

## SIMULACIÓN DEL EFECTO DEL LDL EN EL CRECIMIENTO DE UNA PLACA ATEROMÁTICA

Valeria C. Gessaghi<sup>\*</sup>, Marcelo A. Raschi<sup>†</sup>,  
Carlos A. Perazzo<sup>††</sup> y Axel E. Larreteguy<sup>†</sup>

<sup>\*</sup> Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Pampa y CONICET  
L6360AOJ Ciudad de General Pico, Argentina  
email: gessaghi@ing.unlpam.edu.ar

<sup>†</sup> Facultad de Ingeniería y Ciencias Exactas y Centro de Estudios Avanzados,  
Universidad Argentina de la Empresa,  
C1073AAO, Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
e-mail: mraschi@uade.edu.ar , e-mail: alarreteguy@uade.edu.ar

<sup>††</sup> Facultad de Ingeniería y Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Favaloro  
C1078AAI Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
e-mail: perazzo@favaloro.edu.ar

**Palabras Clave:** Ateroesclerosis, ateroma, crecimiento, hemodinámica.

**Resumen.** *Ateroesclerosis es una enfermedad vascular que afecta las arterias de mediano y gran tamaño y consiste en la proliferación de células y acumulación de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho de las células, y calcio en la pared arterial, formando placas ateroscleróticas, también llamadas ateromas. Sus principales complicaciones son la enfermedad coronaria y la enfermedad cerebro vascular. Los ateromas pueden crecer y eventualmente fisurarse causando una deficiencia total o parcial en el suministro de sangre y oxígeno al órgano afectado, produciendo el mal funcionamiento temporal o definitivo de éste. Muchos autores han mostrado la influencia de las fuerzas hemodinámicas en la génesis de la aterosclerosis. A partir de ello se están desarrollando modelos para investigar la influencia de los patrones de flujo sanguíneo y de concentración de las distintas moléculas que participan del proceso, en la formación y crecimiento de las placas. En este trabajo de índole preliminar, se presenta una cuidadosa introducción al tema y se estudia el mecanismo de crecimiento del ateroma con un modelo muy simple que considera algunos de los factores importantes, como las fuerzas hemodinámicas y la concentración de colesterol en la sangre, en la evolución de la enfermedad. Se presentan ecuaciones simples y algunos resultados numéricos preliminares tendientes a predecir el ritmo de crecimiento de la pared arterial de la bifurcación de la arteria carótida.*

## 1 INTRODUCCIÓN

La palabra *ateroesclerosis* o *aterosclerosis* proviene de los vocablos griegos *athero* (pasta) y *skleros* (duro). Es una enfermedad vascular que afecta las arterias de mediano y gran tamaño; consiste en un proceso inflamatorio por el cual se produce la proliferación de células y acumulación de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho de las células, y calcio en la pared arterial<sup>1-4</sup>. Esta acumulación resulta en la formación de *placas ateroscleróticas* llamados también *ateromas*.

La pared arterial está compuesta por tres capas, que son llamadas *túnica íntima*, *media* y *adventicia*. La *túnica íntima*, la más interna, está recubierta por una capa unicelular denominada *endotelio*, que la separa del *lumen* o *luz* por donde circula la sangre<sup>5</sup>. Las placas o ateromas se forman en esta capa y, dependiendo del grado de evolución en el que se encuentre, pueden causar oclusión u obstrucción del lumen, y por lo tanto causar anomalías en el flujo y disminución en el suministro de sangre y oxígeno a ciertos órganos del cuerpo. La disminución o falta de oxígeno a los órganos puede causar su mal funcionamiento por un período limitado de tiempo, o bien, en caso de que la falta de oxígeno se produzca durante un período más largo, puede producirse un infarto del tejido del órgano, que es la degeneración del tejido por muerte de las células que lo componen, *necrosis*, y por lo tanto, el mal funcionamiento definitivo del órgano.

Las principales complicaciones de la aterosclerosis son la enfermedad coronaria o cardiopatía isquémica, la enfermedad cerebro vascular, la enfermedad renal y periférica. Según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se produjeron 7.1 millones de muertes en el mundo causadas por enfermedades cardíacas coronarias en 1999, y 5.5 millones de las muertes ocurridas durante el año 2001 se debieron a enfermedades cerebro vasculares. Las predicciones de la OMS son que para el 2020 las muertes causadas por enfermedades cardíacas coronarias se elevarán a 11.1 millones<sup>6</sup>. Según censos realizados por el Centro para el Control de las Enfermedades de Estados Unidos, la enfermedad coronaria junto con la enfermedad cerebro vascular fueron las principales causas de muerte en los Estados Unidos en el año 2000<sup>6,7</sup>.

A mediados del siglo XX comenzaron a surgir propuestas que sugerían la influencia de las fuerzas hemodinámicas normales y tangenciales, que ejerce la sangre sobre las paredes arteriales durante la génesis de la aterosclerosis. Estas suposiciones se basaban en parte, en datos que mostraban la formación de placas principalmente en zonas de bifurcación o unión de las arterias, y en zonas de gran curvatura, lo que comenzó a evidenciar el carácter localizado de la enfermedad, afectado principalmente por el patrón de flujo sanguíneo en la arteria<sup>8,9</sup>.

Las primeras teorías<sup>10</sup> proponían que las tensiones de corte altas causaban daño a la pared arterial y era en esas regiones donde se formaban las placas ateroscleróticas. Luego Caro<sup>11</sup> fue el primero, en la década del '70, en proponer una teoría de transporte de masa dependiente de la tensión de corte. Propuso que el colesterol es en realidad sintetizado en la pared arterial y difunde hacia el lumen donde es removido por la corriente sanguínea. En regiones donde la tensión de corte es baja, se produce un exceso de colesterol que es depositado en la superficie de la pared arterial, dando comienzo al desarrollo de placas.

Más tarde, Friedman<sup>12, 13</sup> realizó un modelo simple de transporte por difusión de una sustancia del flujo sanguíneo a la íntima y viceversa. Correlacionando este modelo con datos experimentales obtenidos de un modelo *in vitro*, encontró que la relación entre aumento de espesor de la íntima y la tensión de corte en la pared varía en función de la edad de la arteria. De esta forma explicó en cierta medida las contradicciones de las teorías propuestas por Fry<sup>10</sup> y Caro<sup>11</sup>. Además, tanto Friedman como Ku y otros autores,<sup>14-16</sup> mostraron que el engrosamiento de la pared arterial en lesiones ateroscleróticas es mayor en regiones donde la tensión de corte en la pared es baja y oscilante.

Otras tendencias de investigación se concentraron en estudiar y modelar el transporte de macromoléculas, como lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoproteins*, LDL), que es el comúnmente llamado *colesterol malo*, por convección y difusión en el flujo sanguíneo y a través del endotelio<sup>17-21</sup>, en la mayoría de los casos, los modelos propuestos son resueltos en forma numérica debido a su complejidad. Stangeby fue el único que presentó un modelo acoplado de transporte de LDL en el lumen y en la pared arterial<sup>22</sup>.

En este trabajo de carácter preliminar se estudia el mecanismo de formación y crecimiento de los ateromas y se realiza un modelo simple de transporte de moléculas de LDL en la sangre, a través del endotelio y en la íntima. El modelo incluye tres factores importantes en el desarrollo y localización de la enfermedad, como lo son la concentración de colesterol, las tensiones de corte hemodinámicas y la presión arterial. Para resolver las ecuaciones del modelo se utiliza un código de cálculo desarrollado en el departamento de Mecánica Computacional del Instituto Balseiro (ParGpfep). En este caso se presentan resultados preliminares respecto de las tensiones de corte en un modelo de la bifurcación carótida humana y un análisis respecto de la dinámica de crecimiento posible en base al modelo desarrollado.

## 2 MODELO TEÓRICO

### 2.1 Transporte en el lumen

La sangre que circula por el lumen arterial está compuesta por una fase líquida, que es el plasma, y una fase sólida, que son los glóbulos rojos, blancos y las plaquetas. Para altas velocidades de deformación, lo cual ocurre en arterias de mediano y gran tamaño, la sangre se comporta como un fluido Newtoniano, mientras que en las zonas donde se produce recirculación de flujo o flujos secundarios con bajas velocidades de deformación, se comporta como un fluido no Newtoniano<sup>23</sup>. En este trabajo se modela la circulación en la bifurcación carótida utilizando un modelo anatómico según Ding et. al<sup>18</sup>. Se modeló la sangre como un fluido Newtonianos como una primera aproximación, si bien un próximo paso en el modelo será la inclusión de los efectos no Newtoniano que pueden llegar a ser importantes. Además se consideró el caso estacionario ya que como se quiere estudiar la evolución del ateroma frente a cambios de concentración o de presión arterial, no es importante la dinámica del flujo a lo largo de un ciclo cardíaco.

Por lo tanto, las ecuaciones adimensionalizadas que representan la dinámica del flujo y de las moléculas son las ecuaciones de Navier-Stokes para un fluido incompresible, Newtoniano

y estacionario:

$$\begin{aligned}\nabla \cdot \vec{v} &= 0 \\ \text{Re} (\vec{v} \cdot \nabla) \vec{v} &= -\nabla p + \nabla^2 \vec{v}\end{aligned}\quad (1)$$

donde  $\vec{v}$  es el campo de velocidades en el flujo sanguíneo adimensionalizado con la velocidad característica,  $U$ ,  $\text{Re} = Ud/\nu$  es el número de Reynolds, que depende de la velocidad característica, del diámetro arterial,  $d$ , y la viscosidad cinemática de la sangre,  $\nu$ , y por último  $p$  es el campo de presiones adimensionalizado con la viscosidad. Utilizando como longitud de referencia el diámetro de la carótida antes de la bifurcación,  $d = 1.5$  cm, y siendo la viscosidad cinemática de la sangre<sup>22</sup>  $\nu = 0.033$  cm<sup>2</sup>/s para las condiciones en las que circula a través de la arteria modelada, se tiene un valor de Reynolds promedio en el ciclo cardíaco de 400.

Las moléculas de colesterol, en particular las de LDL son transportadas en el plasma sanguíneo<sup>17, 27</sup>. Se puede representar este transporte mediante la ecuación adimensionalizada de transporte por convección y difusión, sin términos:

$$4\alpha_i^2 \frac{\partial C_{LDL,lu}}{\partial t} + \text{Re} (\vec{v} \cdot \nabla C_{LDL,lu}) = \frac{1}{Sc} \nabla^2 C_{LDL,lu} \quad (2)$$

donde  $\alpha = d(\omega/\nu)^{1/2}$  es el parámetro de Womersley que depende del diámetro arterial, de la viscosidad cinemática de la sangre y de una frecuencia característica,  $\omega$ ,  $C_{LDL,lu}$  es la concentración de LDL en el lumen y  $Sc = \nu/D_{LDLsangre}$  es el número de Schmidt que depende de la viscosidad de la sangre y el coeficiente de difusión de LDL en la sangre. Otro número adimensional importante para el transporte de masa es el número de Peclet,  $Pe = \text{Re} Sc$  que representa la importancia del transporte de LDL por convección relativo al transporte por difusión.

En el caso del transporte de LDL, el coeficiente de difusión es<sup>22</sup>  $5 \times 10^{-8}$  cm<sup>2</sup>/s, por lo que resulta un número de Schmidt de  $6.6 \times 10^5$  y un número de Peclet de  $2.64 \times 10^8$ ; esto indica que el transporte de LDL en la sangre es principalmente convectivo en la mayor parte de la arteria modelada, excepto por una delgada capa límite que se desarrolla pegada al endotelio debida al flujo de partículas hacia la íntima.

## 2.2 Condiciones de contorno en el endotelio

Se modeló al endotelio como una membrana semipermeable no reactiva, representada por la conocida ley de Starling. Por lo tanto las ecuaciones que representan el flujo de solvente (agua del plasma sanguíneo) y de soluto (moléculas de LDL) a la íntima son<sup>17, 21, 28</sup>:

$$\begin{aligned}\frac{J_v}{A} &= L_p (\Delta P - \sigma \Delta \pi) \\ \frac{J_s}{A} &= P_d \Delta C_{LDL} + (1 - \sigma) \frac{J_v}{A} \bar{C}_{LDL}\end{aligned}\quad (3)$$

donde  $J_v/A$  y  $J_s/A$  son los flujo volumétrico de solvente y soluto por unidad de área respectivamente,  $L_p$  es la conductividad hidráulica del endotelio,  $\Delta P$  es la presión diferencial a través del endotelio (positiva si la presión en el lumen es mayor que la presión en la pared arterial),  $\sigma$  es un coeficiente de reflexión del endotelio,  $\Delta\pi$  es la presión diferencial osmótica a través del endotelio,  $\Delta C_{LDL}$  es el gradiente de concentración de LDL a través del endotelio,  $\bar{C}_{LDL}$  es la concentración media en el endotelio y  $P_d$  es la permeabilidad difusiva del endotelio al LDL. Cabe aclarar que han sido propuestas modificaciones a la ley de Starling debido a que no representa bien el flujo volumétrico para capilares venosos<sup>21, 29</sup>; sin embargo, en este trabajo sólo se estudiarán arterias, donde no se presenta el caso de reabsorción, por lo que no es necesario incluir las modificaciones propuestas.

Se asumió al coeficiente de reflexión constante con un valor de 0.94, que es uno de los valores más altos medido por Michel et al<sup>28</sup> para albúmina, que es una proteína de un diámetro menor al LDL, por lo que podría ser que el coeficiente de reflexión al LDL sea aún mayor y tendiente a 1, pero atraviesa el endotelio mediante un mecanismo similar al LDL.

La permeabilidad difusiva varía con la tensión de corte y con la concentración de LDL en el plasma<sup>10-12, 28, 30-37</sup>. Varios autores ya citados correlacionaron distintos modelos para la variación de la permeabilidad difusiva con la tensión de corte en base a datos experimentales. En todos los casos propusieron un aumento de la permeabilidad, ya sea en forma lineal o no, con la tensión de corte. Sin embargo, como se mencionó en secciones anteriores y según varios investigadores, los espesores de la íntima aumentan en lugares donde la tensión de corte es baja y las concentraciones de LDL son altas. Algunos investigadores<sup>34, 38</sup> proponen un aumento de la concentración local de LDL debido a las bajas tensiones de corte, u otro mecanismo que compense la contradicción<sup>17, 39</sup>. Dado que el modelo simple utilizado en este trabajo no refleja las variaciones espaciales de la concentración en el lumen y buscando una forma simple de modelar el crecimiento de las placas, se asumió como primera aproximación, una variación de la permeabilidad con la concentración según correlaciones realizadas por Stangeby<sup>22</sup> y basadas en datos de otros autores, y una variación en función de la tensión de corte simple, inversamente proporcional a ésta como encontraron LaMack et al<sup>40</sup> en arterias carótidas de chanchos:

$$P_d = P_{d,0} \left( 0.037 e^{2.75 C_{LDL,s} / C_{LDL,0}} \right) \left( \frac{1}{|\tau_w|} \right) \quad (4)$$

donde  $P_{d,0}$  y  $C_{LDL,0}$  son parámetros ajustados para obtener valores de referencia medidos por otros autores y  $C_{LDL,s}$  y  $\tau_w$  son la concentración de LDL y la tensión de corte en la superficie del endotelio.

En este punto es importante introducir dos números adimensionales que ayudan a comprender el proceso y a simplificar el modelo: el número de Damkholer,  $Da = P_d d / D$  y

el número de Sherwood,  $Sh = h_m d / D$ , donde  $d$  es una longitud característica, en este caso el diámetro arterial,  $h_m$  es el coeficiente de transporte de masa en el flujo sanguíneo y  $D$  es el coeficiente de difusión del soluto en la sangre. Como mostró Tarbell<sup>21</sup>, para una membrana permeable no reactiva, que es como actúa el endotelio en el caso del LDL, si el  $Sh \gg Da$  el transporte en el fluido deja de ser importante frente a la resistencia al transporte del endotelio. Para el caso del LDL, los números calculados son de 114 para el Sherwood y 0.2-1.0 para el Damkohler<sup>21</sup>, por lo que claramente se observa que el factor limitante al transporte hacia la íntima es la permeabilidad del endotelio.

Debido a que la información encontrada respecto de la variación de la conductividad hidráulica con la tensión de corte es escasa<sup>41</sup> se la asumió con la misma forma que la de la permeabilidad difusiva. Esto se basa en el hecho de que para moléculas de menor tamaño la conductividad hidráulica aumenta proporcionalmente a la permeabilidad difusiva<sup>28</sup>, y como, según datos medidos<sup>41</sup>, la conductividad parece aumentar con la tensión de corte en forma similar se asumió esto como una primera aproximación. La conductividad hidráulica también varía con el gradiente de presión a través del endotelio, pero dado que se han encontrado datos contradictorios y recientes al respecto<sup>21, 29, 42, 43</sup>, y como el efecto de la presión arterial está considerado ya que es una de las fuerzas que impulsan el flujo de solvente a través del endotelio, se decidió como primera aproximación no considerar esta dependencia de la conductividad. La conductividad hidráulica queda entonces dada por:

$$L_p = \frac{L_{p,0}}{|\tau_w|} \quad (5)$$

donde el parámetro  $L_{p,0}$  se ajustó para obtener valores de conductividad en un rango entre 0.1 a  $6 \times 10^{-6}$  cm/s.cmH<sub>2</sub>O, medidos por Lai-Fook<sup>44</sup>.

### 2.3 Transporte en la pared arterial

De la pared arterial se modeló sólo la túnica íntima, con un espesor inicial,  $e_0$ , de 50 micrones para la carótida modelada, ya que el espesor de la pared arterial de la carótida es aproximadamente 0.03 cm<sup>37</sup> y el espesor de la íntima es una sexta parte del espesor total de la pared<sup>5</sup>. En la íntima las partículas de LDL pueden ser transportadas por convección, arrastradas por el flujo de agua que atraviesa el endotelio, o por difusión en función de coeficiente de difusión de LDL en la íntima,  $D_{LDL\text{íntima}}$ . Pero una parte de las moléculas de LDL que atraviesan el endotelio se oxidan y son ingeridas por otras moléculas denominadas monocitos y forman las células espumosas que, junto con células de músculo liso que migran desde la media y se proliferan y deshechos de células, forman el ateroma.

Si bien existen muchos factores que influyen en el proceso de crecimiento del ateroma, en este trabajo se incluyó sólo la concentración de LDL como un primer modelo simple. Igual que en el lumen, la dinámica de la concentración estará dada por la ecuación de transporte adimensionalizada en la íntima:

$$4\alpha_i^2 \frac{\partial C_{LDL,i}}{\partial t} + \text{Re}_i \left( v_r \cdot \frac{\partial C_{LDL,i}}{\partial r} \right) = \frac{1}{Sc_i} \nabla^2 C_{LDL,i} + \dot{N}_{LDL,i} \quad (6)$$

donde  $\dot{N}_{LDL,i}$  representa el término fuente adimensionalizado, es decir las partículas de LDL que sufren la reacción de oxidación en la íntima. El subíndice  $i$  en la concentración y en los parámetros adimensionales indica que se refieren a los valores correspondientes a la íntima, para distinguirlos de los del lumen. Cabe aclarar que, debido a la simplificación usada de que la única componente de velocidad de flujo en la íntima es en la dirección radial (dada por la condición de contorno descrita en la sección anterior), en el segundo término del miembro izquierdo de la ecuación sólo influye la componente radial del gradiente de la concentración.

En este caso, como la ecuación de transporte se aplica a un dominio diferente, la íntima, los valores de referencia utilizados fueron el espesor inicial de la íntima,  $e_0$ , y la velocidad medida por otros autores<sup>45, 46</sup> y utilizada por Stangeby<sup>22</sup> como velocidad de plasma constante que ingresa a la pared,  $4 \times 10^{-6}$  cm/s. Teniendo en cuenta estos valores, que el coeficiente de difusión de LDL en la íntima es<sup>22</sup>  $5 \times 10^{-10}$  cm<sup>2</sup>/s y que no es la sangre completa sino el agua que compone el plasma lo que atraviesa el endotelio, por lo que la viscosidad cinemática a la temperatura corporal (37°C) es 0.00704 cm<sup>2</sup>/s, los parámetros adimensionales resultan:  $\text{Re} = 2.8 \times 10^{-6}$ ,  $Sc = 1.4 \times 10^7$  y  $Pe = 39$ .

En este caso, a diferencia del transporte en el lumen, la importancia relativa entre los efectos convectivos y difusivos no es tan grande como ocurre en el lumen, dado que el número de  $Pe$  es significativamente menor.

El término fuente,  $\dot{N}_{LDL,i}$ , que es en realidad un sumidero ya que son partículas que desaparecen por oxidación, depende de varios factores, entre ellos de la concentración de LDL, la de oxígeno, y de ciertos agentes oxidantes segregados por la pared arterial. Dado que en este trabajo no se incluyó el transporte de oxígeno, se asumió que no es un factor limitante, por lo que no se tuvo en cuenta esa dependencia. Se asumió también que se trata de una reacción de primer orden, por lo que la velocidad de la reacción es directamente proporcional a la concentración de LDL, y como una primera aproximación no se consideró la influencia de los agentes oxidantes. Por lo tanto se puede expresar al término fuente como:

$$\dot{N}_{LDL,i} = k \cdot C_{LDL,i} \quad (7)$$

donde  $k$  es una constante específica de la reacción de oxidación del LDL.

## 2.4 Condición de contorno entre la íntima y la media

Se asumió, como es usual en otros trabajos, que ninguna partícula de LDL atraviesa hacia la media y, para este trabajo preliminar, que no hay acumulación de líquido.

## 2.5 Crecimiento del ateroma

Como se describió anteriormente, las moléculas de LDL que atraviesan el endotelio pueden oxidarse y ser ingeridas por otras moléculas denominadas macrófagos y formar las

células espumosas que, junto con células de músculo liso que migran desde la media y se proliferan y deshechos de células, forman el ateroma. Por lo tanto, se modeló el crecimiento del espesor de la íntima incluyendo dos efectos producidos por el aumento de LDL oxidado en la pared. Por un lado se consideró el mismo volumen de las células espumosas. Es importante aclarar que una célula espumosa puede estar formada por un macrófago que ingiere muchas moléculas de LDL oxidado, en este caso se asumió que todas las moléculas de LDL oxidado; pasan a formar parte de alguna célula espumosa y la concentración de LDL oxidado en la íntima será igual al término fuente,  $\dot{N}_{LDL,i}$ . Se tuvo en cuenta el aumento de espesor debido a la acumulación de LDL oxidado solamente, sin considerar otros volúmenes que están involucrados como puede ser el del macrófago en sí. Otro factor que se tuvo en cuenta es el del volumen de las células de músculo liso que migran y se reproducen en la íntima. Este proceso depende de sustancias segregadas por la pared arterial, las cuales aumentan en función de la concentración de LDL oxidado en la pared y otros factores.

En función de los factores mencionados, se modeló el engrosamiento de la íntima en función del aumento de partículas de LDL oxidado y de células de músculo liso, por lo que partiendo de un espesor inicial,  $e_0 = 50 \mu\text{m}$ , se obtendrá la variación de espesor,  $\Delta e = e_{\Delta t} - e_0$ , en un intervalo de tiempo,  $\Delta t$ , como:

$$\Delta e = \Delta N_{LDL} \phi_{LDL} + \Delta N_{CML} h_{CML} \quad (8)$$

donde  $\Delta N_{LDL}$  y  $\Delta N_{CML}$  son las variaciones en el número de moléculas de LDL y de células de músculo liso respectivamente, entre los tiempos  $t$  y  $t+\Delta t$ ,  $\phi_{LDL}$  es el diámetro de la molécula de LDL ( $\sim 23 \text{ nm}$ ) y  $h_{CML}$  es el alto de la célula de músculo liso que se tomó de  $25 \text{ nm}$  ( la CML es alargada y mide  $15$  a  $20 \mu\text{m}$  de largo por la mitad de ancho y una altura que varía entre los  $8$  y los  $35 \text{ nm}$ , y se acomodan en forma espiralada en la pared, con su eje longitudinal en la dirección circunferencial de forma de poder contraerse para disminuir el diámetro arterial si es necesario<sup>5</sup>). Es importante aclarar que se asumió que inicialmente no hay partículas de LDL ni de CML en la íntima.

Otra suposición importante que se realizó es que la resistencia del endotelio es finita, por lo que la concentración en la íntima aumentará hasta un valor límite, a partir del cual, en lugar de aumentar la concentración aumentará el espesor y la concentración se mantendrá fija. En este caso y como una primera aproximación se despreció el valor de la concentración límite lo que permite encontrar el número de partículas a partir de la concentración. Por lo tanto el cambio en el espesor de la íntima para un intervalo de tiempo se rescribe como:

$$\Delta e = \phi_{LDL} V \Delta C_{LDL} + h_{CML} V \Delta C_{CML} \quad (9)$$

donde  $\Delta C_{LDL}$  y  $\Delta C_{CML}$  son las variaciones en la concentración de LDL y de células de músculo liso respectivamente, entre  $t$  y  $t+\Delta t$ , y  $V$  es el volumen en el tiempo  $t$ . Por otro lado, se conoce que el aumento de las células de músculo liso en la íntima depende del aumento de LDL, pero no se conoce exactamente cómo depende, por lo que se asumió una dependencia proporcional entre las dos concentraciones.



### 3 MODELO NUMÉRICO

#### 3.1 En el lumen

La Figura 1 muestra el modelo numérico tridimensional de la carótida analizada en este trabajo. Se resolvieron por el método de elementos finitos las ecuaciones de Navier-Stokes en el lumen, utilizando como condición de contorno a la entrada un perfil parabólico de velocidad y a la salida una condición de tensión normal libre.

Si bien el endotelio actúa como una membrana semipermeable, tanto el flujo de solvente como el de LDL es despreciable respecto del que circula por el lumen, por lo que, como un primer modelo simple, se utilizó como condición de contorno en el endotelio la velocidad normal y tangencial nula.

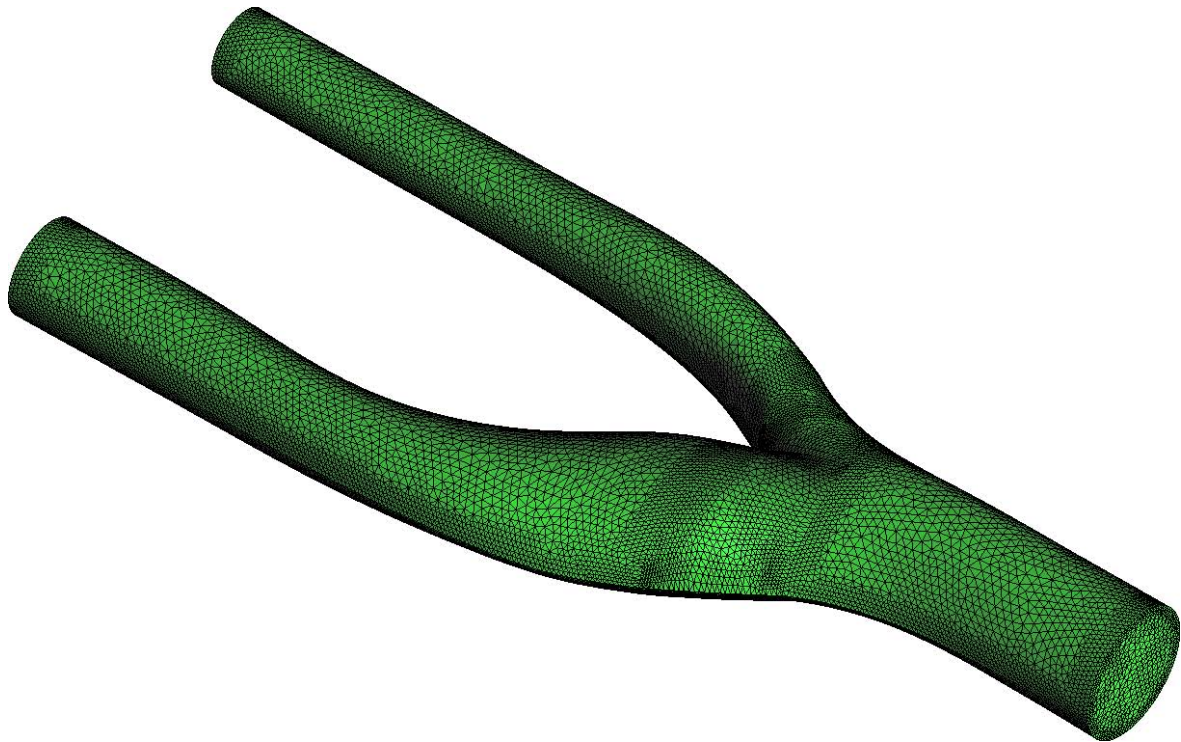


Figura 1: Geometría y malla utilizada para simular la bifurcación de la arteria carótida.

Por otro lado, si bien varias de las propuestas presentadas afirman que la dinámica del flujo sanguíneo en un ciclo cardíaco es importante para el crecimiento del ateroma ya que la permeabilidad del endotelio aumenta para tensiones de corte bajas y oscilantes, como no se cuenta con modelos que incluyan esta dependencia de la permeabilidad con la variación temporal de la tensión de corte, se decidió, como una primera aproximación, no modelar dicho efecto. Por lo tanto se resolvió la ecuación de Navier Stokes estacionaria, aplicando un perfil parabólico estacionario a la entrada. De la solución se obtuvieron la distribución de

presión arterial y las tensiones de corte en la pared.

En base a esto y teniendo en cuenta que las variaciones en la concentración sanguínea de colesterol debidas a otros factores como la alimentación o el mal funcionamiento del hígado tienen una dinámica muy lenta, se puede despreciar el término transitorio de la ecuación de transporte en la sangre. Si además se considera que, debido a la baja permeabilidad difusiva del endotelio, las partículas que lo atraviesan son muy pocas respecto de las que circulan por el lumen y el gradiente de concentración en el lumen está dominado por esa resistencia, se puede asumir al endotelio como una pared impermeable al LDL para encontrar una primera aproximación de la concentración de LDL en el lumen. En estas condiciones, no es necesario resolver la ecuación de transporte en el lumen y al aplicar un perfil plano de concentración a la entrada, ese es el valor que se tendrá en todo el modelo en el estado estacionario, y es el valor que se utilizó para obtener el flujo de partículas hacia la íntima.

### 3.2 En la íntima

Aquí se utilizó un modelo de parámetros concentrados en la dirección radial. En el dominio se consideró sólo la túnica íntima que se discretizó sólo axial y circunferencialmente. Se despreció la difusión en las direcciones axial y circunferencial por lo que el sistema de ecuaciones algebraicas que resulta para cada celda  $c$  del dominio es:

$$J_v = AL_p (P_{lu} - P_i - \sigma \Delta\pi)$$

$$\frac{1}{A} \frac{C_{LDL,i}^{n+1} - C_{LDL,i}^n}{\Delta t} = P_d (C_{LDL,lu}^n - C_{LDL,i}^n) + (1 - \sigma) J_v \frac{(C_{LDL,lu}^n + C_{LDL,i}^n)}{2A} \quad (10)$$

$$\frac{1}{A} \frac{e^{n+1} - e^n}{\Delta t} = (\phi_{LDL} + \alpha h_{CML}) k \left( \frac{C_{LDL,i}^{n+1} - C_{LDL,i}^n}{\Delta t} \right)$$

utilizando concentración nula como condición inicial de concentración de LDL en la íntima y el espesor inicial dado anteriormente de 50 micrones. El parámetro  $\alpha$  es la constante de proporcionalidad que relaciona el aumento de concentración de células de músculo liso con la concentración de LDL.

### 3.3 Evolución del ateroma

Si bien está fuera del alcance de esta presentación, se propone realizar un cálculo recursivo para considerar los efectos del crecimiento de la placa en el flujo sanguíneo, en particular las presiones y tensiones de corte en el lumen. Se calcularán los nuevos valores de presión y tensión de corte en el lumen arterial para un dominio deformado según el nuevo espesor de la íntima calculado a través de la ecuación 10. La Figura 2 muestra un esquema de recursividad propuesto.

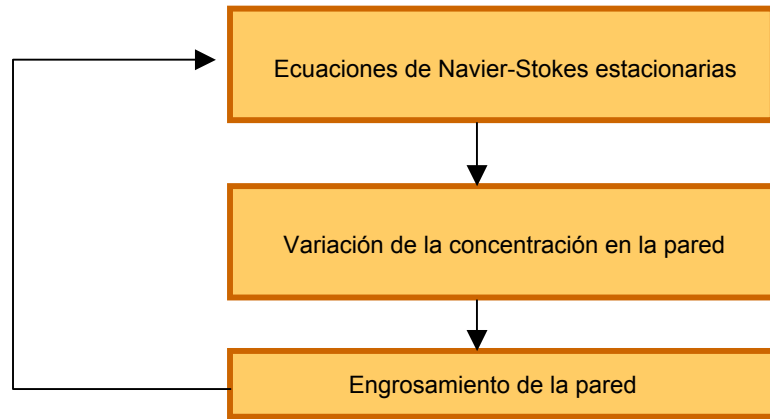


Figura 2: Esquema del proceso de cálculo de la dinámica de crecimiento del ateroma.

#### 4 RESULTADOS

Las Figuras 3 y 4 muestran la distribución de presiones y de tensiones de corte en la pared arterial, para un perfil parabólico estacionario en la entrada de la carótida común y condición de tensión normal libre a la salida de la carótida externa y la interna.

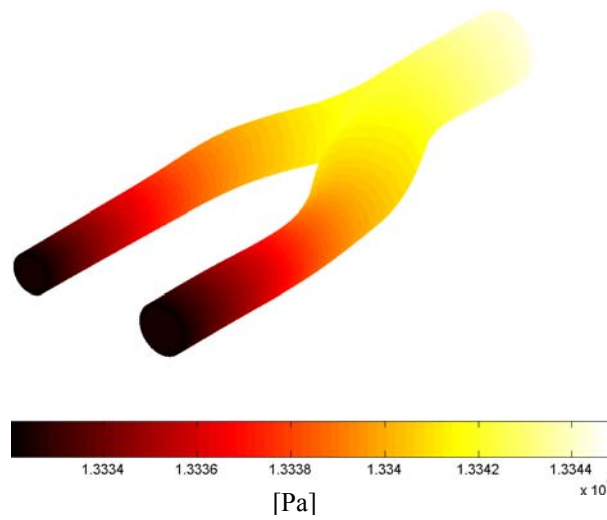


Figura 3: Distribución de presiones.

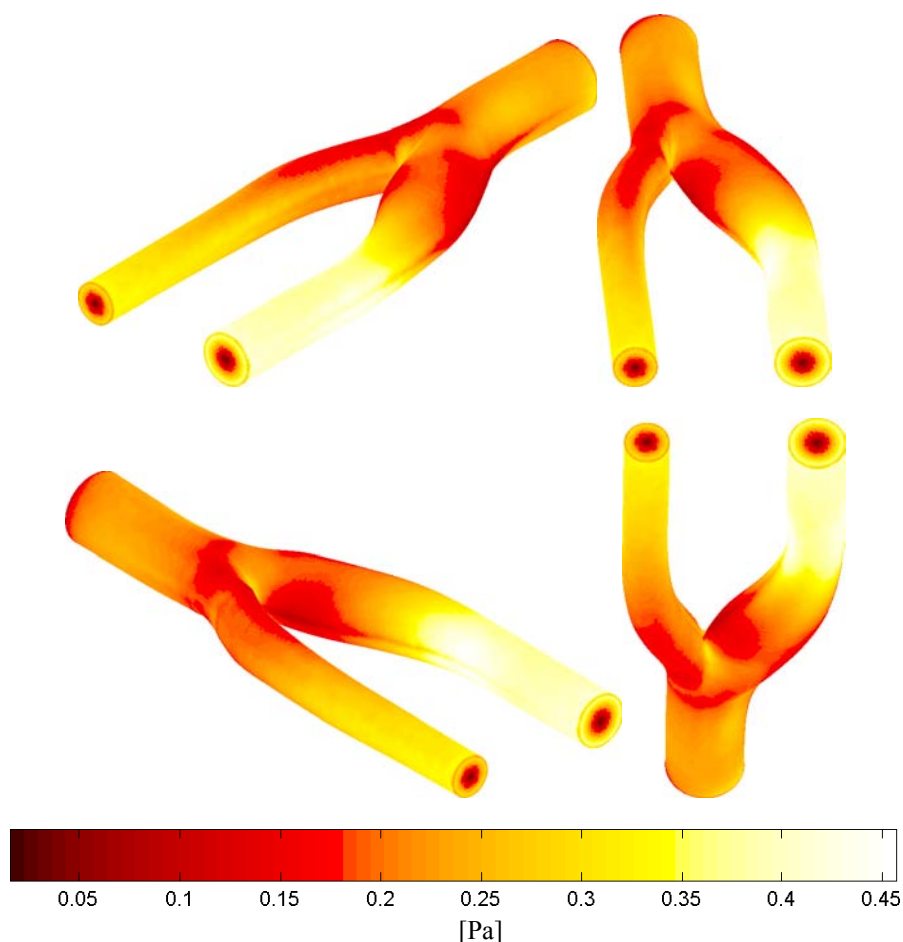


Figura 4: Tensiones de corte en la pared arterial.

Se puede ver que las tensiones de corte son significativamente menores en la zona de la bifurcación, especialmente en las paredes exteriores de la carótida interna y la externa en la zona donde nacen. También es menor, aunque no tanto, en las paredes anterior y posterior de ambas carótidas en la bifurcación. Estos resultados coinciden con los encontrados por otros autores, no sólo numéricamente, sino también como la posición donde se forman comúnmente las placas ateroscleróticas.

La Figura 5 muestra la tasa de crecimiento inicial de la pared arterial normalizada con el menor valor, para las condiciones asumidas como normales, es decir una concentración de LDL en sangre de 1.2 mg LDL/ml y una presión arterial media de 100 mmHg (13332 Pa). Cabe aclarar que, cualitativamente, el gráfico del flujo de LDL hacia la íntima coincide con el de la tasa de crecimiento normalizada; esto se debe a que el modelo propone una relación proporcional entre ambas variables. Por otro lado, este es un modelo simplificado y varios de los factores fueron supuestos por falta de información disponible, razón por la cual los resultados se muestran y son analizados en forma cualitativa.

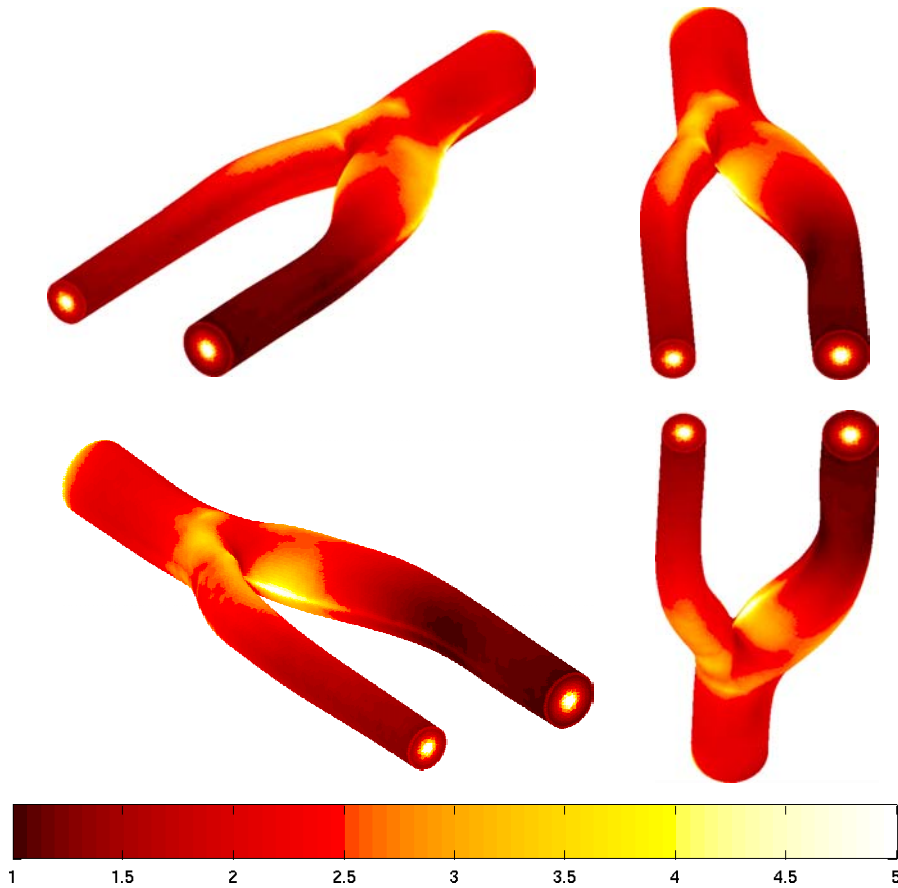


Figura 5: Ritmo de crecimiento inicial de la íntima normalizado, debido al aumento de partículas de LDL y de CML.

Se puede observar que el ritmo de crecimiento en la pared exterior de la carótida interna llega a ser hasta 5 veces mayor que en las zonas alejadas de la bifurcación, y en las caras anterior y posterior del nacimiento, tanto de la carótida externa como de la interna, el ritmo de crecimiento es de 3 a 3.5 veces mayor que lejos de la bifurcación. La localización de las placas predichas por el modelo coinciden con las encontradas por otros autores, sin embargo, según el modelo propuesto, una persona en condiciones normales de presión y con colesterol, LDL, normal, sufriría de la formación de ateromas, lo cual no parece ser así en la realidad. Es importante notar que el modelo sólo predice la tasa de crecimiento inicial, ya que no incluye efectos como la variación del flujo, y por lo tanto de las tensiones de corte, debido al crecimiento de la pared (propuesto en la sección 3.3), entre otros.

La Figura 6 muestra la influencia de la concentración de LDL en la sangre para distintos valores de presión arterial media, sobre la tasa de crecimiento de la pared en la zona de

máximo crecimiento, normalizada con su valor en condiciones normales de presión y concentración de LDL.

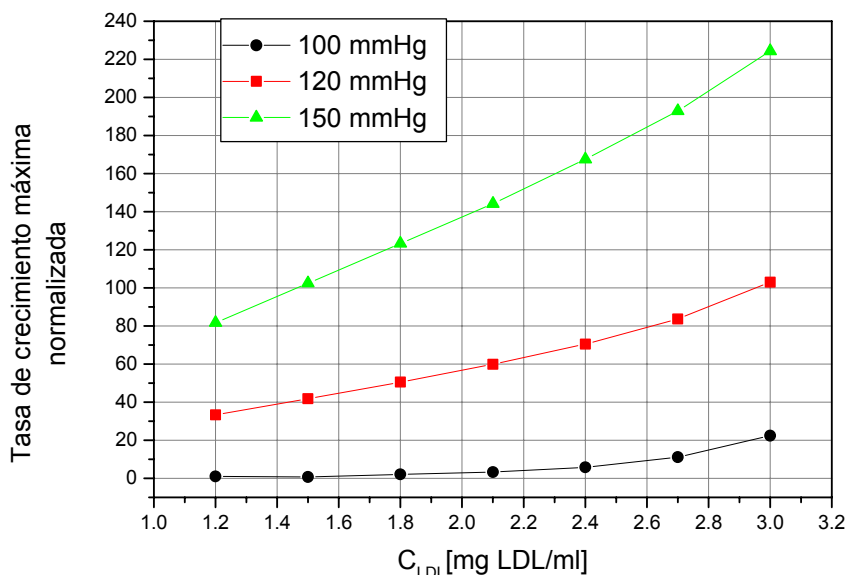


Figura 6: Ritmo de crecimiento inicial de la íntima normalizado versus concentración de LDL para distintas presiones arteriales.

Como se esperaba debido al modelo propuesto, la tasa de crecimiento aumenta exponencialmente al aumentar la concentración de LDL. Pero es importante destacar que la relación se vuelve más lineal al aumentar la presión arterial, probablemente debido a que comienza a predominar más el término de transporte convectivo respecto del difusivo. Por otro lado, si bien para presiones normales la tasa de crecimiento aumenta relativamente poco al aumentar significativamente la concentración de LDL, no es así al aumentar la presión arterial. Esto que indica que podría ser más perjudicial para la evolución de enfermedad la hipertensión arterial que las altas concentraciones de LDL en sangre.

## 5 CONCLUSIONES

Como han propuesto varios autores, la tensión de corte parece ser un factor predominante en el crecimiento de las placas ateromáticas. El modelo simple utilizado representa bien este efecto, así como parece estar representando bien, cualitativamente, el ritmo de crecimiento en la zona de la bifurcación relativo al resto de la arteria.

Sin embargo, el hecho de que este modelo prediga un crecimiento en condiciones normales de presión y concentración de LDL, no solo en la bifurcación sino también en el resto de la arteria (por eso se normalizaron los resultados), evidencia varios posibles efectos. Por un lado que la dependencia de la tensión de corte asumida es demasiado suave y probablemente la permeabilidad decrece más drásticamente al aumentar la tensión de corte. Además no se debe

perder de vista el hecho de que en este caso se modeló la sangre como un fluido Newtoniano, lo cual deja de ser cierto en las zonas de bifurcación, por lo que las tensiones de corte podrían ser aún menores a lo predicho por este modelo.

Por otro lado, el crecimiento de placas ateroscleróticas es un fenómeno inflamatorio que depende también de otros factores como la concentración de HDL, y en el que existe un fenómeno de retroalimentación positiva que no se ha modelado y que bien puede marcar la diferencia entre el ritmo de crecimiento en la zona de la bifurcación y lejos de ésta.

Y, sin duda, el hecho de haber despreciado la resistencia del endotelio y de la lámina elástica interna al crecimiento, está influyendo en el hecho de que la pared arterial aumente su espesor en condiciones en las que no debería.

Esto muestra varios caminos posibles a seguir para mejorar el modelo propuesto, además de la búsqueda constante de mediciones experimentales que puedan usarse para correlacionar y validarlo. Estos podrían ser incluir los efectos como la concentración de HDL y la influencia del crecimiento de la pared en el flujo sanguíneo, y luego obtener, a partir de los resultados del nuevo modelo, tratar de estimar la resistencia de las capas que contienen a la íntima y que evitan un crecimiento de la placa en ciertas condiciones.

## 6 REFERENCIAS

- [1] J. A. Berliner, M. Navab, A. M. Fogelman, J. S. Frank, L. L. Demer, P. A. Edwards, A. D. Watson and A. J. Lusis, "Atherosclerosis: Basic Mechanisms : Oxidation, Inflammation, and Genetics", *Circulation*, **91**, 2488-2496 (1995).
- [2] J. Fernandez-Britto Rodriguez, "La lesion aterosclerótica: estado del arte a las puertas del siglo XXI", *Revista Cubana de Investigación Biomédica*, **17**, 112-27 (1998).
- [3] G. K. Hansson, "Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease", *N Engl J Med*, **352**, 1685-1695 (2005).
- [4] D. M. Krams, "Atherosclerosis progression/regression: lipoprotein and vessel wall determinants", *Atherosclerosis*, **118**, S29-S36 (1995).
- [5] E. Cabrera Fisher, *Fisiopatología arterial*, CEP ARI, SAC, (2003)
- [6] AHA, *International cardiovascular disease statistics*, American Heart Association website (2003).
- [7] AHA, *Heart diseases and stroke statistics - 2003 update*, American Heart Association website (2003).
- [8] S. A. Berger and L.-D. Jou, "Flows in stenotic vessels", *Annual Review of Fluid Mechanics*, **32**, 347-382 (2000).
- [9] D. N. Ku, "Blood flow in arteries", *Annual Review of Fluid Mechanics*, **29**, 399-434 (1997).
- [10] D. Fry, "Certain histological and chemical responses of the vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog", *Circ Res*, **24**, 93-108 (1969).
- [11] C. Caro, J. Fitz-Gerald and R. Schroter, "Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis", *Proc. Roy. Soc. London. Series B*, **177**, 109-159 (1971).
- [12] M. H. Friedman, O. J. Deters, C. B. Barger, G. M. Hutchins and F. F. Mark, "Shear-

- dependent thickening of the human arterial intima", *Atherosclerosis*, **60**, 161-171 (1986).
- [13] M. H. Friedman, G. M. Hutchins, C. B. Barger, O. J. Deters and F. F. Mark, "Correlation of human arterial morphology with hemodynamic measurements in arterial casts", *Journal of Biomechanical Engineering*, **103**, 204-207 (1981).
- [14] M. Friedman, "A biologically plausible model of thickening of arterial intima under shear", *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **9**, 511-522 (1989).
- [15] D. Ku, D. Giddens, C. Zarins and S. Glagov, "Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **5**, 293-302 (1985).
- [16] H. Stary, "Location and development of atherosclerotic lesions in coronary arteries", *Atherosclerosis*, **50**, 237-9 (1984).
- [17] L. B. Nielsen, "Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis", *Atherosclerosis*, **123**, 1-15 (1996).
- [18] P. Ma, X. Li and D. N. Ku, "Convective mass transfer at the carotid bifurcation", *Journal of Biomechanics*, **30**, 565-571 (1997).
- [19] L. Kwangdeok, M. Gerald and M. SP, *Macromolecular transport through arterial wall: elastic barrier permeabilities*, Second Joint EMBS/BMES, IEEE, (2002)
- [20] M. R. Kaazempur-Mofrad and C. R. Ethier, "Mass Transport in an Anatomically Realistic Human Right Coronary Artery", *Annals of Biomedical Engineering*, **29**, 121-127 (2001).
- [21] J. Tarbell, "Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis", *Annual Review of Biomedical Engineering*, **5**, 79-118 (2003).
- [22] D. Stangeby and C. Ethier, "Computational analysis of coupled blood-wall arterial LDL transport", *Journal of Biomechanical Engineering*, **124**, 1-8 (2002).
- [23] Y. C. Fung, *Mechanical properties of living tissue*, Springer-Verlag, Vol., (1993).
- [24] M. J. Starmans-Kool, A. V. Stanton, S. Zhao, X. Y. Xu, S. A. M. Thom and A. D. Hughes, "Measurement of hemodynamics in human carotid artery using ultrasound and computational fluid dynamics", *J Appl Physiol*, **92**, 957-961 (2002).
- [25] F. G. Basombrio, E. A. Dari, G. C. Buscaglia and R. A. Feijoo, "Numerical experiments in complex hemodynamic flows. Non-newtonian effects", *International Journal of Computational Fluid Dynamics*, (2002).
- [26] J. Chen and X.-Y. Lu, "Numerical investigation of the non-Newtonian blood flow in a bifurcation model with a non-planar branch", *Journal of Biomechanics*, **In Press, Corrected Proof**.
- [27] D. Steinberg, "Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis", *Circulation*, **76**, 508-514 (1987).
- [28] C. C. Michel and F. E. Curry, "Microvascular Permeability", *Physiol. Rev.*, **79**, 703-761 (1999).
- [29] Z. Pang and J. M. Tarbell, "In vitro Study of Starling's Hypothesis in a Cultured Monolayer of Bovine Aortic Endothelial Cells", *Journal of Vascular Research*, **40**, 351-358 (2003).



- [30] E. Braunwald, D. P. Ziper and P. Libby, *The vascular biology of atherosclerosis*, Saunders W.B.C.O, Vol., (2001)
- [31] J. R. Buchanan Jr., C. Kleinstreuer, G. A. Truskey and M. Lei, "Relation between non-uniform hemodynamics and sites of altered permeability and lesion growth at the rabbit aorto-celiac junction", *Atherosclerosis*, **143**, 27-40 (1999).
- [32] P. F. Davies, "Hemodynamic influences on vascular remodelling", *Transplant Immunology*, **5**, 243-245 (1997).
- [33] P. F. Davies, "Spatial hemodynamics, the endothelium, and focal Atherogenesis: a cell cycle link?" *Circ Res*, **86**, 114-116 (2000).
- [34] C. Ethier, "Computational modeling of mass transfer and links to atherosclerosis", *Annals of Biomedical Engineering*, **30**, 461 (2002).
- [35] M. Friedman and L. Ehrlich, "Effect of spatial variations in shear on diffusion at the wall of an arterial branch", *Circ Res*, **37**, 446-454 (1975).
- [36] M. Friedman, V. O'Brien and L. Ehrlich, "Calculations of pulsatile flow through a branch: implications for the hemodynamics of atherogenesis", *Circ. Res.*, **36**, 277-285 (1975).
- [37] Y. C. Fung, *Circulation*, Springer-Verlag, Vol., (1997).
- [38] S. Wada, M. Koujiya and T. Karino, "Theoretical study of the effect of local flow disturbances on the concentration of low-density lipoproteins at the luminal surface of end-to-end anastomosed vessels", *Medical & Biological Engineering & Computing*, **400**, 576-587 (2002).
- [39] M. Lei, C. Kleinstreuer and G. A. Truskey, "A focal stress gradient-dependent mass transfer mechanism for atherogenesis in branching arteries", *Medical Engineering & Physics*, **18**, 326-332 (1996).
- [40] J. A. LaMack, H. A. Himburg, X. M. Li and M. H. Friedman, *Model-based shear stress gradient in realistic vascular flows and its relation to arterial macromolecular permeability*, ASME International Mechanical Engineering Congress, ASME, (2003)
- [41] M. V. Hillsley and J. M. Tarbell, "Oscillatory shear alters endothelial hydraulic conductivity and nitric oxide levels", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **293**, 1466-1471 (2002).
- [42] J. M. Tarbell, L. Demaio and M. M. Zaw, "Effect of pressure on hydraulic conductivity of endothelial monolayers: role of endothelial cleft shear stress", *J Appl Physiol*, **87**, 261-268 (1999).
- [43] Z. Pang, *Effects of hemodynamic forces on endothelial cell hydraulic conductivity*, Chemical Engineering, Pennsylvania State University, Doctor of Philosophy, (2003).
- [44] S. J. LAI-FOOK, "Pleural Mechanics and Fluid Exchange", *Physiol. Rev.*, **84**, 385-410 (2004).
- [45] A. Tedgui and M. J. Lever, "Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta", *Am. J. Phys.*, **247**, (1984).
- [46] S. L. Wilens and R. T. McCluskey, "The comparative filtration properties of excised arteries and veins", *Am. J. Med. Sci.*, **224**, 540-547 (1952).

