



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE MASTER

Título del trabajo

Modelado mecanobiológico para el estudio de la influencia de la mecánica en la formación de placa de ateroma y su aplicación al problema de hipertensión

Mechanobiological model to the study the mechanical effect on the atheroma plaque formation and its application to the high blood pressure disease

Autor

Nicolás Laita Dieste

Directores:

Estefanía Peña Baquedano

Patricia Hernández López

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA

CURSO 2018/2019

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad a nivel internacional y, dentro de estas enfermedades, la aterosclerosis es una de las más frecuentes. Consiste en la formación de una placa de ateroma en la pared arterial, ocasionada por la deposición de distintas sustancias que circulan por el torrente sanguíneo. Dada su alta incidencia, sus trágicas consecuencias y que, en la mayoría de casos, éstas ocurren sin presentar síntomas previos, es de vital importancia comprender la evolución de estos procesos, así como su etiología.

El modelado computacional se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada para simular diferentes situaciones patológicas y poder prever sus posibles consecuencias. Siguiendo esta línea de investigación, el objetivo de este proyecto consiste en el desarrollo de un modelo mecanobiológico computacional de crecimiento de placa de ateroma en una arteria coronaria humana que cuantifique la influencia de las condiciones mecánicas en este proceso. Para la creación de este modelo, se ha utilizado el software *COMSOL Multiphysics 5.3a* (COMSOL, Suecia).

Se ha partido de un modelo desarrollado previamente que modelaba el proceso de formación de la placa de ateroma basándose en ecuaciones de convección-difusión-reacción y se han realizado varias modificaciones sobre él para cuantificar la influencia de las condiciones mecánicas sobre el proceso aterosclerótico. Concretamente, se ha estudiado la influencia de la anisotropía del vaso sobre la aterosclerosis, la del estado de deformaciones del vaso sobre los procesos difusivos de las sustancias involucradas en el crecimiento de la placa de ateroma, la influencia de las deformaciones en los procesos convectivos y la de las condiciones de fijación a las que se encuentra sometida la arteria.

Por último, una vez que el modelo ha sido validado, se ha aplicado al estudio del caso de hipertensión, para cuantificar su influencia en el proceso aterosclerótico.

Tras realizar todos los cálculos pertinentes, se ha concluido que los únicos parámetros relevantes para el proceso simulado son la anisotropía del proceso difusivo y las condiciones de contorno a las que se encuentra sometida la arteria. Además, se ha observado que el modelo utilizado es capaz de predecir correctamente los efectos de la hipertensión sobre el proceso aterosclerótico.

Índice

1. Introducción.....	1
1.1. Antecedentes.....	1
1.2. Objetivo.....	2
1.3. Herramientas utilizadas.....	2
2. Materiales y Métodos.....	2
2.1. Fundamentación teórica del modelo computacional	2
2.1.1. Mecánica de fluidos	2
2.1.2. Flujo de plasma a través del endotelio.....	3
2.1.3. Transporte de solutos.....	8
2.1.4. Modelado del crecimiento de placa.....	17
2.1.5. Mecánica de sólidos deformables	18
2.2. Modelo Desarrollado	19
2.2.1. Geometría considerada	19
2.2.2. Mallado del modelo	20
2.3. Modificaciones realizadas sobre el modelo original	21
2.3.1. Condiciones de fijación de la pared arterial.....	21
2.3.2. Anisotropía del vaso.....	23
2.3.3. Estado de deformaciones del vaso y su efecto sobre los procesos difusivos.....	24
2.3.4. Compresibilidad del material e influencia sobre la permeabilidad de Darcy	26
2.3.5. Modelo completamente dependiente de las deformaciones.....	29
2.3.6. Efecto de la hipertensión en la placa	29
2.4. Implementación computacional del modelo creado.....	30
2.5. Tabla resumen de los parámetros del modelo	31
3. Resultados.....	33
3.1. Estudio de la anisotropía del vaso.....	33
3.2. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo	35
3.3. Estudio de la influencia de las deformaciones sobre el proceso convectivo	38

3.4. Estudio de la dependencia de ambos procesos con el estado de deformaciones.....	41
3.5. Aplicación del modelo a la patología de hipertensión.....	41
4. Conclusiones	43
5. Líneas de trabajo futuro	43
Bibliografía	44

Índice Anexo I

A-I.1. Fisiología del tejido arterial.....	A-I.1
A-I.2. Aterosclerosis.....	A-I.2
A-I.3. Hipertensión Arterial.....	A-I.4
A-I.4. Caracterización del proceso aterosclerótico.....	A-I.5
A-I.4.1. Transporte a través del torrente sanguíneo.....	A-I.6
A-I.4.2. Transporte a través de la pared arterial.....	A-I.7

Índice Anexo II

A-II.1. Características del mallado de COMSOL.....	A-II.1
A-II.2. Análisis de sensibilidad de la malla del lumen.....	A-II.2
A-II.3. Análisis de sensibilidad de la malla de la pared.....	A-II.4
A-II.4. Análisis de la longitud de la arteria.....	A-II.9

Índice Anexo III

A-III.1. Inflado.....	A-III.2
A-III.1.1. Estudio de la anisotropía.....	A-III.2
A-III.1.2. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo.....	A-III.7
A-III.1.3. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso convectivo.....	A-III.9
A-III.1.4. Modelos completamente dependientes de las deformaciones.....	A-III.11

A-III.2. Pared fija.....	A-III.13
A-III.2.1. Estudio de la anisotropía del vaso.....	A-III.13
A-III.2.2. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo.....	A-III.16
A-III.2.3. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso convectivo.....	A-III.17
A-III.2.4. Modelos completamente dependientes de las deformaciones.....	A-III.18
A-III.3. Aplicación al estudio de la hipertensión.....	A-III.19
A-III.3.1. Caso base independiente de las deformaciones.....	A-III.19
A-III.3.2. Caso dependiente de las deformaciones.....	A-III.22

Índice Anexo IV

A-IV.1. Introducción.....	A-IV.1
A-IV.2. Comparación de las evoluciones temporales.....	A-IV.2

1. Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad a nivel internacional. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2016 supusieron el 22,38% de las defunciones totales [1] y en el panorama nacional, según la Sociedad Española de Cardiología, en 2016 las enfermedades cardiovasculares supusieron el 29,70% de las defunciones totales, siendo la primera causa de muerte seguida de los tumores y las enfermedades respiratorias [2]. Por lo tanto, es de vital importancia comprender la evolución de estos procesos, así como su etiología.

Dentro de estas enfermedades, la aterosclerosis es una de las patologías con mayor incidencia. Consiste en la formación de una placa de ateroma en la pared arterial, ocasionada por la deposición de distintas sustancias que circulan por el torrente sanguíneo (Anexo I). Esto genera diversos efectos como el estrechamiento del lumen arterial o la pérdida de elasticidad del tejido, que conllevan una reducción del flujo sanguíneo y puede acabar generando patologías mucho más graves como pueden ser infartos, accidentes cardiovasculares o incluso la muerte.

Dadas las trágicas consecuencias que tiene y que, en la mayoría de los casos, éstas ocurren sin presentar síntomas previos, es muy importante desarrollar herramientas que ayuden a predecir la enfermedad antes de que derive en las consecuencias mencionadas anteriormente. Hoy en día existen una gran cantidad de trabajos centrados en estudiar el desarrollo del proceso aterosclerótico para poder anticipar la detección de la enfermedad. Para ello, el modelado computacional se ha convertido en una herramienta ampliamente utilizada para simular diferentes situaciones patológicas y poder prever sus posibles consecuencias.

1.1. Antecedentes

Se ha partido de un modelo computacional desarrollado previamente en la Universidad de Zaragoza que modelaba el proceso de formación de la placa de ateroma basándose en ecuaciones de convección-difusión-reacción, pero que no incluía el modelado mecánico. A partir de él, se ha implementado el módulo de mecánica de sólidos deformables y se han modificado los diferentes parámetros que se ven afectados por las condiciones mecánicas del problema.

1.2. Objetivo

El objetivo de este proyecto es el desarrollo de un modelo mecanobiológico computacional de crecimiento de placa de ateroma en una arteria coronaria humana que cuantifique la influencia de las condiciones mecánicas en este proceso. Además, una vez que el modelo ha sido validado, se ha aplicado al estudio del caso de hipertensión, para cuantificar su influencia en el proceso aterosclerótico.

Se pretende obtener un modelo lo más preciso posible, basado en parámetros experimentales reales y que permita comprender mejor la formación de placas de ateroma desde el enfoque mecanobiológico.

1.3. Herramientas utilizadas

Para la creación de este modelo, se ha utilizado el software *COMSOL Multiphysics 5.3a* (COMSOL, Suecia). Se ha seleccionado esta herramienta debido a que ofrece la posibilidad de programar ecuaciones diferenciales para los procesos convectivos-difusivos-reactivos, lo cual es de vital importancia para este modelo y no está permitido por muchos softwares. Además, se trata de un software multifísico con una gran versatilidad que resulta muy adecuada para este caso, el cual incluye procesos de diferentes campos como la mecánica de fluidos, mecánica de sólidos deformables o procesos de transporte de sustancias en medios fluidos y porosos.

2. Materiales y Métodos

2.1. Fundamentación teórica del modelo computacional

A continuación, se van a describir las leyes físicas y las consideraciones que rigen el modelo del que se ha partido para realizar el proyecto. Para comprender mejor cómo se produce la patología tratada, se ha realizado una descripción de los conceptos biológicos clave en el Anexo I.

2.1.1. Mecánica de fluidos

Se ha considerado la sangre como un fluido estacionario, incompresible, laminar y newtoniano (ya que se encuentra en la zona lineal de los pseudo-plásticos) y que, por lo tanto, está determinado por las ecuaciones de Navier-Stokes. Se ha despreciado el comportamiento pulsátil del flujo sanguíneo, considerándose flujo uniforme. Esto es debido a la diferencia en la escala temporal de un ciclo cardíaco frente al tiempo total de cálculo (diez años). En las ecuaciones 1 y 2 se muestran, respectivamente, la ecuación de Navier-Stokes del fluido y su ecuación de continuidad.

El fluido puede ser considerado como incompresible debido a que la velocidad alcanza es mucho menor a la velocidad del sonido. Por otro lado, pese a que la sangre es una suspensión de sustancias, la hipótesis de fluido homogéneo es válida ya que el diámetro de éstas es significativamente menor al diámetro de la arteria.

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

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

En estas ecuaciones, ∇ y Δ corresponden al operador gradiente y divergencia, respectivamente. El subíndice l se utiliza para denominar al lumen arterial, por lo que p_l , u_l y F_l se refieren a la presión, perfil de velocidad y las fuerzas internas en el lumen, respectivamente. Estas últimas han sido despreciadas al ser muy inferiores al rozamiento entre el flujo y la pared. De la misma forma, el subíndice b hace referencia a la sangre, por lo que μ_b y ρ_b representan la viscosidad y la densidad de la sangre, siendo estas $\mu_b = 0.0035 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ y $\rho_b = 1050 \text{ kg/m}^3$ [3].

Para modelar el perfil de velocidad en el lumen, se ha utilizado el perfil de Hagen-Poiseuille, como se muestra en la ecuación 3. u_0 es la velocidad media del flujo sanguíneo a la entrada de la arteria y se considera $u_0 = 0.24 \text{ m/s}$ como la media de las velocidades diastólicas y sistólicas en la arteria coronaria descendente anterior izquierda [4]. R es el radio interno de la arteria coronaria y ha sido tomado como $1.85 \cdot 10^{-3} \text{ m}$ [5].

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

Además, también se han considerado como condiciones de contorno una presión constante en la salida de la arteria de 70 mmHg [6] y condición de no deslizamiento en la unión entre el endotelio y el lumen, por lo que la velocidad relativa en la pared arterial será nula.

2.1.2. Flujo de plasma a través del endotelio

El plasma sanguíneo que atraviesa el endotelio y entra en la pared arterial, u_w , es modelado utilizando la ley de Darcy y su correspondiente ecuación de continuidad:

$$u_w = \frac{k_w}{\mu_p} \nabla p_w \quad (4)$$

$$\frac{\partial(\rho_p \epsilon_w)}{\partial t} + \rho_p \nabla \cdot u_w = J_v \quad (5)$$

En este caso, el subíndice w se refiere a la pared arterial. Se entiende por k_w la permeabilidad de Darcy de la pared, que cuantifica la conductividad hidráulica del medio y es un parámetro de gran importancia a la hora de caracterizar un medio poroso. Se ha considerado $k_w = 1.2 \cdot 10^{-18} m^2$ en función de los parámetros encontrados en la literatura, que oscilan entre 1 y $2 \cdot 10^{-18} m^2$ [7]. El subíndice p corresponde al plasma sanguíneo. Por lo tanto, μ_p y ρ_p se refieren a la densidad y la viscosidad de la porción fluida de la sangre y tienen un valor de $0.001 Pa \cdot s$ y $1000 kg/m^3$ [3]. El parámetro ϵ_w representa la porosidad de la pared, la cual se ha considerado de 0.96 [8].

Con respecto a las condiciones de contorno, se ha considerado una presión constante en el exterior de la arteria de 17.5 mmHg [9] y un flujo volumétrico perpendicular al endotelio en el interior de ésta (J_v).

El flujo de entrada, J_v , se ha calculado utilizando el modelo de tres poros [9]. Este modelo considera que el transporte a través del endotelio puede realizarse a través de tres caminos distintos: transporte vesicular, uniones normales entre células endoteliales (*normal junctions*) y uniones holgadas (*leaky junctions*). En la Figura 1 se ejemplifica gráficamente este concepto. Se entiende por *normal junctions* aquellas que impiden el paso de moléculas con un radio mayor a 2 nm y por *leaky junctions* aquellas con un tamaño mayor. Como se explicará más adelante, las *leaky junctions* aparecen cuando las células endoteliales entran en mitosis, dejando un espacio extra para el transporte de sustancias. Esto está regulado por el esfuerzo tangencial en la pared arterial (*Wall Shear Stress, WSS*), que es la variable estímulo de este modelo. De hecho, las *leaky junctions* aparecen en zonas de bajo WSS, concretamente para arteria coronaria esto sucede cuando el WSS es menor a 1 Pa [10-12].

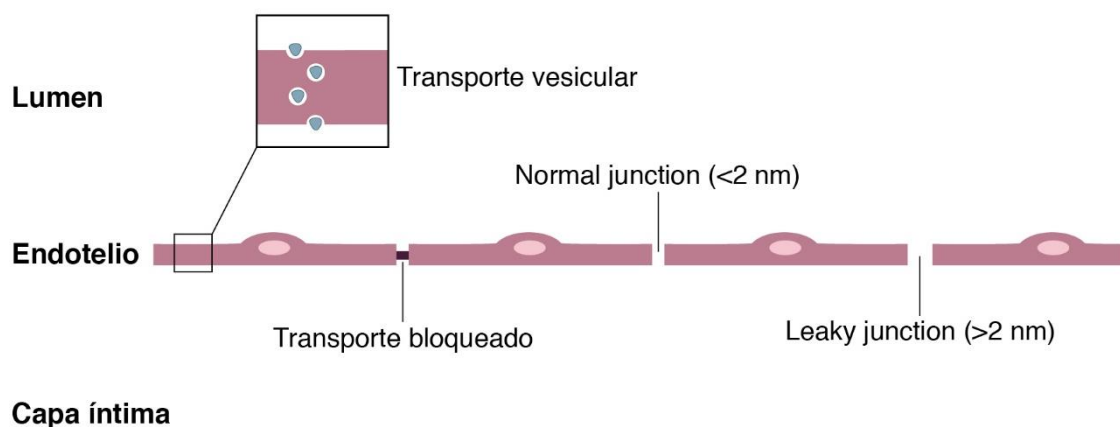


Figura 1. Modelo de transporte de tres poros

Dado que en la interfaz entre el fluido y la pared se da un transporte de fluido en una membrana semipermeable, éste queda definido por las ecuaciones de Kedem-Katchalsky [13]. Por lo que el flujo volumétrico a través de cualquiera de los tres caminos considerados, $J_{v,i}$, viene dado por las ecuaciones de Curry et al. [14], que son la aplicación al entorno biológico de la teoría de Kedem-Katchalsky.

$$J_{v,i} = L_{p,i}(\Delta p_r - \sigma_{d,i}\Delta\Pi), \quad (6)$$

donde $L_{p,i}$ y $\sigma_{d,i}$ son la conductividad hidráulica y el coeficiente de reflexión osmótica de cada camino de transporte, en ese orden. Δp_r y $\Delta\Pi$ representan las diferencias de presiones hidráulicas y osmóticas a través del endotelio, respectivamente. Sin embargo, la diferencia de presiones osmóticas para vasos grandes puede considerarse despreciable ($\Delta\Pi = 0$) y así desacoplar la dinámica de fluidos de la dinámica de solutos [9, 15]. Por lo tanto, la ecuación 6 se puede reescribir de la siguiente forma:

$$J_{v,i} = L_{p,i}\Delta p_r, \quad (7)$$

siendo la diferencia de presiones hidráulicas a través del endotelio, Δp_r , de 18 mmHg [16]. Al tratarse de un modelo de tres poros, el flujo volumétrico total corresponderá con el sumatorio de todos los flujos individuales:

$$J_v = J_{v,nj} + J_{v,lj} + \cancel{J_{v,v}}, \quad (8)$$

donde $J_{v,nj}$ es el flujo a través de las *normal junctions*, $J_{v,lj}$ el flujo por las *leaky junctions* y $J_{v,v}$ el flujo a través de las vesículas. El flujo de plasma a través de las vesículas se desprecia por ser mucho menor a los otros dos ($J_{v,v} = 0$) [17, 18]. Si se actualiza la ecuación 8 con esta condición y se expresan $J_{v,nj}$ y $J_{v,lj}$ con la forma de la ecuación 7 se obtienen las siguientes expresiones:

$$J_v = J_{v,nj} + J_{v,lj} \quad (9)$$

$$J_{v,nj} = L_{p,nj}\Delta p_r \quad (10)$$

$$J_{v,lj} = L_{p,lj}\Delta p_r \quad (11)$$

La conductividad hidráulica de las *normal junctions*, $L_{p,nj}$, se ha tomado como $1.58 \cdot 10^{-9} \frac{m}{s \cdot mmHg}$ [16] y la de las *leaky junctions*, $L_{p,lj}$, se puede definir como:

$$L_{p,lj} = \frac{A_p}{S} L_{p,slj} \quad (12)$$

donde $\frac{A_p}{S}$ representa la fracción del área total, S , ocupada por las *leaky junctions* y $L_{p,slj}$ la conductividad hidráulica de una única *leaky junction*.

De cara a obtener una medida de cuántas *leaky junctions* existen en el endotelio, se han propuesto varios modelos en la literatura [19, 20]. Según estos trabajos, las *leaky junctions* se pueden suponer como una forma de corona circular que aparece cuando las células endoteliales adquieren una forma redondeada en el momento en el que entran en mitosis. Se considera que estas células mitóticas están distribuidas periódicamente en el espacio separadas con una distancia de $2\varepsilon_{lj}$. Por lo tanto, el patrón seguido por las *leaky junctions* se puede modelar trazando circunferencias de radio ε_{lj} tangentes entre sí tal y como se muestra en la Figura 2.

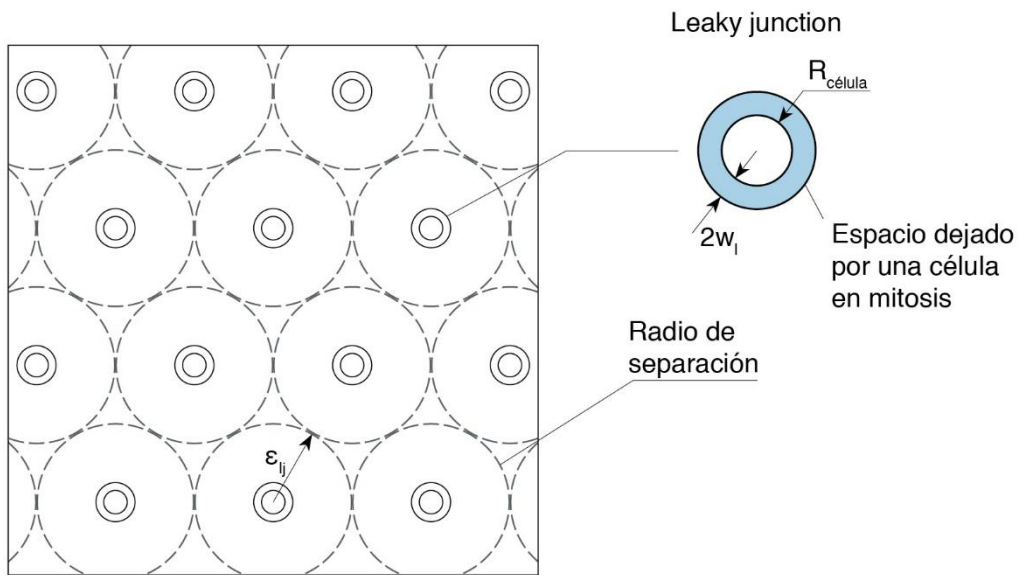


Figura 2. Disposición espacial de las leaky junctions

Por lo tanto, la fracción espacial de *leaky junctions* puede describirse con la siguiente expresión [19]:

$$\phi_{lj} = \frac{R_{cell}^2}{\varepsilon_{lj}^2}, \quad (13)$$

y la fracción de área ocupada por las *leaky junctions* se puede redefinir como:

$$\frac{A_p}{S} = \frac{A_{slj}}{\pi \varepsilon_{lj}^2}, \quad (14)$$

donde A_{slj} es el área de una sola *leaky junction*, que se puede aproximar como:

$$A_{slj} = 2\pi R_{cell} 2w_l, \quad (15)$$

siendo el radio de las células endoteliales, R_{cell} , $15 \mu m$ y $2w_l$ la anchura de una *leaky junction* (40 nm) [20]. Si se combinan las ecuaciones 13, 14 y 15, $\frac{A_p}{S}$ puede reescribirse como:

$$\frac{A_p}{S} = \frac{4w_l}{R_{cell}} \phi_{lj} \quad (16)$$

Con todas estas ecuaciones, el único dato restante para poder calcular la conductividad hidráulica de las *leaky junctions* es ϕ_{lj} . Para la obtención de este último parámetro se utilizan datos recogidos en diversos estudios que relacionan experimentalmente esta variable con el WSS [9]. Para ello, es necesario definir varias expresiones previamente.

En primer lugar, se define el índice de forma celular, SI , como una relación entre el área y el perímetro de una célula, de tal forma que sea uno si se trata de una forma circular y cero para una línea.

$$SI = \frac{4\pi \cdot \text{Área}}{\text{Perímetro}^2} \quad (17)$$

Basándose en correlaciones obtenidas con datos experimentales, se define una correlación empírica entre el índice de forma de las células endoteliales y el WSS al que están sometidas [9]:

$$SI = 0.380 \cdot \exp(-0.79 \cdot WSS) + 0.225 \cdot \exp(-0.043 \cdot WSS) \quad (18)$$

Por otro lado, es posible relacionar el número de células mitóticas en una determinada región con el valor del índice de forma celular [21]:

$$MC = 0.003797 \cdot \exp(14.75 \cdot SI) \quad (19)$$

Por último, como se ha mencionado anteriormente, las *leaky junctions* están íntimamente ligadas a las células mitóticas, aunque existen más puntos por donde pueden pasar partículas grandes además de los ocasionados en la división de la mitosis celular. Se ha demostrado experimentalmente que el 45.3% de los puntos de entrada están formados por las células mitóticas, MC, y que el 80,50% de las células mitóticas dan lugar a *leaky junctions* [22]. Además, si tomamos una unidad de área de referencia de 0.64 mm^2 , el número de puntos de entrada creados por células no mitóticas es de 0.307 [9]. Por lo tanto, los puntos de entrada, LC, se pueden calcular como:

$$LC = 0.307 + \frac{0.805 MC}{0.453} \quad (20)$$

Con esto, se puede reescribir la ecuación 13 de la siguiente forma:

$$\phi_{lj} = \frac{LC\pi R_{cell}^2}{0.64} \quad (21)$$

Y, finalmente, el coeficiente de conductividad hidráulica de una única *leaky junction* puede ser redefinido como:

$$L_{p,slj} = \frac{w_l^2}{3\mu_p l_{lj}}, \quad (22)$$

siendo l_{lj} la longitud de una sola *leaky junction* ($2 \mu\text{m}$) [20]. Finalmente, con todas estas ecuaciones es posible determinar el flujo volumétrico de la ley de Darcy, J_v .

2.1.3. Transporte de solutos

El transporte de solutos está dividido en dos pasos distintos. Un primer paso estacionario de difusión y convección de partículas a lo largo del lumen, en el que únicamente se consideran las lipoproteínas de baja densidad (*Low Density Lipoprotein*, LDL) y los monocitos, y una segunda etapa, dependiente del tiempo, del transporte de masa a través de la pared arterial y las reacciones que esto conlleva.

2.1.3.1. Transporte de solutos en el lumen

A) LDL

El flujo de LDL a lo largo del lumen está gobernado por la ecuación convección-difusión:

$$\nabla \cdot (-D_{LDL,l} \nabla C_{LDL,l}) + u_l \cdot \nabla C_{LDL,l} = 0 \quad (23)$$

$$N = -D_{LDL,l} \nabla C_{LDL,l} + u_l \cdot \nabla C_{LDL,l} \quad (24)$$

Donde $D_{LDL,l}$ es el coeficiente de difusión del LDL en la sangre, el cual tiene un valor de $5 \cdot 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$ [14] y $C_{LDL,l}$ corresponde a la concentración de LDL en el lumen.

Como condición de contorno, se ha supuesto una concentración constante de LDL en la entrada del modelo. Los niveles de LDL en sangre oscilan entre 0.5 y 2 mg/ml [8, 23] o 3.1 y 6.98 mol/m^3 si se considera una masa molar para el LDL de 386.65 g/mol [24]. Dado que se está modelando un estado patológico, se ha considerado como concentración inicial 6.98 mol/m^3 [25].

B) Monocitos

El transporte de monocitos se modela de manera análoga al LDL:

$$\nabla \cdot (-D_{m,l} \nabla C_{m,l}) + u_l \cdot \nabla C_{m,l} = 0 \quad (25)$$

$$N = -D_{m,l} \nabla C_{m,l} + u_l \cdot \nabla C_{m,l} \quad (26)$$

En este caso, el coeficiente de difusión de los monocitos en sangre, $D_{m,l}$, es de $1 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ [26] y se ha considerado una concentración inicial en la entrada del sistema de $550 \cdot 10^{-9} \text{ células/m}^3$, ya que los valores de esta sustancia oscilan entre 200 y 950 células/mm^3 [27]. El resto de condiciones de contorno son las mismas que para el LDL.

2.1.3.2. Transporte de solutos en la pared

Una vez en la pared arterial, se ha modelado el transporte de nueve sustancias distintas: LDL, LDL oxidado, monocitos, macrófagos, citoquinas, células espumosas, células musculares lisas contráctiles (*Contractile Smooth Muscle Cells*, CSMCs), células musculares lisas sintéticas (*Synthetic Smooth Muscle Cells*, CSMCs) y colágeno. Esto se ha explicado más detalladamente en el Anexo I.

A) LDL

El transporte de moléculas de LDL en la pared se rige por la ecuación de convección-difusión-reacción. También se aplica la condición de flujo convectivo en los extremos de la pared arterial:

$$\frac{\partial C_{LDL,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{LDL,w} \nabla C_{LDL,w}) + u_w \cdot \nabla C_{LDL,w} = -d_{LDL,ox} \cdot C_{LDL,w} \quad (27)$$

$$N = -D_{LDL,w} \nabla C_{LDL,w} + u_w \cdot \nabla C_{LDL,w}, \quad (28)$$

donde $C_{LDL,w}$ y $D_{LDL,w}$ son la concentración de LDL en la pared y su coeficiente de difusión respectivamente. Este último toma varios valores en la literatura y se ha seleccionado un valor de $8 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$ [28]. Además, esta expresión incorpora un término reactivo en su segundo miembro, $d_{LDL,ox} \cdot C_{LDL,w}$, que cuantifica la cantidad de LDL que se oxida por unidad de tiempo. Para ello, $d_{LDL,ox}$ representa la tasa de oxidación del LDL y tiene un valor de $3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ [29].

Con respecto a las condiciones de contorno, se ha considerado una concentración constante en la intersección entre las capas media y adventicia que es 0.005 veces la concentración existente en la intersección entre el lumen y la capa íntima [6]. Para el transporte del LDL del lumen a la pared arterial también se utiliza el modelo de tres poros, por lo que el flujo a través del endotelio también será introducido con las ecuaciones de Curry et al. [14]:

$$J_{s,LDL} = P_i (C_{LDL,l} - C_{LDL,w}) \frac{Pe_i}{\exp(Pe_i) - 1} + J_v (1 - \sigma_{f,i}) C_{LDL,l}, \quad (29)$$

siendo $C_{LDL,l}$ y $C_{LDL,w}$ las concentraciones de LDL a cada lado del endotelio y P_i y $\sigma_{f,i}$ la permeabilidad difusiva y el coeficiente arrastre del disolvente de un solo camino de transporte, respectivamente. Por último, Pe_i es el número modificado de Peclet, que es definido como el ratio entre flujos convectivos y difusivos en cada camino de transporte [9]:

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

El endotelio opone una gran resistencia al paso de LDL, por lo que $C_{LDL,w}$ será mucho menor a $C_{LDL,l}$ y podrá ser despreciado ($C_{LDL,w} \cong 0$). Además, toda la concentración de LDL existente en el lado del lumen no es retenida por el endotelio, por lo que se considera que tan solo una milésima parte de esta concentración se llega a depositar ($LDL_{dep} = 10^{-3} \cdot C_{LDL,l}$) [9]. Por último, como la concentración de LDL en la pared no puede aumentar indefinidamente, se incorpora un término de saturación ($C_{LDL}^{th} = 6.98 \text{ mol/m}^3$) [25], que hace que la concentración de LDL no sea nunca superior a la concentración de LDL en el lumen. Teniendo en cuenta todo esto, la ecuación 29 se puede reescribir de la siguiente forma:

$$J_{s,LDL} = \frac{LDL_{dep}}{1 + \frac{C_{LDL,l}}{C_{LDL}^{th}}} P_{app}, \quad (31)$$

donde $P_{app,i}$ es el coeficiente de permeabilidad aparente de cada uno de los caminos de transporte [8, 9] y Z_i es una correlación experimental de la permeabilidad basada en el número de Peclet:

$$P_{app,i} = P_i Z_i + J_{v,i} (1 - \sigma_{f,i}) \quad (32)$$

$$Z_i = \frac{Pe_i}{\exp(Pe_i) - 1} \quad (33)$$

Además, P_{app} es la suma de los coeficientes de permeabilidad aparente de cada uno de los caminos de transporte posibles:

$$P_{app} = P_{app,lj} + P_{app,nj} + P_{app,v} \quad (34)$$

Sin embargo, el término correspondiente a las *normal junctions* puede ser despreciado dado que, como se ha explicado anteriormente, esta vía solo permite el paso de partículas con un radio igual o menor a 2 nm y el LDL tiene un radio de 11 nm ($P_{app,nj} = 0$) [17, 28]. Además, en los resultados obtenidos por Olgac et al. en 2008 [9] se observa que $P_{app,v} = 0.1 \cdot P_{app,lj}$ por lo que, teniendo en cuenta todo esto, las ecuaciones 31 y 34 se pueden reescribir de la siguiente forma:

$$P_{app} = 1.1 \cdot P_{app,lj} = 1.1 \cdot [P_{lj} Z_{lj} + J_{v,lj} (1 - \sigma_{f,lj})] \quad (35)$$

$$J_{s,LDL} = 1.1 \cdot \frac{LDL_{dep}}{1 + \frac{C_{LDL,l}}{C_{LDL}^{th}}} \cdot P_{app,lj} \quad (36)$$

La permeabilidad difusiva de las *leaky junctions*, P_{lj} , se puede definir como:

$$P_{lj} = \frac{A_p}{S} \Phi \cdot P_{slj} \quad (37)$$

$$\Phi = 1 - \alpha_{lj} \quad (38)$$

donde α_{lj} es la proporción de área porosa ocupada por el transporte de sustancias, definida como el cociente entre el radio de la molécula transportada, r_m , entre la mitad de la anchura de una *leaky junction*, w_l , y P_{slj} corresponde a la permeabilidad difusiva de una sola *leaky junction*, definida como el coeficiente de difusión de una *leaky junction* entre su longitud.

$$\alpha_{lj} = \frac{r_m}{w_l} \quad (39)$$

$$P_{slj} = \frac{D_{lj}}{l_{lj}} \quad (40)$$

El coeficiente de difusión de una *leaky junction*, D_{lj} , se puede relacionar con el coeficiente de difusión libre del LDL en el lumen, D_l , con la siguiente expresión:

$$\frac{D_{lj}}{D_l} = F(\alpha_{lj}) = 1 - 1.004\alpha_{lj} + 0.418\alpha_{lj}^3 - 0.16\alpha_{lj}^5 \quad (41)$$

Por último, tan solo queda calcular el coeficiente de arrastre del disolvente, $\sigma_{f,lj}$, que sigue la siguiente fórmula [9]:

$$\sigma_{f,lj} = 1 - \frac{2}{3} \alpha_{lj}^2 (1 - \alpha_{lj}) \cdot F(\alpha_{lj}) - (1 - \alpha_{lj}) \left(\frac{2}{3} + \frac{2\alpha_{lj}}{3} - \frac{7\alpha_{lj}^2}{12} \right) \quad (42)$$

Con todas estas expresiones, finalmente se puede calcular el flujo volumétrico de LDL a través del endotelio, $J_{s,LDL}$.

B) LDL oxidado

Lo siguiente es modelar la oxidación del LDL una vez ha entrado en la pared. Al igual que antes, se utiliza la ecuación de convección-difusión-reacción.

$$\frac{\partial C_{LDLox,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{LDLox,w} \nabla C_{LDLox,w}) + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{LDLox,w}} \quad (43)$$

$$= d_{LDL,ox} \cdot C_{LDL,w} - LDL_{abs,M} C_{LDLox,w} C_{M,w}$$

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

$C_{LDLox,w}$ y $D_{LDLox,w}$ son la concentración de LDL oxidado en la pared y su coeficiente de difusión. Se ha considerado el mismo coeficiente de difusión para el LDL oxidado que para el LDL ($8 \cdot 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$) [28]. Se puede observar que vuelve a aparecer el mismo término reactivo de la ecuación del LDL, $d_{LDL,ox} \cdot C_{LDL,w}$, pero ahora con signo positivo debido a que el LDL oxidado proviene de la degradación del LDL. También se incorpora un segundo término de reacción, $LDL_{abs,M} \cdot C_{LDLox,w} \cdot C_{M,w}$, que cuantifica la cantidad de LDL que es absorbido por los macrófagos, la cual depende de las concentraciones de LDL oxidado y de macrófagos así como de la tasa LDL absorbido por unidad de tiempo, $LDL_{abs,M}$. Esta última tiene un valor de $0.0012 \cdot 10^{-18} \frac{\text{m}^3}{\text{células} \cdot \text{s}}$ y está basada en datos experimentales [30]. Dado que el LDL aumenta su tamaño al oxidarse, se desprecia el término convectivo de la ecuación.

C) Monocitos

La ecuación de convección-difusión-reacción para los monocitos y su correspondiente ecuación de flujo son las siguientes:

$$\frac{\partial C_{m,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{m,w} \nabla C_{m,w}) + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{m,w}} \quad (45)$$

$$= -d_{m \rightarrow M} C_{m,w} - f_{apop} C_{m,w} + C_{m,w} C_{LDLox,w} \cdot \exp\left(\frac{-C_{m,w}^2}{2C_{m,w}^{th2}}\right)$$

$$N = -D_{m,w} \nabla C_{m,w} + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{m,w}} \quad (46)$$

donde $C_{m,w}$ y $D_{m,w}$ son la concentración de monocitos y su coeficiente de difusión. Para este último, se ha seleccionado un valor de $8 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2/\text{s}$ [31]. Se ha despreciado el término convectivo debido al tamaño de los monocitos. Esta ecuación tiene tres términos reactivos. El primero, $d_{m \rightarrow M} \cdot C_{m,w}$, representa la cantidad de monocitos que diferencian a macrófagos por unidad de tiempo, siendo $d_{m \rightarrow M}$ la constante de diferenciación e igual a $1.15 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ [32]. El segundo, $f_{apop} C_{m,w}$, se refiere a la apoptosis de los monocitos y f_{apop} es la tasa de apoptosis

considerada 2.572 s^{-1} ya que la esperanza de vida de estas células es de unos 45 días [33]. El tercer y último término, $C_{m,w} C_{LDLox,w} \cdot \exp\left(-C_{m,w}^2 / 2C_{m,w}^{th\ 2}\right)$, corresponde a la proliferación de los monocitos en respuesta a la presencia de LDL oxidado. $C_{m,w}^{th}$ es el valor máximo que la concentración de monocitos puede adquirir (el cual será igual a la concentración de monocitos en el lumen arterial, $550 \cdot 10^{-9} \text{ células}/\text{m}^3$) [27]. Por lo tanto, la función exponencial actúa como una función Gaussiana, de forma que toma el valor de 1 cuando no hay monocitos la pared arterial y, conforme la concentración va aumentando, disminuye lentamente hasta llegar a 0. Por lo tanto, cuando la concentración es mayor que el valor límite, $C_{m,w}^{th}$, este término tiende a 0.

Como condición de contorno, el flujo de entrada de monocitos se ha supuesto dependiente del WSS según la siguiente expresión empírica [32]:

$$J_{s,m} = \frac{m_r}{1 + \frac{WSS}{WSS_0}} C_{LDLox,w} \cdot C_{m,l} \quad (47)$$

Además de depender del WSS, puesto que el flujo de monocitos solo tiene lugar en las regiones en las que el WSS es menor a 1 Pa [10-12], se puede observar que el flujo de monocitos también depende de la concentración de monocitos en el lumen, la concentración de LDL oxidado en la pared, el estímulo de referencia WSS_0 (que se considera 0.5 Pa) ya que es una sigmoide [32], y de la constante m_r . Esta última variable cuantifica la frecuencia con la que los monocitos entran en la capa íntima en función del nivel de WSS y la presencia de LDL oxidado. Según estudios experimentales en los que se inyectaron monocitos a conejos [34], el 90% de los monocitos desaparecen al cabo de 72 horas. En función de este hecho, se estima el valor de m_r en $5.5 \cdot 10^{-4} \frac{\text{m}^3}{\text{mol} \cdot \text{día}}$.

D) Macrófagos

Las ecuaciones para los macrófagos son las siguientes:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial C_{M,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{M,w} \nabla C_{M,w}) + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{M,w}} \\ & = d_{m \rightarrow M} \cdot C_{m,w} - \frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDL_{abs,M} C_{LDLox,w} C_{M,w} \end{aligned} \quad (48)$$

$$N = -D_{M,w} \nabla C_{M,w} + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{M,w}} \quad (49)$$

El coeficiente de difusión, $D_{M,w}$, tiene un valor de $1 \cdot 10^{-15} \text{ m}^2/\text{s}$ [31]. En este caso, también se ha despreciado el término convectivo debido al tamaño de los macrófagos. El primer término reactivo corresponde a la diferenciación de monocitos en macrófagos (nótese que ya ha aparecido en la ecuación 45) y el segundo cuantifica la cantidad de macrófagos que sufren apoptosis y se convierten en células espumosas. Este término depende de la tasa de absorción de LDL por los macrófagos, las concentraciones de LDL oxidado y de macrófagos y de dos constantes, M_{r1} y M_{r2} . M_{r1} corresponde a la concentración de LDL por segundo que un solo macrófago debería ingerir para convertirse en célula espumosa, y tiene un valor de $2.83 \cdot 10^{-11} \frac{\text{m}^3}{\text{mol} \cdot \text{s}}$ [35]. Por otra parte, M_{r2} representa la tasa de formación de células espumosas por unidad de tiempo en función de la concentración de macrófagos, y se ha considerado con un valor de $9.25 \cdot 10^{-24} \frac{\text{m}^3}{\text{células} \cdot \text{s}}$ [35].

E) Citoquinas

Para las citoquinas, la ecuación es la siguiente:

$$\frac{\partial C_{c,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{c,w} \nabla C_{c,w}) + u_w \cdot \nabla C_{c,w} = -r_{deg} C_{c,w} + r_{prod} C_{LDLox,w} C_{M,w} \quad (50)$$

Para las citoquinas se desprecia tanto el término de convección como el término de difusión debido a que se considera que quedan retenidas en las membranas de los macrófagos [36]. Por lo tanto, la concentración de citoquinas se convierte en un balance entre el término de producción, $r_{prod} C_{LDLox,w} C_{M,w}$, y el de degradación, $r_{deg} C_{c,w}$. La tasa de producción de citoquinas, r_{prod} , es $3 \cdot 10^{-10} \frac{\text{m}^3}{\text{células} \cdot \text{s}}$ [37] y la de degradación, r_{deg} , 2.3148 s^{-1} [38].

F) Células espumosas

Para las células espumosas, se utiliza las siguientes ecuaciones:

$$\frac{\partial C_{FC,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{FC,w} \nabla C_{FC,w}) + u_w \cdot \nabla C_{FC,w} = \frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDL_{abs,M} C_{LDLox,w} C_{M,w} \quad (51)$$

$$N = -D_{FC,w} \nabla C_{FC,w} + u_w \cdot \nabla C_{FC,w} = 0 \quad (52)$$

En este caso, también se desprecian tanto el término de difusión como el de convección ya que son demasiado grandes para cualquiera de los dos mecanismos [39]. El término reactivo corresponde a la apoptosis de los macrófagos en células

espumosas tras la ingesta de LDL oxidado, y ha sido definido previamente en la ecuación de los macrófagos.

G) Células musculares lisas contráctiles (CSMCs)

La ecuación de las CSMCs es la siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{CS,w}}{\partial t} + \cancel{\nabla \cdot (-D_{CS,w} \nabla C_{CS,w})} + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{CS,w}} \\ = -C_{CS,w} \cdot r_{dif} \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-C_{c,w}}{2C_{c,w}^{th}}\right) \right] \end{aligned} \quad (53)$$

Para este caso, se vuelven a despreciar tanto el término convectivo como el difusivo. Dado que la mitosis y la apoptosis de estas células están controladas por el organismo y tienden a estar en equilibrio, no se han incluido en el modelo y únicamente se ha incorporado un término reactivo correspondiente a la diferenciación de células musculares contráctiles a sintéticas. Este término se ha implementado como una sigmoide invertida dependiente de la concentración de citoquinas, de forma que la diferenciación sea máxima cuando esta concentración lo sea. r_{dif} es la tasa de diferenciación celular ante la presencia de citoquinas y tiene un valor de $4.16 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$ [40].

Todas las células musculares se han considerado inicialmente de fenotipo contráctil y se ha considerado una concentración inicial de estas células de $29.28 \cdot 10^{12} \frac{\text{células}}{\text{m}^3}$ [41].

H) Células musculares lisas sintéticas (SSMCs)

La ecuación de las SSMCs es la siguiente:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_{SS,w}}{\partial t} + \cancel{\nabla \cdot (-D_{SS,w} \nabla C_{SS,w})} + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{SS,w}} \\ = C_{SS,w} \cdot \left[1 - \exp\left(\frac{-r_{dif} C_{c,w}}{2C_{c,w}^{th}}\right) \right] + C_{SS,w} \frac{C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}} m_{SS} \end{aligned} \quad (54)$$

Al igual que en las CSMCs, no se considera ni convección ni difusión y aparece el mismo término reactivo debido al cambio de fenotipo de las SMCs. Además, aparece otro término reactivo referido a la proliferación de SSMCs debido a la presencia de citoquinas. m_{SS} es la tasa de migración y vale $1 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ [42].

I) Colágeno

Por último, solo queda describir la formación de las fibras de colágeno llevada a cabo por las SSMCs. Además del colágeno producido por estas células, las CSMCs también son productoras de colágeno y la capa media de la arteria está formada en gran parte por él. Sin embargo, en este modelo solo se considera el colágeno que ha sido formado por las SSMCs ya que es el único que interviene en el crecimiento de la placa de ateroma.

$$\frac{\partial C_{G,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{G,w} \nabla C_{G,w}) + u_w \cdot \nabla C_{G,w} = r_{sec,G} C_{SS,w} - r_{deg,G} C_{G,w} \quad (55)$$

Al tratarse de fibras, se vuelve a despreciar la convección y la difusión por lo que, al igual que en las citoquinas, la variación de concentración de colágeno es un balance entre el término de segregación y el de degradación. La producción de colágeno, $G_r C_{SS,w}$, depende de las SSMCs, siendo $r_{sec,G}$ la tasa de segregación de colágeno por unidad de tiempo $\left(2.157 \cdot 10^{-11} \frac{g}{células \cdot s}\right)$ [41], mientras que el coeficiente de degradación del colágeno es $r_{deg,G}$ $(3.85 \cdot 10^{-7} s^{-1})$ [43].

2.1.4. Modelado del crecimiento de placa

El crecimiento de la placa de ateroma dependerá de las concentraciones de las diferentes poblaciones celulares que se han modelado. No obstante, solo se ha considerado que depende de las células más grandes (células espumosas, SSMC y fibras de colágeno) ya que el resto tienen un tamaño más pequeño y no influyen significativamente en el crecimiento volumétrico de la placa. El crecimiento de la placa se ha considerado isótropo por lo que se puede definir con la siguiente expresión:

$$\nabla \cdot v = \frac{\partial C_{FC,w}}{\partial t} Vol_{FC} + \frac{\partial \Delta C_{S,w}}{\partial t} Vol_{SSMC} + \frac{\partial C_{G,w}}{\partial t} \frac{1}{\rho_G}, \quad (56)$$

donde $\nabla \cdot v$ representa el cambio de volumen sufrido por la pared. Por otra parte, $\Delta C_{S,w}$ es la variación de concentraciones de células musculares lisas con respecto a la inicial. Vol_{FC} y Vol_{SSMC} corresponden a los volúmenes de las células espumosas y las SSMCs respectivamente y ρ_G representa la densidad del colágeno, que tiene un valor de $1 \frac{g}{ml}$ [44].

El diámetro de un macrófago es de $21 \mu m$ y puede asumirse que, al saturarse de LDL oxidado, pueden llegar a alcanzar un volumen tres veces mayor o un diámetro 1.44 veces más grande [45]. Según este dato, se ha considerado un

diámetro para las células espumosas de $30.24 \mu m$ y una geometría esférica, por lo que el volumen de las células espumosas se define como:

$$Vol_{FC} = \frac{\pi}{6} D_{FC}^3 \quad (57)$$

Con respecto a las SSMCs, se ha asumido que tienen una forma elíptica [46]. Los valores del radio y la longitud de estas células (R_{SSMC} y l_{SSMC}) oscilan entre 2.5 y $5 \mu m$ para el radio y 30 y $200 \mu m$ para la longitud. Por lo tanto, se ha seleccionado valores intermedios de $3.75 \mu m$ y $115 \mu m$ respectivamente [47]. La expresión del volumen de las SSMCs resulta de la siguiente forma:

$$Vol_{SSMC} = \frac{4}{3} \pi R_{SSMC}^2 l_{SSMC} \quad (58)$$

2.1.5. Mecánica de la pared arterial

Para la caracterización mecánica de la pared arterial se ha utilizado el modelo hiperelástico de Yeoh. Se trata de un modelo isótropo que queda definido por la siguiente función de energía de deformación:

$$\Psi = \sum_{i=1}^3 C_i \cdot [I_1 - 3]^i \quad (59)$$

En la ecuación 59, puede observarse que la función energía de deformación depende del primer invariante del tensor de Cauchy-Green por la derecha y de tres constantes, C_i . Estas constantes ya han sido obtenidas experimentalmente y toman los valores recogidos en la Tabla 1 [48]. Además, en COMSOL es necesario definir el módulo de compresibilidad inicial del material.

Parámetro	Valor asignado (kPa)
C_1	17.005
C_2	-73.424
C_3	414.952
K	$4.46 \cdot 10^5$

Tabla 1. Parámetros del modelo hiperelástico de Yeoh

2.2. Modelo Desarrollado

A continuación, se va a describir las características fundamentales del modelo base sobre el que se ha comenzado a trabajar. Como se verá más adelante, sobre él se han realizado diversas modificaciones que serán explicadas detalladamente.

2.2.1. Geometría considerada

Se ha trabajado con un modelo 2D axisimétrico de arteria coronaria con una geometría simplificada, puesto que se ha modelado la arteria como un cilindro regular.

Las medidas del modelo se basan en el trabajo publicado por Olgac et al. en 2008 [9] y se han realizado algunas modificaciones debido a los requisitos del problema.

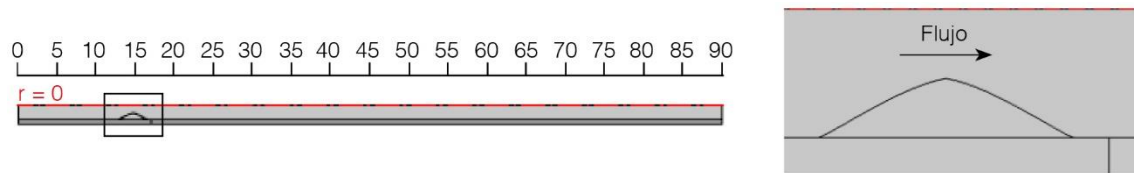


Figura 3. Geometría considerada en el modelo. A la derecha: detalle del saliente modelado en el modelo

En la Figura 3 se puede apreciar el modelo creado. Como se ha comentado en el apartado de mecánica de fluidos, se ha considerado un radio interno de 1.85 mm [9]. El saliente que se observa en la parte derecha de la Figura 6, representa una primera placa de ateroma ya completamente formada. Este obstáculo modifica el flujo sanguíneo permitiendo que se formen zonas con WSS bajo en la pared arterial (menor a 1 Pa) [10-12]. Esta condición se basa en el proceso real, puesto que en un gran número de casos la formación de placas de ateroma es debida a la existencia de otras placas anteriores que perturban el flujo como se ha explicado.

En este modelo se ha supuesto una sola capa que comprende a las capas íntima y media, con un espesor de 0.56 mm siguiendo las consideraciones de Holzapfel et al. en 2005 [49].

Con respecto a la longitud de la arteria, el modelo de Olgac et al. incluía una longitud de 111 mm. No obstante, se ha realizado un análisis de sensibilidad de este parámetro para intentar reducirlo sin que los resultados se vean afectados debido a la gran cantidad de elementos de la malla del modelo. Esto se explica más detalladamente en el Anexo II. Finalmente, se ha seleccionado una longitud de 90 mm.

Por último, se ha desplazado 10 mm en dirección longitudinal positiva la primera placa de ateroma con respecto al modelo de Olgac et al. Esto es debido a que en el caso de inflado se ha permitido el desplazamiento radial de la arteria. Por lo tanto, para asegurar que la proximidad de la placa a la fijación del extremo izquierdo no rigidice este desplazamiento influyendo en los resultados, se ha optado por desplazarla hacia la derecha.

2.2.2. Mallado del modelo

Se ha optado por una malla de elementos triangulares. Sin embargo, dado que el modelo incluye una parte de mecánica de fluidos, ha sido necesario aplicar un mallado de capas viscosas en las proximidades de la pared arterial. Se ha realizado un estudio para determinar qué combinación de parámetros generaba mejor resultado para la convergencia del modelo, y finalmente se han incluido ocho capas viscosas en el lado del fluido y cinco en el lado de la pared. En la Tabla 2 se recogen las características de estas capas y en la Figura 4 se puede observar el resultado final. De esta forma, se gana precisión en los alrededores de la pared, lo cual es de gran importancia dado que la variable estímulo considerada en este modelo es el WSS.

Dominio	Grosor primera capa (mm)	Factor de estiramiento	Número de capas
Capas viscosas del lumen	0.97	1.1	8
Capas viscosas de la pared	0.97	1.3	5

Tabla 2. Propiedades de las capas viscosas modeladas

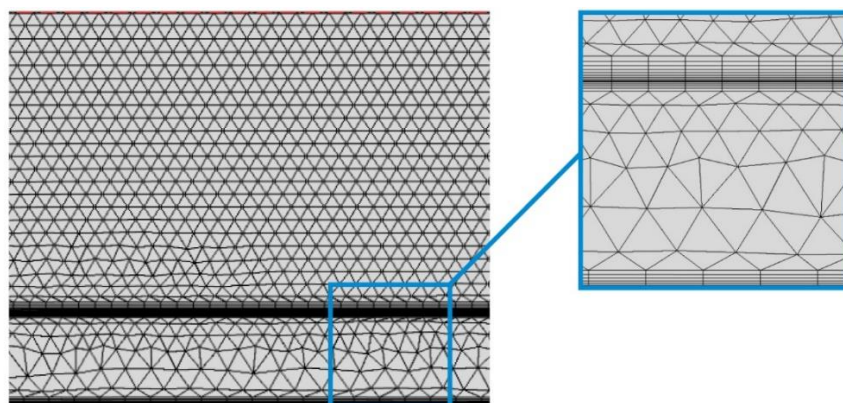


Figura 4. Capas viscosas introducidas en la malla creada

Además, se ha realizado un análisis de sensibilidad para determinar la malla óptima que reduzca al máximo el tiempo computacional sin afectar a la precisión de los resultados. Debido a su extensión, este análisis se encuentra recogido en el Anexo II. Se han introducido dos mallados distintos pero coincidentes: uno para el lumen y otro para la pared arterial. En la Tabla 3 se recogen las características finales de la malla.

Malla	Tamaño máximo elemento (mm)	Tamaño mínimo elemento (mm)	Tasa de crecimiento máxima de elemento	Factor de curvatura	Resolución de regiones estrechas	Número de elementos
Lumen	0.108	0.00482	1.15	0.3	1	48006
Pared	11.7	0.54	1.5	0.6	1	13450

Tabla 3. Características de la malla seleccionada finalmente tras el análisis de sensibilidad

2.3. Modificaciones realizadas sobre el modelo original

Sobre el modelo que ha sido explicado, se han realizado varias modificaciones y se ha estudiado la influencia de cada una de ellas sobre el proceso de crecimiento de placa. A continuación, se describen cuáles han sido estas variaciones, así como los principios en los que se basan.

2.3.1. Condiciones de fijación de la pared arterial

En primer lugar, se han creado dos modelos base distintos variando las condiciones de apoyo del modelo. De esta forma, todas las variaciones planteadas serán estudiadas tanto en un caso de geometría fija como en otro donde la cara externa de la arteria está libre inicialmente.

Se ha optado por modelar estas dos configuraciones distintas debido a que el apoyo real de la arteria coronaria sobre el corazón es un punto medio entre estas dos condiciones, puesto que permite un cierto desplazamiento radial al vaso sin llegar éste a estar completamente libre. Dado que no ha resultado posible modelar en COMSOL estas condiciones por falta de datos en la literatura sobre el desplazamiento radial que el corazón permite al vaso, se ha decidido plantear estos dos casos distintos.

A) Geometría fija

Para el primero de ellos, se han mantenido las condiciones de contorno del modelo original de Olgac et al [9], donde la arteria se encuentra empotrada en todo su perímetro exterior.

B) Pared exterior inicialmente libre

En este segundo caso, la arteria se encuentra biapoyada únicamente en sus extremos longitudinales, quedando libre la cara radial externa. Con esta configuración, se ha planteado, antes de comenzar el proceso difusivo, una primera fase en la que la arteria es inflada por la presión del fluido. De esta forma, se obtiene una nueva configuración deformada de la arteria donde la geometría y las deformaciones sufridas por ésta cambian notablemente con respecto al caso anterior. En la Figura 5 se puede observar la geometría de la arteria antes y después del inflado.

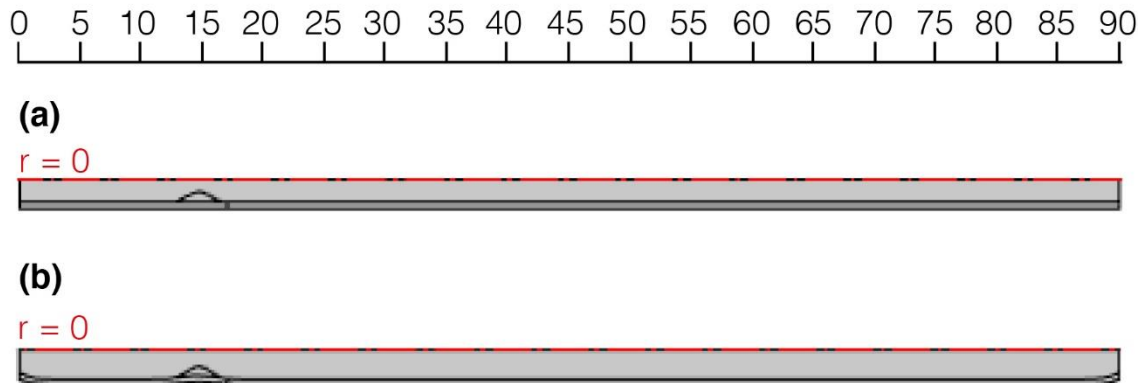


Figura 5. Geometría de la arteria antes y después de realizar el inflado inicial. (a) Geometría base. (b) Geometría después de inflar

Una vez se ha obtenido la geometría inflada, se vuelve a imponer la condición de pared fija en el resto del proceso para bloquear el desplazamiento radial positivo en la fase de crecimiento de placa.

2.3.2. Anisotropía del vaso

El modelo utilizado inicialmente consideraba tanto los procesos difusivos como los convectivos como procesos isótropos. Sin embargo, el tejido arterial se caracteriza por ser altamente anisótropo por lo que, en primer lugar, se ha estudiado la influencia de la anisotropía de la arteria sobre el crecimiento de placa.

La anisotropía en el proceso difusivo ha sido conseguida variando los coeficientes de difusión de las cuatro sustancias que sufren procesos difusivos (LDL, LDL oxidado, monocitos y macrófagos), de forma que el coeficiente de difusión longitudinal de los mismos es diez veces mayor al coeficiente radial [50]. Esto es debido a la estructura de la pared arterial que, al estar segmentada en capas concéntricas, favorece la difusión longitudinal frente a la radial.

Por otro lado, la anisotropía del transporte convectivo se ha conseguido modificando la permeabilidad de la ley de Darcy. Al igual que en el proceso difusivo, se ha considerado mayor valor de permeabilidad para la dirección longitudinal que para la radial. Según el trabajo de Chooi et al. en 2016 [51], los coeficientes de difusión en dirección radial y longitudinal para una arteria ilíaca de rata son $5.51 \cdot 10^{-19}$ y $8.43 \cdot 10^{-19} m^2$, respectivamente. Dado que en este modelo se considera una permeabilidad de Darcy en la dirección radial para arteria coronaria humana de $1.2 \cdot 10^{-18} m^2$, por proporcionalidad se ha impuesto que en la dirección longitudinal ha de ser $1.8359 \cdot 10^{-18} m^2$.

Con todas estas consideraciones, se han planteado un total de cuatro modelos: El caso base en el que ambos procesos se consideran isótropos, un segundo modelo en el que se considera el proceso difusivo anisótropo, un tercero en el que se considera anisótropo el proceso convectivo y un último caso en el que ambos procesos se consideran anisótropos.

En la Tabla 4 se recogen todos estos modelos especificando cómo resultan sus matrices de difusión y permeabilidad. Se entiende por D_i el coeficiente de difusión que se ha mencionado en la explicación teórica del apartado 2.1 para cada una de las sustancias modeladas.

Caso	Matriz de difusión (m^2/s)	Matriz de permeabilidad (m^2)
Modelo completamente isótropo	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo de difusión anisótropa	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10 \cdot D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo de permeabilidad anisótropa	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.8359 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo completamente anisótropo	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10 \cdot D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.8359 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$

Tabla 4. Casos planteados para el estudio de la anisotropía del vaso. Valores de D_i para cada sustancia: LDL = $8 \cdot 10^{-13}$, LDL oxidado = $8 \cdot 10^{-13}$, Monocitos = $8 \cdot 10^{-15}$, Macrófagos = $1 \cdot 10^{-13}$ (todos ellos en m^2/s)

2.3.3. Estado de deformaciones del vaso y su efecto sobre los procesos difusivos

Como se ha mencionado anteriormente, la pared arterial se ha modelado como un medio poroso a través del cual las diferentes sustancias avanzan mediante mecanismos de difusión y convección. Los procesos difusivos tienen una fuerte dependencia de las deformaciones a las que se ve sometido el vaso, dado que éstas dificultan la difusión de sustancias. Para cuantificar este fenómeno es necesario el concepto de tortuosidad.

La tortuosidad, τ_0 , se define como el camino real que las partículas han de seguir a través de los espacios disponibles en el material para recorrer el tejido arterial. Por lo tanto, esta variable proporciona una cuantificación de lo lineal que es el recorrido de dichas partículas a lo largo de la pared [52, 53].

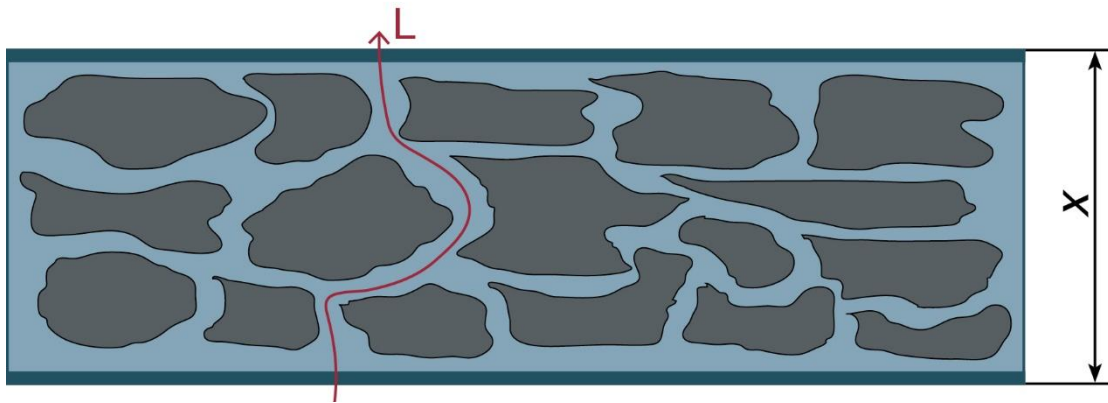


Figura 6. Esquema del camino recorrido por una partícula en un medio poroso

Si se denomina x al espesor de la pared y L al camino real seguido por las partículas al avanzar, tal y como se muestra en la Figura 6, se puede definir la tortuosidad en un estado inicial como:

$$\tau_0 = \frac{L}{x} \quad (60)$$

de esta forma, la tortuosidad permite obtener una idea sobre la dificultad de difusión de las diferentes sustancias en la pared. Esto se puede cuantificar mediante la siguiente expresión [52, 53]:

$$D_{\text{efectiva}} = \frac{\epsilon}{\tau} D_{\text{libre}}, \quad (61)$$

siendo ϵ la porosidad del tejido en cuestión y τ su tortuosidad. D_{libre} se refiere al coeficiente de difusión de la sustancia en un medio libre.

Con respecto a la influencia de las deformaciones en este proceso, en la Figura 7 se puede observar la pared arterial mostrada anteriormente sometida a una carga compresiva, como es el caso de la presión ejercida por el flujo sanguíneo sobre la pared.

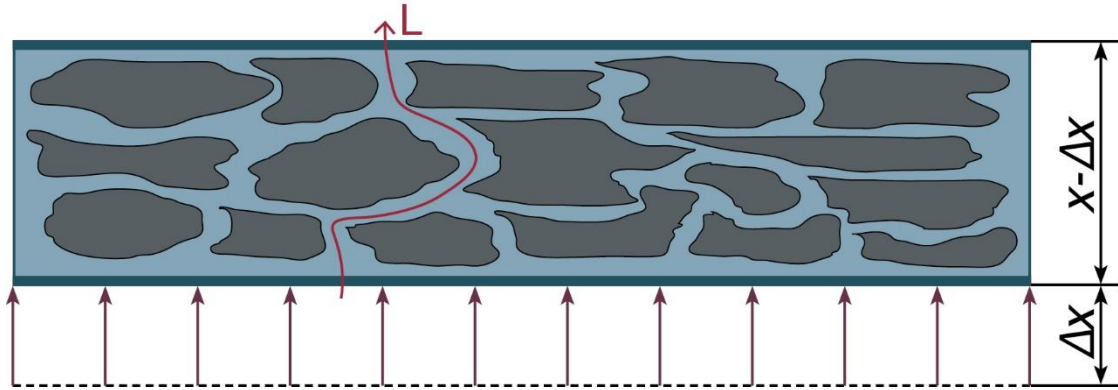


Figura 7. Esquema del camino recorrido por una partícula en un medio poroso tras haber sufrido una compresión

Al comprimirse, el espesor de la pared se ve modificado y la tortuosidad puede reescribirse como:

$$\tau = \frac{L}{x - \Delta x} \quad (62)$$

La deformación radial puede describirse como $\epsilon_r = \frac{\Delta x}{x}$ y, al tratarse de una compresión, se toma Δx como negativo. Por lo tanto, las ecuaciones 60 y 61 pueden reescribirse de la siguiente forma:

$$\tau = \frac{\frac{L}{x}}{\frac{x}{x} - \frac{\Delta x}{x}} = \frac{\tau_0}{1 + \epsilon_r} \quad (63)$$

$$D_{efectiva} = \frac{\epsilon \cdot (1 + \epsilon_r)}{\tau_0} D_{libre} \quad (64)$$

Los coeficientes de difusión utilizados han sido obtenidos experimentalmente [28, 31], por lo que ya tienen en cuenta la tortuosidad inicial y la porosidad del tejido al basarse en datos reales de difusión en tejido arterial. Por lo tanto, se puede reescribir la ecuación 64 de la siguiente forma:

$$D_i = \frac{\epsilon}{\tau_0} D_{libre} \quad (65)$$

$$D_{efectiva} = (1 + \epsilon_r) \cdot D_i \quad (66)$$

Además, la deformación no es la misma en la dirección longitudinal y en la radial. Debido a ello, la difusividad se verá afectada de diferente forma en cada dirección, por lo que el nuevo coeficiente de difusión vendrá dado de la siguiente forma:

$$D_{efectiva} = \begin{pmatrix} (1 + \epsilon_r) \cdot D_i & 0 \\ 0 & (1 + \epsilon_z) \cdot D_i \end{pmatrix} \quad (67)$$

Para este análisis, se han comparado los modelos completamente isótropo y completamente anisótropo del apartado anterior con dos casos análogos en los que se incorpora la dependencia de la difusión con la deformación. En la Tabla 5 se plasma un resumen de los casos planteados en este apartado.

Caso	Matriz de difusión (m ² /s)	Matriz de permeabilidad (m ²)
Modelo completamente isótropo*	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo isótropo de difusión dependiente de la deformación	$D = \begin{pmatrix} D_i(1 + \epsilon_r) & 0 \\ 0 & D_i(1 + \epsilon_r) \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo completamente anisótropo*	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.8359 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo anisótropo de difusión dependiente de la deformación	$D = \begin{pmatrix} D_i(1 + \epsilon_r) & 0 \\ 0 & 10D_i(1 + \epsilon_z) \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.8359 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$

Tabla 5. Casos planteados para el estudio de la influencia de las deformaciones en la difusión.
(*). Para este caso se vuelven a considerar los modelos base a efectos de comparativa

2.3.4. Compresibilidad del material e influencia sobre la permeabilidad de Darcy

El siguiente paso es, al igual que se ha hecho con el transporte difusivo, estudiar la dependencia del flujo convectivo con el estado de deformaciones de la pared. En esta ocasión, se ha relacionado la permeabilidad de Darcy con la variación volumétrica de la pared (J) [51]. De la misma manera que en el apartado anterior, se ha seleccionado el caso completamente isótropo y el completamente anisótropo del apartado 2.3.2, y se han creado dos modelos análogos en los que se

incorpora la dependencia de la permeabilidad de Darcy con la variación volumétrica del material.

La dependencia de la permeabilidad con la deformación en arterias viene dada por la siguiente expresión experimental [51]:

$$K_{w,i} = K_{w,i}^0 \cdot \left(\frac{1-\phi^S}{1-\phi_R^S} \right)^m \cdot \left[p_1 + \frac{p_2}{1+e^{(J-p_3) \cdot p_4}} \right], \quad (68)$$

donde $K_{w,i}^0$ representa la permeabilidad de Darcy de referencia en cada una de las direcciones y los parámetros m , p_1 , p_2 , p_3 y p_4 corresponden a constantes experimentales utilizadas por el autor para ajustar la ecuación al comportamiento observado. En la Tabla 4 se recoge el valor tomado por cada una de ellas en ambas direcciones.

Dirección	p_1	p_2	p_3	p_4	$K_{w,i}^0$	m
Radial (r)	0.52	0.52	0.95	55.12	$1.2 \cdot 10^{-18} m^2$	0.23
Longitudinal (z)	0.63	0.39	0.90	27.20	$1.8359 \cdot 10^{-18} m^2$	0.23

Tabla 6. Propiedades y constantes utilizadas para el modelo de compresibilidad dependiente de la variación volumétrica

Por último, quedan por explicar los parámetros ϕ^S y ϕ_R^S . Al tratarse de un material poroso, se define ϕ^S como la fracción del tejido ocupada por sólido y ϕ^F como la parte que ocupa el fluido, cumpliéndose por lo tanto que:

$$\phi^S + \phi^F = 1 \quad (69)$$

Desde el punto de vista de la poroelasticidad, si se considera el material poroso de la pared como un medio saturado, la pared arterial actúa como un material intrínsecamente incompresible. Considerando esto, se puede definir la siguiente expresión:

$$\phi_R^S = J \cdot \phi^S, \quad (70)$$

donde ϕ_R^S corresponde a la fracción de sólido del estado de referencia. La variación volumétrica del tejido (J) es debida a la entrada y salida de flujo por el tejido arterial puesto que, si no sucediera este transporte, J debería ser igual a 1 al tratarse de un material incompresible. En el artículo comentado se considera para la arteria $\phi_R^S = 0.63$.

No obstante, en el modelo inicial se ha caracterizado el material de la pared como completamente incompresible ($J=1$), sin considerar la entrada y salida de flujo, por lo que ha sido necesario realizar un nuevo modelo compresible que sí que tenga en cuenta esta variación debido al transporte de fluido. Existen varios trabajos que demuestran que el vaso no es incompresible, obteniendo una variación volumétrica media del 9.31% [54]. Con este objetivo, se ha realizado un estudio variando el módulo de compresibilidad inicial, K , hasta encontrar un valor que genere una variación volumétrica del 9.31% o, lo que es equivalente, se ha de conseguir un valor de $J=0.9069$ [54]. En la Tabla 7 se recogen los valores de K probados y la variación volumétrica generada.

Módulo de compresibilidad inicial, K (Pa)	Variación volumétrica, J (Adimensional)
$4.46 \cdot 10^8$	1
$4.46 \cdot 10^6$	1
$4.46 \cdot 10^5$	0.981
$4.46 \cdot 10^4$	0.907
$4.46 \cdot 10^3$	0.839
$4.46 \cdot 10^2$	0.826

Tabla 7. Estudio de la compresibilidad del material

Finalmente, se ha seleccionado un valor de K de $4.46 \cdot 10^4 Pa$ para el modelo compresible, lo que genera una variación volumétrica de 0.907. Una vez obtenida la variación volumétrica, ya se pueden plantear los casos de permeabilidad variable. Como en los apartados anteriores, en la Tabla 8 se pueden apreciar los casos analizados y comparados en este apartado.

Caso	Matriz de difusión (m^2/s)	Matriz de permeabilidad (m^2)
Modelo completamente isótropo*	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r} & 0 \\ 0 & K_{w,r} \end{pmatrix}$
Modelo isótropo de permeabilidad dependiente de la variación volumétrica	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r}(J) & 0 \\ 0 & K_{w,r}(J) \end{pmatrix}$
Modelo completamente anisótropo*	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10 \cdot D_i \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r} & 0 \\ 0 & K_{w,z} \end{pmatrix}$
Modelo anisótropo de permeabilidad dependiente de la variación volumétrica	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10 \cdot D_i \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r}(J) & 0 \\ 0 & K_{w,z}(J) \end{pmatrix}$

Tabla 8. Casos planteados para el estudio de la dependencia de las deformaciones en el proceso convectivo. (*) Para este caso se vuelven a considerar los modelos base a efectos de comparativa

2.3.5. Modelo completamente dependiente de las deformaciones

Para terminar este estudio, se han planteado dos casos (uno isótropo y otro anisótropo) en los que tanto la difusión como la convección son dependientes del estado de deformaciones. Ambos casos se han vuelto a comparar con los mismos modelos que en los apartados anteriores.

Caso	Matriz de difusión (m^2/s)	Matriz de permeabilidad (m^2)
Modelo completamente isótropo*	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r} & 0 \\ 0 & K_{w,r} \end{pmatrix}$
Modelo isótropo completamente dependiente de la deformación	$D = \begin{pmatrix} D_i(1 + \varepsilon_r) & 0 \\ 0 & D_i(1 + \varepsilon_r) \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r}(J) & 0 \\ 0 & K_{w,r}(J) \end{pmatrix}$
Modelo completamente anisótropo*	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10 \cdot D_i \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r} & 0 \\ 0 & K_{w,z} \end{pmatrix}$
Modelo anisótropo completamente dependiente de la deformación	$D = \begin{pmatrix} D_i(1 + \varepsilon_r) & 0 \\ 0 & 10D_i(1 + \varepsilon_z) \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r}(J) & 0 \\ 0 & K_{w,z}(J) \end{pmatrix}$

Tabla 9. Casos planteados con todos los procesos dependientes del estado de deformaciones.
(*) Para este caso se vuelven a considerar los modelos base a efectos de comparativa

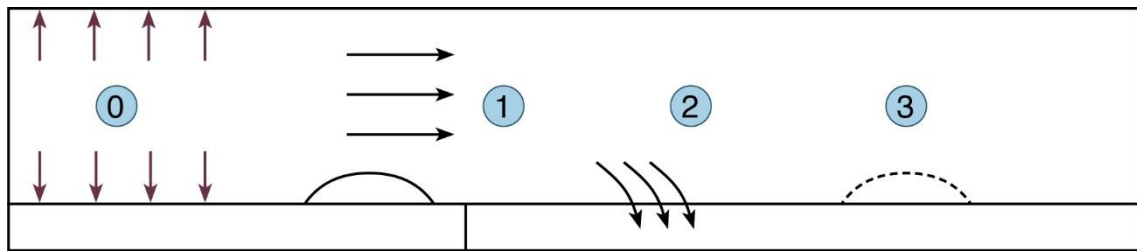
2.3.6. Efecto de la hipertensión en la placa

Por último, se han modelado varios casos para analizar la influencia de la hipertensión en el modelo, que ha sido introducida en el modelo por medio de la caída de presión impuesta en el lumen arterial. En el caso inicial, se había determinado una presión de 70 mmHg a la salida del vaso, y se han planteado dos escenarios adicionales donde dicha presión toma valores de 120 mmHg y 160 mmHg [6].

Esto ha sido aplicado solamente al caso de inflado puesto que es el más realista al considerar la expansión del vaso debida a la presión del fluido. Siguiendo este criterio, se ha estudiado el caso más completo planteado en los anteriores apartados, donde se considera la anisotropía tanto en los procesos difusivos como en los convectivos, y tanto los coeficientes de difusión como la permeabilidad de Darcy dependen del estado de deformaciones.

2.4. Implementación computacional del modelo creado

Por último, se va a detallar cómo se ha introducido computacionalmente el proceso tratado. Hay que recordar que, como se ha explicado en el apartado 2.3.1, se tienen dos modelos base con dos geometrías y deformaciones distintas. No obstante, el proceso de crecimiento de placa se simula de manera exactamente igual en ambos. En la Figura 8 se muestra un esquema resumiendo los parámetros más importantes



Cálculo previo (Paso 0):

Obtención de las deformaciones generadas por la presión del fluido en cada caso.

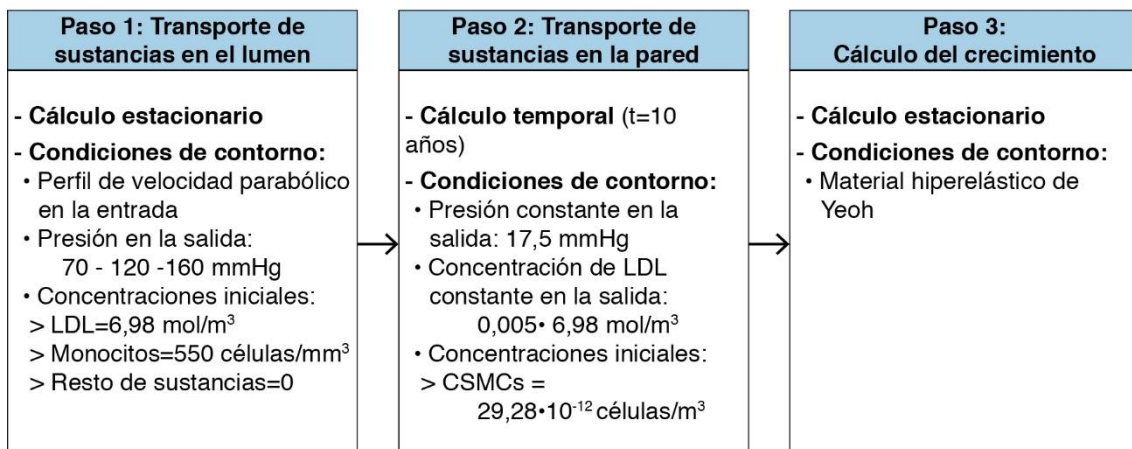


Figura 8. Esquema del proceso de modelado computacional

2.5. Tabla resumen de los parámetros del modelo

Debido a la gran cantidad de parámetros utilizados en este modelo, en este apartado se recoge una tabla con todos ellos.

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
Mecánica de fluidos			
μ_b	Viscosidad de la sangre	$0.0035 \text{ Pa} \cdot \text{s}$	[3]
ρ_b	Densidad de la sangre	1050 kg/m^3	[3]
u_0	Velocidad media de entrada	0.24 m/s	[4]
R	Radio interno de la arteria	$1.85 \cdot 10^{-3} \text{ m}$	[9]
P_{sal}	Presión en la salida arterial	70 mmHg	[6]
Ley de Darcy			
k_w	Permeabilidad de Darcy	$1.2 \cdot 10^{-18} \text{ m}^2$	[7]
μ_p	Viscosidad de plasma (fluido)	$0.001 \text{ Pa} \cdot \text{s}$	[3]
ρ_p	Densidad de plasma (fluido)	1000 kg/m^3	[3]
ϵ_w	Porosidad de la pared	0.96	[8]
P_{end}	Caída de presión en el endotelio	18 mmHg	[16]
P_{adv}	Presión en la capa adventicia	17.5 mmHg	[9]
$L_{p,nj}$	Conductividad hidráulica de una <i>normal junction</i>	$1.58 \cdot 10^{-9} \frac{\text{m}}{\text{s} \cdot \text{mmHg}}$	[16]
R_{cell}	Radio células endoteliales	15 μm	[20]
w_l	Radio de una <i>leaky junction</i>	20 nm	[20]
U_A	Unidad de área tomada	0.64 mm^2	[21]
l_{lj}	Longitud de una <i>leaky junction</i>	2 μm	[20]
Coefficientes de difusión			
$D_{LDL,l}$	LDL en el flujo sanguíneo	$5 \cdot 10^{-12} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$	[14]
$D_{m,l}$	Monocitos en el flujo sanguíneo	$1 \cdot 10^{-10} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$	[26]
$D_{LDL,w}$	LDL en la pared arterial	$8 \cdot 10^{-13} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$	[28]
$D_{LDLox,w}$	LDL oxidado en la pared	$8 \cdot 10^{-13} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$	[28]
$D_{m,w}$	Monocitos en la pared	$8 \cdot 10^{-15} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$	[31]
$D_{M,w}$	Macrófagos en la pared	$1 \cdot 10^{-15} \frac{\text{m}^2}{\text{s}}$	[31]
Concentraciones iniciales			
$C_{0,LDL,l}$	LDL en sangre	6.98 mol/m^3	[8]
$C_{0,m,l}$	Monocitos en sangre	$550 \cdot 10^{-9} \text{ células/m}^3$	[27]
$C_{0,CSMC,w}$	CSMCs en la pared arterial	$29.28 \cdot 10^{12} \text{ mol/m}^3$	[41]

Tabla 10. Resumen de los parámetros utilizados en el modelo (parte 1)

Parámetro	Descripción	Valor	Referencia
Concentraciones máximas en la pared arterial			
C_{LDL}^{th}	Nivel máximo de LDL	6.98 mol/m^3	[25]
$C_{m,w}^{th}$	Nivel máximo de monocitos	$550 \cdot 10^9 \text{ células/m}^3$	[27]
$C_{c,w}^{th}$	Nivel máximo de citoquinas	0.127 mol/m^3	[45]
Tasas			
$d_{LDL,ox}$	Oxidación del LDL	$3 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$	[29]
$LDL_{abs,M}$	Absorción de LDL oxidado	$1.2 \cdot 10^{-15} \frac{\text{m}^3}{\text{células} \cdot \text{s}}$	[30]
$d_{m \rightarrow M}$	Diferenciación de monocitos	$1.15 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$	[32]
f_{apop}	Apoptosis de monocitos	2.572 s^{-1}	[33]
m_r	Entrada de monocitos en la capa íntima	$5.5 \cdot 10^{-4} \frac{\text{m}^3}{\text{mol} \cdot \text{día}}$	[34]
M_{r1}	LDL oxidado absorbido por macrófago	$2.83 \cdot 10^{-11} \frac{\text{m}^3}{\text{mol} \cdot \text{s}}$	[35]
M_{r2}	Formación de células espumosas	$9.25 \cdot 10^{-24} \frac{\text{m}^3}{\text{células} \cdot \text{s}}$	[35]
r_{deg}	Degradación de citoquinas	2.3148 s^{-1}	[38]
r_{prod}	Producción de citoquinas	$3 \cdot 10^{-10} \frac{\text{m}^3}{\text{células} \cdot \text{s}}$	[37]
r_{dif}	Diferenciación de SMCs	$4.16 \cdot 10^{-8} \text{ s}^{-1}$	[40]
m_{SS}	Proliferación de las SSMCs	$1 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$	[42]
$r_{sec,G}$	Producción de colágeno	$2.157 \cdot 10^{-11} \frac{\text{g}}{\text{células} \cdot \text{s}}$	[41]
$r_{deg,G}$	Degradación de colágeno	$3.85 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$	[43]
Otros			
WWS_0	WSS de referencia	0.5 Pa	[32]
Crecimiento de la placa			
ρ_G	Densidad del colágeno	$1 \frac{\text{g}}{\text{ml}}$	[44]
D_{FC}	Diámetro células espumosas	$30.24 \mu\text{m}$	[45]
R_{SSMC}	Radio SSMCs	$3.75 \mu\text{m}$	[47]
l_{SSMC}	Longitud SSMCs	$30.24 \mu\text{m}$	[47]
Mecánica del sólido deformable			
C_1	Primera constante del modelo de Yeoh	17005 Pa	[48]
C_2	Segunda constante del modelo de Yeoh	-73424 Pa	[48]
C_3	Tercera constante del modelo de Yeoh	414952 Pa	[48]
κ_{incomp}	Módulo de compresibilidad	$4.46 \cdot 10^8 \text{ Pa}$	[48]

Tabla 11. Resumen de los parámetros utilizados en el modelo (parte 2)

3. Resultados

A continuación, se van a exponer y analizar los resultados obtenidos con los diferentes modelos desarrollados. Se han agrupado siguiendo la misma clasificación del apartado 2.3. Para todos los apartados, se ha decidido mostrar solo una comparación del crecimiento de placa obtenido en cada uno de ellos, puesto que mostrar las concentraciones de todas las sustancias consideradas alargaría demasiado la extensión de este documento. Los resultados completos de cada modelo se han recogido en el Anexo III. Adicionalmente, se ha realizado un estudio de la evolución temporal de las concentraciones de cada una de las sustancias consideradas en el modelo. Éste ha sido recogido en el Anexo IV.

3.1. Estudio de la anisotropía del vaso

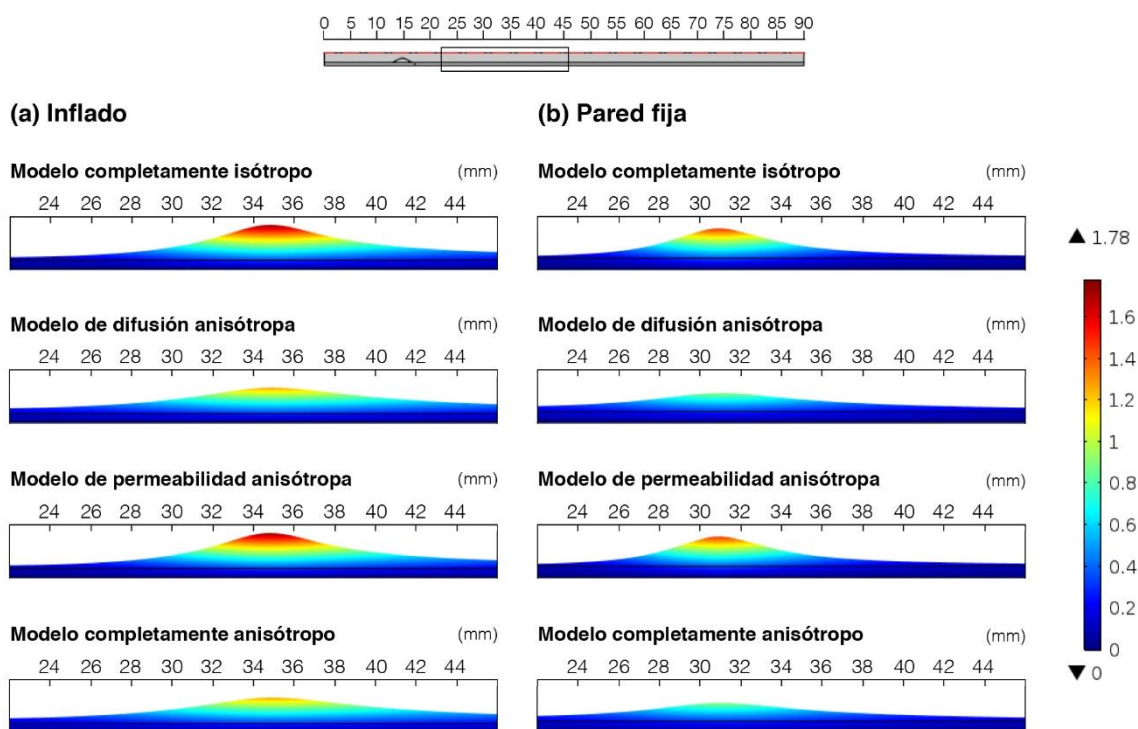


Figura 9. Comparación de resultados para el estudio de la anisotropía. (a) Caso de inflado, crecimiento máximo: 1.76 mm, 1.29 mm, 1.76 mm, 1.29 mm. (b) Caso de pared fija, crecimiento máximo: 1.49 mm, 0.92 mm, 1.49 mm, 0.92 mm.

Con respecto a la anisotropía del vaso, se puede observar en la Figura 9 que en el caso base isótropo se obtienen un crecimiento máximo de 1.76 mm para inflado y de 1.49 mm para pared fija. Como se irá viendo a lo largo de todo este apartado, en todos los casos planteados se obtiene un menor crecimiento para pared fija que para el caso de inflado. Esto es debido a que, al no estar la pared comprimida en el caso de pared fija, el flujo de plasma que entra en la pared, J_v , se ve reducido ya que depende inversamente del espesor de la pared. Además, al haber un mayor espesor, el gradiente de concentraciones es más pequeño, por lo

que se favorece la difusión obteniendo concentraciones más distribuidas a lo largo de la pared y, por lo tanto, menores concentraciones en el punto máximo.

También es posible apreciar que el valor máximo de crecimiento se alcanza más a la izquierda en pared fija (se obtiene para la posición de 31 mm) que para el caso de inflado (posición en torno a 35 mm). Si se observa la distribución del WSS a lo largo de la pared (Figura 10), queda claro que la placa de ateroma aparece en el punto de menor WSS, y que el punto de menor WSS aparece más a la izquierda en el caso de pared fija.

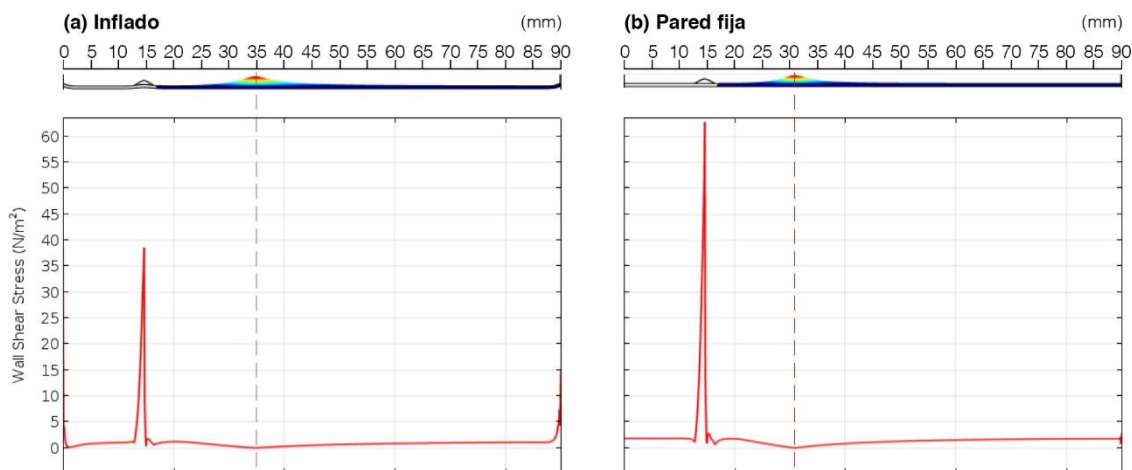


Figura 10. Correlación entre la distribución de WSS y la posición de la placa de ateroma para los casos de inflado y pared fija

Se puede observar en la segunda fila de la Figura 9 que el hecho de considerar anisótropos los procesos difusivos sí que genera una diferencia significativa, obteniendo una reducción en el crecimiento máximo hasta valores de 1.29 mm para el caso de inflado y de 0.92 mm para pared fija y generándose así una distribución de placa más distendida en el eje longitudinal y más cercana a la realidad.

Sin embargo, puede apreciarse en la tercera fila de la Figura 9 que el hecho de considerar el proceso convectivo anisótropo no tiene ninguna influencia sobre los resultados, obteniéndose exactamente los mismos valores que en el caso original. La razón para que esto ocurra es que el flujo convectivo a través de la pared está dominado por el gradiente de presión entre el endotelio y la adventicia, que está orientado en dirección radial. Por lo tanto, aunque se modifique la permeabilidad en dirección longitudinal, no tiene una gran repercusión puesto que el transporte sucede, principalmente, en dirección radial.

El modelo completamente anisótropo (Figura 9, cuarta fila) genera unos resultados idénticos al caso en el que solo la difusión es anisótropa, reafirmando así que la única anisotropía que influye es la de los procesos difusivos.

3.2. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo

El estudio de las deformaciones en el proceso difusivo únicamente se ha realizado en el caso de inflado. Esto se debe a que, en el caso de pared fija, la pared no se deforma con lo que el modelo dependiente de las deformaciones no varía nada con respecto al original. Esto tiene bastante sentido ya que en pared fija la arteria se encuentra completamente empotrada en su exterior y se supone el material como incompresible. Así pues, se tiene un problema de compresión completamente confinada con material incompresible, lo cual no puede deformarse de ninguna forma. En la Figura 11 se pueden observar las distribuciones de deformaciones obtenidas en el caso de pared fija y se puede verificar que, efectivamente, estas son nulas.

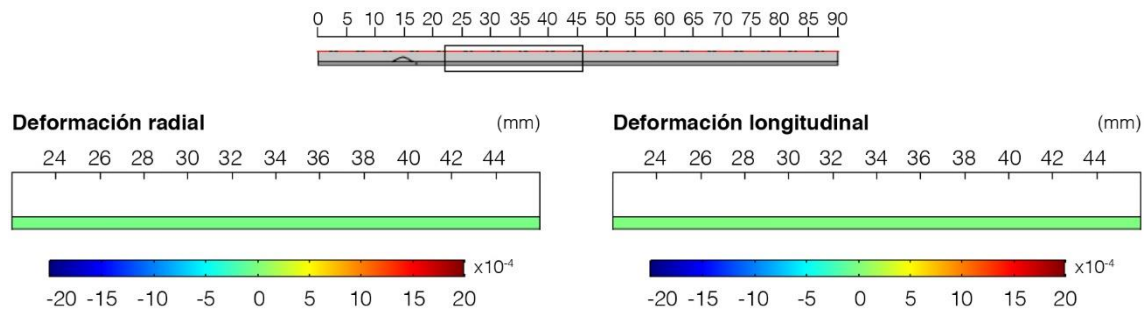


Figura 11. Distribución de las deformaciones generadas por la presión del fluido para el caso de pared fija

En el caso de inflado, es posible darse cuenta de que las deformaciones no tienen prácticamente ninguna influencia en el crecimiento. Así pues, los casos planteados de difusión isótropa y anisótropa dependientes de la deformación (Figura 12, filas 2 y 4 respectivamente) obtienen prácticamente los mismos resultados que los casos análogos en los que no se consideran las deformaciones (Figura 12, filas 1 y 3).

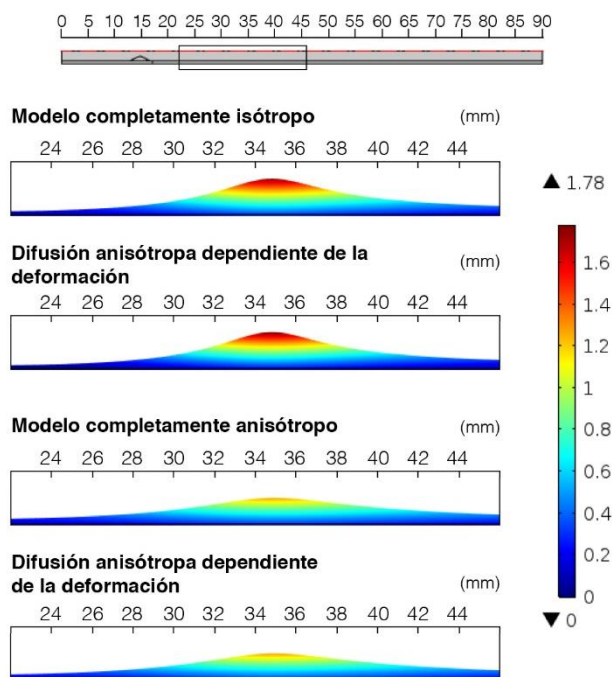


Figura 12. Comparación de resultados para el estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo. Caso de inflado, crecimiento máximo: 1.76 mm, 1.78 mm, 1.29 mm, 1.29mm.

Si se analiza el coeficiente de difusión en cada dirección (este análisis se ha realizado para el coeficiente de difusión del LDL) puede apreciarse que en la dirección radial sí que se obtiene alguna variación con respecto al caso base, concretamente entre el 13.2% y el 20.4% (Figura 13, columna izquierda). No obstante, en el caso longitudinal el valor tomado es prácticamente el mismo que en el caso base (Figura 13, columna derecha). Sin embargo, en los resultados obtenidos queda claro que estas diferencias no son lo suficiente significativas como para tener influencia sobre el proceso difusivo, ni siquiera en dirección radial ya que esta variación está muy localizada.

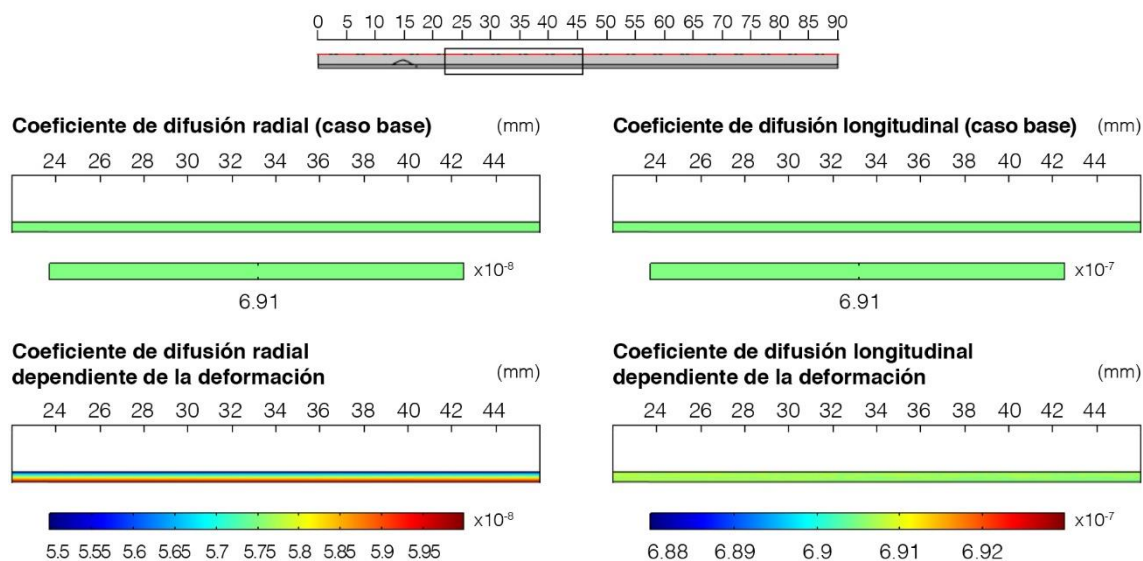


Figura 13. Configuración final del coeficiente de difusión del LDL para cada caso planteado medido en $m^2/día$. Valores alcanzados por el coeficiente radial dependiente de la deformación: $(5.5 - 6) \cdot 10^{-8} m^2/día$. Valores alcanzados por el coeficiente longitudinal dependiente de la deformación: $(6.9 - 6.91) \cdot 10^{-7} m^2/día$.

Esto se justifica mediante el número modificado de Peclet (ecuación 30), que define el cociente entre los flujos convectivos y los flujos difusivos para cada camino de transporte. Si se calcula, este tiene un valor de 120.57 indicando una clara predominancia de los procesos convectivos sobre los difusivos. Por lo tanto, por mucho que varíe el coeficiente de difusión, al ser el proceso principalmente convectivo dicha variación no tiene grandes repercusiones sobre el modelo.

3.3. Estudio de la influencia de las deformaciones sobre el proceso convectivo

El último parámetro estudiado es la dependencia del proceso convectivo con el estado de deformaciones.

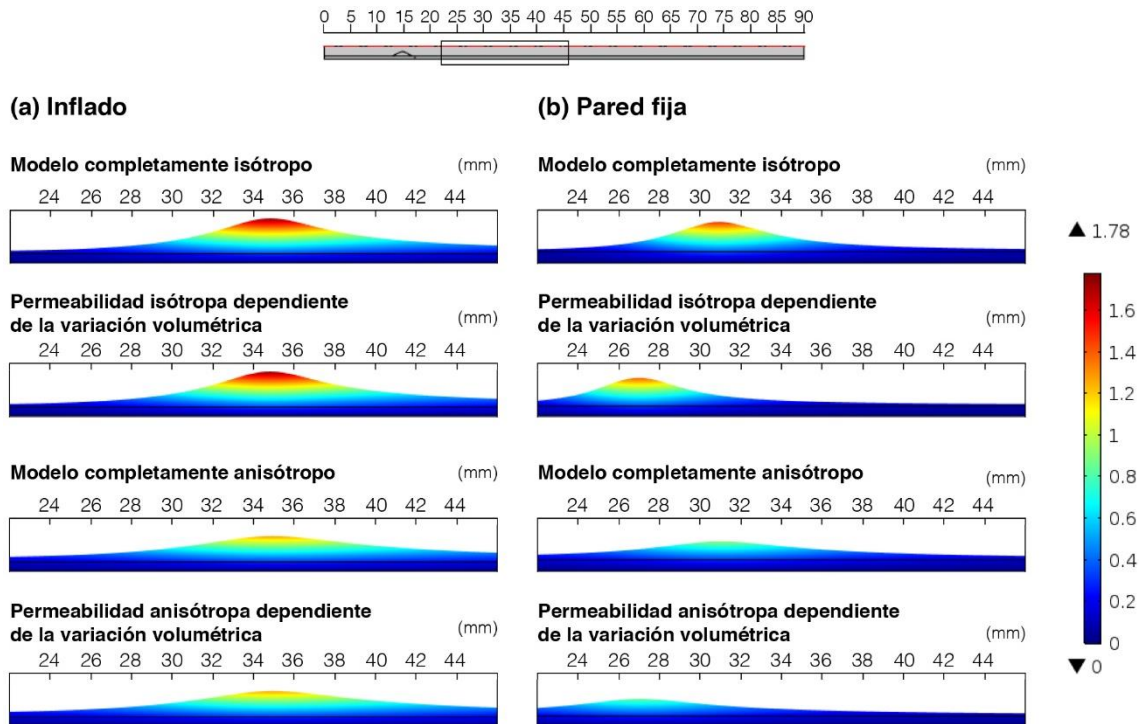


Figura 14. Comparación de resultados para el estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso convectivo. (a) Caso de inflado crecimiento máximo: 1.76 mm, 1.76 mm, 1.29 mm, 1.29 mm. (b) Caso de pared fija, crecimiento máximo: 1.49 mm, 1.40 mm, 0.92 mm, 0.85 mm.

Como se puede observar en la Figura 14, en el caso de inflado se obtienen los mismos resultados que en los modelos originales. No obstante, en el caso de pared fija sí que se pueden ver algunas diferencias.

En primer lugar, al haberle otorgado al material una cierta compresibilidad, ya no se trata de un problema de compresión confinada con material incompresible y ahora sí que se produce una cierta deformación en la dirección radial. En concreto, se produce una compresión que genera una disminución del espesor arterial de 0.055 mm (un 9.82% con respecto a los 0.56 mm de espesor de la pared).

Por otro lado, los valores de crecimiento máximo sí que se ven reducidos, pasando de 1.49 mm (Figura 14, columna derecha, primera fila) y 0.92 mm (Figura 14, columna derecha, tercera fila) en los modelos originales a 1.40 mm (Figura 14,

columna derecha, segunda fila) y 0.85 mm (Figura 14, columna derecha, cuarta fila) en los casos dependientes de la deformación.

Por último, también se puede percibir que el valor máximo de crecimiento se desplaza hacia la izquierda en los casos que se considera la dependencia con la deformación.

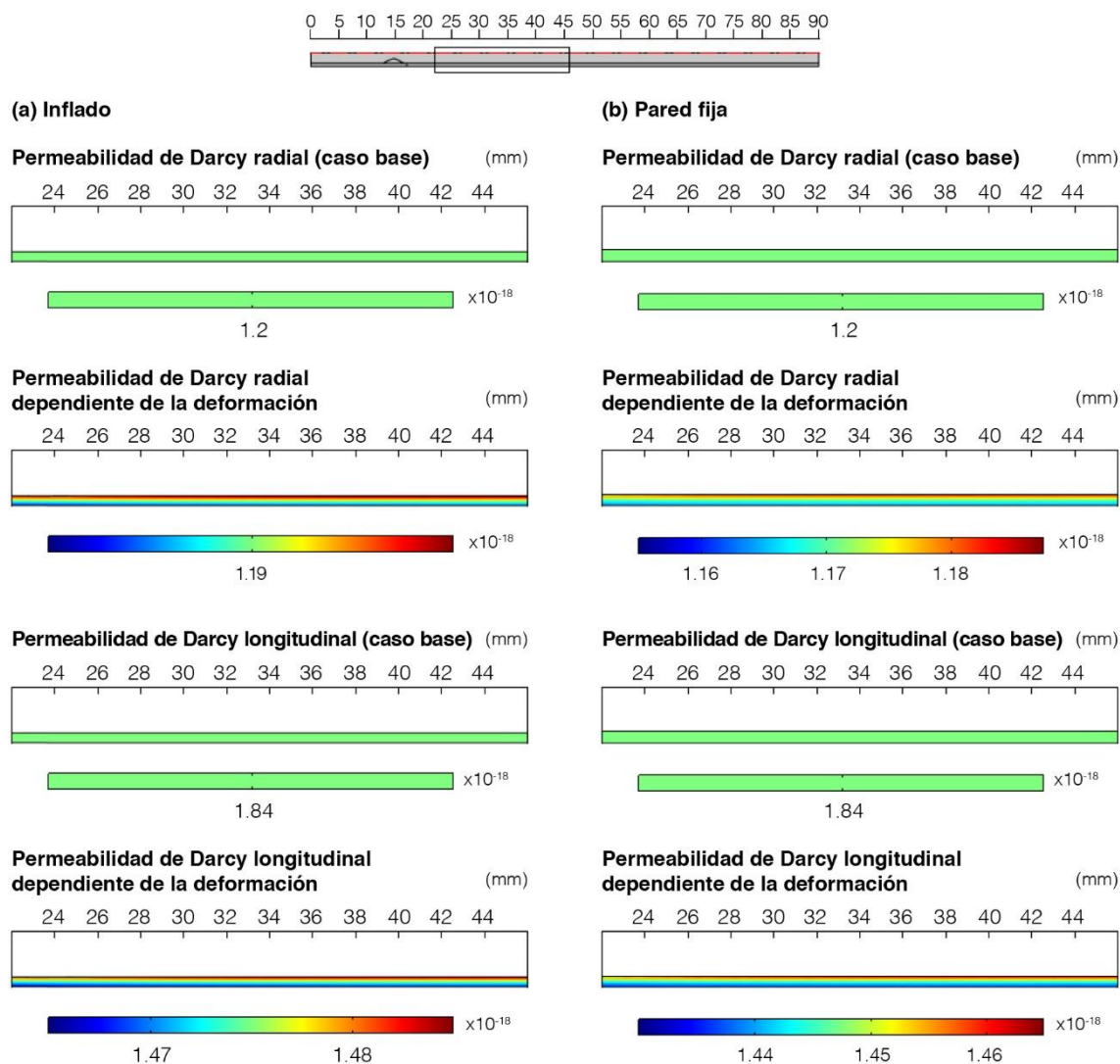


Figura 15. Configuración final de la permeabilidad de Darcy para cada caso planteado medido en $m^2/día$. (a) Caso de inflado, valores alcanzados por la permeabilidad radial dependiente de la deformación: $(1.18 - 1.2) \cdot 10^{-18} m^2$. Valores alcanzados por la permeabilidad longitudinal dependiente de la deformación: $(1.465 - 1.485) \cdot 10^{-18} m^2$. (b) Caso de pared fija, valores alcanzados por la permeabilidad radial dependiente de la deformación: $(1.155 - 1.185) \cdot 10^{-18} m^2$. Valores alcanzados por la permeabilidad longitudinal dependiente de la deformación: $(1.43 - 1.465) \cdot 10^{-18} m^2$.

En la Figura 15 se puede apreciar la distribución de permeabilidades para cada caso. Queda claramente reflejado que los cambios sufridos por este parámetro en la dirección radial son prácticamente nulos, por lo que es normal que esta dependencia entre permeabilidad y deformación no tenga una gran influencia.

En la dirección longitudinal sí que se pueden percibir cambios más significativos, pero, como se ha explicado en el apartado 3.1, la anisotropía de los procesos convectivos no tiene ninguna repercusión sobre el modelo. Todo esto justifica el hecho de que en el caso de inflado no se obtengan variaciones relevantes con respecto a los modelos originales, pero no justifica las diferencias obtenidas en pared fija.

Con respecto al caso de pared fija, en la Figura 15 se ha observado que se obtiene un menor crecimiento que en los modelos originales y que, además, este se obtiene más hacia la izquierda que en los modelos de permeabilidad constante. El hecho de que se desplace hacia la izquierda encuentra su justificación en la distribución del WSS ya que para este nuevo modelo el valor mínimo se obtiene aún más a la izquierda que en el modelo de pared fija de permeabilidad constante (Figura 16).

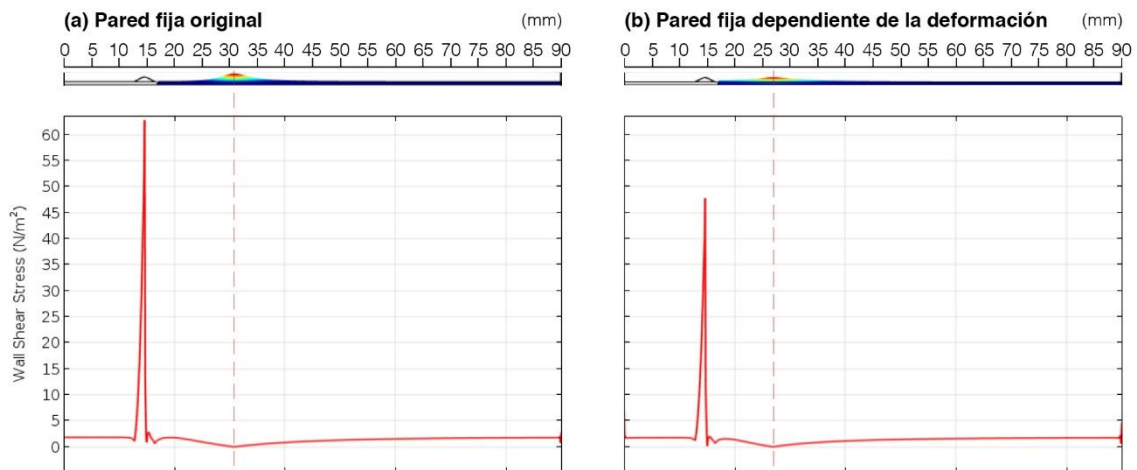


Figura 16. Comparación de la correlación entre la distribución de WSS y la posición de la placa de ateroma para los casos de pared fija sin dependencia de las deformaciones en el proceso convectivo y con dependencia de las deformaciones en el proceso convectivo

La reducción observada en el crecimiento no tiene justificación esta vez en la variación del espesor, como en el estudio de la anisotropía, si no que es debida al WSS. Al considerar la compresibilidad del tejido, como ya se ha mencionado anteriormente, se produce una compresión del tejido que implica un ligero aumento del radio arterial interno. Esto genera una reducción en el WSS (como se puede apreciar en la Figura 16) que acarrea una reducción de la recirculación de fluido ocurrida tras el obstáculo. Esta reducción de la recirculación afecta al transporte de masa hacia la pared, haciendo que se obtenga un menor crecimiento de placa en los modelos en los que se considera la permeabilidad de Darcy dependiente de la variación volumétrica

3.4. Estudio de la dependencia de ambos procesos con el estado de deformaciones

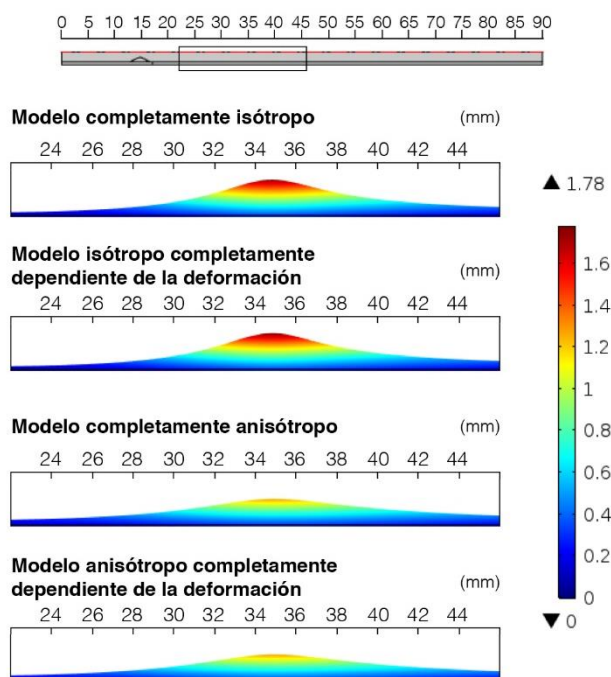


Figura 17. Comparación de resultados para el caso completamente de la deformación. Caso de inflado, crecimiento máximo: 1.76 mm, 1.78 mm, 1.29 mm, 1.29 mm.

En este caso en el que todo depende de la deformación, los resultados muestran, como era de esperar, lo mismo que en los apartados anteriores. En primer lugar, no se ha planteado el caso de pared fija por el mismo motivo que en el apartado 3.2, ya que no tiene sentido estudiar la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo para pared fija. Con respecto al caso de inflado, puede apreciarse que las deformaciones no tienen ninguna influencia visible sobre los resultados obtenidos (Figura 17).

3.5. Aplicación del modelo a la patología de hipertensión

Como se ha mencionado antes, la aplicación a la hipertensión se ha realizado únicamente para el caso de inflado. Por realizar un análisis más completo, se ha implementado tanto para el caso completamente anisótropo que no tiene en cuenta el estado de deformaciones en ningún proceso como para el caso anisótropo completamente dependiente de las deformaciones.

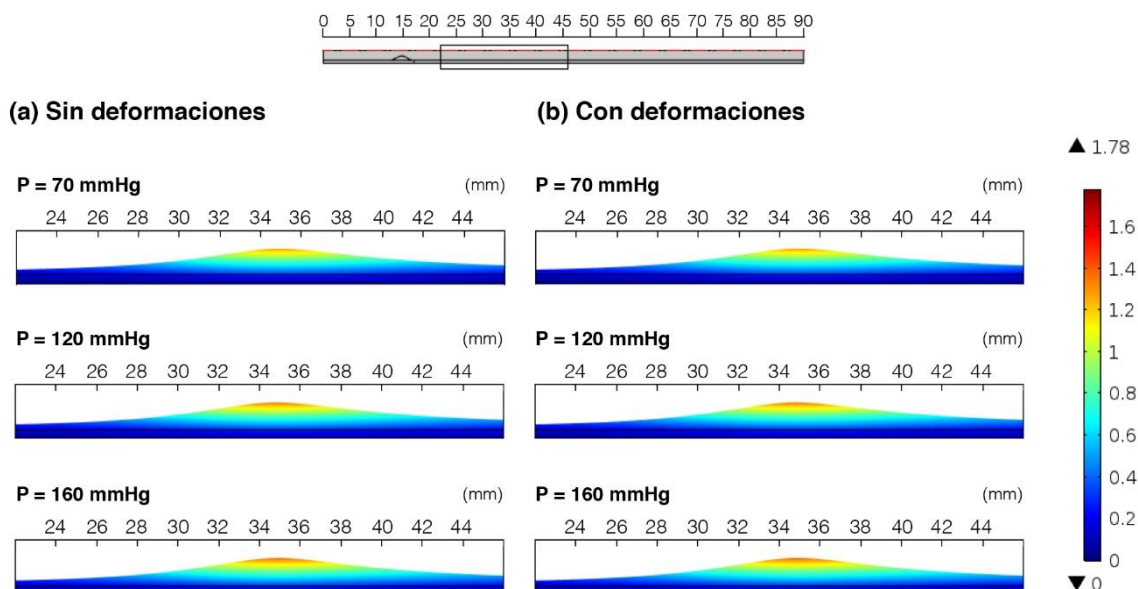


Figura 18. Figura 29. Comparación de resultados para la aplicación a la hipertensión en el caso de inflado. (a) Modelo completamente anisótropo sin dependencia de las deformaciones, crecimiento máximo: 1.29 mm, 1.36 mm, 1.39 mm. (b) Modelo anisótropo completamente dependiente de las deformaciones, crecimiento máximo: 1.29 mm, 1.35 mm, 1.39 mm

En la Figura 18 se observa, en primer lugar, que el efecto de las deformaciones sobre el proceso de hipertensión tampoco tiene una gran influencia. Esto reafirma lo que se ha expuesto en el resto de apartados, pero, puesto que conforme aumenta la presión se incrementan las deformaciones sufridas por la pared, se ha considerado de utilidad volver a realizar este análisis para el caso de hipertensión. No obstante, pese a este incremento comentado en las deformaciones, queda en evidencia que siguen sin tener influencia alguna.

También es posible apreciar que el valor de crecimiento máximo registrado en cada caso aumenta conforme aumentamos la presión en el lumen, obteniéndose un crecimiento de 1.29 mm para ambos casos iniciales de 70 mmHg (Figura 18, fila 1), de 1.36 y 1.35 mm para 120 mmHg (Figura 18, fila 2) y de 1.39 mm para 160 mmHg (Figura 18, fila 3). Esto supone unas variaciones del 5.43% y 7.75% de los casos hipertensos con respecto al caso original. Esto corrobora lo documentado en la bibliografía (Anexo I), donde se afirma que la hipertensión arterial es un factor de riesgo para la placa de ateroma y que acentúa el crecimiento de ésta.

4. Conclusiones

En primer lugar, se puede concluir que el objetivo de este proyecto ha sido cumplido, puesto que se ha podido realizar un amplio análisis de la influencia de las deformaciones sobre el modelo ya existente de placa de ateroma. Además, también ha sido posible aplicar el nuevo modelo optimizado al caso de la hipertensión, corroborando su efecto sobre la aterosclerosis.

Con respecto a los parámetros estudiados, se ha concluido finalmente que los únicos que aportan diferencias relevantes a los resultados obtenidos son la anisotropía de los procesos difusivos y las condiciones de contorno impuestas sobre la arteria, descartándose así la anisotropía de los procesos convectivos y la dependencia de los procesos de transporte con el estado de deformaciones.

5. Líneas de trabajo futuro

Como posibles líneas de futuro, se plantea seguir perfeccionando el modelo para conseguir un modelo aún más realista. Una primera opción sería la introducción de las condiciones de apoyo fisiológicas de la arteria coronaria sobre el corazón.

Otra gran línea de mejora sería incorporar al modelo la interacción fluido-estructura, de forma que el crecimiento de la placa esté acoplado con la mecánica de fluidos en el lumen y se actualicen simultáneamente. De hecho, ya se ha empezado a trabajar en esta línea, pero todavía no se han obtenido resultados los suficientemente relevantes como para incluirlos en este proyecto.

También cabe la posibilidad de plantear el modelo poroelástico para la pared arterial o la de considerar la pared arterial con un modelo multicapa.

Además, actualmente se está desarrollando en un trabajo paralelo un modelo de crecimiento de placa de ateroma tridimensional basado en geometría de paciente específico. Por lo tanto, otra posibilidad muy factible podría ser la aplicación a dicho modelo de las conclusiones obtenidas en este proyecto.

Otra línea en la que se está trabajando actualmente es la de incluir en el modelo variables estímulo adicionales, como pueden ser el OSI (*Oscillatory Shear Index*) o el TAWSS (*Time Averaged Wall Shear Stress*).

Bibliografía

1. Organización Mundial Salud, O.M.S. Datos estadísticos de mortalidad a nivel global. 2016; Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/.
2. Cardiología, S.E.d. Datos estadísticos de la mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares en España. 2016; Available from: <https://secardiologia.es/multimedia/infografias/9335-la-mortalidad-cardiovascular-en-espana>.
3. Milnor, W.R., Hemodynamics. Cardiac dynamics, 1989.
4. Iliceto, S., et al., Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilation. *Circulation*, 1991. 83(1): p. 61-69.
5. Dodge Jr, J.T., et al., Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation*, 1992. 86(1): p. 232-246.
6. Meyer, G., R.g. Merval, and A. Tedgui, Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circulation Research*, 1996. 79(3): p. 532-540.
7. Vargas, C.B., et al., Hydraulic conductivity of the endothelial and outer layers of the rabbit aorta. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1979. 236(1): p. H53-H60.
8. Ai, L. and K. Vafai, A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2006. 49(9-10): p. 1568-1591.
9. Olgac, U., V. Kurtcuoglu, and D. Poulidakos, Computational modeling of coupled blood-wall mass transport of LDL: effects of local wall shear stress. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2008. 294(2): p. H909-H919.
10. Doriot, P.-A., et al., In-vivo measurements of wall shear stress in human coronary arteries. *Coronary Artery Disease*, 2000. 11(6): p. 495-502.
11. Malvè, M., et al., Impedance-based outflow boundary conditions for human carotid haemodynamics. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2014. 17(11): p. 1248-1260.

12. Wentzel, J.J., et al., Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovascular Research*, 2012. 96(2): p. 234-243.
13. Kedem, O. and A. Katchalsky, Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1958. 27: p. 229-246.
14. Curry, F., Mechanics and thermodynamics of transcapillary exchange. *Handbook of Physiology, section 2, The Cardiovascular System, The Microcirculation*. 1984.
15. Gefen, A., *Patient-Specific Modeling in Tomorrow's Medicine*. 2012: Springer.
16. Tedgui, A. and M. Lever, Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1984. 247(5): p. H784-H791.
17. Ogunrinade, O., G.T. Kameya, and G.A. Truskey, Effect of fluid shear stress on the permeability of the arterial endothelium. *Annals of Biomedical Engineering*, 2002. 30(4): p. 430-446.
18. Tarbell, J.M., Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2003. 5(1): p. 79-118.
19. Huang, Y., et al., A fiber matrix model for the growth of macromolecular leakage spots in the arterial intima. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1994. 116(4): p. 430-445.
20. Weinbaum, S., et al., Effect of cell turnover and leaky junctions on arterial macromolecular transport. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1985. 248(6): p. H945-H960.
21. Chien, S., Molecular and mechanical bases of focal lipid accumulation in arterial wall. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2003. 83(2): p. 131-151.
22. Lin, S.-J., et al., Transendothelial transport of low density lipoprotein in association with cell mitosis in rat aorta. *Arteriosclerosis*, 1989. 9(2): p. 230-236.
23. Goldstein, L. and S. Brown, The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annual Review of Biochemistry*, 1977. 46(1): p. 897-930.

24. Guarino, A.J., T.N. Tulenko, and S.P. Wrenn, Sphingomyelinase-to-LDL molar ratio determines low density lipoprotein aggregation size: biological significance. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2006. 142(1-2): p. 33-42.
25. Schwenke, D.C. and T.E. Carew, Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*, 1989. 9(6): p. 908-918.
26. Petty, H.R., et al., Lateral distribution and diffusion of the C3b receptor of complement, HLA antigens, and lipid probes in peripheral blood leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1980. 77(11): p. 6587-6591.
27. Khan, F.H., *The elements of immunology*. 2009: Pearson Education India.
28. Prosi, M., et al., Mathematical and numerical models for transfer of low-density lipoproteins through the arterial walls: a new methodology for the model set up with applications to the study of disturbed luminal flow. *Journal of Biomechanics*, 2005. 38(4): p. 903-917.
29. Esterbauer, H., et al., Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radical Research Communications*, 1989. 6(1): p. 67-75.
30. Kruth, H.S., et al., Macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. *Journal of Biological Chemistry*, 2002. 277(37): p. 34573-34580.
31. Budu-Grajdeanu, P., et al., A mathematical model of venous neointimal hyperplasia formation. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 2008. 5(1): p. 2.
32. Bulelzai, M.A. and J.L. Dubbeldam, Long time evolution of atherosclerotic plaques. *Journal of Theoretical Biology*, 2012. 297: p. 1-10.
33. Krstic, R., *Human microscopic anatomy, corr. 3rd printing*. 1997, Berlin: Springer.
34. Steinberg, D., et al., A new approach to determining the rates of recruitment of circulating leukocytes into tissues: application to the measurement of leukocyte recruitment into atherosclerotic lesions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997. 94(8): p. 4040-4044.
35. Zhao, B., et al., Constitutive receptor-independent low density lipoprotein uptake and cholesterol accumulation by macrophages differentiated from human monocytes with macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF). *Journal of Biological Chemistry*, 2006. 281(23): p. 15757-15762.

36. Cavaillon, J., Cytokines and macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 1994. 48(10): p. 445-453.
37. Siogkas, P., et al., Multiscale-patient-specific artery and atherogenesis models. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2011. 58(12): p. 3464-3468.
38. Zhao, W., et al., Cytokine production by skin-derived mast cells: endogenous proteases are responsible for degradation of cytokines. *The Journal of Immunology*, 2005. 175(4): p. 2635-2642.
39. Calvez, V., et al. Mathematical modelling of the atherosclerotic plaque formation. in *ESAIM: Proceedings*. 2009. EDP Sciences.
40. Chamley-Campbell, J.H., G.R. Campbell, and R. Ross, Phenotype-dependent response of cultured aortic smooth muscle to serum mitogens. *The Journal of Cell Biology*, 1981. 89(2): p. 379-383.
41. Zahedmanesh, H., H. Van Oosterwyck, and C. Lally, A multi-scale mechanobiological model of in-stent restenosis: deciphering the role of matrix metalloproteinase and extracellular matrix changes. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 2014. 17(8): p. 813-828.
42. Griffin, C.A., et al., Chemokine expression and control of muscle cell migration during myogenesis. *Journal of Cell Science*, 2010. 123(18): p. 3052-3060.
43. Humphrey, J., *Cardiovascular Solid Mechanics: Cells, Tissues and Organs*. 35 Springer-Verlag. New York, 2002.
44. Sáez, P., et al., Mathematical modeling of collagen turnover in biological tissue. *Journal of Mathematical Biology*, 2013. 67(6-7): p. 1765-1793.
45. Krombach, F., et al., Cell size of alveolar macrophages: an interspecies comparison. *Environmental Health Perspectives*, 1997. 105(suppl 5): p. 1261-1263.
46. Nakano, A., M. Minamiyama, and J. Seki, The three-dimensional structure of vascular smooth muscle cells: a confocal laser microscopic study of rabbit mesenteric arterioles. *Asian Biomedicine*, 2010. 1(1): p. 77-86.
47. Martini, F.H., et al., *Fundamentals of Anatomy & Physiology: A & P Applications Manual*. 2014: MTM.
48. Cebollero Burgués, M. Trabajo Fin de Master: Modelo computacional acoplado de la expansión mecánica de dispositivos intravasculares y liberación de fármaco asociada. 2017; Available from: <https://zagan.unizar.es/record/63634?ln=es#>.

49. Holzapfel, G.A., et al., Determination of layer-specific mechanical properties of human coronary arteries with nonatherosclerotic intimal thickening and related constitutive modeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2005. 289(5): p. H2048-H2058.
50. Cilla, M., M. Martínez, and E. Peña, Effect of transmural transport properties on atheroma plaque formation and development. *Annals of Biomedical Engineering*, 2015. 43(7): p. 1516-1530.
51. Chooi, K., et al., Intimal and medial contributions to the hydraulic resistance of the arterial wall at different pressures: a combined computational and experimental study. *Journal of The Royal Society Interface*, 2016. 13(119): p. 20160234.
52. Denny, W.J., et al., An analysis of three dimensional diffusion in a representative arterial wall mass transport model. *Annals of Biomedical Engineering*, 2013. 41(5): p. 1062-1073.
53. Denny, W.J. and M.T. Walsh, Numerical modelling of the physical factors that affect mass transport in the vasculature at early time periods. *Medical Engineering & Physics*, 2014. 36(3): p. 308-317.
54. Nolan, D. and J. McGarry, On the compressibility of arterial tissue. *Annals of Biomedical Engineering*, 2016. 44(4): p. 993-1007.
55. Estructura y función de los vasos sanguíneos. 2014; Available from: <https://www.anatolandia.com/2014/09/estructura-y-funcion-de-los-vasos-sanguineos.html>.
56. University of California San Francisco, D.o.s. Atherosclerosis. 2018; Available from: <https://adultct.surgery.ucsf.edu/conditions--procedures/atherosclerosis.aspx>.
57. Vogel, R.A., Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clinical Cardiology*, 1997. 20(5): p. 426-432.
58. Lahoz, C. and J.M. Mostaza, La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Revista Española de Cardiología*, 2007. 60(2): p. 184-195.

Anexo I: Caracterización del tejido arterial y el proceso aterosclerótico

En este primer anexo se van a describir los conceptos biológicos básicos necesarios para la comprensión del proyecto.

A-I.1. Fisiología del tejido arterial

El tejido arterial está organizando en varias capas concéntricas, dotándolo de una estructura bastante compleja. Concretamente, se encuentra dividido en cuatro capas distintas: el endotelio, la capa íntima, la capa media y la capa adventicia. En la Figura A-I.1 se muestra un esquema de esta organización.

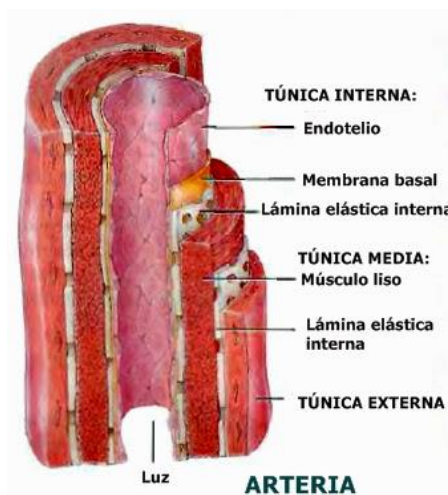


Figura A-I. 1. Estructura de una arteria [55]

En primer lugar, el endotelio consiste en una fina capa de células que reviste el interior del vaso. Actúa como membrana semipermeable que permite el paso de ciertas sustancias, como se explicará más adelante, desempeña bastantes más funciones y juega un papel primordial en el proceso aterosclerótico.

La siguiente capa es la capa íntima. Se trata de una membrana elástica que separa el endotelio de la capa media.

Posteriormente, se encuentra la capa media. Esta capa es notablemente más gruesa y está formada por células musculares lisas, láminas de elastina y fibras de colágeno. En las arterias de distribución, entre las que se encuentra la arteria coronaria, esta capa tiene gran importancia y tiene una gran cantidad de células musculares lisas. La formación de la placa de ateroma tiene lugar en esta capa y en la capa íntima.

Por último, la capa más externa es la adventicia. Se trata de la capa más gruesa de todas y está formada por fibras de colágeno y tejido conjuntivo. Su función es otorgar rigidez estructural a la arteria y no interviene en el proceso de crecimiento de placa.

A-I.2. Aterosclerosis

Se entiende por aterosclerosis el proceso de crecimiento y endurecimiento sufrido por la pared arterial, concretamente en vasos de mediano y gran calibre. Esto es ocasionado por la formación de una placa de ateroma en las capas íntima y media, la cual está compuesta por lípidos, células inflamatorias y tejido fibroso. Tiene una mayor incidencia en las arterias encargadas de irrigar el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales). En la Figura A-I.2 se puede observar la comparación entre una arteria aterosclerótica y una arteria sana.

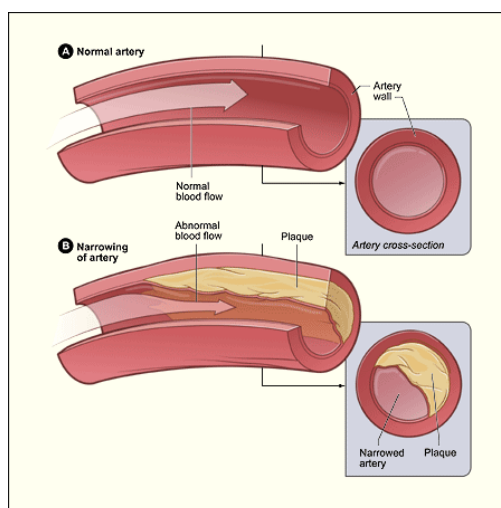


Figura A-I. 2. Comparación entre una arteria sana y una arteria aterosclerótica [56]

Este estrechamiento de la luz arterial, así como la pérdida de elasticidad del tejido, provoca irregularidades en el flujo sanguíneo y una reducción del oxígeno transportado. Además, la erosión o la rotura de la placa pueden conllevar la formación de trombos que desemboquen en isquemia o necrosis generando nefastas consecuencias que varían en función de dónde se encuentra la placa. En las arterias coronarias, puede generar un síndrome coronario agudo, un infarto agudo de miocardio o incluso muerte súbita.

El evento desencadenante para que se produzca esta patología es la disfuncionalidad del endotelio. El endotelio no es solo una membrana permeable a través de la cual pueden pasar determinadas sustancias si no que se trata de una fina

capa de células que reviste el interior de los vasos y que juega un papel muy importante en diferentes funciones, entre las que se pueden destacar propiedades antiescleróticas y antitrombóticas, el desarrollo de los vasos sanguíneos o la vasoregulación [57]. Por lo tanto, cualquier tipo de deterioro sufrido por el endotelio puede acarrear una pérdida en su funcionalidad. En el caso de la formación de la placa de ateroma, la disfunción del endotelio puede implicar una mayor permeabilidad ante determinadas sustancias como puede ser el LDL, una mayor adhesión de monocitos o la secreción de factores que inducen la diferenciación de monocitos a macrófagos [57]. Por ello, todos estos datos confirman que el endotelio tiene un papel primordial en el desarrollo de la aterosclerosis.

Además, el proceso aterosclerótico está condicionado por múltiples factores de riesgo que favorecen su desarrollo, y pueden ser clasificados en tres grupos: causales, condicionales y predisponentes [58].

Los factores causales son los que tienen una implicación directa en la aparición de la aterosclerosis. Estos factores son independientes unos de otros y sus efectos son acumulativos. Entre ellos destacan el tabaquismo, un alto nivel de lipoproteínas de baja densidad en sangre (*Low Density Lipoprotein*, LDL), un bajo nivel de lipoproteínas de alta densidad en sangre (*High Density Lipoprotein*, HDL), la diabetes o la edad avanzada.

Los factores condicionales aumentan el riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares, pero tienen una menor implicación que los anteriores. Su relación causal no suele estar documentada. Se pueden destacar la presencia de homocisteína sérica elevada, de factores protrombóticos (fibrinógeno, PAI-I) o de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)

Por último, los factores predisponentes son los menos condicionantes. Su aparición no implica el desarrollo de una patología, sino que acentúan los efectos de los factores de riesgo causales o condicionantes. Por ejemplo, pueden mencionarse la obesidad, la inactividad física, características étnicas o factores socioeconómicos.

A-I.3. Hipertensión Arterial

La hipertensión es uno de los factores de riesgo más condicionantes, pudiéndose observar una gran correlación entre la incidencia de enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares y los valores alcanzados por la presión arterial, como se puede observar en la Figura A-I.3.

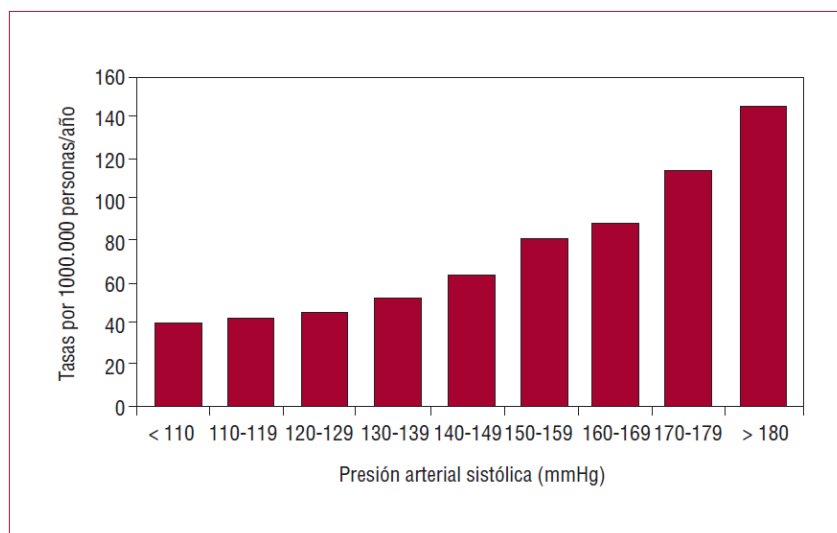


Figura A-I. 3. Relación entre la presión arterial sistólica y la mortalidad total tras 11 años de seguimiento [58]

El papel concreto de la hipertensión en la aterotrombosis es aún desconocido. Se ha postulado que este exceso de presión puede llegar a incrementar el daño al endotelio aumentando su permeabilidad, que podría estimular la proliferación de las células musculares lisas o que puede inducir la rotura de la placa.

Existen numerosos estudios que demuestran que el descenso de la presión arterial causa una disminución general en la mortalidad cardiovascular registrada, consiguiéndose con una reducción de 5 mmHg de presión arterial diastólica un descenso en la incidencia de mortalidad de un 23% en 5 años [58].

En España, en torno a un 45% de la población tiene una presión arterial mayor a 90/140 mmHg o está en tratamiento con fármacos hipopresores [58]. Por ello, la gran incidencia de esta patología y las fuertes implicaciones que conlleva en el proceso arteriosclerótico hacen que sea de vital importancia su estudio.

A-I.4. Caracterización del proceso aterosclerótico

A continuación, se va a describir el proceso de formación de una placa de ateroma para poder comprender mejor el modelo desarrollado. Inicialmente se puede dividir este proceso en dos bloques: el transporte de sustancias a través del torrente sanguíneo y el transporte de éstas a través de la pared arterial. Se trata de un proceso tremendamente complejo puesto que en él intervienen una gran cantidad de células, proteínas y enzimas distintas. El modelo utilizado solo considera las sustancias principales para simplificar el cálculo computacional. Concretamente se han considerado LDL, LDL oxidado, monocitos, macrófagos, células espumosas, células musculares lisas sintéticas y contráctiles, citoquinas y colágeno.

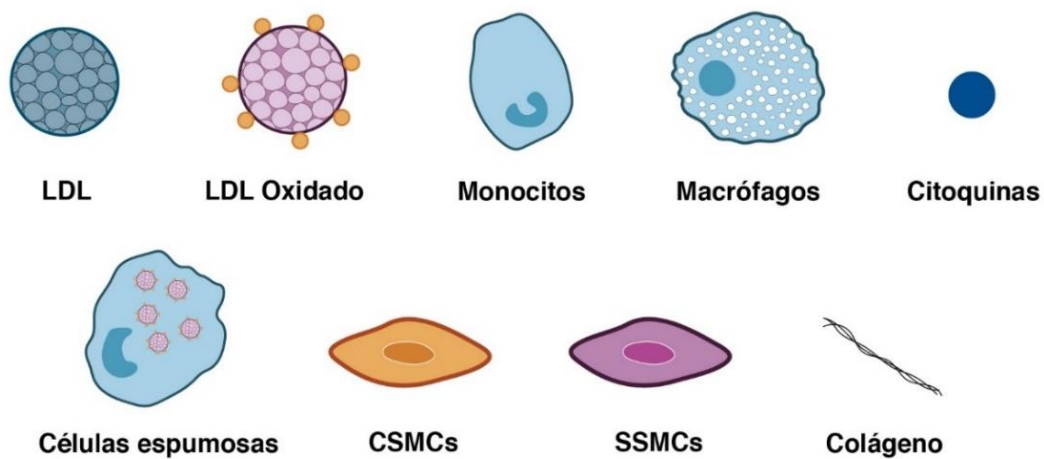


Figura A-I. 4. Sustancias consideradas en el modelo utilizado

A-I.4.1. Transporte a través del torrente sanguíneo

La sangre está formada por dos partes distintas: una porción fluida (plasma) y elementos sólidos en suspensión. Por lo tanto, conforme el flujo sanguíneo avanza en la dirección longitudinal, todas las sustancias suspendidas en él son arrastradas. El plasma sanguíneo representa el 55% del volumen total sanguíneo y los elementos en suspensión el 45% restante. En este caso se han modelado únicamente como sustancias en suspensión el LDL y los monocitos, ya que son las más influyentes en la formación de la placa.

Como se ha mencionado anteriormente, la primera capa de la arteria es el endotelio, una fina capa capaz de reaccionar de manera distinta a diferentes estímulos, como pueden ser la presencia de determinadas sustancias o cargas mecánicas. Si se llega a alterar la funcionalidad del endotelio, pueden llegar a modificarse sus propiedades, dando lugar a varios cambios como puede ser una alteración en la permeabilidad de éste que facilita la inclusión del LDL en la pared arterial. En este modelo, esto está regulado por el esfuerzo tangencial en la pared (*Wall Shear Stress, WSS*), ya que el LDL penetra en la pared en zonas donde el WSS es más bajo, puesto que es ahí donde se favorece su deposición. Concretamente, para arteria coronaria se cumple que la deposición de LDL tiene lugar en sitios donde el WSS es inferior a 1 Pa.

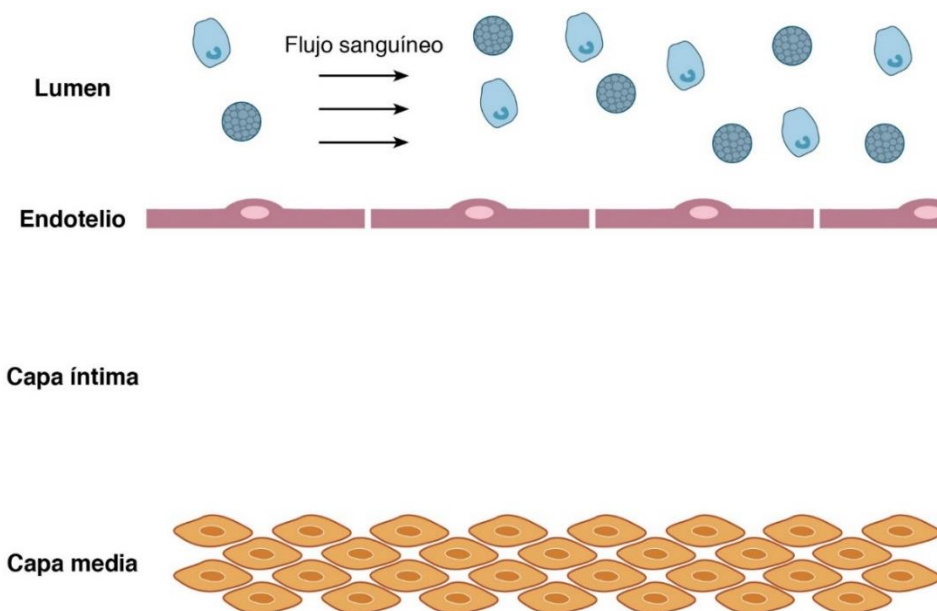


Figura A-I. 5. Transporte de sustancias en el lumen arterial por el flujo sanguíneo

A-I.4.2. Transporte a través de la pared arterial

A) Absorción del LDL

Una vez que el LDL transportado por la sangre se deposita sobre el endotelio, comienza a introducirse en la pared arterial en las zonas con un WSS más bajo mediante procesos de difusión y convección. La cantidad de LDL que atraviesa la pared depende, además del valor del WSS, de la concentración en sangre de esta lipoproteína, existiendo un nivel máximo de saturación. Es decir, por mucho que se incremente la concentración de LDL en el lumen, la cantidad que puede penetrar en la arteria tiene un nivel máximo el cual no puede ser superado.

La presencia de LDL en la pared no tiene por qué tener ninguna implicación patológica. De hecho, es habitual poder ver ciertas acumulaciones de lípidos en niños o incluso en arterias fetales humanas, por lo que el flujo de LDL a través de la pared arterial puede ser algo fisiológico. Lo que hace que se inicie el proceso aterosclerótico es un exceso de concentración de LDL en un mismo sitio, que activa la respuesta inmunológica del organismo. No obstante, la aparición de lípidos en la pared arterial de por sí no es algo negativo.

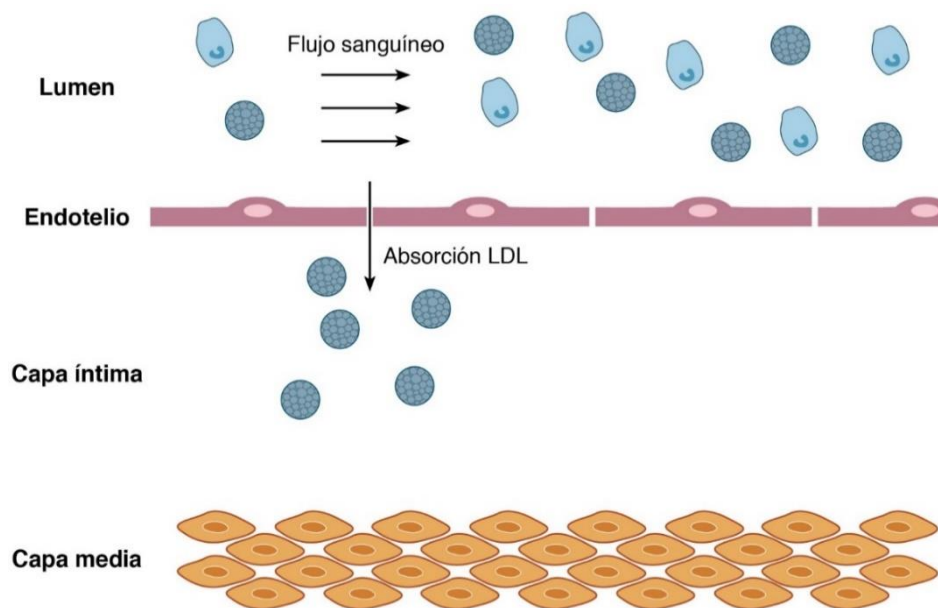


Figura A-I. 6. Absorción del LDL en la pared arterial

B) Oxidación del LDL

Tras la acumulación de partículas de LDL en la pared arterial, se produce la oxidación de éstas. El LDL oxidado es más peligroso que las de LDL ya que es más reactivo, pudiendo llegar a dañar los tejidos circundantes. La presencia de LDL oxidado es lo que provoca la entrada de monocitos en la pared arterial como respuesta inmune del cuerpo. El proceso de oxidación es bastante complejo ya que en él intervienen un alto número de reacciones bioquímicas. No obstante, en este modelo se han despreciado la mayoría de estos procesos y se ha optado por un proceso de oxidación simplificado.

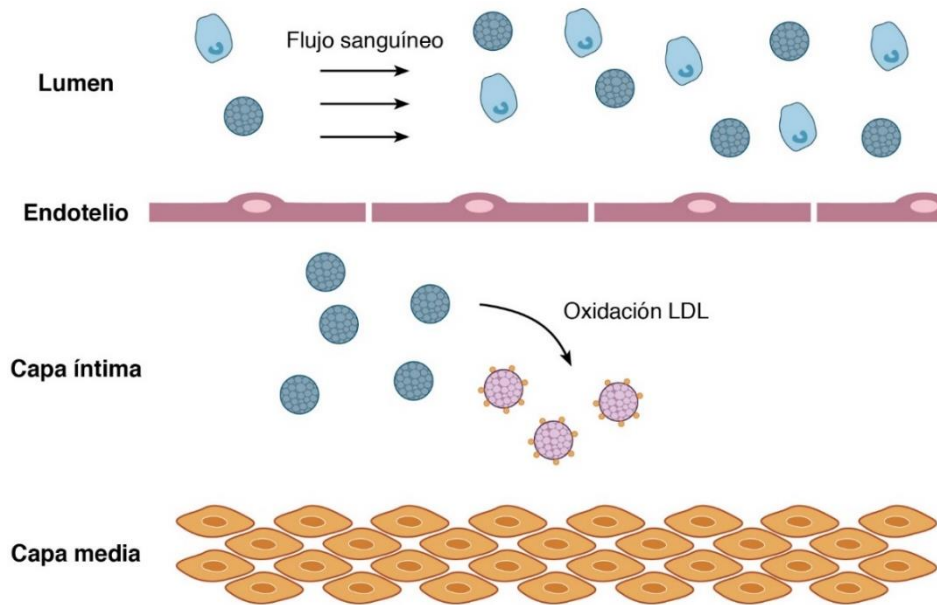


Figura A-I. 7. Proceso de oxidación del LDL

C) Entrada de monocitos en la pared arterial

Los monocitos penetran en la pared ante la aparición del LDL oxidado. Esto es debido a que éste tiene propiedades proinflamatorias y provoca la activación de las células endoteliales, que promueve la incursión de los monocitos. Este proceso incluye varios pasos y es bastante complejo.

Por lo tanto, la concentración de monocitos en la pared depende tanto de la concentración de monocitos en sangre como del nivel de LDL oxidado que hay en la pared.

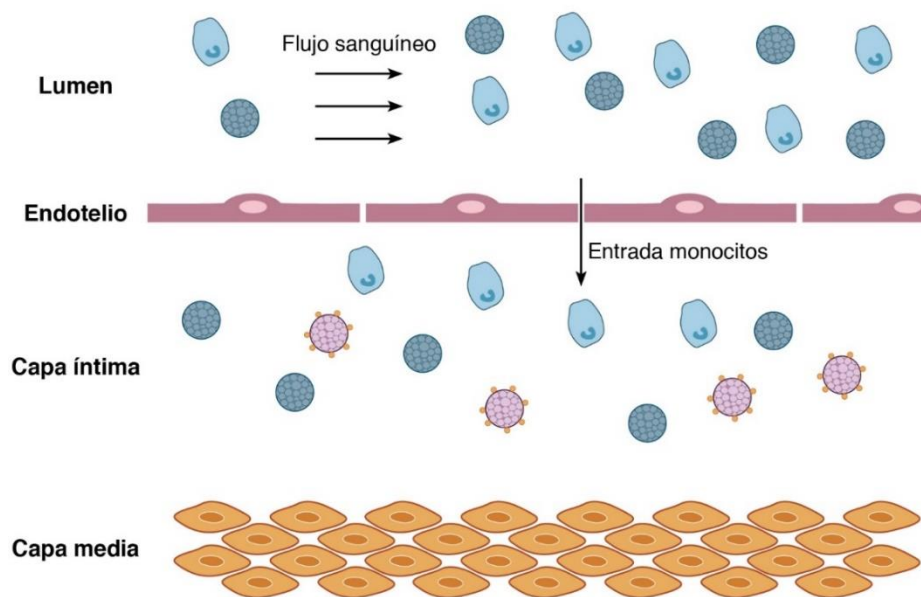


Figura A-I. 8. Entrada de los monocitos en la pared arterial

D) Diferenciación de los monocitos a macrófagos

Una vez que los monocitos se han introducido en la pared arterial, se produce la diferenciación a macrófagos. Estas células son las responsables de la protección de los tejidos frente a sustancias nocivas como patógenos, desechos celulares u otros componentes nocivos fagocitándolas en su interior.

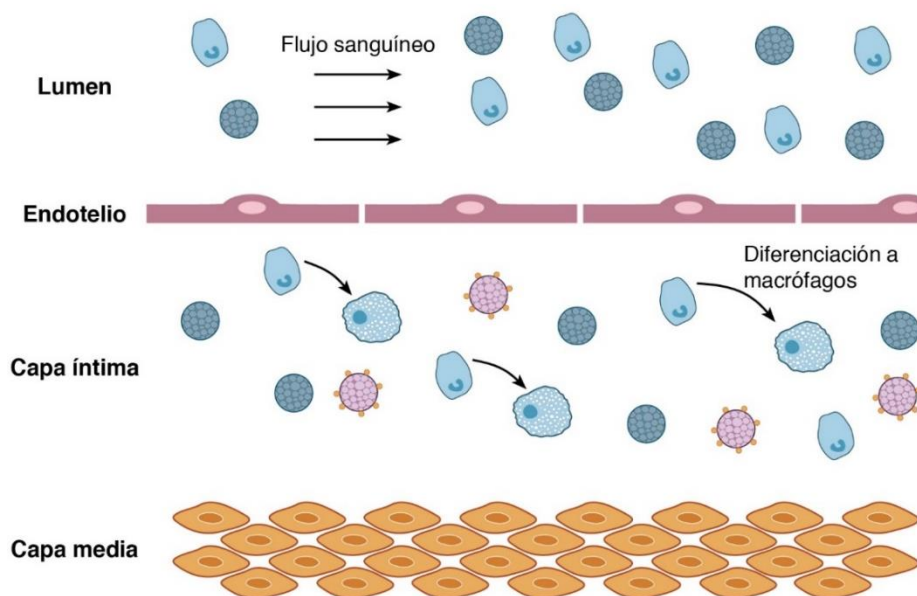


Figura A-I. 9. Diferenciación de los monocitos en macrófagos

E) Absorción del LDL oxidado por los macrófagos y secreción de citoquinas

Los macrófagos eliminan el LDL oxidado fagocitándolo y acumulándolo en su interior. Además, son productores de varios tipos de citoquinas, las cuales son proteínas que pueden ser de diferentes tipos y regular distintos procesos. No obstante, en este modelo tan solo se han introducido las citoquinas encargadas de la respuesta inflamatoria, las cuales activan las células musculares lisas.

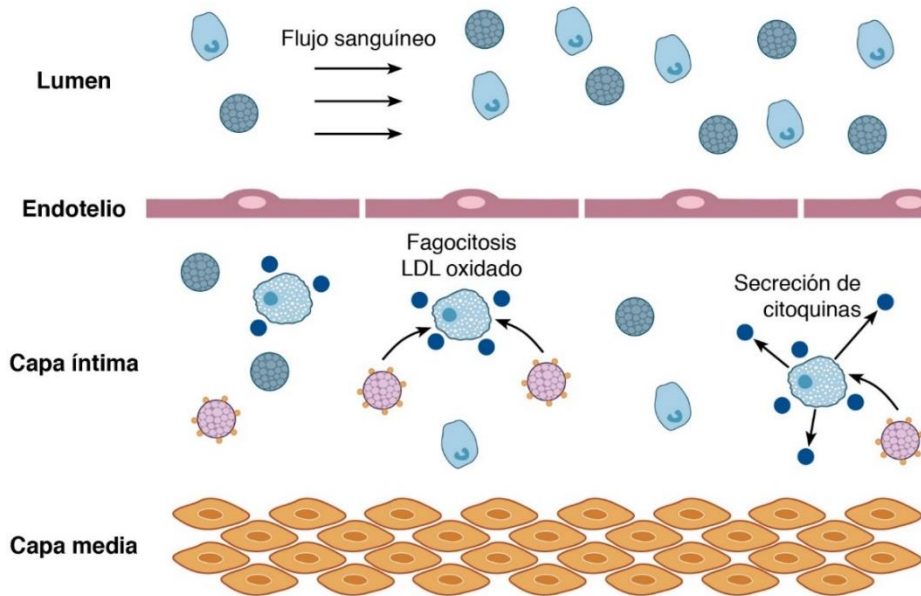


Figura A-I. 10. Absorción de LDL por medio de los macrófagos y secreción de citoquinas

F) Formación de las células espumosas

La ingesta continuada de LDL oxidado por parte de los macrófagos, lleva a que se formen las células espumosas, que son macrófagos saturados de lípidos. Además, la formación prolongada de estas células puede producir zonas donde se forman acumulaciones puntuales de lípidos. Al igual que el LDL, estas células no son perjudiciales por sí solas, pero pueden suponer un problema cuando se concentran en gran cantidad en un determinado punto.

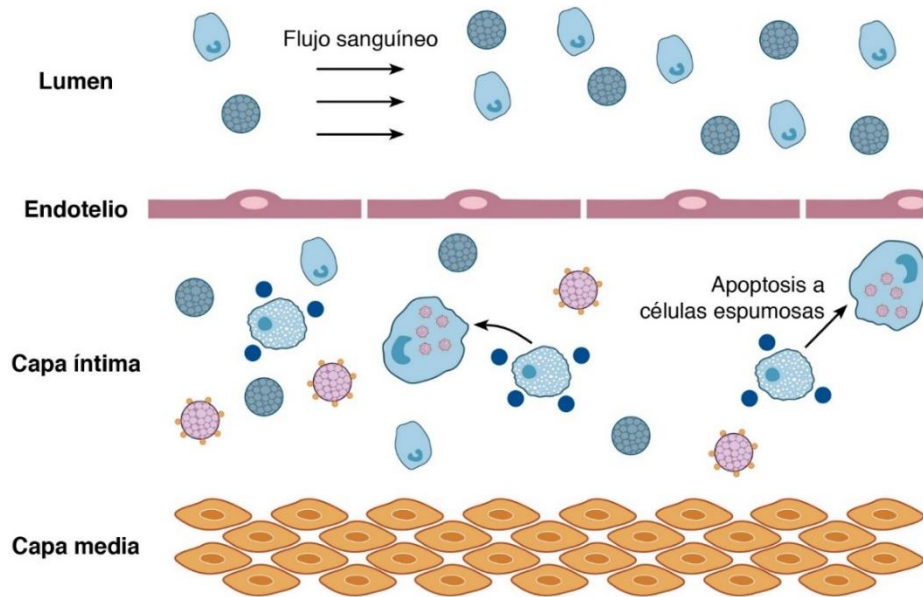


Figura A-I. 11. Diferenciación de los macrófagos en células espumosas

G) Diferenciación y migración de las células musculares lisas

La capa media de la arteria está formada mayoritariamente por tejido muscular, concretamente por células musculares lisas (*Smooth Muscle Cells, SMCs*). Este tipo de células musculares tienen una gran capacidad de diferenciación y pueden pasar fácilmente de su fenotipo contráctil (CSMCs) a su fenotipo sintético (SSMCs). El estado natural de las SMCs es en su forma contráctil y éstas diferencian a las SSMCs para migrar ante ciertos estímulos.

Todas las células musculares lisas se modelan inicialmente como contráctiles. Entonces, debido a la activación de éstas por parte de las citoquinas, comienzan a diferenciar en SSMCs y a migrar hacia las zonas donde se encuentran las citoquinas. Este tipo de células posee una gran importancia en el proceso de crecimiento de la placa aterosclerótica.

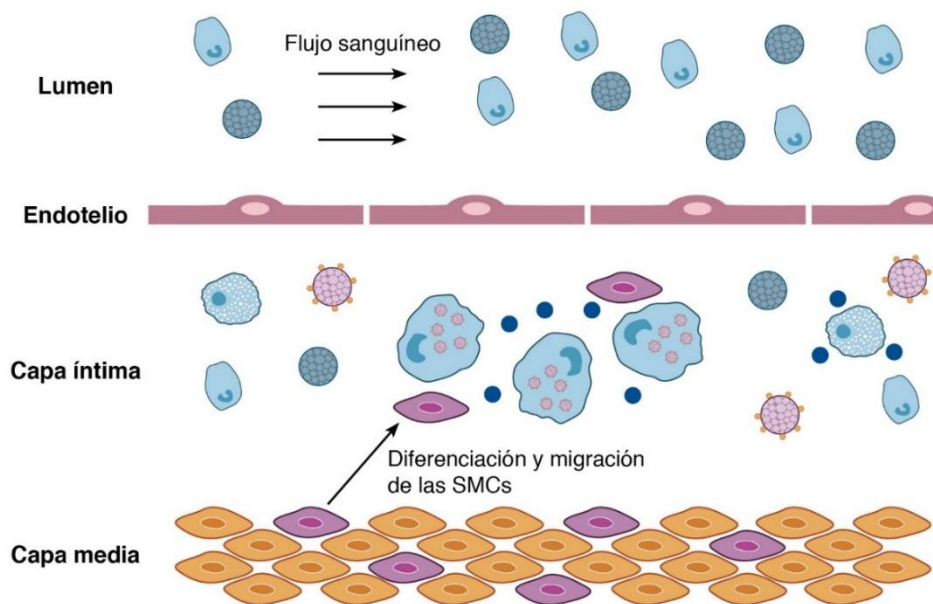


Figura A-I. 12. Diferenciación de las CSMCs a SSMCs y migración de éstas hacia las grandes concentraciones de citoquinas

H) Segregación de colágeno y formación de la placa de ateroma

El colágeno es la proteína más abundante del cuerpo. Existen una gran cantidad de tipos de colágeno distintos, más de diecinueve, y poseen diferentes funciones en el organismo. La placa aterosclerótica está formada principalmente por colágeno tipo I y tipo III, aunque también puede aparecer colágeno tipo IV y tipo V en determinadas etapas del proceso.

El colágeno puede tener varias funciones en la placa, como pueden ser la modulación de las funciones de los macrófagos, regular la proliferación de las SMCs o favorecer la formación de trombos. Sin embargo, su función más relevante es su influencia sobre la resistencia y la estabilidad de la placa de ateroma. La falta de colágeno en la placa hace que ésta sea inestable, facilitando su ruptura, mientras que un exceso de colágeno dota a la placa de una mayor rigidez y por tanto se produce la pérdida de elasticidad de la pared arterial.

Una vez que el colágeno es segregado por las SSMCs, la placa de ateroma comienza a ser más estable y empieza darse el proceso de crecimiento de ésta, deformando la pared arterial y comenzando a bloquear el lumen.

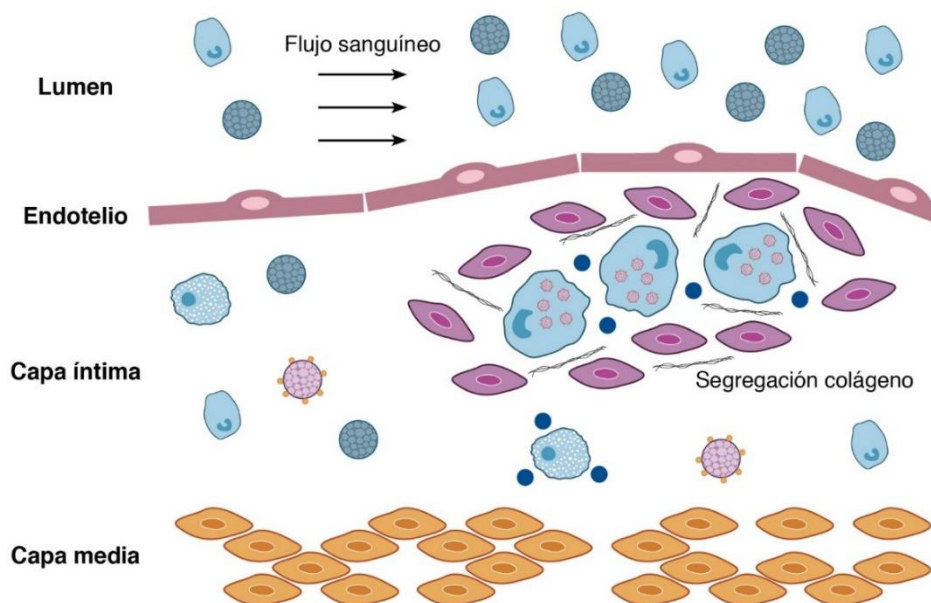


Figura A-I. 13. Secreción de colágeno y formación de la placa de ateroma

Anexo II: Análisis de sensibilidad de la malla

A-II.1. Características del mallado de COMSOL

Se ha realizado un análisis de sensibilidad de la malla utilizada para poder seleccionar el tamaño óptimo que permita obtener un coste computacional mínimo sin que afecte a la precisión de los resultados.

COMSOL ofrece varias opciones predeterminadas para el tamaño de malla. En primer lugar, ofrece opciones de ‘calibrado de malla’ con las que asigna diferentes tamaños de malla en función del tipo de física que rija en cada dominio. Por ejemplo, si se selecciona un mallado para mecánica de fluidos realizará un mallado muy fino, mientras que si se elige el mallado para físicas generales seleccionará mallas un poco más gruesas. Dado que en este modelo la parte del lumen está gobernada por la mecánica de fluidos y la parte de la pared se rige por la mecánica de sólidos deformables, se ha seleccionado un mallado para fluidos en el lumen y otro para físicas generales en la pared.

Una vez seleccionado el tipo de física para la cual se desea el mallado, COMSOL tiene diferentes tamaños predefinidos: Extremadamente fina, Extra fina, Más fina, Fina, Normal, Gruesa, Más gruesa, Extra gruesa y Extremadamente gruesa. En las Tablas A-II.1 y A-II.2 se recogen las características de estas mallas tanto para fluidos como para físicas generales.

Mallado para mecánica de fluidos					
Malla	Tamaño máximo de elemento (mm)	Tamaño mínimo de elemento (mm)	Tasa de crecimiento máxima de elemento	Factor de curvatura	Resolución de regiones estrechas
Extremadamente fina	0.0161	$4.82 \cdot 10^{-5}$	1.05	0.2	1
Extra fina	0.0313	$3.62 \cdot 10^{-4}$	1.08	0.25	1
Más fina	0.0675	$9.64 \cdot 10^{-4}$	1.1	0.25	1
Fina	0.0844	0.00241	1.13	0.3	1
Normal	0.108	0.00482	1.15	0.3	1
Gruesa	0.161	0.00723	1.2	0.4	1
Más gruesa	0.21	0.00964	1.25	0.6	1
Extra gruesa	0.313	0.0121	1.3	0.8	1
Extremadamente gruesa	0.53	0.0169	1.4	1	0.9

Tabla A-II. 1. Propiedades de las diferentes mallas de COMSOL para mecánica de fluidos

Mallado para físicas generales					
Malla	Tamaño máximo de elemento (mm)	Tamaño mínimo de elemento (mm)	Tasa de crecimiento máxima de elemento	Factor de curvatura	Resolución de regiones estrechas
Extremadamente fina	0.9	0.0018	1.1	0.2	1
Extra fina	1.8	0.00675	1.2	0.25	1
Más fina	3.33	0.00113	1.25	0.25	1
Fina	4.77	0.027	1.3	0.3	1
Normal	6.03	0.027	1.3	0.3	1
Gruesa	9	0.18	1.4	0.4	1
Más gruesa	11.7	0.54	1.5	0.6	1
Extra gruesa	18	1.44	1.8	0.8	1
Extremadamente gruesa	29.7	4.5	2	1	0.9

Tabla A-II. 2. Propiedades de las diferentes mallas de COMSOL para físicas generales

Se ha realizado un análisis de sensibilidad tanto para la malla del lumen como para la de la pared y también se ha llevado a cabo un tercer estudio para la longitud de la arteria. En los próximos apartados, se utilizarán los nombres designados por COMSOL para referir a los tamaños de malla. Pese a que las mallas del lumen y la pared han sido analizadas por separado, ambas son coincidentes en su intersección en la zona del endotelio.

El análisis de sensibilidad se realizó antes de implementar ninguna de las modificaciones sobre el modelo original.

A-II.2. Análisis de sensibilidad de la malla del lumen

Inicialmente, se seleccionó el tamaño de malla de mecánica de fluidos 'Más Fina' y se comparó con las mallas 'Fina', 'Normal' y 'Gruesa'. Se estudió el WSS máximo, la velocidad máxima alcanzada por el fluido, la posición en la que se generaba la nueva placa de ateroma y la longitud de la zona de recirculación. Para todas las variables, se estimó un intervalo de confianza del 5%, es decir, se impuso que, para considerar válida la nueva malla, sus resultados no debían variar con respecto a la malla original en más de un 5%.

La zona de recirculación es el área posterior a la primera placa de ateroma en la que, debido a las bajas presiones alcanzadas por el taponamiento del flujo, se forma un pequeño torbellino que produce recirculación. En la Figura A-II.1 se pueden apreciar las líneas de flujo que muestran de forma más clara este fenómeno.

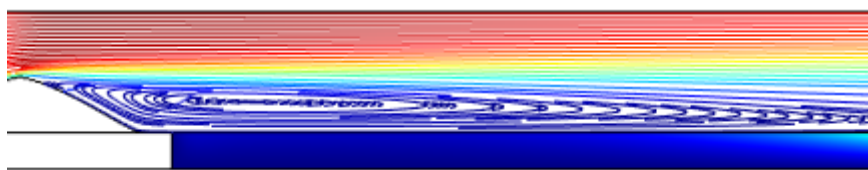


Figura A-II. 1. Zona de recirculación generada tras el primer saliente

Teniendo todo esto en cuenta, se obtuvieron los resultados mostrados en la Tabla A-II.3:

Malla lumen								
Malla	L_{recirc} (mm)	WSS_{max} (Pa)	z_{placa} (mm)	V_{max} (m/s)	$\%_{recirc}$	$\%_{WSS}$	$\%_{placa}$	$\%_v$
Mas Fina	16,57	65,93	21,275	0,96582	-	-	-	-
Fina	16,42	63,98	21,15	0,96408	0,905	2,957	0,587	0,180
Normal	16,21	63,01	20,95	0,96209	2,172	4,429	1,528	0,386
Gruesa	16	61,53	20,65	0,96009	3,439	6,674	2,938	0,593

Tabla A-II. 3. Resultados del análisis de sensibilidad de la malla del lumen

Los términos $\%_i$ se refieren al error relativo con respecto a la malla original para cada una de las variables, expresados en forma de porcentaje. Éstos han sido calculados mediante la expresión $\%_i = \frac{|v_i - v_0|}{v_0} \cdot 100$, donde v_0 y v_i se refieren al valor inicial y el de la nueva malla para cada variable, respectivamente.

En la Tabla A-II.4 se muestra el número de elementos y el tiempo de computación de los diferentes pasos del modelo para las diferentes mallas utilizadas. Como se puede observar, la variación del número de elementos modifica significativamente la duración del cálculo.

Malla lumen				
Malla	Número de elementos	Estacionario 1	Temporal	Estacionario 2
Mas Fina	123658	2 min 30 s	10 h 32 min 45 s	11 s
Fina	82657	1 min 23 s	5 h 43 min 23 s	8 s
Normal	61456	54 s	2 h 27 min 21 s	6 s
Gruesa	29101	29 s	1 h 42 min 11 s	3 s

Tabla A-II. 4. Número de elementos y tiempos de computación para los diferentes casos planteados

Como se puede observar en la Tabla A-II.3, todas las variables tienen un error menor al 5% excepto la variación del WSS para la malla 'Gruesa'. Por ello, se ha descartado esta última malla para el lumen y se ha seleccionado la malla 'Normal' en la Tabla A-II.5 se vuelven a recoger sus propiedades.

Malla final para mecánica de fluidos: Malla Normal				
Tamaño máximo de elemento (mm)	Tamaño mínimo de elemento (mm)	Tasa de crecimiento máxima de elemento	Factor de curvatura	Resolución de regiones estrechas
0.108	0.00482	1.15	0.3	1

Tabla A-II. 5. Propiedades de la malla seleccionada para el lumen

A-II.3. Análisis de sensibilidad de la malla de la pared

En este caso, se seleccionó como tamaño de malla inicial 'Más Gruesa' y se comparó con las mallas 'Extra gruesa' y 'Extremadamente gruesa' para físicas generales. Se estudió el crecimiento de la nueva placa, si variaba la posición en la que se generaba ésta y la variación de concentración de LDL a lo largo del espesor de la pared. Se volvió a considerar un intervalo de confianza del 5%.

Para la variación de concentración de LDL, se ha representado gráficamente cómo evoluciona esta variable en función del espesor de la pared para tres posiciones distintas de la pared: 19.5, 23.2 mm y la posición en la que se obtiene el valor máximo de concentración (que resulta muy similar en todos los casos planteados, aproximadamente en una posición de 20.9 mm). De esta forma, es posible comparar tres niveles distintos de concentración.

Tras realizar el análisis, se han obtenido los resultados mostrados en la Tabla A-II.6:

Malla Pared					
Malla	h_{placa} (mm)	z_{placa} (mm)	LDL (mol/m^3)	$\%_{h,placa}$	$\%_{z,placa}$
Más gruesa	2,35	20,934	-	-	-
Extra gruesa	2,33	20,985	-	0.851	0,244
Extremadamente Gruesa	2,33	20,934	-	0.851	0

Tabla A-II. 6. Resultados del análisis de sensibilidad de la malla de la pared

Los términos h_{placa} y z_{placa} se refieren a la altura de la placa y su posición, respectivamente. Se puede observar que todos los parámetros obtienen errores mucho menores al 5% por lo que en principio se pueden considerar válidas todas las mallas. Las comparaciones de las concentraciones de LDL se han realizado gráficamente y se recogen en las Figuras A-II.2-A-II.4.

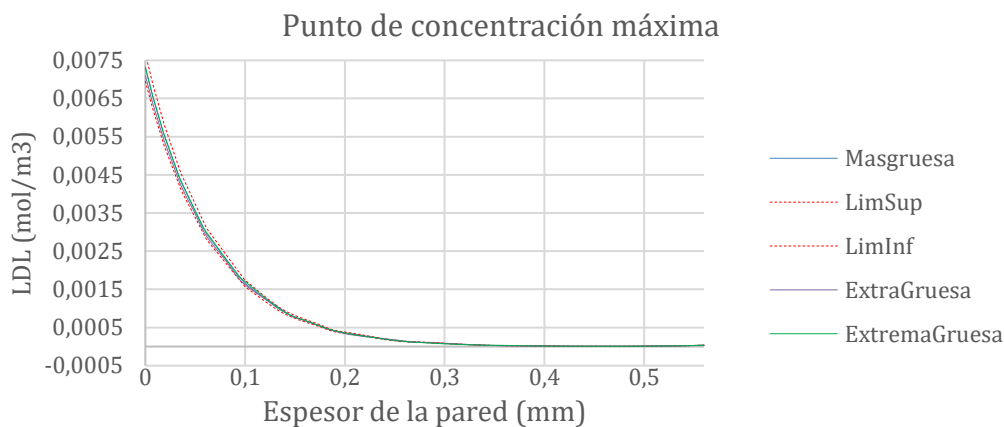


Figura A-II. 2. Variación de la concentración de LDL a lo largo del espesor de la pared arterial para $L=20.9$ mm

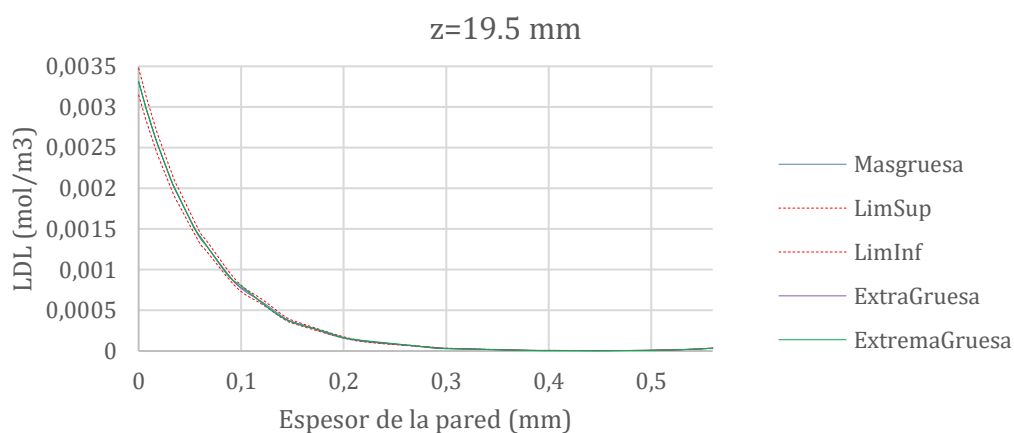


Figura A-II. 3. Variación de la concentración de LDL a lo largo del espesor de la pared arterial para $z=19.5$ mm

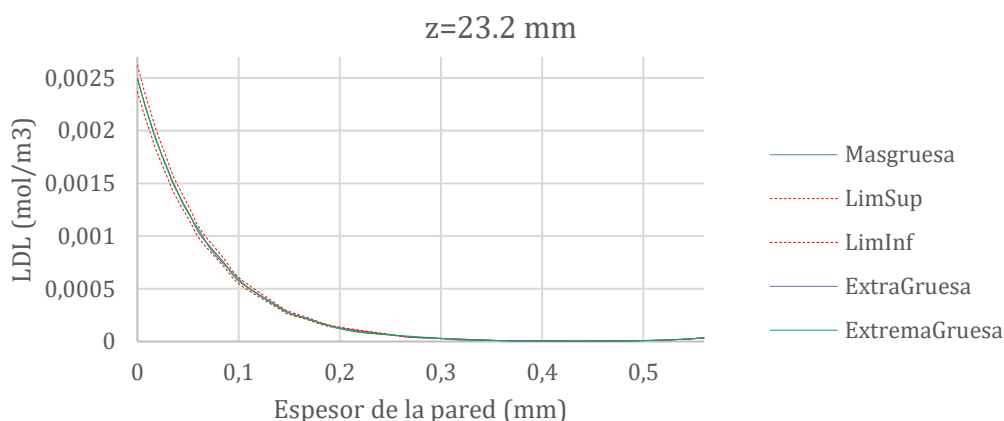


Figura A-II. 4. Variación de la concentración de LDL a lo largo del espesor de la pared arterial para $z=23.2$ mm

En las figuras anteriores se ha representado, para cada uno de las posiciones estudiadas, la concentración de LDL conforme avanza el espesor de la pared arterial. Aparece en color azul la variación de LDL para la malla 'Más gruesa', en morado la malla 'Extra gruesa' y en verde la malla 'Extremadamente gruesa'. Además, aparecen en línea roja discontinua los límites admisibles superior e inferior de concentración. Éstos han sido calculados aumentando y disminuyendo el valor de concentración de la malla más gruesa en un 5%. Debido a la similitud entre los resultados anteriores, no se llega a apreciar correctamente cada curva. Si se observa más de cerca, se puede ver que todos los casos quedan dentro del intervalo de 5% que se ha impuesto excepto en el final de cada curva.

En las Figuras A-II.5-A-II.7 se observa el último tramo de las gráficas anteriores ampliado. Como se puede apreciar, los dos casos probados sobresalen de los límites establecidos por lo que hay una variación mayor al 5%.

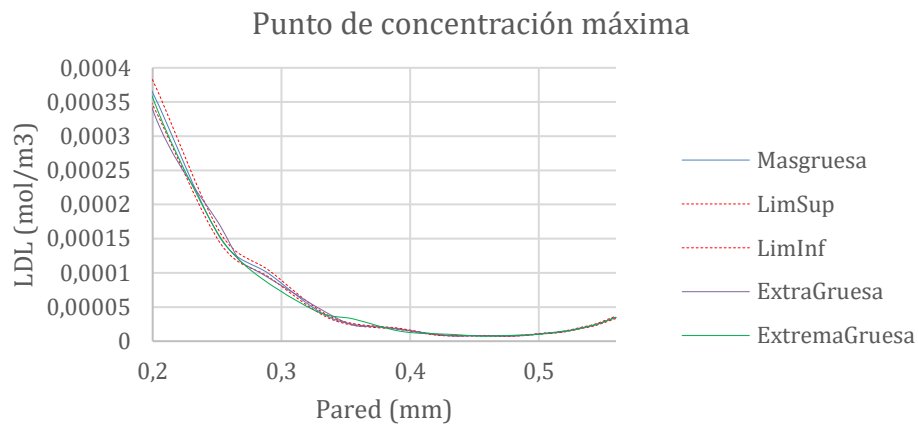


Figura A-II. 5. Ampliación de la variación de la concentración de LDL para $L=20.9$ mm

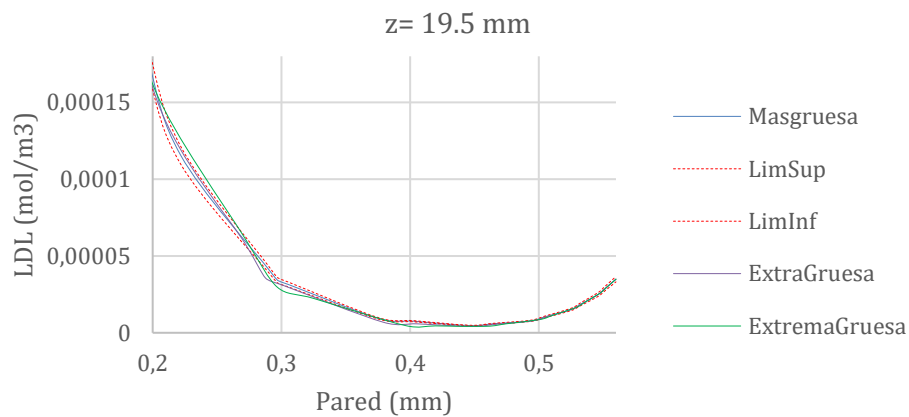


Figura A-II. 6. Ampliación de la variación de la concentración de LDL para $L=19.5$ mm

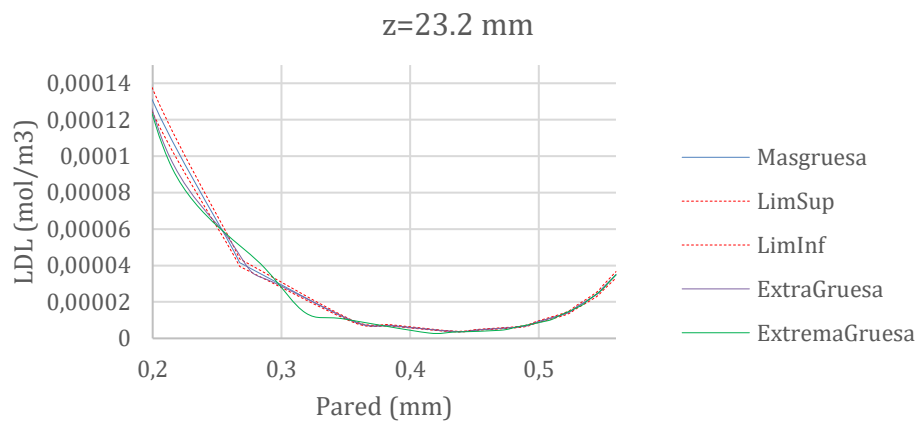


Figura A-II. 7. Ampliación de la variación de la concentración de LDL para $L=23.2$ mm

Anexo II: Análisis de sensibilidad de la malla

En la Tabla A-II.7 se muestra el número de elementos y el tiempo de computación de los diferentes pasos del modelo para las diferentes mallas utilizadas.

Malla pared				
Malla	Número de elementos	Estacionario 1	Temporal	Estacionario 2
Más gruesa	61456	45 s	26 min 10 s	5 s
Extra gruesa	60672	44 s	32 min 45 s	5 s
Extrema gruesa	61026	44 s	24 min 43 s	5 s

Tabla A-II. 7. Número de elementos y tiempos de computación para los diferentes casos planteados

En las gráficas del LDL se ha mostrado que todos los casos sobrepasan el 5% de error. Aunque este error se da en la zona final de la pared donde las concentraciones son significativamente bajas y podría no influir mucho en el modelo, se han descartado ambos casos ya que el tiempo de computación es similar para todas las mallas y no supone un problema seleccionar el caso con mayor número de elementos. Por lo tanto, se ha seleccionado el mallado 'Más gruesa' para la pared. En la Tabla A-II.8 se recogen sus propiedades.

Malla final para físicas generales: Malla Más gruesa				
Tamaño máximo de elemento (mm)	Tamaño mínimo de elemento (mm)	Tasa de crecimiento máxima de elemento	Factor de curvatura	Resolución de regiones estrechas
11.7	0.54	1.5	0.6	1

Tabla A-II. 8. Propiedades de la malla seleccionada para la pared

A-II.4. Análisis de la longitud de la arteria

Por último, se ha estudiado la influencia de la longitud de la arteria para poder acortar el modelo lo máximo posible y reducir su número de elementos (y el tiempo de cálculo). Se han estudiado longitudes de 60, 90 y 110 mm analizando los mismos parámetros que en los apartados anteriores.

Longitud arteria					
Longitud	110 mm	90 mm	Variación (%)	60 mm	Variación (%)
L_{recirc} (mm)	16,21	16,29	0,493522517	16,31	0,616903146
WSS máximo (Pa)	63,01	63,17	0,253927948	63,18	0,269798445
Posición placa (mm)	20,95	20,93	0,095465394	20,92	0,143198091
Altura placa (mm)	2,33	2,05	12,01716738	2,06	11,58798283
V_{max} (m/s)	0,96209	0,96209	0	0,96214	0,005197019
LDL (mol/m ³)	-	-	-	-	-

Tabla A-II. 9. Resultados del análisis de sensibilidad de la malla de la pared

Longitud arteria				
Longitud	Número de elementos	Estacionario 1	Temporal	Estacionario 2
110 mm	73708	55 s	2 h 32 min 28 s	6 s
90 mm	61456	47 s	1 h 55 min 20 s	5 s
60 mm	39966	30 s	2 h 20 min 40 s	3 s

Tabla A-II. 10. Número de elementos y tiempos de computación para los diferentes casos planteados

En las Tablas A-II.9 y A-II.10 se recogen los resultados obtenidos. Al igual que en los casos anteriores, la distribución del LDL se ha realizado gráficamente (Figuras A-II.8 y A-II.9). Se muestran solo las distribuciones en el punto de concentración máxima para no extender demasiado el apartado ya que en todos los casos se cumplía la condición del 5% de error máximo.

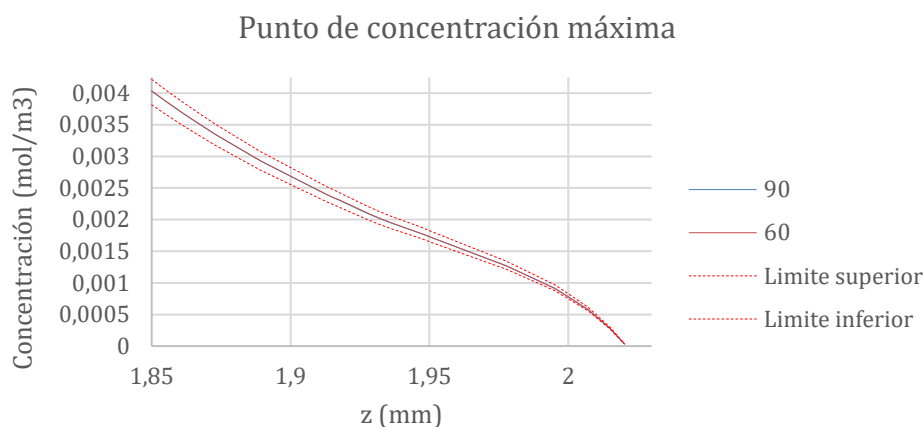


Figura A-II. 8. Variación de la concentración de LDL a lo largo del espesor de la pared arterial para $L=20.9$ mm

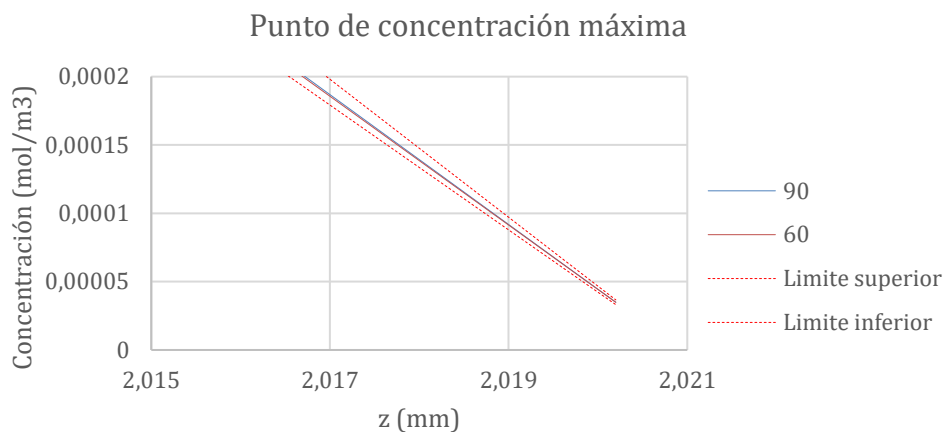


Figura A-II. 9. Ampliación de la variación de concentración de LDL para $L=20.9$ mm

Como se puede observar, todos los casos planteados son válidos puesto que ningún parámetro varía más de un 5% con respecto al modelo original. No obstante, se ha seleccionado la longitud de 90 mm para asegurar que el flujo quede completamente desarrollado en el final de la arteria.

Anexo III: Resultados completos

En este tercer anexo se muestran los resultados completos de todos los modelos creados. Para cada uno de ellos se recogen las distribuciones de concentraciones de todas las sustancias consideradas en el modelo y el crecimiento obtenido. Se han dividido los resultados en dos apartados, diferenciando los resultados para el caso en el que se considera el inflado y en el caso que se considera la pared fija. A modo de resumen, en la Tabla A-III.1 se recogen las características difusivas y convectivas de todos los modelos planteados en el proyecto.

Caso	Matriz de difusión (m^2/s)	Matriz de permeabilidad (m^2)
Estudio de la anisotropía del vaso		
Modelo completamente isótropo	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo de difusión anisótropa	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10 \cdot D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo de permeabilidad anisótropa	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.8359 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo completamente anisótropo	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10 \cdot D_i \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.8359 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo		
Modelo isótropo de difusión dependiente de la deformación	$D = \begin{pmatrix} D_i(1 + \varepsilon_r) & 0 \\ 0 & D_i(1 + \varepsilon_r) \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Modelo anisótropo de difusión dependiente de la deformación	$D = \begin{pmatrix} D_i(1 + \varepsilon_r) & 0 \\ 0 & 10D_i(1 + \varepsilon_z) \end{pmatrix}$	$\kappa_w = \begin{pmatrix} 1.2 & 0 \\ 0 & 1.8359 \end{pmatrix} \cdot 10^{-18}$
Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso convectivo		
Modelo isótropo de permeabilidad dependiente de la variación volumétrica	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & D_i \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r}(J) & 0 \\ 0 & K_{w,r}(J) \end{pmatrix}$
Modelo anisótropo de permeabilidad dependiente de la variación volumétrica	$D = \begin{pmatrix} D_i & 0 \\ 0 & 10 \cdot D_i \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r}(J) & 0 \\ 0 & K_{w,z}(J) \end{pmatrix}$
Modelos completamente dependientes de la deformación		
Modelo isótropo completamente dependiente de la deformación	$D = \begin{pmatrix} D_i(1 + \varepsilon_r) & 0 \\ 0 & D_i(1 + \varepsilon_r) \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r}(J) & 0 \\ 0 & K_{w,r}(J) \end{pmatrix}$
Modelo anisótropo completamente dependiente de la deformación	$D = \begin{pmatrix} D_i(1 + \varepsilon_r) & 0 \\ 0 & 10D_i(1 + \varepsilon_z) \end{pmatrix}$	$K_w = \begin{pmatrix} K_{w,r}(J) & 0 \\ 0 & K_{w,z}(J) \end{pmatrix}$

Tabla A-III. 1. Resumen de las características de todos los modelos planteados

A-III.1. Inflado

A-III.1.1. Estudio de la anisotropía

Se puede apreciar en las imágenes mostradas que para todos los casos se mantienen las mismas distribuciones de concentración en todas las sustancias. En todos ellos, las concentraciones de LDL y monocitos son más altas en la parte más próxima a la pared de la zona de crecimiento de placa, puesto que estas sustancias penetran en la pared desde el lumen arterial. Las CSMCs disminuyen su concentración en la zona de formación de la placa de ateroma mientras que las SSMCs siguen el patrón contrario. El colágeno, al ser producido por las SSMCs, tiene una distribución idéntica a la de éstas. El resto de sustancias (LDL oxidado, macrófagos, citoquinas y células espumosas) tienen distribuciones similares, alcanzándose su máxima concentración en la zona de máximo crecimiento y disminuyéndose paulatinamente conforme se alejan de dicha zona.

Modelado mecanobiológico para el estudio de la influencia de la mecánica en la formación de placa de ateroma y su aplicación al problema de hipertensión

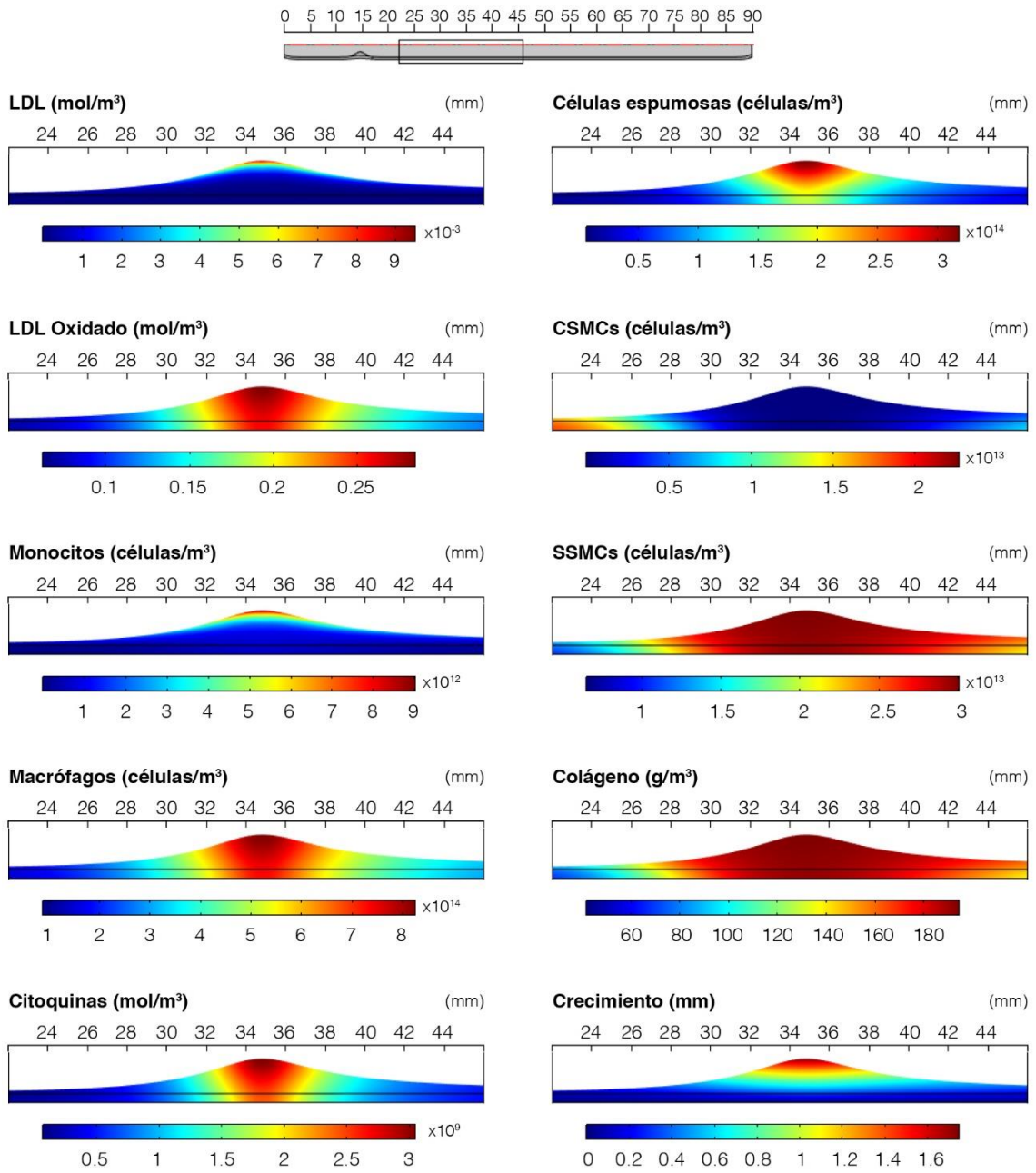


Figura A-III.1 Modelo completamente isótropo

Anexo III. Resultados completos

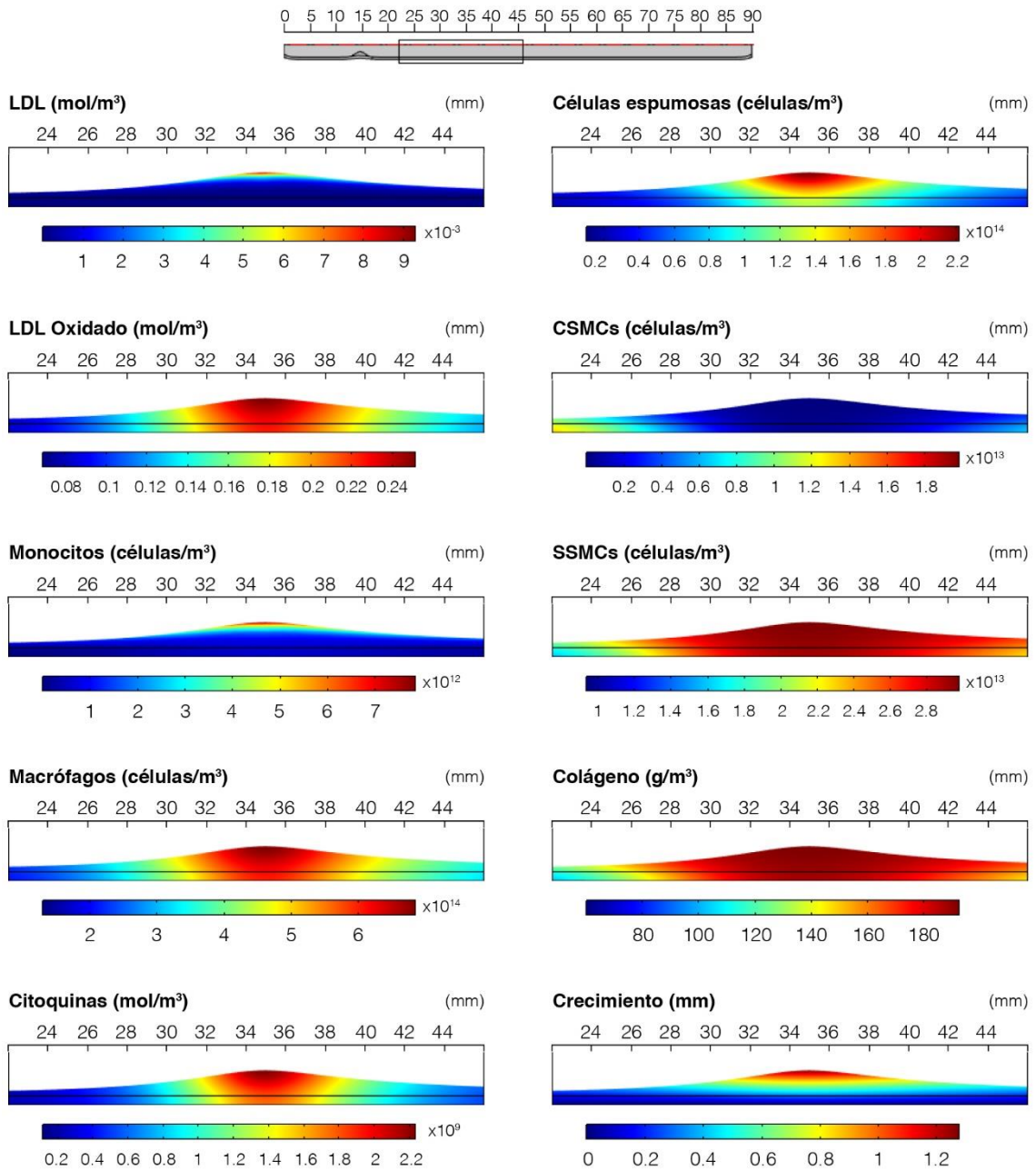


Figura A-III. 2. Modelo de difusión anisótropa

Modelado mecanobiológico para el estudio de la influencia de la mecánica en la formación de placa de ateroma y su aplicación al problema de hipertensión

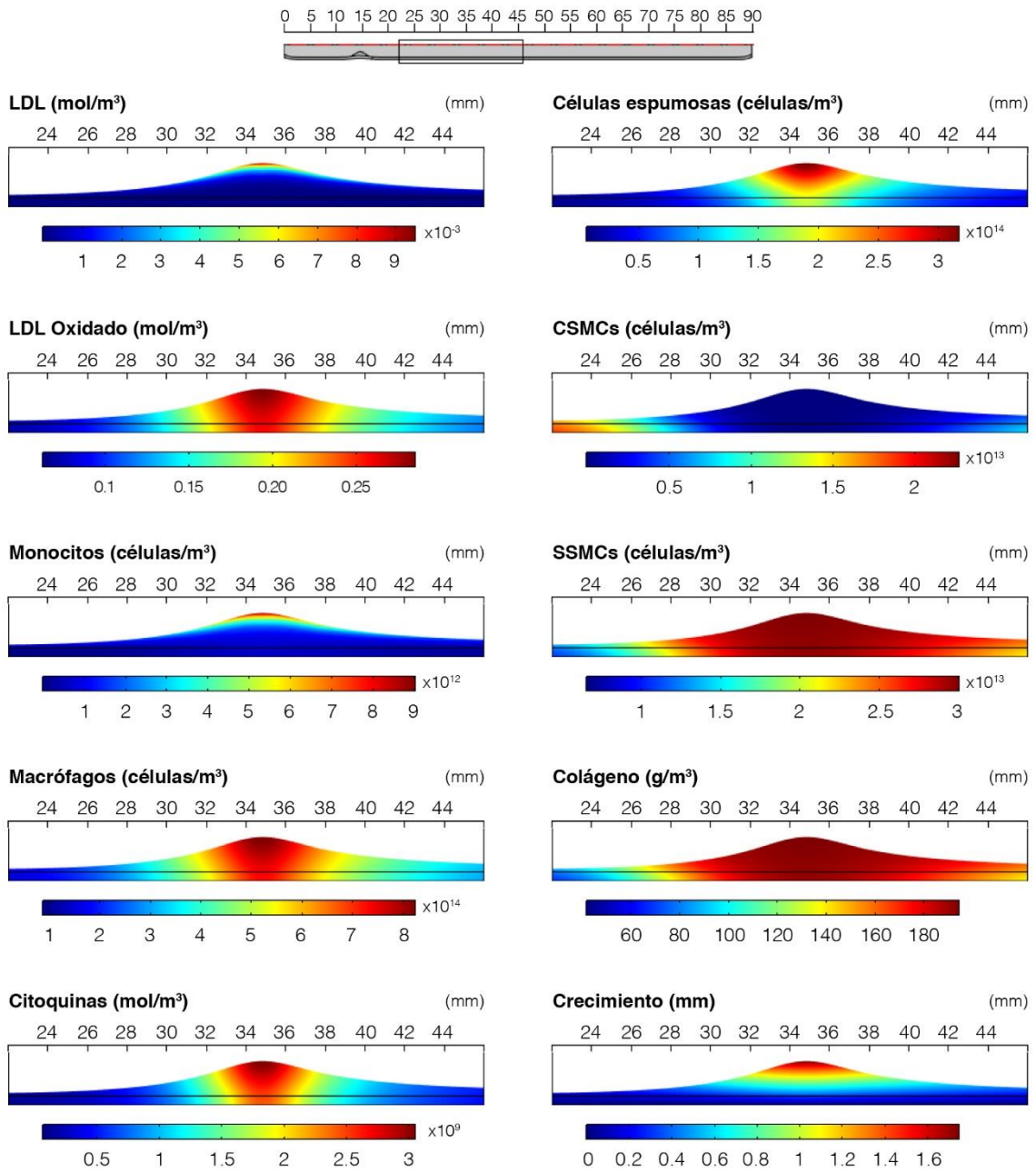


Figura A-III. 3. Modelo de permeabilidad anisótropa

Anexo III. Resultados completos

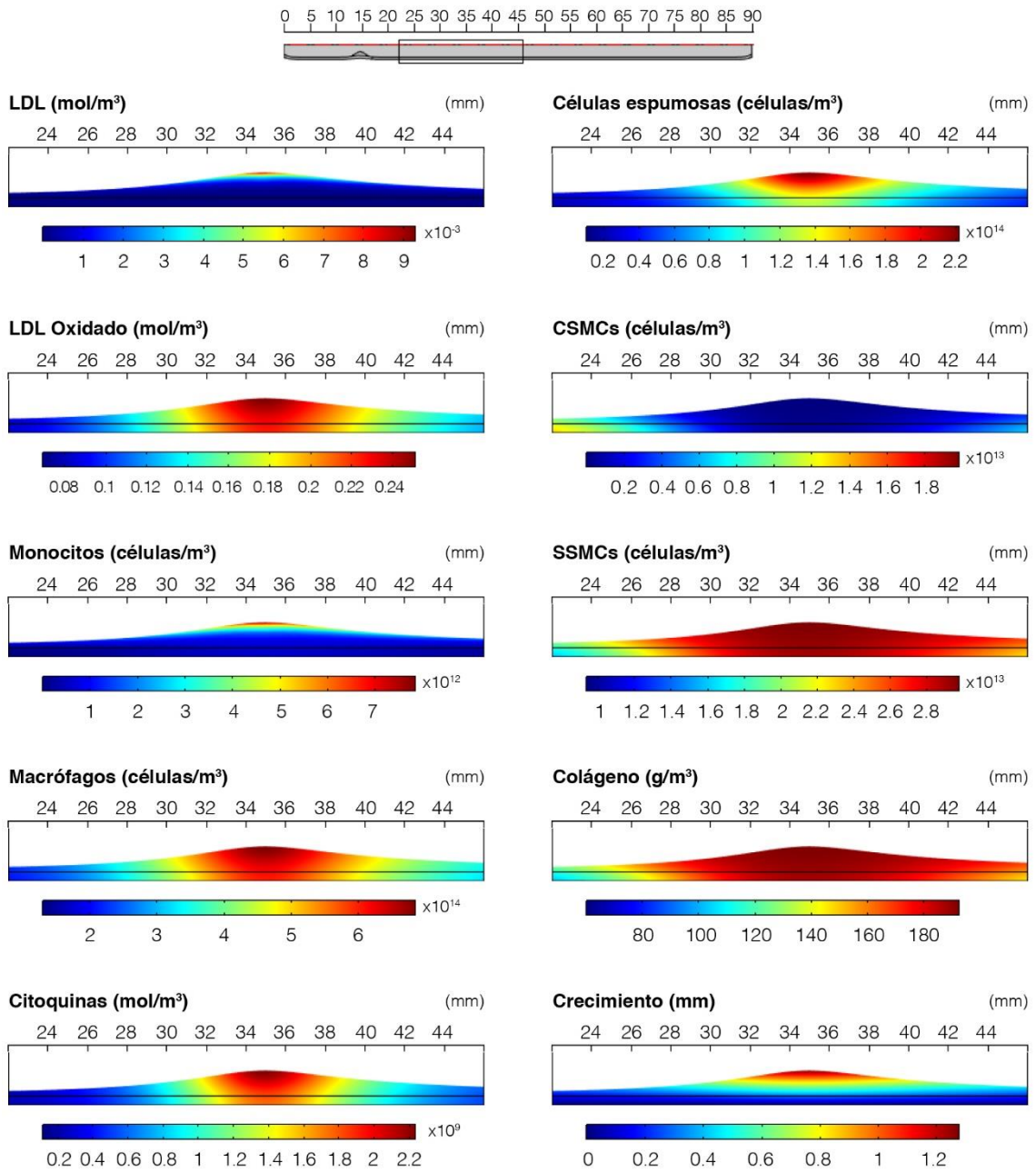


Figura A-III. 4. Modelo completamente anisótropo

A-III.1.2. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo

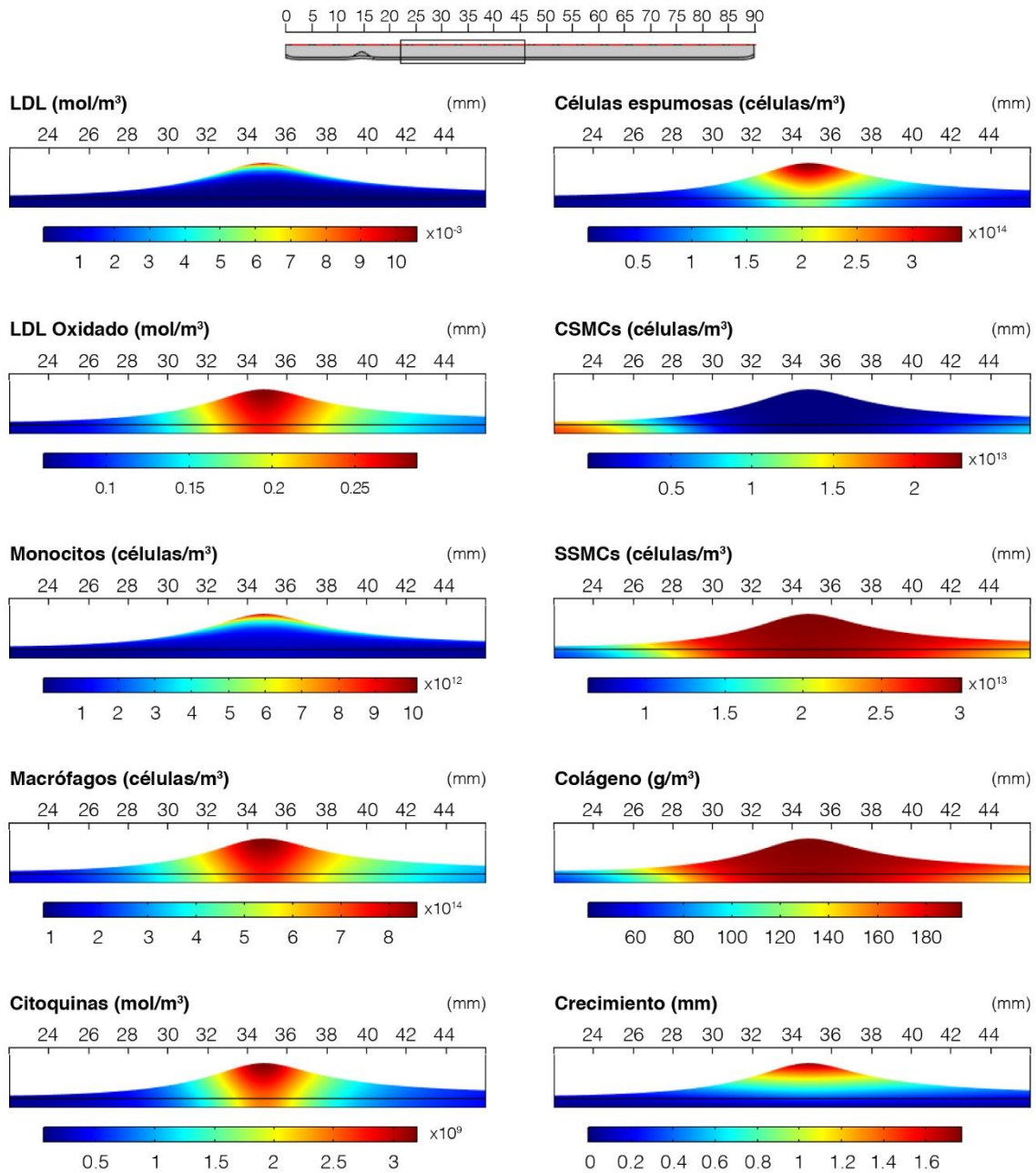


Figura A-III. 5. Modelo isótropo de difusión dependiente de la deformación

Anexo III. Resultados completos

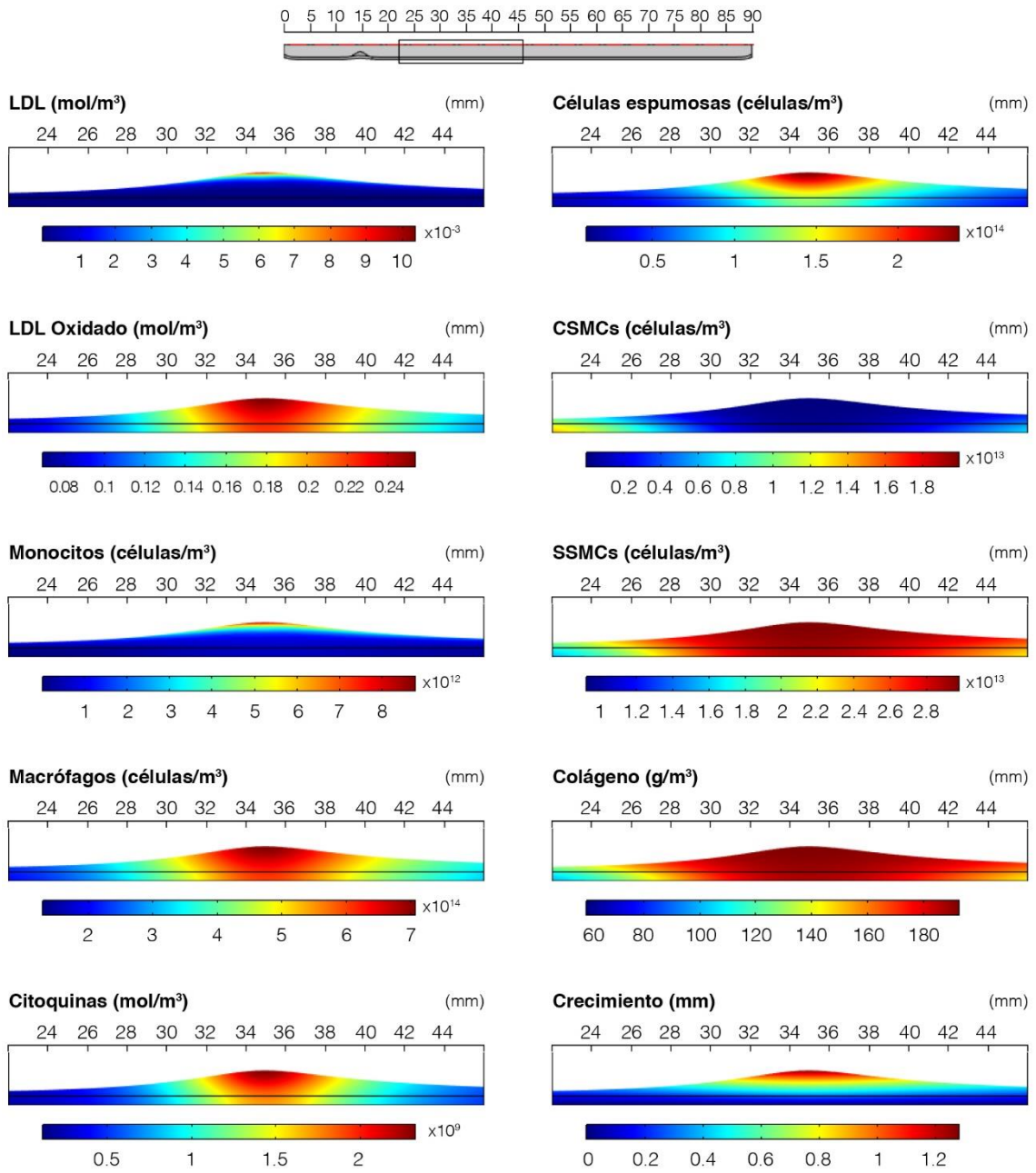


Figura A-III. 6. Modelo anisótropo de difusión dependiente de la deformación

A-III.1.3. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso convectivo

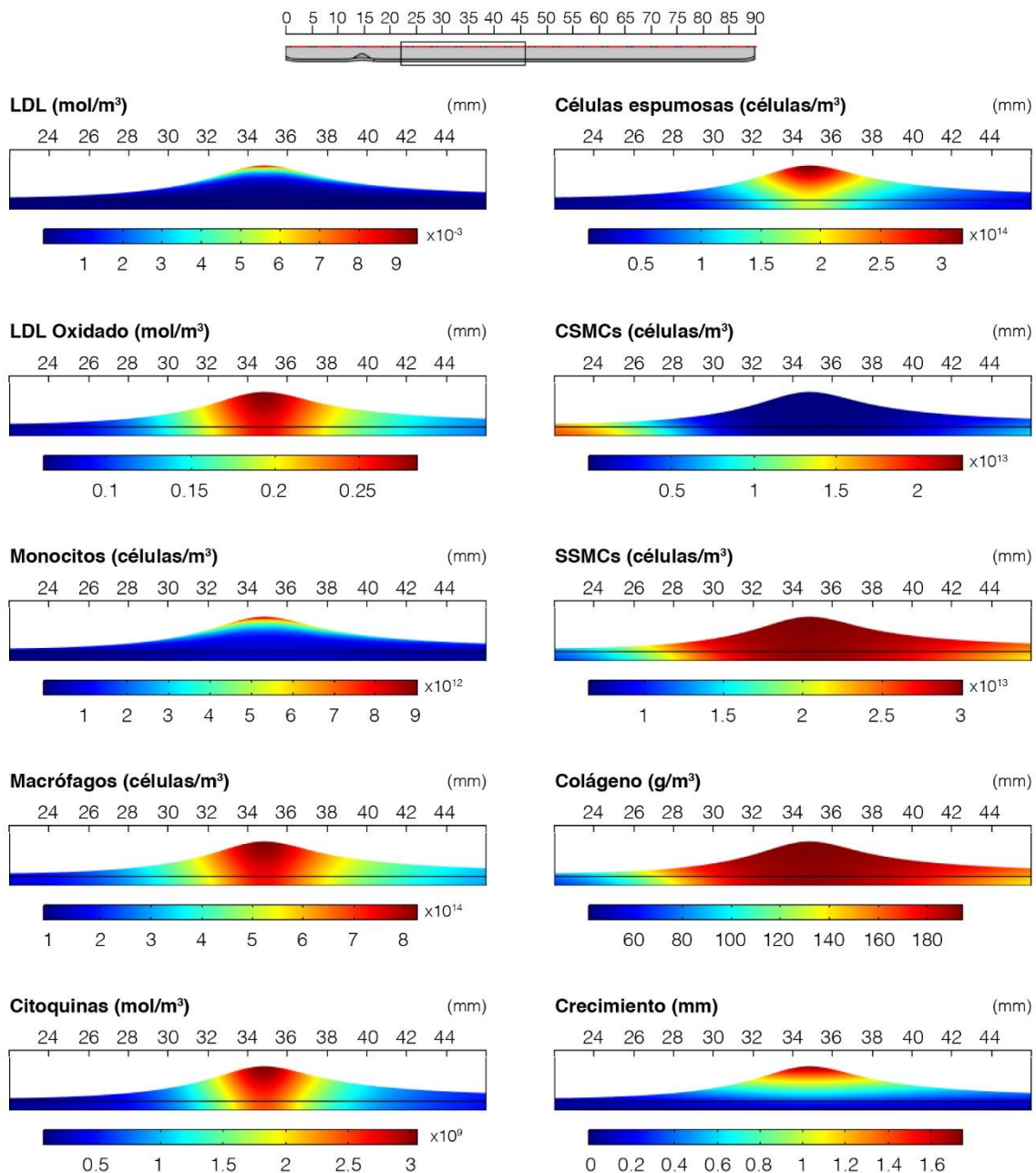


Figura A-III. 7. Modelo isótropo de permeabilidad dependiente de la variación volumétrica

Anexo III. Resultados completos

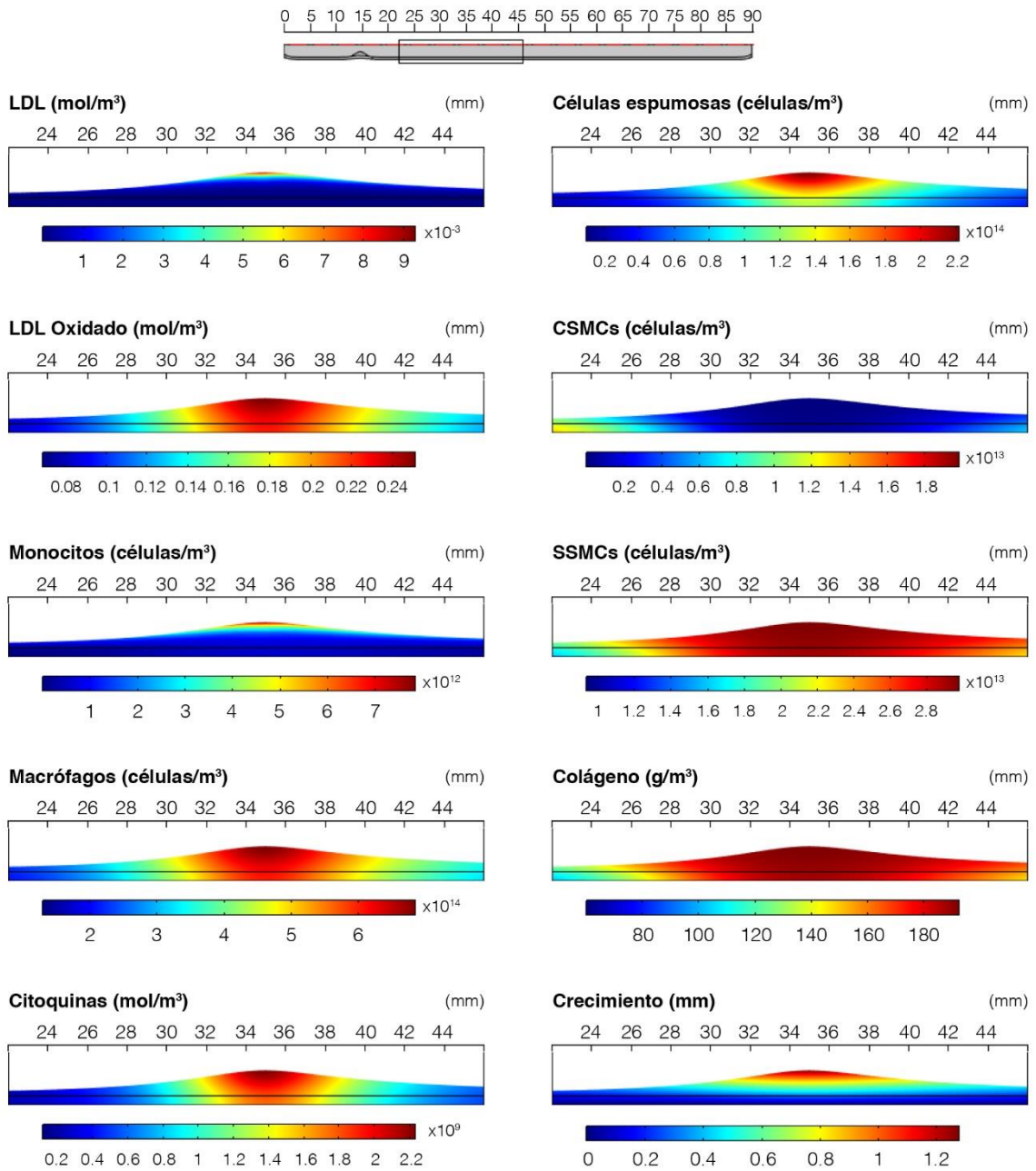


Figura A-III. 8. Modelo anisótropo de permeabilidad dependiente de la variación volumétrica

A-III.1.4. Modelos completamente dependientes de las deformaciones

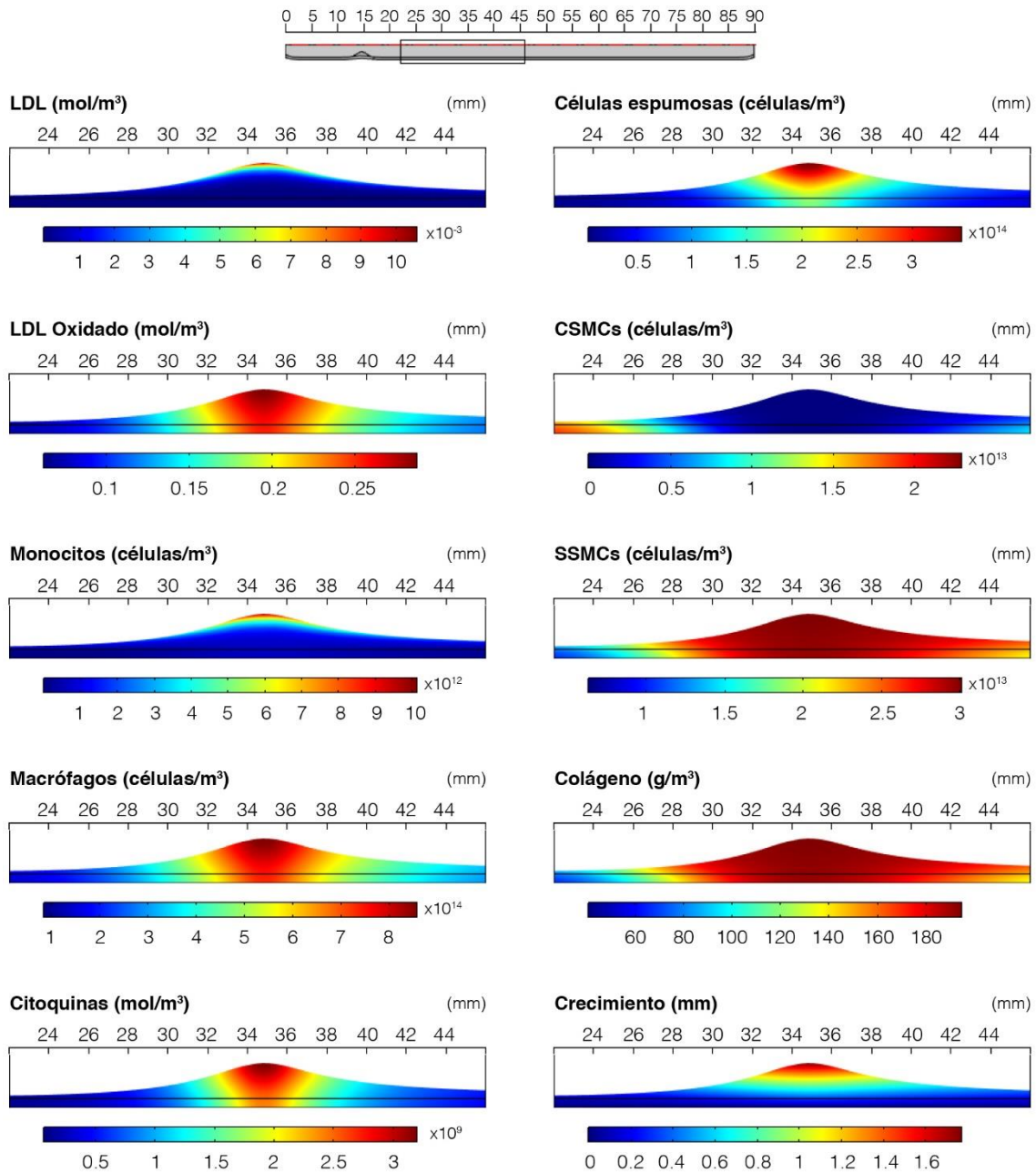


Figura A-III. 9. Modelo isótropo completamente dependiente de la deformación

Anexo III. Resultados completos

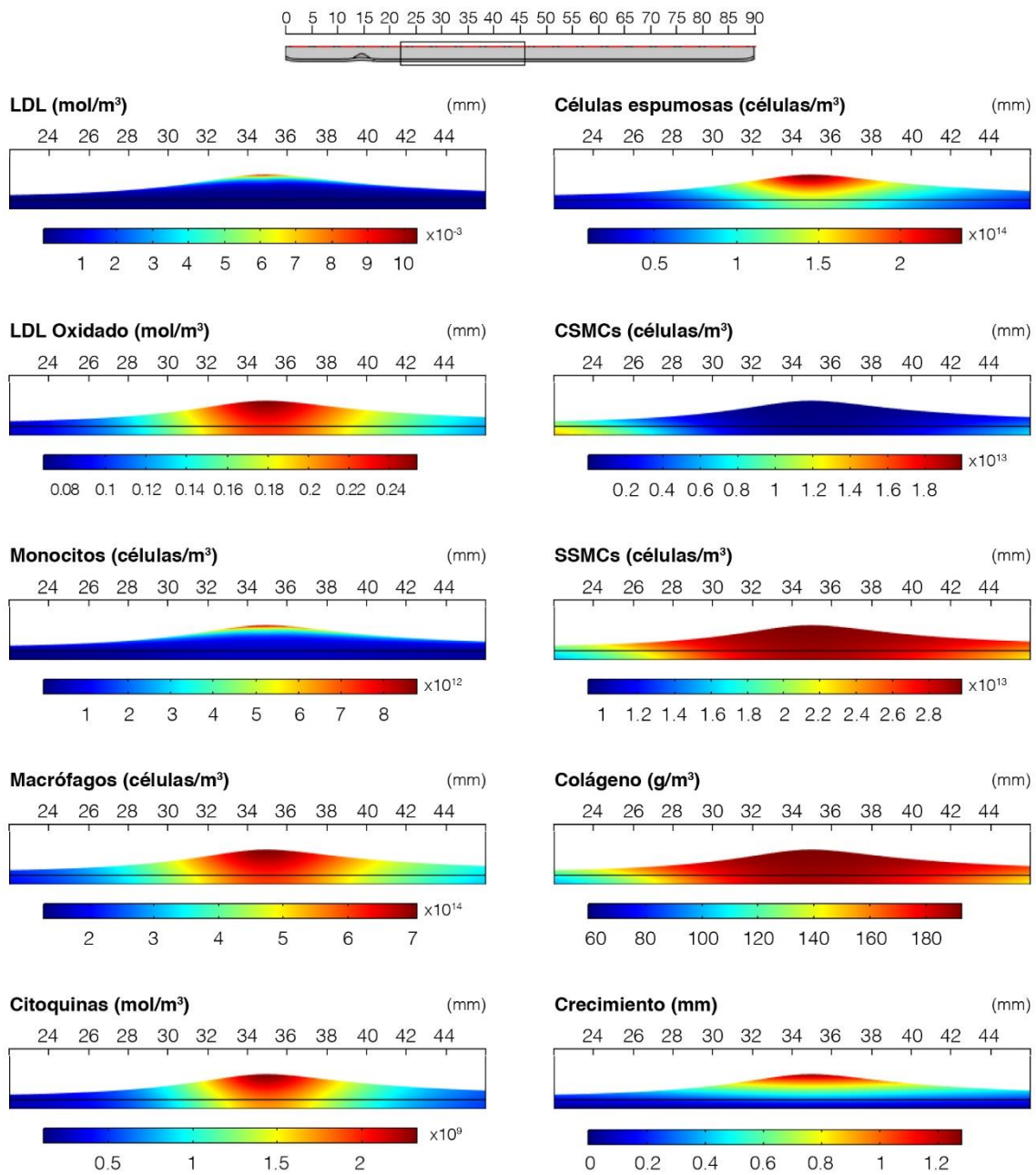


Figura A-III. 10. Modelo anisótropo completamente dependiente de la deformación

A-III.2. Pared fija

A-III.2.1. Estudio de la anisotropía del vaso

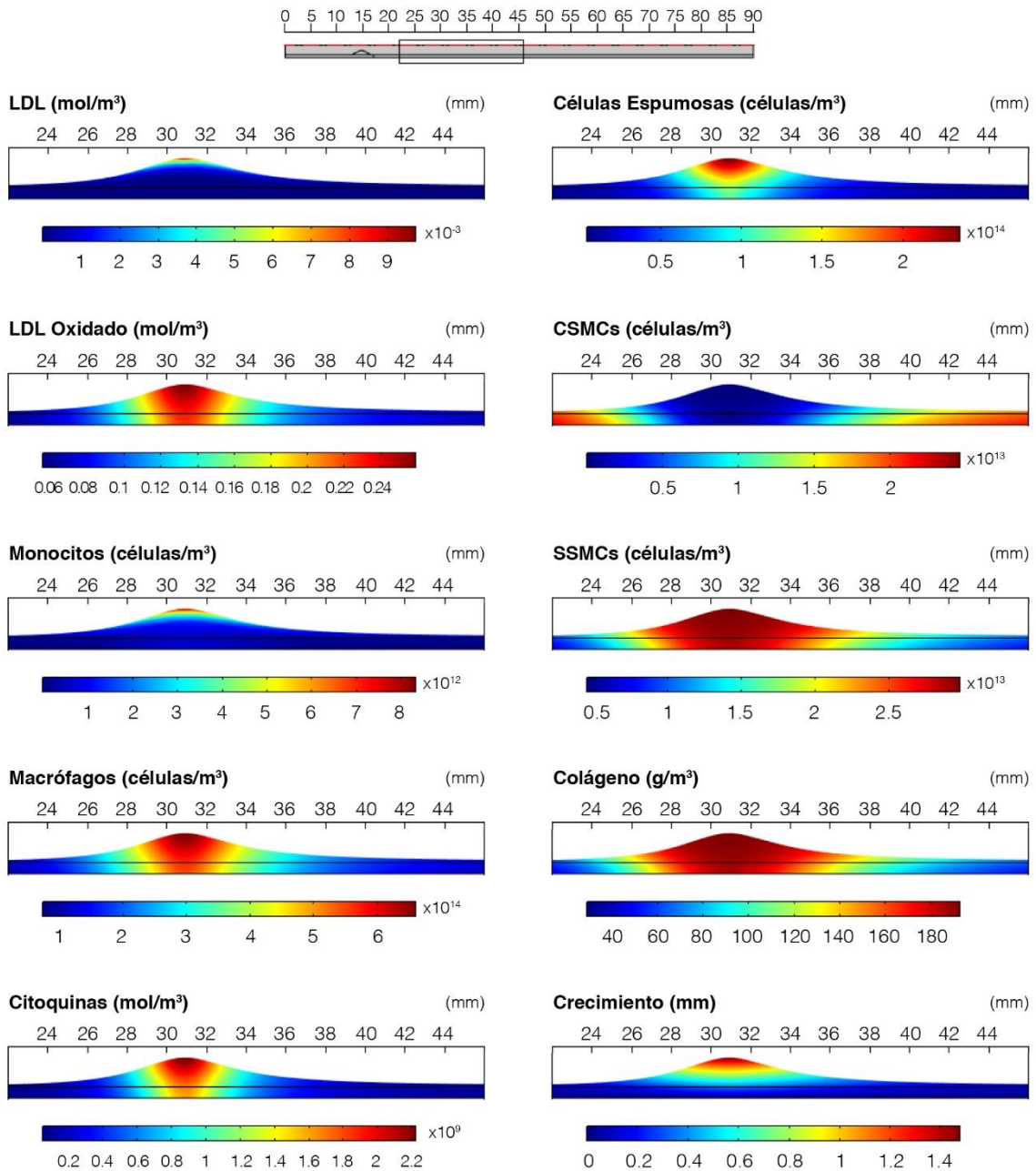


Figura A-III. 11. Modelo completamente isótropo

Anexo III. Resultados completos

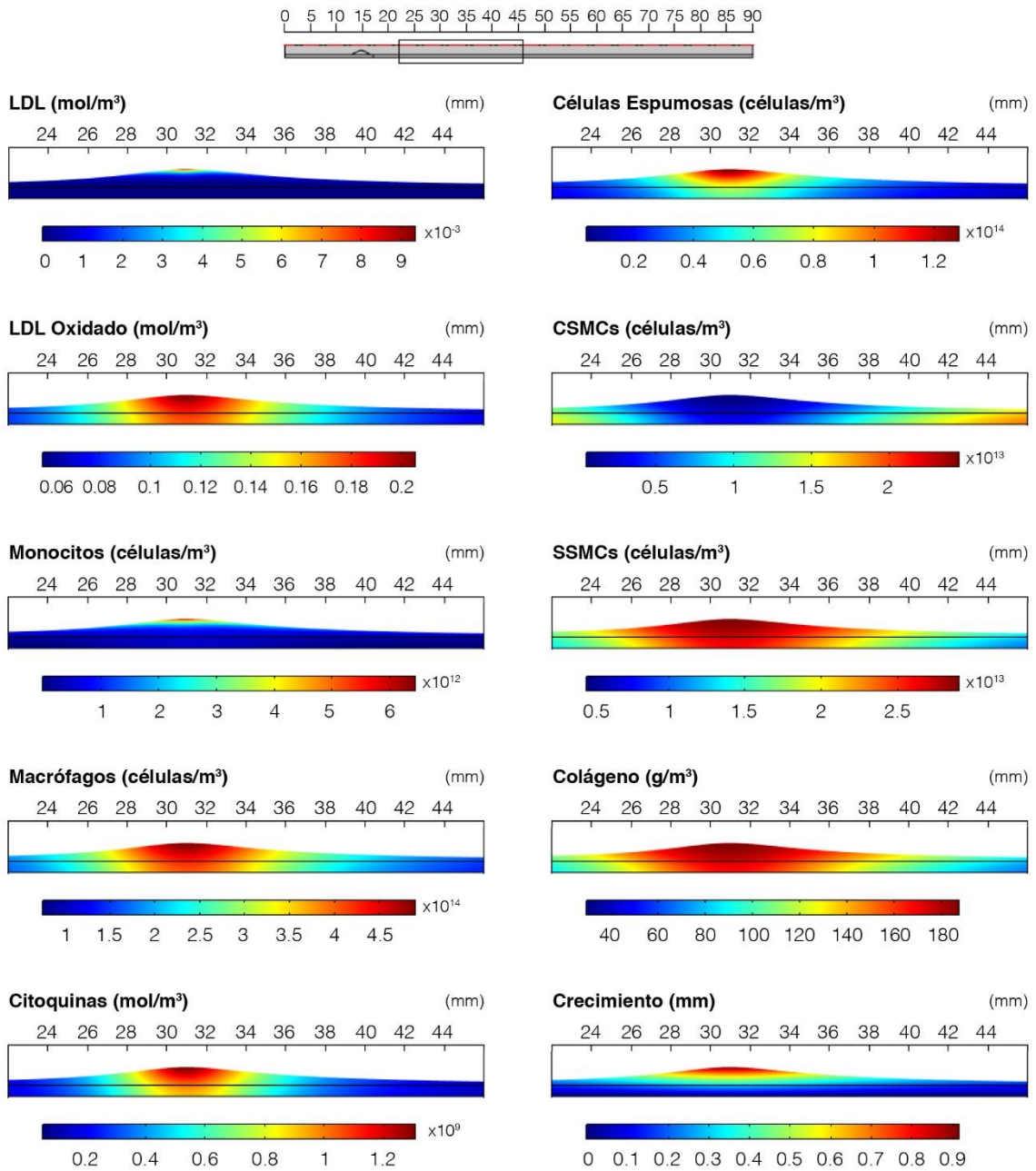


Figura A-III.12. Modelo de difusión anisótropa

Modelado mecanobiológico para el estudio de la influencia de la mecánica en la formación de placa de ateroma y su aplicación al problema de hipertensión

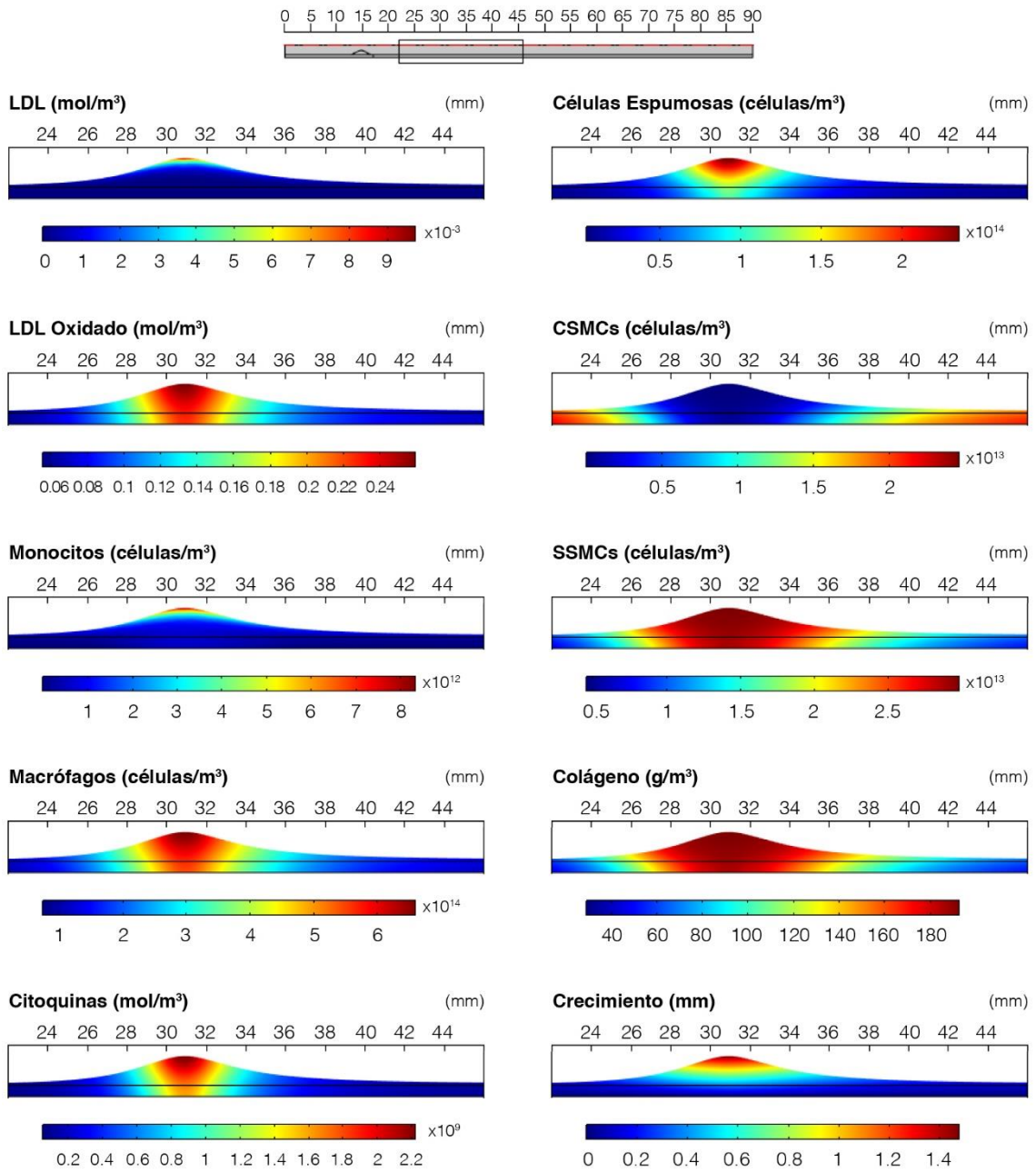


Figura A-III. 13. Modelo de permeabilidad anisótropa

Anexo III. Resultados completos

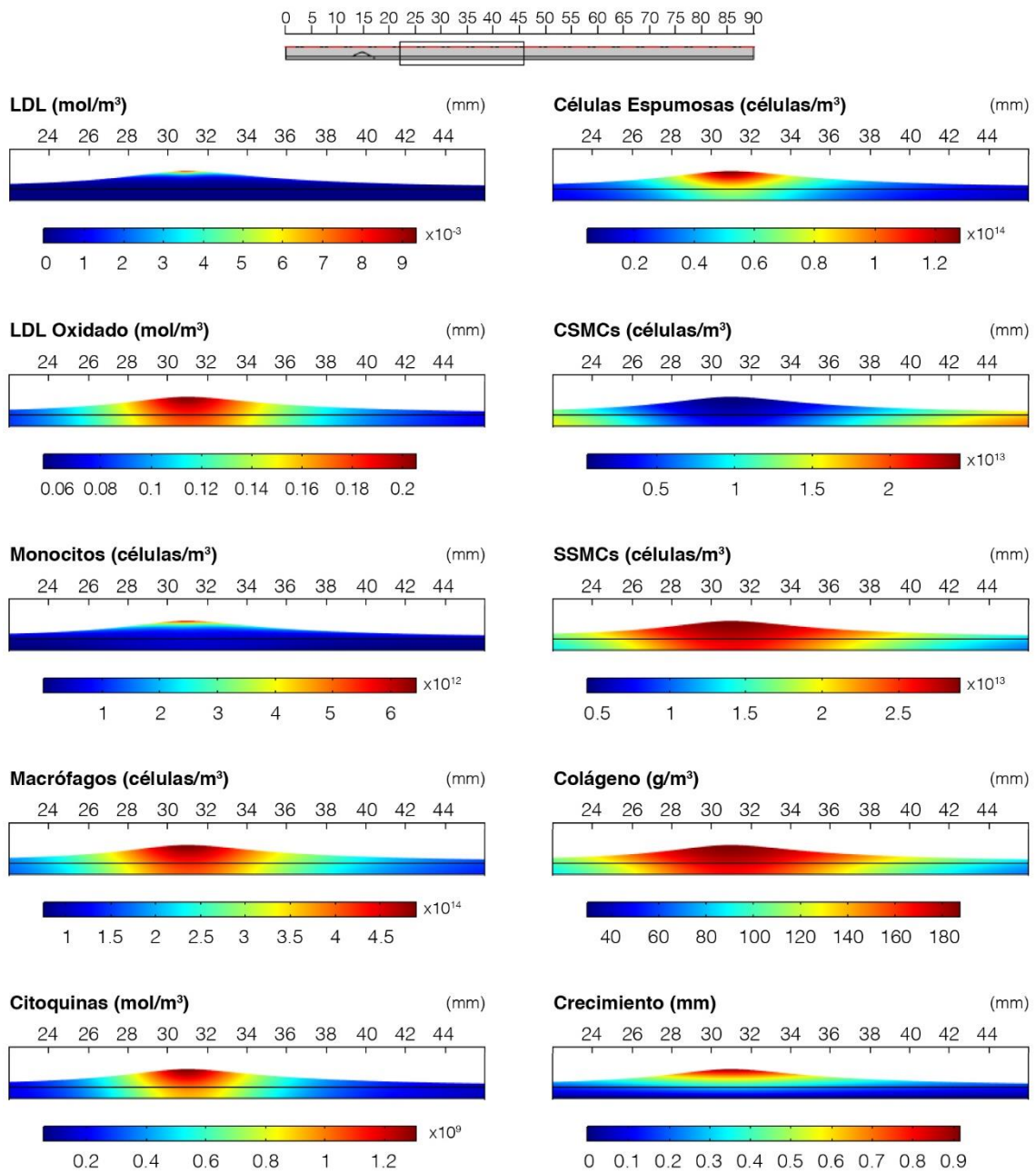


Figura A-III. 14. Modelo completamente anisótropo

A-III.2.2. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso difusivo

Como se ha comentado en la memoria del proyecto, el estudio de este caso en pared fija no se ha realizado.

A-III.2.3. Estudio de la influencia de las deformaciones en el proceso convectivo

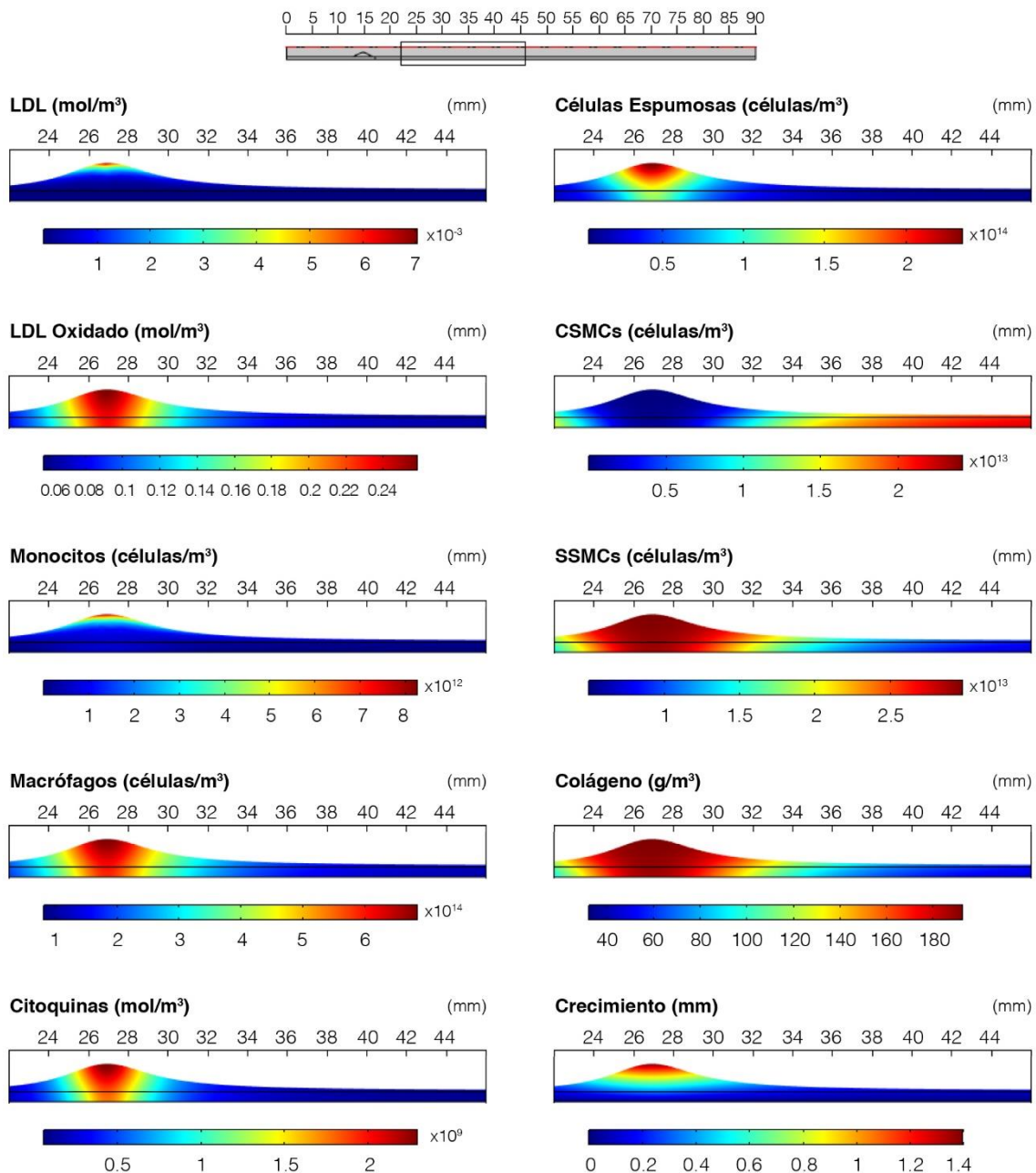


Figura A-III. 15. Modelo isótropo de permeabilidad dependiente de la variación volumétrica

Anexo III. Resultados completos

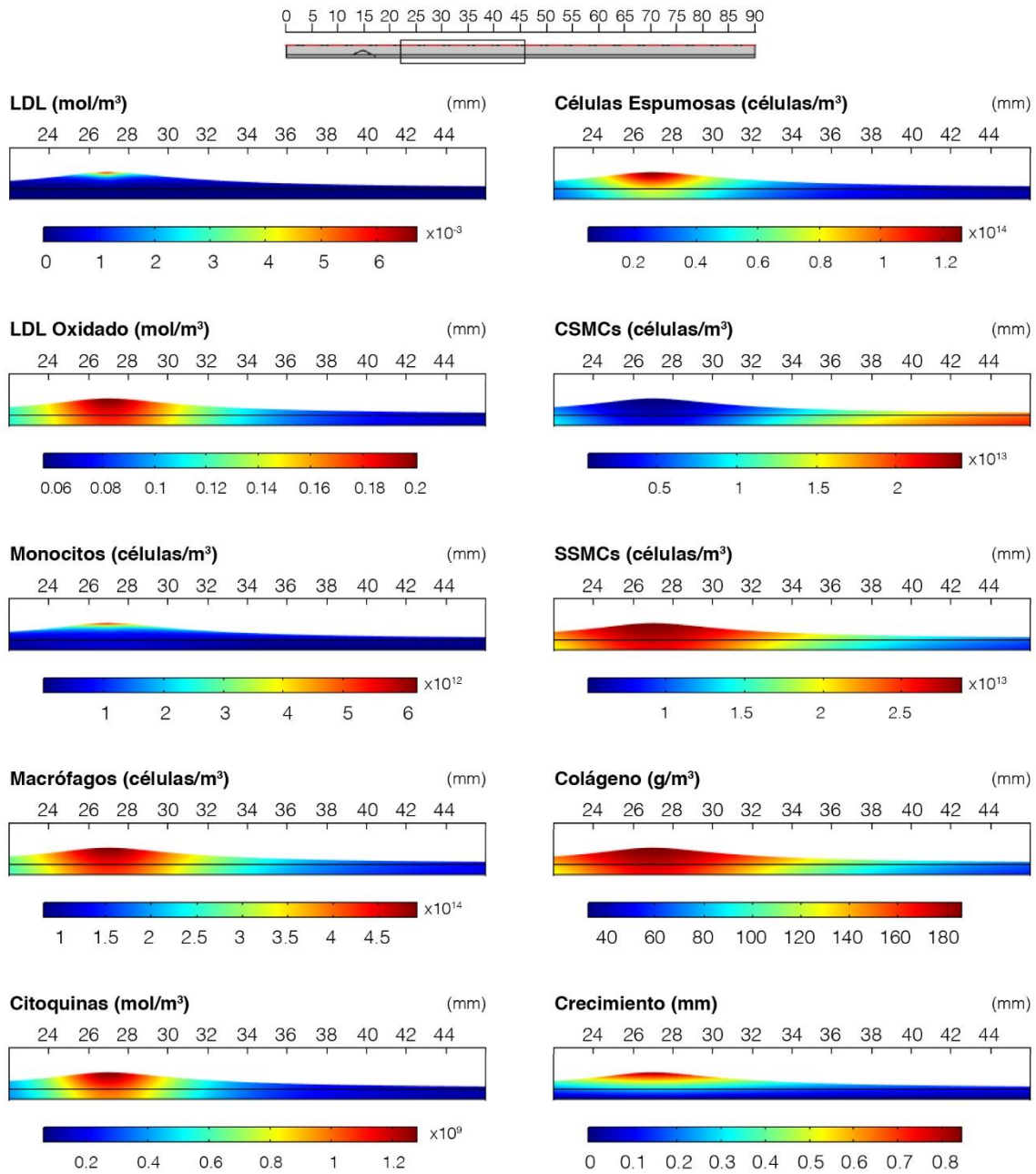


Figura A-III. 16. Modelo anisótropo de permeabilidad dependiente de la variación volumétrica

A-III.2.4. Modelos completamente dependientes de las deformaciones

Como se ha comentado en la memoria del proyecto, el estudio de este caso en pared fija no se ha realizado.

A-III.3. Aplicación al estudio de la hipertensión

A-III.3.1. Caso base independiente de las deformaciones

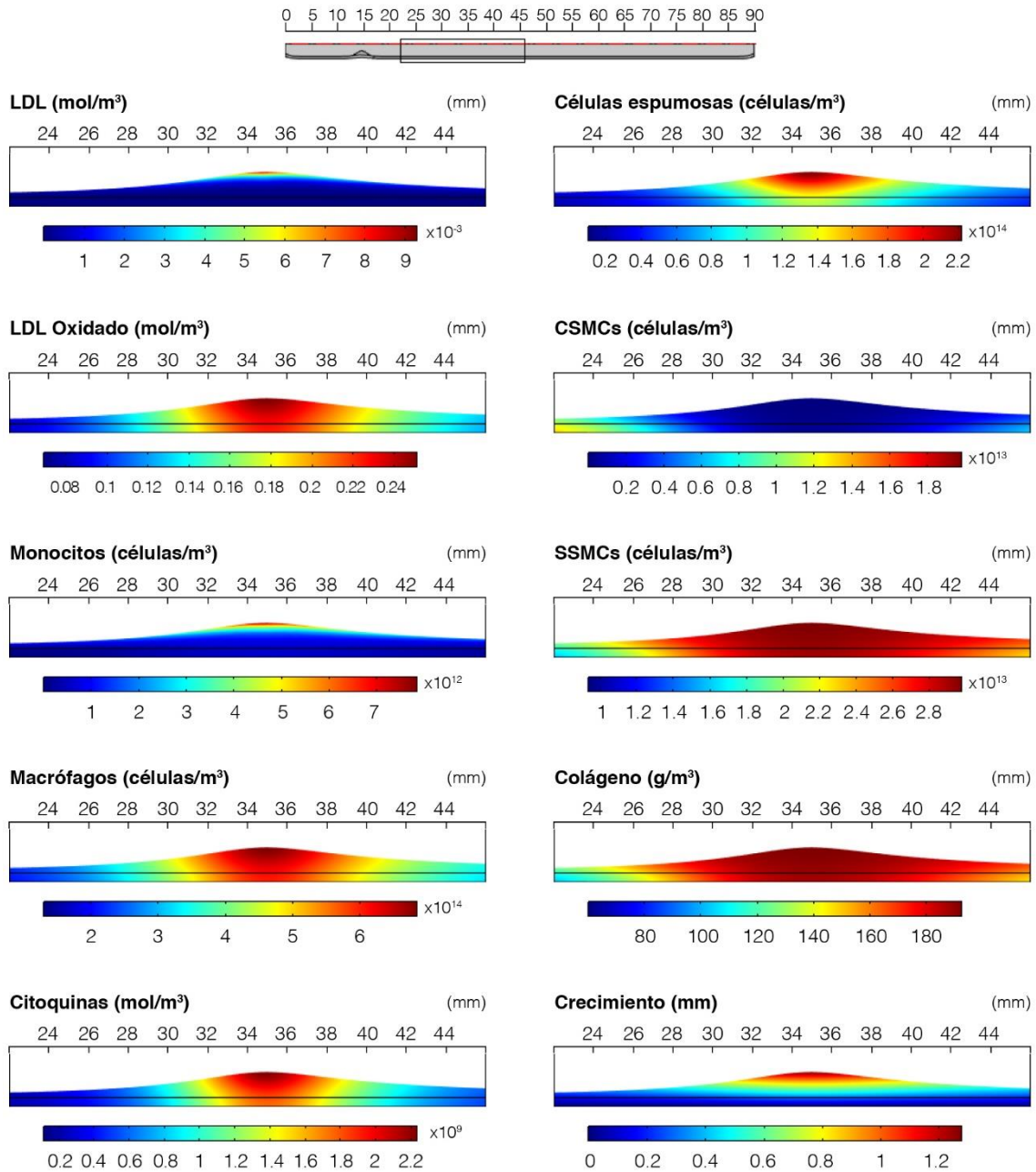


Figura A-III. 17. Estudio de la hipertensión, modelo independiente de las deformaciones. P=70 mmHg (igual que Figura A-III.4)

Anexo III. Resultados completos

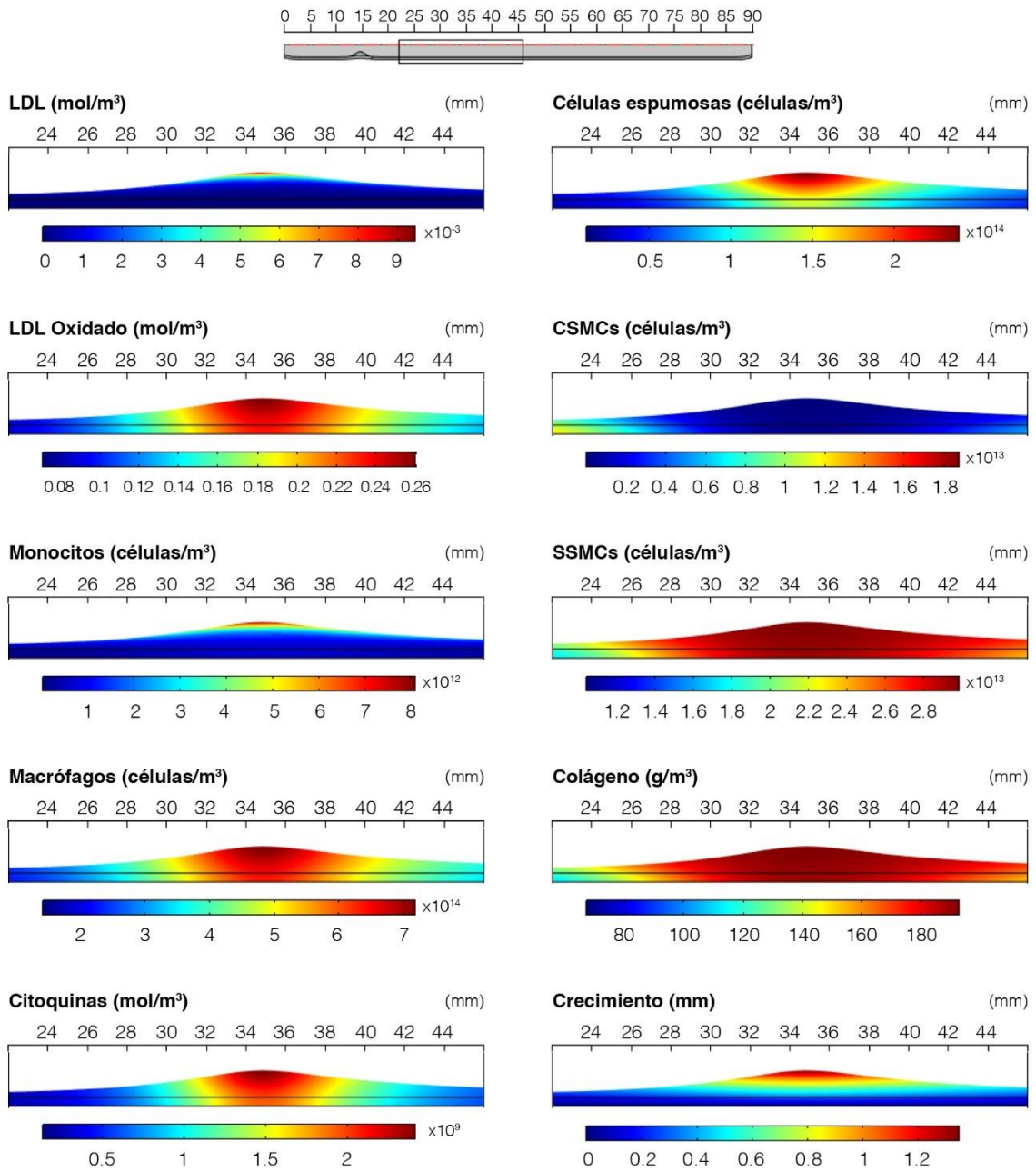


Figura A-III. 18. Estudio de la hipertensión, modelo independiente de las deformaciones. $P=120$ mmHg

Modelado mecanobiológico para el estudio de la influencia de la mecánica en la formación de placa de ateroma y su aplicación al problema de hipertensión

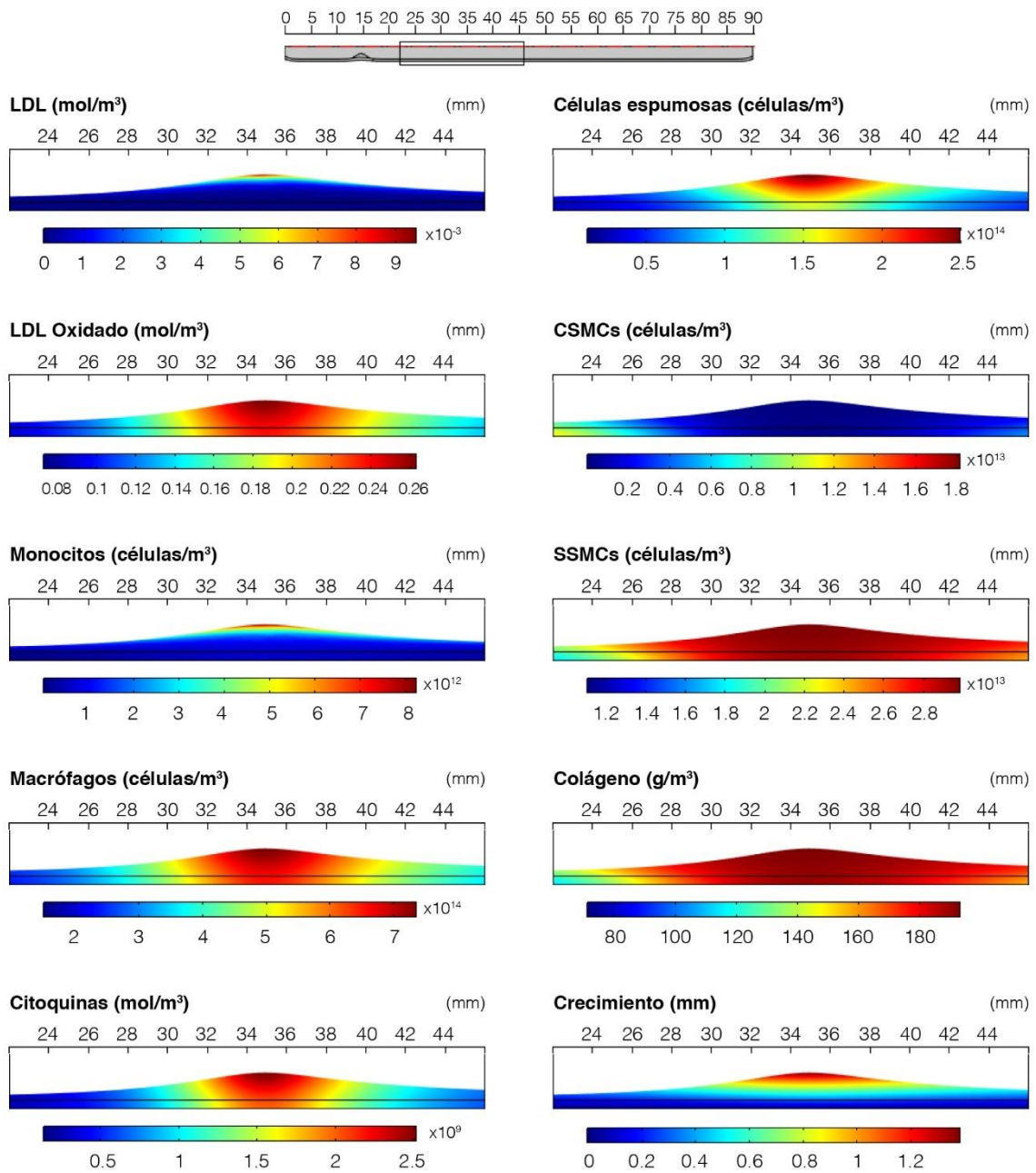


Figura A-III. 19. Estudio de la hipertensión, modelo independiente de las deformaciones. $P=160$ mmHg

A-III.3.2. Caso dependiente de las deformaciones

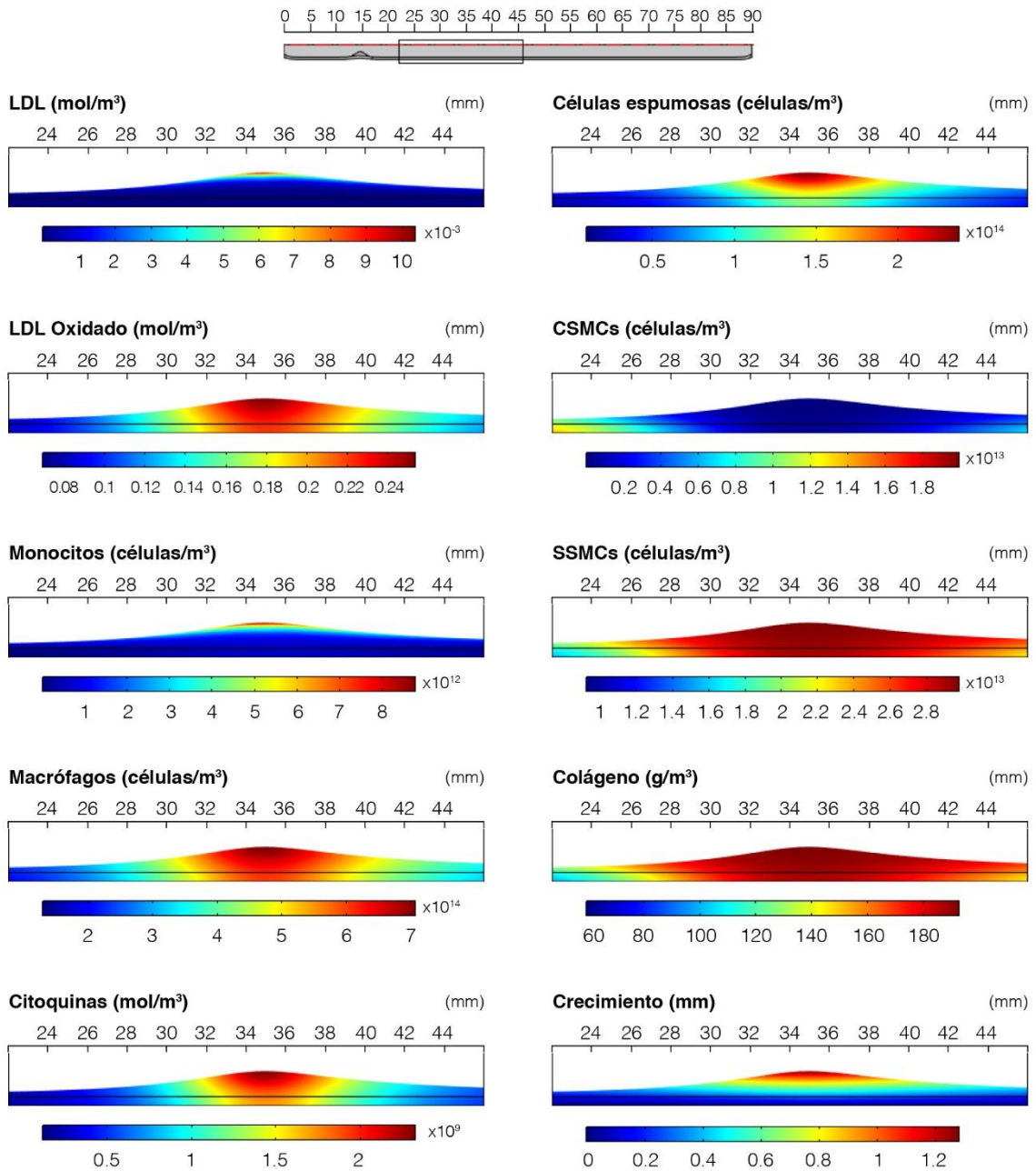


Figura A-III. 20. Estudio de la hipertensión, modelo dependiente de las deformaciones. $P=70$ mmHg (igual que Figura A-III.10)

Modelado mecanobiológico para el estudio de la influencia de la mecánica en la formación de placa de ateroma y su aplicación al problema de hipertensión

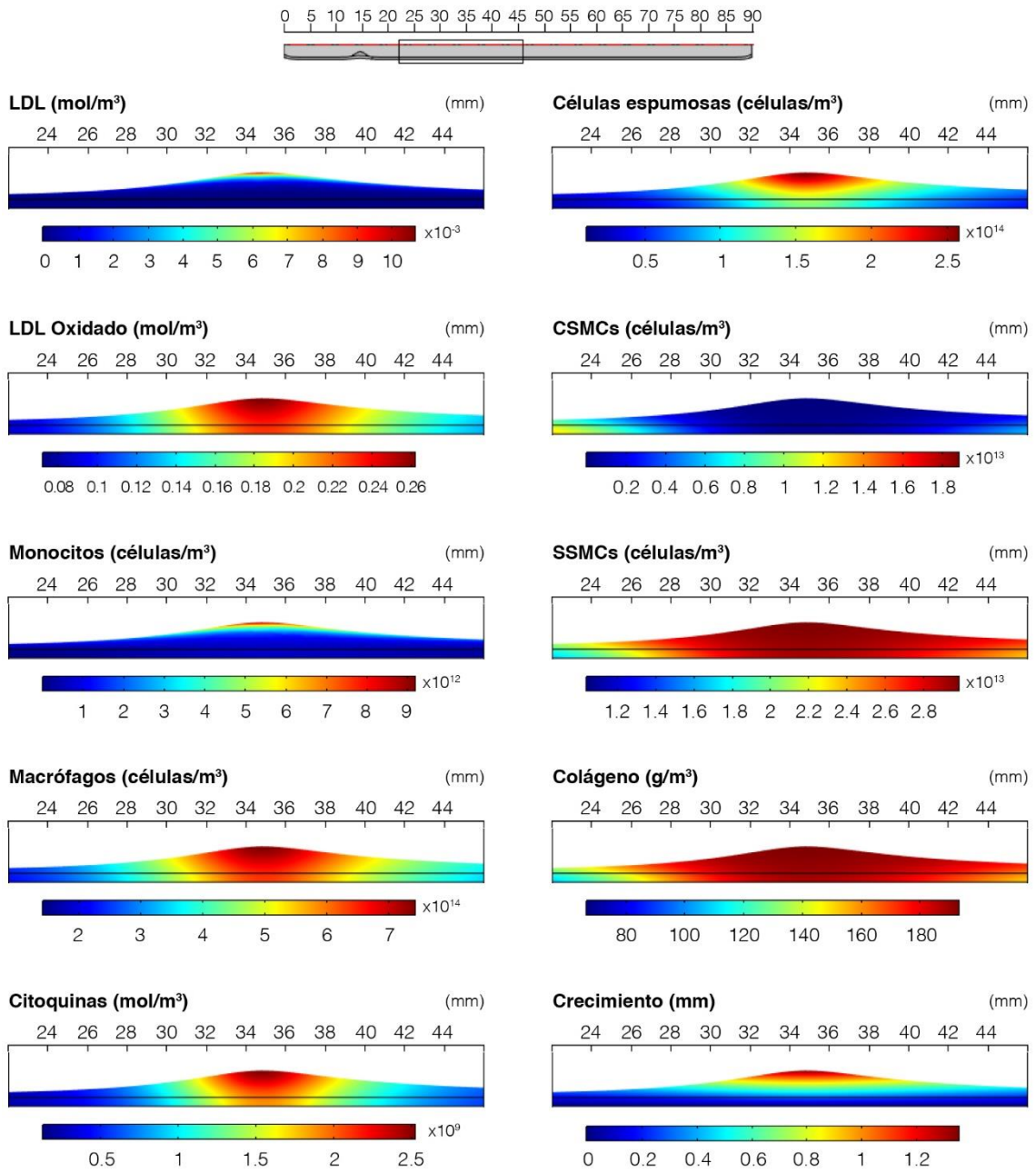


Figura A-III. 21. Estudio de la hipertensión, modelo dependiente de las deformaciones. $P=120$ mmHg

Anexo III. Resultados completos

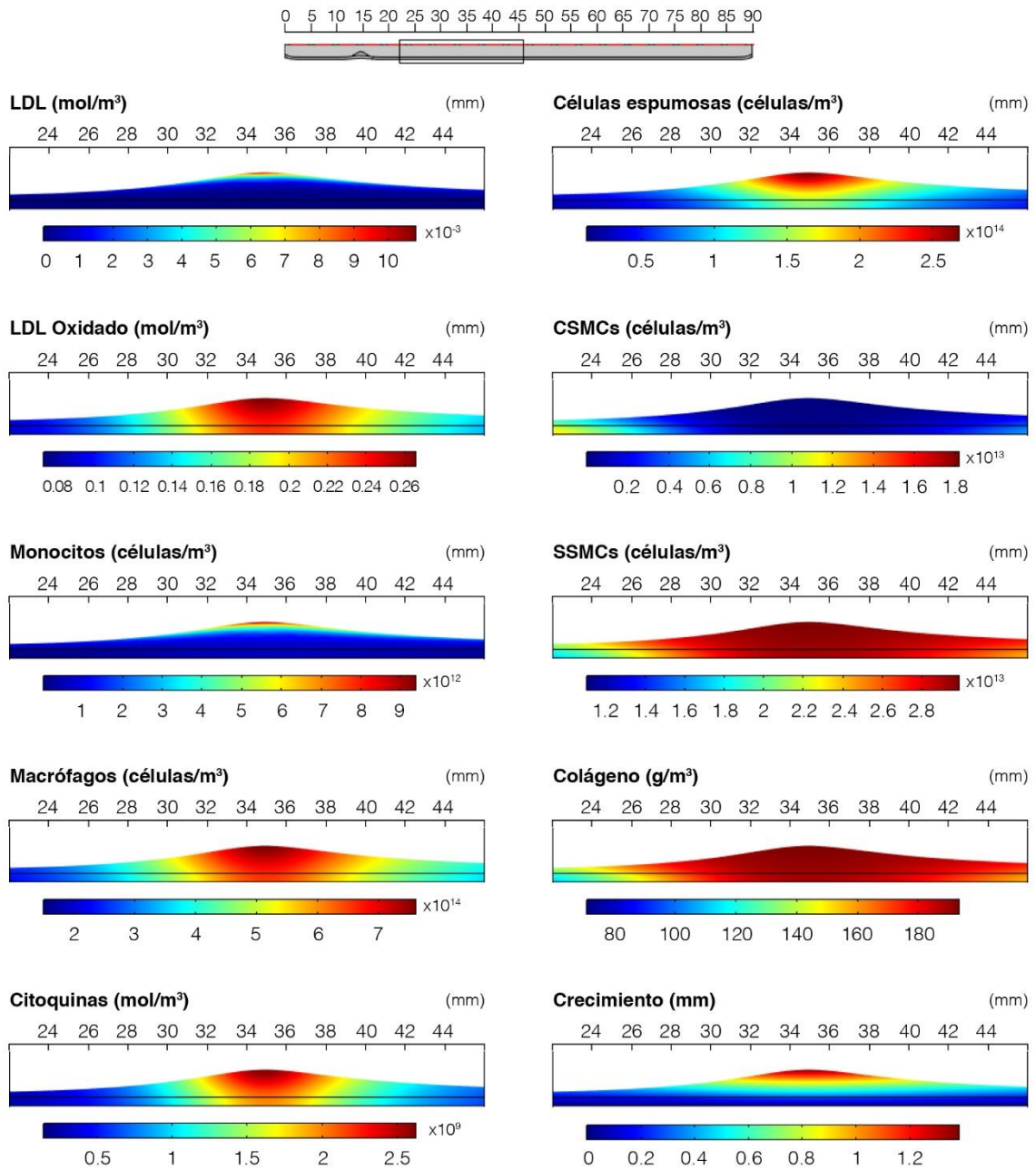


Figura A-III. 22. Estudio de la hipertensión, modelo dependiente de las deformaciones. P=160 mmHg

Anexo IV: Evolución temporal de las concentraciones de las sustancias modeladas

A-IV.1. Introducción

En este último anexo se han obtenido la evolución temporal de las concentraciones de las sustancias estudiadas a lo largo de los diez años simulados. El objetivo de este estudio es averiguar si las concentraciones llegan a estabilizarse en algún punto de este periodo temporal o si siguen aumentando indefinidamente.

Este análisis ha sido realizado únicamente en los modelos más significativos, siendo estos el caso base completamente isótropo, el caso base completamente anisótropo, el caso completamente isótropo en el que todos los procesos dependen del estado de deformaciones y el caso completamente anisótropo en el que todos los procesos dependen del estado de deformaciones. Además, se han estudiado dichos modelos tanto para el caso de inflado como para el caso de pared fija. Para ello, se han medido las concentraciones de cada una de las sustancias consideradas en el modelo (LDL, LDL oxidado, monocitos, macrófagos, citoquinas, células espumosas, CSMCs, SSMCs y colágeno) en el punto de concentración máxima de cada modelo.

A-IV.2. Comparación de las evoluciones temporales

En las Figuras A-IV. 1 y A-IV. 2, se recogen los resultados obtenidos con las distribuciones temporales. Puede observarse que todas las sustancias llegan a estabilizarse tanto en inflado como en pared fija, exceptuando los macrófagos y las células espumosas, y que lo hacen aproximadamente en el mismo instante temporal (en torno a los 1000 días). Esto también justifica la poca variación que hay en los resultados de los diferentes casos planteados puesto que, si todos se estabilizan tendiendo al mismo valor para un tiempo tan temprano, los resultados han de ser muy similares entre sí.

Con respecto a las sustancias que no se estabilizan (macrófagos y células espumosas), el hecho de que esto ocurra se justifica con sus ecuaciones de convección-difusión-reacción. En las ecuaciones A-IV.1 y A-IV.2 se han vuelto a mostrar dichas ecuaciones para poder analizarlas más cómodamente.

$$\begin{aligned} & \frac{\partial C_{M,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{M,w} \nabla C_{M,w}) + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{M,w}} \\ & = d_{m \rightarrow M} \cdot C_{m,w} - \frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDL_{abs,M} C_{LDLox,w} C_{M,w} \end{aligned} \quad (A-IV.1)$$

$$\begin{aligned} & \frac{\partial C_{FC,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (\cancel{-D_{FC,w} \nabla C_{FC,w}}) + \cancel{u_w \cdot \nabla C_{FC,w}} \\ & = \frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDL_{abs,M} C_{LDLox,w} C_{M,w} \end{aligned} \quad (A-IV.2)$$

Como se puede observar, ni los macrófagos ni las células espumosas incluyen ningún término de saturación que limite la concentración de estas por lo que, si el balance entre sus términos reactivos es positivo, éstas seguirán creciendo indefinidamente hasta que se produzca algún evento clínico como puede ser la rotura de la placa o la obstrucción completa del vaso. Por lo tanto, queda justificado que estas sustancias no lleguen a estabilizarse en ningún momento.

Modelado mecanobiológico para el estudio de la influencia de la mecánica en la formación de placa de ateroma y su aplicación al problema de hipertensión

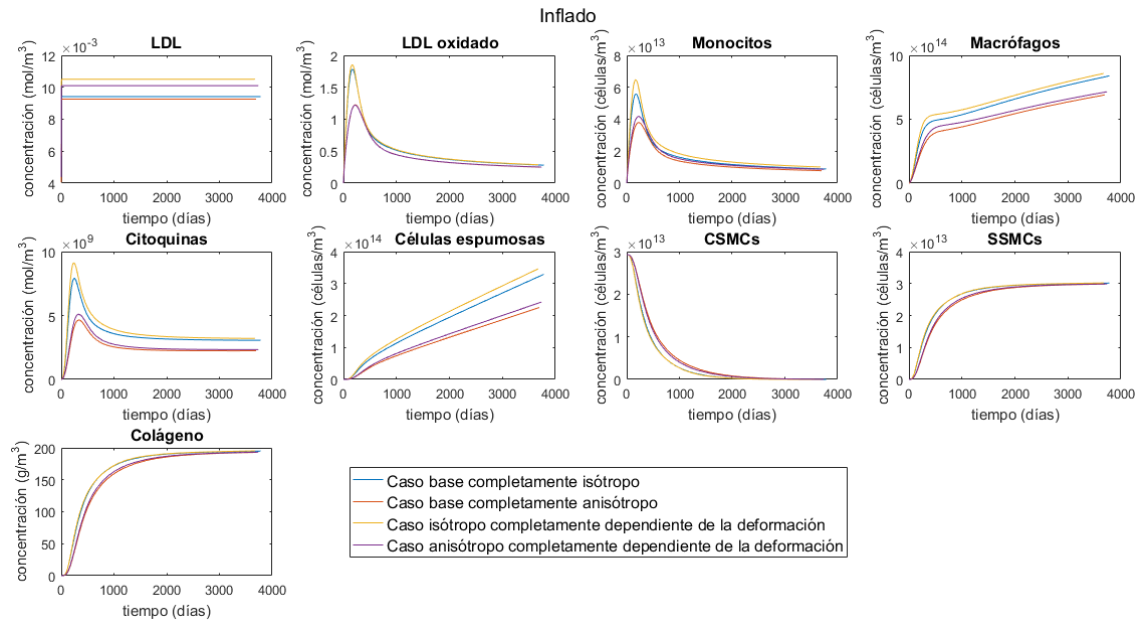


Figura A-IV. 2. Evolución temporal de las concentraciones de todas las sustancias para el caso de inflado

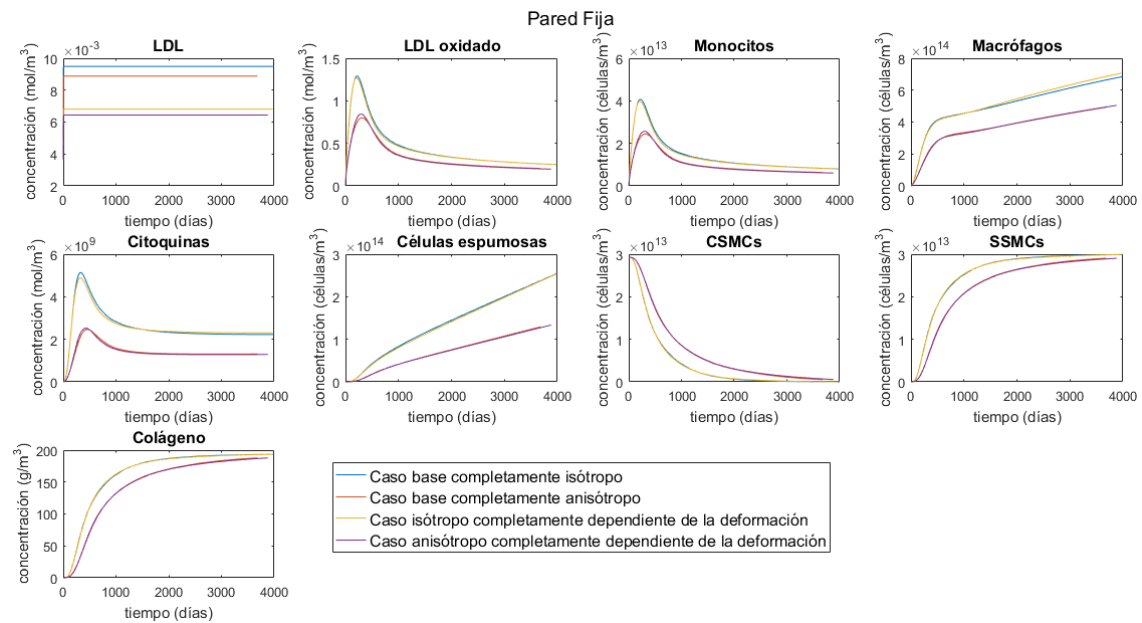


Figura A-IV. 3. Evolución temporal de las concentraciones de todas las sustancias para el caso de pared fija