

Anexo I. Placa de ateroma: Descripción del problema y de su proceso de formación

En este anexo se va exponer, en primer lugar, la estructura de una arteria para posteriormente explicar qué es una placa de ateroma y los tipos que existen. Finalmente, se va a detallar el proceso de formación de las mismas, haciendo referencia a las poblaciones celulares que intervienen en el proceso.

AI.1. Estructura de una arteria

Para poder comprender el proceso de generación de una placa de ateroma es necesario conocer previamente la composición de una arteria, la cual está representada en la Figura AI.1. Partes de una arteria. Las arterias están formadas principalmente por el lumen y la pared arterial.

El lumen es el espacio por el cual circula la sangre, transportando el oxígeno y los nutrientes necesarios a todo el cuerpo. Se encuentra confinado por la pared arterial, cuya función principal es la de soportar la presión con la que la sangre fluye y conducirla a través del lumen. La pared arterial está compuesta por varias capas:

- **Endotelio:** Membrana permeable que separa el lumen del resto de la pared arterial. Su función principal es no permitir el paso de la sangre y de sustancias dañinas que se encuentran contenidas en ella a la pared arterial. Sin embargo, sí que permite el de oxígeno y nutrientes. Además, se trata de una superficie no trombogénica, es decir, que no tiene tendencia a la formación de coágulos en ella.
- **Espacio subendotelial:** Conjunto heterogéneo de pequeño espesor compuesto por colágeno y sustancias fundamentales. Se encuentra entre el endotelio y la lámina elástica interna.
- **Lámina elástica interna:** Es una membrana elástica permeable de gran espesor que separa la capa íntima y la capa media de las arterias. La capa íntima está constituida por el endotelio, el espacio subendotelial y la propia lámina elástica interna.
- **Capa media:** Zona de la pared arterial localizada entre la capa íntima y la adventicia. Es una capa de espesor considerablemente superior al de la íntima. Está formada, entre otras por láminas de elastina orientadas aleatoriamente, células musculares orientadas circunferencialmente y fibras de colágeno orientado helicoidalmente.
- **Adventicia:** Membrana que rodea la capa media de las arterias y que les otorga rigidez estructural, formada por fibras de colágeno y tejido conjuntivo.

En la figura AI.1 se muestra la estructura de la arteria descrita anteriormente.

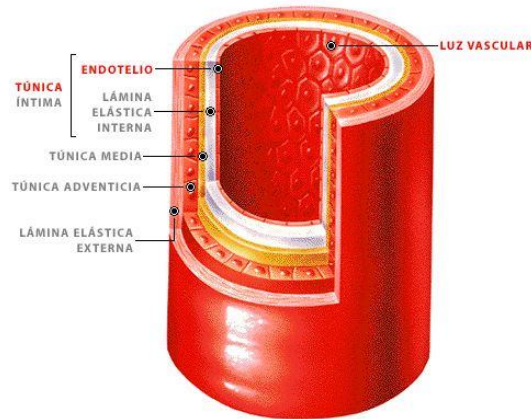


FIGURA AI.1. PARTES DE UNA ARTERIA

AI.2. Placas de ateroma

La aterosclerosis es una enfermedad que provoca una disminución en el espacio disponible para la circulación de la sangre en las arterias (lumen). Dicha disminución de espacio se debe a una acumulación de lípidos, tales como colesterol, en la pared arterial. Estas acumulaciones de lípidos se denominan placas de ateroma, por lo que las placas de ateroma dificultan la circulación de la sangre a través de las arterias.

En la siguiente figura se muestra la diferencia entre una arteria completamente sana y una arteria con presencia de placa de ateroma a través de la cual, como se puede apreciar, se ve disminuido el flujo sanguíneo.

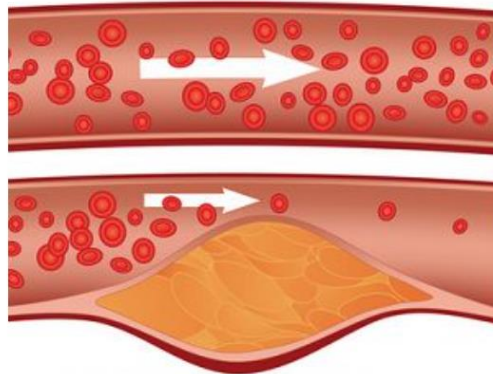


FIGURA AI.2. ARTERIA SANA (PARTE SUPERIOR) Y ARTERIA CON PLACA DE ATEROMA (PARTE INFERIOR)

AI.2.1. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo de la aterosclerosis se dividen en dos clases: evitables y no evitables.

- Los evitables son aquellos factores de riesgo que se pueden reducir, con el objetivo de disminuir la probabilidad de padecer aterosclerosis. Algunos de estos factores son hipertensión arterial, niveles de colesterol elevados, tabaquismo o diabetes. Se pueden controlar con un estilo de vida adecuado, realizando deporte y una dieta sana, y eliminando el consumo de alcohol y tabaco.
- Los no evitables son los factores genéticos (considerando también antecedentes familiares) y la edad.

AI.2.2. Proceso de formación de una placa de ateroma

El proceso de formación de una placa de ateroma es un proceso de elevada complejidad, en el cual intervienen multitud de poblaciones celulares y sustancias que interactúan entre sí y con la pared arterial. Es por esto por lo que en el presente proyecto se consideran únicamente las más importantes. Adicionalmente, es preciso mencionar que la formación de placas de ateroma tiene lugar en las tunicas íntima y media, nunca en la adventicia.

En la figura siguiente se pueden apreciar las diferentes poblaciones celulares que intervienen en el proceso, así como la forma en la que se va a representar cada una de ellas a lo largo del presente proyecto.

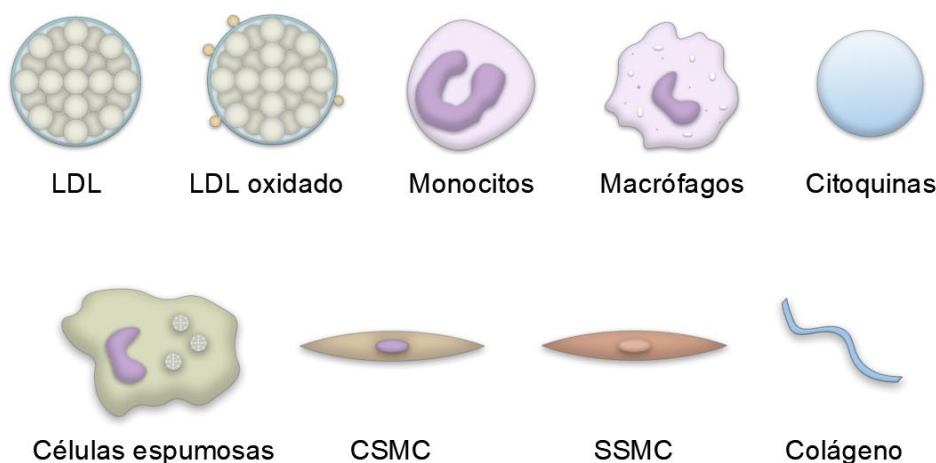


FIGURA AI.3. POBLACIONES CELULARES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE FORMACIÓN DE UNA PLACA DE ATEROMA

Es conocido que un factor mecánico muy importante en la formación de placas de ateroma es la tensión tangencial (WSS), resultante de la interacción entre el flujo sanguíneo y la pared arterial. Se ha observado que las placas de ateroma tienden a formarse en zonas de las arterias que presentan baja tensión tangencial, tales como bifurcaciones o zonas de recirculación, debido a que, como la tensión tangencial es menor, el fluido lleva una menor velocidad y, por tanto, el flujo de sustancias ocasionado por el flujo de plasma desde el lumen hacia la pared arterial será mayor. Además, un flujo oscilante provoca la remodelación de las células endoteliales hacia células redondas por lo que modifica la permeabilidad de la capa endotelial.

El proceso de formación de una placa de ateroma se inicia cuando la tensión tangencial en la pared es baja y existe una disfunción endotelial en la pared arterial (que provoca un aumento de la permeabilidad del endotelio), facilitando de esta manera el flujo de sustancias desde el torrente sanguíneo a la pared arterial.

Debido a la disfunción endotelial, las lipoproteínas de baja densidad (LDL, popularmente conocidas como colesterol malo) presentes en el flujo sanguíneo penetran en la pared arterial (figura AI.4), alcanzando la túnica íntima, de forma que, a mayor concentración de LDL en sangre, mayor será el flujo de LDL a la íntima. Sin embargo, existe un umbral máximo de concentración de LDL en la íntima que no se puede superar.

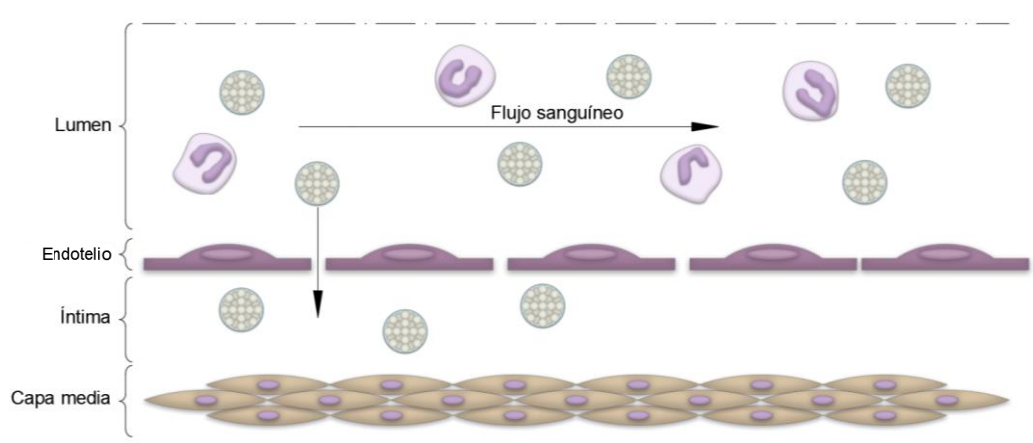


FIGURA AI.4. LDL PASANDO A LA ÍNTIMA

La sangre tiene varios componentes antioxidantes. Sin embargo, el LDL que se ha transferido a la íntima de la pared arterial ya no se encuentra bajo la acción de los mismos, por lo que comienza un proceso de oxidación, dando lugar a la formación de LDL oxidado en la túnica íntima de la arteria (figura AI.5).

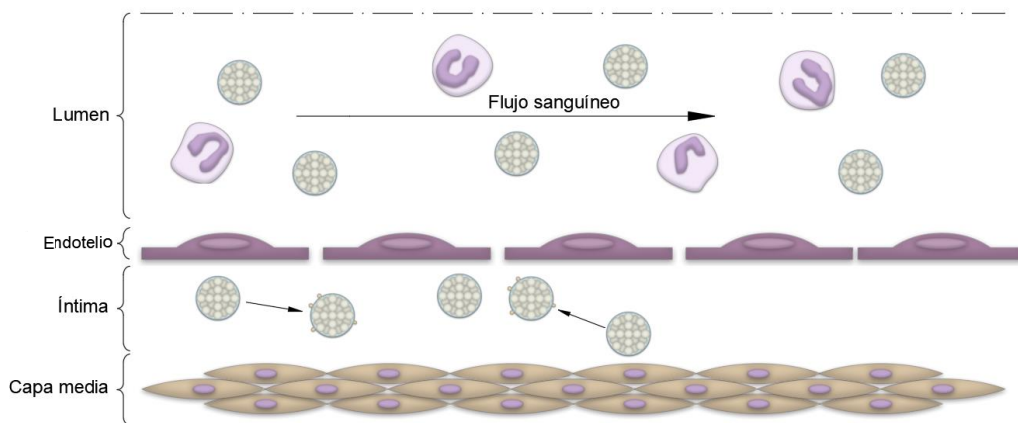


FIGURA AI.5. OXIDACIÓN DE LDL EN LA ÍNTIMA

Ante la presencia de LDL oxidado en la íntima, se desarrolla un proceso inmunológico, mediante el cual los monocitos (el tipo de glóbulo blanco más grande que existe en la sangre) penetran en el interior de la pared arterial como respuesta al proceso inflamatorio que tiene lugar en ella, con el objetivo de eliminar la presencia de LDL oxidado en la misma (figura AI.6).

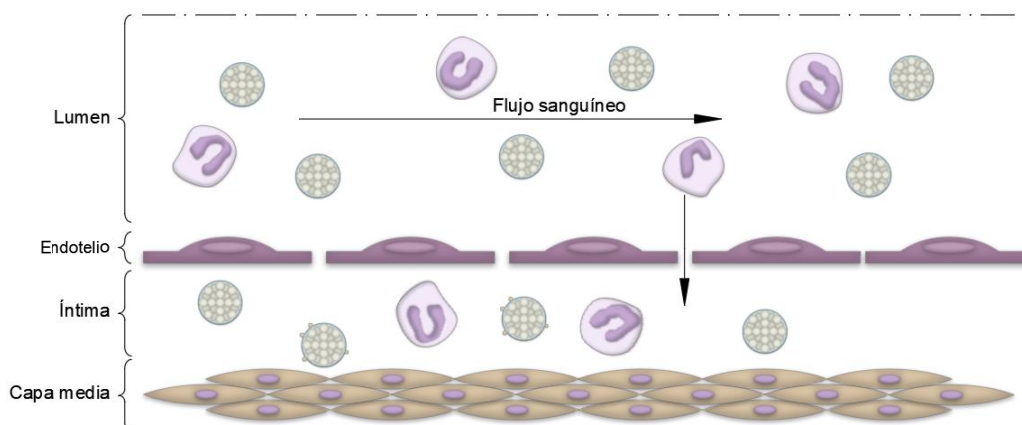


FIGURA AI.6. MIGRACIÓN DE MONOCITOS A LA ÍNTIMA

Una vez que los monocitos se encuentran en la íntima, diferencian a macrófagos por la interacción con proteínas presentes en la pared arterial (figura AI.7), siendo los macrófagos las moléculas que van a proteger a la pared arterial del LDL oxidado, puesto que son los encargados de proteger los tejidos de sustancias extrañas.

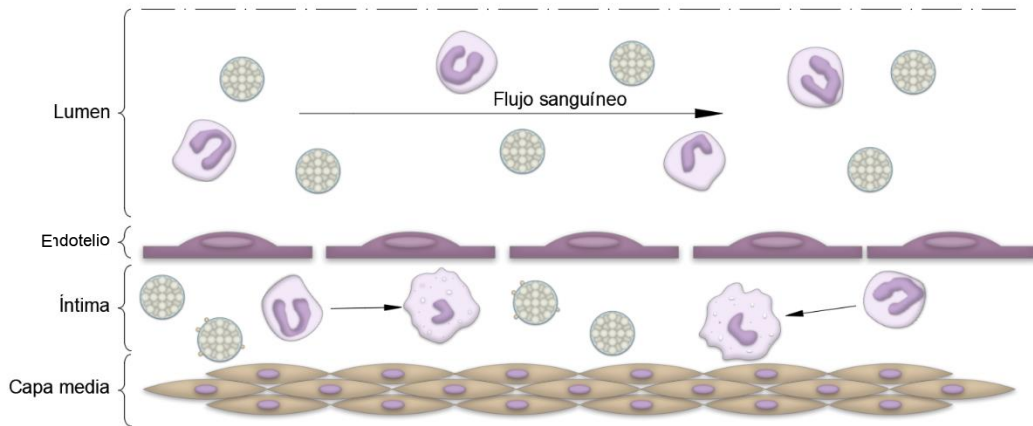


FIGURA AI.7. DIFERENCIACIÓN DE MONOCITOS EN MACRÓFAGOS

Los macrófagos fagocitan el LDL oxidado que había en la túnica íntima. Adicionalmente, los macrófagos son una fuente de citoquinas, las cuales forman parte de la respuesta inmunológica del organismo (figura AI.8).

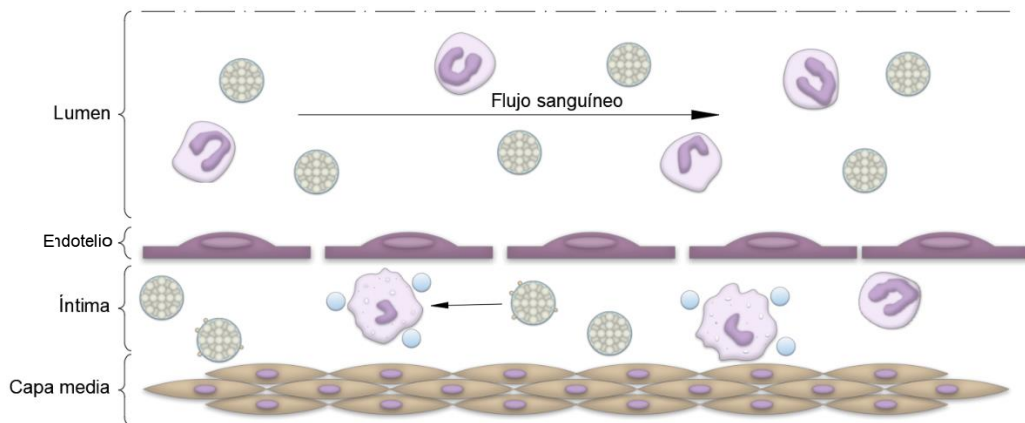


FIGURA AI.8. FAGOCITOSIS DEL LDL OXIDADO Y FORMACIÓN DE CITOQUINAS

Una vez que los macrófagos han fagocitado una elevada cantidad de LDL oxidado se transforman en células espumosas, las cuales contribuyen mediante su acumulación con el proceso aterosclerótico (figura AI.9). Adicionalmente, con el paso del tiempo, se produce la muerte por apoptosis de los macrófagos, formando lo que se conoce como lípido.

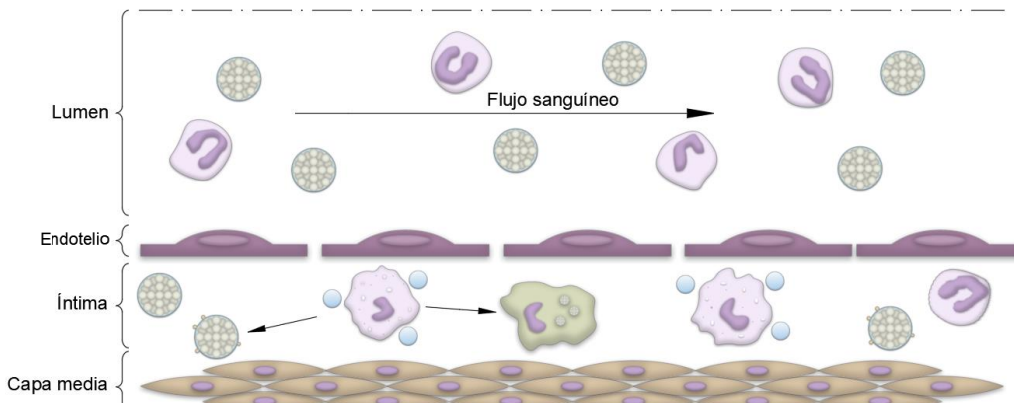


FIGURA AI.9. APOPTOSIS DE MACRÓFAGOS Y FORMACIÓN DE CÉLULAS ESPUMOSAS

Paralelamente se produce una alteración del estado de las células musculares. Cuando no existe disfunción endotelial, todas las células musculares son contráctiles (CSMC) pero, debido a la presencia de citoquinas en la pared arterial, éstas se activan, cambiando de fenotipo, y pasan a ser células musculares sintéticas (SSMC), las cuales migran desde la túnica media (donde se encuentran inicialmente), a la túnica íntima (en la cual se encuentra el proceso inflamatorio), figura AI.10.

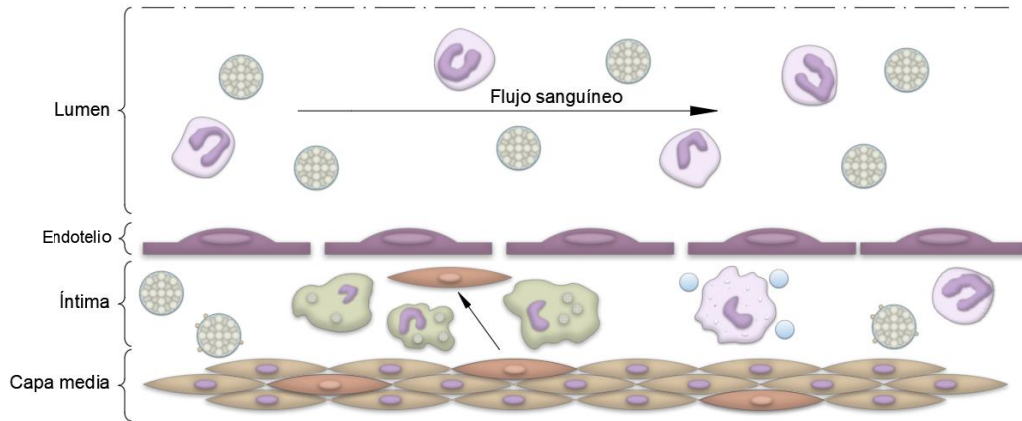


FIGURA AI.10. CAMBIO DE FENOTIPO DE LAS CÉLULAS MUSCULARES Y MIGRACIÓN A LA TÚNICA ÍNTIMA

Una vez en la túnica íntima, las células musculares sintéticas segregan fibras de colágeno, con el objetivo de rodear y aislar los macrófagos y el LDL oxidado, y se empieza a formar una masa conocida como ateroma, que va creciendo hasta provocar protrusión de la pared arterial hacia el lumen, como se puede apreciar en la figura AI.11.

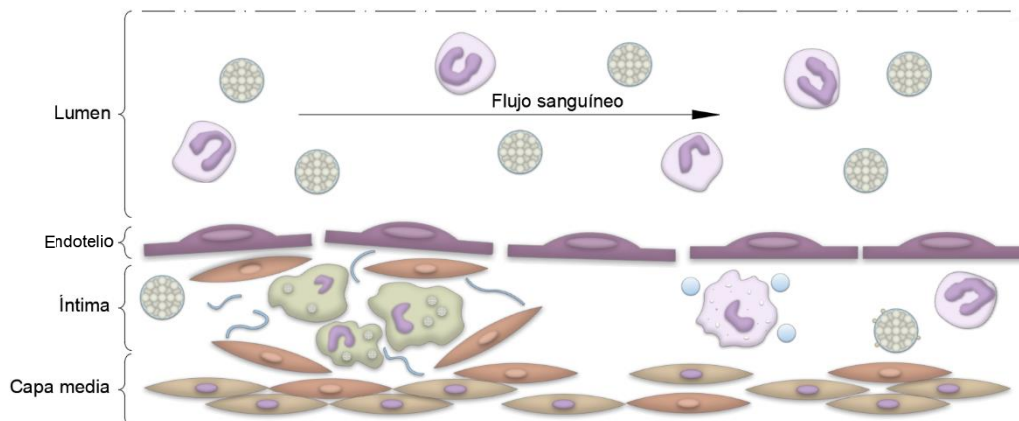


FIGURA AI.11. FORMACIÓN DE COLÁGENO Y DE LA PLACA DE ATEROMA

Es en este momento cuando se ha producido la placa de ateroma, la cual está compuesta por un núcleo lipídico (formado por macrófagos muertos y LDL oxidado), y una envoltura fibrosa (células musculares sintéticas y colágeno), los cuales se señalan a continuación en un detalle (figura AI.12)

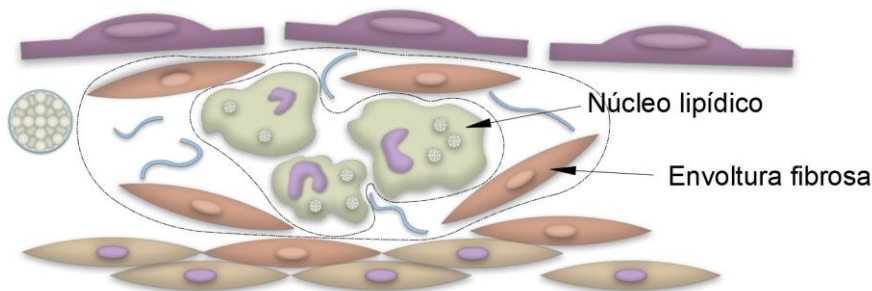


FIGURA AI.12. DETALLE DE LAS PARTES DE UNA PLACA DE ATEROMA

AI.2.3. Evolución de una placa de ateroma

La formación de una placa de ateroma presenta tres fases evolutivas:

- Hiperplasia intimal: En esta primera fase, se inicia la formación de la placa de ateroma debido a la presencia de una disfunción endotelial. Se produce un aumento de la permeabilidad del endotelio y, por tanto, se inicia el paso de LDL desde el torrente sanguíneo a la pared arterial, desarrollándose todo el proceso que se ha comentado previamente.
- Formación de la placa de ateroma: Esta fase se inicia cuando los macrófagos no pueden fagocitar mayor cantidad de LDL oxidado y empiezan a actuar las células musculares, segregando colágeno para rodear los macrófagos muertos y el LDL oxidado, y se forma la placa de ateroma.
- Evolución de la placa de ateroma: Esta fase se produce cuando el proceso se alarga en el tiempo, de forma que la placa de ateroma crece de tamaño. El crecimiento de la placa puede darse hacia el exterior de la pared arterial (en cuyo caso se denomina remodelado positivo) o hacia el lumen de la misma (remodelado negativo), como se muestra en la figura AI.13. Es preciso mencionar que las placas de remodelado positivo son las más peligrosas debido a que no se pueden observar en escáneres médicos, en los cuales se aprecia únicamente el lumen de la arteria y que, además, al no reducir el diámetro del lumen, no producen síntomas en las personas que las sufren. Es por esto por lo que, las placas de remodelado negativo se pueden detectar mediante técnicas de imagen estándar como angiografía antes de que ocasionen un taponamiento del vaso y por tanto un infarto de miocardio.

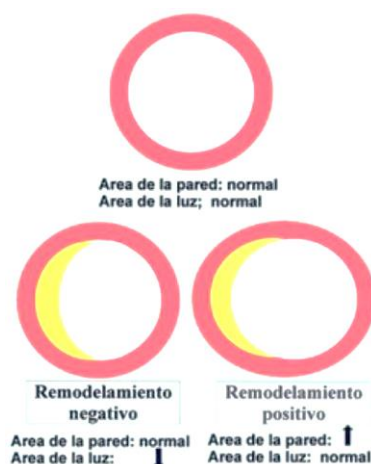


FIGURA AI.13. PLACA DE ATEROMA DE CRECIMIENTO NEGATIVO (ABAJO A LA IZQUIERDA) Y POSITIVO (ABAJO A LA DERECHA)

AI.2.4. Tipos de placas de ateroma

En función de su riesgo de rotura, las placas de ateroma pueden clasificarse como placas estables o inestables:

- Placas estables: Estas placas tienen una envoltura fibrosa de gran espesor y poco núcleo lipídico, por lo que es difícil que se produzca una rotura de las mismas, de forma que aumentan progresivamente su tamaño, obstruyendo el paso de la sangre cada vez en mayor medida y pudiendo ocasionar problemas como angina de pecho.

- Placas inestables: A diferencia de las anteriores, estas placas poseen una envoltura fibrosa muy fina y un núcleo lipídico de gran tamaño, por lo que es muy probable que la envoltura fibrosa se rompa debido a factores como erosión por la acción del flujo sanguíneo. De esta manera, cuando se produce la rotura de la envoltura fibrosa, la placa se desprende, generando un trombo que puede producir infartos de miocardio en el caso de tratarse de una arteria coronaria o isquemias cerebrales en el caso de una arteria presente en el cerebro.

En la figura AI.14 se pueden apreciar las diferencias ya comentadas entre una placa de ateroma estable y otra inestable.



FIGURA AI.14. PLACAS DE ATEROMA ESTABLE E INESTABLE

Anexo II. Modelo 2D axisimétrico desarrollado

Dado el elevado coste computacional del modelo 3D, se ha realizado la comprobación de algunas de las hipótesis consideradas en el proyecto en un modelo 2D axisimétrico de una arteria carótida.

A continuación, se incluye el modelo desarrollado que, como se puede apreciar, es una simplificación axisimétrica de una arteria carótida sin ninguna bifurcación presente, por lo que se ha realizado con los datos de flujo y diámetro de lumen correspondientes al tramo de la arteria carótida común del modelo 3D.

Debido a que en los modelos se considera la tensión tangencial del flujo sanguíneo con la pared arterial como principal estímulo mecánico para el desarrollo de la placa de ateroma (se producirá en las zonas con tensión tangencial inferior a 2 Pa [3, 26]), se ha introducido una placa ya existente en la geometría con el objetivo de lograr zonas con tensión tangencial baja. La introducción de dicha placa como obstáculo se considera una aproximación a la realidad, puesto que en multitud de pacientes se presenta la aparición de nuevas placas o placas continuas ocasionadas por la variación del flujo sanguíneo que provoca una primera placa de ateroma [9].

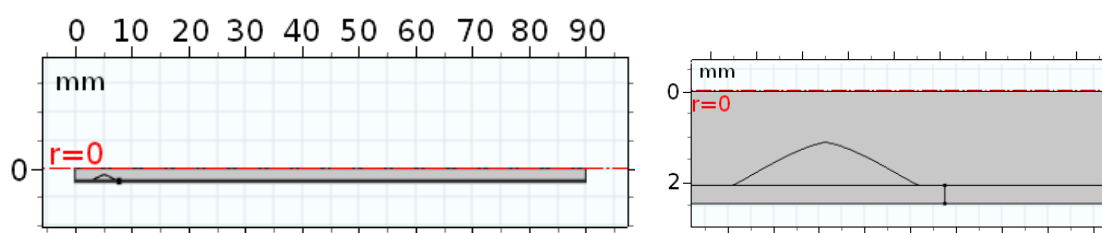


FIGURA AII.1. GEOMETRÍA 2D INTRODUCIDA. IZQUIERDA: IMAGEN GENERAL. DERECHA: DETALLE DE LA PLACA INTRODUCIDA COMO OBSTÁCULO PARA PERTURBAR EL FLUJO SANGUÍNEO

Las dimensiones de la geometría (tanto de diámetro de lumen como de espesor de la pared arterial), son las correspondientes a una arteria carótida y son coincidentes con las dimensiones presentes en la geometría 3D considerada. Por otra parte, el modelo tiene longitud suficiente (tanto aguas arriba como aguas abajo de la placa de ateroma introducida como obstáculo), para que el flujo sanguíneo se pueda desarrollar completamente. Las condiciones de contorno e iniciales, así como las variables y parámetros utilizados son las mismas que en el caso de la geometría 3D.

Se ha realizado un análisis de sensibilidad de la malla empleada (tanto en el lumen como en la pared arterial), con el objetivo de determinar cuál es la malla más adecuada para resolver el problema de forma equivalente a como se ha hecho en el 3D (anexo III). Para ello, se ha partido de una malla gruesa, la cual se ha ido refinando progresivamente, hasta observar que los resultados obtenidos no varían al refinar más la malla.

1.1 Análisis de sensibilidad de la malla empleada en el lumen

Las variables que se han empleado en el análisis de sensibilidad son: la longitud y la posición de la zona con tensión tangencial inferior a 2 Pa [3, 26], y la tensión tangencial máxima que se produce en toda la geometría. El análisis se ha llevado a cabo con un total de 7 mallas, las cuales poseen todas un total de 2 capas viscosas.

A continuación, se incluye una tabla con los resultados obtenidos para cada una de las mallas analizadas, así como el número de elementos y tiempo de resolución de las mismas para el paso estacionario.

	Número de elementos	Tiempo de resolución (s)	Longitud de la zona con tensión tangencial inferior a 2 Pa (mm)	Centro de la zona con tensión tangencial inferior a 2 Pa (mm respecto al origen)	Tensión tangencial máxima (Pa)
Malla 1	3786	12	26.194	43.984	193
Malla 2	7832	14	35.863	49.3645	213
Malla 3	14700	14	43.423	56.5765	228
Malla 4	23128	21	44.804	58.446	232
Malla 5	45782	33	44.15	59.22	232
Malla 6	73152	48	44.615	59.9385	233
Malla 7	109610	69	45.434	60.268	236

TABLA AII.1. CARACTERÍSTICAS DE CADA MALLA ANALIZADA Y RESULTADOS OBTENIDOS CON ELLAS

Como se puede apreciar en la tabla AII.1 los resultados y tiempos de cálculo obtenidos con las primeras mallas y con las últimas varían en gran medida, por lo que, efectivamente, el análisis de sensibilidad de la malla es de crucial importancia.

En la tabla AII.2 se incluye el cálculo de la variación de los parámetros analizados con la sensibilidad de unas mallas respecto a otras. El procedimiento empleado consiste en comparar los resultados obtenidos con una malla y con la inmediatamente posterior, con el objetivo de observar la variación de los mismos. Se considera aceptable una variación inferior al 5%, por lo que, si alguno de los tres parámetros analizados varía más del 5% entre las dos mallas a comparar, la más gruesa de las dos será descartada automáticamente. En el caso en el que ningún parámetro de los obtenidos con una malla varíe más del 5% con respecto a los obtenidos con la malla a comparar, se mantendrá como válida la malla más gruesa de las dos, pasando a compararla, por tanto, con el resto de mallas más finas.

En el momento en que una malla cumpla que ninguno de los parámetros varía más del 5% con respecto a los obtenidos en cualquiera de las mallas más finas que ella, dicha malla será considerada como la malla más adecuada, y será la que se emplee para el cálculo de resultados del modelo 2D.

	Variación de la longitud de la zona con tensión tangencial inferior a 2 Pa (%)	Variación de la posición de la zona con tensión tangencial inferior a 2 Pa (%)	Variación de la tensión tangencial máxima (%)
Malla 1 frente a 2	26.96	No necesaria	No necesaria
Malla 2 frente a 3	17.41	No necesaria	No necesaria
Malla 3 frente a 4	3.08	3.19	1.72
Malla 3 frente a 5	1.64	4.46	1.72
Malla 3 frente a 6	2.67	5.609	No necesaria
Malla 4 frente a 5	1.45	1.3	0
Malla 4 frente a 6	0.42	2.49	0.429
Malla 4 frente a 7	1.38	3.02	1.69

TABLA AII.2 ANÁLISIS DE VARIACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON CADA UNA DE LAS MALLAS EMPLEADAS

Como se puede apreciar en la tabla AII.2, las dos primeras mallas proporcionan resultados muy poco precisos, por lo que son descartadas directamente al analizar la variación del primero de los parámetros obtenidos. La tercera malla empleada es un poco más precisa, pero al comparar la posición de la zona con tensión tangencial inferior a 2 Pa con la obtenida en la sexta malla, se obtiene un resultado mayor al 6%, por lo que ha de ser descartada también.

Finalmente, la cuarta de las mallas analizadas proporciona unos resultados lo suficientemente precisos, puesto que la variación de los mismos con respecto a los obtenidos con mallas más finas es, en todos los casos, inferior al 5%. Es por esto por lo que la malla escogida finalmente para la realización de los cálculos en el modelo 2D desarrollado es la cuarta malla.

Por tanto, la malla empleada finalmente tiene un total de 23128 elementos, y su tiempo de cálculo es de 21 s. La longitud de la zona de tensión tangencial inferior a 2 Pa es de 44.804 mm, encontrándose su centro en la posición de 58.446 mm respecto al origen. Por último, la tensión tangencial máxima que se produce es de 232 Pa.

A continuación, en la figura AII.2 se puede apreciar en color rojo y entre dos puntos la zona de tensión tangencial inferior a 2 Pa comentada previamente.

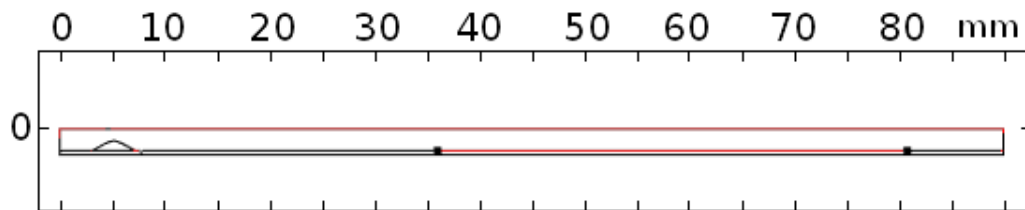


FIGURA AII.2. EN COLOR ROJO: ZONA DEL MODELO 2D AXISIMÉTRICO EN LA CUAL HAY UNA TENSIÓN TANGENCIAL INFERIOR A 2PA

Como se puede observar en la figura anterior, además de la zona de la pared en la que se producirá el flujo de sustancias debido a la reducida tensión tangencial entre el flujo sanguíneo y la pared arterial, aparece también en rojo el eje del modelo. Esto es debido a que, al ser un modelo axisimétrico, la tensión tangencial en dicho eje es nula.

1.2 Análisis de sensibilidad de la malla empleada en la pared arterial

Una vez se ha realizado el análisis de sensibilidad de la malla empleada en el lumen, se puede proceder al análisis de la malla empleada en la pared, partiendo de la escogida en el lumen, ya que ambas han de tener nodos coincidentes en la zona de contacto de las mismas.

Para estudiar la variación en los resultados obtenidos entre diferentes mallas se ha procedido al cálculo, en primer lugar, del proceso inflamatorio a lo largo de toda la geometría. Posteriormente, se ha calculado el módulo de crecimiento de la placa de ateroma (de forma desacoplada, mediante un estudio estacionario que toma como dato de entrada las variables de concentración obtenidas para el último instante de tiempo del cálculo del proceso inflamatorio). Se han analizado la concentración de LDL a lo largo de la pared arterial para cada una de las mallas y el desplazamiento máximo que se produce en la pared.

Dado que el proceso inflamatorio es transitorio, los cálculos de sensibilidad de malla se han realizado para un tiempo de simulación del mismo de 1 año, procediéndose posteriormente al cálculo de 10 años únicamente con la malla escogida después del análisis de sensibilidad.

En la tabla AII.3 se recogen las mallas empleadas, así como el número de elementos y tiempo de resolución necesario para cada una de ellas, y el desplazamiento máximo que se produce en toda la geometría.

	Número de elementos	Tiempo de resolución del proceso inflamatorio (s)	Tiempo de resolución del crecimiento (s)	Desplazamiento máximo (mm)
Malla 1	7977	129	5	0.35
Malla 2	10434	155	5	0.35
Malla 3	12106	164	6	0.35
Malla 4	22130	191	6	0.35

TABLA AII.3. ANÁLISIS DE VARIACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON CADA UNA DE LAS MALLAS EMPLEADAS PARA LA PARED DEL 2D AXISIMÉTRICO

Como se puede apreciar en la tabla AII.3, el desplazamiento máximo obtenido con cada una de las mallas no varía, por lo que dicha variable no va a ser determinante para la elección de la malla final.

Para analizar la concentración de LDL a lo largo de la pared arterial y determinar cuál va a ser la malla escogida, se ha trazado una línea en el centro de la zona con tensión tangencial inferior a 2 Pa que se había obtenido con el cálculo del flujo a lo largo del lumen. Adicionalmente, se han trazado otras dos líneas a un cuarto de la longitud de dicha zona, aguas arriba y aguas abajo del centro de la misma, con el objetivo de evaluar la concentración a lo largo de la pared en ellas. Las líneas empleadas para la evolución de la concentración de LDL a lo largo de la pared arterial pueden apreciarse en la figura AII.3.

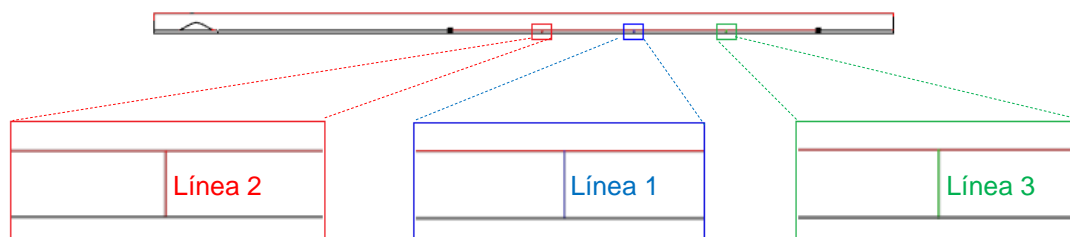


FIGURA AII.3. DETALLE DE LA ZONA CON TENSIÓN TANGENCIAL INFERIOR A 2PA EN EL QUE SE PUEDEN OBSERVAR LAS TRES LÍNEAS QUE SE HAN EMPLEADO PARA EVALUAR LA CONCENTRACIÓN DE LDL A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL

Como se puede observar, se ha denominado línea 1 a la que se encuentra en el centro, mientras que se ha denominado línea 2 a la que se encuentra aguas arriba de la misma, y línea 3 a la de aguas abajo.

A continuación, a modo de ejemplo, se incluye la figura AII.4 con los resultados de concentración de LDL a lo largo de la pared arterial obtenidas para la primera de las mallas analizadas.

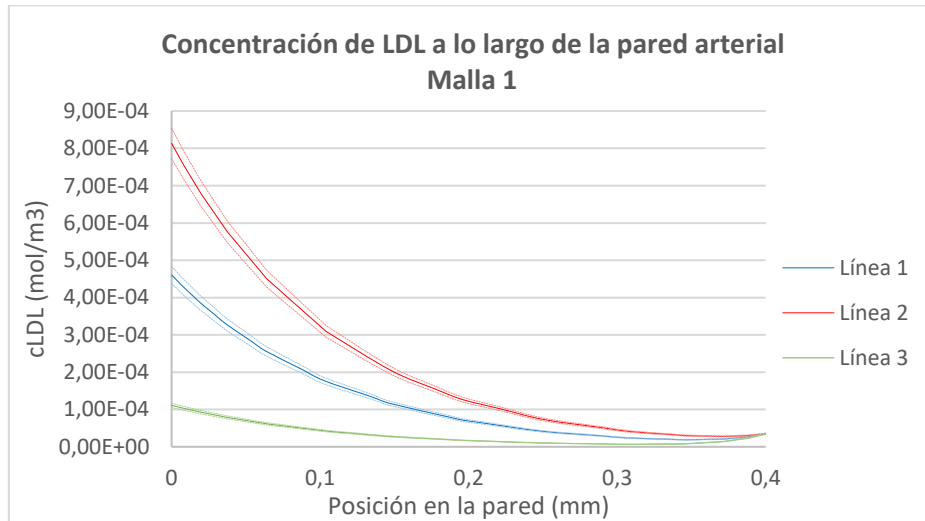


FIGURA AII.4. CONCENTRACIÓN DE LDL A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL OBTENIDA CON LA MALLA 1. CONCENTRACIÓN A LO LARGO DE LAS LÍNEAS 1, 2 Y 3 REPRESENTADAS EN AZUL, ROJO Y VERDE RESPECTIVAMENTE. VARIACIÓN DEL 5% PARA CADA UNA DE LAS LÍNEAS REPRESENTADA CON LÍNEAS DISCONTINUAS

En el eje vertical de la gráfica de la figura AII.4 se representa la concentración de LDL (mol/m^3), mientras que en el eje horizontal de la misma se representa la posición en la pared arterial (siendo 0 y 0.4mm las zonas de contacto de las capas íntima y media con el lumen y la adventicia respectivamente).

Como se puede apreciar, existe una mayor concentración de LDL en la línea 2 que en la 1, lo cual se debe a la distribución de la tensión tangencial dentro de la zona de tensión tangencial menor a 2 Pa, dado que, si bien en todo el tramo la tensión tangencial es inferior a 2 Pa, en la zona cercana a la línea 2, la tensión tangencial es inferior a la existente en la zona cercana en la línea 1, por lo que el flujo de sustancias en dicha zona es mayor.

Para proceder al análisis de sensibilidad de malla, se ha tomado nuevamente el criterio de variación del 5% en los resultados obtenidos entre las distintas mallas. Se ha comprobado analíticamente obteniendo los resultados proporcionados por COMSOL Multiphysics para las tres líneas analizadas, y se ha representado gráficamente. De esta manera, en líneas discontinuas se pueden apreciar los márgenes en los cuales se ha de encontrar la concentración obtenida con las mallas posteriores para cada línea analizada.

En la gráfica de la figura AII.5, se muestran los resultados obtenidos con las 2 primeras mallas analizadas. Como se puede apreciar, la variación no es mayor al 5% en ningún punto de ninguna de las 3 líneas analizadas, pues los resultados obtenidos con la segunda malla (representados mediante líneas de color negro) no sobrepasan los límites establecidos, por lo que se considera que la primera malla es adecuada, a falta de compararla con las mallas más finas.

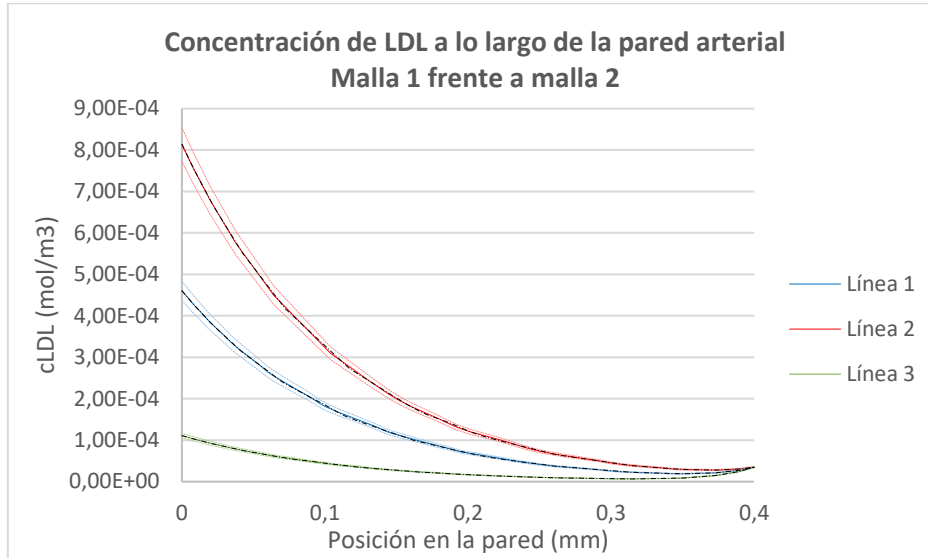


FIGURA AII.5. COMPARACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE CONCENTRACIÓN DE LDL OBTENIDOS CON LAS MALLAS 1 Y 2. CONCENTRACIÓN OBTENIDA CON LA MALLA 1 A LO LARGO DE LAS LÍNEAS 1, 2 Y 3 REPRESENTADAS EN AZUL, ROJO Y VERDE RESPECTIVAMENTE. VARIACIÓN DEL 5% PARA CADA UNA DE LAS LÍNEAS REPRESENTADA CON LÍNEAS DISCONTINUAS. CONCENTRACIÓN OBTENIDA CON LA MALLA 2 REPRESENTADA EN NEGRO PARA LAS 3 LÍNEAS ANALIZADAS.

A continuación, se muestra la gráfica con la comparación de los resultados obtenidos con las mallas primera y tercera (figura AII.6).

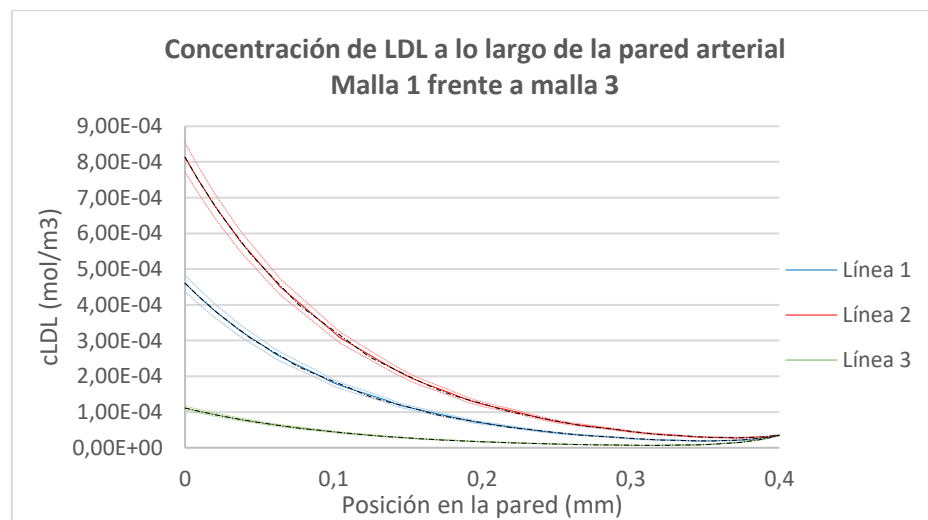


FIGURA AII.6. COMPARACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE CONCENTRACIÓN DE LDL OBTENIDOS CON LAS MALLAS 1 Y 3. CONCENTRACIÓN OBTENIDA CON LA MALLA 1 A LO LARGO DE LAS LÍNEAS 1, 2 Y 3 REPRESENTADAS EN AZUL, ROJO Y VERDE RESPECTIVAMENTE. VARIACIÓN DEL 5% PARA CADA UNA DE LAS LÍNEAS REPRESENTADA CON LÍNEAS DISCONTINUAS. CONCENTRACIÓN OBTENIDA CON LA MALLA 3 REPRESENTADA EN NEGRO PARA LAS 3 LÍNEAS ANALIZADAS.

Como se puede apreciar en la gráfica de la figura AII.6, en cualquier punto a lo largo de la pared para las 3 líneas consideradas, la concentración de LDL obtenida mediante el cálculo con la tercera malla se encuentra dentro de los límites del 5% de variación con respecto a la primera, por lo que nuevamente, se considera que la primera malla proporciona unos resultados lo suficientemente precisos, y únicamente resta comparar dichos resultados con los obtenidos mediante la malla más fina (figura AII.7)

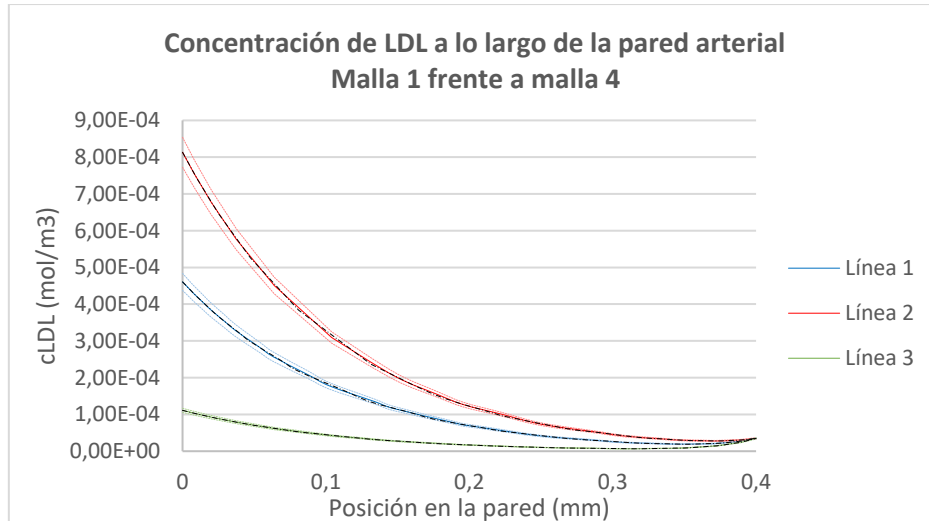


FIGURA AII.7. COMPARACIÓN ENTRE LOS RESULTADOS DE CONCENTRACIÓN DE LDL OBTENIDOS CON LAS MALLAS 1 Y 4. CONCENTRACIÓN OBTENIDA CON LA MALLA 1 A LO LARGO DE LAS LÍNEAS 1, 2 Y 3 REPRESENTADAS EN AZUL, ROJO Y VERDE RESPECTIVAMENTE. VARIACIÓN DEL 5% PARA CADA UNA DE LAS LÍNEAS REPRESENTADA CON LÍNEAS DISCONTINUAS. CONCENTRACIÓN OBTENIDA CON LA MALLA 4 REPRESENTADA EN NEGRO PARA LAS 3 LÍNEAS ANALIZADAS.

Finalmente, en la gráfica de la figura AII.7, se puede apreciar como los resultados obtenidos con esta última malla tampoco varían más del 5% con respecto a los tomados con la primera malla, por lo que, dado que el desplazamiento máximo varía un 0% en todos los casos, y a que no se superan los límites establecidos en cuanto a variación de concentración de LDL a lo largo de la pared arterial, se determina que la primera malla analizada proporciona resultados lo suficientemente precisos, por lo que se va a emplear dicha malla en la pared para la obtención de todos los cálculos finales.

Por lo que la malla seleccionada finalmente tiene un total de 7977 elementos, mientras que el tiempo de cálculo de todo el proceso inflamatorio en la pared arterial para un tiempo de simulación de 1 año es de 155s.

1.3 Resultados obtenidos con el modelo 2D axisimétrico – modelo base

En este apartado se incluyen los resultados obtenidos con el modelo axisimétrico desarrollado. Dichos resultados han sido calculados considerando el flujo sanguíneo como estacionario y calculando el crecimiento de la placa de aterosclerosis de forma desacoplada con el proceso inflamatorio, por lo que el mismo se calcula también en estacionario. Este modelo va a ser considerado como el modelo base, a partir del cual se estudiará la influencia de las distintas hipótesis consideradas a lo largo del presente proyecto.

1.3.1 Resultados obtenidos en los cálculos del flujo sanguíneo

El tiempo de cálculo para los flujos sanguíneo y de plasma con el presente modelo es de 21 s. En la figura siguiente se muestra la variación de la velocidad a lo largo de la geometría del lumen.

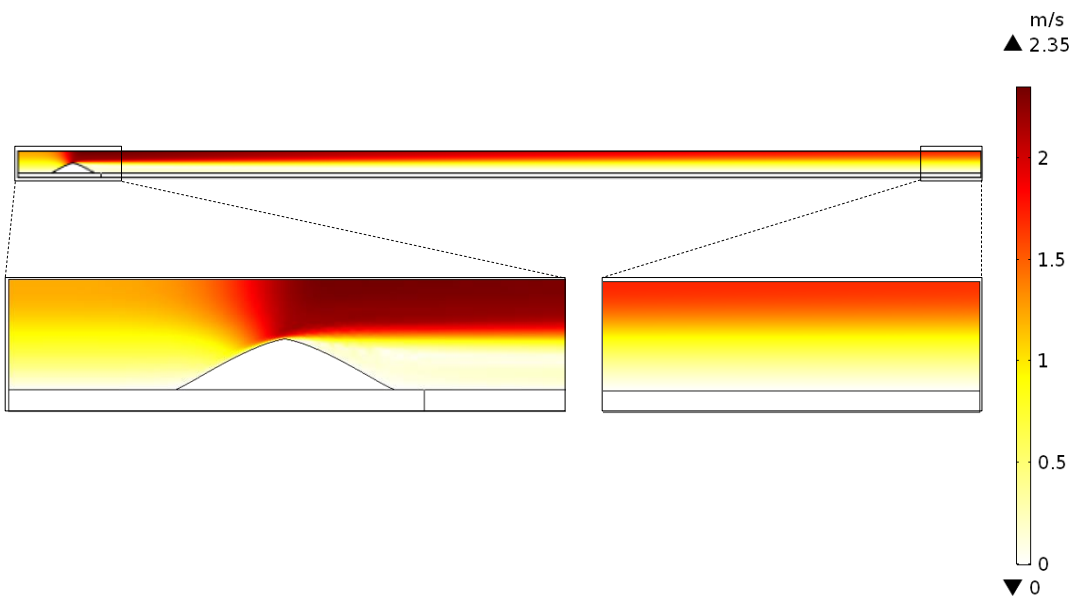


FIGURA AII.8. MAPA DE VELOCIDAD DEL FLUJO SANGUÍNEO A LO LARGO DE TODA LA GEOMETRÍA (IMAGEN SUPERIOR). DETALLE DE LA VELOCIDAD EN LA ZONA CERCANA A LA PLACA DE ATEROMA INTRODUCIDA COMO OBSTÁCULO (IMAGEN INFERIOR IZQUIERDA) Y DETALLE DE LA VELOCIDAD EN LA ZONA FINAL DEL MODELO (IMAGEN INFERIOR DERECHA).

Como se puede apreciar en la figura AII.8, la velocidad del flujo en la zona cercana a la pared es nula debido a la condición de no deslizamiento. Por otra parte, en el primero de los detalles se puede ver que el flujo se encuentra completamente desarrollado antes de alcanzar la placa obstáculo, mientras que en el segundo se observa que, una vez más, está completamente desarrollado en el extremo final del modelo, por lo que la longitud del modelo considerada es adecuada.

Por otra parte, se observa un aumento de la velocidad del flujo en la zona en la que se encuentra la placa introducida como obstáculo. Esto se debe a la ecuación de conservación de la masa, pues para que el caudal sanguíneo se mantenga constante, la velocidad del mismo tiene que aumentar si el área de paso se reduce.

Adicionalmente, en el primero de los detalles de la figura AII.8 se puede ver que, en un inicio, el flujo se adapta a la geometría de la placa introducida como obstáculo, mientras que, alcanzado un determinado punto (localizado en la mitad de la misma), se produce un desprendimiento de la capa límite. Este desprendimiento de capa límite causa una recirculación

en la zona localizada inmediatamente aguas abajo de la placa obstáculo. Esta recirculación se aprecia con mayor detalle en la figura AII.9, en la que se representan las líneas de corriente en el flujo sanguíneo.

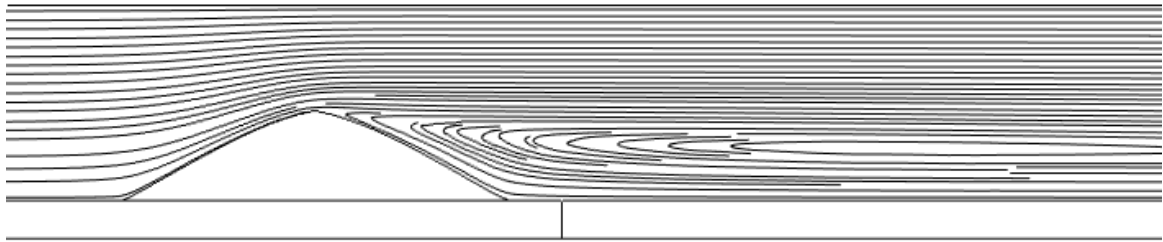


FIGURA AII.9. DETALLE DE LAS LÍNEAS DE CORRIENTE EN EL FLUJO SANGUÍNEO EN LA ZONA CERCANA A LA PLACA INTRODUCIDA COMO OSBTÁCULO

A continuación, se puede observar el perfil de velocidades del flujo sanguíneo a lo largo de la zona que rodea a la placa obstáculo (figura AII.10).

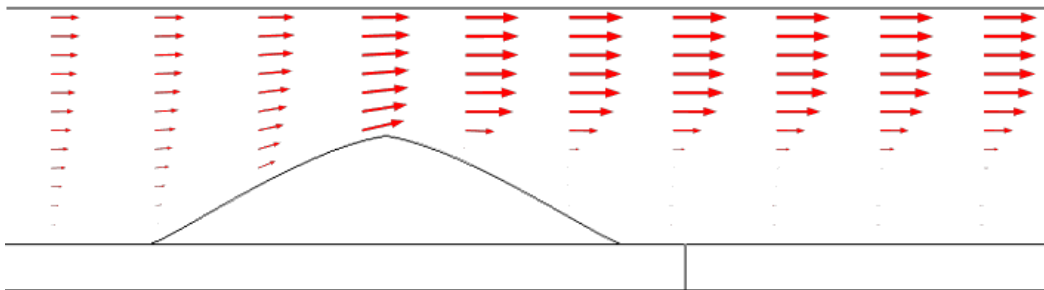


FIGURA AII.10. DETALLE DEL PERFIL DE VELOCIDAD DEL FLUJO SANGUÍNEO EN LA ZONA CERCANA A LA PLACA INTRODUCIDA COMO OBSTÁCULO

Como se puede apreciar en la figura AII.10, aguas arriba de la placa, cuando el flujo se encuentra completamente desarrollado, siendo el perfil de velocidades el de Hagen-Poiseuille, lo cual era de esperar debido a la similitud del presente problema en dicha zona con un problema de flujo a través de un conducto de diámetro constante.

Una vez más, se puede observar la condición de no deslizamiento en la zona de contacto del flujo sanguíneo con la pared arterial, así como que la velocidad mayor de todo el perfil se produce en la zona del eje. Adicionalmente, se puede apreciar que la velocidad en la zona de la recirculación es muy baja, presentando también velocidades en el sentido negativo del eje axial, lo cual se ve mejor en la figura AII.11, la cual es un detalle en el que únicamente se ha dibujado el perfil de velocidades en la zona más cercana a la pared arterial, aplicando una escala al mismo con el objetivo de apreciar bien la velocidad negativa del flujo.

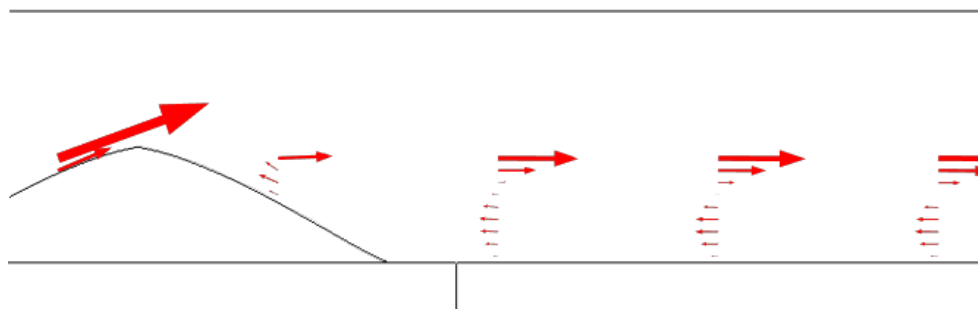


FIGURA AII.11. DETALLE DEL PERFIL DE VELOCIDAD DEL FLUJO SANGUÍNEO EN LA ZONA CERCANA A LA PLACA INTRODUCIDA COMO OBSTÁCULO. OBSERVACIÓN DE RECIRCULACIÓN

La figura AII.12 incluye detalles de las componentes radial y longitudinal del campo de velocidades del flujo sanguíneo en el lumen, en la zona cercana a la placa de ateroma introducida como obstáculo.

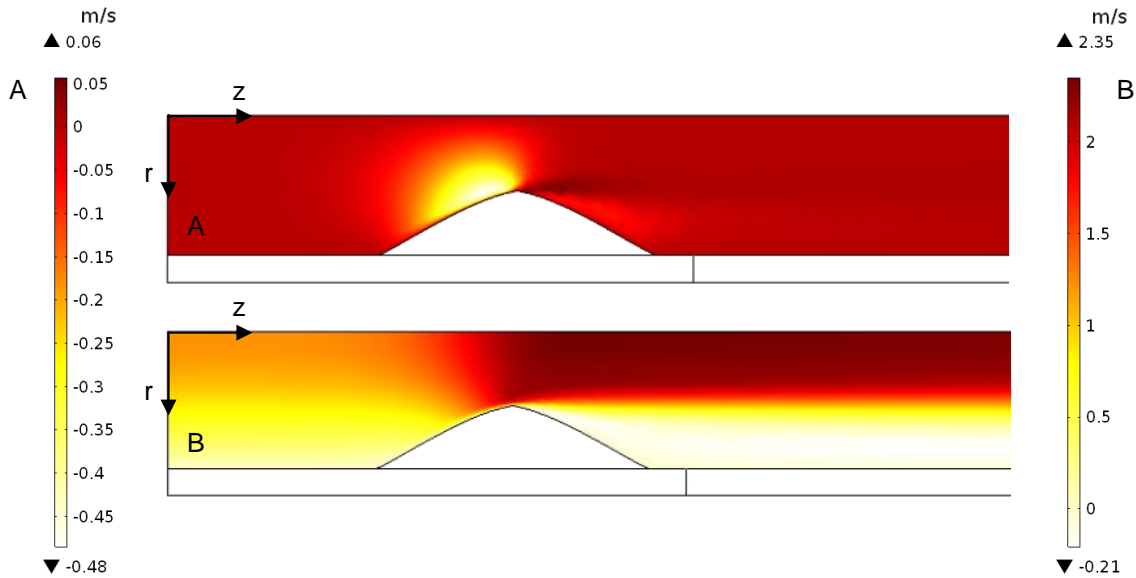


FIGURA AII.12. MAPA DE VELOCIDAD DEL FLUJO SANGUÍNEO EN LA ZONA CERCANA A LA PLACA DE ATEROMA INTRODUCIDA COMO OBSTÁCULO. A:COMPONENTE RADIAL; B: COMPONENTE LONGITUDINAL

En la figura AII.12 se puede observar que el flujo sanguíneo tiene componente radial en la zona cercana a la placa de ateroma introducida como obstáculo, lo cual se debe a la adaptación del flujo a la misma. La velocidad radial tiene un sentido negativo debido a que se produce en el sentido contrario al eje radial (es decir, el flujo se separa de la pared arterial en dicha zona). Por el contrario, aguas abajo de la misma, la velocidad radial tiene sentido positivo ya que se vuelve a aproximar a la pared arterial.

Adicionalmente, se aprecia que el rango de valor de la velocidad radial es muy inferior al rango de valor de la velocidad axial (el valor máximo de velocidad radial es de 0.48 m/s en el sentido negativo). Debido a lo anterior, la distribución de la componente axial de la velocidad y la total son prácticamente idénticos.

Para finalizar con los resultados del flujo sanguíneo, se incluyen a continuación figuras en las que se puede apreciar la tensión tangencial del flujo con la pared arterial.

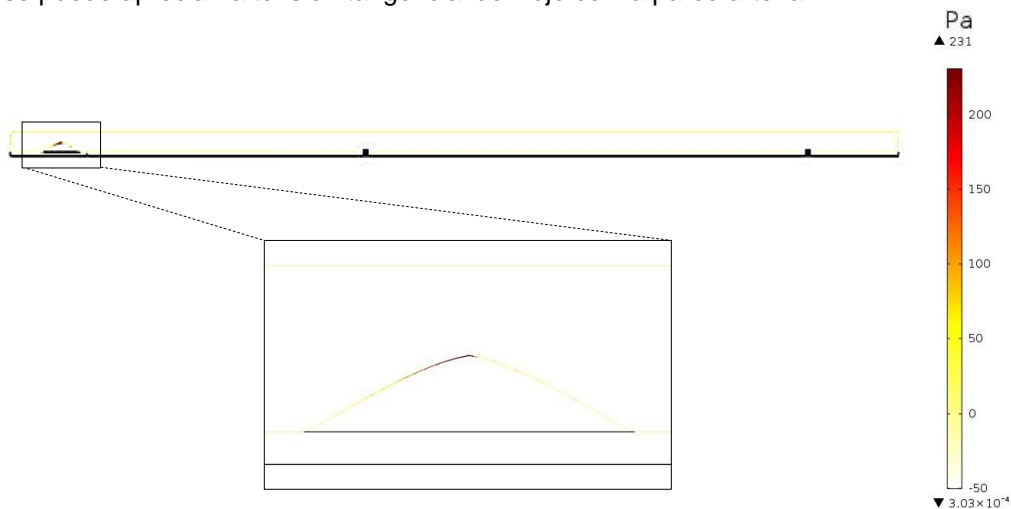


FIGURA AII.13. DISTRIBUCIÓN DE LA TENSIÓN TANGENCIAL DEL FLUJO SANGUÍNEO CON LA PARED ARTERIAL A LO LARGO DE TODO EL MODELO

Como se puede observar en la figura AII.13, la tensión tangencial máxima tiene un valor de 231 Pa, y se produce en la zona de adaptación del flujo sanguíneo a la placa de ateroma introducida como obstáculo. En el resto de la geometría, la tensión tangencial existente es muy pequeña en comparación a la anterior, y no se puede apreciar bien en la figura AII.13. Es por esto por lo que se incluye la figura AII.14, en la cual se ha filtrado la tensión tangencial con un umbral máximo de 2 Pa (con el objetivo de poder observar las zonas susceptibles de aparición de nueva placa de ateroma).

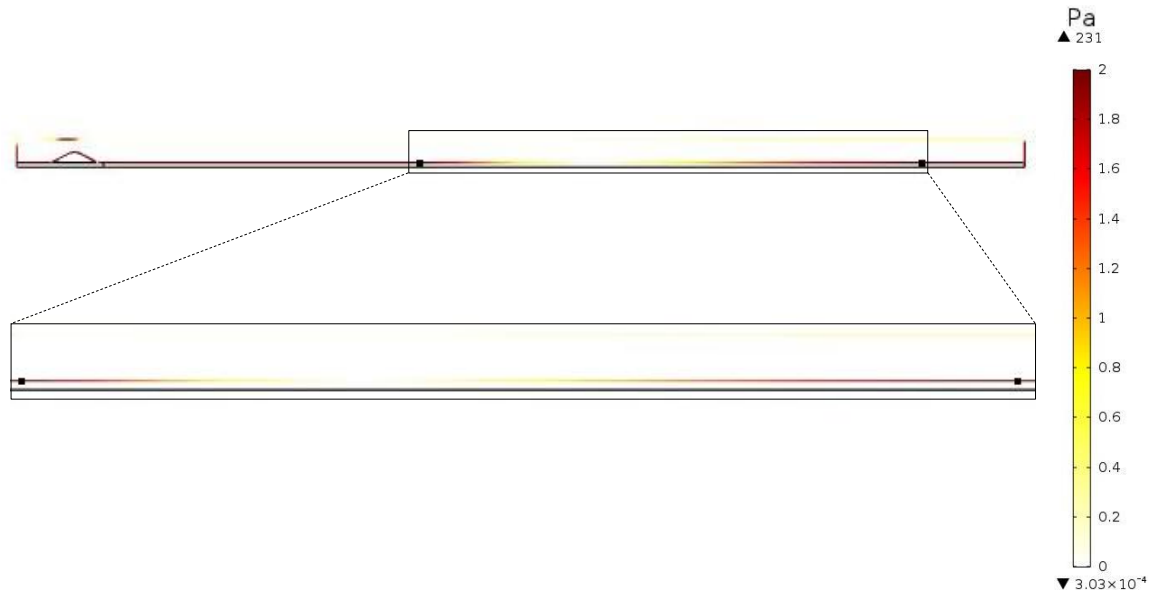


FIGURA AII.14. DISTRIBUCIÓN DE LA TENSIÓN TANGENCIAL DEL FLUJO SANGUÍNEO CON LA PARED ARTERIAL A LO LARGO DE TODO EL MODELO FILTRADO CON UN MÁXIMO DE 2 PA

En la figura AII.14 se puede observar que, efectivamente, la única zona de todo el modelo con una tensión tangencial inferior a 2 Pa se encuentra dentro del área establecida previamente en el análisis de sensibilidad de malla. Adicionalmente, se observa que el mínimo de tensión tangencial no se encuentra en el centro del área seleccionada, si no un poco aguas arriba del mismo, lo cual podrá suponer un mayor crecimiento de la placa en dicha zona con tensión tangencial inferior.

Es preciso comentar que en la zona que se localiza entre la placa introducida como obstáculo y el área señalada en la figura AII.14 la tensión tangencial también es inferior a 2 Pa y tiene un sentido negativo en la dirección del eje longitudinal (debido a la recirculación del flujo sanguíneo en dicha zona). Sin embargo, no se ha incluido esta zona en el detalle de la figura AII.14 debido a que no se presenta crecimiento de placa en ella (se puede ver, entre otras, en la figura AII.19), porque el flujo de plasma en dirección radial en dicha zona es muy bajo (figura AII.16)

1.3.2 Resultados obtenidos en los cálculos del flujo de plasma

A continuación, se presentan los resultados obtenidos del cálculo del flujo de plasma a lo largo de la pared arterial. Dado que la placa de ateroma introducida para perturbar el flujo únicamente se emplea como obstáculo, no se incluye en los resultados obtenidos para la pared arterial, si no que los mismos se obtienen únicamente aguas abajo de la misma.

Para ello, debido al reducido espesor de la pared con respecto a la longitud del modelo, se presentan los resultados en 4 tramos de la misma longitud situados a lo largo del modelo, distribuidos como se indica en la figura AII.15.

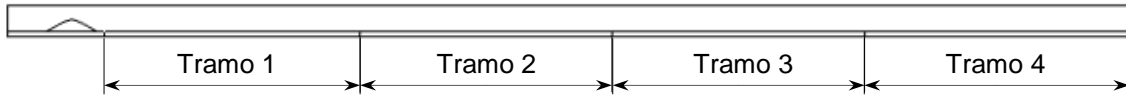


FIGURA AII.15. TRAMOS EMPLEADOS PARA LA REPRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL FLUJO DE PLASMA A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL

A continuación, se incluyen los resultados de velocidad radial del plasma en toda la pared arterial, según los tramos comentados previamente.



FIGURA AII.16. VELOCIDAD DEL FLUJO DE PLASMA. COMPONENTE RADIAL A LO LARGO DE TODA LA PARED ARTERIAL

Como se puede apreciar en la figura AII.16, la componente radial de la velocidad del flujo de plasma a través de la pared arterial es uniforme en la gran parte de la misma, a excepción de la zona cercana a la placa introducida como obstáculo. Esto se debe a que dicha placa provoca perturbaciones en el flujo sanguíneo, las cuales conllevan diferencias en el flujo de plasma que se introduce a la pared arterial debido a la aparición de uniones permeables. Adicionalmente, se observa que la velocidad es mayor en la zona de la pared más cercana al endotelio, lo cual se debe a que el endotelio es la membrana por la que se produce dicho flujo de plasma.

La figura AII.17 muestra la componente longitudinal de la velocidad del flujo de plasma en todos los tramos de pared considerados.



FIGURA AII.17. VELOCIDAD DEL FLUJO DE PLASMA. COMPONENTE LONGITUDINAL A LO LARGO DE TODA LA PARED ARTERIAL

En la figura AII.17 se puede ver que, en zonas lejanas a la placa obtáculo (tramo 4), el flujo de plasma en la dirección longitudinal es constante y de sentido positivo (lo cual resulta lógico dado que es el sentido que lleva el flujo sanguíneo en dichas zonas). Sin embargo, en los tramos más cercanos a la placa introducida como obstáculo, el flujo de plasma en la dirección longitudinal tiene un sentido negativo, que es debido al sentido negativo de la velocidad del flujo sanguíneo en dichas zonas por la presencia de la recirculación. Adicionalmente, la velocidad del flujo de plasma en la dirección longitudinal es mucho inferior a la radial, lo cual se puede ver en las figuras AII.16 y AII.17, por lo que la velocidad en dirección longitudinal es despreciable.

A continuación, se presenta la velocidad resultante del flujo de plasma a lo largo de toda la pared arterial.



FIGURA AII.18. VELOCIDAD TOTAL DEL FLUJO DE PLASMA A LO LARGO DE TODA LA PARED ARTERIAL

Se puede observar que la velocidad resultante del flujo de plasma a lo largo de la pared arterial es igual a la velocidad radial (figura AII.16), lo cual ya ocurría en la velocidad obtenida para el flujo en el torrente sanguíneo. Nuevamente, se debe a que la magnitud de la velocidad en el eje longitudinal es muy inferior a la presente en el eje radial.

1.3.3 Resultados obtenidos en los cálculos de concentraciones en la pared arterial

En este apartado se incluye el análisis de la distribución en la pared arterial de la concentración de las diferentes sustancias consideradas en el modelo para un tiempo de simulación de 10 años con colesterol elevado. Posteriormente, se analizará también la evolución frente al tiempo de las concentraciones de las distintas sustancias.

En primer lugar, se presentan los resultados obtenidos para las concentraciones de todas las sustancias al final de los 10 años. Dichos resultados se incluyen sobre la configuración deformada del modelo, es decir, teniendo en cuenta los desplazamientos que se originan en la pared arterial debido al crecimiento de placa. Es preciso comentar que se ha realizado la validación de todos los resultados de concentraciones obtenidas mediante la comparación con otros modelos desarrollados previamente [9].

En la figura AII.19, se muestra la concentración de LDL a lo largo de la pared arterial.

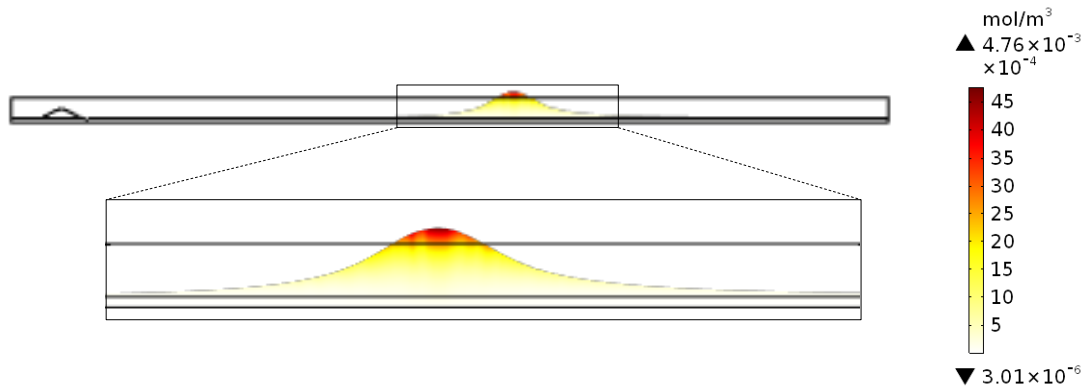


FIGURA AII.19. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE LDL A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

Como se puede apreciar en la figura AII.19, la concentración de LDL en toda la pared arterial es nula, salvo en la zona en la que se produce el crecimiento de la placa. Esto se debe a que, como se ha comentado en la definición del modelo, la concentración inicial de LDL en la pared arterial es nula, y el flujo del mismo se produce únicamente en las zonas en las cuales se tiene tensión tangencial inferior a 2 Pa. Se observa una mayor concentración de LDL en la zona de mayor desplazamiento de la pared, mientras que va decreciendo conforme se aleja de la misma.

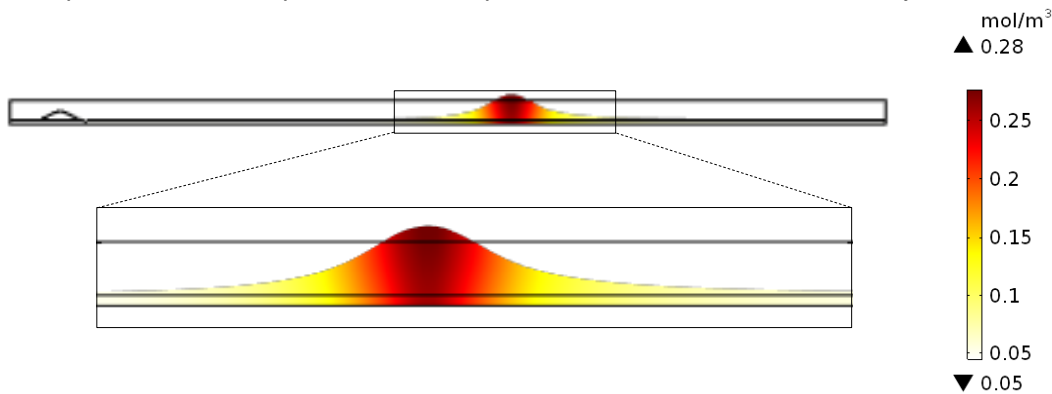


FIGURA AII.20. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE LDL OXIDADO A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

En la figura AII.20 se puede observar que, al igual que ocurría con el LDL, existe una mayor concentración de LDL oxidado en la zona de crecimiento de la placa, la cual va disminuyendo hasta alcanzar un valor nulo en las zonas de la pared arterial lejanas al crecimiento de placa. Adicionalmente, se aprecia que la concentración de LDL oxidado es sustancialmente mayor a la concentración de LDL en las mismas zonas, lo cual se debe a que este se oxida.

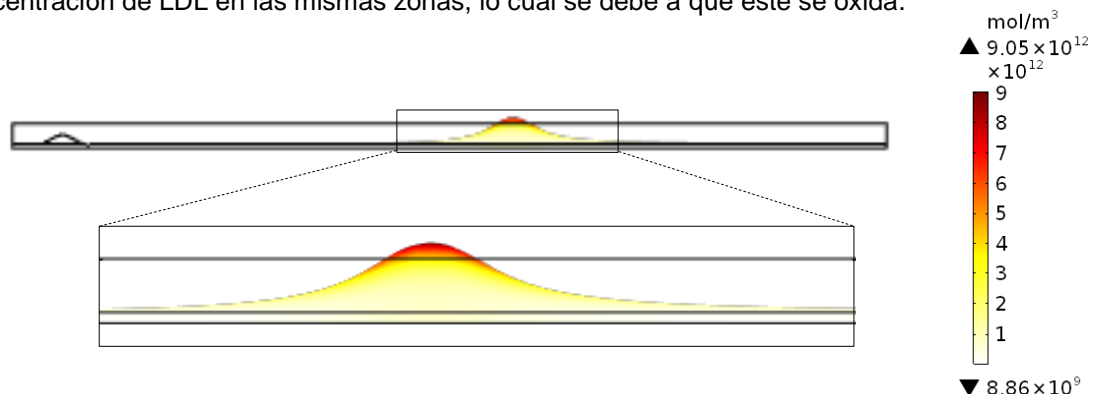


FIGURA AII.21. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE MONOCITOS A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

En la figura AII.21, se puede observar que la concentración máxima de monocitos se produce en la zona de la pared con mayor desplazamiento debido al crecimiento de la placa de ateroma, y se va reduciendo en el resto de la pared. Esto se debe a que, como se ha comentado en el desarrollo del modelo, el flujo de monocitos tiene lugar en las zonas de tensión tangencial inferior a 2 Pa, y atraídos por el LDL oxidado cuya concentración máxima se localiza en esa zona.

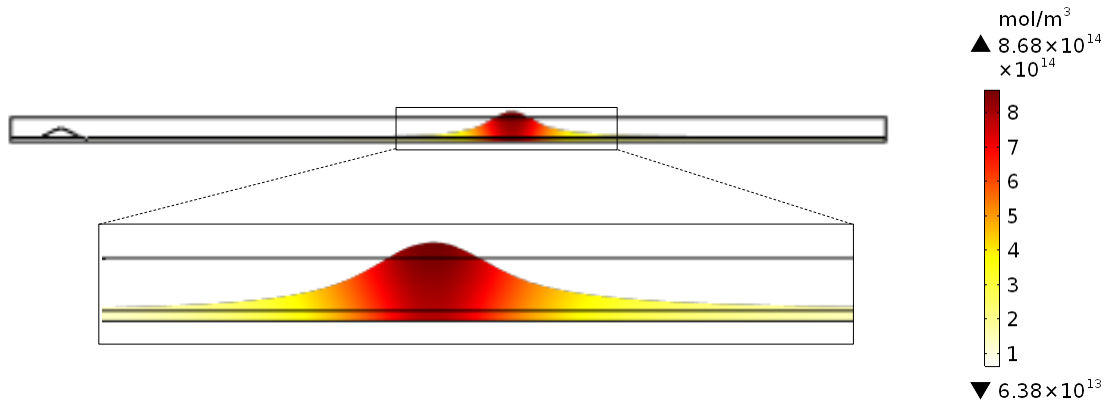


FIGURA AII.22. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE MACRÓFAGOS A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

En la figura AII.22 se observa que, una vez más, la mayor concentración de macrófagos se observa en la zona de crecimiento de la placa, mientras que en las zonas de la pared arterial alejadas de la misma, la concentración de macrófagos es nula. Se puede apreciar también que la concentración de macrófagos es superior a la de monocitos. Esto se debe a la diferenciación de monocitos en macrófagos.

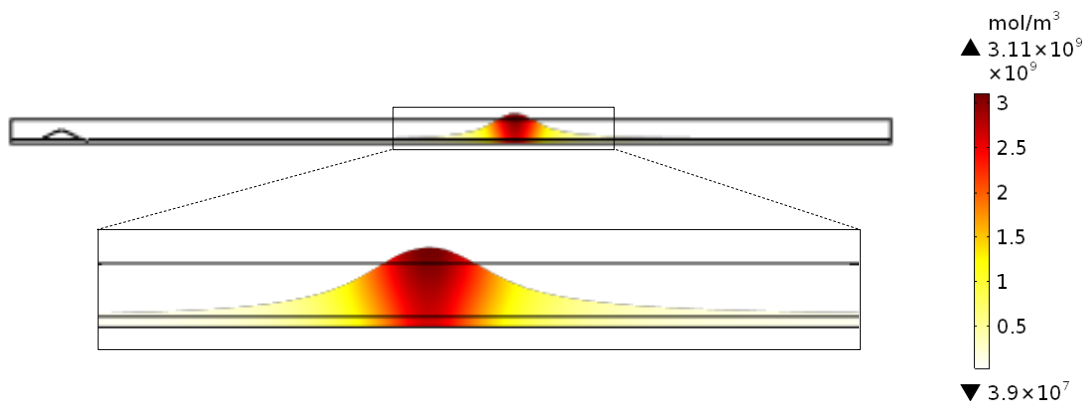


FIGURA AII.23. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE CITOQUINAS A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

En la figura AII.23, se muestra la concentración de citoquinas. La mayor concentración se produce en la zona de crecimiento de la placa de ateroma, reduciéndose conforme se aleja de dicha zona.

En la figura AII.24, se muestra la concentración de células espumosas a lo largo de toda la pared arterial. Se puede apreciar que, al igual que ocurre con el resto de las sustancias, la concentración máxima de células espumosas se encuentra en la zona del crecimiento de la placa.

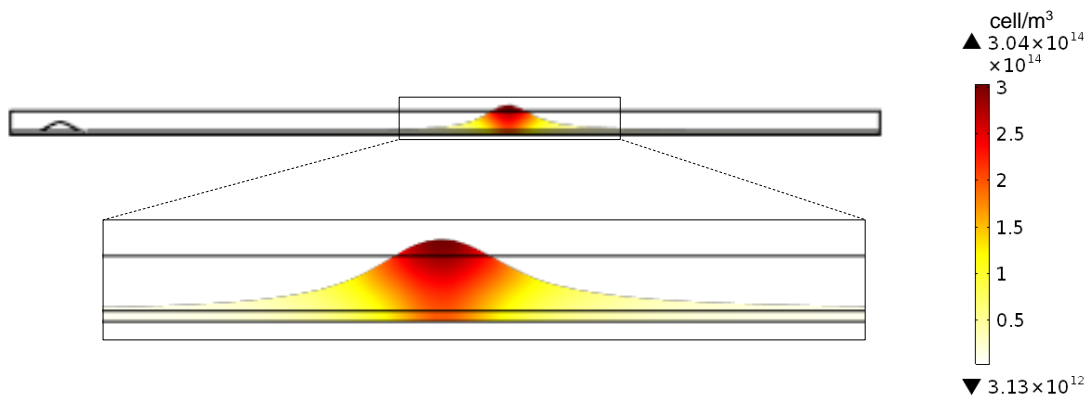


FIGURA AII.24. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE CÉLULAS ESPUMOSAS A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

A continuación, en la figura AII.25 se puede ver la concentración de células musculares contráctiles a lo largo de la pared arterial, para un tiempo de simulación de 10 años.

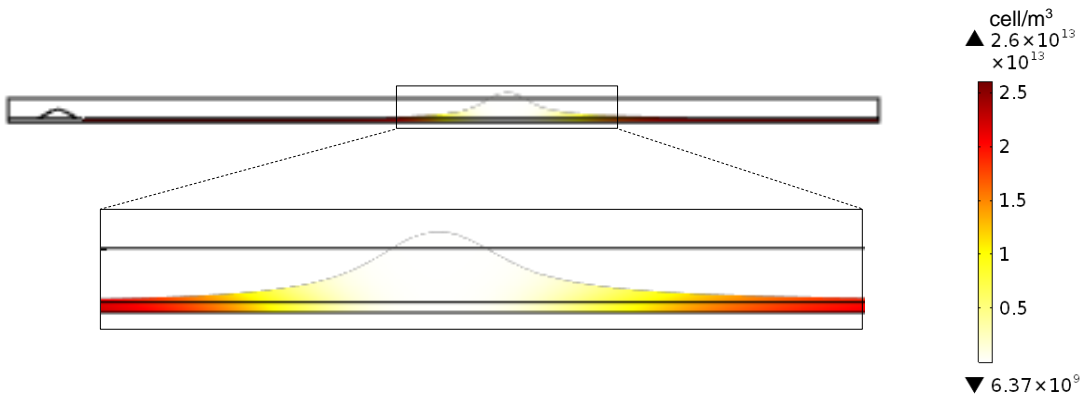


FIGURA AII.25. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE CÉLULAS MUSCULARES CONTRÁCTILES A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

Como se puede observar, al contrario que lo ocurrido con todas las sustancias analizadas anteriormente, existe una mayor de concentración de células musculares contráctiles en las zonas de la pared alejadas del crecimiento de la placa. Esto se debe a que las células de la pared arterial en estado normal se encuentran en fenotipo contráctil, por lo que, se ha introducido un valor inicial de las mismas de $29.28 \times 10^{12} \text{cell/m}^3$. Con el proceso inflamatorio, las células musculares cambian de fenotipo y pasan a ser sintéticas, por lo que, en las zonas en las que hay crecimiento de placa, se observa una menor concentración de células musculares contráctiles y una mayor concentración de células musculares sintéticas, la cual se puede apreciar en la figura AII.26.

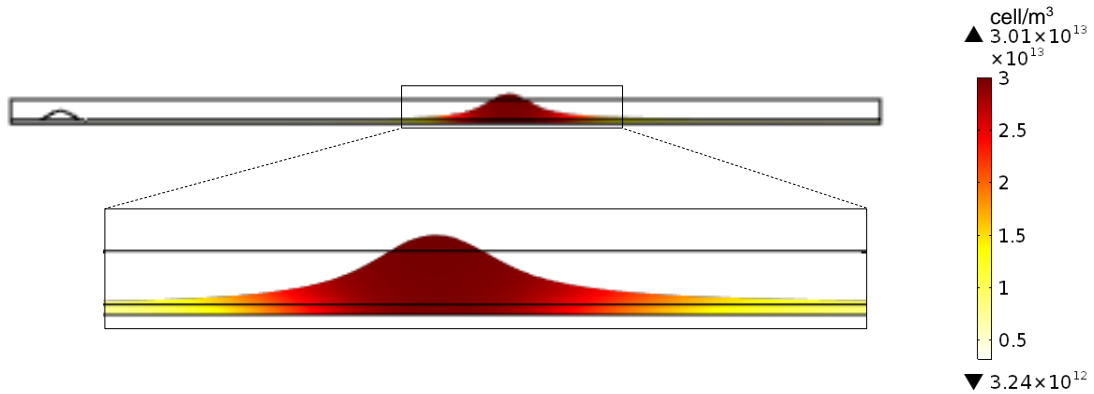


FIGURA AII.26. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE CÉLULAS MUSCULARES SINTÉTICAS A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

Finalmente, se incluye la distribución de colágeno obtenida para el tiempo de simulación comentado en la figura AII.27, donde puede apreciarse una acumulación de colágeno en la zona donde aparecen células musculares sintéticas.

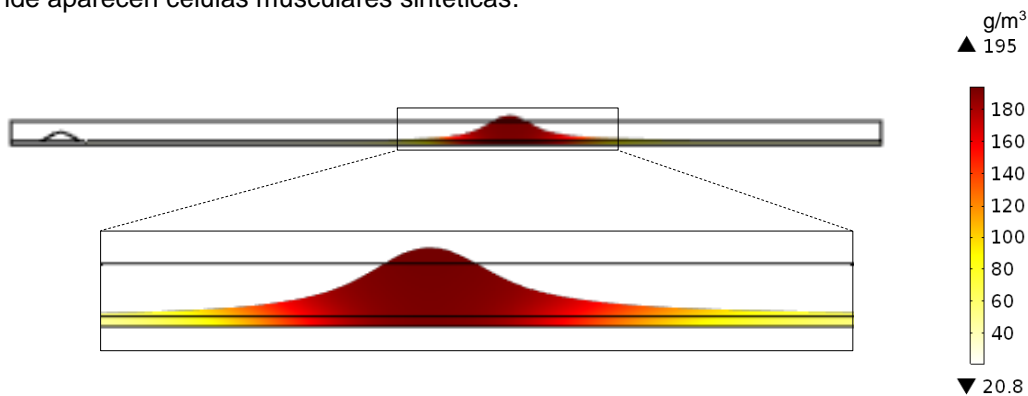


FIGURA AII.27. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE COLÁGENO A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

Por último, se va a realizar el análisis de la variación de las sustancias consideradas frente al tiempo. Para ello, se evalúan las concentraciones de las mismas a lo largo de todo el periodo de simulación (10 años), en 2 puntos situados en la pared arterial. Dichos puntos se han colocado observando la zona de crecimiento de placa que se obtiene finalmente, de manera que ambos se encuentran en la misma coordenada longitudinal del modelo (51.6mm) y dividiendo la pared en dicha coordenada en 3 tramos, tal como se muestra en la figura AII.28.

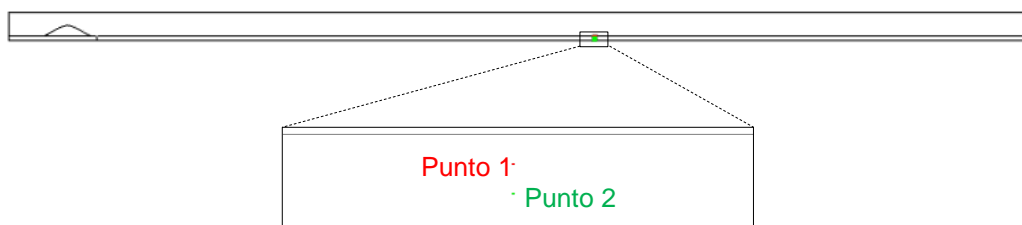


FIGURA AII.28. PUNTOS DE EVALUACIÓN EN LOS CUALES SE VA A OBSERVAR LA EVOLUCIÓN FRENTE AL TIEMPO DE LAS CONCENTRACIONES DE LAS DIFERENTES SUSTANCIAS CONSIDERADAS EN EL MODELO

A continuación, se incluyen gráficas en las que se puede observar la evolución temporal de la concentración de las diferentes sustancias consideradas en el modelo a lo largo de los 10 años de simulación en los dos puntos de evaluación escogidos.

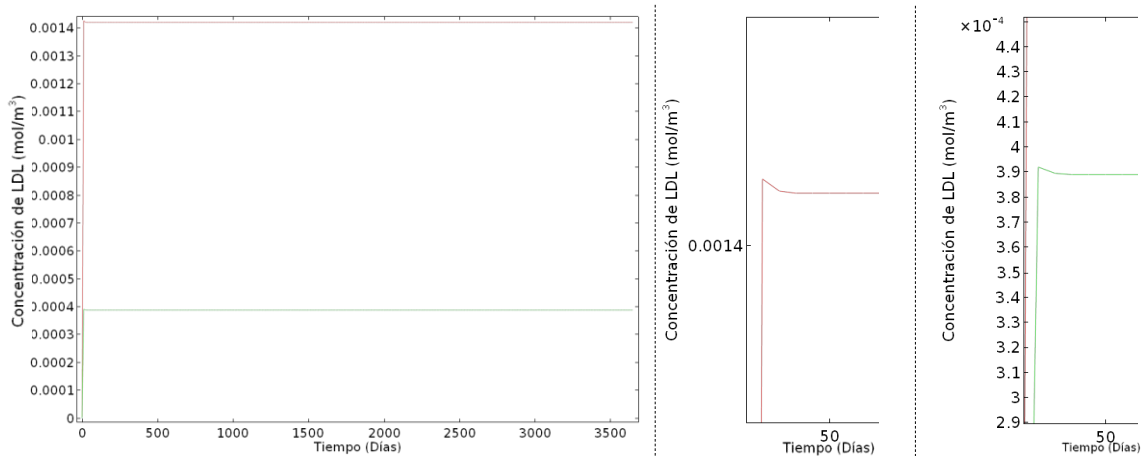


FIGURA AII.29. EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LDL FRENTE AL TIEMPO EN LOS DOS PUNTOS DE EVALUACIÓN. PUNTO DE EVALUACIÓN 1: LÍNEA ROJA; PUNTO DE EVALUACIÓN 2: LÍNEA VERDE; DETALLES PARA LOS INSTANTES INICIALES: FIGURAS DE LA DERECHA

Como se puede apreciar en la gráfica de la figura AII.29, la concentración de LDL en la pared en el instante inicial es nula. Con el paso del tiempo, aparece concentración en ambos puntos debido al inicio del proceso inflamatorio, hasta alcanzar un valor máximo, a partir del cual, la concentración disminuye un poco, para pasar a mantenerse constante después a lo largo de todo el tiempo analizado. Dicha disminución es debida a la oxidación del LDL, mientras que posteriormente, la concentración se mantiene constante debido a que se alcanza el equilibrio entre la cantidad de LDL que pasa de la sangre a la pared arterial y la cantidad de LDL que se oxida. La concentración de LDL es uniforme a lo largo de la dirección radial de la pared arterial.

A continuación, se incluye la gráfica correspondiente al LDL oxidado (figura AII.30).

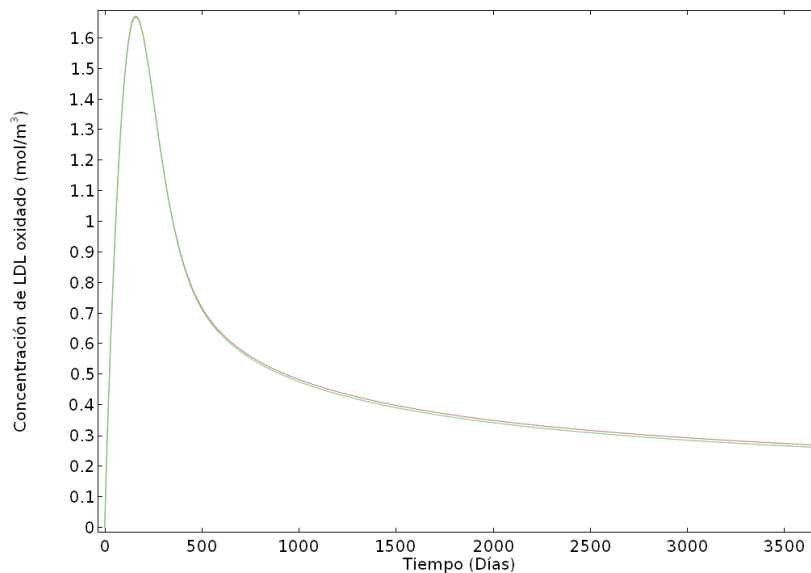


FIGURA AII.30. EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE LDL OXIDADO FRENTE AL TIEMPO EN LOS DOS PUNTOS DE EVALUACIÓN. PUNTO DE EVALUACIÓN 1: LÍNEA ROJA; PUNTO DE EVALUACIÓN 2: LÍNEA VERDE

Como se puede observar, la aparición de LDL oxidado en la pared arterial es más lenta que la del LDL, alcanzándose también un máximo de concentración en los dos puntos de evaluación (en torno a 1.7 mol/m^3 y 160 días). Posteriormente, la concentración disminuye (debido a que ya se ha producido la aparición de macrófagos en la pared arterial, que fagocitan el LDL oxidado), hasta alcanzarse una tendencia aproximadamente constante hacia el final del tiempo de simulación (debido a una situación cercana al punto de equilibrio entre el LDL que se oxida y la

fagocitosis del LDL oxidado por parte de los macrófagos). Adicionalmente, se puede comentar que la concentración de LDL oxidado es uniforme en la dirección radial de la pared arterial.

En las siguientes gráficas (figura AII.31), se puede apreciar la evolución de la concentración de monocitos (figura izquierda) y de macrófagos (figura derecha), nuevamente frente al tiempo.

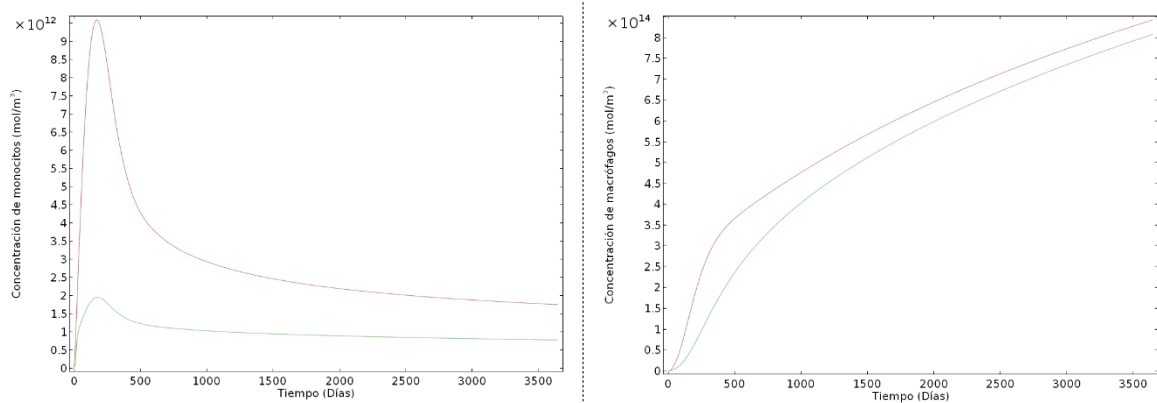


FIGURA AII.31. EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE MONOCITOS (IZQUIERDA) Y MACRÓFAGOS (DERECHA) FRENTE AL TIEMPO EN LOS DOS PUNTOS DE EVALUACIÓN. PUNTO DE EVALUACIÓN 1: LÍNEA ROJA; PUNTO DE EVALUACIÓN 2: LÍNEA VERDE

Se observa que la concentración de monocitos en la pared arterial comienza con el inicio del proceso inflamatorio (provocado por el paso de LDL a la pared), hasta alcanzar un valor máximo en ambos puntos de evaluación analizados. En el punto de evaluación 1 (más cercano al endotelio), dicho máximo de concentración se alcanza a los 170 días, mientras que en el punto de evaluación 2, el máximo de concentración se produce a los 180 días. Esta diferencia es debida a la proximidad del punto analizado al endotelio (puesto que, a mayor proximidad al mismo, antes alcanzan los monocitos el punto considerado).

Posteriormente, dicha concentración disminuye hasta alcanzar una tendencia constante (debido a que se alcanza el equilibrio entre los monocitos que se introducen a la pared arterial, a los que diferencian en macrófagos y a los que sufren muerte natural). Por otra parte, la concentración de macrófagos aumenta continuamente, al principio con una pendiente mayor que al final, lo cual se debe a que, como se observa en la gráfica de los monocitos, la concentración de los mismos disminuye con el paso del tiempo, siendo por tanto menor el término de diferenciación de monocitos en macrófagos conforme avanza el tiempo de simulación. Adicionalmente, se puede apreciar que ni las concentraciones de monocitos ni de macrófagos son uniformes a lo largo del eje radial, siendo mayor en la zona cercana al endotelio.

En la figura AII.32, se incluyen las gráficas análogas correspondientes a las citoquinas (izquierda) y a las células espumosas (derecha).

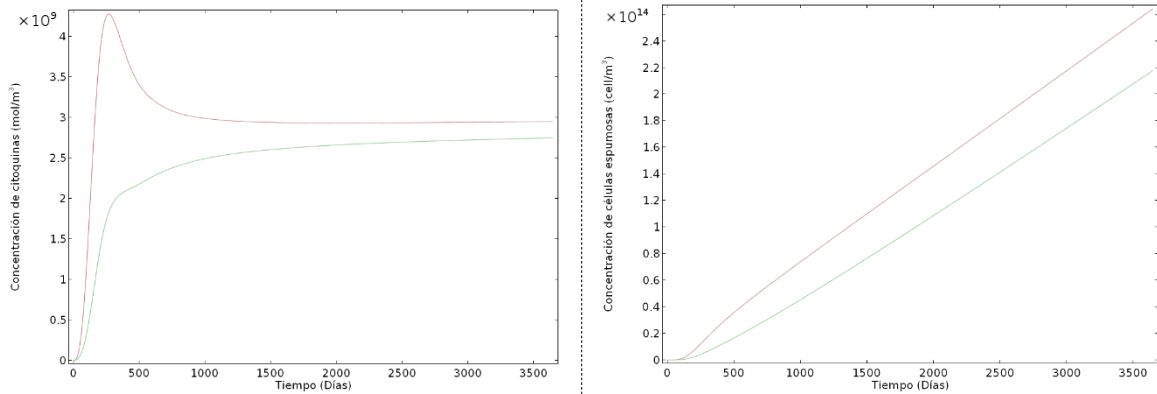


FIGURA AII.32. EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CITOQUINAS (IZQUIERDA) Y CÉLULAS ESPUMOSAS (DERECHA) FRENTE AL TIEMPO EN LOS DOS PUNTOS DE EVALUACIÓN. PUNTO DE EVALUACIÓN 1: LÍNEA ROJA; PUNTO DE EVALUACIÓN 2: LÍNEA VERDE

Como se puede apreciar en la figura AII.32, la concentración de citoquinas alcanza un máximo, que se produce a los 270 días de simulación. Posteriormente, se alcanza el equilibrio entre la producción y degradación de citoquinas, por lo que la concentración de las mismas en ambos puntos se mantiene constante (sin embargo, en ambos puntos existe distinto valor de concentración debido a que no hay uniformidad de las mismas a lo largo del eje radial).

Por otra parte, la concentración de células espumosas aumenta con el paso del tiempo sin llegar a alcanzarse un valor constante. Esto se debe a que se producen continuamente células espumosas (debido a la apoptosis de los macrófagos), pero no se consumen de ninguna manera, por lo que se acumulan en la pared arterial, teniendo por tanto una gran influencia en el crecimiento de la placa de ateroma, y es lo que da lugar a la oclusión de la pared.

A continuación, se incluyen en la figura AII.33 las gráficas correspondientes a las células musculares contráctiles (izquierda) y sintéticas (derecha).

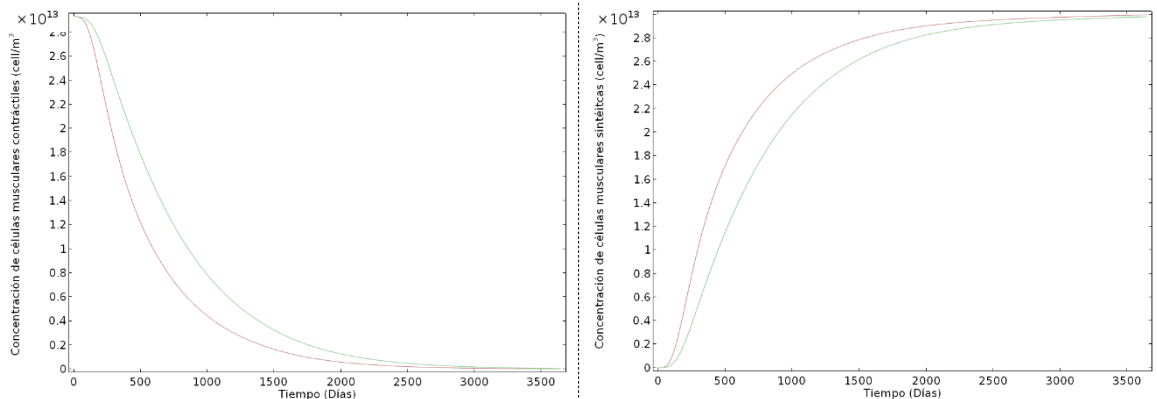


FIGURA AII.33. EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE CÉLULAS MUSCULARES CONTRÁCTILES (IZQUIERDA) Y CÉLULAS MUSCULARES SINTÉTICAS (DERECHA) FRENTE AL TIEMPO EN LOS DOS PUNTOS DE EVALUACIÓN. PUNTO DE EVALUACIÓN 1: LÍNEA ROJA; PUNTO DE EVALUACIÓN 2: LÍNEA VERDE

Como se puede observar en la figura AII.33, la concentración de células musculares contráctiles comienza en la concentración inicial introducida en el modelo ($2.98 \cdot 10^{13}$ cell/m³), teniendo un valor aproximadamente al inicio del proceso, mientras que la concentración de células musculares sintéticas es nula. Posteriormente, la concentración de células musculares contráctiles disminuye en ambos puntos analizados, debido al cambio de fenotipo de las mismas en células musculares sintéticas, por lo que se produce un aumento de la concentración de estas últimas.

Adicionalmente, se puede observar que el cambio de fenotipo de las células se produce antes en el punto de evaluación 1 (correspondiente a las líneas rojas de las gráficas), debido nuevamente a tener una mayor cercanía al endotelio que el segundo punto de evaluación, y está relacionado con la concentración de citoquinas en cada zona.

Se puede apreciar también que la concentración de células musculares sintéticas alcanza un valor máximo hacia el final del proceso, lo cual se debe a que todas las células musculares han cambiado ya de fenotipo.

Finalmente, se incluye a continuación la gráfica de la variación de colágeno frente al tiempo (figura AII.34).

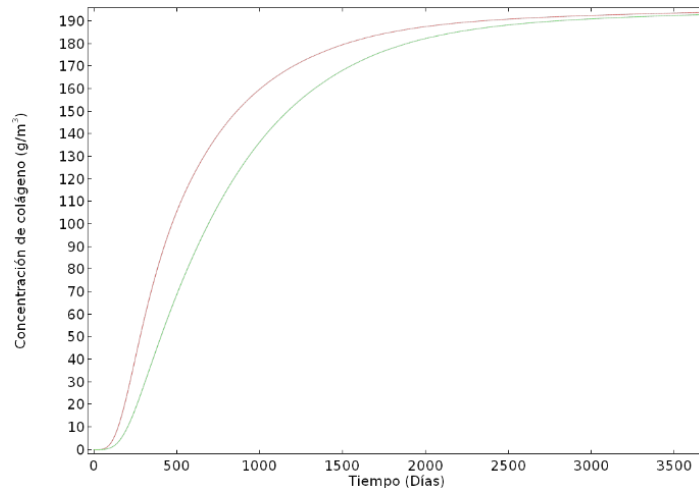


FIGURA AII.34. EVOLUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE COLÁGENO FRENTE AL TIEMPO EN LOS DOS PUNTOS DE EVALUACIÓN. PUNTO DE EVALUACIÓN 1: LÍNEA ROJA; PUNTO DE EVALUACIÓN 2: LÍNEA VERDE

Como se puede observar, la concentración de colágeno aumenta con el paso del tiempo, hasta alcanzar un valor constante en torno a 190g/mm^3 . Esto se debe a que la producción de colágeno es proporcional a la concentración de células musculares sintéticas, por lo que, en el momento en que no se pueden producir más células musculares sintéticas, tampoco se produce más colágeno.

1.3.4 Resultados obtenidos en los cálculos del crecimiento desacoplado

Para finalizar con el análisis de los resultados obtenidos para el modelo base, se incluye en la figura AII.35 el desplazamiento total que se produce en el modelo tras el paso de los 10 años de simulación.

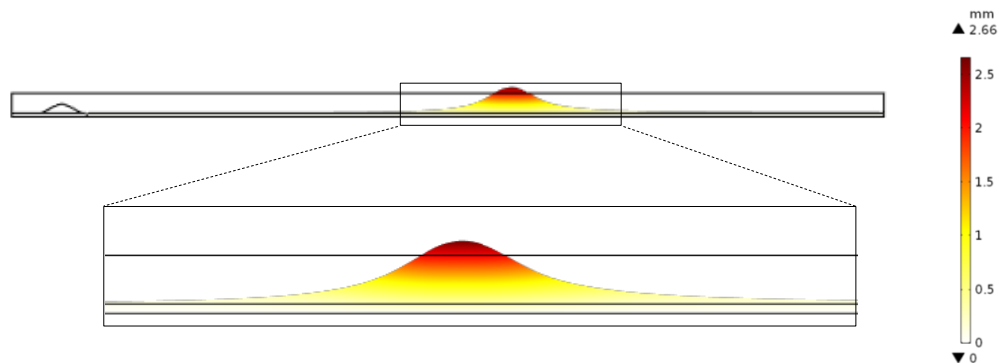


FIGURA AII.35. DESPLAZAMIENTO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. FIGURA SUPERIOR: VISTA GENERAL; FIGURA INFERIOR: DETALLE DE LA ZONA DEL CRECIMIENTO DE LA PLACA DE ATEROMA

Como se puede apreciar en la figura AII.35, el desplazamiento máximo tiene un valor de 2.66 mm y se produce en la zona en la que se observan mayores concentraciones de células espumosas, células musculares sintéticas y colágeno, lo cual resulta lógico ya que son las sustancias que contribuyen al crecimiento de la placa de ateroma.

Adicionalmente, el desplazamiento obtenido conlleva la formación de una nueva placa de ateroma bastante similar a la introducida como obstáculo y a las observadas en casos reales, por lo que se puede determinar que el modelo desarrollado es adecuado.

Se observa que el crecimiento supera el eje axisimétrico del modelo, debido a que la concentración de LDL en sangre considerada es muy elevada (6.98 mol/m^3) durante un periodo largo de tiempo, por lo que la arteria quedaría completamente obstruida y se produciría un infarto.

Se han realizado cálculos para distintos tiempos de simulación, con el objetivo de determinar en qué momento la arteria se obstruye por completo. En la figura AII.36, se puede apreciar el desplazamiento para el instante inicial y para un tiempo de 2 años.

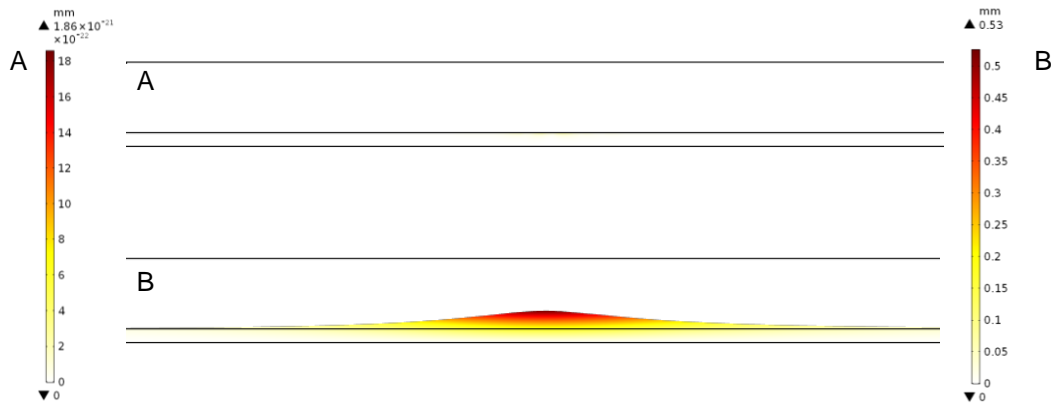


FIGURA AII.36. CRECIMIENTO EN LA PARED ARTERIAL. A: INSTANTE INICIAL; B: INSTANTE DE TIEMPO IGUAL A 2 AÑOS

Como se puede observar en la figura AII.36, al inicio, el crecimiento es nulo, mientras que para un instante de tiempo 2 años, el desplazamiento máximo que sufre la pared arterial es de 0.53mm.

A continuación, se incluyen los resultados obtenidos para los instantes de tiempo de 4 y 6 años en la figura AII.37. Se puede observar la diferencia del crecimiento existente entre los 4 años y los 6 años de tiempo de simulación. Adicionalmente, se puede comentar que el crecimiento en este intervalo de 2 años es de 0.51mm. Dado que el ratio de estenosis del 80% se considera peligroso, a los 6 años el paciente sería candidato a una intervención para la implantación de un stent.

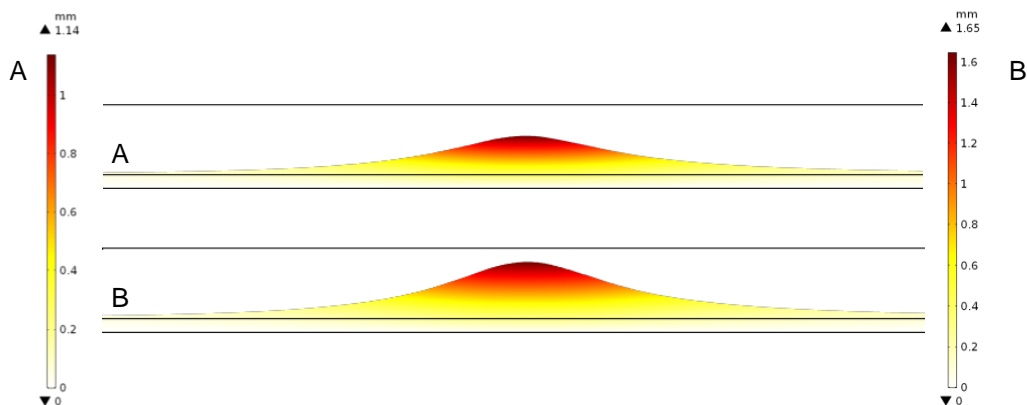


FIGURA AII.37. CRECIMIENTO EN LA PARED ARTERIAL. A: INSTANTE DE TIEMPO IGUAL A 4 AÑOS; B: INSTANTE DE TIEMPO IGUAL A 6 AÑOS

En la figura AII.38 se incluye el crecimiento para los instantes de tiempo de 8 y 10 años.

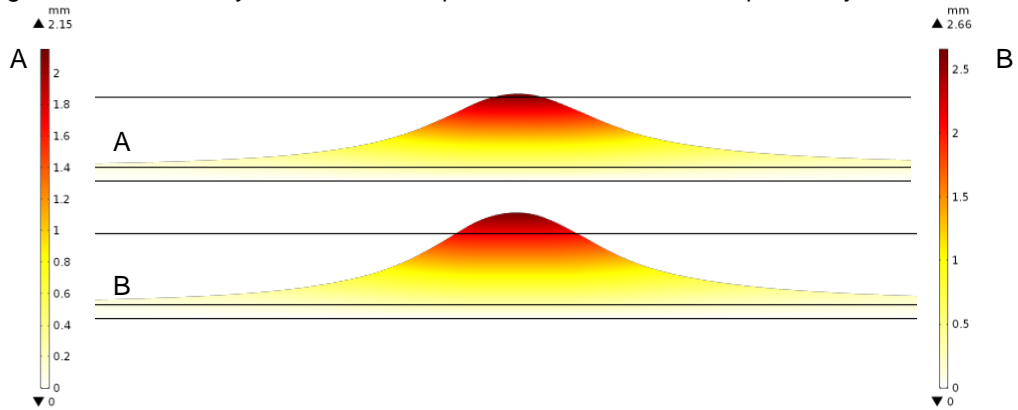


FIGURA AII.38. CRECIMIENTO EN LA PARED ARTERIAL. A: INSTANTE DE TIEMPO IGUAL A 8 AÑOS; B: INSTANTE DE TIEMPO IGUAL A 10 AÑOS

Como se puede observar en la figura AII.38, para un instante de tiempo de 8 años, el crecimiento ya alcanza el eje de simetría del modelo, por lo que, para dicho tiempo, la arteria se encuentra ya completamente ocluida, y habría derivado en un infarto.

A continuación, en la tabla AII.4, se incluye el desplazamiento máximo que sufre la pared arterial para cada uno de los instantes representados anteriormente, y se calcula la variación de desplazamiento que sufre en cada intervalo de 2 años. En la tabla, se puede apreciar que el crecimiento no se produce de manera uniforme, ya que en distintos periodos de tiempo, la variación de desplazamiento de la pared arterial es distinta.

Instante de tiempo (años)	Desplazamiento máximo (mm)	Variación de desplazamiento con respecto al instante anterior (mm)
0	0	-
2	0.53	0.53
4	1.14	0.61
6	1.65	0.51
8	2.15	0.5
10	2.66	0.51

TABLA AII.4. CRECIMIENTO DE LA PARED ARTERIAL PARA DISTINTOS INSTANTES DE TIEMPO

1.4 Estudio de la influencia del flujo sanguíneo estacionario-transitorio

El flujo sanguíneo es bombeado por el corazón, por lo que la presión y la velocidad de la sangre en el lumen cambian de acuerdo con el ciclo cardiaco. Dado que introducirlo en el modelo desarrollado en 3D tiene un coste computacional muy elevado, se ha analizado en el modelo 2D la influencia que tiene considerar el flujo sanguíneo estacionario en lugar de transitorio y siguiendo los ciclos cardiacos para comprobar la validez de la hipótesis.

La malla empleada para este análisis de la hipótesis es la que ha resultado seleccionada como la más adecuada en el análisis de sensibilidad de malla del modelo 2D, la cual ya se ha comentado previamente.

Las condiciones de contorno empleadas se encuentran en figura AII.39, y corresponden con las condiciones de presión y velocidad existentes en la geometría 3D del paciente real [23]:

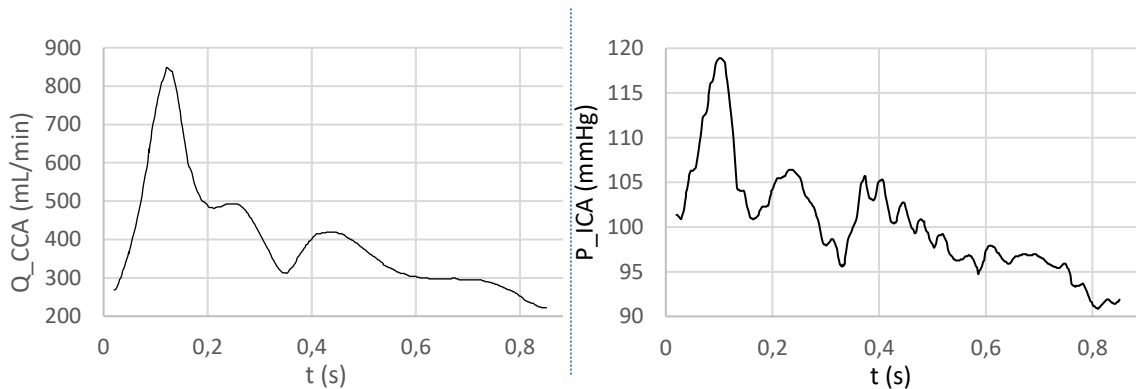


FIGURA AII.39. EVOLUCIÓN DEL CAUDAL SANGUÍNEO (IZQUIERDA) Y DE LA PRESIÓN DE SALIDA (DERECHA) A LO LARGO DE UN CICLO CARDIACO PARA LA ARTERIA CARÓTIDA

Como se puede apreciar en la figura AII.39, la duración de un ciclo cardiaco introducido es de 0.85s, habiéndose introducido un total de 3 ciclos cardíacos en el modelo computacional. Para realizar la comparación entre los resultados obtenidos considerando el flujo sanguíneo transitorio y los obtenidos considerándolo estacionario, se han calculado los valores promedios de perfil de velocidades del flujo sanguíneo y de tensión tangencial del flujo con la pared arterial de la siguiente manera:

$$Velocidad\ promedio = \frac{1}{T} \int_0^T |\mathbf{u}(t)| dt \tag{1}$$

$$WSS\ promedio = \frac{1}{T} \int_0^T |\tau(t)| dt \tag{2}$$

En la figura AII.40 se compara el perfil de velocidades que se obtenía en el caso de considerar el flujo sanguíneo estacionario junto con el perfil de velocidades promedio que se obtiene al considerarlo transitorio.

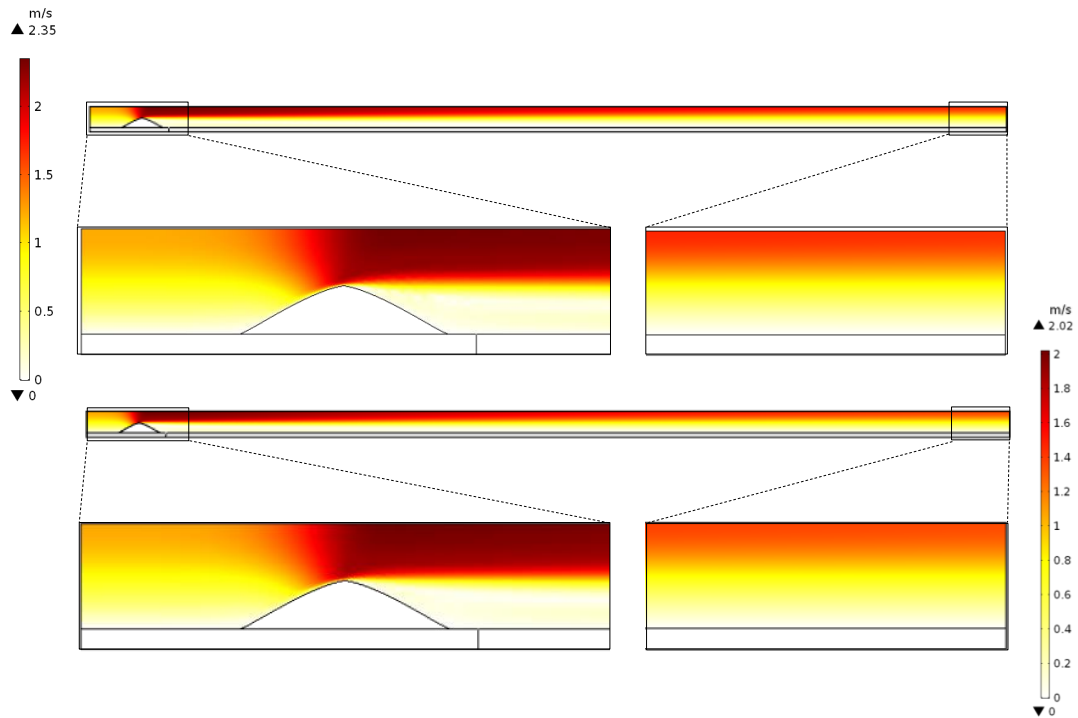


FIGURA AII.40. DISTRIBUCIÓN DE VELOCIDAD DEL FLUJO SANGUÍNEO A LO LARGO DE TODA LA GEOMETRÍA CONSIDERANDO EL FLUJO SANGUÍNEO ESTACIONARIO (IMAGEN SUPERIOR) Y CONSIDERÁNDOLO TRANSITORIO (IMAGEN INFERIOR)

En la figura AII.40 se puede apreciar que la variación que sufren los resultados con la consideración del flujo estacionario es reducida, por lo que, atendiendo a la distribución de velocidad resultante y a su valor máximo, se considera adecuado realizar la hipótesis de flujo estacionario en el modelo 3D (debido a que, por el elevado coste computacional que conllevaría calcularlo con el flujo sanguíneo transitorio, resulta inviable).

Como se ha comentado, la duración del ciclo cardíaco es de 0.85s, mientras que el proceso inflamatorio y el crecimiento de la placa abarcan días, e incluso años. Es por esta diferencia en las dos escalas de tiempo por la que parece razonable trabajar en el modelo 3D con valores promedios de velocidad y presión del flujo sanguíneo y en régimen estacionario debido al elevado coste computacional que conllevaría considerar los ciclos cardíacos.

1.5 Estudio de la influencia de considerar convección de LDL oxidado

Otra de las hipótesis a analizar para el desarrollo del modelo es la consideración de la convección del LDL oxidado, ya que en el modelo base se ha tomado la hipótesis de que el LDL, en el momento en el que se oxida, deja de tener convección a lo largo de la pared arterial.

Para determinar si esta hipótesis influye en los resultados finales, se ha realizado el cálculo del modelo teniendo en cuenta dicha convección del LDL oxidado. Debido a que únicamente afecta al proceso inflamatorio (puesto que su cálculo se realiza de forma posterior a la obtención de los resultados del flujo sanguíneo, flujo de plasma y convección del LDL y monocitos en el torrente sanguíneo), dichos resultados no cambian con respecto al modelo base, por lo que no se incluyen en este apartado.

A continuación, en la figura AII.41, se incluye una comparación de los resultados de concentraciones obtenidas con el modelo base (sin tener en cuenta la convección del LDL oxidado) con los obtenidos considerando la convección del mismo, para un tiempo de simulación de 10 años.

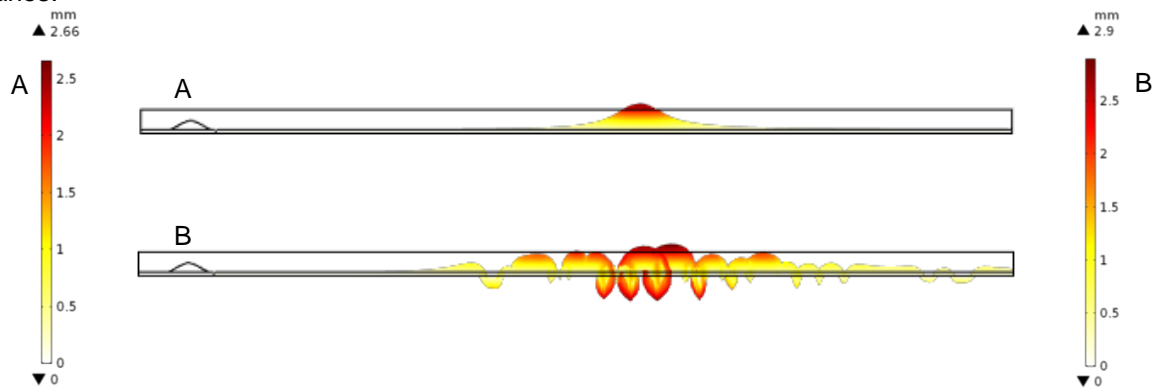


FIGURA AII.41. COMPARACIÓN DEL DESPLAZAMIENTO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS SIN CONSIDERAR LA CONVECCIÓN DEL LDL OXIDADO (FIGURA A) Y CONSIDERÁNDOLA (FIGURA B)

Como se puede apreciar en la figura AII.41, los resultados obtenidos en ambos casos son muy distintos ya que, mientras para el caso en el que no se considera la convección del LDL oxidado en la pared arterial se obtiene un desplazamiento razonable, con forma de una nueva placa de ateroma, para el caso en el que sí se considera la convección del LDL oxidado los resultados obtenidos no son coherentes. En primer lugar, porque se obtiene deformación en la adventicia (en la cual se ha fijado una restricción fija ya que la placa de ateroma crece hacia el interior de la pared, y no hacia el exterior de la misma), y en segundo lugar porque se obtiene crecimiento a lo largo de la mayor parte de la pared arterial, incluidas algunas zonas en las cuales se tiene tensión tangencial superior a 2 Pa.

A continuación, se incluyen los resultados de la distribución de la concentración de las diferentes sustancias analizadas a lo largo de la pared arterial, tanto considerando la convección del LDL oxidado como sin considerarla, para poder observar a qué se debe esta diferencia en los resultados. En el eje horizontal de todas las gráficas está representado el espesor total de la pared arterial, siendo 0 mm la posición del endotelio y 0.4 mm la de la adventicia.

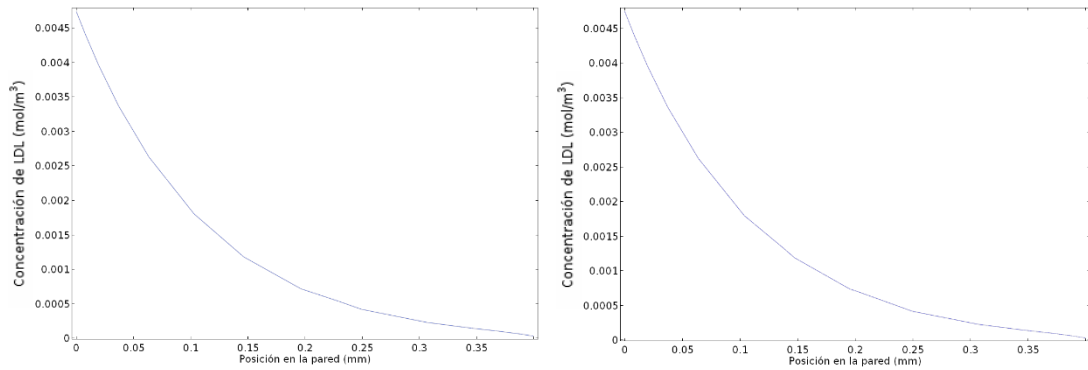


FIGURA AII.42. GRÁFICAS DE CONCENTRACIÓN DE LDL A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN IGUAL A 10 AÑOS. GRÁFICA IZQUIERDA: SIN CONSIDERAR LA CONVECCIÓN DEL LDL OXIDADO; GRÁFICA DERECHA: CONSIDERANDO LA CONVECCIÓN DEL LDL OXIDADO

Como se puede observar en la figura AII.42, la distribución de la concentración a lo largo de la pared arterial en el caso del LDL es la misma, independientemente de que se tenga en cuenta la convección del LDL oxidado o no.

A continuación, se incluyen en la figura AII.43 las gráficas correspondientes a la concentración del LDL oxidado.

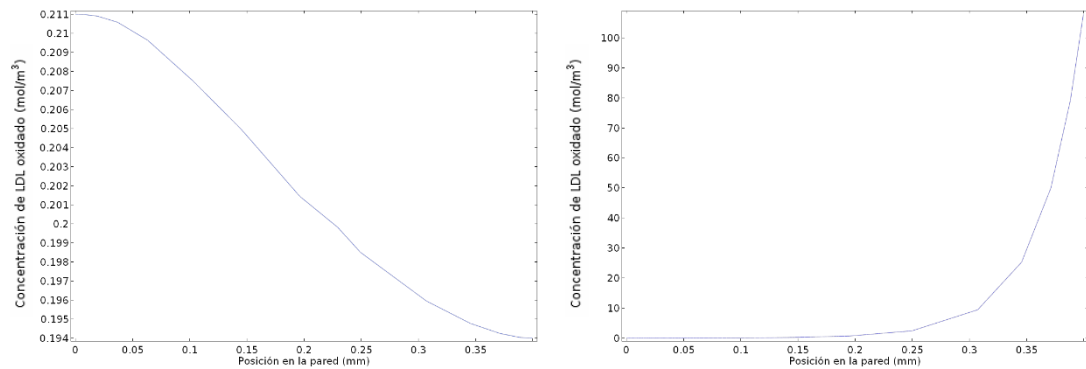
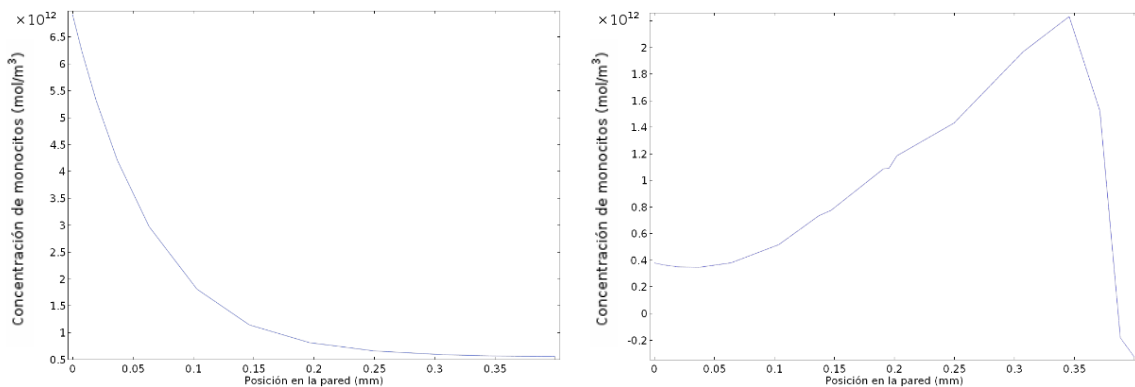
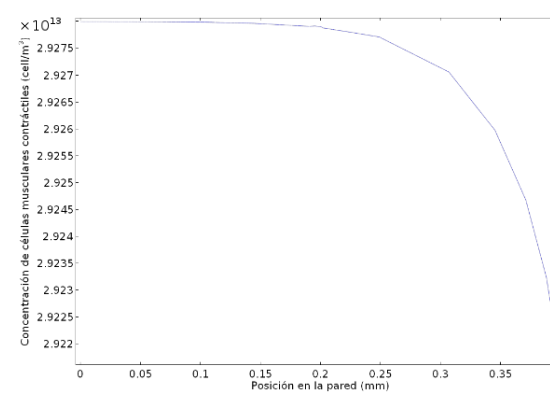
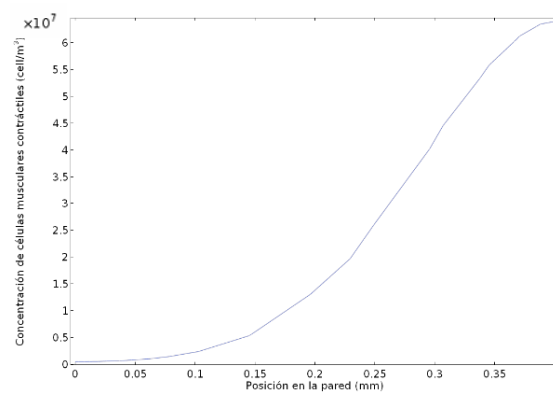
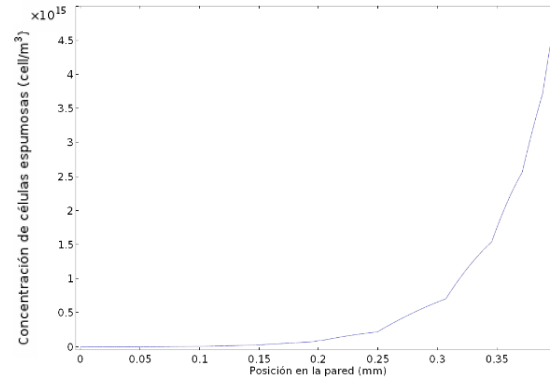
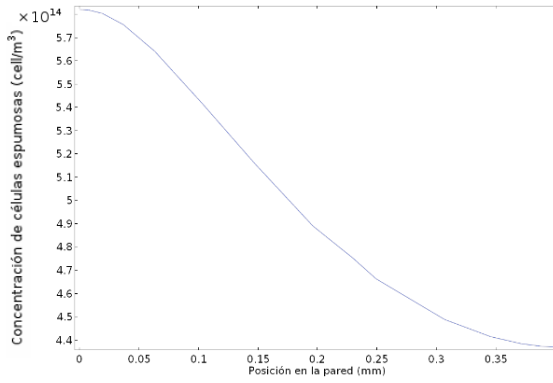
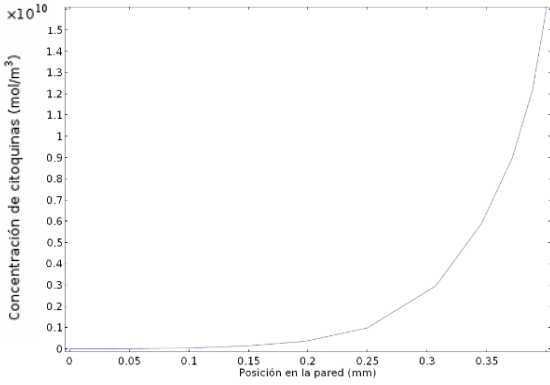
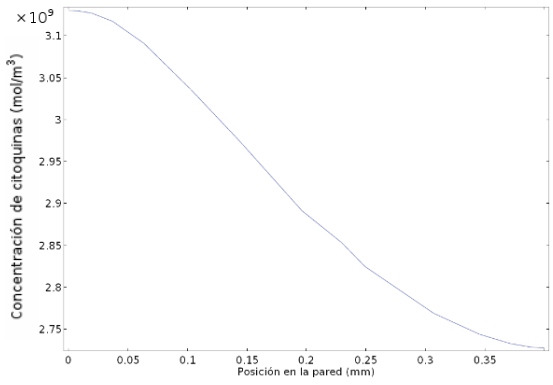
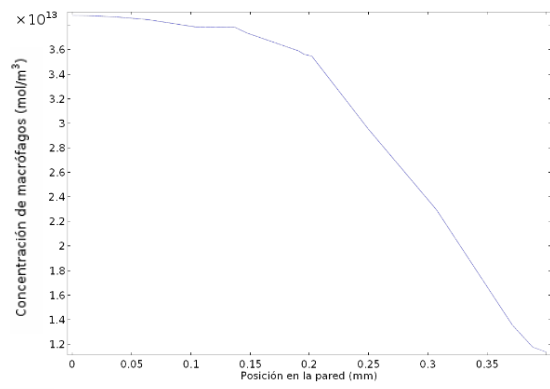
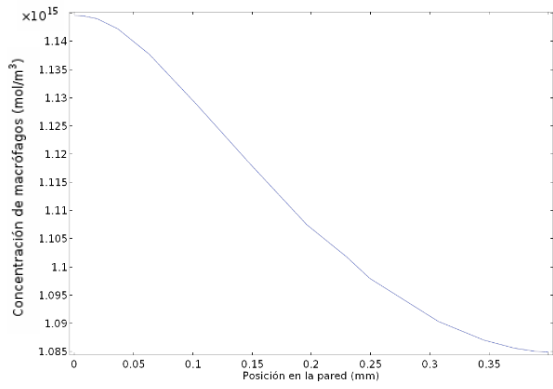


FIGURA AII.43. GRÁFICAS DE CONCENTRACIÓN DE LDL OXIDADO A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN IGUAL A 10 AÑOS. GRÁFICA IZQUIERDA: SIN CONSIDERAR LA CONVECCIÓN DEL LDL OXIDADO; GRÁFICA DERECHA: CONSIDERANDO LA CONVECCIÓN DEL LDL OXIDADO

Como se puede apreciar en la figura AII.43, existe una clara diferencia en considerar la convección del LDL oxidado o no, puesto que, en el caso en el que no se considera dicha convección, el LDL oxidado permanece en la zona cercana al endotelio, mientras que, en el caso en el que sí se considera la convección, se ve arrastrado por el flujo de plasma hasta la adventicia. Esto conllevará una mayor concentración del resto de sustancias en la zona cercana a la adventicia, como se puede ver en las gráficas de la figura AII.44.





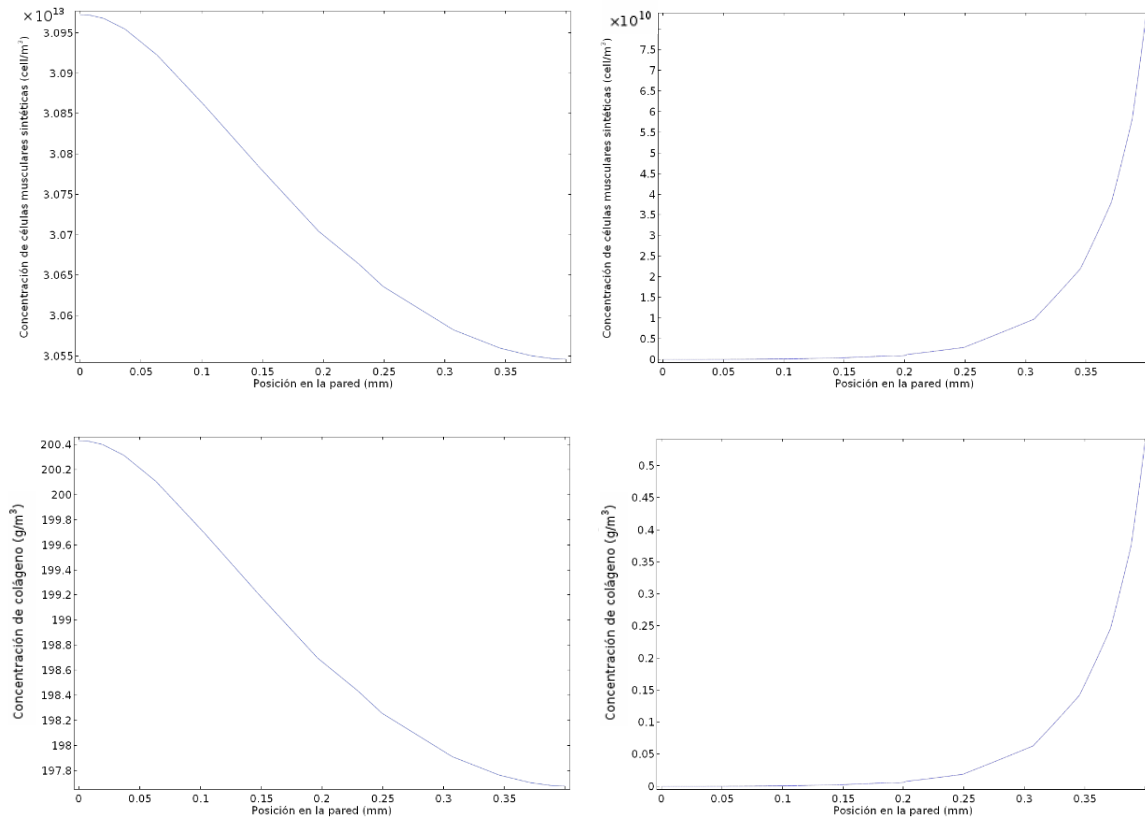


FIGURA AII.44. GRÁFICAS DE CONCENTRACIÓN DE MONOCITOS, MACRÓFAGOS, CITOQUINAS, CÉLULAS ESPUMOSAS, CÉLULAS MUSCULARES CONTRÁCTILES, CÉLULAS MUSCULARES SINTÉTICAS Y COLÁGENO A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN IGUAL A 10 AÑOS. GRÁFICAS IZQUIERDA: SIN CONSIDERAR LA CONVECCIÓN DEL LDL OXIDADO; GRÁFICAS DERECHA: CONSIDERANDO LA CONVECCIÓN DEL LDL OXIDADO

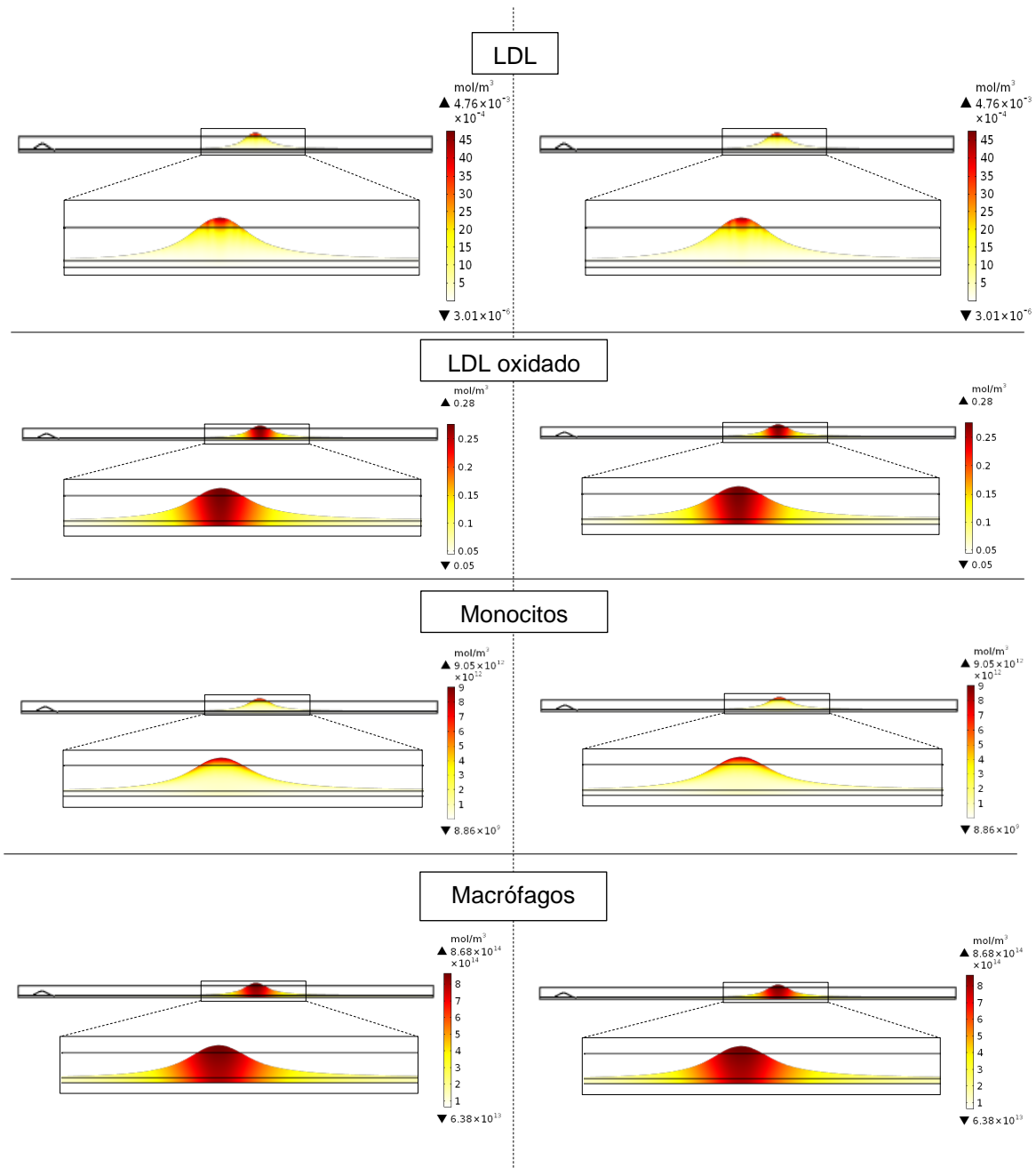
En la figura AII.44 se puede observar que, efectivamente, en el caso de considerar la convección del LDL oxidado en la pared arterial y debido al desplazamiento del mismo hacia la adventicia, los monocitos se concentran también en esa zona de la pared arterial, con lo que al diferenciar en macrófagos, estos se encuentran más concentrados en la zona de la adventicia. Por tanto, las citoquinas y células espumosas se producen también en dicha zona. Debido a lo anterior, las células musculares contráctiles que cambian de fenotipo se encuentran cercanas a la adventicia, habiendo, por tanto, mayor concentración de células musculares sintéticas y de colágeno en la zona de la pared arterial cercana a la adventicia.

Al considerar, por tanto, la convección del LDL oxidado en la pared arterial, el crecimiento tiene lugar en la zona cercana a la adventicia, lo cual no ocurre realmente puesto que el crecimiento de la placa tiene lugar en la capa íntima de la pared arterial (zona más cercana al endotelio), y no en la capa media (zona cercana a la adventicia), por lo que se ha determinado realizar el cálculo de los modelos 2D y 3D sin tener en cuenta la convección del LDL oxidado en la pared arteria.

1.6 Estudio de la influencia de considerar crecimiento acoplado o desacoplado

A continuación, se incluyen los resultados obtenidos de analizar la hipótesis de considerar el crecimiento en la geometría 3D de forma desacoplada. Para ello, se ha realizado el cálculo del modelo 2D de manera desacoplada y acoplada, incluyéndose a continuación una comparación de los resultados obtenidos en ambos casos.

En primer lugar, se realiza una comparación de las distribuciones de concentraciones obtenidas para cada una de las sustancias para un tiempo de simulación de 10 años, de manera que, en la figura AII.45, a la izquierda se incluyen los resultados correspondientes al cálculo de crecimiento de manera desacoplada, mientras que a la derecha se encuentran los referentes al cálculo acoplado.



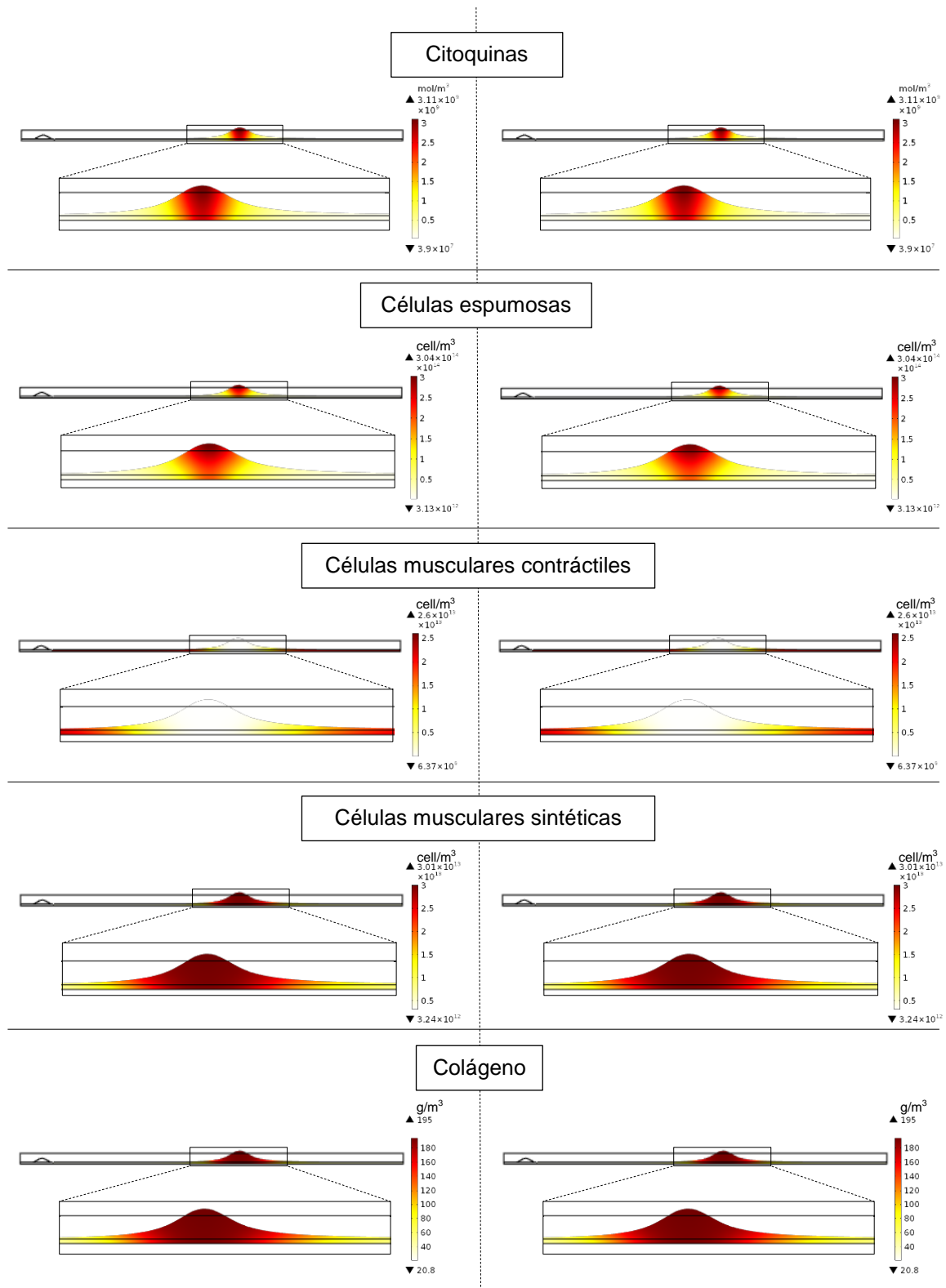


FIGURA AII.45. DISTRIBUCIÓN DE CONCENTRACIÓN DE TODAS LAS SUSTANCIAS A LO LARGO DE LA PARED ARTERIAL PARA UN TIEMPO DE SIMULACIÓN DE 10 AÑOS. COLUMNA IZQUIERDA: CON CRECIMIENTO DESACOPLADO; COLUMNA DERECHA: CON CRECIMIENTO ACOPLADO

Como se puede apreciar en la figura AII.45, no se observan diferencias en cuanto a la concentración de ninguna de las sustancias analizadas en el proceso inflamatorio (ni en cuanto a valores de concentración ni a distribución de la misma), por lo que se determina que realizar la hipótesis de crecimiento desacoplado es adecuado, dado que únicamente supone la limitación de no poder observar cómo se produce el crecimiento a lo largo del tiempo, lo cual sí se puede incluyendo el crecimiento acoplado.

1.7 Estudio de la influencia de la deformación de la geometría con el paso del tiempo

El crecimiento de la placa se produce hacia el interior del lumen, disminuyendo el área disponible para la circulación del flujo sanguíneo, por lo que va a provocar cambios en el mismo y puede afectar a la distribución de tensión tangencial del flujo sanguíneo con la pared arterial, y por tanto, a la forma en la que se produce el crecimiento de la placa para un mayor tiempo de simulación.

En este apartado se incluye el análisis de la influencia que tiene sobre los resultados obtenidos el hecho de considerar la geometría constante, realizando el cálculo para un tiempo de simulación de 10 años, frente a tener en cuenta los cambios producidos en la geometría debido al crecimiento de la placa para el flujo sanguíneo.

En la figura AII.46 se incluyen imágenes del cambio de geometría que tiene lugar a lo largo de los 10 años calculados,

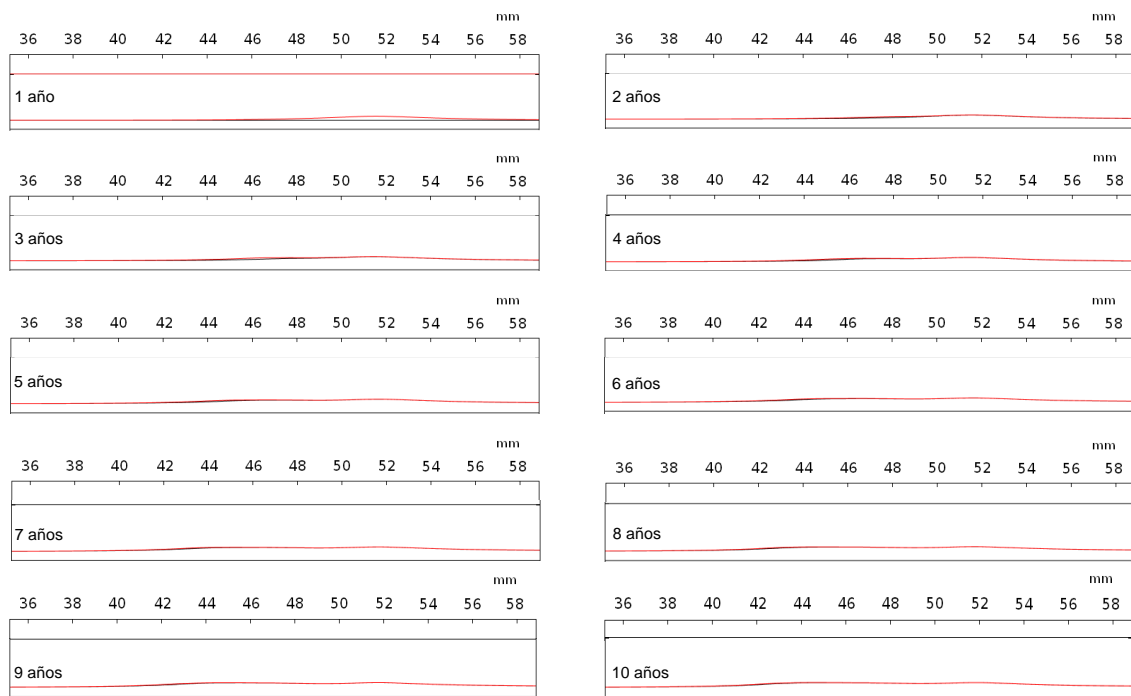


FIGURA AII.46. CRECIMIENTO EN LA PARED ARTERIAL CALCULANDO EL MODELO TENIENDO EN CUENTA LA DEFORMACIÓN DE LA GEOMETRÍA EN EL CÁLCULO ESTACIONARIO DEL FLUJO

En la figura AII.46 se puede apreciar que la placa de ateroma teniendo en cuenta el cambio de la geometría con el tiempo es muy diferente a la que se obtiene sin considerar dichos cambios de geometría (figura AII.47). Esto se debe, como se ha comentado, a que cambios en la geometría suponen cambios en el flujo sanguíneo, que incluyen diferencias en la tensión tangencial obtenida entre el flujo y la pared arterial y, por tanto, en el proceso inflamatorio y en el crecimiento.



FIGURA AII.47. CRECIMIENTO EN LA PARED ARTERIAL CALCULANDO EL MODELO SIN CONSIDERAR LA DEFORMACIÓN DE LA GEOMETRÍA

Los resultados obtenidos teniendo en cuenta el cambio de la geometría se aproximan más a las geometrías observadas en pacientes reales (de una mayor longitud y menor introducción en el lumen), por lo que resultaría muy interesante calcular el modelo 3D considerando interacción fluido-estructura. Sin embargo, debido a costes computacionales, se considera inviable en la actualidad.

Anexo III. Modelo 3D. Análisis de sensibilidad de la malla

En este anexo se incluyen los diferentes análisis de sensibilidad de malla que se han realizado a lo largo del presente proyecto, tanto para la malla del lumen como para la de la pared arterial. El objetivo de dichos análisis de sensibilidad es el de determinar cuál es la malla más adecuada para cada uno de los dominios (lumen y pared).

AIII.1. Análisis de sensibilidad de la malla en el lumen

En primer lugar, se ha realizado el análisis de sensibilidad de la malla del lumen. Para el cálculo del fluido se ha partido de una malla muy gruesa, la cual se ha ido refinando, observando los cambios en los resultados obtenidos con el objetivo de determinar si se requiere una malla más fina.

Se ha optado por añadir 2 capas viscosas a la malla en la zona de contacto con la pared arterial con el objetivo de tener una mayor precisión en dicha zona debido a la condición de no deslizamiento presente en ella y a que uno de los parámetros más importantes para determinar el crecimiento de la placa de ateroma es la tensión tangencial que el fluido ejerce sobre la pared arterial. Por esto, las 2 capas son comunes a todas las mallas analizadas, si bien el tamaño de los elementos de las mismas dependerá del tamaño de malla considerado en cada caso.

Dichas capas se han realizado con un factor de ajuste de grosor de 1.5 con lo que, empezando por el extremo de las capas más cercanas a la pared arterial, la segunda de las capas dista de la primera una distancia igual a 1.5 veces la separación entre dicha primera capa y la pared arterial.

AIII.1.1. Primera malla analizada para el lumen

Como se puede apreciar en la imagen AIII.1, la malla aquí considerada es bastante gruesa, por lo que se puede esperar que los resultados obtenidos con ella no sean muy precisos y se requiera una malla más fina.

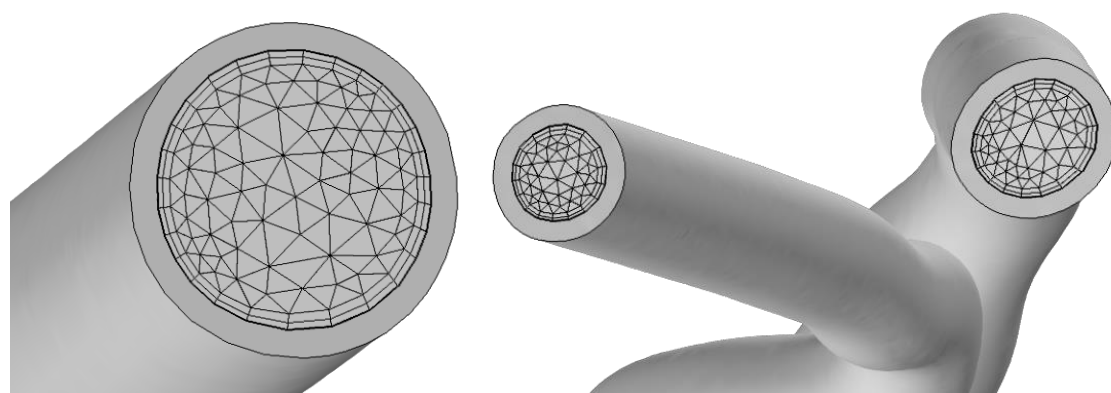


FIGURA AIII.1. MALLA NÚMERO 1 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

La malla tiene un total de 66262 elementos, y el tiempo de resolución del flujo sanguíneo a través de la arteria con dicha malla es de 3 minutos.

Para determinar la precisión de la malla y si es necesario emplear otra más fina se emplea como variable de referencia la tensión tangencial que ejerce el flujo sanguíneo con la pared arterial (WSS), por lo que únicamente se incluyen los resultados obtenidos correspondientes a dicha tensión tangencial.

En la figura AIII.2, se puede observar la tensión tangencial a lo largo de toda la geometría (a la izquierda). Dado que la placa de ateroma se forma en zonas con tensión tangencial baja, interesa poder visualizar dichas zonas, para lo cual se ha empleado un umbral de la misma igual a 2 Pa. En la figura de la derecha pueden apreciarse dichas zonas, en las cuales se aprecian las zonas en las que habrá presencia de placa con un tono más claro.

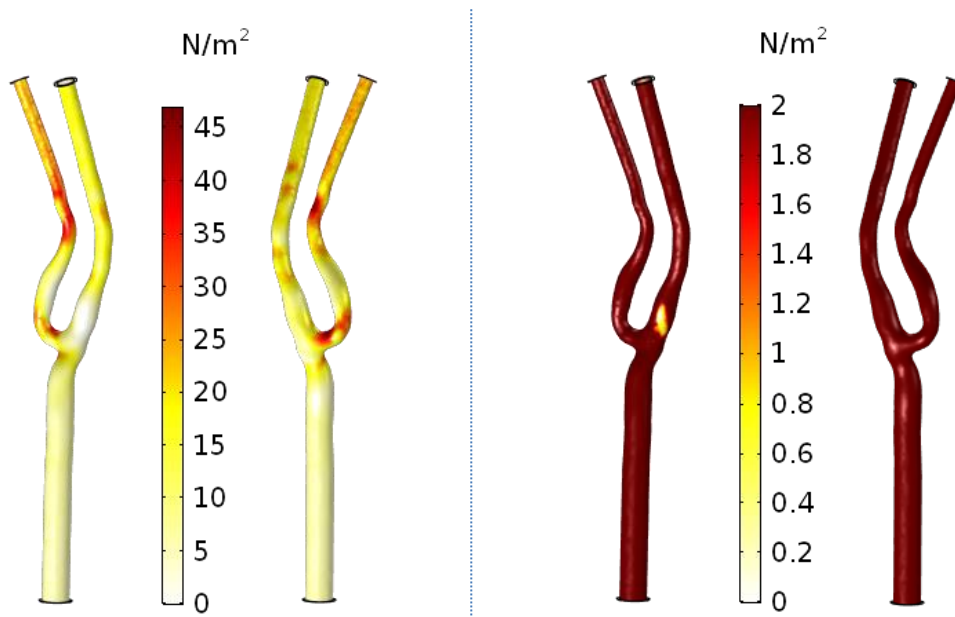


FIGURA AIII.2. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA PRIMERA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2 PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

Como se puede apreciar en AIII.2, en las imágenes con la tensión tangencial mostrada con un límite máximo de 2 Pa aparece una única zona en la ICA, cerca de la bifurcación, con tensión tangencial muy baja, por lo que dicha zona es susceptible de aparición de placa de ateroma. A continuación, se incluye un detalle de dicha zona (Figura AIII.3).

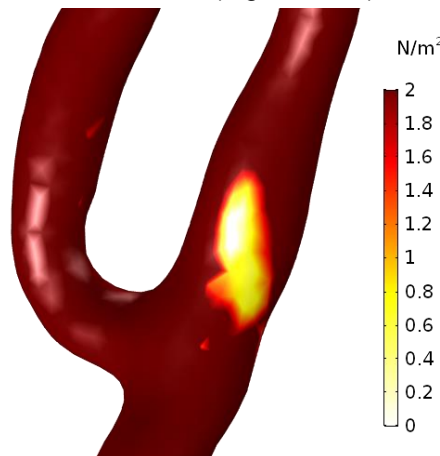


FIGURA AIII.3. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA PRIMERA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2PA.

Se puede apreciar que la zona con tensión tangencial baja no se encuentra muy bien definida, por lo que es de esperar que refinando un poco la malla se consiga una mejor aproximación del resultado real.

AIII.1.2. Segunda malla analizada para el lumen

Refinando un poco la malla anterior, se ha obtenido la malla que se puede ver en la figura AIII.4, cuyo número de elementos es igual a 139797. El tiempo de resolución del flujo sanguíneo con esta nueva malla es de 4 minutos.

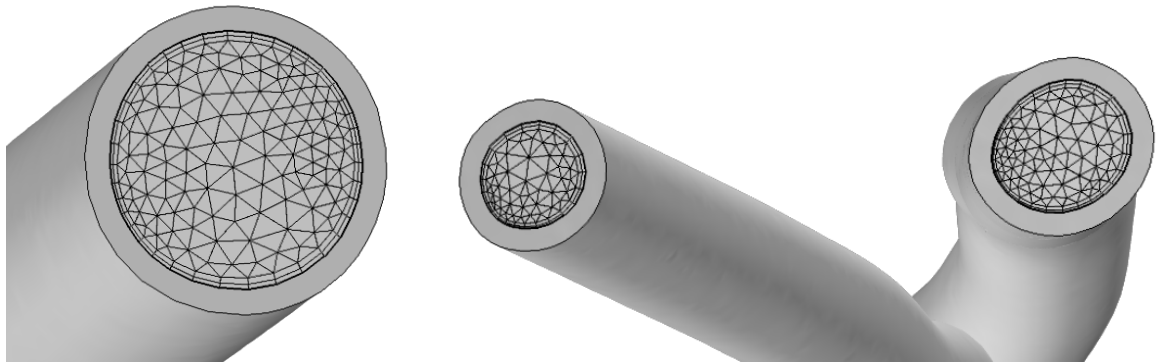


FIGURA AIII.4. MALLA NÚMERO 2 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

Como se puede observar en la figura AIII.4, esta malla es más fina que la anterior. Los resultados de tensión tangencial obtenidos con ella son los siguientes.

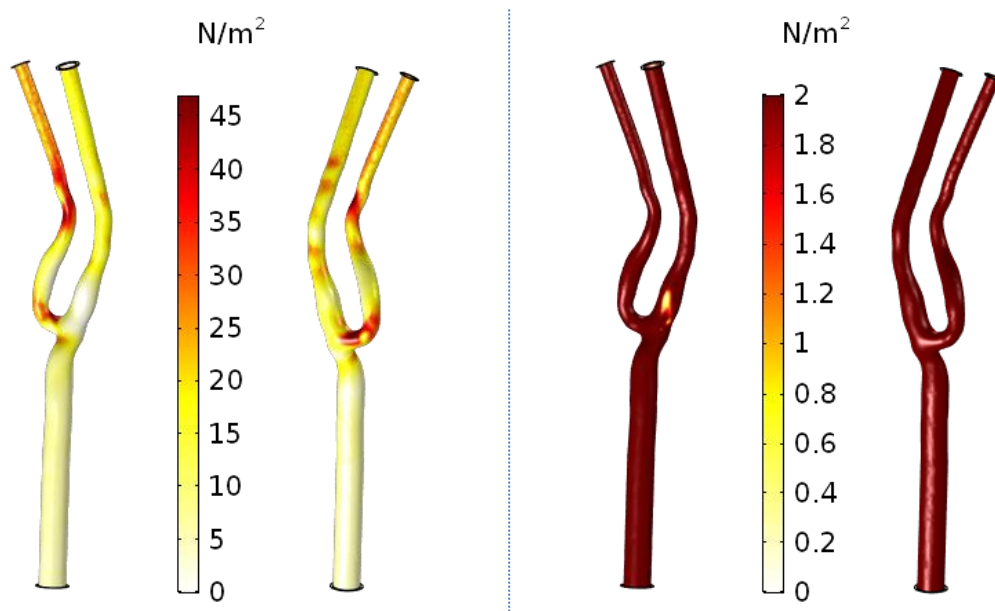


FIGURA AIII.5. RESULTADOS DE TENSIÓN TANENCIAL OBTENIDOS CON LA SEGUNDA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

Como se puede apreciar en la figura AIII.4 los resultados de tensión tangencial obtenidos varían un poco con respecto a la primera malla, al igual que lo hace la forma que tendrá la placa (se puede prever al ver el contorno de la tensión tangencial con un umbral máximo de 2 Pa).

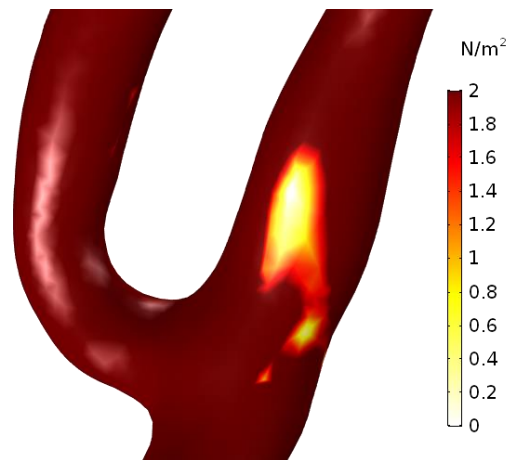


FIGURA AIII.6. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA SEGUNDA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2PA.

Como se puede apreciar en la figura AIII.6, la forma del área con tensión tangencial inferior a 2 Pa varía considerablemente con respecto a la obtenida con la primera malla, por lo que se puede descartar la primera malla de manera definitiva. Sin embargo, dado que no se conoce exactamente la forma que debe tener la distribución de tensiones tangenciales, se va a seguir refinando la malla hasta lograr que el resultado obtenido entre dos mallas consecutivas no varíe.

AIII.1.3. Tercera malla analizada para el lumen

Refinando la malla anterior se ha construido una malla con un total de 162531 elementos, cuyo tiempo de resolución es de 5 minutos. La malla resultante se puede ver en la imagen AIII.7.

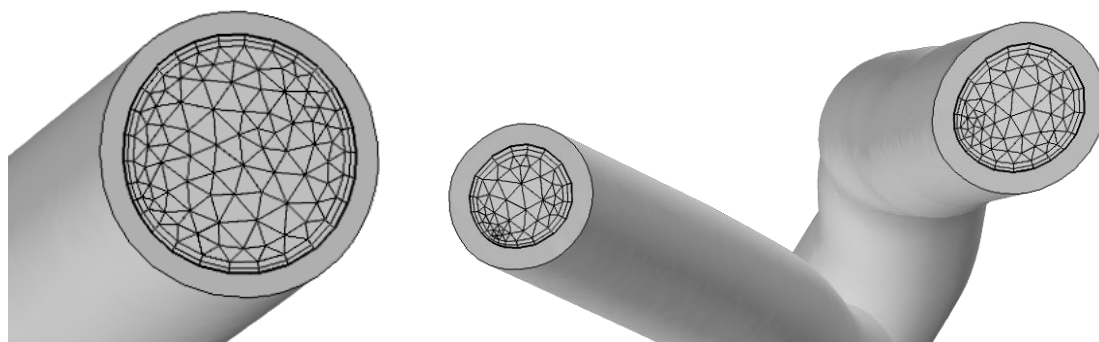


FIGURA AIII.7. MALLA NÚMERO 3 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

A continuación, se incluyen los resultados de distribución de tensión tangencial obtenidos con esta malla.

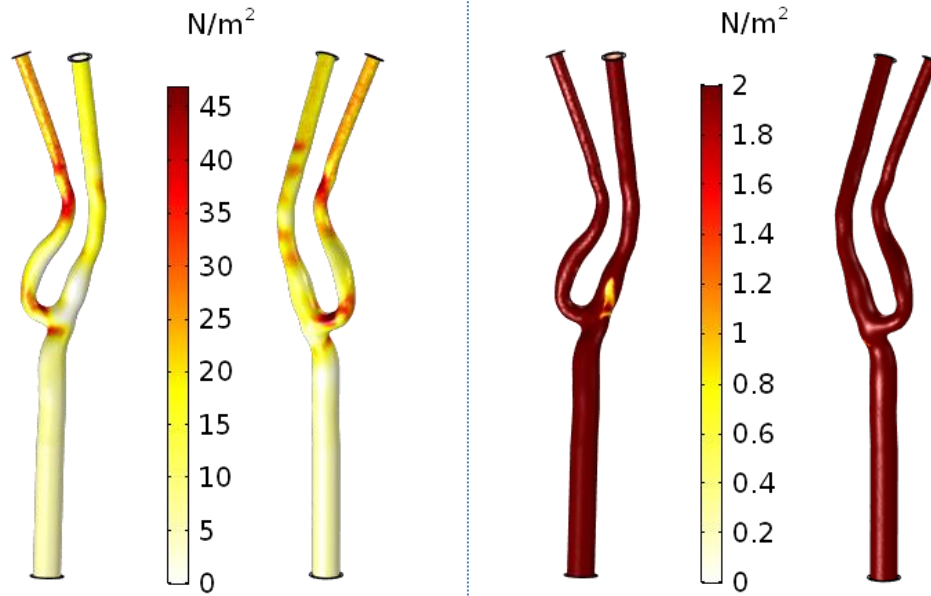


FIGURA AIII.8. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA TERCERA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

Nuevamente se puede apreciar un pequeño cambio en el área delimitada por tener una tensión tangencial menor que 2 Pa, la cual se puede apreciar con mayor facilidad en la figura AIII.9.

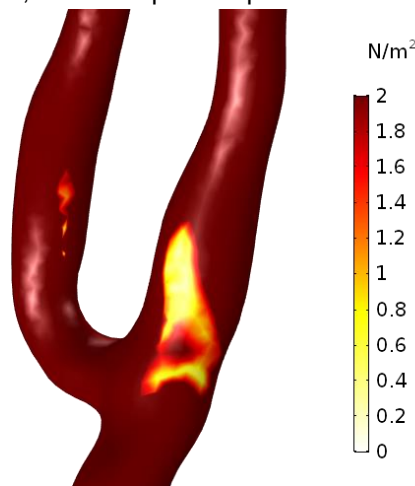


FIGURA AIII.9. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA TERCERA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2PA.

En la figura AIII.9, se aprecia con mayor detalle el área con tensión tangencial inferior a 2 Pa, la cual varía con respecto a la obtenida con la malla anterior. Adicionalmente, se puede apreciar una pequeña zona en la ECA con tensión tangencial inferior a 2 Pa, que con las mallas anteriores no aparecía. Esta pequeña zona en la ECA con tensión tangencial menor a 2 Pa puede indicar la presencia de una pequeña placa en la misma, si bien parece que la placa de mayor importancia se encontrará en la ICA y en la zona de la bifurcación.

AIII.1.4. Cuarta malla analizada para el lumen

Si bien la malla anterior proporciona unos resultados con dos áreas de tensión tangencial baja, situándose la mayor de ellas en la zona de la bifurcación próxima a la ICA, no se puede asegurar que refinando más la malla no se vayan a obtener unos resultados distintos (debido a que ha aparecido una nueva zona con tensión tangencial baja y a que la zona más grande de tensión tangencial inferior a 2 Pa, la cual ya aparecía en los resultados obtenidos anteriormente, no parece conservar su forma).

Es por lo anterior por lo que se ha realizado una cuarta malla para el lumen, con un total de 188081 elementos, cuyo tiempo de resolución es de 7min 15s, y que se puede observar en la figura AIII.10.

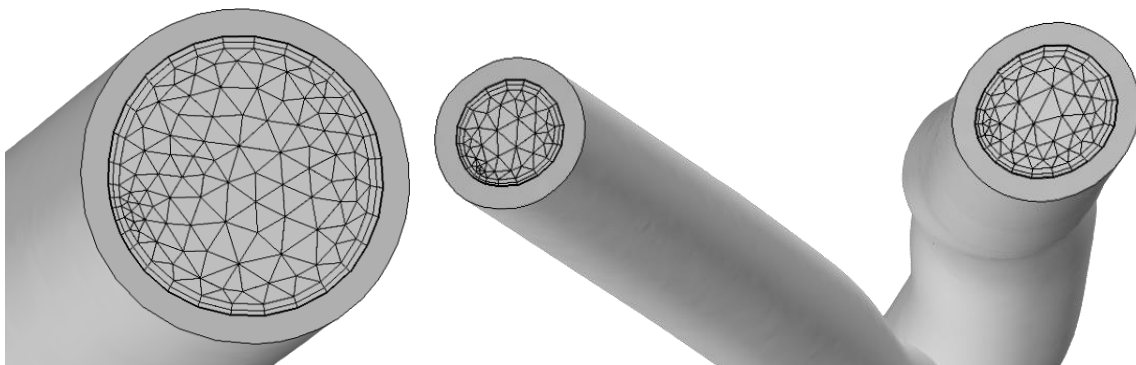


FIGURA AIII.10. MALLA NÚMERO 4 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

A continuación, se incluyen los resultados obtenidos para esta malla.

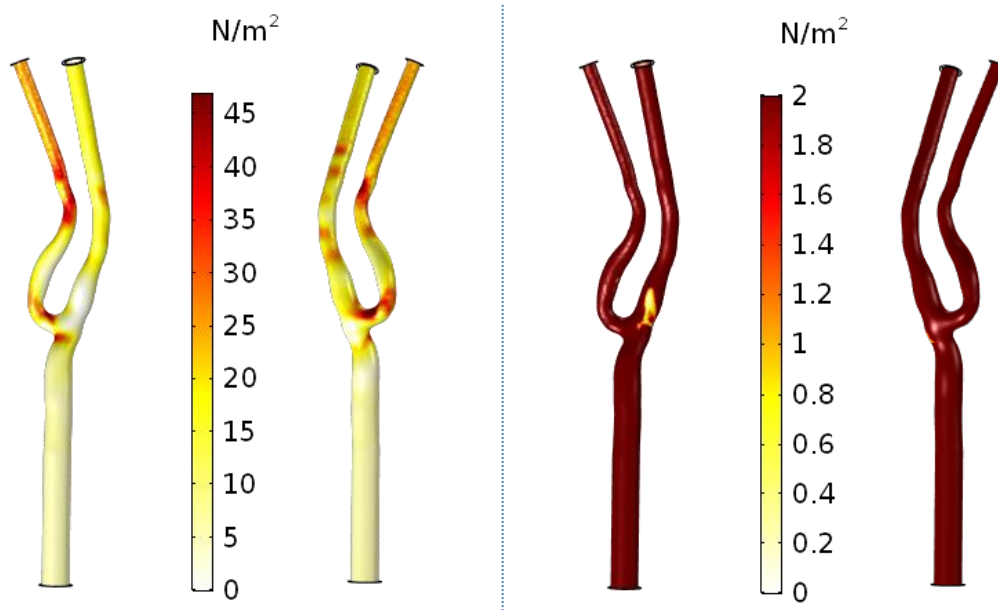


FIGURA AIII.11. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA CUARTA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

Como se puede apreciar en la figura AIII.11, si bien la forma de la zona con reducida tensión tangencial parece variar un poco respecto a la de la tercera malla analizada, se mantiene bastante. Sin embargo, aparece una zona de tensión tangencial inferior a 2Pa en la parte posterior de la arteria, la cual no aparecía en ninguna de las mallas desarrolladas anteriormente, y que se puede observar en la figura AIII.12.

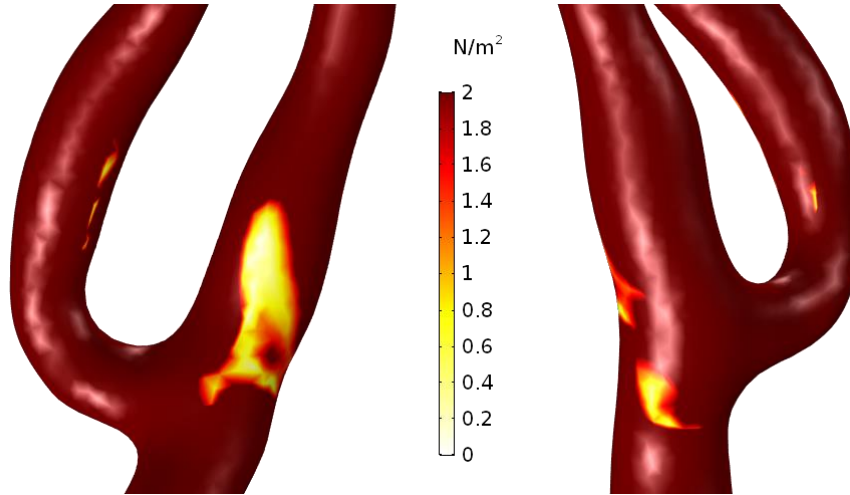


FIGURA AIII.12. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA CUARTA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2PA. IZQUIERDA: PARTE DELANTERA DE LA ARTERIA. DERECHA: PARTE TRASERA DE LA ARTERIA

AIII.1.5. Quinta malla analizada para el lumen

La malla desarrollada en este apartado tiene un total de 459947 elementos, y su tiempo de resolución es de 14min 56s. En la figura AIII.13 se pueden ver algunos detalles de la malla realizada.

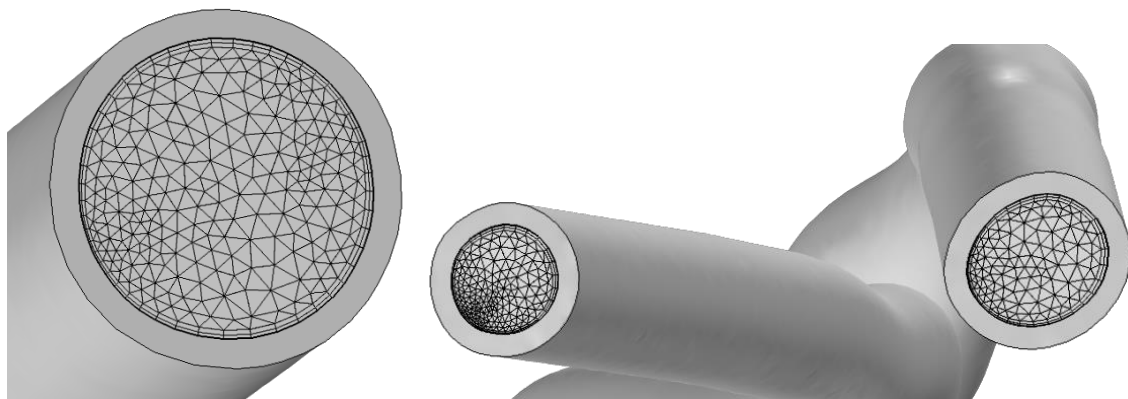


FIGURA AIII.13. MALLA NÚMERO 5 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

En la figura AIII.14 se incluyen los resultados de la distribución de la tensión tangencial a lo largo de la geometría completa obtenidos con la presente malla.

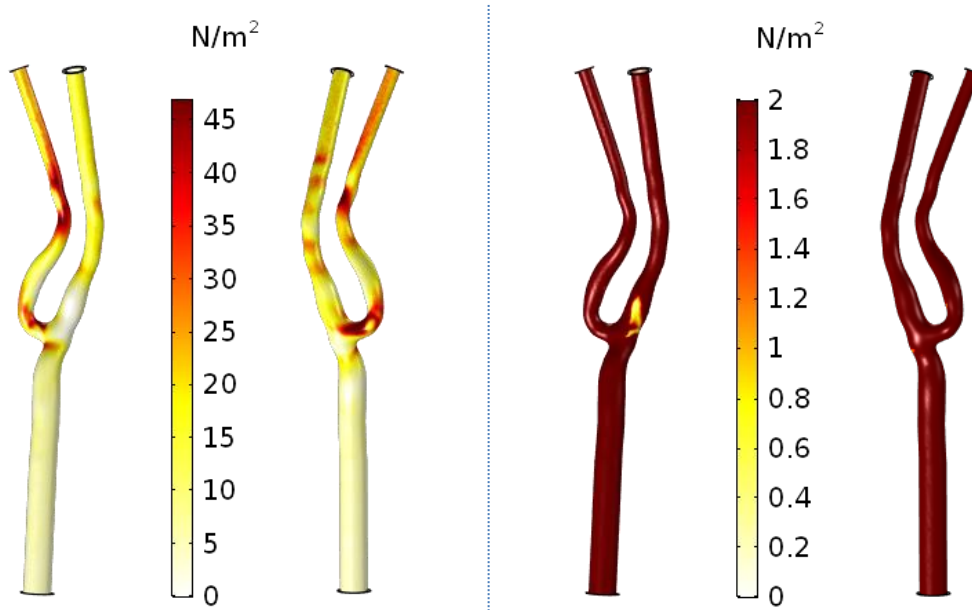


FIGURA AIII.14. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA QUINTA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2 PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

A priori, los resultados obtenidos con la presente malla y con la inmediatamente inferior son muy similares. Sin embargo, una vez más, al apreciar con detalle las zonas en las cuales aparece tensión tangencial baja, se aprecian cambios, como se puede ver en la figura AIII.15.

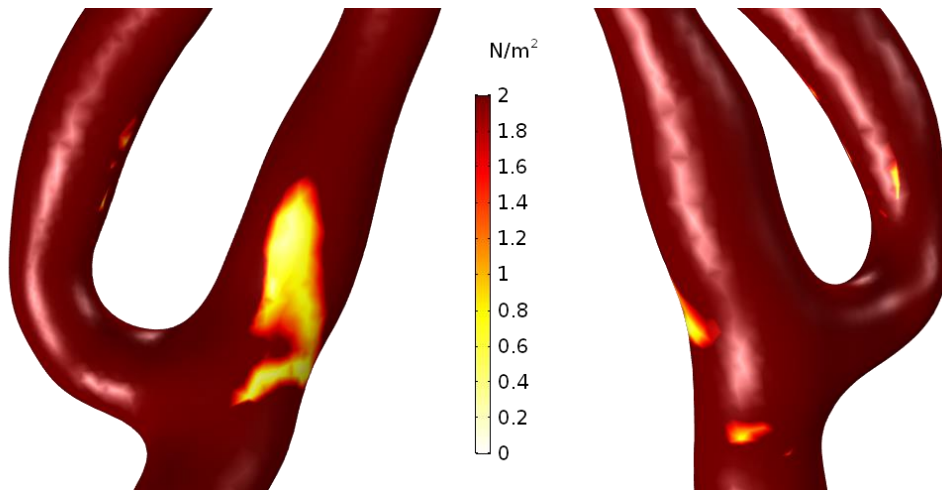


FIGURA AIII.15. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA QUINTA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2 PA. IZQUIERDA: PARTE DELANTERA DE LA ARTERIA. DERECHA: PARTE TRASERA DE LA ARTERIA

La zona de mayor tamaño con tensión tangencial baja cambia de forma con respecto a la obtenida con la malla anterior (en la anterior, formaba un área cerrada por el lateral izquierdo, mientras que con esta malla dicho área se encuentra abierta). Adicionalmente, la zona con tensión tangencial inferior a 2 Pa de la parte posterior de la arteria es más pequeña que en el caso de la malla anterior. Es por esto por lo que se ha determinado realizar una malla aún más fina, con el objetivo de ver si los resultados se estabilizan en un punto cercano a la presente malla.

AIII.1.6. Sexta malla analizada para el lumen

La presente malla tiene un total de 1233585 elementos, y el tiempo de resolución del flujo sanguíneo con la misma es de 53min 22s. Como se puede apreciar, se ha refinado en gran medida la malla anterior, con el objetivo de ver si los resultados obtenidos se mantienen constantes con una malla mucho más fina (Figura AIII.16).

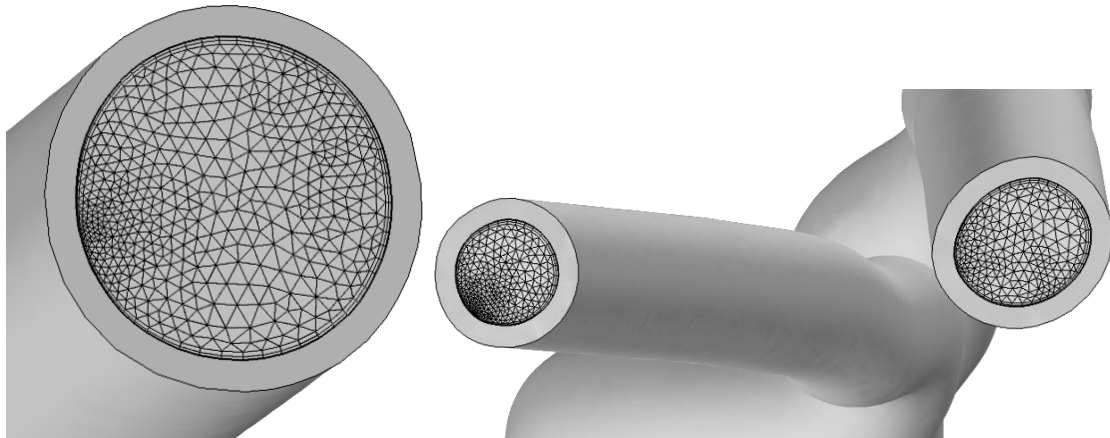


FIGURA AIII.16. MALLA NÚMERO 6 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

A continuación, se incluyen los resultados de tensión tangencial obtenidos con la presente malla.

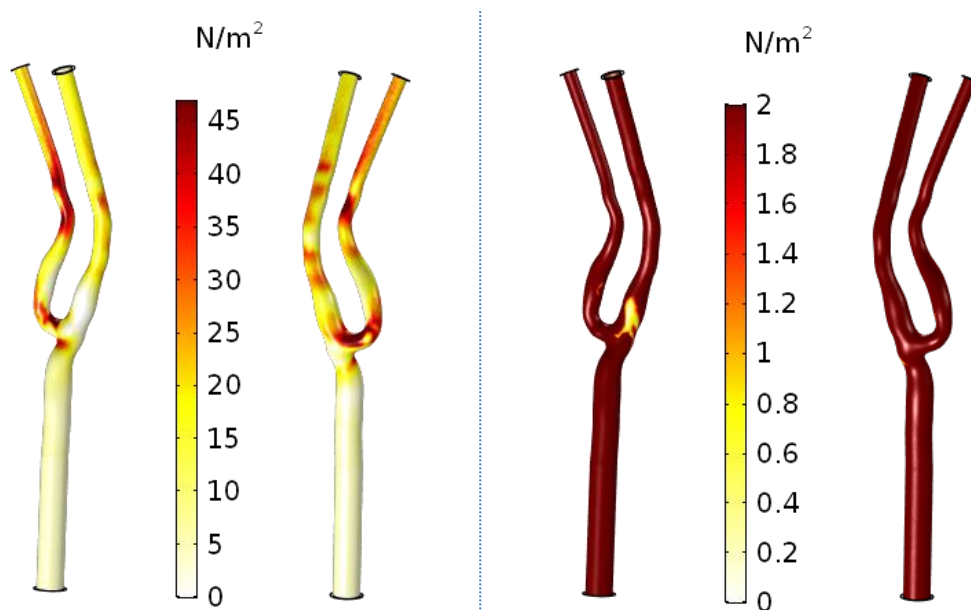


FIGURA AIII.17. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA SEXTA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2 PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

En la figura AIII.17 se aprecia el área con tensión tangencial inferior a 2 Pa con la presente malla, la cual difiere sustancialmente de la obtenida con la malla anterior. Por esto, se descarta la malla anterior por no ser considerada demasiado precisa.

A continuación, se incluye un detalle (Figura AIII.18) en el que se puede ver con mayor precisión las zonas de la arteria en las cuales hay tensión tangencial inferior a 2 Pa.

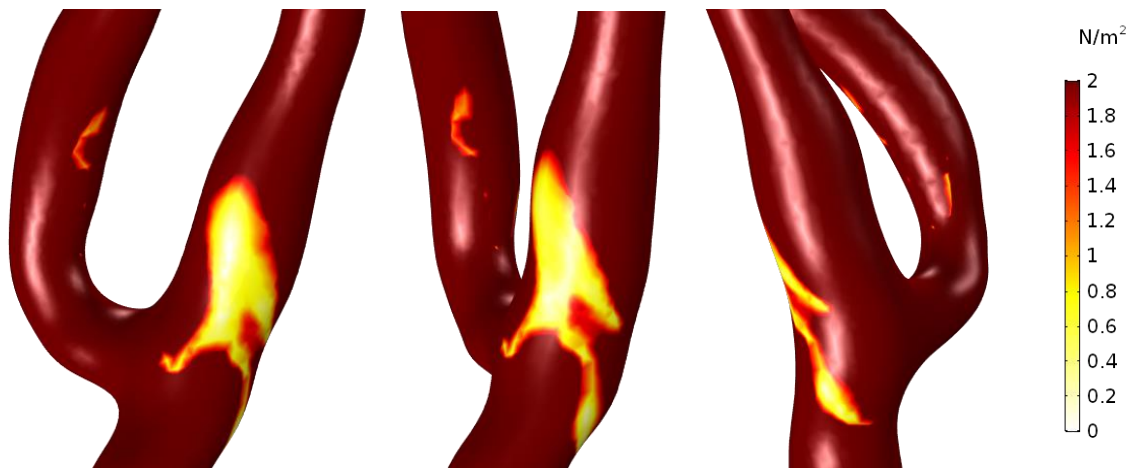


FIGURA AIII.18. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA SEXTA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2PA. IZQUIERDA: PARTE DELANTERA DE LA ARTERIA. CENTRO: VISTA LATERAL DE LA ARTERIA. DERECHA: PARTE TRASERA DE LA ARTERIA

Como se puede observar, efectivamente la diferencia entre los resultados obtenidos con esta malla y con la siguiente son muy grandes, debido a que, con la presente malla, las zonas de tensión tangencial baja que se encontraban anteriormente en las partes anterior y posterior de la arteria, se encuentran unidas y conforman una única zona de tensión tangencial inferior a 2Pa.

AIII.1.7. Séptima malla analizada para el lumen

Esta malla se ha realizado con el objetivo de determinar si la malla anterior es la definitiva, lo cual ocurriría si no se apreciaren diferencias muy notables entre los resultados obtenidos entre las dos mallas. La malla consiste en 1325215 elementos, mientras que el tiempo de resolución del flujo sanguíneo en este caso es de 1h 17min 37s. En la figura AIII.19, se incluyen un par de detalles de la malla.

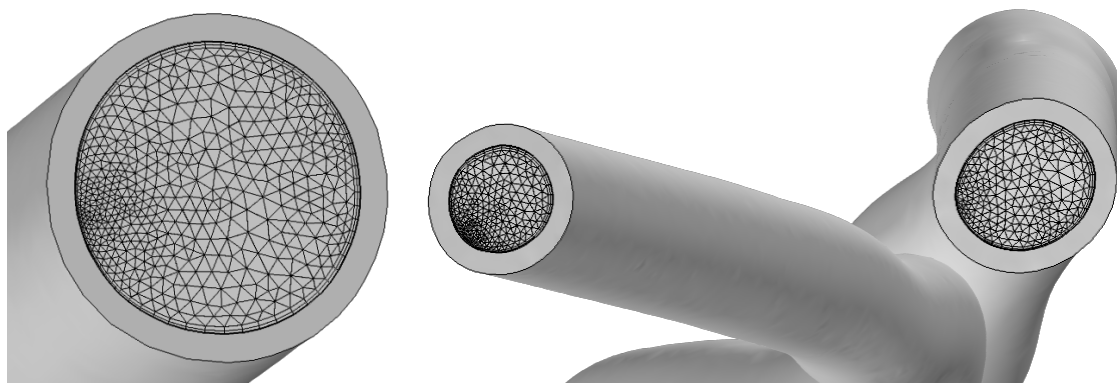


FIGURA AIII.19. MALLA NÚMERO 7 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

Los resultados de la tensión tangencial obtenidos con esta malla son los siguientes.

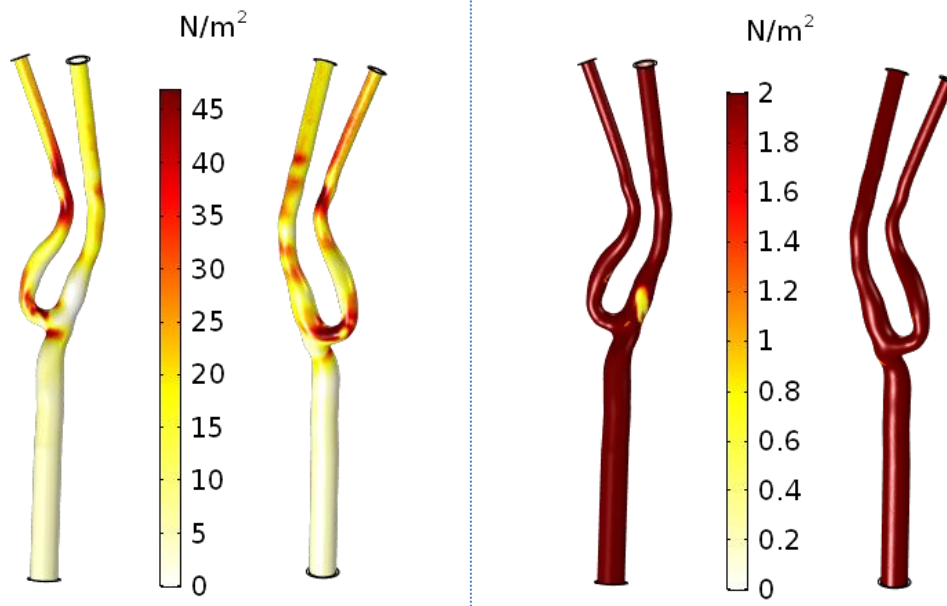


FIGURA AIII.20. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA SÉPTIMA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

A priori, con la figura anterior no se observan grandes diferencias entre los resultados obtenidos con la presente malla y la anterior, por lo que se va a proceder a ver los detalles de las zonas con tensión tangencial inferior a 2 Pa, para determinar si efectivamente, la malla anterior es suficiente y no es necesario refinarla más.

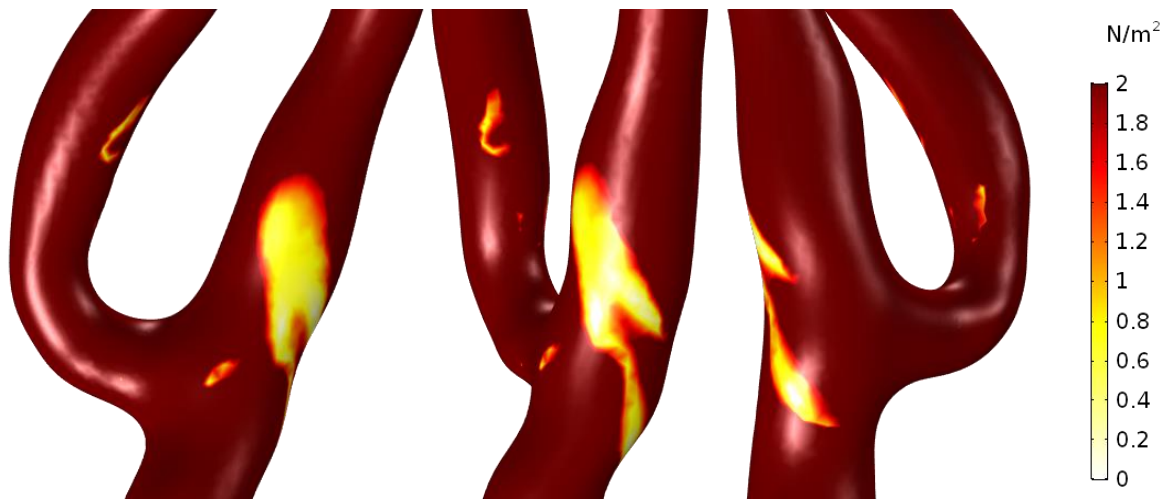


FIGURA AIII.21. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA SÉPTIMA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2PA. IZQUIERDA: PARTE DELANTERA DE LA ARTERIA. CENTRO: VISTA LATERAL DE LA ARTERIA. DERECHA: PARTE TRASERA DE LA ARTERIA

Al contrario de lo que se esperaba, se aprecia una diferencia importante entre la presente malla y la anterior: Con la malla actual, la zona con tensión tangencial presente en la parte delantera de la arteria (figura de la izquierda) se encuentra dividida en dos áreas, mientras que con la malla anterior era una única zona.

AIII.1.8. Octava malla analizada para el lumen

La presente malla tiene un total de 1461796 elementos, mientras que el tiempo de resolución con esta malla del flujo en el torrente sanguíneo es de 1h 31min 3s. A continuación, se incluyen algunos detalles de la malla.

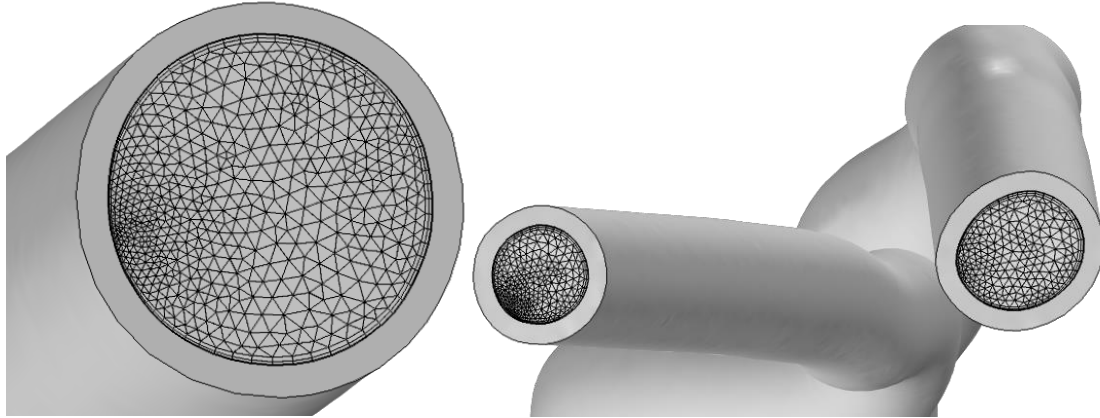


FIGURA AIII.22. MALLA NÚMERO 8 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

Los resultados de la tensión tangencial obtenidos con esta malla se incluyen a continuación.

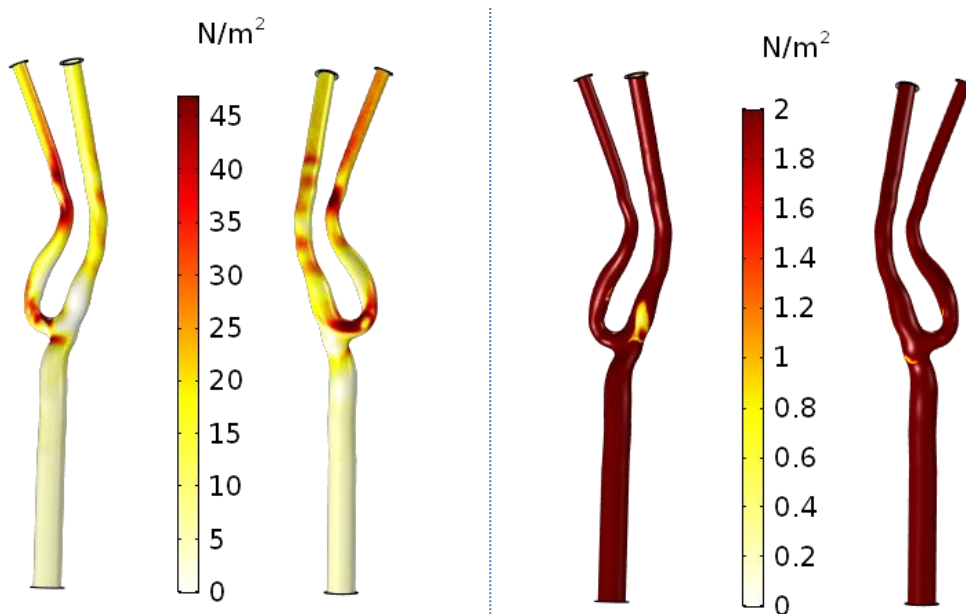


FIGURA AIII.23. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA OCTAVA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

Con la figura AIII.23 ya se pueden apreciar cambios entre los resultados obtenidos con la malla anterior y la actual, debido a que la forma del área con tensión tangencial inferior a 2Pa cambia sustancialmente. A continuación, se incluye un detalle en el cual se puede apreciar lo comentado con mayor facilidad.

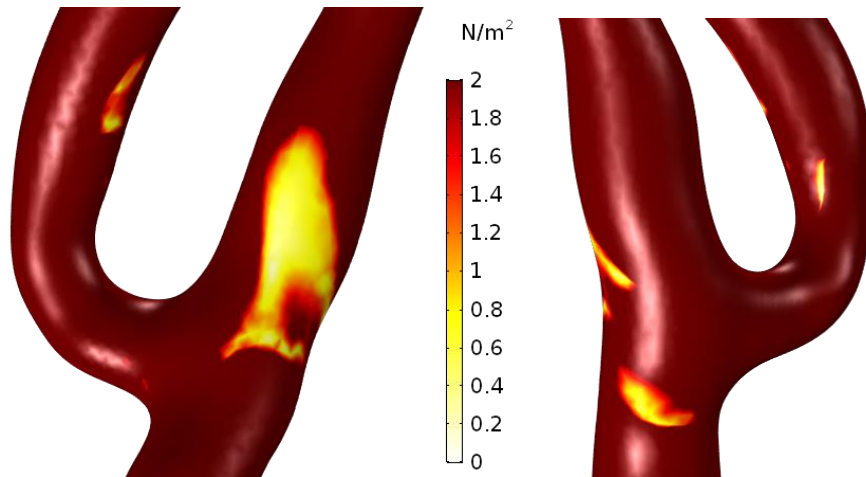


FIGURA AIII.24. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA OCTAVA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2 PA. IZQUIERDA: PARTE DELANTERA DE LA ARTERIA. DERECHA: PARTE TRASERA DE LA ARTERIA

Como se puede observar, la zona de mayor superficie con tensión tangencial menor que 2Pa, vuelve a dividirse en dos zonas diferentes (una en la parte anterior de la arteria y otra en la posterior).

AIII.1.9. Novena malla analizada para el lumen

La presente malla está formada por un total de 1815422 elementos. El tiempo de resolución del flujo sanguíneo a lo largo de la geometría con esta malla es de 2h 11 minutos y 20 segundos. A continuación, se incluyen un par de detalles de la misma.

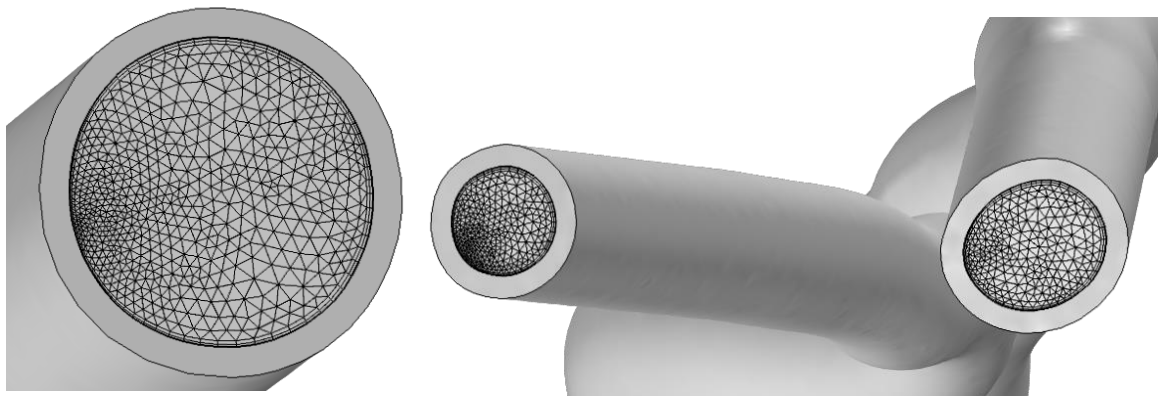


FIGURA AIII.25. MALLA NÚMERO 9 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

El patrón de tensión tangencial obtenido en el caso de esta malla es el siguiente.

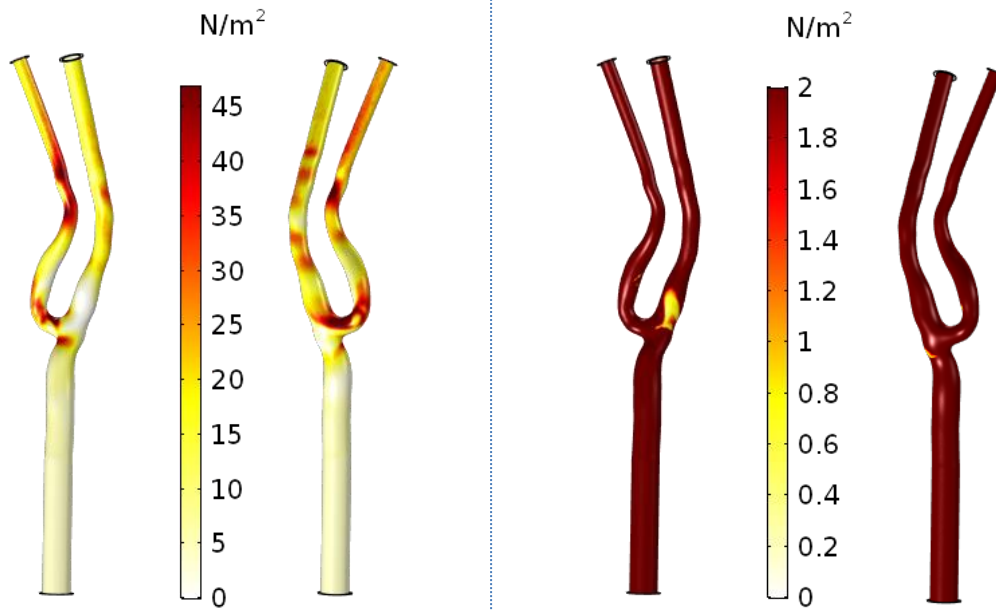


FIGURA AIII.26. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA NOVENA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2 PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

Como se puede apreciar comparando la figura AIII.26 con la equivalente de la octava malla (figura AIII.23), los perfiles de tensión son bastante similares en ambas, por lo que se puede intuir que los resultados se están empezando a estabilizar y el punto a partir del cual refinando la malla se obtendrán los mismos resultados se encuentra bastante próximo.

A continuación, se incluye un detalle de la zona de mayor tamaño con tensión tangencial inferior a 2 Pa.

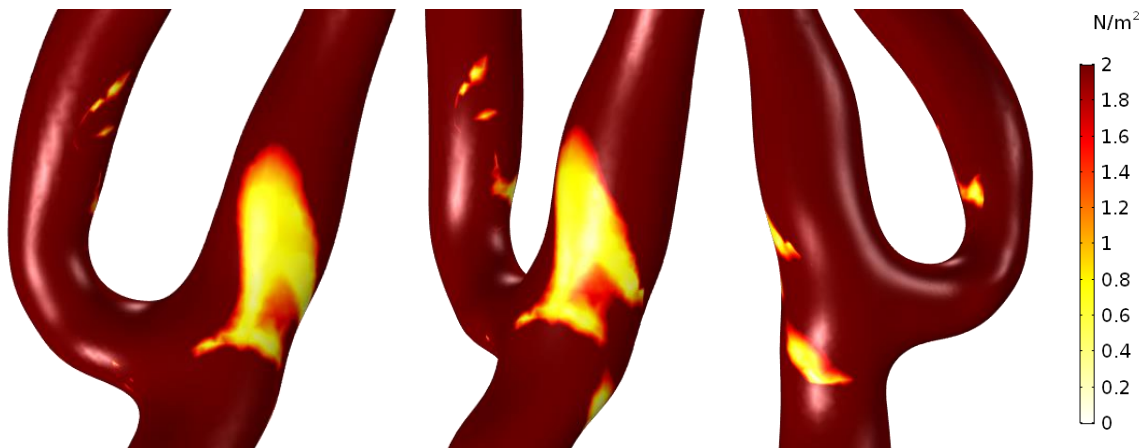


FIGURA AIII.27. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA OCTAVA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2PA. IZQUIERDA: PARTE DELANTERA DE LA ARTERIA. DERECHA: PARTE TRASERA DE LA ARTERIA

Como se puede apreciar en el detalle, efectivamente la forma del área de mayor tamaño con tensión tangencial inferior a 2 Pa no varía en gran medida con respecto a la obtenida con la malla anterior. Sin embargo, las áreas de menor tamaño sí lo hacen, por lo que se ha procedido a realizar el análisis con otra malla un poco más fina.

AIII.1.10. Décima malla analizada para el lumen

La presente malla tiene un total de 1888136 elementos. El tiempo de resolución del flujo en el torrente sanguíneo con la misma es de 2h 25 minutos y 45 segundos. En la figura AIII.28 se pueden apreciar algunos detalles de la presente malla.

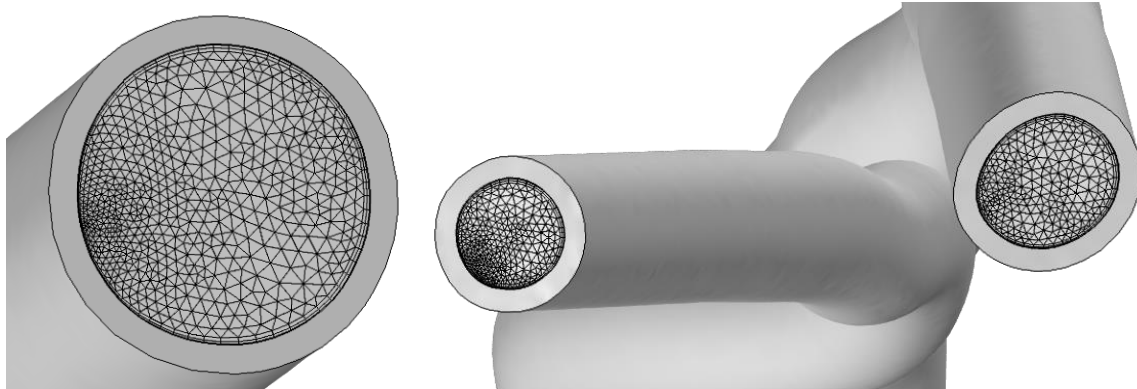


FIGURA AIII.28. MALLA NÚMERO 10 DE LAS ANALIZADAS PARA REALIZAR EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DE LA MALLA EN EL LUMEN. ARTERIA CARÓTIDA COMÚN A LA IZQUIERDA, ARTERIA CARÓTIDA INTERNA A LA DERECHA Y ARTERIA CARÓTIDA COMÚN EXTERNA EN EL MEDIO

A continuación, se incluyen los resultados obtenidos de tensión tangencial para esta malla.

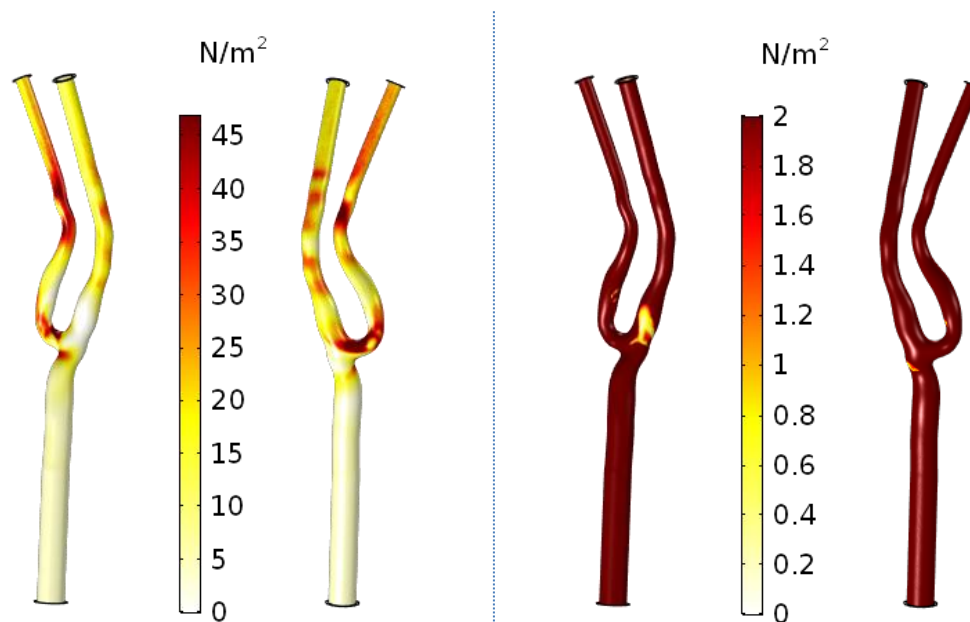


FIGURA AIII.29. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA DÉCIMA MALLA. TENSIÓN TANGENCIAL REAL OBTENIDA PARA TODA LA GEOMETRÍA, POR LA PARTE DE DELANTE Y DE ATRÁS (IMÁGENES A LA IZQUIERDA) Y TENSIÓN TANGENCIAL FILTRADA PARA UN UMBRAL MÁXIMO DE 2PA (IMÁGENES A LA DERECHA)

Como se puede apreciar en las figuras AIII.29 y AIII.30, los resultados obtenidos con esta malla y los obtenidos con la anterior son prácticamente idénticos, por lo que se considera que no es necesario continuar analizando la geometría con mallados más finos.

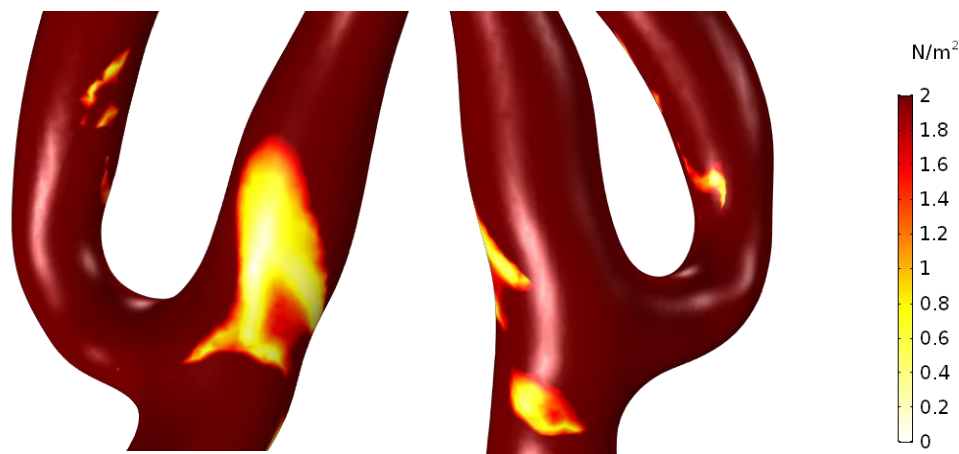


FIGURA AIII.30. RESULTADOS DE TENSIÓN TANGENCIAL OBTENIDOS CON LA OCTAVA MALLA. DETALLE DE TENSIÓN TANGENCIAL CON UMBRAL MÁXIMO DE 2 N/m^2 . IZQUIERDA: PARTE DELANTERA DE LA ARTERIA. DERECHA: PARTE TRASERA DE LA ARTERIA

AIII.1.11. Elección de la malla definitiva para el lumen

Analizando los resultados obtenidos con todas las mallas realizadas, se puede llegar a la conclusión de que, las mallas previas a la octava son muy gruesas como para poder obtener resultados lo suficientemente precisos con ellas, por lo que ninguna de ellas se considera una malla válida para el análisis del flujo sanguíneo a través de la arteria considerada.

Es preciso realizar una comparación de los resultados obtenidos con las mallas octava, novena y décima para determinar cuál de ellas es la más adecuada, de acuerdo con los resultados obtenidos y con los requisitos computacionales y el tiempo de simulación.

La octava malla proporciona unos resultados bastante similares a las dos últimas, siendo el tiempo de cálculo necesario considerablemente inferior (1h 31min 3s frente a 2h 11minutos y 20segundos y 2h 25 minutos y 45segundos de las mallas novena y décima respectivamente). Es por esto por lo que la octava malla se podrá emplear para hacer una validación previa del modelo y de todas las ecuaciones durante el periodo de realización del proyecto (debido a que tiene un tiempo de resolución bastante inferior).

Sin embargo, se considera que, si bien el perfil de tensión tangencial obtenido con ella se aproxima bastante al de las mallas más finas, difiere de ellas lo bastante como para no considerarla la malla definitiva para realizar el análisis del modelo (debido a que varían un poco las áreas de tensión tangencial inferior a 2 Pa con respecto a las mallas siguientes).

Como se puede apreciar, los cambios en los resultados obtenidos entre las mallas novena y décima son mínimos, si bien la décima malla tiene un tiempo de resolución un poco superior a la novena (2h 25 minutos y 45segundos frente a 2h 11minutos y 20segundos), por lo que, por tiempos de simulación y requisitos computacionales, se considera como malla más adecuada para el cálculo completo del modelo la malla novena, dado que, en caso de seguir refinando la malla, únicamente se conseguirían resultados muy similares pero con tiempos de cálculo mucho mayores.

AIII.2. Análisis de sensibilidad de la malla en la pared arterial

Del mismo modo que se ha realizado con la malla del lumen, se ha hecho también un análisis de sensibilidad de la malla en la pared arterial, la cual tiene 2 capas de contorno en la zona cercana al endotelio y otras 2 en la zona cercana a la adventicia, con el fin de asegurar que hay más de 1 elemento en dirección radial en todas las secciones de la arteria (de lo contrario no se podría calcular correctamente la convección a lo largo de la misma).

Debido a que el proceso inflamatorio es transitorio, la sensibilidad de malla se ha hecho para un tiempo de simulación de 1 año, procediendo al cálculo de los 10 años analizados con la geometría únicamente con la malla finalmente seleccionada. Para ello, se ha realizado una comparación de los valores que toman la concentración máxima de LDL en la pared arterial y el desplazamiento mayor sufrido por la misma, de manera que una malla se considerará adecuada cuando los parámetros analizados con las siguientes mallas más finas no varíen más del 5% con respecto a los obtenidos con la malla analizada.

	Número de elementos	Tiempo de resolución del proceso inflamatorio	Tiempo de resolución del crecimiento	Concentración máxima de LDL (mol/m ³)	Desplazamiento máximo (mm)
Malla 1	322841	4h 23min 4s	3min 16s	$1.26 \cdot 10^{-3}$	$0.03 \cdot 10^{-3}$
Malla 2	368321	6h 28min 11s	4min 16s	$1.29 \cdot 10^{-3}$	$0.01 \cdot 10^{-3}$
Malla 3	440104	15h 2min 30s	4min 15s	$1.26 \cdot 10^{-3}$	$0.01 \cdot 10^{-3}$

TABLA AIII.1. CARACTERÍSTICAS DE CADA MALLA ANALIZADA Y RESULTADOS OBTENIDOS CON ELLAS

Como se puede apreciar en la tabla AIII.1, los tiempos de resolución son muy elevados, por lo que el análisis de sensibilidad de la malla en la pared arterial es muy importante (dado que estos tiempos son para tiempos de cálculo de 1 año, mientras que con la malla escogida se realizará el cálculo para 10 años).

En la tabla AIII.2, se incluye el análisis realizado para determinar la malla más adecuada. Como se puede apreciar, la primera malla presenta una variación del desplazamiento máximo muy elevada, por lo que es descartada. Finalmente, la segunda malla presenta variaciones inferiores al 5% con respecto a la tercera, por lo que, debido a poseer menor número de elementos y tener un menor tiempo de cálculo, se considera la malla adecuada para la resolución de los procesos que tienen lugar en la pared arterial.

	Variación de la concentración máxima de LDL (%)	Variación del desplazamiento máximo (%)
Malla 1 frente a 2	2.3	66.6
Malla 2 frente a 3	2.3	0

TABLA AIII.2 ANÁLISIS DE VARIACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS CON CADA UNA DE LAS MALLAS EMPLEADAS

La malla seleccionada finalmente tiene 368321 elementos, siendo el tiempo total de cálculo para los procesos en la pared arterial de 6h 32min 27s para un tiempo de simulación de 1 año. En la figura AIII.31 se incluyen detalles de la misma, pudiéndose apreciar también las capas de contorno realizadas en las zonas cercanas al endotelio y a la adventicia.

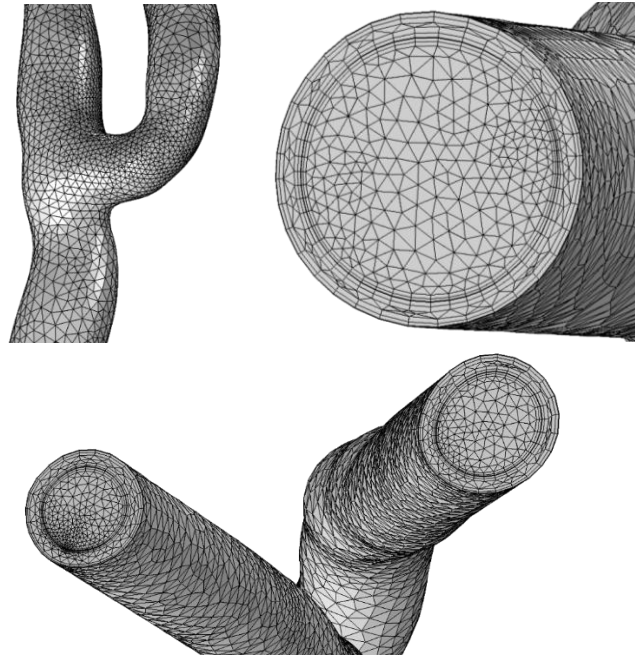


FIGURA AIII.31. MALLA EMPLEADA EN LA PARED ARTERIAL. DETALLES DE LA BIFURCACIÓN (ARRIBA A LA IZQUIERDA), DE LA ARTERIA CARÓTIDA COMÚN (ARRIBA A LA DERECHA), INTERNA (ABAJO A LA IZQUIERDA) Y EXTERNA (ABAJO A LA DERECHA).