



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Modelado mecanobiológico del crecimiento de la
placa de ateroma en arteria carótida

Mechanobiology growth model of atherome
plaque for carotid artery

Autora

Patricia Hernández López

Directoras

Estefanía Peña Baquedano
Myriam Cilla Hernández

Universidad de Zaragoza
Escuela de Ingeniería y Arquitectura
2018



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

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

TRABAJOS DE FIN DE GRADO / FIN DE MÁSTER

D./D^a. Patricia Hernández López,

con nº de DNI 73022147E 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) Máster _____, (Título del Trabajo)

Modelado mecanobiológico del crecimiento de la placa de ateroma en arteria carótida

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

Zaragoza, 19 de noviembre de 2018

Fdo: Patricia Hernández López

Índice

1	Introducción.....	1
1.1	Antecedentes del proyecto	1
1.2	Objetivo del proyecto	1
2	Modelo desarrollado.....	3
2.1	Problema	3
2.2	Software empleado.....	3
2.3	Geometría.....	3
2.4	Malla	5
2.5	Modelado del flujo en el torrente sanguíneo	6
2.5.1	Condiciones de contorno	7
2.5.2	Parámetros.....	8
2.6	Modelado del flujo de plasma en la pared arterial.....	8
2.6.1	Condiciones de contorno	12
2.6.2	Parámetros.....	12
2.7	Modelo de formación de placa de ateroma	13
	LDL y monocitos en el lumen	14
2.7.1	Moléculas de LDL en el lumen:.....	14
2.7.2	Monocitos en el lumen:	14
2.7.3	Condiciones de contorno	14
2.7.4	Parámetros.....	15
	Poblaciones celulares en la pared arterial	15
2.7.5	LDL en la pared arterial:.....	15
2.7.6	Monocitos en la pared arterial.....	18
2.7.7	LDL oxidado	19
2.7.8	Macrófagos.....	20
2.7.9	Citoquinas	20
2.7.10	Células espumosas.....	21
2.7.11	Células musculares contráctiles.....	21
2.7.12	Células musculares sintéticas.....	22
2.7.13	Colágeno	22
2.7.14	Condiciones de contorno para el cálculo del proceso inflamatorio en la pared arterial	23
2.7.15	Parámetros.....	24
2.8	Modelado del crecimiento de la placa de ateroma.....	26
2.8.1	Parámetros.....	27
3	Resultados obtenidos.....	29

4	Conclusiones	33
5	Bibliografía	34

Índice de figuras

Figura 1. Geometría real	4
Figura 2. Imagen del modelo introducido (dimensiones en mm)	4
Figura 3. Malla empleada para la resolución del flujo sanguíneo. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio.	5
Figura 4. Malla empleada en la pared arterial. Detalles de la bifurcación (arriba a la izquierda), de la arteria carótida común (arriba a la derecha), interna (abajo a la izquierda) y externa (abajo a la derecha).....	6
Figura 5. Estructura de la pared arterial y posibles formas de transporte de células a través del espacio subendotelial.	9
Figura 6. Distribución de las células separadas por uniones permeables. se representan en el centro de cada circunferencia de radio ϵ_{ij} , las cuales se han trazado como líneas discontinuas... 10	
Figura 7. Distribución de la velocidad obtenida para la geometría 3D. Representación mediante cortes. Izquierda: Vista general; Derecha: Detalle de la bifurcación.....	29
Figura 8. Tensión tangencial del flujo sanguíneo con la pared arterial, filtrada con un umbral máximo de 2Pa	30
Figura 9. Concentración de LDL en la pared arterial para un instante de tiempo de 10 años	30
Figura 10. Concentración de LDL, LDL oxidado, monocitos, macrófagos, citoquinas, células espumosas, células musculares (contráctiles y sintéticas) y colágeno para un tiempo de 10 años	31
Figura 11. Desplazamientos producidos en la geometría. Izquierda: Configuración indeformada; Derecha: Configuración deformada	32
Figura 12. Comparación de la placa presente en el paciente real (en color verde) frente a la obtenida computacionalmente (en escala de grises)	32

Índice de tablas

Tabla 1. Diámetros de los tramos arteriales considerados y espesor de la pared arterial	5
Tabla 2. Parámetros necesarios para realizar el cálculo del flujo sanguíneo a lo largo del lumen .	8
Tabla 3. Parámetros necesarios para realizar el cálculo del flujo de plasma a través de la pared arterial.....	13
Tabla 4. Parámetros necesarios para realizar el cálculo de los flujos de LDL y monocitos a lo largo del lumen	15
Tabla 5. Parámetros del modelo mecanobiológico del proceso inflamatorio en la pared arterial .	26
Tabla 6. Parámetros necesarios para realizar el cálculo del crecimiento de la placa de ateroma	28

Índice de anexo I

Al.1.Estructura de una arteria.....	Al.1
Al.2.Placas de ateroma	Al.2
Al.2.1. Factores de riesgo	Al.2
Al.2.2. Proceso de formación de una placa de ateroma	Al.3
Al.2.3. Evolución de una placa de ateroma	Al.7
Al.2.4. Tipos de placas de ateroma	Al.7

Índice de figuras de anexo I

FIGURA Al.1. Partes de una arteria	Al.2
Figura Al.2. Arteria sana (parte superior) y arteria con placa de ateroma (parte inferior).....	Al.2
Figura Al.3. Poblaciones celulares que intervienen en el proceso de formación de una placa de ateroma.....	Al.3
Figura Al.4. LDL pasando a la íntima	Al.4
Figura Al.5. Oxidación de LDL en la íntima.....	Al.4
Figura Al.6. Migración de monocitos a la íntima	Al.4
Figura Al.7. Diferenciación de monocitos en macrófagos	Al.5
Figura Al.9. Apoptosis de macrófagos y formación de células espumosas	Al.5
Figura Al.10. Cambio de fenotipo de las células musculares y migración a la túnica íntima	Al.6
Figura Al.11. Formación de colágeno y de la placa de ateroma	Al.6
Figura Al.12. Detalle de las partes de una placa de ateroma	Al.6
Figura Al.13. Placa de ateroma de crecimiento negativo (abajo a la izquierda) y positivo (abajo a la derecha).....	Al.7
Figura Al.14. Placas de ateroma estable e inestable	Al.8

Índice de anexo II

Anexo II. Modelo 2D axisimétrico desarrollado	AII.1
1.1 Análisis de sensibilidad de la malla empleada en el lumen	AII.2
1.2 Análisis de sensibilidad de la malla empleada en la pared arterial.....	AII.4
1.3 Resultados obtenidos con el modelo 2D axisimétrico – modelo base	AII.8
1.4 Estudio de la influencia del flujo sanguíneo estacionario-transitorio.....	AII.24
1.5 Estudio de la influencia de considerar convección de LDL oxidado	AII.26
1.6 Estudio de la influencia de considerar crecimiento acoplado o desacoplado	AII.30
1.7 Estudio de la influencia de la deformación de la geometría con el paso del tiempo..	AII.33

Índice de figuras de anexo II

Figura AII.1. Geometría 2D introducida. Izquierda: Imagen general. Derecha: Detalle de la placa introducida como obstáculo para perturbar el flujo sanguíneo.....	AII.1
Figura AII.2. En color rojo: Zona del modelo 2D axisimétrico en la cual hay una tensión tangencial inferior a 2Pa	AII.3
Figura AII.3. Detalle de la zona con tensión tangencial inferior a 2Pa en el que se pueden observar las tres líneas que se han empleado para evaluar la concentración de LDL a lo largo de la pared arterial	AII.4
Figura AII.4. Concentración de LDL a lo largo de la pared arterial obtenida con la malla 1. Concentración a lo largo de las líneas 1, 2 y 3 representadas en azul, rojo y verde respectivamente. Variación del 5% para cada una de las líneas representada con líneas discontinuas	AII.5
Figura AII.5. Comparación entre los resultados de concentración de LDL obtenidos con las mallas 1 y 2. Concentración obtenida con la malla 1 a lo largo de las líneas 1, 2 y 3 representadas en azul, rojo y verde respectivamente. Variación del 5% para cada una de las líneas representada con líneas discontinuas. Concentración obtenida con la malla 2 representada en negro para las 3 líneas analizadas.	AII.6
Figura AII.6. Comparación entre los resultados de concentración de LDL obtenidos con las mallas 1 y 3. Concentración obtenida con la malla 1 a lo largo de las líneas 1, 2 y 3 representadas en azul, rojo y verde respectivamente. Variación del 5% para cada una de las líneas representada con líneas discontinuas. Concentración obtenida con la malla 3 representada en negro para las 3 líneas analizadas.	AII.6
Figura AII.7. Comparación entre los resultados de concentración de LDL obtenidos con las mallas 1 y 4. Concentración obtenida con la malla 1 a lo largo de las líneas 1, 2 y 3 representadas en azul, rojo y verde respectivamente. Variación del 5% para cada una de las líneas representada con líneas discontinuas. Concentración obtenida con la malla 4 representada en negro para las 3 líneas analizadas.....	AII.7
Figura AII.8. Mapa de velocidad del flujo sanguíneo a lo largo de toda la geometría (imagen superior). Detalle de la velocidad en la zona cercana a la placa de aterosclerosis introducida como obstáculo (imagen inferior izquierda) y detalle de la velocidad en la zona final del modelo (imagen inferior derecha).	AII.8
Figura AII.9. Detalle de las líneas de corriente en el flujo sanguíneo en la zona cercana a la placa introducida como obstáculo	AII.9
Figura AII.10. Detalle del perfil de velocidad del flujo sanguíneo en la zona cercana a la placa introducida como obstáculo.....	AII.9
Figura AII.11. Detalle del perfil de velocidad del flujo sanguíneo en la zona cercana a la placa introducida como obstáculo. Observación de recirculación	AII.9
Figura AII.12. Mapa de velocidad del flujo sanguíneo en la zona cercana a la placa de aterosclerosis introducida como obstáculo. A:Componente radial; B: componente longitudinal	AII.10
Figura AII.13. Distribución de la tensión tangencial del flujo sanguíneo con la pared arterial a lo largo de todo el modelo	AII.10
Figura AII.14. Distribución de la tensión tangencial del flujo sanguíneo con la pared arterial a lo largo de todo el modelo filtrado con un máximo de 2 Pa.....	AII.11
Figura AII.15. Tramos empleados para la representación de los resultados del flujo de plasma a lo largo de la pared arterial	AII.12

Figura AII.16. Velocidad del flujo de plasma. Componente radial a lo largo de toda la pared arterial	AII.12
Figura AII.17. Velocidad del flujo de plasma. Componente longitudinal a lo largo de toda la pared arterial	AII.12
Figura AII.18. Velocidad total del flujo de plasma a lo largo de toda la pared arterial	AII.13
Figura AII.19. Distribución de concentración de LDL a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma	AII.14
Figura AII.20. Distribución de concentración de LDL oxidado a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma	AII.14
Figura AII.21. Distribución de concentración de monocitos a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma	AII.14
Figura AII.22. Distribución de concentración de macrófagos a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma	AII.15
Figura AII.23. Distribución de concentración de citoquinas a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma	AII.15
Figura AII.24. Distribución de concentración de células espumosas a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma	AII.16
Figura AII.25. Distribución de concentración de células musculares contráctiles a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma.....	AII.16
Figura AII.26. Distribución de concentración de células musculares sintéticas a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma.....	AII.17
Figura AII.27. Distribución de concentración de colágeno a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma	AII.17
Figura AII.28. Puntos de evaluación en los cuales se va a observar la evolución frente al tiempo de las concentraciones de las diferentes sustancias consideradas en el modelo.....	AII.17
Figura AII.29. Evolución de la concentración de LDL frente al tiempo en los dos puntos de evaluación. Punto de evaluación 1: Línea roja; Punto de evaluación 2: Línea verde; Detalles para los instantes iniciales: Figuras de la derecha.....	AII.18
Figura AII.30. Evolución de la concentración de LDL oxidado frente al tiempo en los dos puntos de evaluación. Punto de evaluación 1: Línea roja; Punto de evaluación 2: Línea verde.....	AII.18
Figura AII.31. Evolución de la concentración de monocitos (izquierda) y macrófagos (derecha) frente al tiempo en los dos puntos de evaluación. Punto de evaluación 1: Línea roja; Punto de evaluación 2: Línea verde	AII.19
Figura AII.32. Evolución de la concentración de citoquinas (izquierda) y células espumosas (derecha) frente al tiempo en los dos puntos de evaluación. Punto de evaluación 1: Línea roja; Punto de evaluación 2: Línea verde	AII.20

Figura AII.33. Evolución de la concentración de células musculares contráctiles (izquierda) y células musculares sintéticas (derecha) frente al tiempo en los dos puntos de evaluación. Punto de evaluación 1: Línea roja; Punto de evaluación 2: Línea verde	AII.20
Figura AII.34. Evolución de la concentración de colágeno frente al tiempo en los dos puntos de evaluación. Punto de evaluación 1: Línea roja; Punto de evaluación 2: Línea verde	AII.21
Figura AII.35. Desplazamiento de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Figura superior: Vista general; Figura inferior: Detalle de la zona del crecimiento de la placa de ateroma	AII.21
Figura AII.36. Crecimiento en la pared arterial. A: Instante inicial; B: Instante de tiempo igual a 2 años.....	AII.22
Figura AII.37. Crecimiento en la pared arterial. A: Instante de tiempo igual a 4 años; B: Instante de tiempo igual a 6 años	AII.22
Figura AII.38. Crecimiento en la pared arterial. A: Instante de tiempo igual a 8 años; B: Instante de tiempo igual a 10 años	AII.23
Figura AII.39. Evolución del caudal sanguíneo (izquierda) y de la presión de salida (derecha) a lo largo de un ciclo cardíaco para la arteria carótida	AII.24
Figura AII.40. Distribución de velocidad del flujo sanguíneo a lo largo de toda la geometría considerando el flujo sanguíneo estacionario (Imagen superior) y considerándolo transitorio (Imagen inferior).....	AII.25
Figura AII.41. Comparación del desplazamiento de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años sin considerar la convección del LDL oxidado (Figura A) y considerándola (Figura B).....	AII.26
Figura AII.42. Gráficas de concentración de LDL a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación igual a 10 años. Gráfica izquierda: Sin considerar la convección del LDL oxidado; Gráfica derecha: Considerando la convección del LDL oxidado.....	AII.27
Figura AII.43. Gráficas de concentración de LDL oxidado a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación igual a 10 años. Gráfica izquierda: Sin considerar la convección del LDL oxidado; Gráfica derecha: Considerando la convección del LDL oxidado	AII.27
Figura AII.44. Gráficas de concentración de monocitos, macrófagos, citoquinas, células espumosas, células musculares contráctiles, células musculares sintéticas y colágeno a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación igual a 10 años. Gráficas izquierda: Sin considerar la convección del LDL oxidado; Gráficas derecha: Considerando la convección del LDL oxidado.....	AII.29
Figura AII.45. Distribución de concentración de todas las sustancias a lo largo de la pared arterial para un tiempo de simulación de 10 años. Columna izquierda: Con crecimiento desacoplado; Columna derecha: Con crecimiento acoplado	AII.31
Figura AII.46. Crecimiento en la pared arterial calculando el modelo teniendo en cuenta la deformación de la geometría en el cálculo estacionario del flujo	AII.33
Figura AII.47. Crecimiento en la pared arterial calculando el modelo sin considerar la deformación de la geometría.....	AII.33

Índice de tablas de anexo II

Tabla AII.1. Características de cada malla analizada y resultados obtenidos con ellas	AII.2
Tabla AII.2 Análisis de variación de los resultados obtenidos con cada una de las mallas empleadas	AII.2
Tabla AII.3. Análisis de variación de los resultados obtenidos con cada una de las mallas empleadas para la pared del 2D axisimétrico	AII.4
Tabla AII.4. Crecimiento de la pared arterial para distintos instantes de tiempo	AII.23

Índice de anexo III

Anexo III. Modelo 3D. Análisis de sensibilidad de la malla	AIII.1
AIII.1. Análisis de sensibilidad de la malla en el lumen.....	AIII.1
AIII.1.1. Primera malla analizada para el lumen	AIII.1
AIII.1.2. Segunda malla analizada para el lumen.....	AIII.3
AIII.1.3. Tercera malla analizada para el lumen.....	AIII.4
AIII.1.4. Cuarta malla analizada para el lumen	AIII.6
AIII.1.5. Quinta malla analizada para el lumen	AIII.7
AIII.1.6. Sexta malla analizada para el lumen.....	AIII.9
AIII.1.7. Séptima malla analizada para el lumen.....	AIII.10
AIII.1.8. Octava malla analizada para el lumen.....	AIII.12
AIII.1.9. Novena malla analizada para el lumen.....	AIII.13
AIII.1.10. Décima malla analizada para el lumen.....	AIII.15
AIII.1.11. Elección de la malla definitiva para el lumen.....	AIII.16
AIII.2. Análisis de sensibilidad de la malla en la pared arterial	AIII.17

Índice de figuras de anexo III

Figura AIII.1. Malla número 1 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio.....	AIII.1
Figura AIII.2. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la primera malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2 Pa (Imágenes a la derecha).....	AIII.2
Figura AIII.3. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la primera malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2Pa.	AIII.2
Figura AIII.4. Malla número 2 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio.....	AIII.3

Figura AIII.5. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la segunda malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2Pa (Imágenes a la derecha).....	AIII.3
Figura AIII.6. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la segunda malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2Pa.	AIII.4
Figura AIII.7. Malla número 3 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio.....	AIII.4
Figura AIII.8. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la tercera malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2Pa (Imágenes a la derecha).....	AIII.5
Figura AIII.9. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la tercera malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2Pa.	AIII.5
Figura AIII.10. Malla número 4 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio.....	AIII.6
Figura AIII.11. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la cuarta malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2Pa (Imágenes a la derecha).....	AIII.6
Figura AIII.12. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la cuarta malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2Pa. Izquierda: Parte delantera de la arteria. Derecha: Parte trasera de la arteria.....	AIII.7
Figura AIII.13. Malla número 5 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio.....	AIII.7
Figura AIII.14. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la quinta malla. tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2 Pa (Imágenes a la derecha).....	AIII.8
Figura AIII.15. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la quinta malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2 Pa. Izquierda: Parte delantera de la arteria. Derecha: Parte trasera de la arteria.....	AIII.8
Figura AIII.16. Malla número 6 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio.....	AIII.9
Figura AIII.17. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la sexta malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2Pa (Imágenes a la derecha).....	AIII.9
Figura AIII.18. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la sexta malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2Pa. Izquierda: Parte delantera de la arteria. Centro: Vista lateral de la arteria. Derecha: Parte trasera de la arteria.....	AIII.10

Figura AIII.19. Malla número 7 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio	AIII.10
Figura AIII.20. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la séptima malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2Pa (Imágenes a la derecha)	AIII.11
Figura AIII.21. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la séptima malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2Pa. Izquierda: Parte delantera de la arteria. Centro: Vista lateral de la arteria. Derecha: Parte trasera de la arteria	AIII.11
Figura AIII.22. Malla número 8 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio	AIII.12
Figura AIII.23. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la octava malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2Pa (Imágenes a la derecha)	AIII.12
Figura AIII.24. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la octava malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2 Pa. Izquierda: Parte delantera de la arteria. Derecha: Parte trasera de la arteria.....	AIII.13
Figura AIII.25. Malla número 9 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio	AIII.13
Figura AIII.26. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la novena malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2 Pa (Imágenes a la derecha).....	AIII.14
Figura AIII.27. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la octava malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2Pa. Izquierda: Parte delantera de la arteria. Derecha: Parte trasera de la arteria	AIII.14
Figura AIII.28. Malla número 10 de las analizadas para realizar el análisis de sensibilidad de la malla en el lumen. Arteria carótida común a la izquierda, Arteria carótida interna a la derecha y arteria carótida común externa en el medio	AIII.15
Figura AIII.29. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la décima malla. Tensión tangencial real obtenida para toda la geometría, por la parte de delante y de atrás (imágenes a la izquierda) y tensión tangencial filtrada para un umbral máximo de 2Pa (Imágenes a la derecha).....	AIII.15
Figura AIII.30. Resultados de tensión tangencial obtenidos con la octava malla. Detalle de tensión tangencial con umbral máximo de 2N/ m ² . Izquierda: Parte delantera de la arteria. Derecha: Parte trasera de la arteria	AIII.16
Figura AIII.31. Malla empleada en la pared arterial. Detalles de la bifurcación (arriba a la izquierda), de la arteria carótida común (arriba a la derecha), interna (abajo a la izquierda) y externa (abajo a la derecha).....	AIII.18

Índice de tablas de anexo III

Tabla AIII.1. Características de cada malla analizada y resultados obtenidos con ellas.....	AIII.17
Tabla AIII.2 Análisis de variación de los resultados obtenidos con cada una de las mallas empleadas	AIII.17

1 Introducción

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de mortalidad en los países desarrollados. Una gran parte de ellas es debida a consecuencias derivadas de la aterosclerosis, una enfermedad que causa el estrechamiento del espacio disponible para la circulación de la sangre a lo largo de las arterias debido al crecimiento de placas de ateroma en la pared de las mismas, pudiendo derivar en anginas de pecho, isquemias, infartos agudos de miocardio o incluso muerte súbita (ver Anexo I). Es por esto por lo que resulta muy importante encontrar formas de prevenir y tratar la aterosclerosis, así como comprender completamente el proceso de desarrollo de la misma. Una forma de hacerlo es realizando modelos matemáticos que permitan estudiar y prever en qué ocasiones se producirá placa de ateroma.

1.1 Antecedentes del proyecto

El estudio del proceso de formación de una placa de ateroma mediante modelos matemáticos es un problema que supone una gran dificultad debido a que existe una amplia cantidad de sustancias que intervienen en él, así como factores genéticos y ambientales.

La mayoría de los modelos matemáticos y numéricos desarrollados hasta la fecha sobre crecimiento de placa de ateroma se basan en geometrías 1D o 2D. El desarrollo en modelos de pacientes específicos no ha sido prácticamente abordado en la actualidad, debido a la complejidad que conlleva y a los requisitos computacionales que precisa. Se observa que los estudios en 3D que se han realizado hasta la fecha se limitan al desarrollo del flujo a lo largo del lumen de la arteria, por lo que, únicamente determinan las zonas susceptibles de desarrollar placa de ateroma, pero no estudian el crecimiento de la misma.

Debido a todo lo comentado, el estudio de formación de placa de ateroma en geometrías reales en 3D se encuentra actualmente en fase de desarrollo. Uno de los principales problemas de estos modelos matemáticos es la validación experimental de los mismos, la cual es prácticamente imposible para humanos. Sin embargo, el estudio de geometrías de paciente específico resulta muy importante para lograr comprender bien el proceso de formación de las placas.

1.2 Objetivo del proyecto

El objetivo del presente proyecto es la realización de un modelo mecanobiológico computacional, que permita la resolución de las ecuaciones de convección-difusión-reacción que gobiernan los procesos celulares mediante los cuales se produce la aparición y el crecimiento de una placa de ateroma.

El modelo se aplicará a una geometría real de paciente específico, en concreto en una zona de arteria carótida con presencia de bifurcación, y se realizará empleando el software comercial COMSOL Multiphysics 5.3a.

Se incorporará la mecánica de la sangre en la arteria como principal estímulo para el inicio del proceso biológico, y se analizarán concentraciones y flujos de multitud de poblaciones celulares y sustancias que intervienen en el proceso, teniendo en cuenta las interacciones que se producen entre ellas y con las células musculares de la pared arterial.

Con este proyecto se pretende, por tanto, colaborar al estudio del proceso de aparición y crecimiento de placas de ateroma, mediante la creación de un modelo basado en una geometría real. Como estrategia de validación, se procederá a comparar la placa obtenida con el modelo computacional con la placa real del paciente.

2 Modelo desarrollado

En este proyecto va a desarrollar un modelo 3D de geometría real de una arteria carótida del que se tienen datos sobre las zonas en las que hay presencia de placa de ateroma.

Adicionalmente, se ha desarrollado un modelo 2D axisimétrico en el que se reproduce el mismo proceso de formación de placa de ateroma, con el objetivo de validar algunas de las hipótesis tomadas para el modelo real, puesto que, en el caso de no considerar dichas hipótesis, el coste computacional para desarrollar el modelo real hace que resulte inviable realizarlo. Dicho modelo 2D, así como las hipótesis analizadas, se incluyen en el Anexo II.

2.1 Problema

En este proyecto, el modelo a desarrollar representa una arteria carótida inicialmente patológica, en la cual se elimina de forma artificial la placa para obtener una geometría “sana”, que será el punto de partida del modelo.

El problema aquí tratado es el estudio del proceso de formación de la placa de ateroma en la pared arterial. Dicho estudio se realiza para diferentes instantes de tiempo, con el objetivo de conocer la evolución de la placa de ateroma en el modelo, así como la mayor o menor presencia de las poblaciones celulares que intervienen en la formación de la misma y la oclusión de la pared arterial ocasionada por el proceso inflamatorio.

Se modelarán 10 años, durante los cuales el paciente tendrá una elevada concentración de LDL (colesterol) en el torrente sanguíneo y se compararán las zonas de placa predichas por el modelo con las de la geometría real.

2.2 Software empleado

El modelo desarrollado en este proyecto se ha realizado utilizando el software COMSOL Multiphysics 5.3a, el cual es un programa que presenta diferentes módulos que permiten abordar problemas multifísicos y que están basados en la resolución de ecuaciones diferenciales parciales mediante elementos finitos.

Adicionalmente, se han empleado el software Mimics de tratamiento de imágenes médicas y Rhinoceros para poder preparar las geometrías empleadas para su introducción y análisis posterior con COMSOL.

Por último, para el postprocesado de algunos de los resultados obtenidos se ha empleado Excel, mientras que otros han sido procesados directamente con COMSOL Multiphysics.

2.3 Geometría

En este apartado se va a determinar la geometría real empleada en este proyecto, la cual se ha desarrollado a lo largo de toda la memoria. La pared arterial está formada por varias capas (íntima y media) y membranas semipermeables (endotelio y adventicia), ver anexo I. Se va a emplear un modelo de pared arterial monocapa [11, 28, 42], en el cual, las capas íntima y media se han introducido conformando una única capa. Adicionalmente, se introducen el endotelio (membrana que separa el torrente sanguíneo de la pared arterial) y la adventicia (membrana que

otorga a la pared arterial su estabilidad estructural). En el modelo aquí desarrollado, el endotelio y la adventicia son consideradas membranas permeables de espesor despreciable.

Dicho modelo se representa en la figura 1, en la que se puede observar la geometría real empleada.

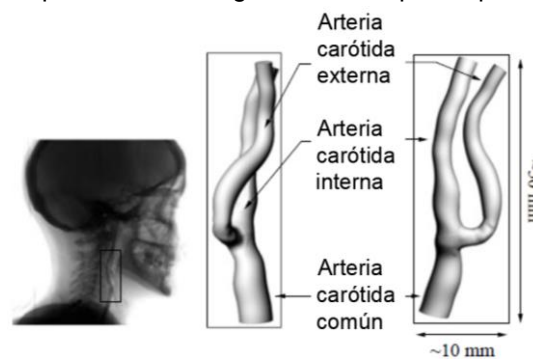


FIGURA 1. GEOMETRÍA REAL

Como se puede apreciar en la figura 1, el modelo empleado es un tramo de arteria carótida de un paciente real en el cual existe una bifurcación, por lo que es necesario denominar de diferente manera a cada uno de los tramos de la arteria con el objetivo de lograr una mayor claridad. Por ello, a lo largo de este proyecto se denominará arteria carótida común al primer tramo de la misma, cuyo lumen tiene un mayor diámetro, siguiendo la nomenclatura clínica. Del mismo modo, se identificarán las dos derivaciones salientes como arteria carótida interna y externa, según se encuentren localizadas hacia la parte interior o exterior del cuerpo del paciente. De esta manera, la arteria carótida externa forma aproximadamente un ángulo recto con las otras dos, y tiene un diámetro de lumen inferior, mientras que la arteria carótida interna se podría considerar la continuación de la arteria carótida común.

Adicionalmente, en la figura anterior se puede observar que la geometría no se puede simplificar para realizar un estudio en 2D sin realizar simplificaciones importantes, por lo que se ha determinado realizar el estudio de la geometría completa en 3D, lo cual aporta una mayor dificultad al proyecto, tanto en la introducción de la geometría al software empleado, como en el refinado de la malla utilizada para resolver el problema y en el procesamiento de los resultados obtenidos. Por otra parte, los requisitos computacionales necesarios serán también mayores.

En la figura 2, en la que se pueden apreciar las dimensiones de la geometría (en mm), se muestra el modelo introducido en el software COMSOL Multiphysics. Por otra parte, se ha aumentado la longitud aguas arriba y aguas abajo de la bifurcación lo suficiente para asegurar el completo desarrollo del flujo en el torrente sanguíneo.

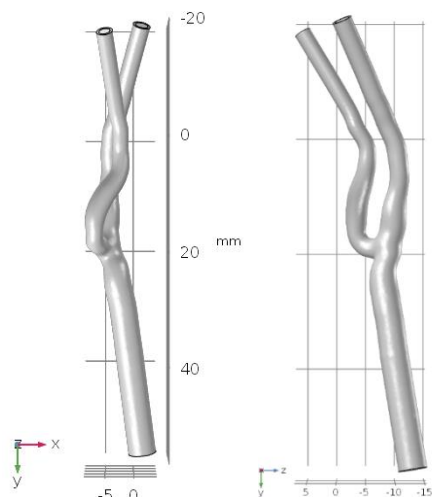


FIGURA 2. IMAGEN DEL MODELO INTRODUCIDO (DIMENSIONES EN MM)

Además, dado que el endotelio y la adventicia son membranas permeables debido a su reducido espesor, se consideran despreciables a la hora de introducirlas en la geometría del modelo. En la tabla 1 se incluyen los diámetros de los tres tramos de arteria considerados, así como el espesor de la pared arterial.

Parámetro	Valor	Unidad
Diámetro de lumen de la arteria carótida común	4.1135	mm
Diámetro de lumen de la arteria carótida interna	2.422	mm
Diámetro de lumen de la arteria carótida externa	1.99	mm
Espesor de la pared arterial en todos los tramos (incluye tunicas íntima y media)	0.4	mm

TABLA 1. DIÁMETROS DE LOS TRAMOS ARTERIALES CONSIDERADOS Y ESPESOR DE LA PARED ARTERIAL

Se puede comprobar que el espesor de la pared arterial es constante en los tres tramos de arteria considerada, mientras que no ocurre lo mismo con el diámetro del lumen. Esto se debe a que en el escáner médico únicamente se puede visualizar el lumen de la arteria (empleando para ello un medio de contraste) y no se puede ver la pared arterial, por lo que, partiendo del lumen patológico, se ha realizado el proceso de limpiado y eliminación de la placa de ateroma de forma manual con los software Mimics y Rhinoceros para, posteriormente, extruir la pared arterial con espesor constante conocido [48]

2.4 Malla

Una vez obtenida e importada la geometría de la carótida en COMSOL Multiphysics, es posible generar una malla mediante elementos finitos que permita realizar el análisis del problema de una manera correcta. Se han realizado análisis de sensibilidad de las mallas empleadas (tanto en el lumen como en la pared arterial), los cuales se encuentran en el anexo III. En este apartado se incluyen únicamente las mallas que se han escogido como resultado de los análisis de sensibilidad.

En primer lugar, la malla necesaria para realizar la simulación del flujo sanguíneo ha de ser más fina en la zona cercana al endotelio, por ser ésta la zona de contacto entre el flujo sanguíneo y la pared arterial y, por tanto, la zona en la cual se presenta la condición de no deslizamiento, teniendo así un interés especial debido a la capa límite del fluido. Adicionalmente, se han añadido varias capas viscosas en dicha zona, con el objetivo de mejorar más la precisión de los resultados.

En la figura 3 se incluye un detalle de la malla empleada para resolver el flujo sanguíneo en el modelo, en la cual se pueden observar las características comentadas anteriormente. La malla empleada en el lumen consiste en un total de 1815422 elementos y 2 capas viscosas.

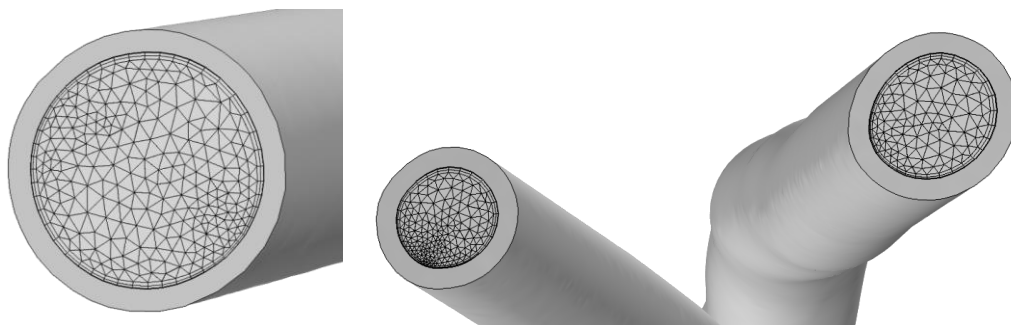


FIGURA 3. MALLA EMPLEADA PARA LA RESOLUCIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO.

Por otra parte, en la pared arterial ha de realizarse el mallado con sumo cuidado, ya que se trata de una zona de un espesor muy reducido en la cual se dará, entre otras cosas, el fenómeno de convección. Por consiguiente, el mallado debe ser lo suficientemente fino como para asegurar varios elementos en la dirección transversal de la arteria puesto que, en caso contrario, no se podrá realizar el cálculo correctamente.

Dado que la geometría no es un cilindro perfecto (si no que tiene variaciones de diámetro e irregularidades y que además presenta la bifurcación), no se puede realizar una malla estructurada. Es por esto por lo que se ha decidido hacer varias capas viscosas en la zona de la pared arterial con el objetivo de asegurar el número de elementos necesarios en la dirección transversal de la arteria. En concreto, se han realizado 2 capas en la zona cercana al endotelio, y otras 2 en la zona cercana a la adventicia. Todas ellas poseen un factor de estiramiento de 1.5, de manera que se encuentran más separadas entre sí a medida que se alejan de las membranas.

A continuación, se incluye un detalle de la malla empleada para la resolución de los procesos que tienen lugar en la pared arterial, la cual tiene un total de 368321 elementos y 4 capas viscosas.

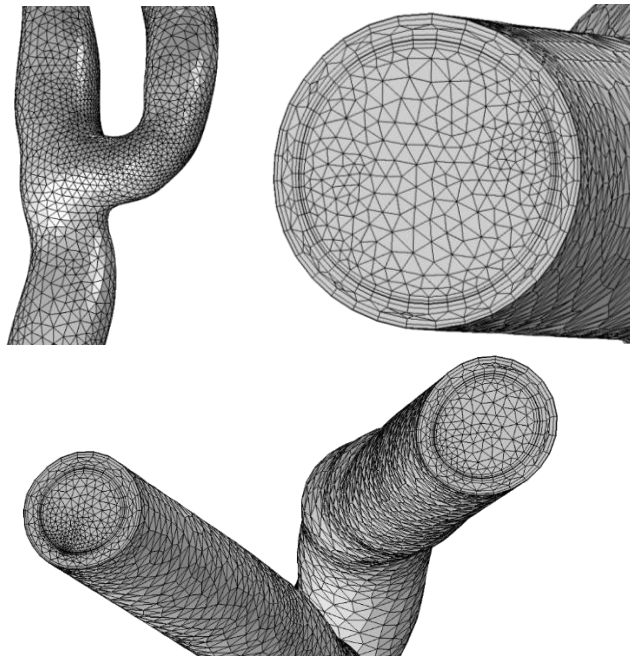


FIGURA 4. MALLA EMPLEADA EN LA PARED ARTERIAL. DETALLES DE LA BIFURCACIÓN (ARRIBA A LA IZQUIERDA), DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN (ARRIBA A LA DERECHA), INTERNA (ABAJO A LA IZQUIERDA) Y EXTERNA (ABAJO A LA DERECHA).

2.5 Modelado del flujo en el torrente sanguíneo

De acuerdo con lo estudiado en las referencias [4,17,30,31], en condiciones fisiológicas normales y para vasos de un diámetro mayor a 0,5mm (como es el presente caso), la sangre se encuentra en la zona lineal de la curva de los fluidos pseudoplásticos, por lo que siempre que se encuentre en estas condiciones es aceptable tratarla como un fluido newtoniano e incompresible.

Adicionalmente, la sangre presente en el torrente sanguíneo para arterias carótidas fluye en régimen laminar puesto que tiene números de Reynolds bajos (en torno a 950 para el diámetro promedio de la arteria analizada) [23]. Por otra parte, el flujo se considera estacionario debido al reducido diámetro del lumen de la arteria. Se ha comprobado, empleando una geometría 2D, que esta hipótesis no afecta en gran medida a los resultados obtenidos (anexo II).

La sangre se encuentra formada en su mayor parte por líquido (plasma sanguíneo), pero también posee partículas sólidas. Sin embargo, éstas son de un tamaño muy reducido en comparación con el diámetro de la arteria, por lo que se acepta considerar la sangre como un compuesto homogéneo (hipótesis que será válida únicamente en venas y arterias, las cuales tienen diámetros grandes, pero no se podrá aplicar en el caso de capilares, cuyo diámetro es mucho más reducido) [4,30].

El flujo en el torrente sanguíneo, por tanto, está dominado por la ecuación de Navier-Stokes y la ecuación de continuidad.

$$\rho_s(\mathbf{u}_s \cdot \nabla)\mathbf{u}_s = \nabla \cdot [-p_s I + \mu_s(\nabla\mathbf{u}_s + (\nabla\mathbf{u}_s)^T)] + \mathbf{F}_s \quad (1)$$

$$\rho_s \nabla \cdot \mathbf{u}_s = 0 \quad (2)$$

En las ecuaciones anteriores, los parámetros ρ_s y μ_s hacen referencia a la densidad y la viscosidad dinámica de la sangre respectivamente, mientras que \mathbf{u}_s y p_s son la velocidad y la presión de la sangre en el lumen. Finalmente, \mathbf{F}_s es un término correspondiente a las fuerzas internas del fluido que tienen lugar, las cuales son despreciables en comparación con el rozamiento entre el flujo y pared arterial.

Por otra parte, por el hecho de encontrarse el fluido circulando por el interior de un conducto, el perfil de velocidades se aproxima a un perfil de Hagen-Poiseuille.

2.5.1 Condiciones de contorno

Para poder realizar el cálculo del flujo en el torrente sanguíneo es preciso imponer las siguientes condiciones de contorno:

- Condición de no deslizamiento del flujo en la zona de contacto con la pared arterial.
- Velocidad del flujo a la entrada del dominio: Se trata de un parámetro de compleja determinación puesto que la sangre en el cuerpo humano circula mediante los ciclos de bombeo del corazón, por lo que la velocidad de la misma es variable. Sin embargo, como ya se ha comentado previamente, se ha comprobado que se puede considerar válida la hipótesis de calcular el flujo como estacionario (anexo II). Es por esto por lo que se ha aceptado introducir como condición de contorno de entrada al modelo el flujo másico promedio de un ciclo cardiaco, es decir, $8.30 \cdot 10^{-3}$ kg/s, el cual se ha calculado a partir de Mauro et al.[23].
- Presión del flujo a la salida: En este caso, dado que existen dos salidas del modelo (el extremo de las arterias carótidas interna y externa), es preciso conocer dos condiciones de presión. Adicionalmente, debido a que los dos tramos de arteria son completamente diferentes y además están orientados en distintas direcciones respecto a la dirección del flujo, no se puede considerar que la presión de salida de las dos sea la misma. Al igual que ocurría con la velocidad, la presión sanguínea también varía de acuerdo al ciclo cardiaco. Nuevamente se ha decidido realizar la simplificación de que dicha presión es constante e igual a la presión promedio, con el fin de facilitar la resolución computacional del modelo (hipótesis comprobada en el anexo II). Por esto, tras calcular el valor promedio en cada caso, la presión de salida considerada para los tramos de arteria carótida interna y externa es de 101.31 mmHg y 88.54 mmHg respectivamente [23].

2.5.2 Parámetros

A continuación, se incluyen en la tabla 2 todos los parámetros que son necesarios para poder realizar el cálculo del flujo en el torrente sanguíneo.

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
ρ_{sangre}	Densidad de la sangre	1050 kg/m ³	27
μ_{sangre}	Viscosidad dinámica de la sangre	3.5*10 ⁻³ Pa·s	27
m_{sangre}	Flujo másico de sangre que entra a la arteria carótida común	8.30*10 ⁻³ kg/s	23
P_{ICA}	Presión a la salida de la arteria carótida interna	101.31 mmHg	23
P_{ECA}	Presión a la salida de la arteria carótida externa	88.54 mmHg	23

TABLA 2. PARÁMETROS NECESARIOS PARA REALIZAR EL CÁLCULO DEL FLUJO SANGUÍNEO A LO LARGO DEL LUMEN

2.6 Modelado del flujo de plasma en la pared arterial

La pared arterial es un elemento permeable ya que todos los elementos que la componen lo son. Es por esta razón por la que a través de ella tiene lugar el flujo de una sustancia denominada plasma, el cual es el componente mayoritario de la sangre. El flujo de plasma que tiene lugar en la pared arterial se puede aproximar por la Ley de Darcy, la cual representa una relación lineal entre la velocidad del flujo a través de la pared arterial y el gradiente de presión existente en la misma:

$$\mathbf{u}_w = \frac{k_w}{\mu_p} \nabla p_w \quad (3)$$

En dicha ecuación, al igual que en las posteriores, el subíndice w hace referencia a las propiedades correspondientes a la pared arterial, mientras que las propiedades del plasma se han denotado como p .

Las propiedades físicas que intervienen en la Ley de Darcy son la permeabilidad de la pared arterial (denotada como k_w), la cual es una de las propiedades fundamentales a la hora de determinar el flujo a través de una membrana. Adicionalmente aparecen el vector de velocidades del flujo de plasma en la pared arterial (\mathbf{u}_w) y el gradiente de presión que sufre el flujo a través de la misma (∇p_w). Por último, μ_p es la viscosidad dinámica del plasma.

Por otra parte, se ha de cumplir la ecuación de continuidad para el flujo de plasma:

$$\frac{\partial(\rho_p \epsilon_w)}{\partial t} + \rho_p \nabla \cdot \mathbf{u}_w = J_v \quad (4)$$

En la ecuación anterior, además de los parámetros ya comentados, intervienen la densidad del plasma (ρ_p) y la porosidad de la pared arterial (ϵ_w). Adicionalmente aparece un término denominado J_v , el cual representa el flujo de plasma que tiene lugar a través del endotelio, y se calcula mediante las ecuaciones de Kedem-Katchalsky, considerando que existen tres tipos de poros en la pared arterial, como se explica a continuación.

La pared arterial está formada por múltiples células, las cuales se encuentran ordenadas de forma que los espacios entre ellas son mínimos. El modelo de pared arterial de los tres poros considera que el flujo de plasma total a través del endotelio es la suma de varios flujos que tienen tres orígenes diferentes: los huecos producidos por las vías vesiculares, las uniones normales y las uniones permeables entre células endoteliales [32,40]. En la figura 5 se representan las posibles formas de transporte a través de la pared arterial.

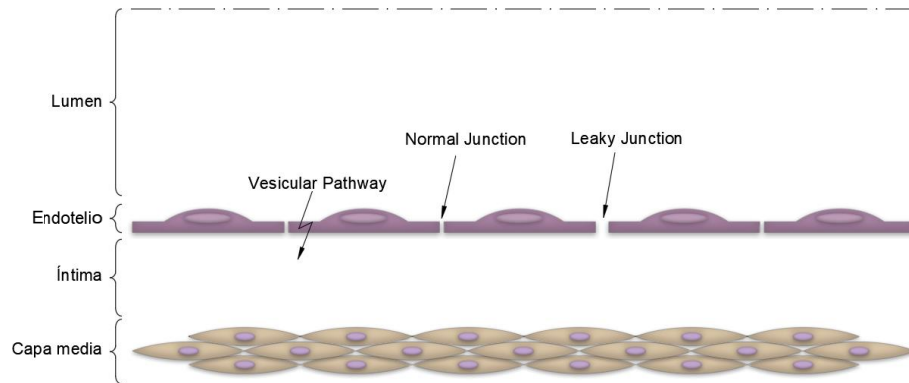


FIGURA 5. ESTRUCTURA DE LA PARED ARTERIAL Y POSIBLES FORMAS DE TRANSPORTE DE CÉLULAS A TRAVÉS DEL ESPACIO SUBENDOTELIAL.

El primero de los flujos se debe al paso del plasma a través de las propias células de la pared arterial, el cual tiene lugar a través de las vías vesiculares, y que en la ecuación (5) se incluye como $J_{v,v}$. Dado que este primer flujo es muy pequeño en comparación con los otros, se considera despreciable [32, 40].

El segundo de los flujos es el que tiene lugar entre las células que conforman la pared arterial cuando ésta se encuentra completamente sana, por lo que las uniones entre todas ellas son conocidas como uniones normales. En las ecuaciones que siguen se denotará como $J_{v,nj}$, haciendo referencia el subíndice nj a las uniones normales (Normal Junctions), notación que se utilizará a lo largo de todo el presente proyecto.

Por último, cuando la pared arterial no se encuentra completamente sana, las células de la misma se separan, aumentando, por tanto, la distancia entre ellas y pasando a denominarse uniones permeables, ya que permiten un mayor paso del flujo de plasma que las uniones normales. Cuando esto ocurre, aparece el tercer flujo, que tiene lugar a través de las uniones permeables y se denotará como $J_{v,lj}$, correspondiendo el subíndice lj a las uniones permeables (Leaky Junctions) para todo el proyecto.

Por lo que el flujo total de plasma, J_v , queda de la siguiente manera:

$$J_v = J_{v,v} + J_{v,nj} + J_{v,lj} , \quad (5)$$

donde, como ya se ha comentado, el flujo a través de las vías vesiculares es despreciable [32,40].

Por lo tanto, para poder determinar el flujo de plasma a través de la pared arterial, únicamente es necesario conocer los términos correspondientes a las uniones normales y permeables, los cuales se encuentran determinados respectivamente por las siguientes ecuaciones.

$$J_{v,nj} = L_{p,nj} \Delta P \quad (6)$$

$$J_{v,lj} = L_{p,lj} \Delta P \quad , \quad (7)$$

siendo $L_{p,nj}$ y $L_{p,lj}$ las conductividades hidráulicas de las uniones normales y permeables, y ΔP la caída de presión en la pared arterial, es decir, 18mmHg y 17.5mmHg, correspondientes al endotelio y a las capas íntima y media respectivamente [9]. Se asume que la conductividad hidráulica de las primeras tiene un valor de $1.58 \cdot 10^{-9} \frac{m}{s \cdot mmHg}$ [41]. Por otra parte, la conductividad hidráulica de las uniones permeables se define como:

$$L_{p,lj} = \frac{A_p}{S} L_{p,slj} \quad , \quad (8)$$

donde $\frac{A_p}{S}$ representa la fracción de superficie ocupada por las uniones permeables, mientras que $L_{p,slj}$ es la conductividad hidráulica de una única unión permeable. Para poder determinar el valor de dichos parámetros, se ha considerado que los espacios entre células endoteliales tienen forma cilíndrica, mientras que las uniones permeables son poros de forma anular que rodean las células dañadas [15,42,45]. Se asume que las uniones permeables se distribuyen aleatoriamente, con una distancia entre ellas de $2\varepsilon_{ij}$ (siendo ε_{ij} la permeabilidad de una unión permeable). Por lo tanto, se pueden trazar circunferencias de radio ε_{ij} de forma periódica, tal que en el centro de las mismas se encuentre una unión permeable como se muestra en la figura siguiente.

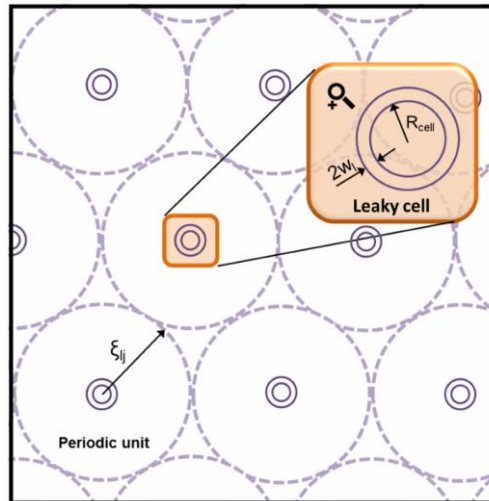


FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN DE LAS CÉLULAS SEPARADAS POR UNIONES PERMEABLES. SE REPRESENTAN EN EL CENTRO DE CADA CIRCUNFERENCIA DE RADIO ε_{ij} , LAS CUALES SE HAN TRAZADO COMO LÍNEAS DISCONTINUAS.

De acuerdo a la figura anterior, la fracción de superficie ocupada por las uniones permeables queda definida como:

$$\frac{A_p}{S} = \frac{A_{slj}}{\pi \cdot \varepsilon_{lj}^2} \quad , \quad (9)$$

donde A_{slj} es el área de una única unión permeable, que se puede calcular como:

$$A_{slj} = 2\pi \cdot R_{cell} \cdot 2w_l \quad , \quad (10)$$

siendo R_{cell} el radio de las células endoteliales, es decir, 15 μ m, y w_l el espesor de una unión permeable, 20nm. [15,42,45]. Por otra parte, el ratio entre el área que ocupan las células separadas por uniones permeables y el total de las células queda definido como [15]:

$$\phi_{ij} = \frac{R_{cell}^2}{\varepsilon_{ij}^2} \quad (11)$$

Por lo que, combinando las ecuaciones 9, 10 y 11 se obtiene la siguiente ecuación para calcular la superficie ocupada por las uniones permeables:

$$\frac{A_p}{S} = \frac{4w_l}{R_{cell}} \cdot \phi_{ij} \quad (12)$$

Sin embargo, el ratio ϕ_{ij} no es conocido, al no serlo tampoco ε_{ij} , pero se conoce que es función de la tensión tangencial en la pared arterial (Wall Shear Stress, WSS), el cual es considerado el factor mecánico principal que provoca el daño en el endotelio, que se puede calcular conociendo las tensiones que se producen en la superficie de contacto de la pared arterial con el flujo sanguíneo, las cuales pueden ser obtenidas mediante la simulación previa del flujo a través del lumen como ya se ha explicado previamente. De esta forma, la tensión tangencial en la pared se puede calcular como:

$$WSS = \sqrt{\tau_x^2 + \tau_y^2 + \tau_z^2} \quad (13)$$

El ratio ϕ_{ij} y la tensión tangencial (WSS) se pueden relacionar mediante correlaciones experimentales, para las cuales se ha seguido la referencia del artículo publicado por Olgac et al., de febrero del 2008 [33], que a su vez emplea diferentes correlaciones de otros autores.

La primera correlación empleada se desarrolló en 1986 por Levesque et al., y define un parámetro denominado índice de forma de las células (SI), que se expresa como [22]:

$$SI = \frac{4\pi \cdot \text{área}}{\text{perímetro}^2} \quad (14)$$

siendo el área y el perímetro los correspondientes a una única célula, por lo que, como se puede comprobar, el SI tiene un valor unitario para una célula de forma circular.

Posteriormente, basándose en resultados experimentales anteriores y en los obtenidos por Levesque et. al, se logró desarrollar una correlación empírica que relaciona la tensión tangencial entre el flujo sanguíneo y la pared arterial con el índice de forma de las células endoteliales (Olgac et al., 2008 [33]), de manera que, en zonas con tensión tangencial elevada, las células endoteliales tienen una forma alargada, siendo, por tanto, mínimos los espacios existentes entre ellas, de forma que las moléculas de LDL no pueden pasar a través de las mismas. Por el contrario, en las zonas de tensión tangencial baja, las células endoteliales toman una forma circular, por lo que los espacios entre ellas son mayores (sin embargo, no lo suficientemente grandes para permitir el paso de LDL a través de las mismas)[9]:

$$SI = 0.380 \cdot e^{(-0.79 \cdot WSS)} + 0.225 \cdot e^{(-0.043 \cdot WSS)} \quad (15)$$

Cuando las células endoteliales entran en mitosis (división de una única célula en dos más pequeñas), los espacios entre las mismas son mayores, permitiendo así el paso de moléculas de LDL a través del endotelio. En ensayos experimentales con aortas de conejos [33], se determinó el número de células en mitosis (Mitotic Cells, MC) en zonas con índices de forma de las células endoteliales conocidos, determinando la siguiente correlación:

$$MC = e^{(14.75 \cdot SI)} \quad (16)$$

En el mismo artículo publicado por Olgac et al. (2008) [33] se empleó la correlación experimental que relaciona el número de células separadas por uniones permeables (Leaky Cells, LC) con el número de células en mitosis:

$$LC = 0.307 + \frac{0.805 \cdot MC}{0.453} \quad (17)$$

Debido a que ϕ_{ij} se define como el ratio entre el área que ocupan las células separadas por uniones permeables y el total de las células, se puede calcular como se indica a continuación:

$$\phi_{ij} = \frac{LC \cdot \pi \cdot R_{cell}^2}{\text{unidad de área}} \quad (18)$$

tomando como unidad de área la empleada en las correlaciones comentadas previamente para que su aplicación sea la correcta, es decir, 0.64mm^2 . Mediante el uso de todas las correlaciones anteriores ya se puede determinar ϕ_{ij} , y por tanto, $\frac{A_p}{S}$.

Atendiendo a las ecuaciones (7 y 8), se puede observar que falta por determinar la conductividad hidráulica de una única unión permeable ($L_{p,slj}$) para tener completamente determinado el flujo de plasma a través de las todas ellas ($L_{p,lj}$). Dicho parámetro se define como [33]:

$$L_{p,slj} = \frac{w_l^2}{3 \cdot \mu_p \cdot l_{lj}} \quad (19)$$

siendo μ_p la viscosidad dinámica del plasma y w_l y l_{lj} el espesor y la longitud de una unión permeable respectivamente. De esta manera, el flujo de plasma a través del endotelio queda completamente determinado.

2.6.1 Condiciones de contorno

A continuación, se indican las condiciones de contorno que es necesario imponer para poder realizar el cálculo del flujo de plasma a través del endotelio.

- La velocidad normal de entrada del plasma al endotelio es J_p , cuyo proceso de cálculo ya ha sido determinado, y se rige por las ecuaciones de Kedem-Katchalsky.
- Es preciso conocer la presión en la adventicia, la cual se calcula a partir de la presión sanguínea en la zona de contacto del lumen con la pared arterial, y conociendo las caídas de presión que se producen en el endotelio (18mmHg) y en las capas íntima y media (17.5mmHg) [9].

2.6.2 Parámetros

Los parámetros necesarios para poder realizar el cálculo del flujo de plasma a través de la pared arterial se indican en la tabla 3.

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
ρ_p	Densidad del plasma sanguíneo	1000 kg/m ³	27
μ_p	Viscosidad dinámica del plasma sanguíneo	10 ⁻³ Pa·s	27
k_w	Permeabilidad de Darcy de la pared arterial	1.2*10 ⁻¹⁸ m ²	43
ϵ_w	Porosidad de la pared arterial	0.96	1
ΔP_{end}	Caída de presión en el endotelio	18 mmHg	49
ΔP_{pared}	Caída de presión en las capas íntima y media de la pared arterial	17.5 mmHg	9
w_l	Espesor de una unión permeable	20 nm	44
R_{cell}	Radio de una célula endotelial	15 μm	44
l_j	Longitud de una unión permeable	2 μm	44
$L_{p,nj}$	Conductividad hidráulica de las uniones normales	1.58*10 ⁻⁹ m/(s·mmHg)	41
<i>Espesor</i>	Espesor de la pared arterial (teniendo en cuenta las tunicas íntima y media)	4*10 ⁻⁴ m	39

TABLA 3. PARÁMETROS NECESARIOS PARA REALIZAR EL CÁLCULO DEL FLUJO DE PLASMA A TRAVÉS DE LA PARED ARTERIAL

2.7 Modelo de formación de placa de ateroma

Existen multitud de poblaciones celulares que intervienen en el proceso de creación de una placa de ateroma por lo que, en este proyecto, se han considerado únicamente las que tienen un mayor efecto sobre el mismo, en concreto, LDL, monocitos, LDL oxidado, macrófagos, citoquinas, células espumosas, células musculares contráctiles y sintéticas y colágeno [9].

El presente problema se ha de abordar en varios pasos, puesto que únicamente se pueden conocer las concentraciones de LDL y monocitos en sangre, por lo que, dado que se necesitan las concentraciones en la pared arterial (que no se pueden medir), es preciso realizar un análisis del flujo de los mismos en el torrente sanguíneo para, posteriormente, poder analizar lo que ocurre en la pared.

Las ecuaciones que intervienen en todos los procesos que se desarrollan en este apartado tienen parámetros asociados que pueden estar referidos al lumen o a la pared arterial. Es por esto que se empleará el subíndice "l" para hacer referencia a que el parámetro o la variable a la que acompaña están referidos al lumen, mientras que se empleará el subíndice "w" cuando se encuentren referidos a la pared arterial.

LDL y monocitos en el lumen

El transporte de las moléculas de LDL y los monocitos en el lumen se encuentra gobernado por la ecuación de convección-difusión y, dado que el flujo sanguíneo se puede considerar constante (anexo II), es suficiente con realizar un estudio estacionario de ambos procesos.

2.7.1 Moléculas de LDL en el lumen:



La ecuación de convección-difusión adaptada a las moléculas de LDL es la siguiente:

$$\underbrace{\nabla \cdot (-D_{LDL,l} \nabla C_{LDL,l})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_l \cdot \nabla C_{LDL,l}}_{\text{Convección}} = 0 \quad , \quad (20)$$

siendo $D_{LDL,l}$ y $\nabla C_{LDL,l}$ el coeficiente de difusión y el gradiente de concentración de LDL en el lumen respectivamente, y \mathbf{u}_l la velocidad en el mismo (es decir, la del flujo sanguíneo). En dicha ecuación el primer término corresponde al fenómeno de difusión, mientras que el segundo hace referencia al de convección.

2.7.2 Monocitos en el lumen:



Utilizando un procedimiento análogo al empleado con las moléculas de LDL, se puede determinar la ecuación de convección-difusión que rige el comportamiento de los monocitos en el lumen:

$$\underbrace{\nabla \cdot (-D_{m,l} \nabla C_{m,l})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_l \cdot \nabla C_{m,l}}_{\text{Convección}} = 0 \quad (21)$$

Los parámetros que intervienen en la ecuación anterior son, de manera análoga a lo realizado con el LDL, el coeficiente de difusión y la concentración de monocitos en el lumen y la velocidad en el mismo.

2.7.3 Condiciones de contorno

Al igual que se ha hecho con los problemas anteriores, es necesario imponer ciertas condiciones de contorno para poder llevar a cabo la resolución del problema:

- Se considera que no existe flujo de LDL y monocitos a través del endotelio ya que, en este primer módulo, únicamente se quiere calcular la distribución de los mismos en el lumen y el transporte que tiene lugar a través del endotelio es mínimo en comparación con las concentraciones en sangre de los mismos (por lo que se considera que la pérdida de concentración de las sustancias que se produce a través de la pared arterial no influye en las concentraciones presentes en el torrente sanguíneo).
- En la entrada de la arteria carótida común se introducen unos flujos de LDL y monocitos de 6.98 mol/m^3 y 550 mol/m^3 respectivamente, los cuales se corresponden a valores de monocitos normales y LDL elevado observados en sangre [1].

2.7.4 Parámetros

A continuación, se incluyen los parámetros necesarios para el cálculo de LDL y monocitos en el lumen:

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
$D_{LDL,l}$	Coeficiente de difusión del LDL en el lumen	$5 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$	10,33
$C_{0,LDL,l}$	Concentración inicial de LDL en el lumen	$6.98 \text{ mol}/\text{m}^3$	1
$D_{m,l}$	Coeficiente de difusión de los monocitos en el lumen	$10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$	34
$C_{0,m,l}$	Concentración inicial de monocitos en el lumen	$550 \text{ mol}/\text{m}^3$	18

TABLA 4. PARÁMETROS NECESARIOS PARA REALIZAR EL CÁLCULO DE LOS FLUJOS DE LDL Y MONOCITOS A LO LARGO DEL LUMEN

Poblaciones celulares en la pared arterial

Una vez se conocen los valores de las concentraciones de moléculas de LDL y monocitos en el lumen, se puede proceder a realizar la simulación temporal del proceso inflamatorio. Para ello se van a analizar, en la pared arterial, los fenómenos de convección-difusión-reacción de todas las poblaciones celulares consideradas.

Para una mayor claridad de las ecuaciones utilizadas, se van a denotar los monocitos con el subíndice m y los macrófagos con M. Adicionalmente, el LDL oxidado se denotará como LDL,ox, las citoquinas como c, las células espumosas como F, el colágeno como G y las células musculares contráctiles y sintéticas como CSMC y SSMC respectivamente.

Por otra parte, comentar que, para facilitar la consulta de todos los parámetros utilizados durante el proceso, se reúnen todos ellos en una tabla en el apartado 2.7.15. Parámetros.

2.7.5 LDL en la pared arterial:



Las moléculas de LDL, debido a su reducido tamaño, sufren el fenómeno de convección provocado por el flujo de plasma. Adicionalmente, también presentan difusión a lo largo de la pared arterial. De esa manera, la ecuación que rige su comportamiento en la pared arterial es la siguiente:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{LDL,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{LDL,w} \nabla C_{LDL,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{LDL,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{-d_{LDL} C_{LDL,w}}_{\text{Oxidación}}, \quad (22)$$

siendo el primer término de la ecuación la variación de la concentración de LDL en la pared arterial con respecto del tiempo, el segundo y tercero los correspondientes a los fenómenos de difusión y convección, respectivamente y, finalmente, el último término hace referencia a la reacción que tiene lugar entre las moléculas de LDL y la pared arterial.

Los parámetros y las variables que aparecen en la ecuación son la concentración de LDL en la pared arterial ($C_{LDL,w}$), el coeficiente de difusión del LDL en la misma ($D_{LDL,w}$) y el ratio de degradación del LDL (d_{LDL}), el cual hace referencia a la cantidad de LDL que reacciona con la pared arterial y se convierte en LDL oxidado. Adicionalmente, se tiene la velocidad que gobierna la convección en el transporte de LDL (\mathbf{u}_w), correspondiente a la obtenida en los resultados referentes al flujo de plasma en la pared arterial.

Teniendo en cuenta la ecuación anterior, el flujo de LDL a través de la pared arterial puede definirse como:

$$\mathbf{N} = -D_{LDL,w}\nabla C_{LDL,w} + \mathbf{u}_w C_{LDL,w} \quad , \quad (23)$$

y puede calcularse mediante la ecuación de Kedem-Katchalsky [33].

$$J_{s,LDL} = LDL_{dep} \frac{c_l}{1 + \frac{c_l}{c_{LDL}^{th}}} P_{app} \quad , \quad (24)$$

donde LDL_{dep} es un coeficiente que indica el porcentaje de las moléculas de LDL en el flujo sanguíneo que depositan en la pared arterial. Además, hay que tener en cuenta que la pared arterial no puede absorber moléculas de LDL indefinidamente, si no que llega un punto en el cual satura. Es por esto por lo que se define un valor umbral de concentración de LDL en la pared arterial, el cual no se puede superar, y se denota como c_{LDL}^{th} . El único parámetro que queda por determinar de la ecuación anterior es P_{app} . Dicho parámetro es un coeficiente de permeabilidad aparente de la pared arterial que está compuesto por la permeabilidad de cada uno de los conductos que se ha comentado que conforman la pared arterial (uniones normales, permeables y vías vesiculares), y se define como:

$$P_{app} = P_{app,nj} + P_{app,lj} + P_v \quad , \quad (25)$$

siendo $P_{app,nj}$ y $P_{app,lj}$ las permeabilidades aparentes de las uniones normales y permeables, y P_v la permeabilidad de las vías vesiculares, de forma que las dos primeras quedan definidas como:

$$P_{app,nj} = P_{nj}Z_{nj} + J_{v,nj}(1 - \sigma_{f,nj}) \quad (26)$$

$$P_{app,lj} = P_{lj}Z_{lj} + J_{v,lj}(1 - \sigma_{f,lj}) \quad (27)$$

El transporte de moléculas a través del endotelio tiene lugar de una forma u otra dependiendo del tamaño de las mismas. Para moléculas de radio inferior a 2nm, el transporte tiene lugar tanto a través de las uniones normales como de las permeables y de las vías vesiculares. Sin embargo, para moléculas de radio mayor (como es el caso del LDL, cuyo radio es de 11nm, el transporte únicamente tiene lugar a través de las uniones permeables y las vías vesiculares, por lo que la ecuación de la permeabilidad aparente se puede reducir a la siguiente [1,33]:

$$P_{app} = P_{lj}Z_{lj} + J_{v,lj}(1 - \sigma_{f,lj}) + P_v \quad , \quad (28)$$

siendo P_{lj} la permeabilidad difusiva de las uniones permeables, $\sigma_{f,lj}$ el coeficiente de arrastre de las mismas y P_v la permeabilidad de una vía vesicular. Por otra parte, se define el siguiente factor de reducción del gradiente de concentración de LDL en la zona de entrada del flujo:

$$Z_{lj} = \frac{Pe_{lj}}{e^{Pe_{lj}} - 1} \quad , \quad (29)$$

donde Pe_i es el número de Peclet modificado, el cual se ha definido como el ratio entre los flujos convectivo y difusivo que tienen lugar a través de la pared arterial:

$$Pe_i = \frac{J_v(1 - \sigma_{f,i})}{P_i} \quad (30)$$

De esta manera, la ecuación del flujo de LDL a través de la pared arterial se puede reescribir como:

$$J_{s,LDL} = [c_l P_{lj} Z_{lj} + c_l \cdot J_{v,lj} \cdot (1 - \sigma_{f,lj}) + P_v c_l] \frac{LDL_{dep}}{1 + \frac{c_l}{c_{LDL}^{th}}} \quad (31)$$

A continuación, se va a analizar la ecuación anterior término a término para determinar todos los parámetros y las variables necesarias para el cálculo del flujo de LDL a través del endotelio. El porcentaje de partículas de LDL que depositan del flujo sanguíneo al endotelio (LDL_{dep}) se ha tomado igual al 1% de la concentración total presente en el lumen [8].

- Primer término: $c_l P_{lj} Z_{lj} = c_l P_{lj} \frac{Pe}{e^{Pe}-1}$

La permeabilidad difusiva de las uniones permeables se define como:

$$P_{lj} = \frac{A_p}{S} \Phi P_{slj} \quad , \quad (32)$$

donde P_{slj} es la permeabilidad de una única unión permeable, $\frac{A_p}{S}$ es el ratio entre el área ocupada por las uniones permeables y el área total del endotelio (superficie a través de la cual se realiza el transporte), definido previamente y Φ el ratio entre el área de las células separadas por uniones permeables por las que puede pasar LDL y el área de todas las células del endotelio, el cual se calcula como:

$$\Phi = 1 - \alpha_{lj} \quad (33)$$

Siendo α_{lj} el ratio entre el radio de una molécula de LDL (a_r) y la mitad del espesor de una unión permeable (w_a):

$$\alpha_{lj} = \frac{a_r}{w_a} = \frac{11 \cdot 10^{-9}m}{20 \cdot 10^{-9}m} \quad (34)$$

La permeabilidad de una unión permeable se define como:

$$P_{slj} = \frac{D_{lj}}{l_{lj}} \quad (35)$$

Donde, como ya se había comentado, l_{lj} es la longitud de una unión permeable. D_{lj} es el coeficiente de difusión del LDL en una unión permeable, el cual está relacionado con el del LDL en el lumen (D_l) mediante la siguiente expresión empírica:

$$D_{lj} = D_l \cdot F(\alpha_{lj}) = 1 - 1.004\alpha_{lj} + 0.418\alpha_{lj}^3 - 0.16\alpha_{lj}^5 \quad (36)$$

De esta manera, queda completamente determinado el primer término de la ecuación.

- Segundo término: $c_l \cdot J_{v,lj} \cdot (1 - \sigma_{f,lj})$.

De este segundo término queda por determinar $\sigma_{f,lj}$, el cual se expresa, de nuevo de forma empírica, como [33]:

$$\sigma_{f,lj} = 1 - \frac{2}{3} \alpha_{lj}^2 (1 - \alpha_{lj}) F(\alpha_{lj}) - (1 - \alpha_{lj}) \left(\frac{2}{3} + \frac{2\alpha_{lj}}{3} - \frac{7\alpha_{lj}^2}{12} \right) \quad (37)$$

Por lo que ya se conoce todo lo necesario del segundo término de la ecuación.

- Tercer término: $P_v c_l$

Del tercer y último término de la ecuación, falta por determinar la permeabilidad de las vías vesiculares (P_v), que toma un valor de $1.92 \cdot 10^{11} \text{m/s}$ [9]. Una vez definido este parámetro, el proceso de cálculo del flujo de LDL a través del endotelio ya se encuentra completamente definido.



2.7.6 Monocitos en la pared arterial

Del mismo modo que ocurre con el LDL, los monocitos se transfieren del lumen a la pared arterial. La ecuación general que gobierna el transporte de los monocitos es la siguiente:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{m,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{m,w} \nabla C_{m,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{m,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{-d_m C_{m,w}}_{\text{Diferenciación}} - \underbrace{m_d C_{m,w}}_{\text{Apóptosis}} + \underbrace{C_{m,w} C_{LDLox,w} \exp\left(\frac{-C_{m,w}^2}{2C_{m,w}^{th2}}\right)}_{\text{Proliferación}} \quad (38)$$

Sin embargo, a diferencia de lo que ocurría con las moléculas de LDL, los monocitos son células, por lo que su tamaño es mucho mayor y, por tanto, no experimentan convección. Debido a lo anterior, eliminando el término correspondiente a la convección, la ecuación de transporte de los monocitos se puede reducir a la siguiente:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{m,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{m,w} \nabla C_{m,w})}_{\text{Difusión}} = \underbrace{-d_m C_{m,w}}_{\text{Diferenciación}} - \underbrace{m_d C_{m,w}}_{\text{Apóptosis}} + \underbrace{C_{m,w} C_{LDLox,w} \exp\left(\frac{-C_{m,w}^2}{2C_{m,w}^{th2}}\right)}_{\text{Proliferación}} \quad (39)$$

Correspondiendo el primer término de la ecuación a la variación temporal de la concentración de monocitos en la pared arterial y el segundo a la difusión de los mismos en la pared. Los términos a la derecha corresponden a las reacciones que regulan a los monocitos, haciendo referencia el primero de ellos a los monocitos que diferencian en macrófagos, el segundo a los monocitos que mueren de forma natural y el tercero a la proliferación de monocitos debida a la presencia de LDL oxidado.

En la ecuación anterior intervienen, por tanto, la concentración de monocitos y el coeficiente de difusión de los mismos en la pared arterial ($C_{m,w}$ y $D_{m,w}$). Adicionalmente, para la diferenciación de monocitos en macrófagos es necesario tener en cuenta el parámetro de diferenciación de los mismos (d_m), mientras que para el término que representa la muerte natural de los monocitos es necesario un parámetro correspondiente a la frecuencia de muerte de los mismos (m_d). Por último, para la proliferación de los monocitos debido a la presencia de LDL oxidado en la pared arterial, será necesario conocer también la concentración de LDL oxidado en

la misma ($C_{LDLox,w}$) y el umbral de monocitos que no se podrá superar puesto que la pared arterial no podrá absorber una mayor cantidad de los mismos ($C_{m,w}^{th}$) [18].

El flujo de monocitos a través de la pared arterial se expresa mediante la siguiente ecuación, de la cual ya se han comentado todos los parámetros y variables que intervienen:

$$N = -D_{m,w} \nabla C_{m,w} \quad (40)$$

Por otra parte, el flujo de monocitos a través del endotelio se puede modelar según la ecuación de Kedem-Katchalsky [13,24]:

$$J_{s,m} = \frac{m_r}{1 + \frac{WSS}{WSS_0}} C_{LDLox,w} C_{m,l} \quad (41)$$

En la ecuación anterior se impone la condición de que únicamente habrá flujo de monocitos a lo largo de la pared arterial cuando la tensión tangencial del flujo sanguíneo con la misma sea inferior a 2 Pa [3,26]. Esto se hace mediante el modelado de la tensión tangencial con una función similar a una sigmoide, para la cual hay que definir el valor máximo que tomará la variable (2 Pa), y el valor intermedio de la misma, por lo que se define el parámetro WSS_0 como dicho valor intermedio y, por lo tanto, igual a 1 Pa.

Observando la ecuación anterior se puede apreciar que el flujo de monocitos a través de la pared arterial será mayor cuanto menor sea la tensión de cizalladura en la pared, lo cual se explica debido a que, a menor tensión de cizalladura, menor es la velocidad del flujo sanguíneo en el lumen y, por tanto, mayor será el flujo a través del endotelio (Malek et al., 1999; Gijsen et al. 2008 [13,24]).

2.7.7 LDL oxidado



La ecuación que gobierna el transporte de las moléculas de LDL oxidado en la pared arterial es la siguiente:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{LDLox,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{LDLox,w} \nabla C_{LDLox,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{LDLox,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{d_{LDL} C_{LDL,w}}_{\text{Oxidación}} - \underbrace{LDLox_r C_{LDLox,w} C_{M,w}}_{\text{Absorción}} \quad (42)$$

Se ha considerado que el LDL una vez que se oxida, no experimenta convección si no que se mantiene fijo en la posición en la que se oxida (hipótesis analizada en el anexo II), por lo que la ecuación anterior se reduce a:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{LDLox,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{LDLox,w} \nabla C_{LDLox,w})}_{\text{Difusión}} = \underbrace{d_{LDL} C_{LDL,w}}_{\text{Oxidación}} - \underbrace{LDLox_r C_{LDLox,w} C_{M,w}}_{\text{Absorción}} \quad (43)$$

Los términos reactivos de la ecuación corresponden, el primero de ellos, al LDL que se oxida (nótese que es el mismo que desaparece en la ecuación del LDL) y al LDL oxidado que es absorbido por los macrófagos.

En cuanto a los parámetros y variables que intervienen en la ecuación, están la concentración de LDL oxidado en la pared ($C_{LDLox,w}$) y el coeficiente de difusión del mismo

($D_{LDLox,w}$). Para tener en cuenta el LDL oxidado que es absorbido por los macrófagos, es necesario conocer adicionalmente la concentración de macrófagos en la pared arterial ($C_{M,w}$) y un ratio de la cantidad de LDL oxidado absorbido por un macrófago ($LDLox_r$).

El flujo de LDL oxidado a través de la pared arterial se expresa como:

$$N = -D_{LDLox,w} \nabla C_{LDLox,w} \quad (44)$$

2.7.8 Macrófagos



La evolución de los macrófagos en la pared arterial está gobernada por la siguiente ecuación:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{M,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{M,w} \nabla C_{M,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{M,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{d_m C_{m,w}}_{\text{Diferenciación}} - \underbrace{\frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDLox_r C_{M,w} C_{LDLox,w}}_{\text{Apóptosis}} \quad (45)$$

Nuevamente, por el hecho de que los macrófagos son células, no tiene lugar el fenómeno de convección debido al gran tamaño de las mismas, de forma que la ecuación anterior se puede reducir a la siguiente.

$$\underbrace{\frac{\partial C_{M,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{M,w} \nabla C_{M,w})}_{\text{Difusión}} = \underbrace{d_m C_{m,w}}_{\text{Diferenciación}} - \underbrace{\frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDLox_r C_{M,w} C_{LDLox,w}}_{\text{Apóptosis}} \quad (46)$$

Como se puede apreciar, en dicha ecuación intervienen la concentración de monocitos y la difusión de los mismos en la pared arterial ($C_{M,w}$ y $D_{M,w}$) respectivamente.

En cuanto a los términos de reacción, se puede apreciar que, en uno de ellos aparecen los monocitos que diferencian en macrófagos. El otro término de reacciones es debido a que cierta cantidad de macrófagos sufren apoptosis tras la digestión de LDL oxidado y se convierten en células espumosas. Para el cálculo de este último término es preciso conocer adicionalmente las constantes M_{r1} y M_{r2} , que se corresponden con la cantidad de LDL oxidado que un único macrófago debe absorber para sufrir la transformación a célula espumosa y un ratio que expresa la velocidad de formación de células espumosas en función de la concentración de macrófagos, respectivamente.

Por último, el flujo de macrófagos a través de la pared arterial se puede expresar como:

$$N = -D_{M,w} \nabla C_{M,w} \quad (47)$$

2.7.9 Citoquinas



De forma análoga a la realizada con el resto de poblaciones celulares, la ecuación para el transporte de las citoquinas es la siguiente:

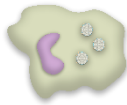
$$\underbrace{\frac{\partial C_{c,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{c,w} \nabla C_{c,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{c,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{-d_c C_{m,w}}_{\text{Degradación}} + \underbrace{C_r C_{M,w} C_{LDLox,w}}_{\text{Producción}} \quad (48)$$

Las citoquinas son proteínas y tampoco sufrirán el fenómeno de convección. Adicionalmente, es necesario mencionar que las citoquinas se encuentran rodeadas por macrófagos, por lo que la difusión de las mismas puede considerarse despreciable. Es por esto que la ecuación resultante queda como:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{c,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} = \underbrace{-d_c C_{m,w}}_{\text{Degradación}} + \underbrace{C_r C_{M,w} C_{LDLox,w}}_{\text{Producción}} \quad (49)$$

Donde el primer término hace referencia al comportamiento de la concentración de citoquinas ($C_{c,w}$) frente al tiempo. Los dos términos reactivos representan las citoquinas que se degradan y las que se producen debido a la presencia de LDL oxidado respectivamente. Para poder resolver la ecuación, se han de conocer adicionalmente los ratios de degradación de las citoquinas (d_c) y de producción de las mismas debido a la presencia de LDL oxidado y macrófagos en la pared arterial (C_r).

2.7.10 Células espumosas



La producción de células espumosas está gobernada por la siguiente ecuación:

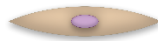
$$\underbrace{\frac{\partial C_{F,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{F,w} \nabla C_{F,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{F,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{\frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDLox_r C_{M,w} C_{LDLox,w}}_{\text{Apóptosis de macrófagos}} \quad (50)$$

Sin embargo, al tratarse de células, esta vez todavía mayores, no tienen lugar los fenómenos de convección ni difusión de las mismas, por lo que la ecuación se puede reescribir como:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{F,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} = \underbrace{\frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDLox_r C_{M,w} C_{LDLox,w}}_{\text{Apoptosis de macrófagos}} \quad (51)$$

Donde, como se puede apreciar, el primer término es la variación de la concentración de las células espumosas en la pared arterial a lo largo del tiempo y el segundo es el término correspondiente a los macrófagos que se convierten en células espumosas.

2.7.11 Células musculares contráctiles



Las células musculares presentes en la pared arterial son inicialmente del fenotipo contráctil, el cual es un fenotipo pasivo que provoca que las células musculares no se puedan desplazar ni reaccionen ante nada y únicamente puedan contraerse. Sin embargo, la presencia de citoquinas en la pared provoca un cambio de fenotipo de las células musculares, haciendo que pasen a ser sintéticas, las cuales generan el colágeno y la formación de la placa de ateroma.

La ecuación del comportamiento de las células musculares contráctiles es la siguiente:

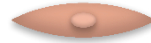
$$\underbrace{\frac{\partial C_{CSMC,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{CSMC,w} \nabla C_{CSMC,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{CSMC,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{-C_{CSMC,w} \left(1 - \exp \frac{-S_r C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}} \right)}_{\text{Diferenciación}} \quad (52)$$

Dado que las células musculares contráctiles son muy grandes para tener convección, y a que por su fenotipo no difunden, la ecuación anterior se puede reducir a la siguiente:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{CSMC,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} = -C_{CSMC,w} \underbrace{\left(1 - \exp\left(\frac{-S_r C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}}\right)\right)}_{\text{Diferenciación}} \quad (53)$$

En dicha ecuación interviene la variable de concentración de células musculares contráctiles en la pared arterial ($C_{CSMC,w}$) y aparece un término correspondiente al cambio de fenotipo de las mismas, en el cual intervienen el ratio de diferenciación de las células musculares contráctiles en presencia de citoquinas (S_r) y la máxima concentración de citoquinas que puede haber en la pared arterial ($C_{c,w}^{th}$).

2.7.12 Células musculares sintéticas



Al contrario que las células musculares contráctiles, las sintéticas pertenecen a un fenotipo activo, por lo que sí que pueden reaccionar ante cambios producidos por otras sustancias en la pared arterial, como es el caso de las citoquinas. El comportamiento de las células musculares sintéticas está gobernado por la siguiente ecuación:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{SSMC,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{SSMC,w} \nabla C_{SSMC,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{SSMC,w}}_{\text{Convección}} = C_{CSMC,w} \underbrace{\left(1 - \exp\left(\frac{-S_r C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}}\right)\right)}_{\text{Diferenciación}} + \underbrace{C_{SSMC,w} \frac{C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}} m_{Ss}}_{\text{Proliferación}} \quad (54)$$

Al igual que las células musculares contráctiles, las células musculares sintéticas no experimentan convección ni difusión.

$$\underbrace{\frac{\partial C_{SSMC,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} = C_{CSMC,w} \underbrace{\left(1 - \exp\left(\frac{-S_r C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}}\right)\right)}_{\text{Diferenciación}} + \underbrace{C_{SSMC,w} \frac{C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}} m_{Ss}}_{\text{Proliferación}} \quad (55)$$

Como se puede observar, en la ecuación aparece el término de las células musculares contráctiles que diferencian a sintéticas y otro término adicional correspondiente a la proliferación debida a la presencia de citoquinas, siendo m_{Ss} el ratio de migración de dichas células.

2.7.13 Colágeno



Por último, queda analizar la formación de colágeno en la pared arterial, la cual está gobernada por la siguiente ecuación, en la que se expresa que la variación temporal de la concentración del mismo es función de la cantidad de colágeno que se produce debido a la presencia de células musculares sintéticas en la pared arterial y a la degradación natural del mismo:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{G,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} + \underbrace{\nabla \cdot (-D_{G,w} \nabla C_{G,w})}_{\text{Difusión}} + \underbrace{\mathbf{u}_w \cdot \nabla C_{G,w}}_{\text{Convección}} = \underbrace{G_r C_{SSMC,w}}_{\text{Segregación}} - \underbrace{d_G C_{G,w}}_{\text{Degradación}} \quad (56)$$

Dado que el colágeno es una sustancia formada por fibras que son agregación de moléculas, no puede circular libremente entre los poros de las células de la pared arterial, tampoco tiene los términos de convección ni difusión, por lo que la ecuación de comportamiento del colágeno en la pared arterial se puede reducir a la siguiente:

$$\underbrace{\frac{\partial C_{G,w}}{\partial t}}_{\text{Temporal}} = \underbrace{G_r C_{SSMC,w}}_{\text{Segregación}} - \underbrace{d_G C_{G,w}}_{\text{Degradación}} \quad (57)$$

Como se puede apreciar, es necesario conocer los ratios de segregación de colágeno (G_r) y de degradación natural del mismo (d_G) que corresponden a una alteración del equilibrio natural de creación y digestión de colágeno.

2.7.14 Condiciones de contorno para el cálculo del proceso inflamatorio en la pared arterial

Una vez que se ha realizado el análisis de todas las ecuaciones que intervienen en el proceso inflamatorio de la pared arterial, falta determinar las condiciones de contorno para cada población celular necesarias para poder realizar el cálculo de las mismas.

En primer lugar, se definen las condiciones de contorno que son comunes a todas las poblaciones celulares analizadas:

- El flujo de las poblaciones celulares a través de los extremos del modelo se considera nulo debido a que los flujos de las mismas que tienen lugar a través del endotelio son perpendiculares al eje longitudinal del lumen.
- También se considera nulo el flujo de las poblaciones celulares a través de la adventicia, ya que se considera una capa impermeable a las mismas.

Por otra parte, existen condiciones de contorno específicas de cada población celular, las cuales se indican a continuación:

LDL:

- La velocidad de convección del LDL en la pared arterial es la calculada para el flujo de plasma a través de la Ley de Darcy (ya que las moléculas de LDL son arrastradas por él).
- Inicialmente se considera un modelo sano, por lo que la concentración inicial de LDL en la pared arterial es nula.
- De acuerdo a estudios experimentales (Meyer et al. [26]), la concentración de LDL en la adventicia se fija a un valor constante e igual al 5% de la concentración de LDL en el lumen (determinada previamente en el estudio estacionario de LDL y monocitos en el lumen) [26].

MONOCITOS:

- Al igual que ocurría con el LDL, el modelo inicial es una arteria sana, por lo que la concentración inicial de monocitos en la pared de la misma es nula.

LDL OXIDADO, MACRÓFAGOS, CITOQUINAS, CÉLULAS ESPUMOSAS Y CÉLULAS MUSCULARES SINTÉTICAS (SSMC):

- La concentración inicial de todas estas sustancias es nula debido a que la arteria inicialmente se encuentra sana.
- El flujo de dichas sustancias a través del endotelio es nulo (no hay presencia de ninguna de ellas en el torrente sanguíneo si no que se forman directamente en la pared arterial debido a reacciones celulares que tienen lugar en ella).

CÉLULAS MUSCULARES CONTRÁCTILES (CSMC):

- En una pared arterial, tanto sana como dañada, hay presencia de células musculares contráctiles. Es por esto por lo que se tiene una concentración inicial no nula de las mismas en la pared arterial, e igual $29.28 \cdot 10^{12} \text{ mol/m}^3$ [45].
- No existe flujo de células musculares contráctiles a través del endotelio debido a que la presencia de las mismas tiene lugar directamente en la pared arterial y no sufren convección ni difusión.

COLÁGENO:

- En toda pared arterial, ya sea sana o dañada, siempre hay presencia de colágeno. Sin embargo, su presencia en una pared arterial sana es mínima, por lo que se ha considerado despreciable en comparación a la que se forma debido a la placa de ateroma, por lo que se considera que la concentración inicial de colágeno en la pared arterial es nula.
- Debido a que el colágeno se forma directamente en la pared arterial, no existe flujo del mismo a través del endotelio.

2.7.15 Parámetros

Por último, al igual que se ha hecho con los estudios anteriores, se incluye a continuación la tabla 5 en la que se reúnen todos los parámetros necesarios para poder realizar los cálculos de todos los procesos que sufren las poblaciones celulares en la pared arterial.

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
Coeficientes de difusión			
$D_{LDL,w}$	Coeficiente de difusión del LDL en la pared arterial	$8 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$	35
$D_{LDL,ox,w}$	Coeficiente de difusión del LDL oxidado en la pared arterial	$8 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$	35
$D_{m,w}$	Coeficiente de difusión de los monocitos en la pared arterial	$8 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2/\text{s}$	2
$D_{M,w}$	Coeficiente de difusión de los macrófagos en la pared arterial	$10^{-15} \text{ m}^2/\text{s}$	2

Concentraciones iniciales			
$C_{0,LDL,w}$	Concentración inicial de LDL en la pared arterial	0	9
$C_{0,LDLox,w}$	Concentración inicial de LDL oxidado en la pared arterial	0	9
$C_{0,m,w}$	Concentración inicial de los monocitos en la pared arterial	0	9
$C_{0,M,w}$	Concentración inicial de macrófagos en la pared arterial	0	9
$C_{0,c,w}$	Concentración inicial de citoquinas en la pared arterial	0	9
$C_{0,F,w}$	Concentración inicial de células espumosas en la pared arterial	0	9
$C_{0,Sc,w}$	Concentración inicial de células musculares contráctiles en la pared arterial	$29.28 \cdot 10^{12} \text{ mol/m}^3$	9, 45
$C_{0,ss,w}$	Concentración inicial de células musculares sintéticas en la pared arterial	0	9
$C_{0,G,w}$	Concentración inicial de colágeno en la pared arterial	0	9
Dimensiones			
l_{ij}	Longitud de una unión permeable	$2 \mu\text{m}$	44
r	Radio de una molécula de LDL	$1.1 \cdot 10^{-8} \text{ m}$	35
w_a	Mitad del espesor de una unión permeable	$2 \cdot 10^{-8} \text{ m}$	44
Umbral de concentración			
$C_{LDL,w}^{th}$	Umbral máximo de la concentración de LDL en la pared arterial	6.98 mol/m^3	
$C_{m,w}^{th}$	Umbral máximo de la concentración de monocitos en la pared arterial	$550 \cdot 10^{-9} \text{ cell/m}^3$	18
$C_{c,w}^{th}$	Umbral máximo de la concentración de citoquinas en la pared arterial	0.127 mol/m^3	19
Otros			
P_v	Permeabilidad de las vías vesiculares	$1.92 \cdot 10^{11} \text{ m/s}$	9
LDL_{dep}	Coeficiente de deposición en el endotelio de partículas de LDL presentes en la sangre	10^{-3}	18
$C_{0,LDL,adv}$	Condición de contorno de concentración de LDL en la adventicia	$6.98 \cdot 5 \cdot 10^{-6} \text{ mol/m}^3$	26
$d_{,LDL}$	Ratio de degradación del LDL	$3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$	12
d_m	Diferenciación de monocitos en macrófagos	$1.15 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$	3
m_d	Frecuencia de muerte natural de los monocitos	2.572 s^{-1}	20
M_{r1}	Cantidad de LDL oxidado que un único macrófago debe absorber para transformarse en célula espumosa	$2.83 \cdot 10^{-11} \text{ m}^3 / (\text{mol} \cdot \text{s})$	48

M_{r2}	Ratio de velocidad de formación de células espumosas en función de la concentración de macrófagos	$9.25 \cdot 10^{-24}$	48
m_r	Constante de captación de monocitos por la pared arterial	$4.28 \cdot 10^{-8}$	9
WSS_0	Valor de referencia de la tensión tangencial	1 Pa	3
$LDL_{ox,r}$	Ratio de la cantidad de LDL oxidado absorbido por un macrófago	$1.2 \cdot 10^{-18} \text{ m}^3/\text{s}$	21
d_c	Ratio de degradación de las citoquinas	$2.3148 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$	47
C_r	Ratio de producción de citoquinas debido a la presencia de LDL oxidado y macrófagos en la pared arterial	$3 \cdot 10^{-10}$	38
S_r	Ratio de diferenciación de las células musculares contráctiles en presencia de citoquinas	$4.16 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$	7
m_{ss}	Coefficiente de migración de las células musculares sintéticas	10^{-5}	14
G_r	Ratio de segregación de colágeno	$2.157 \cdot 10^{-11}$	46
d_g	Ratio de degradación natural del colágeno	$3.85 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$	16

TABLA 5. PARÁMETROS DEL MODELO MECANOBIOLOGICO DEL PROCESO INFLAMATORIO EN LA PARED ARTERIAL

2.8 Modelado del crecimiento de la placa de ateroma

Una vez conocido el comportamiento del flujo sanguíneo, el flujo de plasma a través de la pared arterial y el proceso inflamatorio que tiene lugar en la misma, únicamente falta desarrollar el modelo de crecimiento de la placa de ateroma para tener completamente definido el problema.

Es preciso comentar que el crecimiento de la placa puede ser calculado de forma acoplada con el proceso de inflamación arterial, o de manera desacoplada. Calcularlo de manera acoplada implica realizar un estudio transitorio simultáneo al cálculo del proceso inflamatorio, de forma que se podrá observar la evolución de la placa a lo largo del tiempo. Por otra parte, calcularlo de manera desacoplada supone calcular, en primer lugar, el proceso inflamatorio de forma transitoria para, posteriormente, tomando los resultados de concentración de las sustancias obtenidos para el instante final del proceso inflamatorio, calcular el crecimiento de forma estacionaria, con lo que únicamente se podrá apreciar el crecimiento de la placa en el instante final.

Se ha estudiado en el modelo en 2D la influencia que tiene en los resultados el hecho de considerar el crecimiento acoplado o desacoplado, obteniéndose que no se observan cambios en las dimensiones de la placa producida finalmente (anexo II), por lo que, para disminuir el coste computacional de las geometrías de paciente específico, se ha determinado calcular el crecimiento de la placa en las mismas de manera desacoplada.

El cambio de volumen en la pared arterial y, por tanto, el volumen de la placa de ateroma, es debido a la contribución de todas las poblaciones celulares que se han mencionado. Sin embargo, dado que la influencia de la mayoría de ellas en el volumen de la placa es muy reducida, se han considerado que únicamente contribuyen a la formación de la placa las células de mayor tamaño, es decir, las células espumosas, las células musculares sintéticas y las fibras de colágeno [5].

Adicionalmente, el crecimiento de la placa de ateroma se considera isótropo, por lo que el cambio en volumen de la placa se puede expresar mediante la siguiente ecuación.

$$\nabla \cdot v = \frac{\partial \Delta C_{F,w}}{\partial t} \cdot Vol_{foam\ cell} + \frac{\partial \Delta C_{SSMC,w}}{\partial t} \cdot Vol_{SSMC} + \frac{\partial \Delta C_{G,w}}{\partial t} \cdot \frac{1}{\rho_G} \quad , \quad (58)$$

donde, $\Delta C_{j,w}$ hace referencia a la variación de concentración con respecto a la inicial (en ausencia de placa de ateroma) para las sustancias consideradas.

Por otra parte, los términos $Vol_{foam\ cell}$ y Vol_{SSMC} son los volúmenes respectivos de una célula espumosa y una célula muscular sintética, los cuales se pueden calcular dado que se conocen los radios de dichas células. Adicionalmente, ρ_G es la densidad del colágeno, es decir 1g/mL [36].

En primer lugar, las células espumosas se pueden aproximar a esferas para realizar el cálculo de su volumen, de tal manera que dicho volumen queda como:

$$Vol_{foam\ cell} = \frac{4}{3} \pi R_{Foamcell}^3 \quad , \quad (59)$$

donde el radio de las células espumosas no es conocido, pero sí se conoce el de los macrófagos (21 μ m) [19] y adicionalmente se sabe que los macrófagos pueden ingerir partículas de hasta 3 veces su volumen [6], o lo que es lo mismo, 1.44 veces su diámetro, por lo que se supone un diámetro de células espumosas igual a 30.24 μ m.

Por otra parte, para realizar el cálculo del volumen de las células musculares sintéticas, se ha considerado que tienen forma de elipse [29], por lo que su volumen se puede calcular como:

$$Vol_{SSMC} = \frac{4}{3} \pi R_{SSMC}^3 l_{SSMC} \quad (60)$$

Su longitud varía entre 30 y 200 μ m, mientras que su diámetro puede encontrarse entre 2.5 y 5 μ m, por lo que se han considerado valores intermedios, en concreto, 115 μ m y 3.75 μ m respectivamente [25].

2.8.1 Parámetros

Los parámetros que intervienen en el crecimiento de la placa de ateroma son los incluidos en la tabla 6.

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
ρ_G	Densidad del colágeno	1g/mL	36
$R_{Foam\ cell}$	Radio de una célula espumosa	15.12 μ m	6,19

R_{SSMC}	Radio de una célula muscular sintética	1.875 μm	25
l_{SSMC}	Longitud de una célula muscular sintética	115 μm	25

TABLA 6. PARÁMETROS NECESARIOS PARA REALIZAR EL CÁLCULO DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

3 Resultados obtenidos

En este apartado se incluyen los resultados obtenidos para la geometría 3D. Todos ellos han sido calculados con un ordenador con procesador Intel Core i7-6700 y 64GB de memoria RAM. Los tiempos de cálculo con la malla escogida después del análisis de sensibilidad, para un tiempo de simulación de 10 años son de 2h 11 minutos y 20 segundos para los cálculos del proceso estacionario, 4 días 23h 54min y 2s para el proceso de inflamación de la pared arterial y 14min 58s para el proceso de crecimiento de la placa. Para poder visualizar lo que ocurre en el interior del lumen y la pared arterial, se representan los resultados en cortes realizados a lo largo de la geometría.

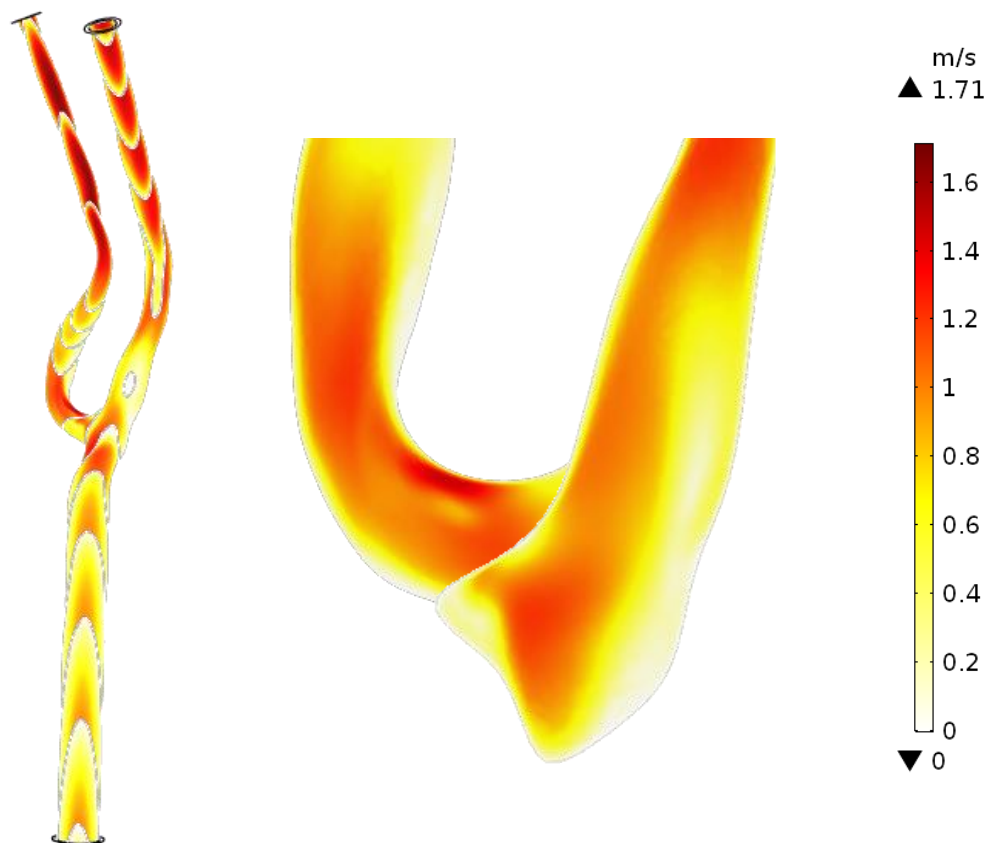


FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN DE LA VELOCIDAD OBTENIDA PARA LA GEOMETRÍA 3D. REPRESENTACIÓN MEDIANTE CORTES. IZQUIERDA: VISTA GENERAL; DERECHA: DETALLE DE LA BIFURCACIÓN

En la figura 7 se puede apreciar que a lo largo de toda la geometría, se mantiene la condición de no deslizamiento en la zona de contacto del flujo con la pared arterial. Adicionalmente, se observa que, tanto en la zona previa a la bifurcación como en la zona cercana a las dos salidas del modelo, el flujo se encuentra completamente desarrollado. La velocidad máxima del flujo sanguíneo se produce en la arteria carótida externa (la ramificación de menor diámetro y con menor presión de salida).

Por otra parte, en el detalle de la bifurcación de la figura 7, se puede observar que en la zona de contacto de las arterias carótida común e interna, la velocidad del flujo es la más baja de toda la geometría, lo cual conllevará tensiones tangenciales debidas al flujo con la pared arterial bajas. En dicho detalle, se puede observar la adaptación del flujo a la bifurcación.

En la figura 8 se representa la tensión tangencial del flujo sanguíneo con la pared arterial, filtrada con un máximo de 2 Pa (tensión umbral por debajo de la cual se ha considerado la posibilidad de la aparición de placa de ateroma [3,26]). Se puede observar que la zona de mayor área con tensión tangencial baja coincide con la zona de reducida velocidad observada en el detalle de la velocidad del flujo sanguíneo en la bifurcación (figura 7).

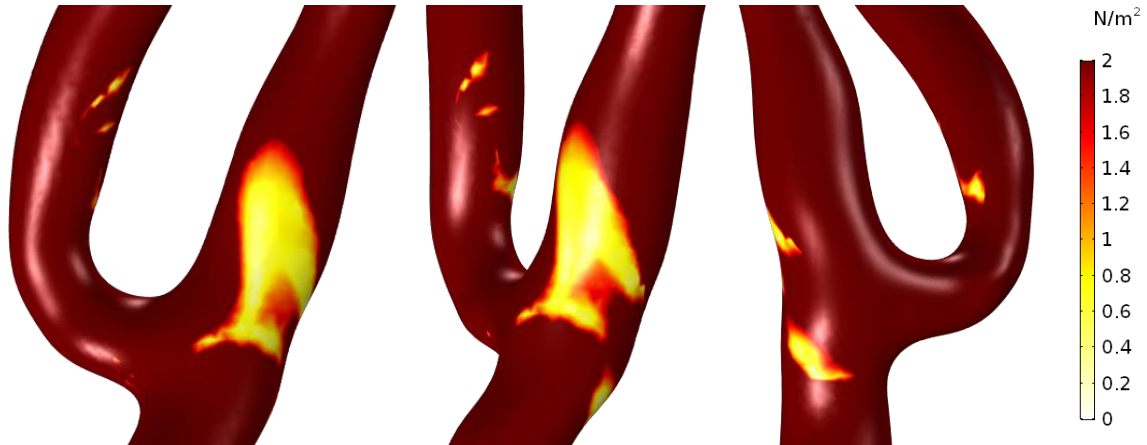


FIGURA 8. TENSIÓN TANGENCIAL DEL FLUJO SANGUÍNEO CON LA PARED ARTERIAL, FILTRADA CON UN UMBRAL MÁXIMO DE 2PA

En las figuras 9 y 10 se representa la concentración en la pared de todas las sustancias consideradas para un instante de tiempo de 10 años.

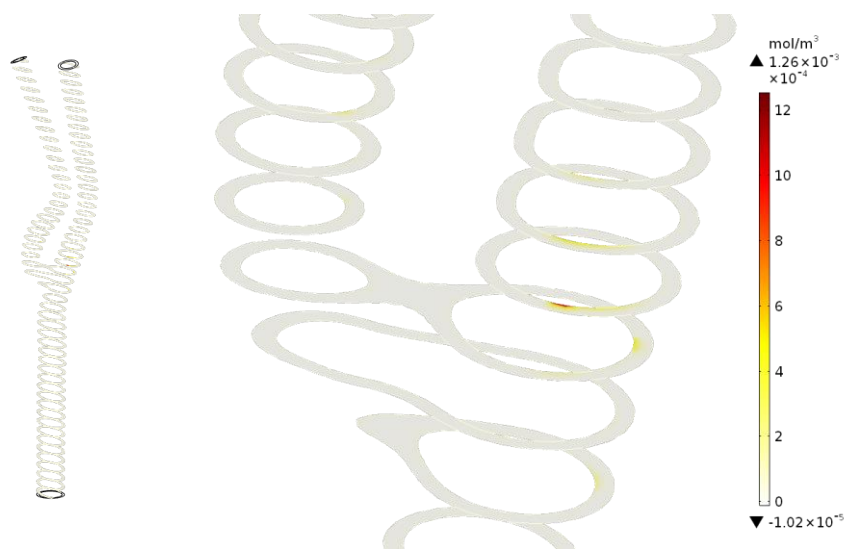


FIGURA 9. CONCENTRACIÓN DE LDL EN LA PARED ARTERIAL PARA UN INSTANTE DE TIEMPO DE 10 AÑOS

Como se observa en la figura 9, la única zona con concentración de LDL es la cercana a la bifurcación, donde la tensión tangencial era inferior a 2 Pa. Por esto, el resto de sustancias van a localizarse en dicha zona, con lo que solo se incluyen los resultados de la zona cercana a la bifurcación.

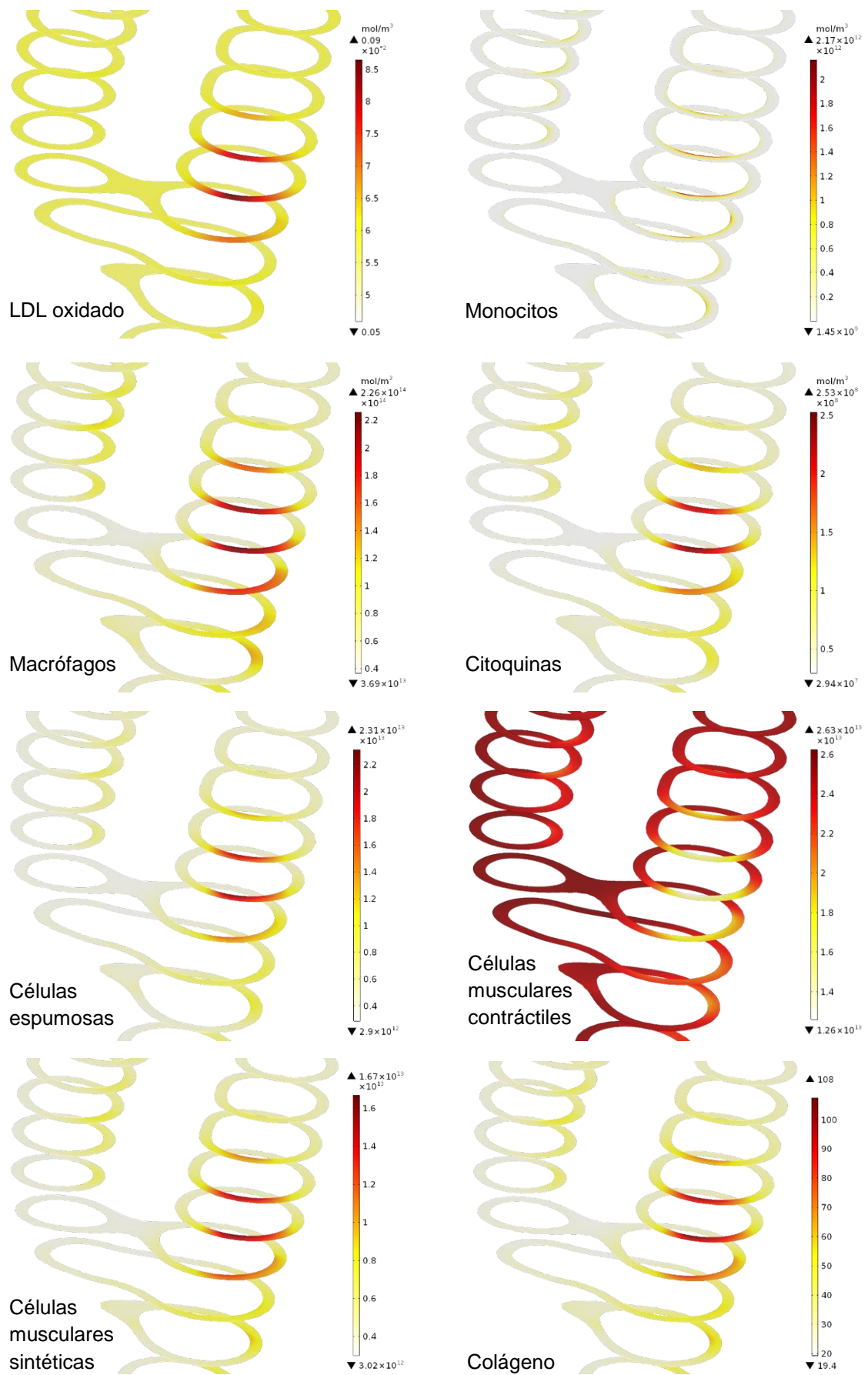


FIGURA 10. CONCENTRACIÓN DE LDL, LDL OXIDADO, MONOCITOS, MACRÓFAGOS, CITOQUINAS, CÉLULAS ESPUMOSAS, CÉLULAS MUSCULARES (CONTRÁCTILES Y SINTÉTICAS) Y COLÁGENO PARA UN TIEMPO DE 10 AÑOS

En la figura 10 se puede apreciar que la concentración de todas las sustancias salvo de células musculares contráctiles es mayor en la zona de tensión tangencial baja, disminuyendo al alejarse de dicha zona, por lo que será ahí donde se forme la placa. Por el contrario, las células musculares contráctiles son inferiores en la zona de formación de la placa que en el resto de la geometría debido a un cambio de fenotipo a células musculares sintéticas al comenzar el proceso inflamatorio.

En la figura 11, se incluye una imagen de la geometría de la carótida al final de la simulación sin deformar (izquierda) y deformada (derecha). El crecimiento máximo tiene lugar en la zona de acumulación de sustancias, y toma un valor de 0.29mm en desplazamiento radial, que equivale a un ratio de estenosis del 12%. El ratio de estenosis obtenido es inferior al de la geometría 2D (anexo II), lo cual puede deberse a la simplificación del modelo al hacerlo axisimétrico, ya que, en el 3D, las sustancias se propagarán en las 3 direcciones, cosa que no ocurre con el modelo 2D, y que explica que su concentración y ratio de estenosis sea inferior.

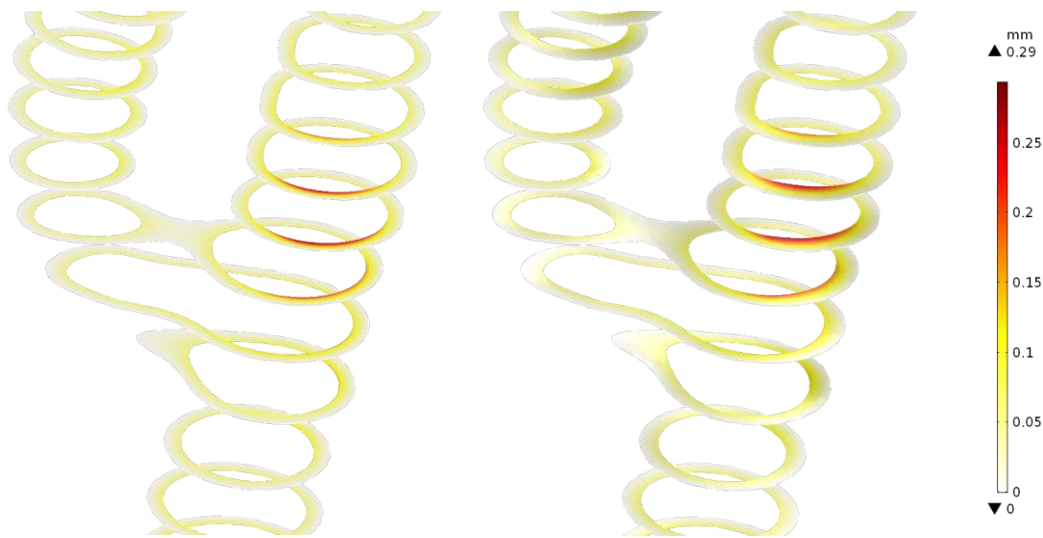


FIGURA 11. DESPLAZAMIENTOS PRODUCIDOS EN LA GEOMETRÍA. IZQUIERDA: CONFIGURACIÓN INDEFORMADA; DERECHA: CONFIGURACIÓN DEFORMADA

Finalmente, y como validación del modelo, se incluye en la figura 12 una comparación de la placa que se ha obtenido con el modelo computacional frente a la placa que presentaba el paciente real.

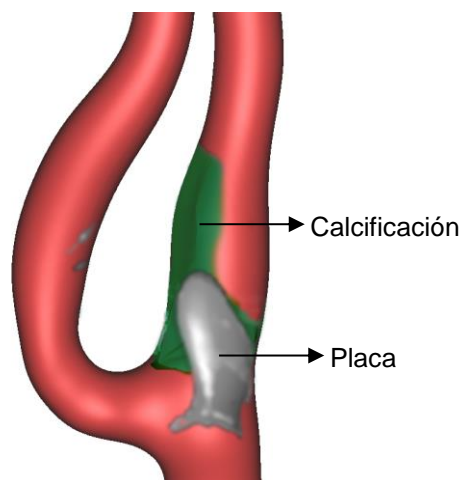


FIGURA 12. COMPARACIÓN DE LA PLACA PRESENTE EN EL PACIENTE REAL (EN COLOR VERDE) FRENTE A LA OBTENIDA COMPUTACIONALMENTE (EN ESCALA DE GRIS)

Como se puede observar en la imagen anterior, el modelo es capaz de predecir la localización de la placa de ateroma que se va a formar de forma bastante precisa. Sin embargo, la forma que tendrá la placa real no se aproxima de forma exacta con el modelo computacional, lo cual puede deberse a varias razones. En primer lugar, a que parte de la estenosis de la carótida es debida a calcificaciones, que no se consideran en este modelo. En segundo lugar, a la hipótesis que se ha empleado de no tener en cuenta el cambio de geometría pues, tal como se aprecia en el anexo II, dicho cambio de geometría supondrá cambios en el flujo sanguíneo que provocarán que la zona de tensión tangencial baja cambie, desplazándose un poco aguas abajo de la placa que ya se ha formado. Se aprecia que, efectivamente, dicha zona de la placa que no se produce con el modelo computacional, se localiza aguas abajo de la placa formada aunque, como ya se ha comentado, es más una calcificación que placa. Sin embargo, es completamente inviable realizar los cálculos de la geometría real teniendo en cuenta los cambios de la misma debido al elevado coste computacional que requiere.

4 Conclusiones

Se han cumplido los objetivos del proyecto ya que se ha desarrollado un modelo computacional 3D particularizado a una geometría real de arteria carótida capaz de predecir la zona de la arteria en la cual se va a desarrollar una placa de ateroma, así como todo el proceso inflamatorio temporal que tiene lugar en la pared de la misma. El modelo desarrollado en 3D ha sido parcialmente validado ya que no termina de aproximar del todo la geometría de la placa, debido a la aparición de calcificaciones y a la simplificación de no considerar los cambios en la geometría con el paso del tiempo, ya que requeriría coste computacional muy elevado, lo cual lo hace, por el momento, inviable computacionalmente.

Como líneas futuras, se plantea la implementación de la interacción fluido-estructura, para poder predecir la forma exacta de la placa que se va a formar. También se plantean como líneas futuras la simplificación de algunos términos de proliferación exponenciales, la consideración de la íntima y media como capas separadas, y la simulación de más geometrías reales sin calcificación para validar el modelo propuesto.

5 Bibliografía

- [1] Ai, L., and K. Vafai. A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall. *Int. J. Heat Mass Transf.* 49:1568–1591, 2006.
- [2] Budu-Grajdeanu, P., R. C. Schugart, A. Friedman, C. Valentine, A. K. Agarwal, and B. H. Rovin. A mathematical model of venous neointimal hyperplasia formation. *Theor. Biol. Med. Model.* 1:5–2, 2008
- [3] Bulelzai, M. A. K. and Johan L. A. Dubbeldam. Long time evolution of atherosclerotic plaques. *J. Theor. Biol.* 297:1–10, 2012.
- [4] C. G. Caro et al., 1978. *The Mechanics of the circulation*
- [5] Calvez V., A. Ebde, N. Meunier, and A. Raoult. Mathematical modelling of the atherosclerotic plaque formation. *ESAIM Proc.* 28:1–12, 2009.
- [6] Canon and Swanson, 1992
- [7] Chamley-Campbell, J. H., G. R. Campbell, and Ross R. Phenotype-dependent response of cultured aortic smooth muscle to serum mitogens. *J. Cell Biol.* 89:379–383, 1981.
- [8] Chang CL. 2011. Lipoprotein lipase in the arterial wall: regulation by dietary fatty acids. PhD thesis, Columbia University.
- [9] Cilla, M. Mechanical effects on the ateroma plaque appearance, growth and vulnerability. Faculty advisors: Prof. Dr. Miguel Ángel Martínez Barca and Dr. Estefanía Peña Baquedano (University of Zaragoza). 2013
- [10] Curry, F. E.. *Mechanics and Thermodynamics of Transcapillary Exchange. Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Microcirculation.* Bethesda, MD: American Physiological Society, 1984.
- [11] D.K. Stangeby, C.R. Ethier Coupled computational analysis of arterial LDL transport—effects of hypertension. *Computer Methods in Biomechanical and Biomedical Engineering*, 5 (2002), pp. 233-241
- [12] Esterbauer, H., G. Striegl, H. Puhl, and M. Rotheneder. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic. Res. Commun.* 6:67–75, 1989
- [13] Gijsen et al., 2008
- [14] Griffin, C. A., L. H. Apponi, K. K. Long, and G. K. Pavlath. Chemokine expression and control of muscle cell migration during myogenesis. *J. Cell Sci.* 123:3052–3060, 2010.
- [15] Huang, Z. J. and J. M. Tarbell. Numerical simulation of mass transfer in porous media of blood vessel walls. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 273:464–477, 1997
- [16] Humphrey, J. D. *Cardiovascular Solid Mechanics: Cells, Tissues, and Organs.* New York: Springer-Verlag, 2002.

- [17] K. Perktold, R. O. Peter, M. Resch, G. Langs. 1991. Pulsatile non-newtonian blood flow in three-dimensional carotid bifurcation models: a numerical study of flow phenomena under different bifurcation angles *Journal of Biomedical Engineering*, Volume 13, Issue 6, November 1991, Pages 507-515
- [18] Khan, 2009 (Concentración inicial de monocitos en el lumen)
- [19] Krombach, F., S. Münzinger, A. M. Allmeling, J. T. Gerlach, J. Behr, and M. Dörflinger. Cell size of alveolar macrophages: an interspecies comparison. *Environ Health Perspect* 105:1261–1263, 1997.
- [20] Krstic, R. V. *Human microscopic anatomy: an atlas for students of medicine and biology*. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
- [21] Kruth, H. S., W. Huang, I. Ishii, and W. Y. Zhang. Macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 277:34573–34580, 2002.
- [22] Levesque et al., 1986 (Relación WSS con SI)
- [23] M. Malve`a,b*, S. Chandrac, A. Garcı´aa,b, A. Menab,d, M.A. Martí´neza,b, E.A. Finole and M. Doblare´b,d. Impedance-based outflow boundary conditions for human carotid haemodynamics. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2014 Vol. 17, No. 11, 1248–1260, <http://dx.doi.org/10.1080/10255842.2012.744396>
- [24] Malek, A. M., S. L. Alper, and S. Izumo. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *J. Am. Med. Assoc.* 282(1):2035–2042, 1999.
- [25] Martini, F. H. *Anatomy and Physiology*. Chapter 10: Muscle Tissue. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1999.
- [26] Meyer, G., R. Merval, and A. Tedgui. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circ. Res.* 79:532–540, 1996.
- [27] Milnor, W. R. *Hemodynamics*. 2nd Edition. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1989
- [28] Moore JA, Ethier CR. Oxygen mass transfer calculations in large arteries. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1997, 119(4): 469-475
- [29] Nakanoa, A., M. Minamiyamab, and J. Sekic. The threedimensional structure of vascular smooth muscle cells: a confocal laser microscopic study of rabbit mesenteric arterioles. *Asian Biomed.* 1:77–86, 2007.
- [30] Nichols WW, O'Rourke MF, 1990. McDonald's blood flow in arteries.
- [31] Nieto F, Vilalta G, Pérez M.A, Lipsa L.M (2011) Modificaciones Hemodinámicas Asociadas a la Asimetría de Aneurismas de Aorta Abdominal y su Influencia en las Posibilidades de Ruptura. *Información Tecnológica* 2012:23:137-148
- [32] Ogunrinade, O., G. T. Kameya, and G. A. Truskey. Effect of fluid shear stress on the permeability of the arterial endothelium. *Ann. Biomed. Eng.* 30:430–446, 2002.

- [33] Olgac, U., V. Kurtcuoglu, and D. Poulikakos. Computational modeling of coupled blood-wall mass transport of LDL: effects of local wall shear stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294(2):909–919, 2008.
- [34] Petty, H. R., L. M. Smith, D. T. Fearont, and H. M. McConnell. Lateral distribution and diffusion of the C3b receptor of complement, HLA antigens, and lipid probes in peripheral blood leukocytes. *PNAS* 77(11):6587–6591, 1980
- [35] Prosi, M., P. Zunino, K. Perktold, and A. Quarteroni. Mathematical and numerical models for transfer of lowdensity lipoproteins through the arterial walls: a new methodology for the model set up with applications to the study of disturbed luminal flow. *J. Biomech.* 38:903–917, 2005.
- [36] Sáez, P., E. Peña, M. A. Martínez, and E. Kuhl. Mathematical modeling of collagen turnover in biological tissue. *J. Math. Biol.* 67:1765–1793, 2013.
- [37] Schwenke and Carew, 1999. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. I. Focal increases in arterial LDL concentration precede development of fatty streak lesions.
- [38] Siogkas, P., A. Sakellarios, T. P. Exarchos, L. Athanasiou, E. Karvounis, K. Stefanou, E. Fotiou, D. I. Fotiadis, K. K. Naka, L. K. Michalis, N. Filipovic, and O. Parodi. Multiscale-patient-specific artery and atherogenesis models. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 58:3464–3468, 2011.
- [39] Sommer G., Regitnig P., Költringer L., Holzapfel G.A. Biaxial mechanical properties of intact and layer-dissected human carotid arteries at physiological and suprphysiological loadings. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298: H898–H912, 2010.
- [40] Tarbell, J. M. Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 5:79–118, 2003
- [41] Tedgui, A. and M. J. Lever. Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 247:784–791, 1984.
- [42] Valeria C. Gessaghi, Marcelo A. Raschi, Debora Y. Tanoni, Carlos A. Perazzo, Axel E. Larreteguy. Growth model for cholesterol accumulation in the wall of a simplified 3D geometry of the carotid bifurcation. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, Volume 200, Issues 23–24, 1 June 2011, Pages 2117-2125
- [43] Vargas, C. B., F. F. Vargas, J. G. Pribyl, and P. L. Blackshear. Hydraulic conductivity of the endothelial and outer layers of the rabbit aorta. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 236:53–60, 1979.
- [44] Weinbaum, S., G. Tzeghai, P. Ganatos, R. Pfeffer, and Chien S. Effect of cell turnover and leaky junctions on arterial macromolecular transport. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 248:945–960, 1985
- [45] Yuan, F., S. Chien, and S. Weinbaum. A new view of convective–diffusive transport processes in the arterial intima. *ASME J. Biomech. Eng.* 113:314–329, 1991.
- [46] Zahedmanesh, H., H. Van Oosterwyck, and C. Lally. A multi-scale mechanobiological model of in-stent restenosis: deciphering the role of matrix metalloproteinase and extracellular matrix changes. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Eng.*, 2012. doi:10.1080/10255842.2012.716830

[47] Zhao, W., C. A. Oskeritzian, A. L. Pozez, and L. B. Schwartz. Cytokine production by skin-derived mast cells: endogenous proteases are responsible for degradation of cytokines. *J. Immunol.* 175(4):2635–2642, 2005.

[48] Zhao, B., Y. Li, C. Buono, S. W. Waldo, N. L. Jones, M. Mori, and H. S. Kruth. Constitutive receptor-independent low density lipoprotein uptake and cholesterol accumulation by macrophages differentiated from human monocytes with macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF). *J. Biol. Chem.* 281:15757–15762, 2006