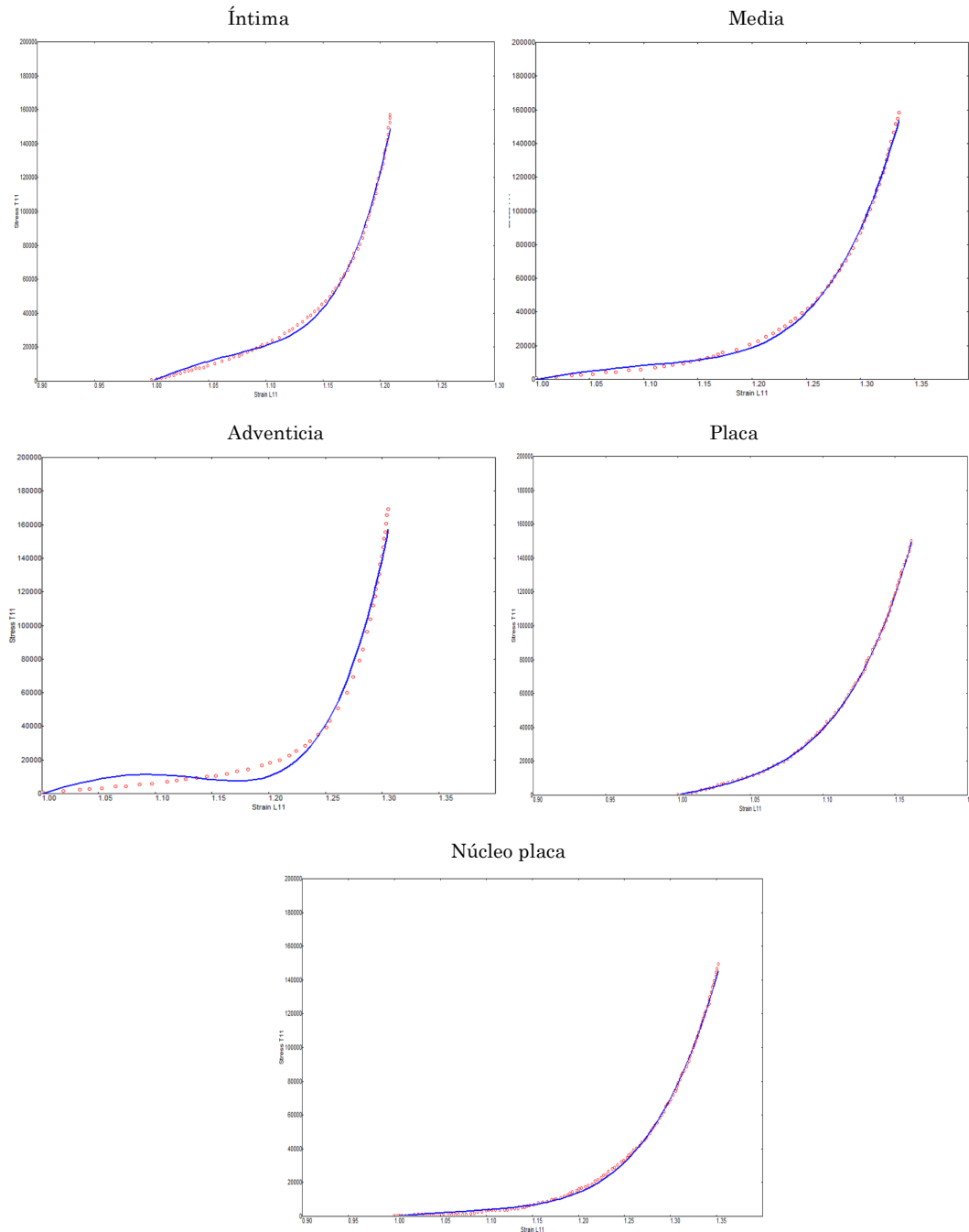


Figura 8: Ajustes Modelo Yeoh mediante Hyperfit.

2.2.2.2 Modelo Holzapfel 2005

El modelo de Holzapfel 2005 [15] incluye las dos direcciones preferenciales de anisotropía de tejido arterial. El término exponencial representa la contribución de las fibras de colágeno de la arteria, las cuales, tras aplicar tensión, se alinean y se rigidizan, lo que provoca un endurecimiento progresivo en el material. Al tratarse de un modelo macroscópico definiendo un comportamiento de un material con fibras a nivel microscópico, se define ρ como la dispersión de fibras en las direcciones de anisotropía caracterizadas

por el primer y cuarto invariante (i.e. I_1 y I_4). Las direcciones de anisotropía se distribuyen helicoidalmente con una orientación ϕ con respecto a la dirección circunferencial.

La función densidad de energía de deformación para este modelo es la siguiente:

$$\begin{aligned} \Psi = & \mu[I_1 - 3] \\ & + \frac{k_1}{k_2} [\exp(k_2[1 - \rho][I_1 - 3]^2 + \rho[I_4 - 1]^2)] - 1 \\ & + \frac{k_1}{k_2} [\exp(k_2[1 - \rho][I_1 - 3]^2 + \rho[I_6 - 1]^2)] - 1, \end{aligned} \quad (15)$$

donde el primer término expresa el comportamiento neohookeano y el segundo y tercer término el comportamiento de la primera y segunda familia de fibras. Las constantes μ , ρ y k_2 son constantes adimensionales y μ y k_1 poseen unidades de tensión [Pa].

Las constantes de los materiales se han obtenido a partir de estudios experimentales existentes en la literatura realizados en arterias coronarias humanas [15]:

	μ [kPa]	k_1 [kPa]	k_2	ϕ	ρ
Íntima	27.9	263.66	170.88	60.3	0.51
Media	1.27	21.6	8.21	20.61	0.25
Adventicia	7.56	38.57	85.03	67	0.55

Tabla 3: Constantes material Modelo Holzapfel 2005.

2.3 Acoplamiento estudio mecánico a la liberación de fármaco

En este trabajo, se tratará de acoplar el estudio mecánico al estudio del transporte de fármaco. En primer lugar, es necesario definir el concepto teórico de tortuosidad.

2.3.1 Definición de tortuosidad

En medio poroso, la tortuosidad es una medida de la complejidad en el medio. En este caso, la tortuosidad, τ , se define como el camino recorrido a través de los poros del material. Cuando la tortuosidad aumenta, lo hace la distancia efectiva de la difusión [32].

En un caso inicial, la tortuosidad se expresa como el cociente entre la longitud recorrida entre los poros y el espesor de la pared, $\tau_0 = \frac{L}{X}$ (16).

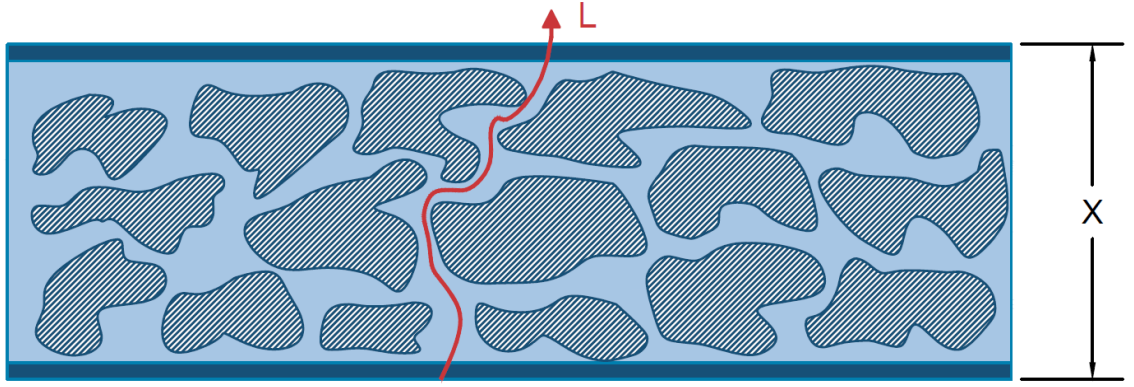


Figura 9: Esquema arteria definición tortuosidad.

El acoplamiento de la difusión y la tortuosidad se realiza mediante la difusividad efectiva definida como:

$$D_{\text{efectiva}} = \frac{\varepsilon}{\tau} D_{\text{libre}}, \quad (17)$$

siendo ε la porosidad que, al tratarse de un modelo incompresible, se mantiene constante. La difusividad libre se describe según el tamaño de molécula a través de la ecuación *Stokes-Einstein*:

$$D_{\text{libre}} = \frac{kT}{6\pi\mu R}, \quad (18)$$

siendo k la constante de *Boltzmann*, T la temperatura del material, μ la viscosidad del fluido y R el radio hidrodinámico de la molécula.

A continuación, se explica cómo se va realizar el acoplamiento entre la parte mecánica y la difusión de fármacos. En la siguiente figura, se muestra el esquema de la pared arterial que ha sido deformada por la implantación de un dispositivo intravascular (*stent* o balón):

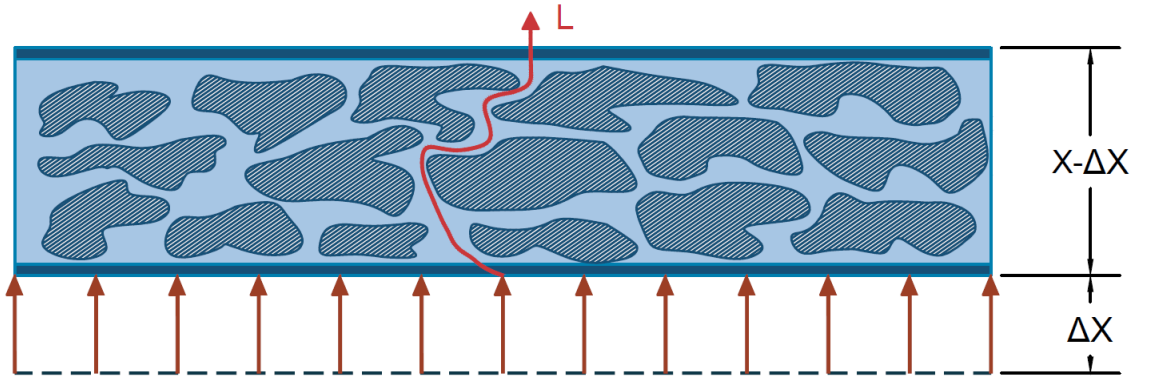


Figura 10: Esquema tortuosidad tras aplicar presión al material.

Tras la deformación sufrida, en un tiempo t , la tortuosidad ha cambiado y se define como:

$$\tau_t = \frac{L}{X - \Delta X}. \quad (19)$$

La deformación en dirección radial se puede expresar como $\varepsilon_r = \frac{\Delta X}{X}$. Al tratarse de una deformación por compresión, ΔX se toma como negativo. Reescribiendo la definición de tortuosidad teniendo en cuenta la deformación, se tiene que:

$$\tau_t = \frac{\tau_0}{1 + \varepsilon_r}. \quad (20)$$

Si se expresa la difusividad con la nueva definición de la tortuosidad, teniendo en cuenta una difusividad anisótropa (distinto coeficiente de difusión en dirección radial y longitudinal), finalmente resulta:

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_r(1 + \varepsilon_r) & \\ & D_l(1 + \varepsilon_l) \end{pmatrix} \quad (21)$$

2.4 Modelos computacionales

Las simulaciones se llevan a cabo con el software comercial de análisis y resolución por el método de elementos finitos (MEF) *COMSOL Multiphysics 5.2 (COMSOL, AB, Burlington, MA, USA)*.

2.4.1 Modelo computacional *stent* liberador de fármaco acoplada la expansión mecánica

Este modelo estudia la influencia de la mecánica en el transporte de fármaco en la sangre y en la pared arterial. Se analizará el mismo modelo para tres niveles de deformación, aplicando un desplazamiento forzado sobre los struts del *stent*. Se van a analizar cuatro casos según el desplazamiento prescrito: se aplicarán 0.10 mm, 0.15 mm, 0.2 mm y, por último, un caso sin desplazamiento impuesto.

2.4.1.1 Modelo geométrico

Se ha desarrollado un modelo 2D correspondiente a una representación idealizada de un segmento recto de arteria coronaria con un *stent* implantado, simulando una pequeña lesión. Se incluyen tres capas de la pared: íntima, media y adventicia y 3 *struts*. La geometría ha sido adaptada del modelo de *Mongrain et al. (2007)* [18], *Vairo et al. (2010)* [19] y *Bozsak et al. (2014)* [7].

Los parámetros geométricos definidos en la siguiente tabla serán los utilizados a lo largo del trabajo para geometrías de arteria sana (i.e. sin patologías):

	Espesor [mm]	Referencia
Lumen arterial	1.5	[18]
Íntima	0.01	[33]
Media	0.5	[18]
Adventicia	0.4	[34]

Tabla 4: Parámetros geométricos

En la siguiente figura, se observa la geometría resultante:

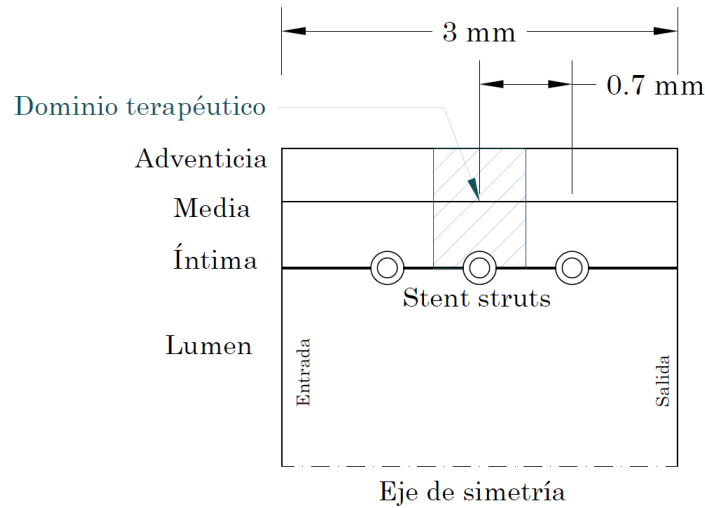


Figura 11: Geometría modelo stent.

Respecto a los *struts* del *stent*, se elige el modelo de *Mongrain et al.*(2007) [18], que consiste en una geometría de 0.15 mm de diámetro con un recubrimiento de 0.05 mm, basado en el CardioCoil *stent* de la empresa Medtronic. El dominio terapéutico considerado, de longitud la distancia entre *struts*, permitirá estudiar la influencia del fármaco en la pared arterial en la proximidad de un *strut*.

El resultado de la angioplastia con *stent* puede dar lugar a que algún *strut* posea diferente grado de penetración en el tejido que los demás. En este trabajo, se considera que el grado de penetración de todos los *struts* en la pared es del 50%. La situación y la geometría del *strut*, se observa en la siguiente figura:

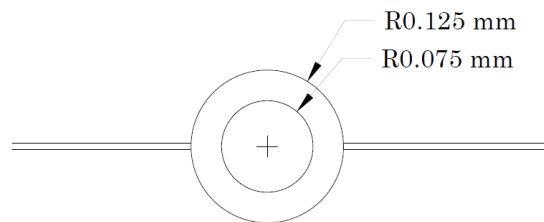


Figura 12: Geometría strut.

2.4.1.2 Ecuaciones y condiciones de contorno

- Mecánica del modelo: El estudio comprende 5 dominios: polímero que recubre el *strut* (donde se encuentra el fármaco), parte metálica del *stent*, íntima, media y adventicia, donde se aplicará un desplazamiento forzado de los tres *struts* del modelo. Las tres capas de la pared arterial han sido modeladas mediante el material de Yeoh, mientras que los *struts* del *stent* tienen un comportamiento elástico lineal. Como condición de contorno se tiene en cuenta la simetría del modelo. En la siguiente figura se muestra un esquema de la mecánica del modelo:

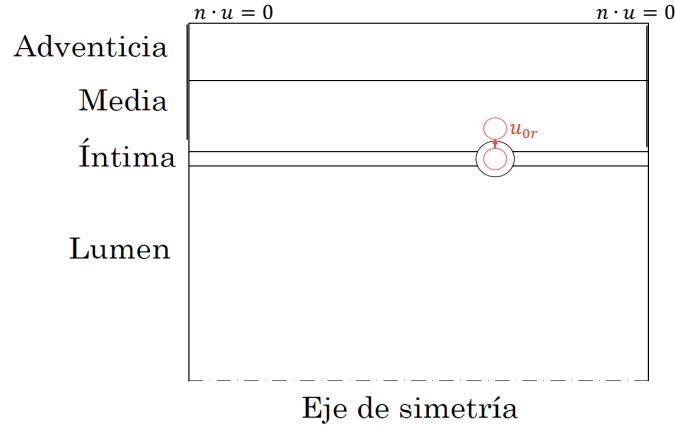


Figura 13: Esquema modelo stent mecánica.

- Difusión de fármaco:
 - Flujo laminar: La sangre que circula por el vaso ha sido modelada a través de la ecuación de Navier-Stokes (descrita en el apartado 2.1.1). Se aplican las siguientes condiciones de contorno:
 - Entrada del flujo: Perfil laminar de velocidad de Poiseuille.
 - Salida de flujo: Condición de presión, $p_l = 100 \text{ mmHg}$.
 - Ley de Darcy: El modelo poroso consta de tres dominios incluyendo las ecuaciones descritas en el apartado (2.1.2). Se aplican las siguientes condiciones de contorno en cada capa de la pared arterial:
 - Íntima: Flujo entrante $J_{v,ET}$ y flujo en la salida $J_{v,IEL}$.
 - Media: Flujo entrante $J_{v,IEL}$ y un flujo saliente $J_{v,EEL}$
 - Adventicia: Flujo entrante $J_{v,EEL}$ y $p_{adv} = 30 \text{ mmHg}$ como condición de presión en la membrana externa de la capa.
 - Transporte de fármaco: Se modela mediante la ecuación de convección-difusión-reacción (apartado 2.1.3). El fármaco se encuentra con una concentración inicial en el polímero que

recubre los *strut*. A continuación, se describen las condiciones de contorno aplicadas en cada dominio:

- Lumen: En la entrada se considera concentración nula y en la salida un flujo totalmente convectivo.
- Polímero: Igualdad tanto de flujo como de concentración en las interfaces con los dominios adyacentes.
- Íntima: Flujo entrante $J_{s,ET}$ y flujo saliente $-J_{s,IEL}$.
- Media: Flujo entrante $J_{s,IEL}$ y saliente $-J_{s,EEL}$.
- Adventicia: Flujo entrante $J_{s,EEL}$ y condición de concentración nula en la salida.

Los flujos de soluto de las membranas se describen en el apartado 2.1.3 y todas las ecuaciones se describen con más detalle en el Anexo I. Adicionalmente, en el siguiente esquema se representan las ecuaciones y condiciones de contorno:

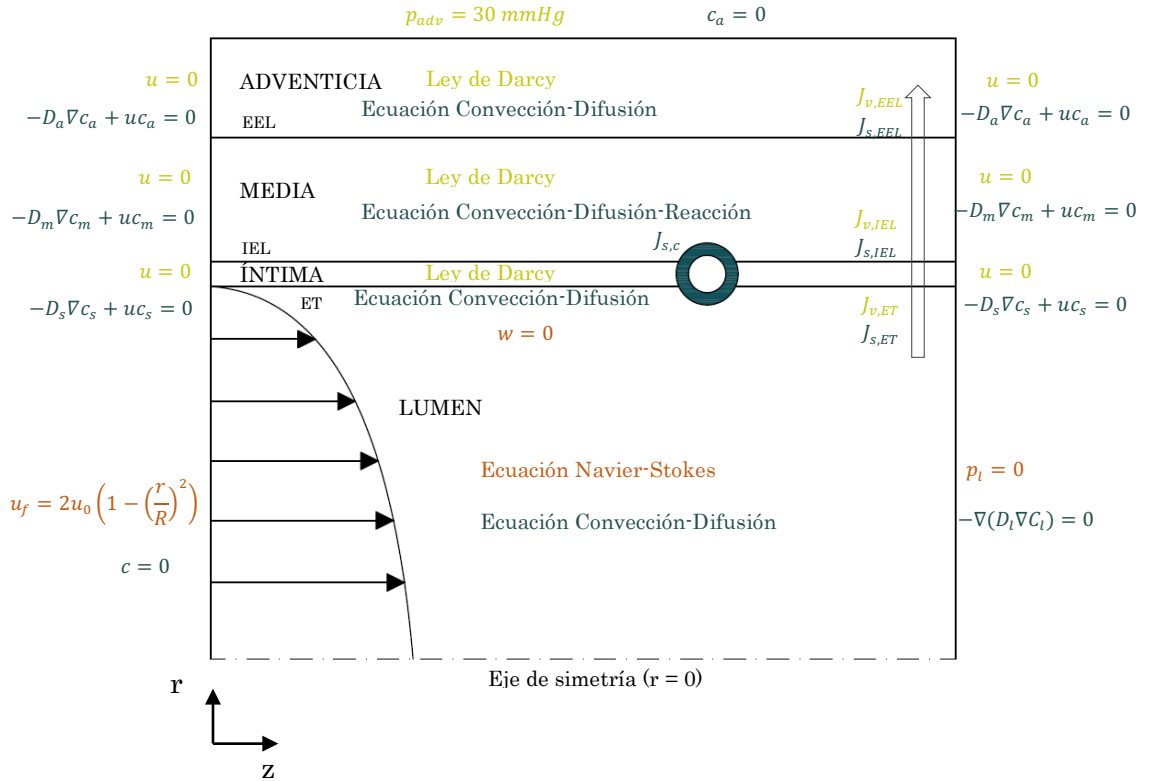


Figura 14: Esquema modelo stents, ecuaciones utilizadas.

2.4.1.3 Justificación de parámetros

Se va a realizar una recopilación de los diversos parámetros considerados en este trabajo, clasificados según la capa y membrana a la que hacen referencia. Los parámetros son en su mayoría comunes a los utilizados en el modelo del balón, por lo que se procederá a recopilarlos en una única tabla (Tabla 5), que se muestra a continuación:

Parámetros	Lumen	Endotelio (ET)	Íntima	Lámina elástica interna (IEL)	Media	Lámina elástica externa (EEL)	Adventicia
Espesor (e) [mm]	1.5[18]	-	0.01[33]	-	0.5 [18]	-	0.4 [34]
Densidad (ρ) [$\frac{kg}{m^3}$] [7]	1060	-	1060	-	1060	-	1060
Viscosidad(μ) [$Pa \cdot s$] [35]	$3.5 \cdot 10^{-3}$	$7.2 \cdot 10^{-4}$	$7.2 \cdot 10^{-4}$	$7.2 \cdot 10^{-4}$	$7.2 \cdot 10^{-4}$	$7.2 \cdot 10^{-4}$	$7.2 \cdot 10^{-4}$
Permeabilidad de Darcy(P_D) [m^2]	-	-	$2.2 \cdot 10^{-16}$ [36]	-	$2.10 \cdot 10^{-18}$ [36]	-	$2 \cdot 10^{-8}$ [37]
Conductividad hidráulica(L_p) [$\frac{m^2 \cdot s}{kg}$]	-	$2.2 \cdot 10^{-12}$ [7]	-	$2.2 \cdot 10^{-9}$ [7]	-	$2.2 \cdot 10^{-9}$	-
Porosidad (ϵ)	1	-	0.983[36]	-	0.25[36]	-	0.85[36]
Velocidad inicial (u_0) [$\frac{m}{s}$]	0.44[7]	-	-	-	-	-	-
PACLITAXEL							
Permeabilidad (P) [$\frac{m}{s}$]	-	$3 \cdot 10^{-6}$ [7]	-	$9.8 \cdot 10^{-6}$ [7]	-	$1 \cdot 10^{-6}$ [19]	-
Coefficiente difusión radial(D^r) [$\frac{m^2}{s}$]	$4.2 \cdot 10^{-12}$ [7]	-	$1.7 \cdot 10^{-11}$ [7]	-	$2 \cdot 10^{-12}$ [7]	-	$4 \cdot 10^{-12}$ [19]
Coefficiente difusión axial(D^z) [$\frac{m^2}{s}$]	$4.2 \cdot 10^{-12}$ [7]	-	$1.7 \cdot 10^{-11}$ [7]	-	$5 \cdot 10^{-11}$ [7]	-	$4 \cdot 10^{-12}$ [19]
SIROLIMUS							
Permeabilidad (P) [$\frac{m}{s}$]	-	$3.6 \cdot 10^{-6}$ [7]	-	$9.6 \cdot 10^{-6}$ [7]	-	$1 \cdot 10^{-6}$ [19]	-
Coefficiente difusión radial(D^r) [$\frac{m^2}{s}$]	$4.1 \cdot 10^{-12}$ [7]	-	$1.67 \cdot 10^{-11}$ [7]	-	$7 \cdot 10^{-12}$ [7]	-	$4 \cdot 10^{-12}$ [19]
Coefficiente difusión axial(D^z) [$\frac{m^2}{s}$]	$4.1 \cdot 10^{-12}$ [7]	-	$1.67 \cdot 10^{-11}$ [7]	-	$4 \cdot 10^{-11}$ [7]	-	$4 \cdot 10^{-12}$ [19]
ZOTAROLIMUS							
Coefficiente difusión (D) [$\frac{m^2}{s}$]	$4.1 \cdot 10^{-12}$ [7]	-	$1.67 \cdot 10^{-11}$ [7]	-	$2.041 \cdot 10^{-10}$ [22]		$4 \cdot 10^{-12}$ [19]

Tabla 5: Justificación de parámetros

2.4.1.4 Mallado del modelo

El mallado se compone en su mayoría de elementos triangulares de tamaño variable, siendo el tamaño máximo de malla de 0.201mm. En la interfase de la íntima y los *struts*, se han añadido elementos de contorno con una restricción de tamaño de elemento de 0.05 mm.

La malla contiene aproximadamente 265,000 elementos.

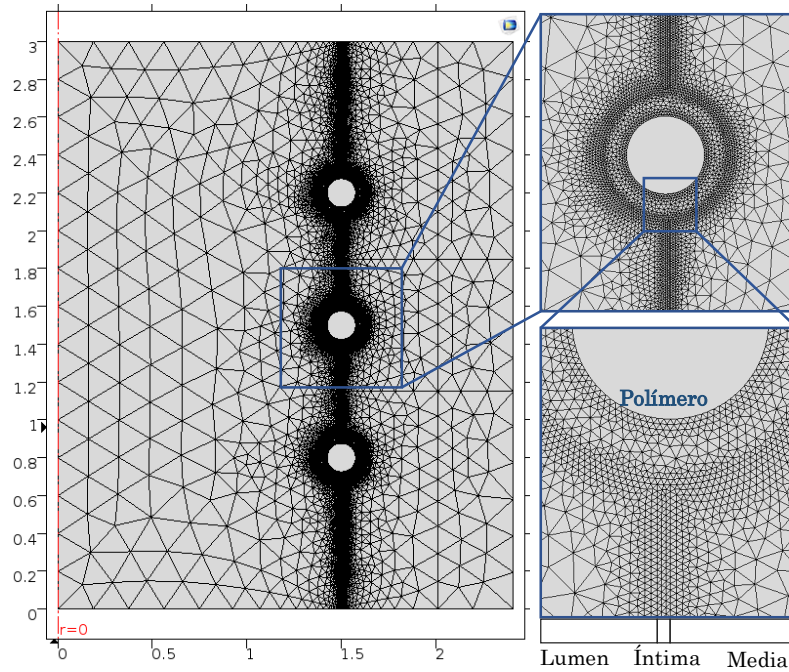


Figura 15: Mallado del modelo stent

2.4.1.5 Simulación del modelo

La simulación se realiza en dos *steps* de cálculo: el primero estacionario incluyendo el estudio mecánico, el flujo laminar y el medio poroso y el segundo tiempo-dependiente incluyendo el transporte de fármaco de todos los dominios.

El tiempo total de simulación es de 86,400 s (1 día) con un tamaño de paso máximo de 1 h.

Las ecuaciones se discretizan mediante el método de los elementos finitos (MEF) a través del software comercial *COMSOL Multiphysics*. Para el mallado se han utilizado elementos de diferente tipología:

- Flujo laminar: Elementos de segundo orden para la velocidad y de primer orden para la presión.
- Mecánica, Ley de Darcy, Transporte de fármaco: Elementos de segundo orden.

La tolerancia relativa tanto de la solución estacionaria como de la dependiente del tiempo es 10^{-3} .

2.4.2 Modelo computacional de balón liberador de fármaco acoplado a la expansión del mismo

Este modelo 2D estudia la influencia de la expansión del balón en la difusión del fármaco a través del tejido arterial. Se analizará el mismo modelo para tres niveles de expansión del balón, mediante la aplicación de tres niveles de presión interna: $5 \cdot 10^5 \text{ Pa}$, $7 \cdot 10^5 \text{ Pa}$, $10 \cdot 10^5 \text{ Pa}$. Por último, se analizará un caso sin expansión y se compararán los resultados obtenidos.

2.4.2.1 Modelo geométrico

Se trata de un modelo 2D, que incluye las mismas capas y membranas de la pared arterial que el dispositivo anterior. Por tanto, las dimensiones serán las mismas (Tabla 4), añadiendo el espesor del balón $e_{\text{balón}} = 0.1 \text{ mm}$ [38].

En la siguiente figura, se observa la geometría resultante:

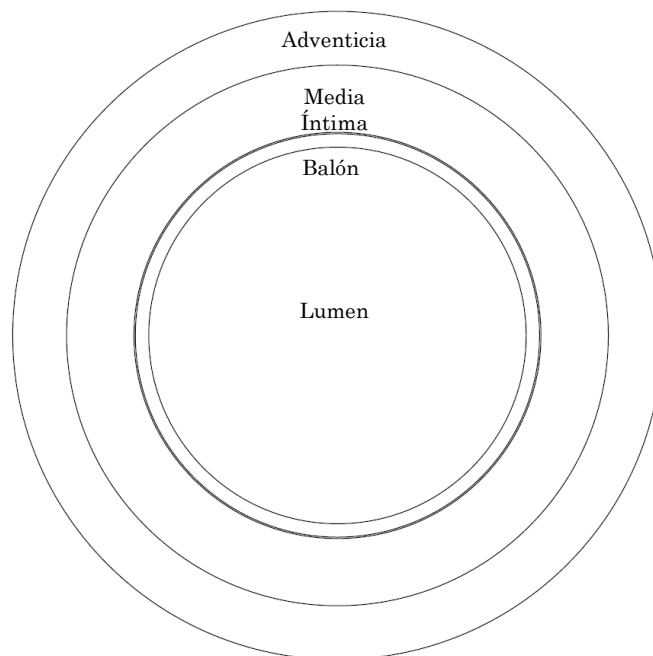


Figura 16: Geometría modelo balón

2.4.2.2 Ecuaciones y condiciones de contorno

- Mecánica del modelo: El estudio está compuesta por 4 dominios: íntima, media y adventicia y el dispositivo. El balón se somete a una presión interna, hasta conseguir que se deformen todas las capas. Las tres capas siguen el modelo de comportamiento de material de Yeoh, mientras que

el balón tiene un comportamiento elástico lineal. Como condiciones de contorno, por un lado, se ha restringido el desplazamiento del eje horizontal en la dirección Y, por otro lado, se ha restringido el desplazamiento del eje vertical en dirección X.

En la siguiente figura se muestra el modelo y las diferentes condiciones de contorno aplicadas:

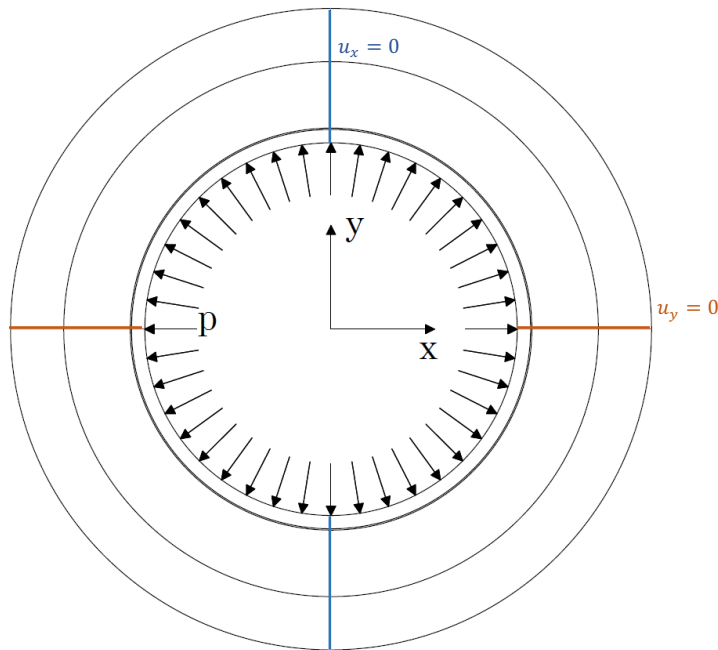


Figura 17 : Modelo balón estudio mecánico.

- Difusión de fármacos:
 - Ley de Darcy: El modelo poroso consta de tres dominios, todos ellos descritos según las ecuaciones del apartado (2.1.2). Las condiciones de contorno que se han utilizado en cada capa son las siguientes:
 - Íntima: Condición de presión en la parte más interior p_{lumen} y flujo saliente $J_{v,IEL}$.
 - Media: Flujo entrante $J_{v,IEL}$ y flujo saliente $J_{v,EEL}$.
 - Adventicia: Flujo entrante $J_{v,EEL}$ y en la parte más exterior una condición de presión $p_{adv} = 30 \text{ mmHg}$.
 - Ecuación de convección-difusión-reacción: Se aplican las siguientes condiciones de contorno:
 - Íntima: Se aplica una función para el flujo de fármaco entrante en el endotelio dependiente del tiempo, simulando una angioplastia real donde sólo existe

transferencia de fármaco desde el balón cuando éste está en contacto con la pared. El flujo de fármaco entrante en el endotelio durante los primeros 30 segundos se describe de la siguiente manera[22]:

$$J_b(t) = \left(\frac{k_1 A_1}{M_W}\right) e^{-k_1 t}, \quad (22)$$

siendo $k_1 = 0.009208 \text{ s}^{-1}$ y $A_1 = 23.95 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ constantes halladas empíricamente [22] y M_W el peso molecular del fármaco utilizado en cada caso. Tras estos 30 segundos, el flujo de fármaco en el endotelio pasa a ser nulo. Esta condición queda definida con la siguiente función:

$$J(t) = \begin{cases} J_b(t), & t \leq 30 \text{ s} \\ 0, & t > 30 \text{ s} \end{cases} \quad (23)$$

El flujo de fármaco saliente de la íntima se define como $-J_{s,IEL}$.

- Media: Flujo de fármaco entrante $J_{s,IEL}$ y saliente $-J_{s,EEL}$.
- Adventicia: Flujo de fármaco entrante $J_{s,EEL}$ y condición de concentración nula en la membrana exterior.

Al igual que en el modelo anterior, en el Anexo I, se describen todas las ecuaciones. Así mismo, en la siguiente figura se presenta un esquema con lo anteriormente descrito a modo de resumen:

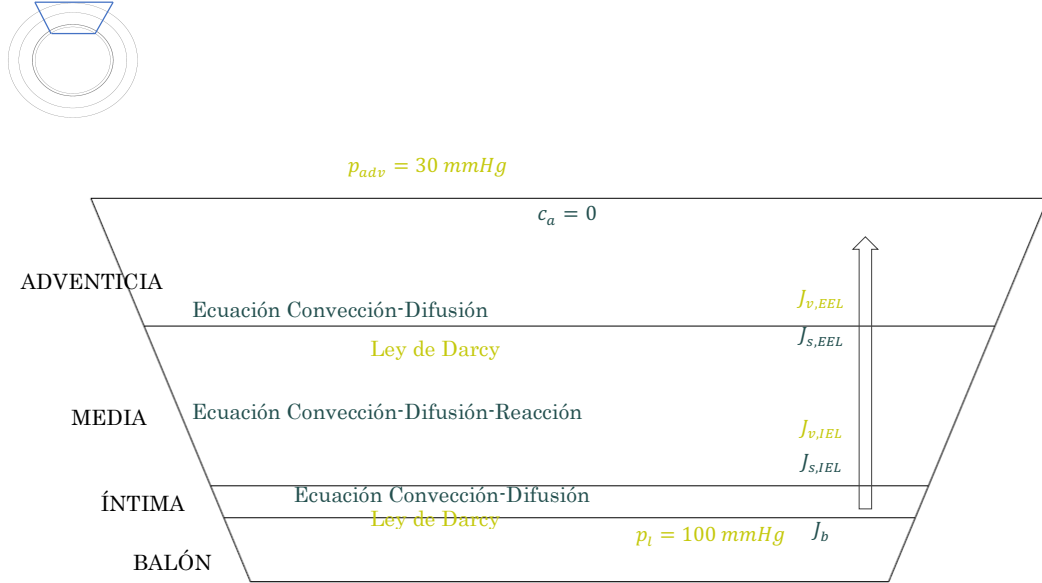


Figura 18: Modelo balón ecuaciones.

2.4.2.3 Justificación de parámetros

Los parámetros del modelo se han detallado en el apartado 2.4.1.3.

2.4.2.4 Mallado del modelo

El mallado se compone de elementos triangulares de segundo orden, siendo el tamaño máximo de malla de 0.255 mm. En la interfase del balón, íntima y media, se han añadido elementos a lo largo del contorno con una restricción de número de elementos de 100 elementos.

La malla contiene aproximadamente 20,000 elementos.

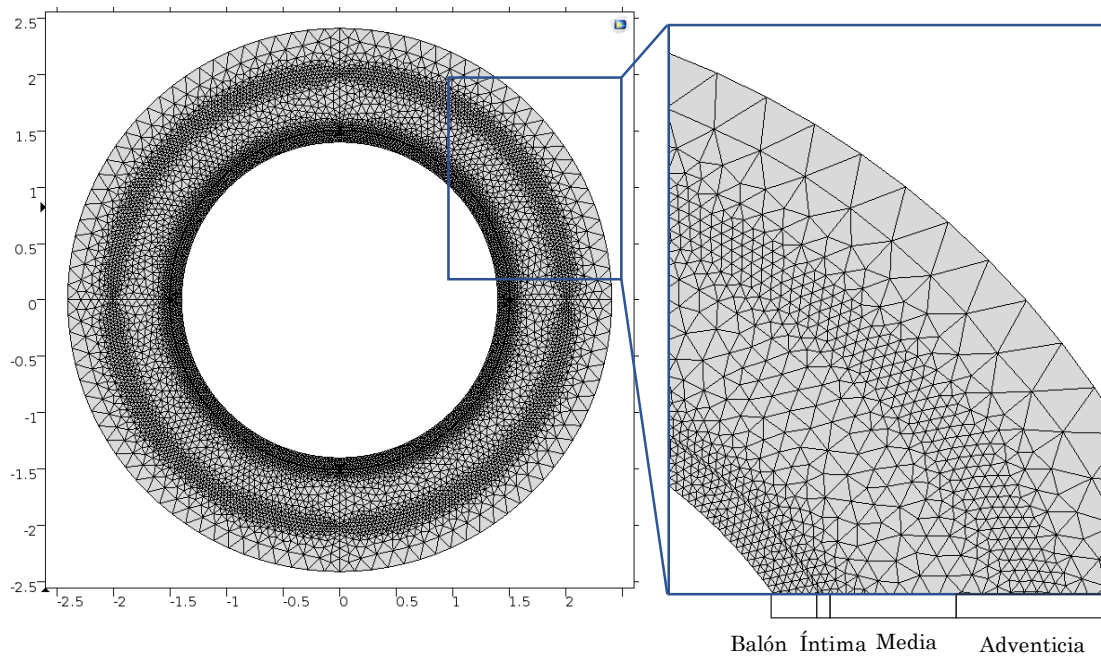


Figura 19: Mallado del modelo balón

2.4.2.5 Simulación del modelo

La simulación se realiza en dos *steps* de cálculo, el primero estacionario incluyendo el estudio mecánico y la Ley de Darcy, y el segundo transitorio, incluyendo el transporte de fármaco en todos los dominios.

El tiempo total de simulación, al igual que en el modelo anterior, es de 86,400 s con un tamaño de paso máximo de 1h.

Las ecuaciones se discretizan mediante el método de elementos finitos (MEF) con *COMSOL Multiphysics*.

La tolerancia relativa considerada tanto para la solución del estudio estacionario como del transitorio es 10^{-3} .

2.4.3 Modelo computacional de arteria con placa ateroma

Este modelo 2D estudia un caso realista de una arteria afectada por aterosclerosis. Se estudiarán dos tipologías de placa, la primera de ellas posee un núcleo calcificado y la segunda de ellas un núcleo lipídico.

2.4.3.1 Modelo geométrico

La geometría es una adaptación del modelo de Versluis et al. (2006) [16] y Ferreira et al. (2017) [39]. En la arteria se ha producido estenosis (i.e. estrechamiento del lumen) debido a la formación de placa de ateroma. El espesor de la media y la adventicia se mantiene constante respecto a los modelos anteriores.

En la siguiente figura, se muestra el modelo geométrico:

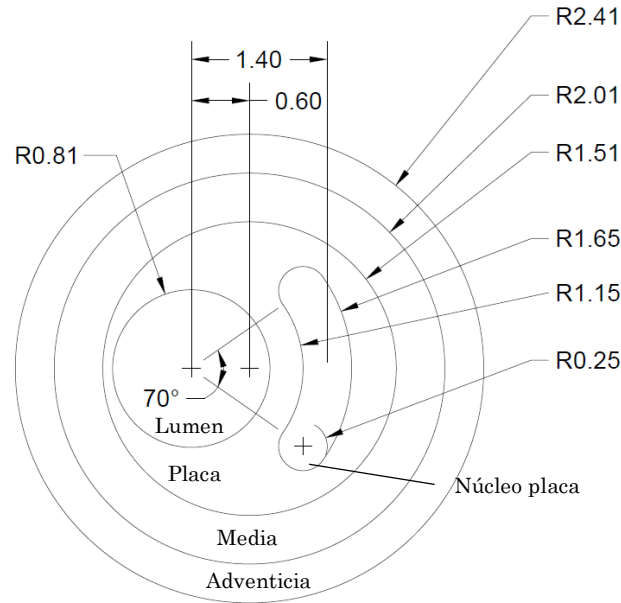


Figura 20: Geometría modelo placa. Dimensiones en mm.

2.4.3.2 Ecuaciones y condiciones de contorno

- Mecánica del modelo: A modo de simplificación, en este modelo se aplica la presión directamente en la pared del vaso, $p = 10 \text{ kPa}$. El modelo de comportamiento de Yeoh se asigna a todas las capas de la pared arterial y a la placa. En la siguiente figura, se representa el modelo y las condiciones de contorno aplicadas:

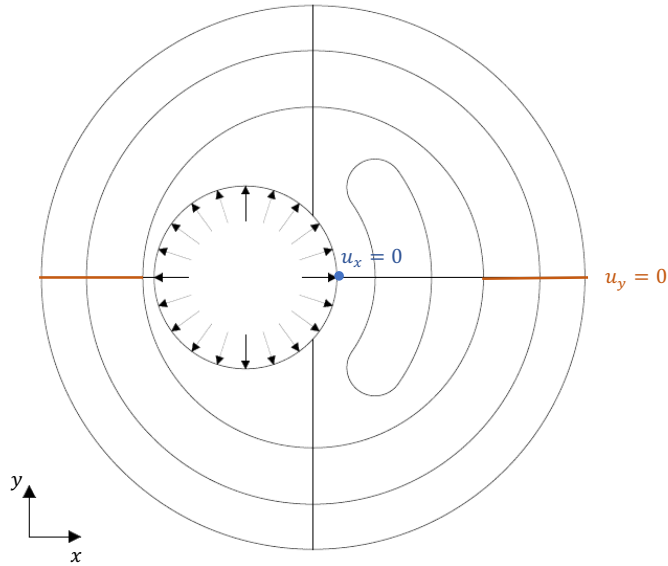


Figura 21 : Modelo balón estudio mecánico.

- Transporte de fármaco:
 - Ley de Darcy: El modelo poroso consta de tres dominios, todos ellos descritos según las ecuaciones del apartado (2.1.2). Se aplican las siguientes las condiciones de contorno:
 - Placa: Condición de presión en la pared interior p_{lumen} y flujo saliente $J_{v,IEL}$.
 - Media: Flujo entrante $J_{v,IEL}$ y flujo saliente $J_{v,EEL}$.
 - Adventicia: Flujo entrante $J_{v,EEL}$ y en la parte más exterior una condición de presión $p_{adv} = 30 \text{ mmHg}$.
 - Núcleo de la placa: No existen condiciones de contorno ni en la placa lipídica ni en la calcificada.
 - Ecuación de convección-difusión-reacción: Las condiciones de contorno del transporte de fármaco son las siguientes:
 - Placa: Flujo de fármaco entrante $J_b(t)$ y saliente $-J_{s,IEL}$.
 - Media: Flujo de fármaco entrante $J_{s,IEL}$ y saliente $-J_{s,EEL}$.
 - Adventicia: Flujo de fármaco entrante $J_{s,EEL}$ y condición de concentración nula en la membrana exterior.
 - Núcleo de la placa: No existen condiciones de contorno en el caso de placa calcificada. En el caso de placa lipídica, en las interfases existen condiciones de igualdad de flujo y de concentración.

En el Anexo I, se describen las ecuaciones concretas del modelo. En la siguiente figura se muestra el esquema del modelo de placa calcificada:

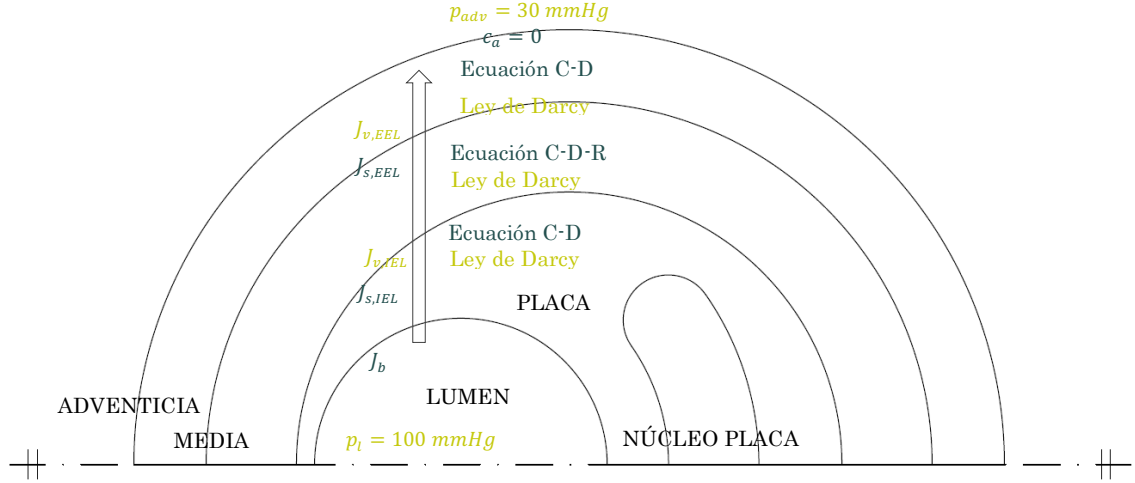


Figura 22: Modelo placa calcificada.

En la siguiente figura, se muestra el esquema del modelo de placa lipídica:

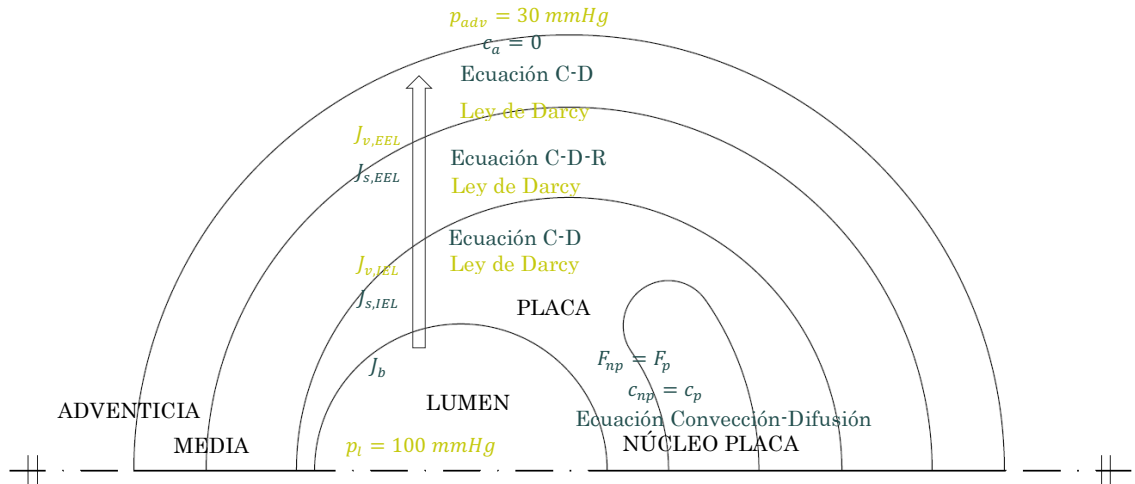


Figura 23: Modelo placa lipídica.

2.4.3.3 Justificación de parámetros

En este modelo hay que añadir parámetros relativos a la placa y a su núcleo. En la siguiente tabla se especifican los mismos:

Parámetros	Placa	Núcleo Placa
Densidad (ρ) [$\frac{kg}{m^3}$] [7]	1060	1060
Viscosidad(μ) [$Pa \cdot s$] [35]	$7.2 \cdot 10^{-4}$	$7.2 \cdot 10^{-4}$
Permeabilidad de Darcy(P_D) [m^2]	$2 \cdot 10^{-18}$ [19]	$1 \cdot 10^{-19}$ [39]
Porosidad(ε)	0.25[19], [36]	0.75[39]
PACLITAXEL		
Coefficiente difusión radial(D^r) [$\frac{m^2}{s}$]	$1 \cdot 10^{-14}$ [19]	$7.7 \cdot 10^{-12}$ [34]
Coefficiente difusión axial(D^z) [$\frac{m^2}{s}$]	$1 \cdot 10^{-14}$ [19]	$7.7 \cdot 10^{-12}$ [39]

Tabla 6: Parámetros modelo placa

2.4.3.4 Mallado del modelo

El mallado se compone de elementos triangulares, siendo el tamaño máximo de malla de 0.482 mm. En todas las fronteras de los dominios se han añadido elementos a lo largo del contorno con una restricción de número de elementos. La restricción en la frontera del núcleo de la placa es de 300 elementos, mientras que en las demás fronteras es de 200 elementos.

La malla desarrollada está compuesta por aproximadamente 117,000 elementos.

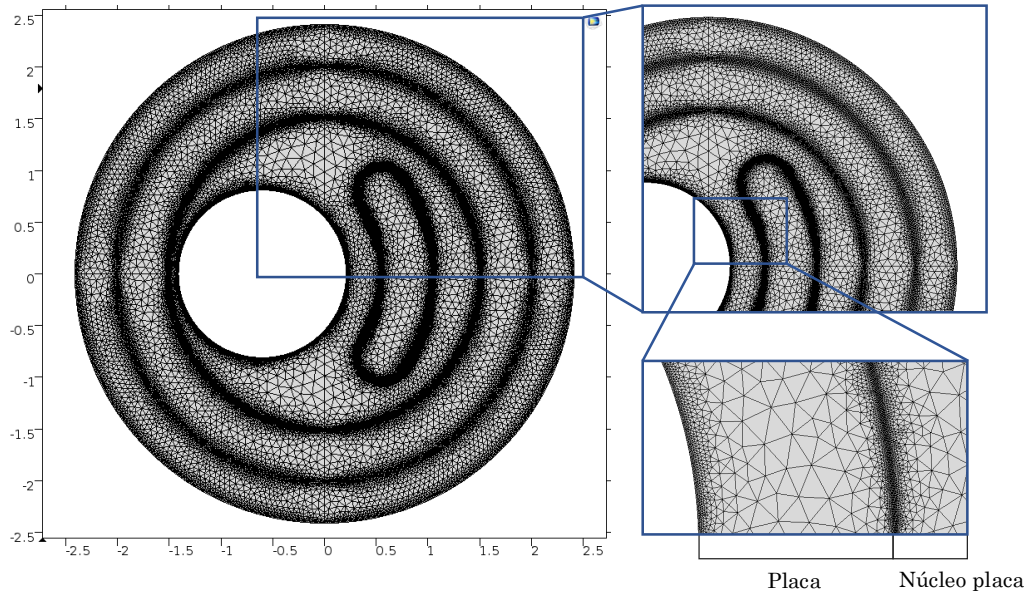


Figura 24: Mallado del modelo placa

2.4.3.5 Simulación del modelo

La simulación realizada es similar a la realiza con el modelo anterior del balón en arteria sana. El modelo consta de un estudio estacionario (incluye la parte mecánica y la Ley de Darcy) y un estudio transitorio, el cual estudia el transporte de fármaco a través de la pared arterial en función del tiempo.

Tanto el tiempo total de simulación como la tolerancia relativa de las soluciones son idénticos al modelo anterior.

Las ecuaciones que rigen el comportamiento de este modelo, al igual que en el caso anterior, se discretizan mediante el método de elementos finitos utilizando el software comercial *COMSOL Multiphysics*. El mallado se compone de elementos de segundo orden, exceptuando para el transporte de fármaco donde tuvieron que definirse elementos de tercer orden, debido a problemas de convergencia. Este hecho aumentó el coste computacional del modelo.

2.4.4 Modelo computacional de balón liberador de fármaco 3D

Al realizar un modelo computacional 3D es posible incluir el comportamiento anisótropo con dos familias de fibras de la pared del vaso. Para ello, se va a utilizar el modelo constitutivo propuesto por Holzapfel en 2005. Este modelo 3D desarrollado permitirá comparar los resultados frente al modelo 2D de balón explicado anteriormente.

2.4.4.1 Modelo geométrico

La geometría del modelo 3D es una extrusión de 5 mm del plano geométrico con la geometría del modelo 2D del balón, por tanto, el espesor de las membranas y capas se mantienen respecto al modelo del balón plano.

En la siguiente figura, se observa la geometría resultante:

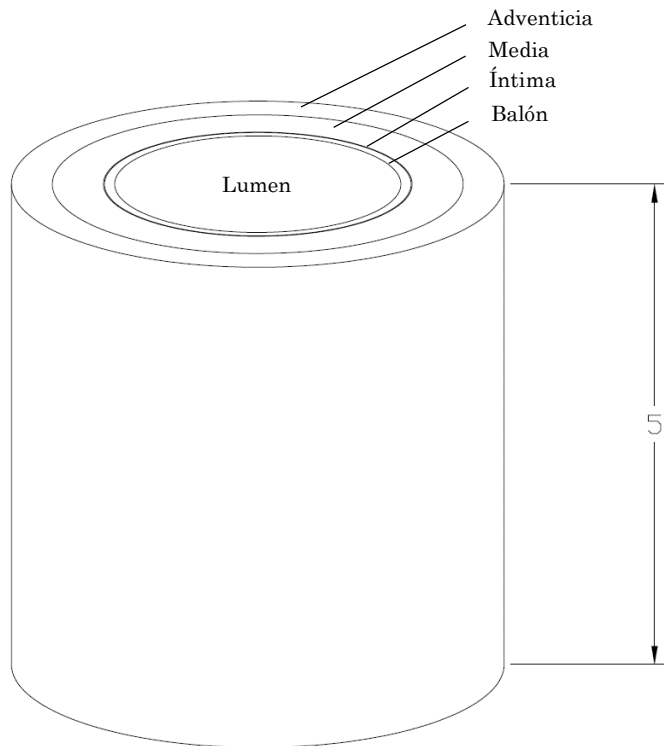


Figura 25: Geometría modelo balón

2.4.4.2 Ecuaciones y condiciones de contorno

- **Mecánica del modelo:** En el modelo 3D se aplica una presión en el interior del vaso de 0.2 MPa. Al igual que en el modelo 2D, el balón se modela como un material elástico lineal. Las capas de la pared se rigen por la función densidad de energía de deformación del modelo de material de Holzapfel. En la siguiente figura se muestra el modelo y las condiciones de contorno aplicadas:

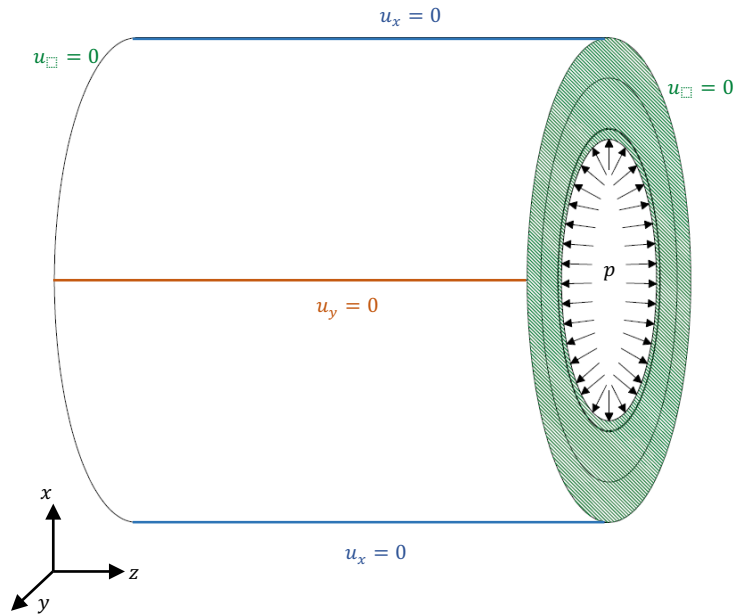


Figura 26 : Modelo balón 3D.

- Transporte de fármaco: Este modelo comparte las mismas condiciones de contorno y condiciones que el modelo 2D del balón.

2.4.4.3 Justificación de parámetros

Los parámetros del modelo se han detallado en el apartado 2.4.1.3.

2.4.4.4 Mallado del modelo

El barrido del mallado de una de las caras del cilindro que representa el vaso da lugar a una malla compuesta de 15,360 elementos hexáedricos de segundo orden, siendo el tamaño máximo de malla 0.5 mm (Figura 27).

2.4.4.5 Simulación del modelo

Al igual que en los modelos anteriores, la simulación se realiza en dos *steps* de cálculo, el estudio mecánico y la Ley de Darcy pertenecen al estudio estacionario y el transporte de fármaco al estudio transitorio.

El tiempo total simulado son 86,400 s, con un tamaño de paso máximo de 1h. Las tolerancias relativas de la solución del estudio temporal y transitorio son idénticas a los modelos anteriores.

Las ecuaciones se discretizan mediante el método de elementos finitos utilizando el software comercial *COMSOL Multiphysics*.

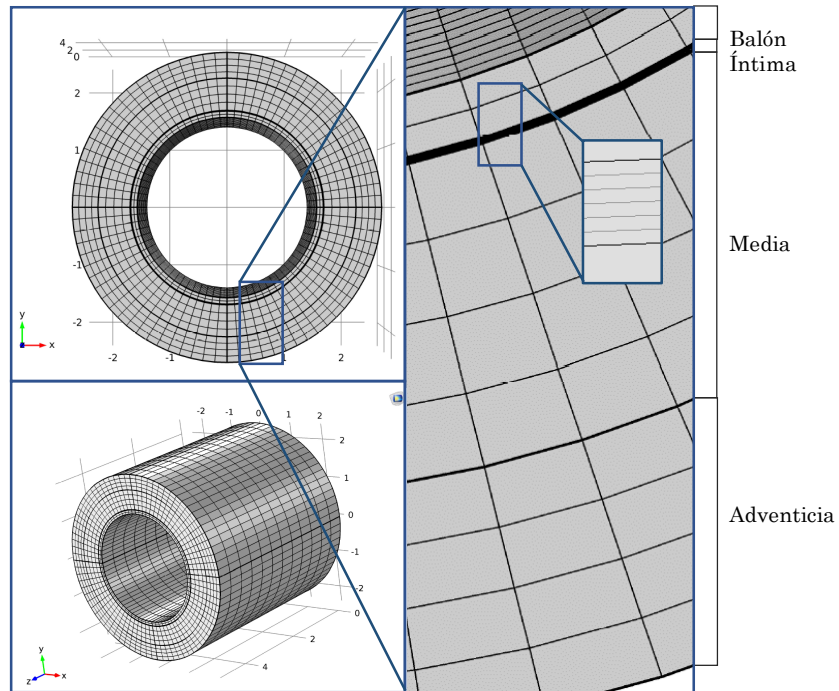


Figura 27: Mallado del modelo 3D balón

Resultados

3.1 Resultado modelo *stent*

En el modelo se analiza un *stent* liberador de fármaco ante distintos grados de deformación. Para ello, tal y como se ha especificado en el Capítulo 2, los *struts* se sometieron a tres niveles de desplazamiento. Los resultados de este modelo siguen la siguiente notación:

- Caso 0: los *struts* no se someten a ningún desplazamiento.
- Caso 1: los *struts* se someten a un desplazamiento impuesto de 0.10 mm.
- Caso 2: los *struts* se someten a un desplazamiento impuesto de 0.15 mm.
- Caso 3: los *struts* se someten a un desplazamiento impuesto de 0.20 mm.

A continuación, se muestran la deformación principal máxima y la deformación principal mínima en la pared del vaso, a través de representaciones 2D.

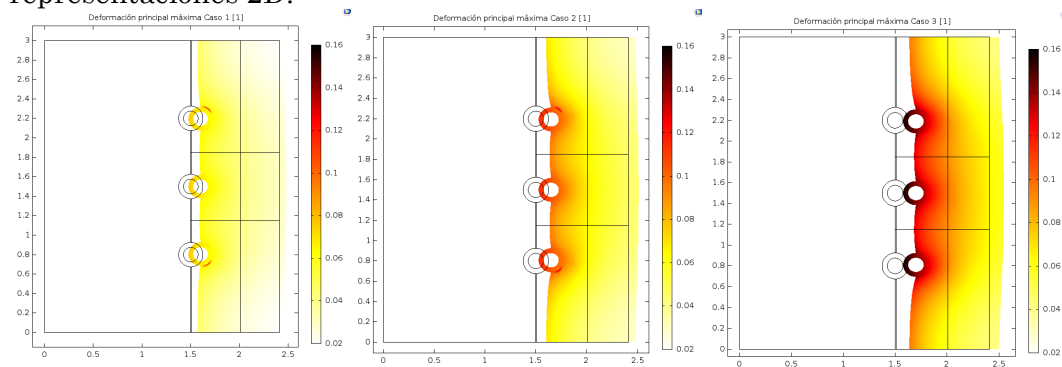


Figura 28: Mapa deformación principal máxima: Caso 1, Caso 2 y Caso 3.

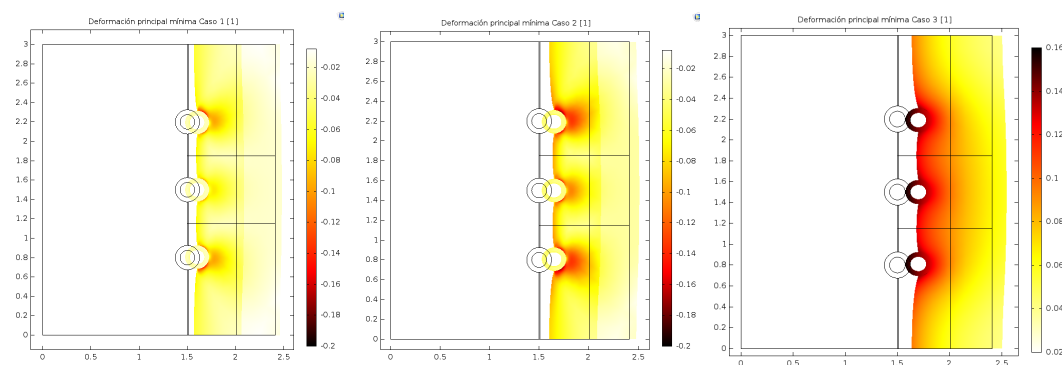


Figura 29: Mapa tercera deformación principal: Caso 1, Caso 2 y Caso 3.

Como se observa en las gráficas, los valores de la deformación máxima principal aumentan y los valores de la deformación principal mínima disminuyen según se desplazan los *struts* y aumenta la compresión.

La deformación mínima principal (compresión) es el instrumento de acoplamiento entre la mecánica y el transporte de fármaco. La dirección de la deformación principal mínima se observa en la siguiente figura:

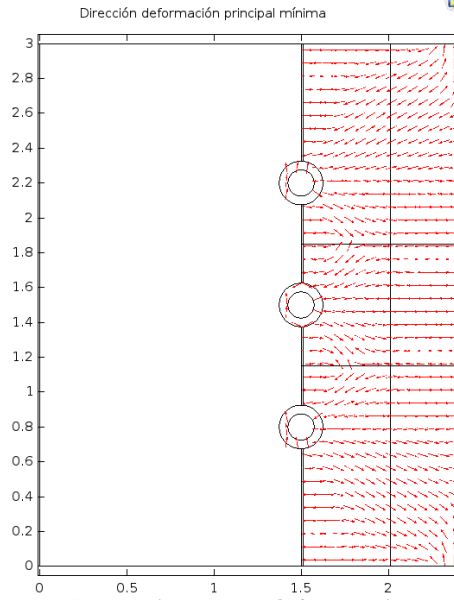


Figura 30: Dirección tercera deformación principal.

En los mapas 2D mostrados a continuación, se podrá observa como se comporta el modelo a lo largo del tiempo. Se considera el caso 2 como representativo del comportamiento (Caso 2) y se representa la concentración total en los diferentes dominios del modelo en distintos instantes de tiempo.

Para una mejor interpretación de los resultados, se define la concentración media normalizada (NMC), que será representada en función del tiempo para el polímero y para las diferentes capas de la pared arterial.

$$NMC = \frac{1}{V_j c_0} \int_{V_j} (c_j(x, t) + b_j(x, t)) dV \quad (23)$$

En la siguiente figura se representa la concentración de fármaco existente en los *struts* en tres instantes temporales distintos, junto a la concentración media normalizada en los mismos a lo largo del tiempo.

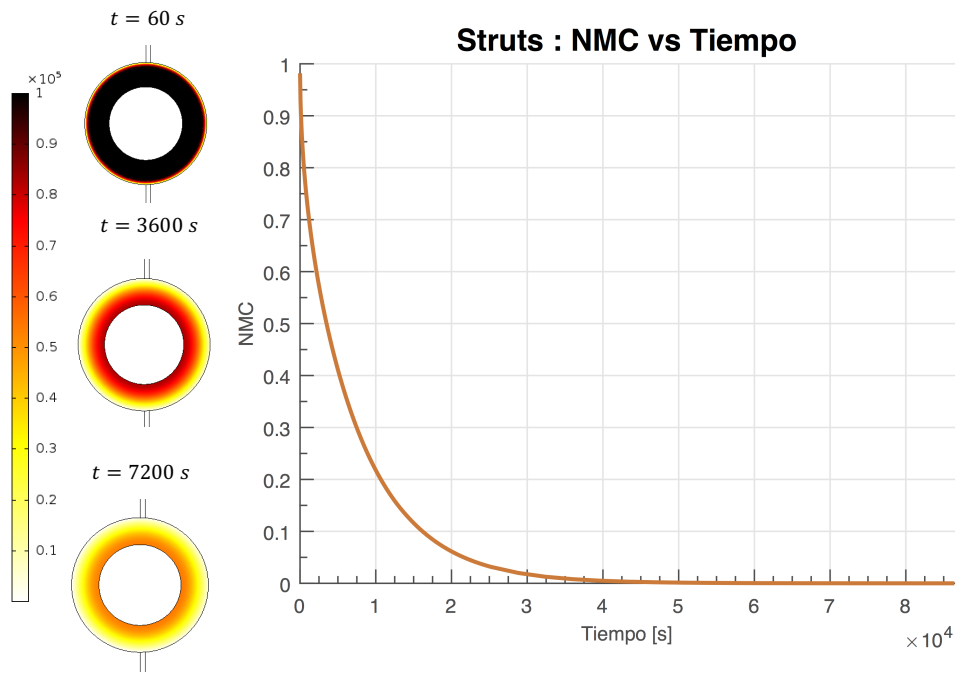


Figura 31: Concentración en los struts (Caso 2).

Tanto en el mapa de colores como en la curva anexa (*release profile*) se observa como en los primeros instantes de tiempo los *struts* poseen la mayor parte de la concentración total de fármaco. Así mismo, puede apreciarse como la concentración de fármaco va disminuyendo a lo largo del tiempo ya que la droga se va liberando a la sangre y a la pared arterial.

En la siguiente figura se representa la concentración en el lumen en tres instantes de tiempo distintos:

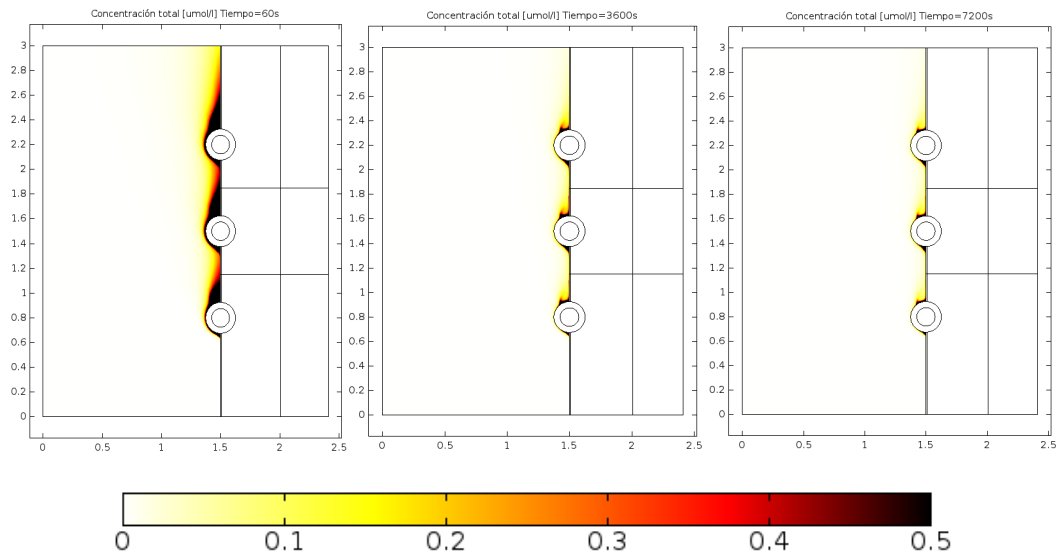


Figura 32: Concentración lumen en $t = 60$ s, $t = 3600$ s y $t = 7200$ s (Caso 2).

En el lumen, el flujo sanguíneo produce un lavado del fármaco, por lo que la concentración en el dominio estudiado es muy baja.

A continuación, se muestra la concentración en las capas de la pared arterial en distintos instantes de tiempo. En la figura se observa como en los primeros instantes la concentración de fármaco se agrupa en torno a los *struts* en la capa media, para posteriormente difundirse de la media hacia la adventicia.

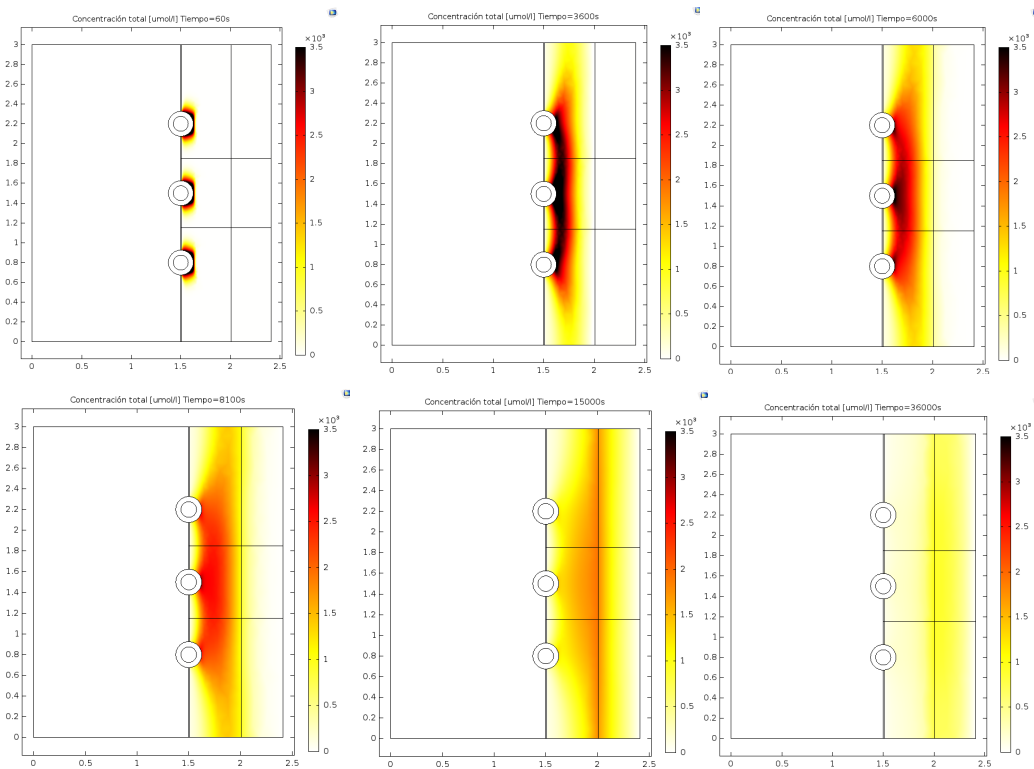


Figura 33: Mapa concentración respecto al tiempo en el Caso 2. Representación de los modelos: Tiempo=60 s, Tiempo=3600 s, Tiempo=6000 s, Tiempo=8100 s, Tiempo=1500 s y Tiempo=36000 s.

En las siguientes gráficas y representaciones se estudia cómo afecta el desplazamiento de los *struts* al transporte de fármaco. En primer lugar, se realiza una representación 2D de la distribución del fármaco en la pared del vaso arterial en un instante dado ($t=7200$ s) para los distintos casos simulados.

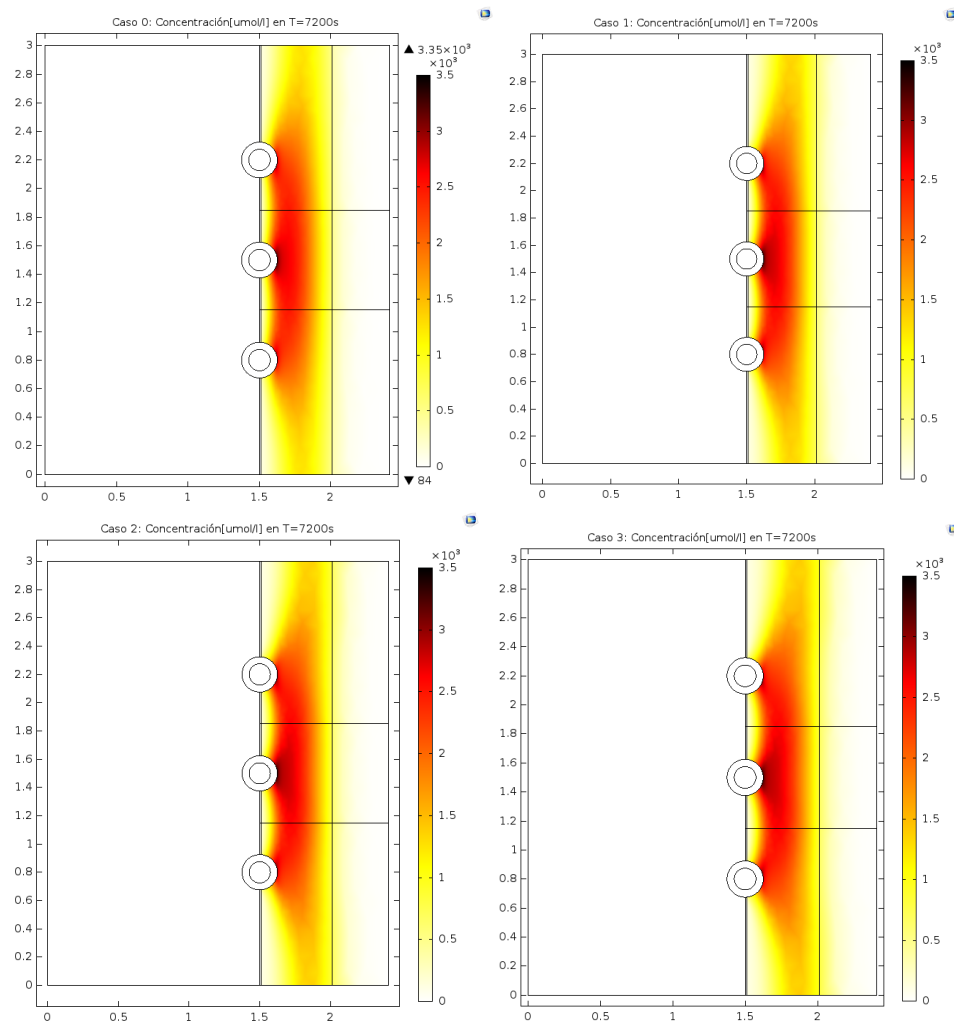


Figura 34: Mapa concentraciones total [$\mu\text{mol/l}$] de los distintos casos en $t=7200$ s.

Se añade una tabla con los valores numéricos máximos y mínimos para mostrar de forma más clara los resultados obtenidos:

		Concentración total [$\mu\text{mol/l}$]	
		Media	Adventicia
Caso 0	Mínimo	84	0
	Máximo	3350	469
Caso 1	Mínimo	65.4	0
	Máximo	3400	584
Caso 2	Mínimo	52.1	0
	Máximo	3410	706
Caso 3	Mínimo	36.5	0
	Máximo	3400	828

Tabla 7: Mínima y máxima concentración en la media y la adventicia.

Se observa una acumulación de fármaco cuando se desplazan los *struts*, la cual crece con el aumento de desplazamiento.

A continuación, se representa, para cada caso de estudio, la concentración media normalizada frente al tiempo en cada una de las capas de la pared arterial, observándose como los niveles máximos de concentración aumentan con el desplazamiento forzado de los *struts*:

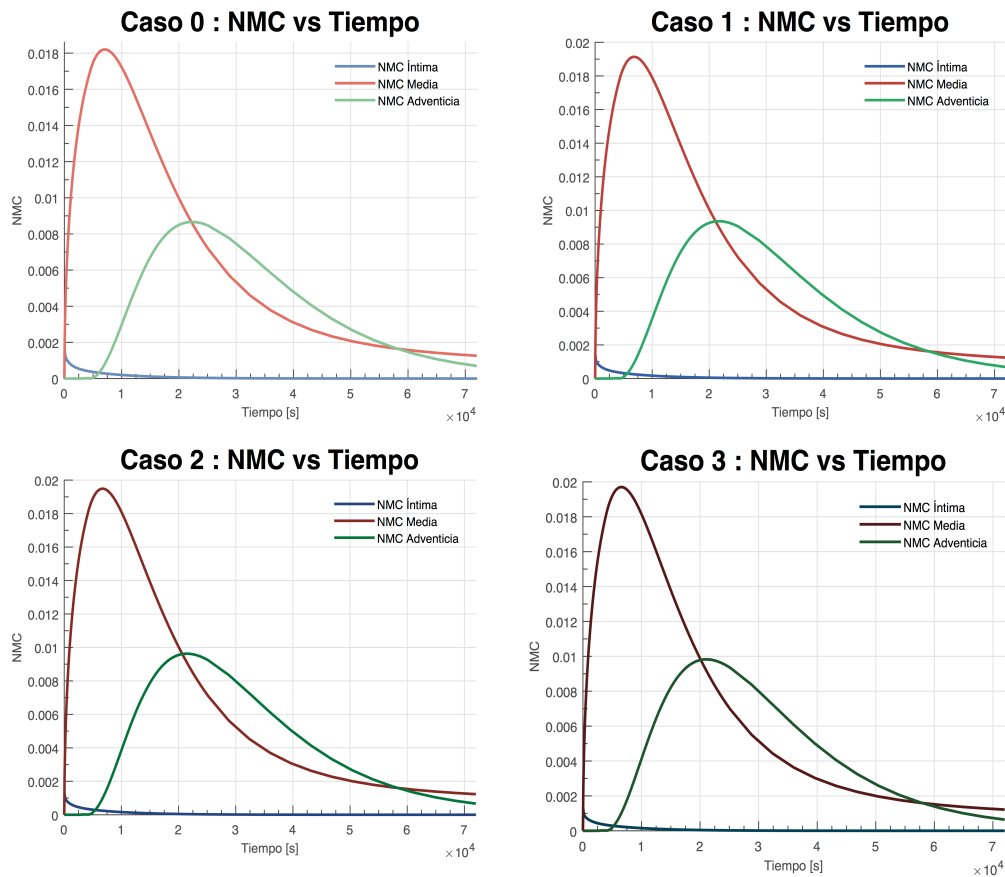


Figura 35: Gráficas modelo *stent*, representación NMC respecto al tiempo.

A continuación, se analizan los distintos casos según la capa de la pared del vaso.

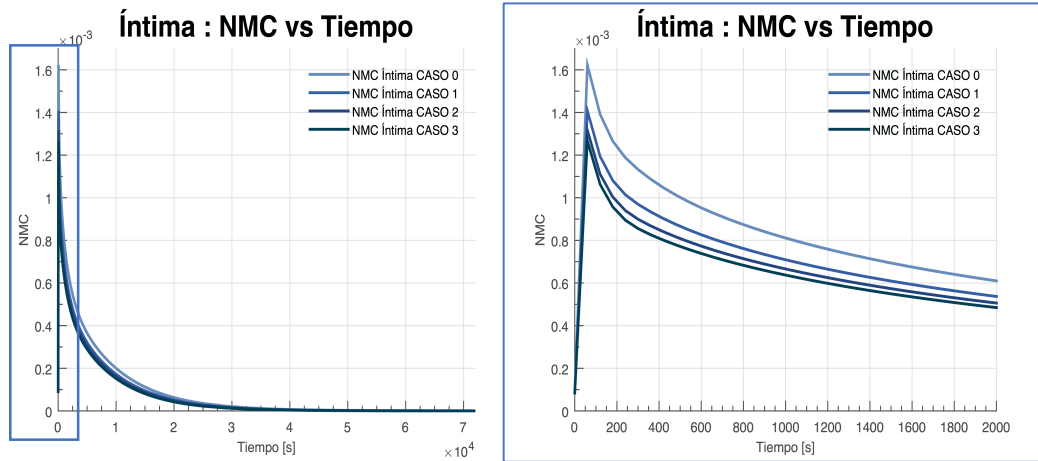


Figura 36: NMC modelo stent Íntima.

En este modelo, el *strut* está situado en la zona media de la íntima. Al producirse el desplazamiento de los *struts*, la íntima no está sometida a compresión, por lo que el fármaco no se acumula en esta capa cuando se produce la deformación. Por este motivo, la deformación en la íntima favorece el paso del fármaco a la media al no producirse acumulación del mismo.

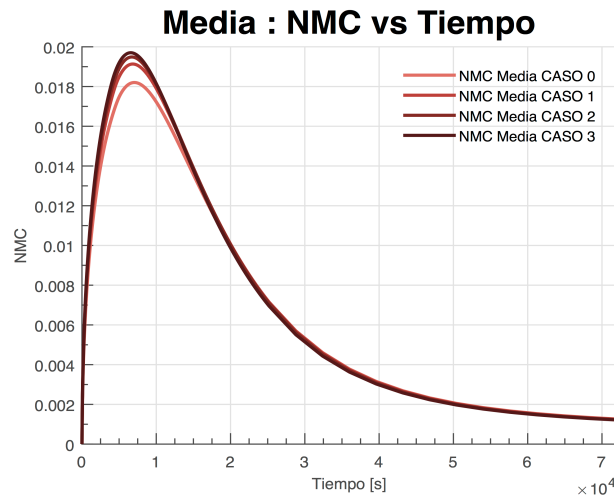


Figura 37: NMC modelo stent Media.

En la capa media, el máximo aumenta cuando se aumenta el desplazamiento de los *struts*. La tortuosidad aumenta al aumentar la compresión, resultando de un coeficiente de difusión efectivo menor. Se produce una acumulación de fármaco en esta capa y el pico de concentración máxima aumenta.

En la adventicia ocurre una situación similar a la media, siendo la cantidad de fármaco que se transporta desde la media mucho menor. Como en el caso anterior, cuando la compresión aumenta lo hace la tortuosidad y por tanto la concentración de fármaco.

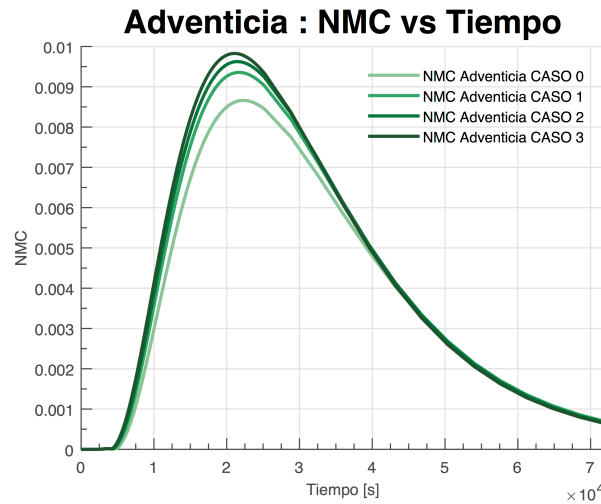


Figura 38: NMC modelo stent Adventicia.

3.2 Modelo de balón recubierto de fármaco

En este modelo, se analiza un balón liberador de fármaco ante distintos niveles de deformación. Se aplican tres niveles de presión, denominando estos casos del modelo según la siguiente notación:

- Caso 0: no se aplica presión interna al balón.
- Caso 1: se aplica una presión interna al balón con un valor de 0.5 MPa.
- Caso 2: se aplica una presión interna al balón con un valor de 0.7 MPa.
- Caso 3: se aplica una presión interna al balón con un valor de 1 MPa.

En la siguiente figura se aprecia como la deformación principal máxima sigue la dirección circunferencial del modelo, mientras que deformación principal mínima sigue la dirección radial del modelo, mostrando la compresión del modelo. En la siguiente figura, se muestran estas direcciones:

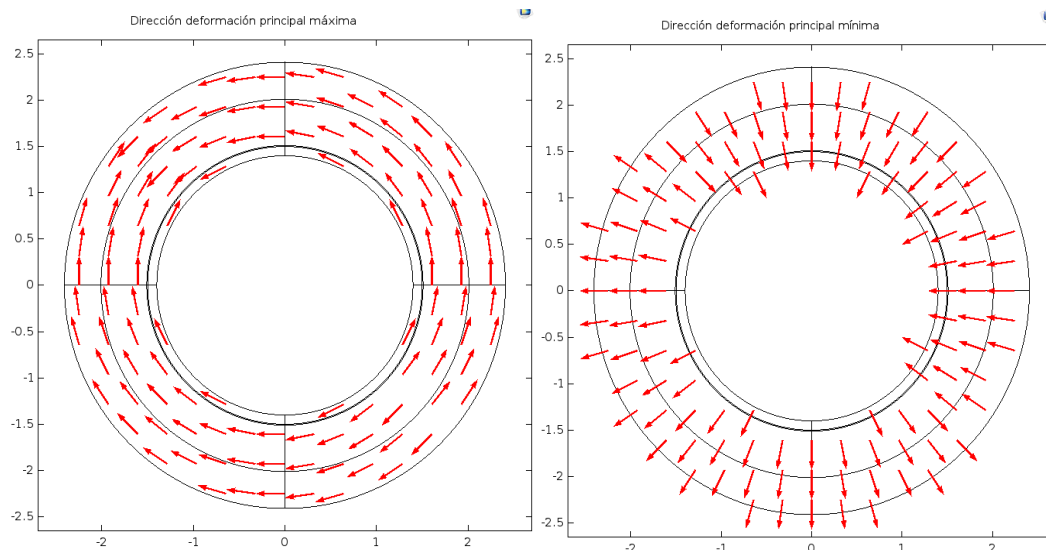


Figura 39: Direcciones de las deformaciones principales.

El mapa de colores de la deformación principal máxima según el caso de estudio se muestra seguidamente. En las representaciones, se observa como los valores de deformación se incrementan cuando se aumenta la presión interna aplicada en el balón.

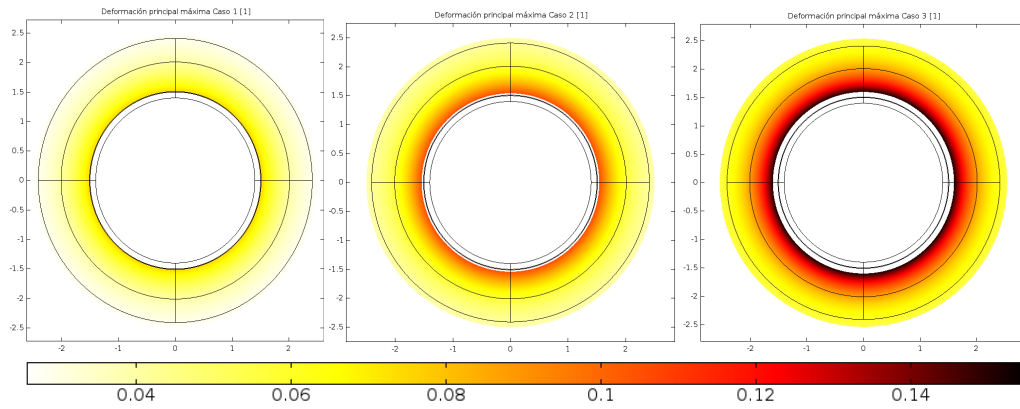


Figura 40: Deformación principal máxima modelo balón: Caso 1, Caso 2 y Caso 3.

Tal y como se observa en la siguiente figura, los valores absolutos de la deformación mínima y máxima son similares. Como simplificación del modelo, se utiliza solo la deformación principal mínima (a compresión) como instrumento en el acoplamiento con la difusión de fármacos en todas las direcciones.

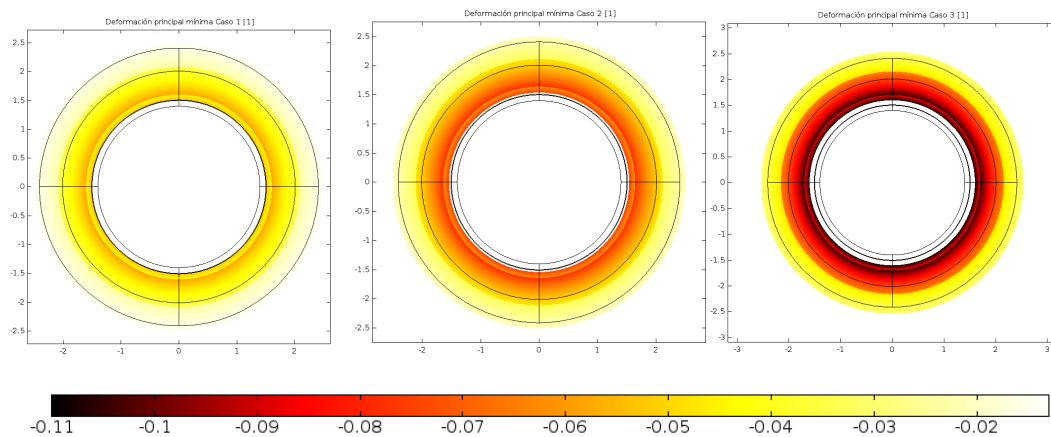


Figura 41: Deformación principal mínima modelo balón: Caso 1, Caso 2 y Caso 3.

A continuación, para el caso 2 se representa la concentración total a lo largo del tiempo. Con ayuda de esta representación se puede observar como el fármaco se difunde desde el balón cuando está en contacto con la íntima, es

decir, durante los primeros 30 s del modelo. Después del contacto del balón con la pared, se produce un máximo de concentración total de fármaco en la íntima, para posteriormente difundirse a la media y finalmente a la adventicia.

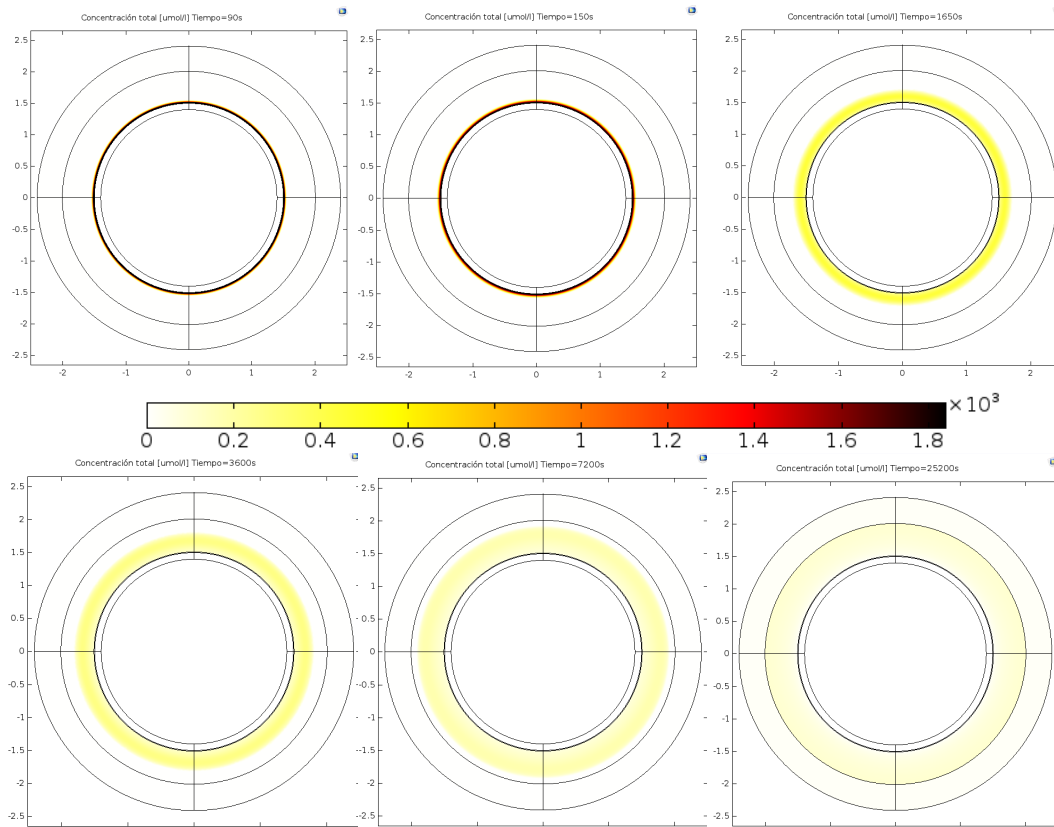


Figura 42: Mapa concentración total $[\mu\text{mol/l}]$ respecto al tiempo en el Caso 2. Tiempo=90 s, Tiempo=150 s, Tiempo=1650 s, Tiempo=3600 s, Tiempo=7200 s y Tiempo=25200 s.

En la siguiente representación se refleja para un mismo instante de tiempo la cantidad de fármaco total en cada uno de los casos estudiados. En todos los casos, se observa que la concentración total de fármaco en las diferentes capas del tejido arterial es mayor cuando se aumenta la presión interna ejercida sobre el balón.

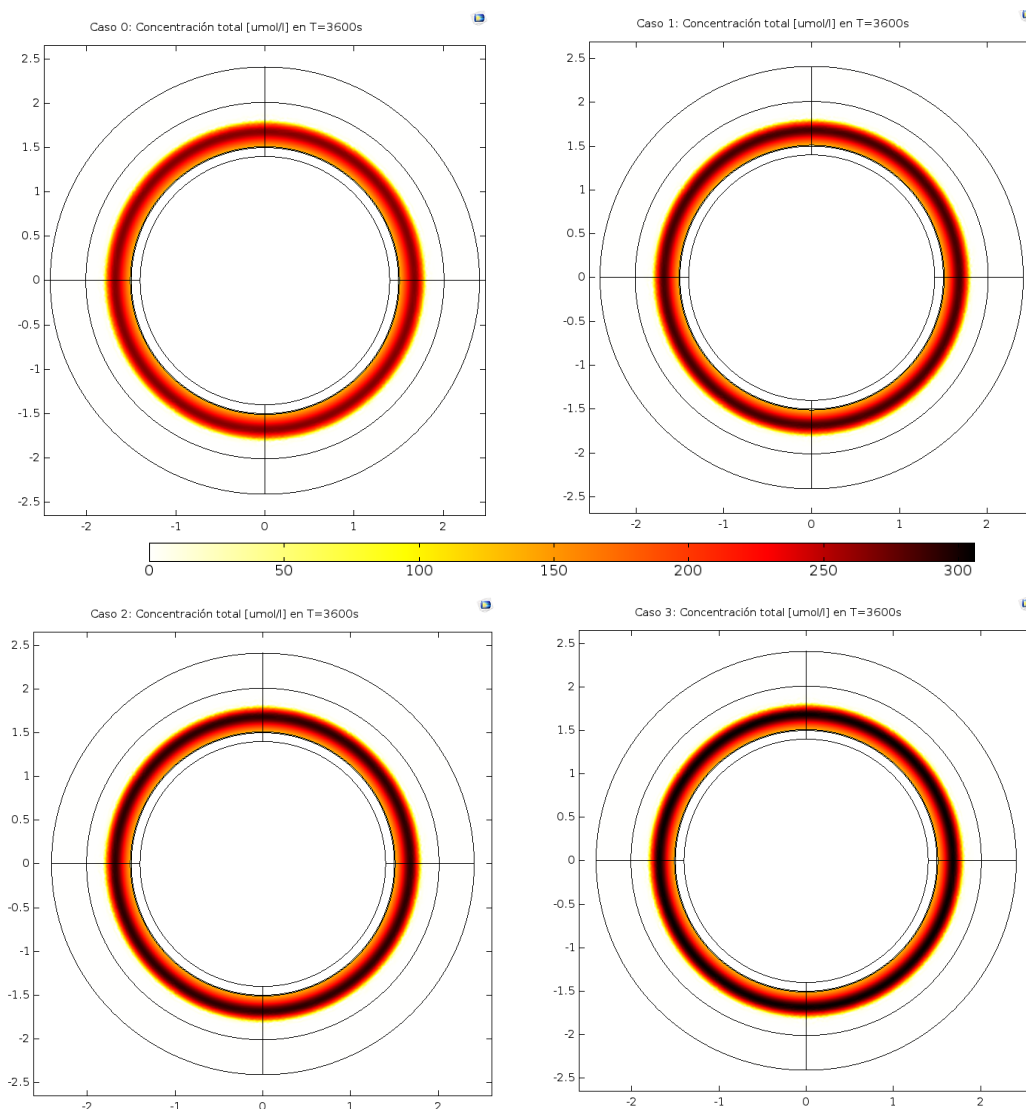


Figura 43: Concentración total $[\mu\text{mol/l}]$ en $t=3600\text{ s}$ en los casos modelo balón.

Para apreciar con mayor claridad los resultados obtenidos, los valores máximos de concentración total en la capa media se muestran en la siguiente tabla:

Concentración total máxima en la media $[\mu\text{mol/l}]$ en $T=3600\text{ s}$	
Caso 0	267.7
Caso 1	286.7
Caso 2	294.2
Caso 3	305.3

Tabla 8: Concentración total máxima en la media en $t=3600\text{ s}$.

En el balón, a diferencia del *stent*, no puede definirse una concentración media normalizada (NMC), sino que tiene que definirse la concentración total

integrada en el volumen del dominio. Esta variable se va a definir como concentración total de fármaco o *total drug concentration* (TDC):

$$TDC = \frac{1}{V_j} \int_{V_j} (c_j(x, t) + b_j(x, t)) dV \quad (24)$$

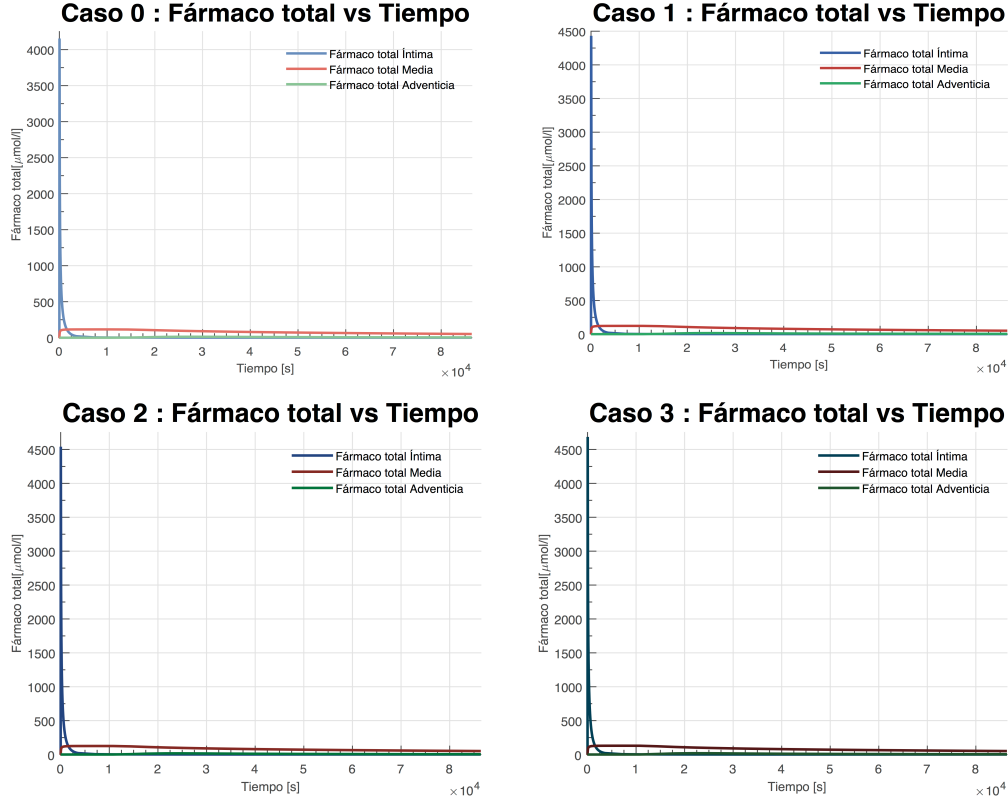


Figura 44: Concentración total

En las gráficas anteriores se representa la concentración total de fármaco para los casos estudiados. En ellas se observa con claridad, el pico de concentración máxima que se produce en la íntima tras el contacto del balón con la arteria. Además, se observa la influencia de la mecánica en el incremento del máximo en cada capa.

En las siguientes gráficas se observa la influencia de la mecánica en cada una de las capas de la pared arterial.

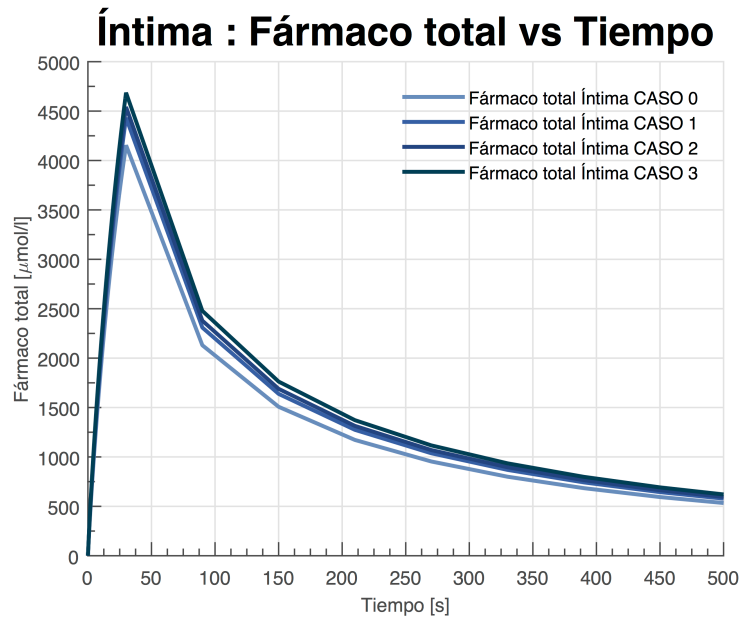


Figura 45: Fármaco total Íntima.

En el detalle de la representación para la capa íntima, se observa el incremento de fármaco hasta los 30s, donde se produce el máximo, para posteriormente difundirse hacia media y adventicia y reducirse en la íntima

A continuación, se representa concentración de fármaco total en la media y la influencia de la mecánica en el transporte de fármaco. Cuando la presión interna en el balón aumenta y la pared del vaso se comprime, aumenta la tortuosidad y el fármaco se acumula en mayor medida en las capas de la arteria.

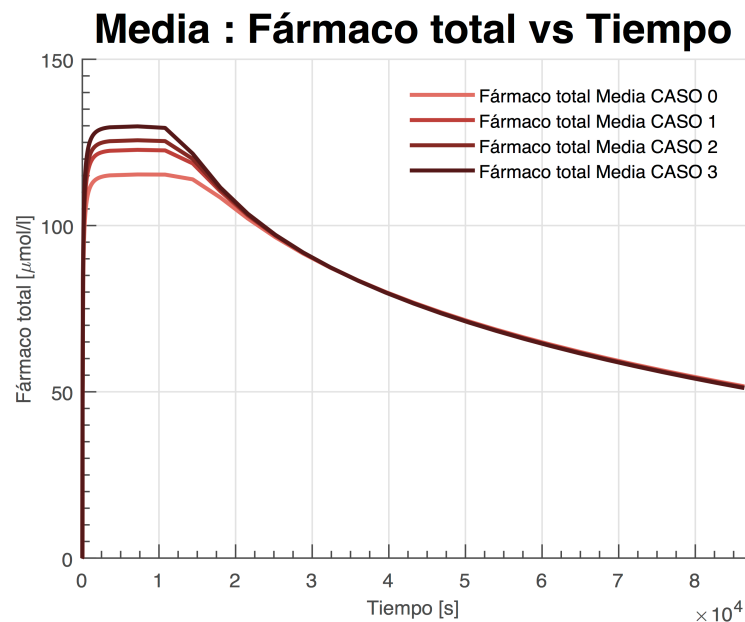


Figura 46: Fármaco total en la media modelo balón.

En la adventicia, se observa una influencia de la mecánica similar a la observada en la capa media.

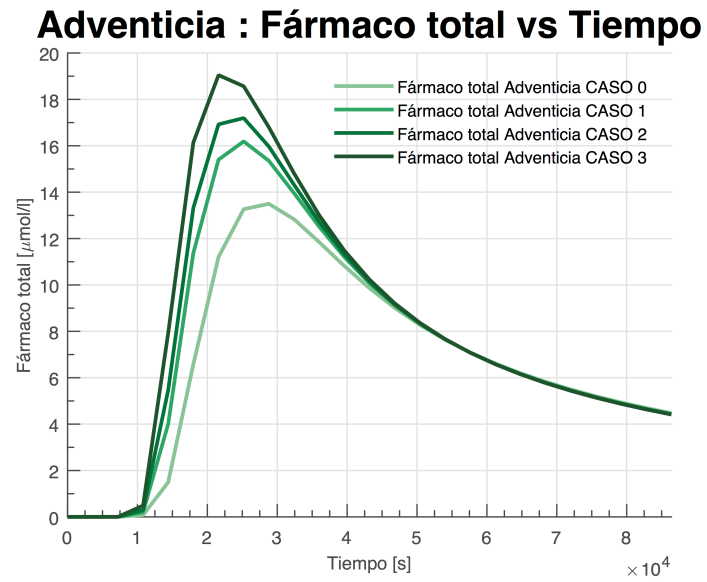


Figura 47: Fármaco total en la adventicia modelo balón.

3.3 Modelo placa

Tras estudiar la influencia de la expansión mecánica de los dispositivos en modelos simplificados de arteria sana, se procede a desarrollar modelos computacionales de arteria afectada de placa ateroma.

El modelo consta de dos casos diferenciados según la composición del núcleo de la placa:

- Caso núcleo calcificado: no existe flujo de fármaco en el núcleo.
- Caso núcleo lipídico: no hay convección en el núcleo mas existe flujo de fármaco.

En la siguiente figura, se muestra la concentración de droga en diferentes instantes de tiempo. Se observa como tras la implantación del balón existe un pico de concentración de fármaco. Poco a poco, el fármaco se va difundiendo lentamente en la placa hasta que alcanza la capa media donde, debido a que posee un coeficiente de difusión más alto el fármaco se difunde más rápido.

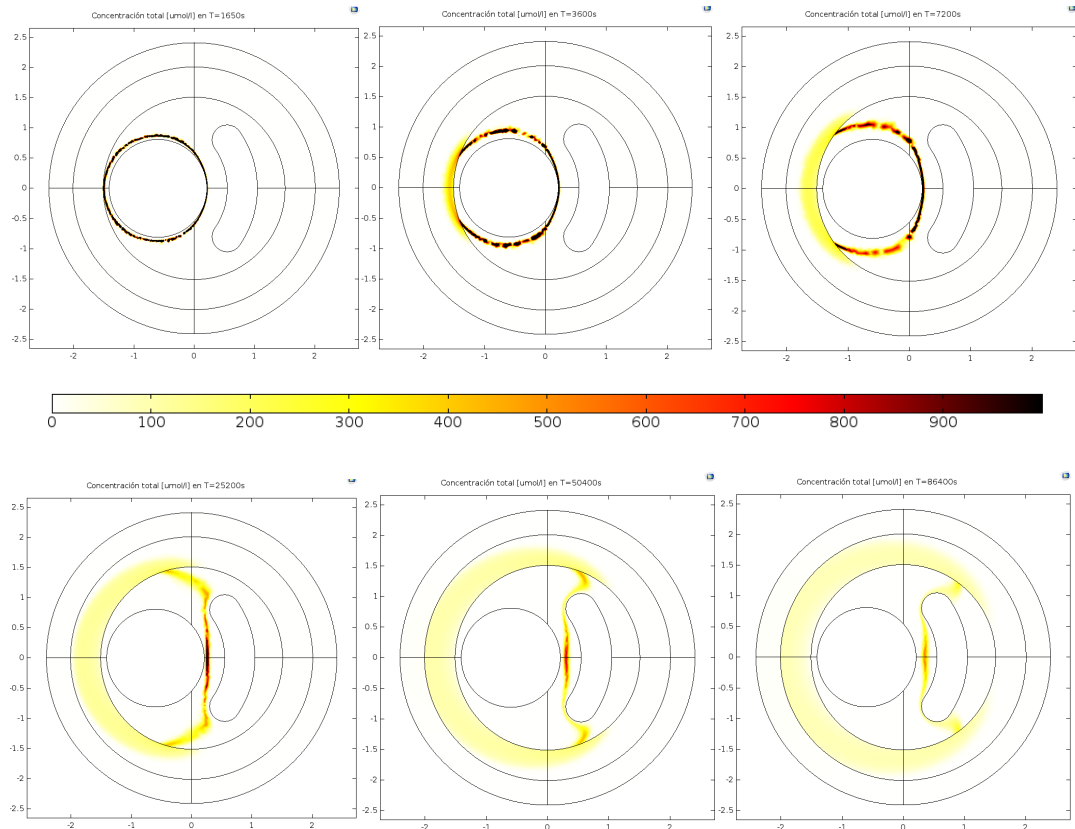


Figura 48: Mapa concentración modelo placa calcificada, $t=1,650$ s, $t=3,600$ s, $t=7,200$ s, $t=25,200$ s, $t=50,400$ s y $t=86,400$ s.

En el caso de placa lipídica, el comportamiento del transporte de fármaco es similar al caso anterior. El fármaco llega al núcleo cuando ya se encuentra en la media y en el último instante temporal.

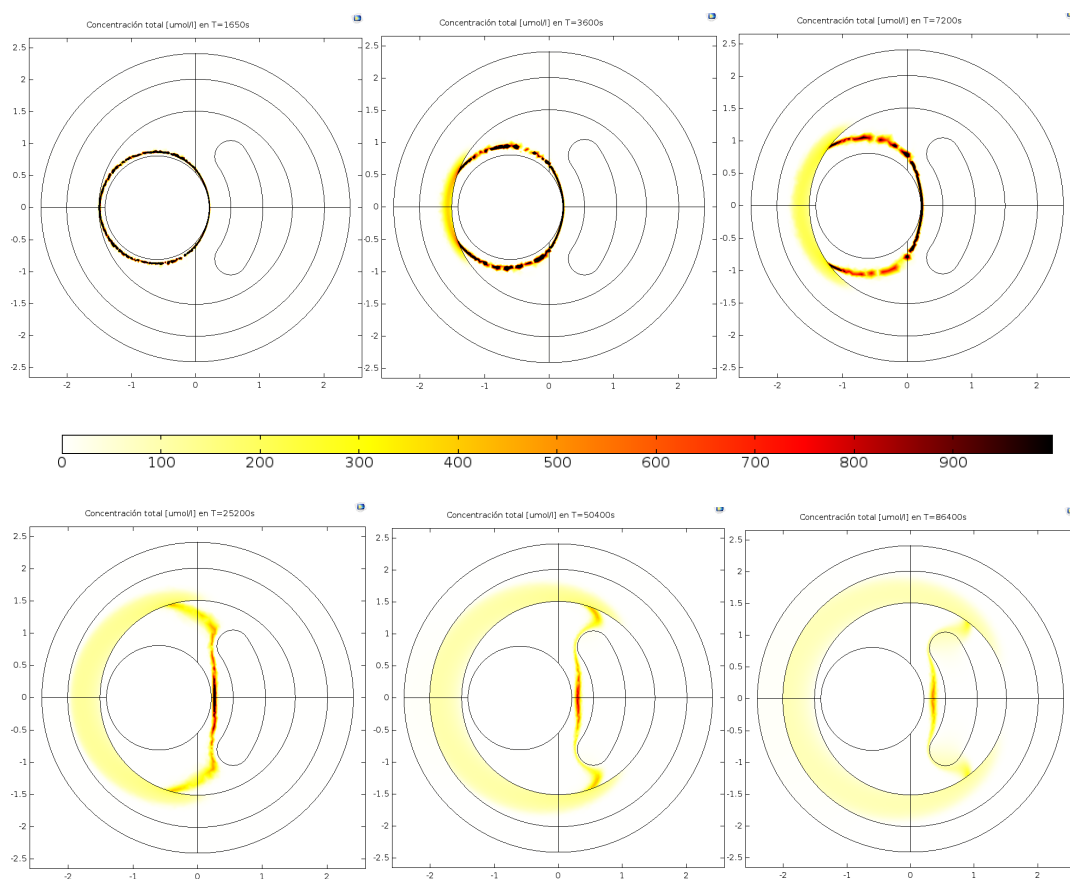


Figura 49: Mapa concentración modelo placa lipídica, $t=1,650$ s, $t=3,600$ s, $t=7,200$ s, $t=25,200$ s, $t=50,400$ s y $t=86,400$ s.

Se representa numéricamente el comportamiento mostrado en las figuras anteriores a través de la concentración total de fármaco (TDC) en los dos tipos de placa:

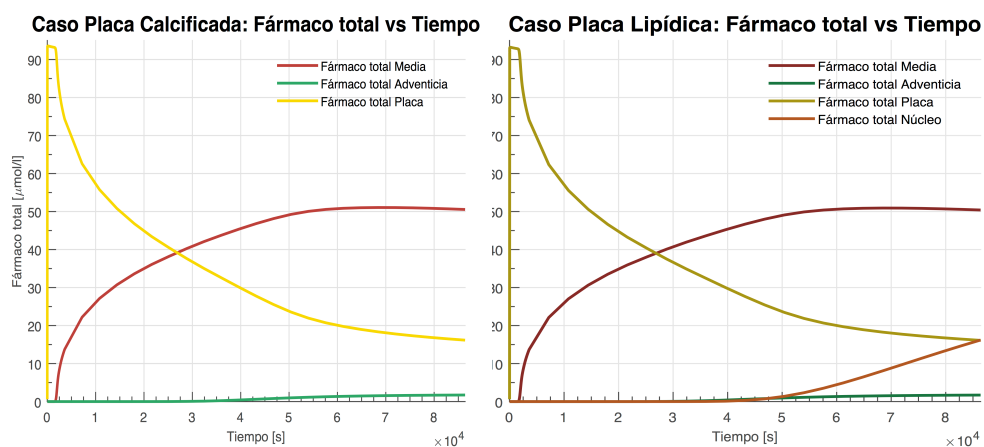


Figura 50: Concentración total de fármaco modelo placa.

A continuación, se representa la concentración total de fármaco de los dos casos en cada capa:

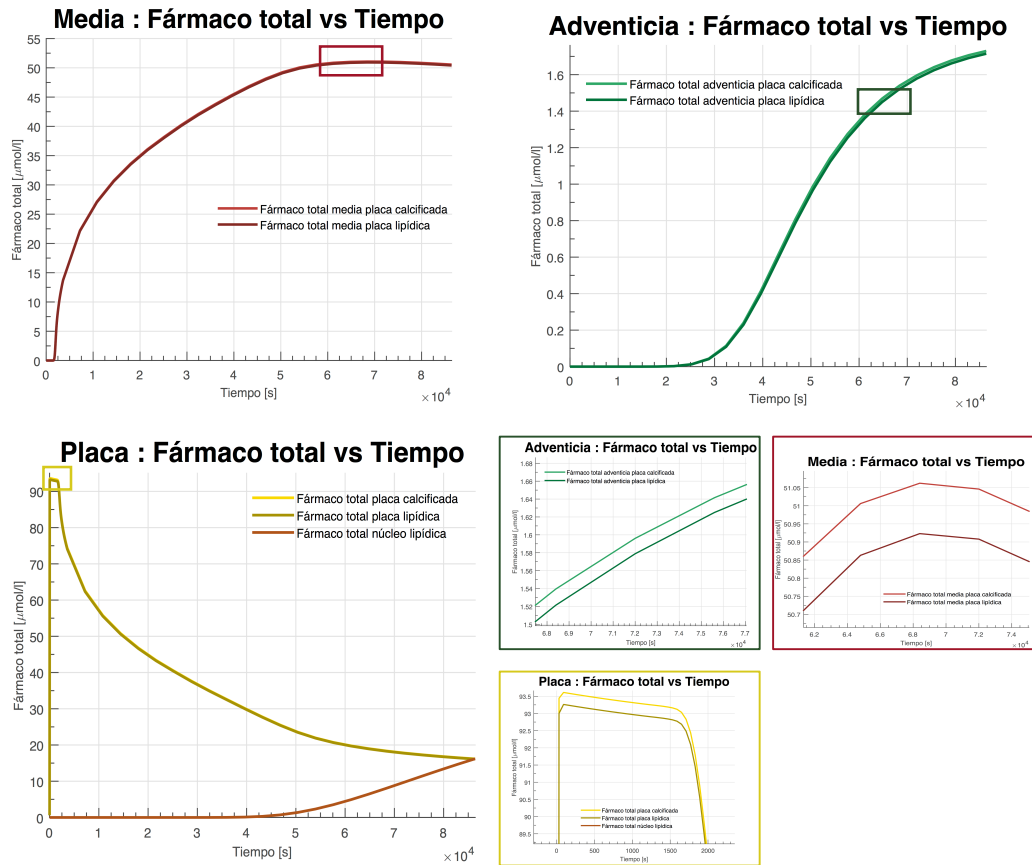


Figura 51: Concentración total de fármaco en las distintas capas, placa calcificada y lipídica.

Se observa que poseen un comportamiento prácticamente idéntico, siendo la concentración en la placa, capa media y adventicia ligeramente menor en el modelo lipídico. La concentración de fármaco en la pared del vaso es menor, debido a que parte de este fármaco se está difundiendo hacia el núcleo de la placa mientras que en el caso de placa calcificada el fármaco no se difunde en el núcleo.

3.4 Estudio de la influencia de la elección de fármaco

A continuación, se muestran los resultados de las simulaciones de los modelos anteriores, *stent* y balón, pero recubiertos de diferentes fármacos, ya que todos los modelos anteriores se habían realizado con Paclitaxel.

3.4.1 Estudio de la elección del fármaco en *stent*

Se van a mostrar resultados para el modelo del *stent* recubierto con dos nuevos fármacos, Zotarolimus y Sirolimus, y se van a comparar los resultados obtenidos con el modelo previo de *stent* recubierto con Paclitaxel.

En primer lugar, se representa la concentración media normalizada en las distintas capas de la pared arterial para los tres tipos de fármaco:

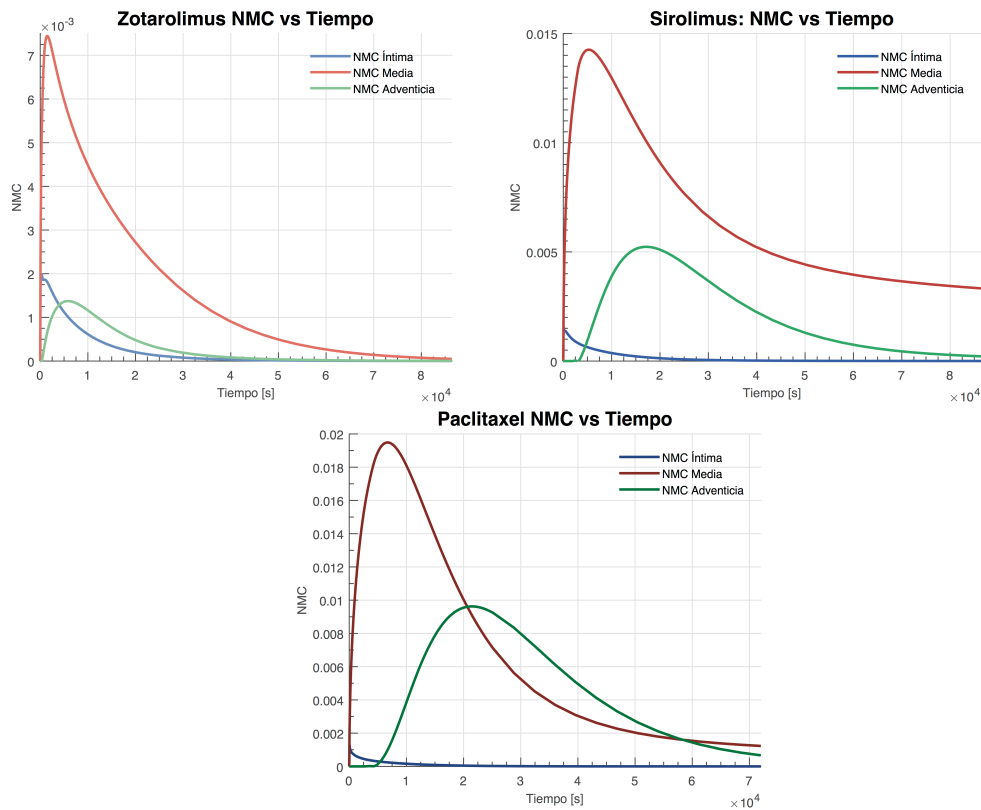


Figura 52: Concentración media normalizada modelos stent distintos fármacos.

En las gráficas anteriores, se observan numerosas diferencias. A tiempo final, se observa que para el Sirolimus la concentración residente en el tejido es mayor que para los otros fármacos.

Otra característica apreciable es el comportamiento del Zotarolimus. Se aprecia mayor rapidez en el transporte de fármaco a las distintas capas de la arteria. Sin embargo, los picos de concentración máxima son menores que para los demás fármacos y se mantienen menos en el tiempo.

Respecto al Paclitaxel se observa que es el fármaco que provoca picos de concentración mayores en la pared del vaso.

Por último, se muestran los efectos que tiene cada fármaco en las distintas capas del tejido:

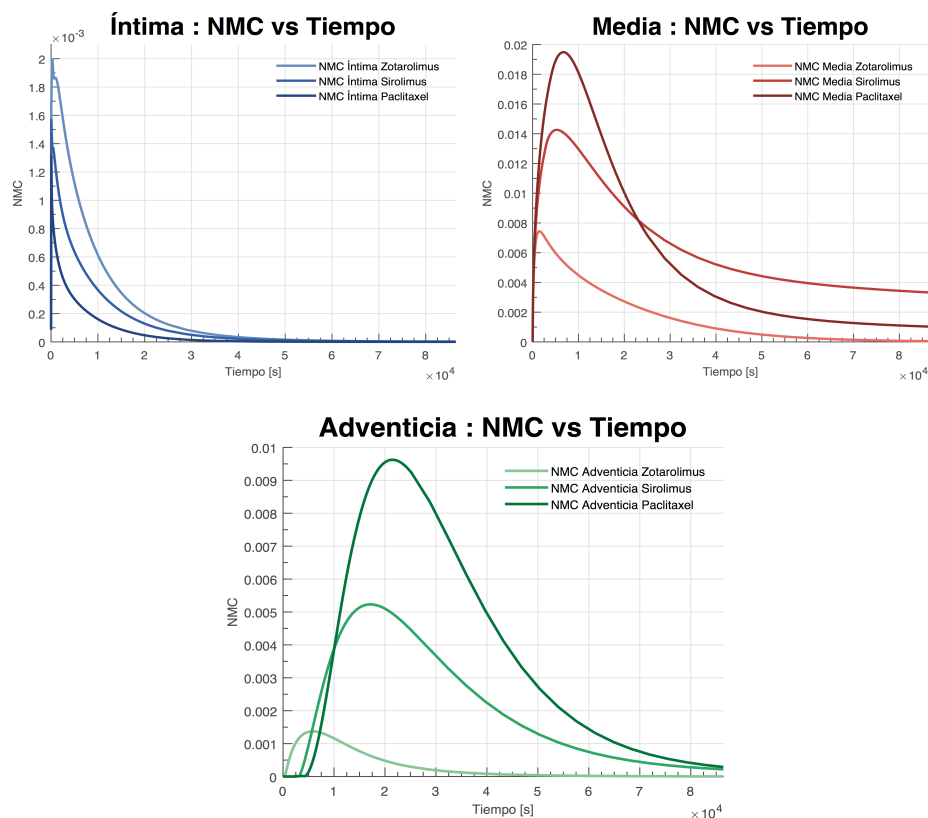


Figura 53: Concentración media normalizada fármaco stent capas arteriales.

3.4.2 Estudio de la elección del fármaco en balón

En la siguiente figura se representa la concentración total de fármaco para dos balones recubiertos con fármacos distintos: Zotarolimus y Paclitaxel. Hasta la fecha de redacción de este TFM, no se conocen parámetros de transporte para balón recubierto con Sirolimus, por lo que no se ha estudiado el dispositivo recubierto de este fármaco. Se puede apreciar que la respuesta es similar para los dos fármacos, no así los picos de concentración máxima producidos.

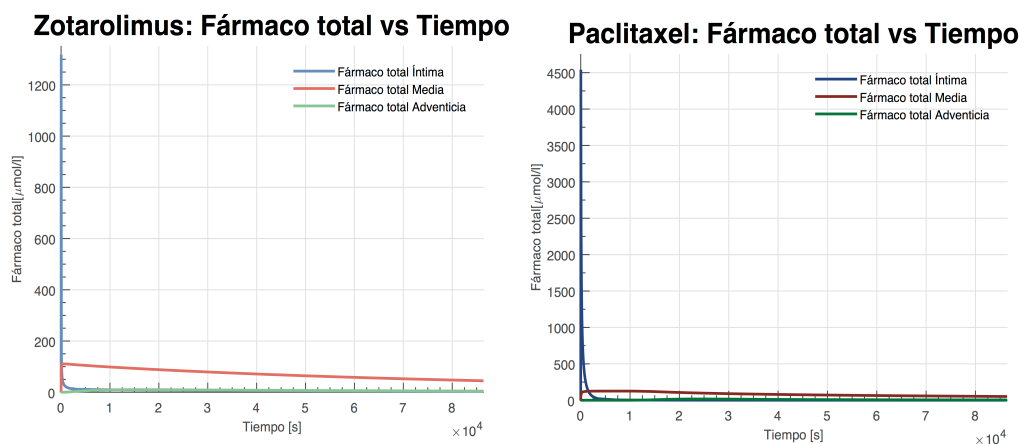


Figura 54: Fármacos en balón, concentración total de fármaco.

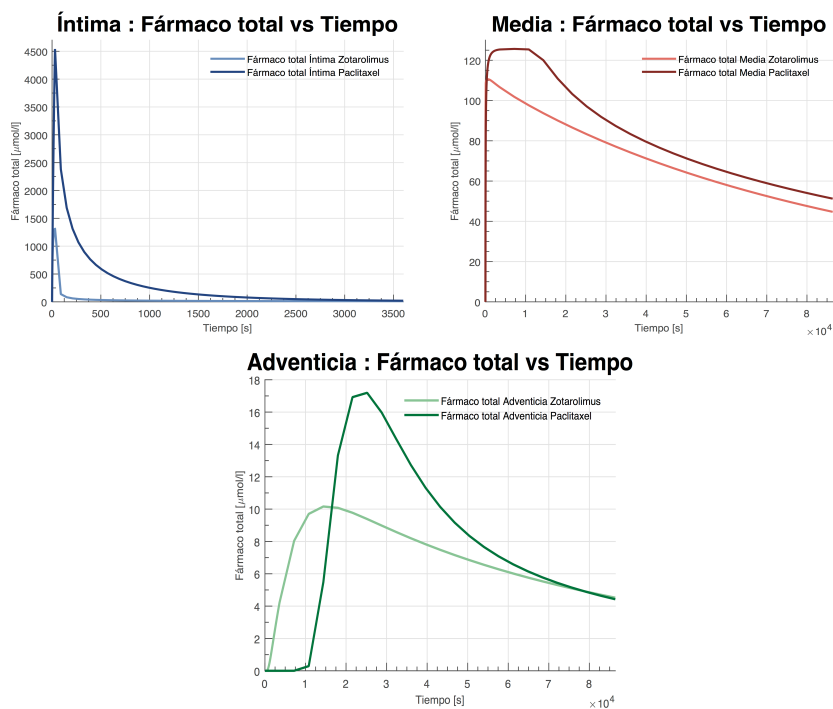


Figura 55: Fármacos en balón, concentración total de fármaco por capas.

Al representar la concentración de fármaco en cada capa del tejido se observa que el balón recubierto con Paclitaxel alcanza mayores niveles de concentración en todas ellas.

3.5 Comparativa entre dispositivos: *stent* vs balón

En este estudio, se representan los resultados para los dos dispositivos, *stent* y balón, ambos recubiertos con el mismo fármaco: Zotarolimus.

La siguiente figura muestra los resultados para los dos dispositivos:

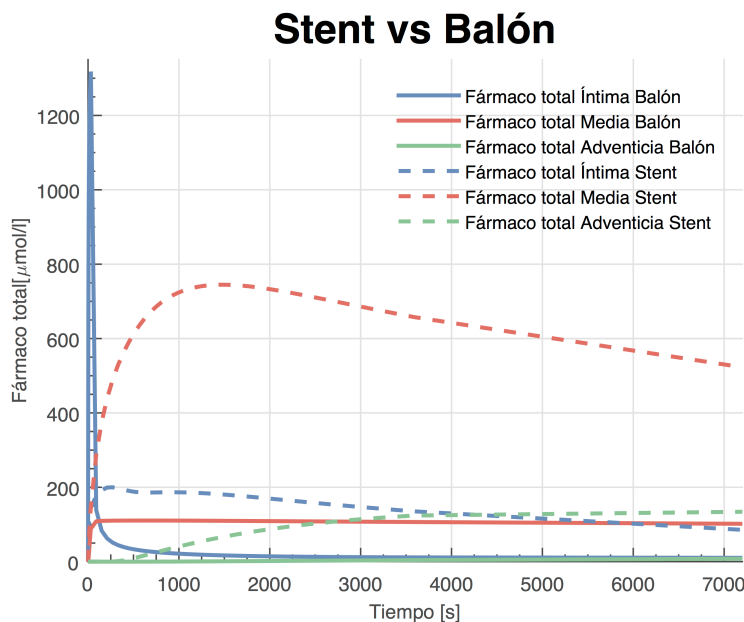


Figura 56: Concentración total fármaco stent y balón.

Se observa como con el balón se produce un pico de concentración en la íntima, mientras que con el *stent*, el fármaco tiende a concentrarse en la media.

El comportamiento de los dos dispositivos en cada capa arterial se refleja en la siguiente figura:

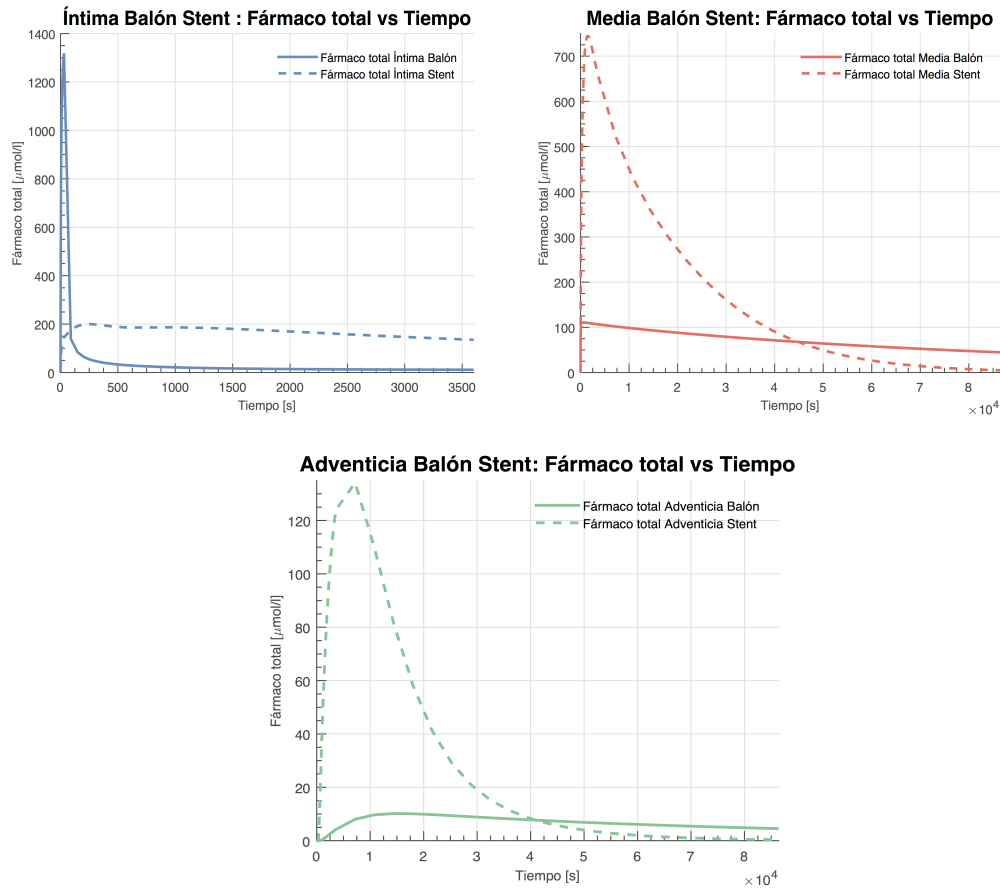


Figura 57: Concentración fármaco total comparación dispositivos por capas pared arterial.

3.6 Resultados modelo 3D

Como último modelo computacional desarrollado para este TFM, se ha realizado un modelo en tres dimensiones de un balón recubierto de fármaco. Realizar el modelo en 3D permite añadir la anisotropía real existente en el tejido arterial. Para modelar el tejido se va a utilizar el modelo de material de Holzapfel, que incorpora la anisotropía inducida por la direccionalidad de las fibras, tal y como se ha explicado en capítulos anteriores.

A continuación, se muestra una imagen perteneciente al modelo donde se representan las direcciones de las fibras en cada capa de la pared arterial:

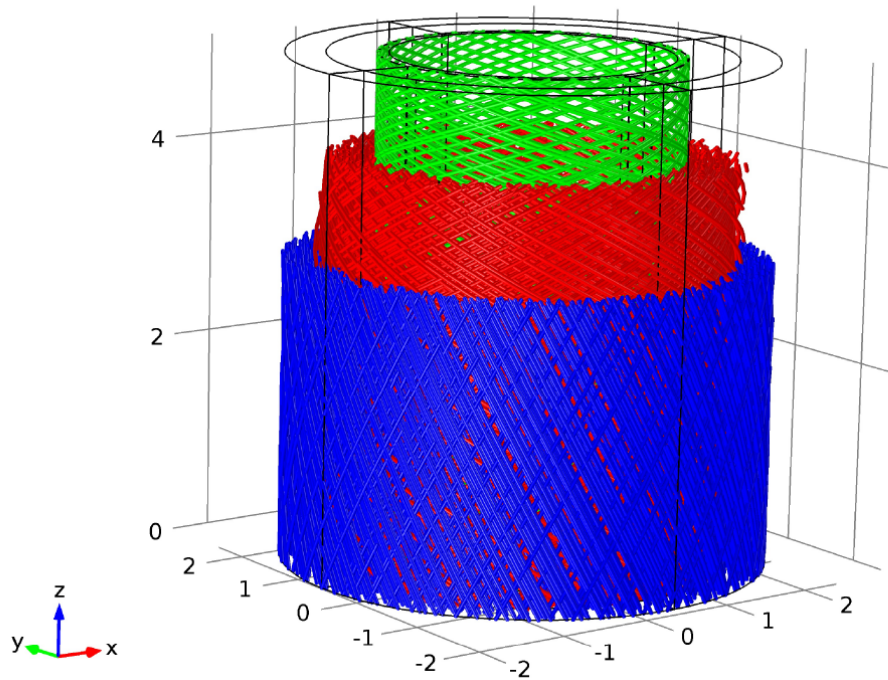


Figura 58: Fibras modelo Holzapfel.

En las siguientes figuras se representan las deformaciones principales máximas y mínimas, comparándolas con un modelo 2D sometido a la misma presión interna.

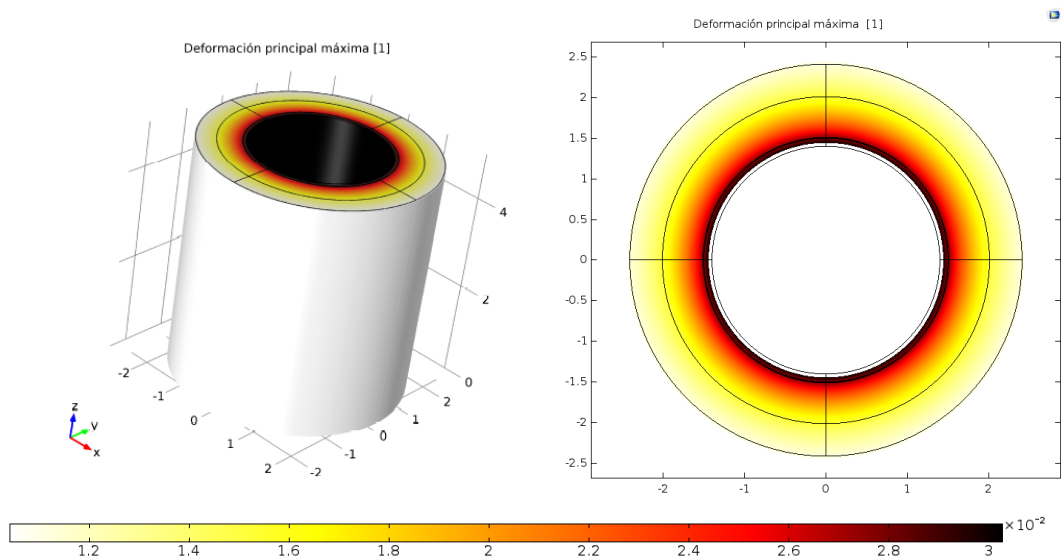


Figura 59: Deformación principal máxima, modelo 3D y 2D.

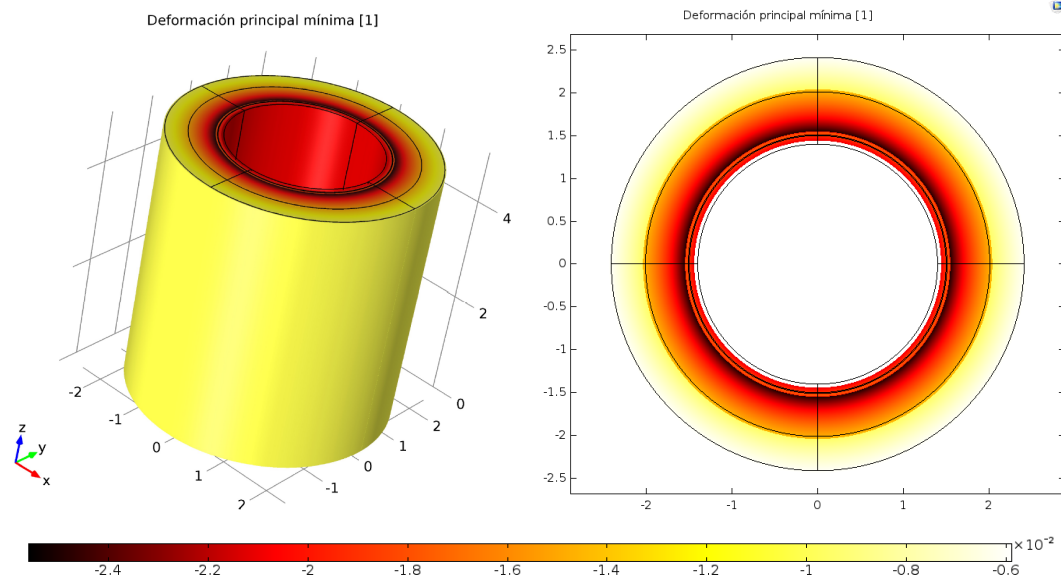


Figura 60: Deformación principal mínima, modelo 3D y 2D.

Las anteriores representaciones permiten realizar una comparación entre el modelo anisótropo de Holzapfel en 3D y el modelo isótropo de Yeoh en 2D. Respecto a la deformación máxima no existen grandes variaciones entre los modelos 2D, resultando niveles de deformación similares para la misma presión aplicada. No obstante, en la deformación mínima existe una pequeña variación, resultando mayores niveles de compresión en el modelo 3D.

A continuación, se representa la concentración total en diferentes instantes temporales en los dos modelos estudiados:

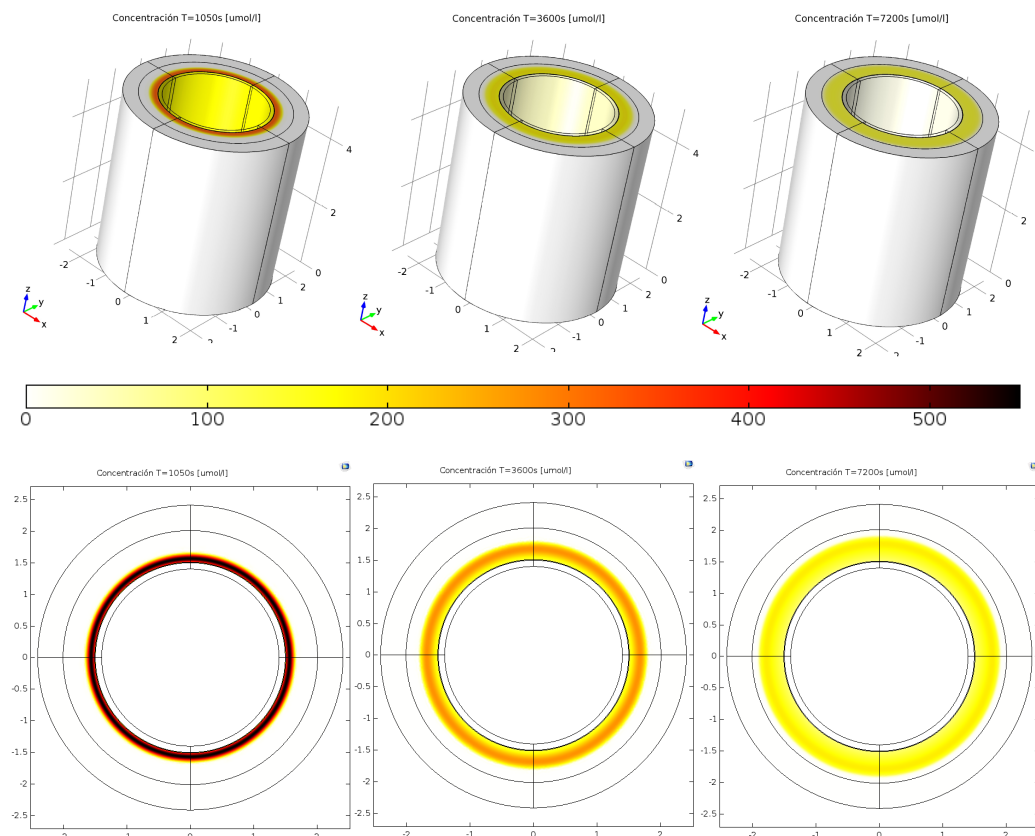


Figura 61: Concentración total en $T=1050$ s, $T=3600$ s y $T=7200$ s, modelo 3D y 2D.

En la figura anterior se observa como para el primer instante de tiempo existe mayor concentración de fármaco en el modelo 2D. No obstante, para los dos últimos instantes de tiempo, los resultados en ambos modelos son similares. A continuación, se representa el fármaco total en cada una de las capas de la pared arterial para ambos modelos:

Modelo 2D vs Modelo 3D

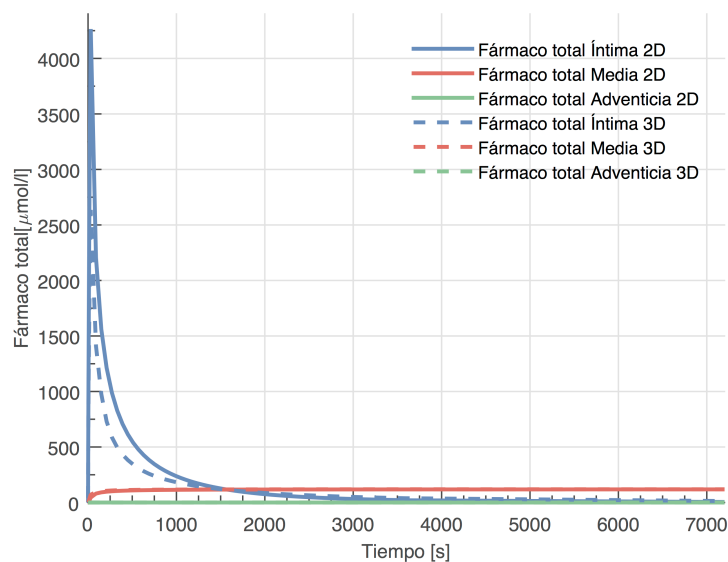


Figura 62: Fármaco total modelo 2D y 3D.

En la anterior gráfica se observa la existencia de un comportamiento similar entre los dos modelos.

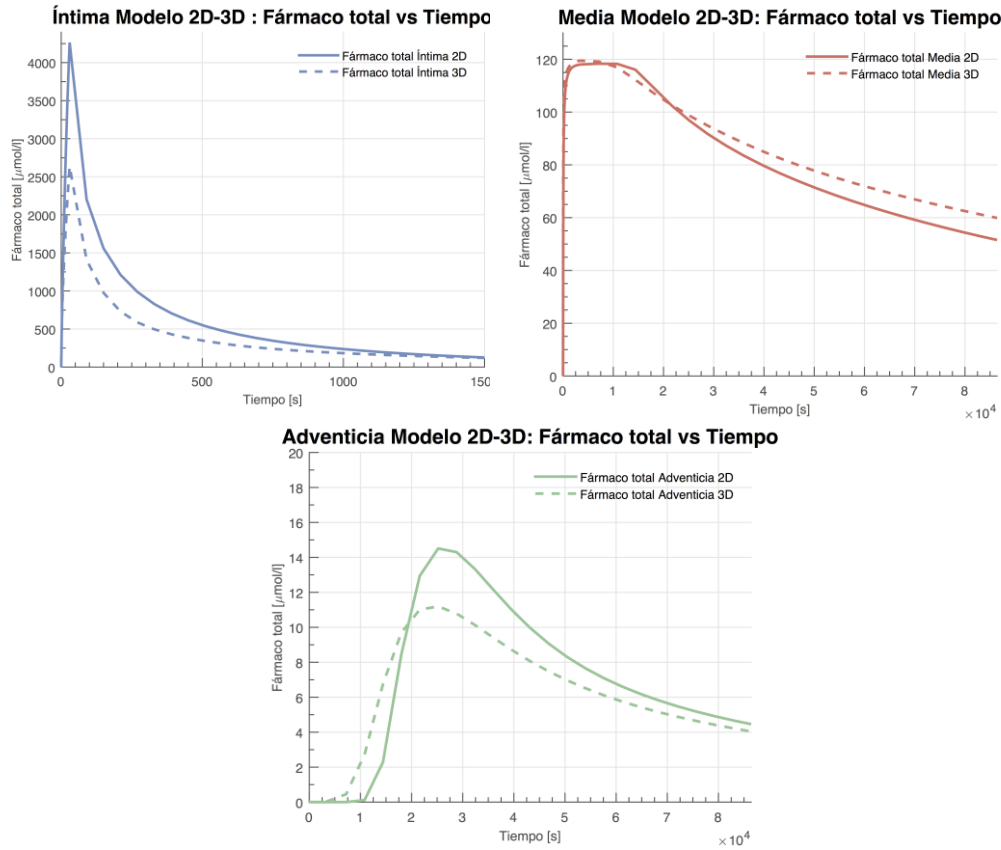


Figura 63: Fármaco total por capas, modelo 2D y 3D.

La mayor diferencia entre los modelos se encuentra en el pico de concentración máxima de la íntima. La diferencia entre los valores pico de concentración de los dos modelos es debida a la resolución de la malla del modelo 3D. Debido al coste computacional del modelo 3D y el procesador disponible para realizar las simulaciones, no es posible reducir el tamaño de los elementos del mallado ni aumentar el número de los mismos con el objetivo de obtener mayor precisión en los resultados.

Conclusiones y líneas futuras

Las cardiopatías isquémicas producidas por aterosclerosis siguen siendo la principal causa de muerte desde hace 15 años. En la actualidad, la principal alternativa para tratar la estenosis crítica producida por aterosclerosis es la angioplastia donde se restituye el flujo sanguíneo tras la expansión de un balón o *stent*. Sin embargo, estos dispositivos provocaban un estrechamiento prematuro llamado restenosis. Los *stents* y balones liberadores de fármaco se presentan como la solución tanto a la estenosis como a una futura restenosis.

Por este motivo, el avance en modelos computacionales más realistas de dispositivos intravasculares, que incluyan tanto la mecánica como la difusión de fármaco, es primordial para mejorar la eficacia de los mismos y así reducir las defunciones por esta enfermedad.

Los estudios previos reportados no incluían la mecánica acoplada al transporte de fármaco, ni arrojaban a priori efectos de la mecánica en la difusión. Así mismo, los modelos computacionales de balón liberador de fármaco presentes en la literatura no contaban todavía con el nivel de realismo de los modelos ya existentes de *stent* liberador de fármaco.

Los análisis del acoplamiento de la mecánica y la difusión de fármaco indican que, en los primeros instantes temporales, el pico de concentración máxima se ve afectado notablemente por la deformación de las capas arteriales. No obstante, la difusión no se ve modificada por la mecánica en las etapas finales. Uno de los parámetros principales en el diseño de los dispositivos intravasculares es la dosis de droga inicial de los mismos, ya que si esta es muy elevada puede resultar tóxica para el tejido y dañar la reendotelización de la arteria. En los resultados obtenidos se ha visto reflejado que la deformación de la pared arterial es un parámetro que se debe considerar en el cálculo del pico máximo de fármaco liberado al tejido arterial.

El *stent* permite un control más eficiente del fármaco según las características de la difusividad del material del recubrimiento del *strut*. El *strut* puede incluso fabricarse con distintos recubrimientos y propiedades. En cuanto al balón tan solo se encuentra unos 30s en contacto con la arteria, durante los cuales se produce un pico de concentración mayor en la íntima y una difusión mucho más progresiva en la media. Por consiguiente, el *stent* liberador de fármaco es un dispositivo con mayor controlabilidad que el balón con recubrimiento.

El modelo de placa de ateroma desarrollado en este trabajo donde se acoplan la difusión de fármaco con la expansión mecánica del dispositivo representa un avance respecto de los modelos habitualmente existentes en la literatura. Se observa que la geometría de la placa y el nivel de estenosis son clave en la difusión del fármaco. La diferencia entre coeficientes de difusión de la placa y la capa media hace que el fármaco se dirija hacia la media con mayor rapidez. Así mismo, sería necesario añadir, en un futuro estudio, el término reactivo de la placa en la ecuación del transporte de masa, que por falta de datos experimentales en la literatura no se ha añadido en este trabajo.

Los resultados comparativos entre distintos fármacos muestran comportamientos de difusión y adhesión al tejido muy diferentes, por lo que cada caso clínico debe ser analizado encontrando el fármaco que mejor se adapte a las necesidades del paciente.

La comparación entre el modelo 3D y 2D arroja resultados similares, tanto en lo referente a la mecánica como en el transporte de fármaco. La mayor diferencia se encuentra en el pico de concentración en la íntima. Sin embargo, esto es debido a un refinamiento en el mallado 3D debido al elevadísimo coste computacional del mismo. Los estudios previos se han realizado en modelos 2D, ya que se obtienen resultados similares con un coste computacional menor. Indudablemente, el estudio en tres dimensiones se podría haber extendido al *stent* liberador de fármaco e incluso a un modelo con placa ateroma, sin embargo, estos modelos quedaban fuera del alcance y objetivo de este Trabajo Fin de Máster y se prevé su inclusión en futuros trabajos mediante procesadores más potentes.

En definitiva, se han dado los primeros pasos hacia el primer modelo computacional con acoplamiento de la expansión mecánica en la liberación de fármaco, tanto en *stent* como en balón. Además, se han desarrollado modelos computacionales con la mecánica acoplada al transporte de fármaco en arteria con placa ateroma y un modelo en 3D de balón. Estos modelos permiten mejorar el estudio del comportamiento mecánico de los dispositivos y su relación con la difusión del fármaco, pudiendo avanzar hacia estudios que logren un diseño optimizado de los dispositivos.

Bibliografía

- [1] «WHO | The top 10 causes of death», *WHO*. [En línea]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. [Accedido: 11-jun-2017].
- [2] «La enfermedad cardiovascular mata en España 65 veces más que los accidentes de tráfico». [En línea]. Disponible en: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/6039-la-enfermedad-cardiovascular-mata-65-veces-mas-que-los-accidentes-de-trafico>. [Accedido: 02-sep-2017].
- [3] «Coronary circulation - Wikipedia». [En línea]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Coronary_circulation. [Accedido: 05-ago-2017].
- [4] A. C. B. Li y M. Shoukfeh, «Basic Coronary Artery Anatomy and Histology», en *Interventional Cardiology Imaging*, A. E. Abbas, Ed. Springer London, 2015, pp. 1-12.
- [5] «Cardiopatía isquémica: infarto y angina». [En línea]. Disponible en: <http://www.fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/cardiopatia-isquemica.html>. [Accedido: 11-jun-2017].
- [6] P. Libby, «Inflammation in atherosclerosis», *Nature*, vol. 420, n.º 6917, pp. 868-874, dic. 2002.
- [7] F. Bozsak, J.-M. Chomaz, y A. I. Barakat, «Modeling the transport of drugs eluted from stents: physical phenomena driving drug distribution in the arterial wall», *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 13, n.º 2, pp. 327-347, ene. 2014.
- [8] «Angioplastia con balón y colocación de stents - Instituto del Corazón de Texas (Texas Heart Institute)». [En línea]. Disponible en: http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Proced/angioplasty_sp.cfm. [Accedido: 10-jul-2017].
- [9] W. A. Gray y J. F. Granada, «Drug-Coated Balloons for the Prevention of Vascular Restenosis», *Circulation*, vol. 121, n.º 24, pp. 2672-2680, jun. 2010.
- [10] «Sirolimus», *Wikipedia, la enciclopedia libre*. 04-jun-2017.
- [11] A. Serra-Peñaranda, F. Miranda-Guardiola, y R. Venegas-Aravena, «Análisis y características de los stents farmacoactivos disponibles en la actualidad. Futuros desarrollos», *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 7, n.º Supl.E, pp. 8-28, jun. 2007.
- [12] Sociedad Interamericana de Cardiología, «SIAC | Stents liberadores de drogas | SIAC». .
- [13] «Paclitaxel», *Wikipedia, la enciclopedia libre*. 23-may-2017.
- [14] «Zotarolimus», *Wikipedia*. 24-jun-2017.
- [15] G. A. Holzapfel, G. Sommer, C. T. Gasser, y P. Regitnig, «Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling», *Am. J. Physiol. - Heart Circ. Physiol.*, vol. 289, n.º 5, pp. H2048-H2058, nov. 2005.
- [16] A. Versluis, A. J. Bank, y W. H. Douglas, «Fatigue and plaque rupture in myocardial infarction», *J. Biomech.*, vol. 39, n.º 2, pp. 339-347, ene. 2006.

- [17] M. F *et al.*, «Expansion and drug elution model of a coronary stent.», *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 10, n.º 1, pp. 63-73, feb. 2007.
- [18] R. Mongrain, I. Faik, R. L. Leask, J. Rodés-Cabau, É. Larose, y O. F. Bertrand, «Effects of Diffusion Coefficients and Struts Apposition Using Numerical Simulations for Drug Eluting Coronary Stents», *J. Biomech. Eng.*, vol. 129, n.º 5, pp. 733-742, feb. 2007.
- [19] G. Vairo, M. Cioffi, R. Cottone, G. Dubini, y F. Migliavacca, «Drug release from coronary eluting stents: A multidomain approach», *J. Biomech.*, vol. 43, n.º 8, pp. 1580-1589, may 2010.
- [20] S. McGinty, S. McKee, R. M. Wadsworth, y C. McCormick, «Modelling drug-eluting stents», *Math. Med. Biol. J. IMA*, vol. 28, n.º 1, pp. 1-29, mar. 2011.
- [21] S. McGinty y G. Pontrelli, «A general model of coupled drug release and tissue absorption for drug delivery devices», *J. Controlled Release*, vol. 217, pp. 327-336, nov. 2015.
- [22] V. B. Kolachalama *et al.*, «Mechanisms of tissue uptake and retention in zotarolimus-coated balloon therapy», *Circulation*, vol. 127, n.º 20, pp. 2047-2055, may 2013.
- [23] G. Karner, K. Perktold, y H. P. Zehentner, «Computational Modeling of Macromolecule Transport in the Arterial Wall», *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 4, n.º 6, pp. 491-504, ene. 2001.
- [24] M. Cilla Hernández, M. Barca, M. Ángel, y E. Peña Baquedano, «Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability», mar. 2013.
- [25] O. Kedem y A. Katchalsky, «Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes.», 1958.
- [26] S. McGinty, «A decade of modelling drug release from arterial stents», *Math. Biosci.*, vol. 257, pp. 80-90, nov. 2014.
- [27] W. W. von Maltzahn, R. G. Warriyar, y W. F. Keitzer, «Experimental measurements of elastic properties of media and adventitia of bovine carotid arteries», *J. Biomech.*, vol. 17, n.º 11, pp. 839-847, 1984.
- [28] V. Alastrué, M. A. Martínez, M. Doblaré, y A. Menzel, «Anisotropic micro-sphere-based finite elasticity applied to blood vessel modelling», *J. Mech. Phys. Solids*, vol. 57, n.º 1, pp. 178-203, ene. 2009.
- [29] J. Bonet y R. D. Wood, *Nonlinear Continuum Mechanics for Finite Element Analysis*. Cambridge University Press, 2008.
- [30] J. Ohayon *et al.*, «Influence of residual stress/strain on the biomechanical stability of vulnerable coronary plaques: Potential impact for evaluating the risk of plaque rupture», vol. 293, oct. 2007.
- [31] O. H. Yeoh, «Some forms of the strain energy function for rubber», *Rubber Chem. Technol.*, vol. 66, n.º 5, pp. 754-771, 1993.
- [32] B. M. O'Connell, T. M. McGloughlin, y M. T. Walsh, «Factors that affect mass transport from drug eluting stents into the artery wall», *Biomed. Eng. OnLine*, vol. 9, p. 15, 2010.
- [33] D. L. Fry, «Mass transport, atherogenesis, and risk», *Arterioscler. Dallas Tex*, vol. 7, n.º 1, pp. 88-100, feb. 1987.
- [34] C. J. Creel, M. A. Lovich, y E. R. Edelman, «Arterial Paclitaxel Distribution and Deposition», *Circ. Res.*, vol. 86, n.º 8, pp. 879-884, abr. 2000.

- [35] G. Karner, K. Perktold, y H. P. Zehentner, «Computational Modeling of Macromolecule Transport in the Arterial Wall», *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.*, vol. 4, n.º 6, pp. 491-504, ene. 2001.
- [36] L. Ai y K. Vafai, «A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall», *Int. J. Heat Mass Transf.*, vol. 49, pp. 1568-1591, 2006.
- [37] M. d'Errico, P. Sammarco, y G. Vairo, «Analytical modeling of drug dynamics induced by eluting stents in the coronary multi-layered curved domain», *Math. Biosci.*, vol. 267, pp. 79-96, sep. 2015.
- [38] T. C. Gasser y G. A. Holzapfel, «Finite Element Modeling of Balloon Angioplasty by Considering Overstretch of Remnant Non-diseased Tissues in Lesions», *Comput. Mech.*, vol. 40, n.º 1, pp. 47-60, 2007.
- [39] J. A. Ferreira, L. Gonçalves, J. Naghipoor, P. de Oliveira, y T. Rabczuk, «The influence of atherosclerotic plaques on the pharmacokinetics of a drug eluted from bioabsorbable stents», *Math. Biosci.*, vol. 283, pp. 71-83, ene. 2017.

Anexo I: Ecuaciones modelos computacionales

En este Anexo se realiza una descripción más exhaustiva de las ecuaciones utilizadas en los modelos computacionales.

Modelo *stent*

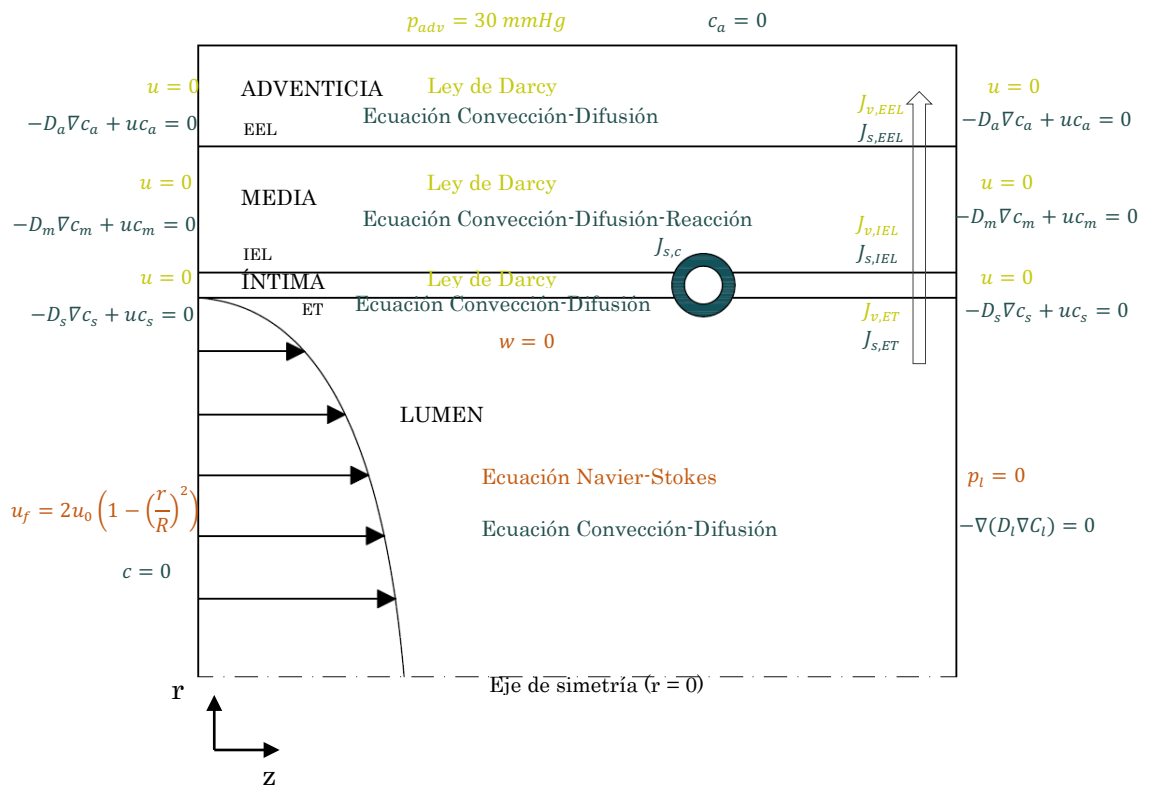


Figura 64: Esquema ecuaciones modelo stent

En primer lugar, se analizan las ecuaciones utilizadas en el modelo del *stent* liberador de fármaco.

- **Flujo en el lumen**

El fluido sigue la Ecuación Navier Stokes:

$$(\mathbf{u}_l \cdot \nabla) \mathbf{u}_l = -\nabla p_l + \frac{1}{Re_l} \Delta \mathbf{u}_l, \quad (25)$$

denotando u_l y p_l como la velocidad y la presión en el lumen respectivamente. El número de Reynolds de la sangre circulando en el lumen se considera: $Re_l = \frac{u_0 d_l \rho_b}{\mu_b} = 400$ [7], el cual se ha obtenido de velocidades normales de la sangre en arterias coronarias. Las propiedades físicas de la sangre han sido obtenidas de la literatura, siendo la densidad de la sangre $\rho_b = 1060 \frac{kg}{m^3}$ [7] y la viscosidad dinámica $\mu_b = 0.0035 Pa \cdot s$ [23]. La ecuación de continuidad se describe como: $\nabla \cdot \mathbf{u}_l = 0$ (27). Como condiciones de entrada: $u_f = 2u_0 \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^2\right)$ (28) y salida $p_l = 0$.

▪ Teoría medio poroso

Se rige por la Ley de Darcy, en el caso de la íntima:

$$\nabla p_{intima} = -\frac{\mu_{plasma}}{P_{D,intima}} \mathbf{u}_{intima}, \quad (29)$$

cuya ecuación de continuidad se expresa como:

$$\frac{\partial(\rho_{plasma} \varepsilon_{intima})}{\partial t} + \rho_{plasma} \nabla \cdot \mathbf{u}_{intima} = 0. \quad (30)$$

En el caso de la media:

$$\nabla p_{media} = -\frac{\mu_{plasma}}{P_{D,media}} \mathbf{u}_{media}, \quad (31)$$

cuya ecuación de continuidad se define como:

$$\frac{\partial(\rho_{plasma} \varepsilon_{media})}{\partial t} + \rho_{plasma} \nabla \cdot \mathbf{u}_{media} = 0. \quad (32)$$

Por último, en el caso de la adventicia:

$$\nabla p_{adventicia} = -\frac{\mu_{plasma}}{P_{D,adventicia}} \mathbf{u}_{adventicia}, \quad (33)$$

cuya ecuación de continuidad se describe como:

$$\frac{\partial(\rho_{plasma} \varepsilon_{adventicia})}{\partial t} + \rho_{plasma} \nabla \cdot \mathbf{u}_{adventicia} = 0. \quad (34)$$

Como condiciones de contorno en las membranas semipermeables se utilizan las ecuaciones de Kedem-Katchalsky para describir la discontinuidad de flujo existente, quedando definidas como sigue a continuación:

$$J_{v,ET} = L_{p,ET} \Delta p_{ET} = L_{p,ET} (p_{lumen} - p_{intima}), \quad (35)$$

$$J_{v,IEL} = L_{p,IEL} \Delta p_{IEL} = L_{p,IEL} (p_{intima} - p_{media}), \quad (36)$$

$$J_{v,EEL} = L_{p,EEL} \Delta p_{EEL} = L_{p,EEL} (p_{media} - p_{adventicia}). \quad (37)$$

▪ **Ecuación convección-difusión-reacción**

En el lumen la ecuación de convección difusión se expresa como:

$$\frac{\partial c_{lumen}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{lumen} \nabla c_{lumen}) - \mathbf{u}_{lumen} \cdot \nabla c_{lumen}, \quad (38)$$

como condiciones de contorno en el lumen, a la entrada se considera una concentración nula y a la salida se considera un flujo totalmente convectivo.

En los *struts* del *stent* se considera que el transporte de fármaco se realiza únicamente por difusión. Como condiciones de contorno se considera igualdad de flujo y de concentración en las interfases polímero-pared y polímero-sangre.

En la íntima la ecuación se describe como:

$$\frac{\partial c_{intima}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{intima} \nabla c_{intima}) - \mathbf{u}_{intima} \cdot \nabla c_{intima}. \quad (39)$$

En la media la ecuación se expresa como:

$$\frac{\partial c_{media}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{media} \nabla c_{media}) - \mathbf{u}_{media} \cdot \nabla c_{media} + R_{media}, \quad (40)$$

el término reactivo queda especificado como:

$$R_{media} = \frac{db_1}{dt} = k_1^f c_{media} (b_{max} - b_1) - k_1^r b_1, \quad (41)$$

k_1^f y k_1^r se relacionan a través de k_d valor que depende del fármaco utilizado, $k_d = \frac{k_1^r}{k_1^f}$ (42).

Por último, en la adventicia la ecuación se refleja como:

$$\frac{\partial c_{adventicia}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{adventicia} \nabla c_{adventicia}) - \mathbf{u}_{adventicia} \cdot \nabla c_{adventicia}. \quad (43)$$

Para modelar la discontinuidad de concentración en las membranas semipermeables, se utiliza de nuevo las ecuaciones de Kedem Katchalsky:

$$J_{s,ET} = P_{ET} \Delta c_{\alpha,ET} + s_{ET} \bar{c}_{\alpha,ET} J_{v,ET}, \quad (44)$$

$$J_{s,IEL} = P_{IEL} \Delta c_{\alpha,IEL} + s_{IEL} \bar{c}_{\alpha,IEL} J_{v,IEL}, \quad (45)$$

$$J_{s,EEL} = P_{EEL} \Delta c_{\alpha,EEL} + s_{EEL} \bar{c}_{\alpha,EEL} J_{v,EEL}, \quad (46)$$

siendo P_j la permeabilidad de cada una de las membranas, $\bar{c}_{\alpha,j}$ la concentración media de la fase fluida ponderada de la membrana. $c_{\alpha,j}$ gradiente concentración de la fase fluida ponderada en la membrana y s_j término incertidumbre.

Modelo balón

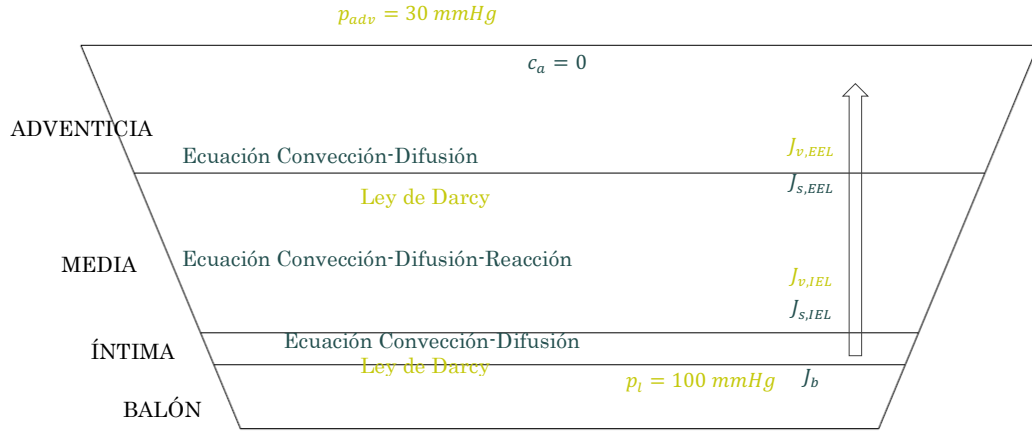
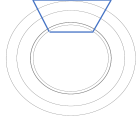


Figura 65: Esquema ecuaciones modelo balón

En segundo lugar, se analizan las ecuaciones utilizadas en el modelo balón recubierto de fármaco:

▪ Teoría medio poroso

Se rige por la Ley de Darcy, en el caso de la íntima:

$$\nabla p_{intima} = - \frac{\mu_{plasma}}{P_{D,intima}} \mathbf{u}_{intima}, \quad (47)$$

cuya ecuación de continuidad se define como:

$$\frac{\partial(\rho_{plasma} \varepsilon_{intima})}{\partial t} + \rho_{plasma} \nabla \cdot \mathbf{u}_{intima} = 0, \quad (48)$$

como condición de contorno en la íntima en el caso del balón se tiene una condición de presión.

En el caso de la capa media:

$$\nabla p_{media} = - \frac{\mu_{plasma}}{P_{D,media}} \mathbf{u}_{media}, \quad (49)$$

cuya ecuación de continuidad se describe como:

$$\frac{\partial(\rho_{plasma}\varepsilon_{media})}{\partial t} + \rho_{plasma}\nabla \cdot \mathbf{u}_{media} = 0. \quad (50)$$

Por último, en el caso de la adventicia:

$$\nabla p_{adventicia} = -\frac{\mu_{plasma}}{P_{D,adventicia}}\mathbf{u}_{adventicia}, \quad (51)$$

cuya ecuación de continuidad se expresa como:

$$\frac{\partial(\rho_{plasma}\varepsilon_{adventicia})}{\partial t} + \rho_{plasma}\nabla \cdot \mathbf{u}_{adventicia} = 0. \quad (52)$$

Como condiciones de contorno en las membranas semipermeables se cuenta con las ecuaciones de Kedem-Katchalsky, para modelar la discontinuidad existente en el flujo a través de las mismas, quedando definidas como sigue a continuación:

$$J_{v,IEL} = L_{p,IEL}\Delta p_{IEL} = L_{p,IEL}(p_{intima}-p_{media}), \quad (53)$$

$$J_{v,EEL} = L_{p,EEL}\Delta p_{EEL} = L_{p,EEL}(p_{media}-p_{adventicia}). \quad (54)$$

▪ Ecuación convección-difusión

En la íntima la ecuación se expresa como:

$$\frac{\partial c_{intima}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{intima}\nabla c_{intima}) - \mathbf{u}_{intima} \cdot \nabla c_{intima}. \quad (55)$$

En la media la ecuación se describe como:

$$\frac{\partial c_{media}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{media}\nabla c_{media}) - \mathbf{u}_{media} \cdot \nabla c_{media} + R_{media}, \quad (56)$$

el término reactivo queda descrito como:

$$R_{media} = \frac{db_1}{dt} = k_1^f c_{media}(b_{max} - b_1) - k_1^r b_1, \quad (57)$$

k_1^f y k_1^r se relacionan a través de k_d valor que depende del fármaco utilizado, $k_d = \frac{k_1^r}{k_1^f}$ (58).

Por último, en la adventicia la ecuación se especifica como:

$$\frac{\partial c_{adventicia}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{adventicia}\nabla c_{adventicia}) - \mathbf{u}_{adventicia} \cdot \nabla c_{adventicia}, \quad (59)$$

posee una condición de presión a la salida de la adventicia.

La diferencia fundamental con respecto al modelo del *stent* es la condición de contorno de entrada de la íntima. Se define un flujo entrante en el endotelio que va a resultar dependiente del tiempo:

$$J_b(t) = \left(\frac{k_1 A_1}{M_W}\right) e^{-k_1 t}, \quad (60)$$

siendo $k_1 = 0.009208 \text{ s}^{-1}$ y $A_1 = 23.95 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ constantes halladas empíricamente [22] y M_W el peso molecular del fármaco utilizado en cada caso. Tras estos 30 segundos, el flujo en el endotelio pasa a ser nulo. Esta condición queda definida con la siguiente función:

$$J(t) = \begin{cases} J_b(t), & t \leq 30\text{s} \\ 0, & t > 30\text{s} \end{cases} \quad (61)$$

Para las membranas restantes (IEL, EEL), se utilizan, igual que para el caso del *stent*, las ecuaciones de Kedem-Katchalsky para modelar la discontinuidad en la concentración de fármaco a través de las mismas:

$$J_{s,IEL} = P_{IEL} \Delta c_{\alpha,IEL} + s_{IEL} \bar{c}_{\alpha,IEL} J_{v,IEL}, \quad (62)$$

$$J_{s,EEL} = P_{EEL} \Delta c_{\alpha,EEL} + s_{EEL} \bar{c}_{\alpha,EEL} J_{v,EEL}, \quad (63)$$

siendo P_j la permeabilidad de cada una de las membranas, $\bar{c}_{\alpha,j}$ la concentración media de la fase fluida ponderada de la membrana. $c_{\alpha,j}$ gradiente concentración de la fase fluida ponderada en la membrana y s_j término incertidumbre.

