



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Máster

Simulación computacional del proceso de  
crecimiento de placa de ateroma en geometrías de  
paciente específico

Autor/es

**Mónica Torres García**

Director/es

**Miguel Ángel Martínez Barca**

**Myriam Cilla Hernández**

Facultad / Escuela

Escuela de Ingeniería y Arquitectura de Zaragoza

Año

Diciembre 2017



DECLARACIÓN DE  
AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

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

D./D<sup>a</sup>. Mónica Torres García,

con nº de DNI 73023925Y en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo

de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la

Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster)  
Máster \_\_\_\_\_, (Título del Trabajo)

Simulación computacional del proceso de crecimiento de placa de aterosclerosis en  
geometrias de paciente específico

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

Zaragoza, 24 de Noviembre de 2017

Fdo: Mónica Torres García



# Resumen

## **Simulación computacional del proceso de crecimiento de placa de ateroma en geometrías de paciente específico**

---

El objetivo del presente TFM es la elaboración y puesta a punto de un modelo computacional para la simulación del proceso de aparición y crecimiento de placa de ateroma aplicado a geometrías complejas, como aquellas extraídas directamente de imágenes clínicas de un paciente concreto.

El modelo de crecimiento incorpora diferentes procesos celulares y moleculares como son el transporte de sustancias en medios porosos, ecuaciones de reacción-convección-difusión, procesos de migración y proliferación celular, etc...

Se partirá de un modelo ya elaborado y validado para una geometría axisimétrica simplificada. El siguiente paso será el tratamiento y segmentación de una parte de la geometría del árbol vascular de un paciente concreto a partir de imágenes clínicas. Se adaptará y particularizará el modelo existente a dicha geometría. Finalmente se realizará la simulación computacional extrayendo información de utilidad como es concentraciones de las principales sustancias (LDL, LDLox,...), poblaciones celulares (monocitos, macrófagos, células espumosas, SMC,...).

---



# Índice

---

1	Motivación .....	9
1.1	Objeto.....	9
1.2	Ateroesclerosis.....	9
1.3	Especies biológicas y sustancias.....	11
1.4	Desarrollo de la ateroesclerosis.....	12
1.5	Estado del arte .....	19
2	Geometría .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
2.1	Geometría .....	21
2.2	Dominios .....	22
2.3	Mallado .....	23
3	Modelo .....	25
4	Resultados.....	26
5	Conclusiones .....	32
6	Líneas futuras.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
7	Bibliografía .....	33
Anexo A. Ecuaciones del modelo .....		38
A.1	Dinámica del flujo .....	38
A.1.1.	Flujo de sangre a lo largo del lumen de la arteria.....	38
A.1.2.	Flujo de plasma a través de la pared arterial.....	38
A.2.	Dinámica de soluto .....	40
A.2.1	Estudio 1. Difusión y convección estacionaria a lo largo del lumen .....	40
A.2.2.	Estudio 2. Difusión y convección transitoria a lo largo de la pared de la arteria .....	41
A.3.	Parámetros.....	46
Anexo B. Resultados.....		<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
B.1.	Estudio estacionario. Flujo estacionario y difusión en el lumen.....	26
B.2.	Estudio temporal. Difusión y convección temporal en la pared de la arteria .....	28
B.2.1.	LDL y LDL oxidado.....	28
B.2.2.	Monocitos y macrófagos.....	29
B.2.3.	Citoquinas y células espumosas.....	30
B.2.4.	Células musculares contráctiles y sintéticas .....	31
B.2.5.	Formación de placa .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>





# 1 Motivación

## 1.1 Objeto

El objetivo del presente proyecto es la elaboración de un modelo computacional para la simulación del proceso de aparición y crecimiento de placa de ateroma aplicado a una bifurcación coronaria obtenida de imagen clínica de paciente específico.

Partiendo de un modelo ya elaborado y validado para una geometría axisimétrica simplificada, se extrapolará a una geometría más compleja para observar la tendencia de este tipo de vasos a formar placa de ateroma.

## 1.2 Aterosclerosis

La arterosclerosis y sus complicaciones cardiovasculares, representan un gran problema de salud pública del mundo desarrollado, y constituyen una de las mayores, sino la mayor causa de muerte en los países industrializados. Se calcula que en 2012 murieron por esta causa 17,5 millones de personas, lo cual representa un 33% de todas las muertes registradas en el mundo. Este porcentaje la sitúa por encima del cáncer (26,86%) y de las enfermedades del sistema respiratorio (11,08%). De estas muertes, 7,4 millones se debieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los AVC (Accidente Vascular Cerebral). Existe la falsa percepción de que la enfermedad cardiovascular es cosa de hombres, pero tal y como se sigue reflejando en los datos de mortalidad, la mujer muere más por esta causa, concretamente un 6% más. [1]

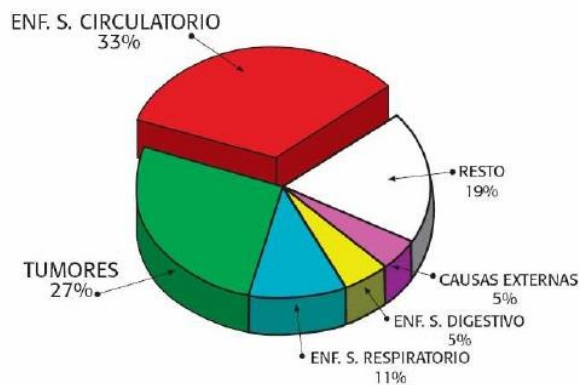


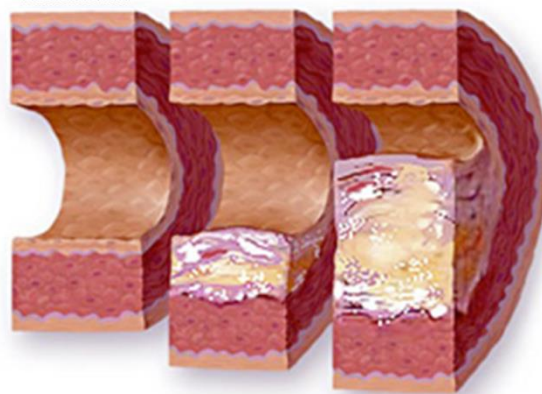
Figura 1. Distribución porcentual de muertes en el mundo

La aterosclerosis es una de las enfermedades principales del sistema cardiovascular. Se trata de un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de diferentes lechos vasculares y que se caracteriza por el engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad. Su lesión básica es la placa de ateroma compuesta fundamentalmente de lípidos, tejido fibroso y células inflamatorias.

Generalmente se complica mediante la fisura, la erosión o la rotura de la placa y la formación de un trombo en su superficie, lo que facilita su crecimiento y la aparición de isquemia o necrosis.

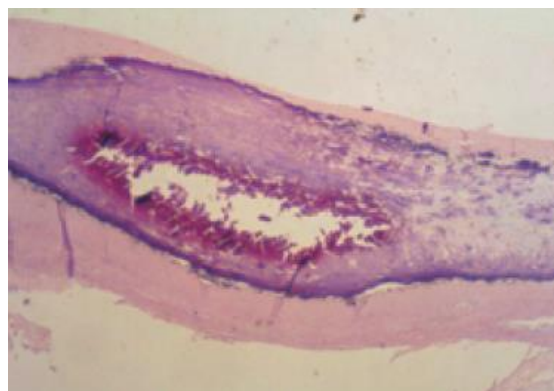
La aterosclerosis es una enfermedad sistémica que afecta a arterias de diferentes localizaciones simultáneamente pero con diferente grado de progresión. Tiende a asentarse en las arterias que irrigan el corazón (coronarias), el cerebro (carótidas, vertebrales y cerebrales) y las extremidades inferiores (iliacas y femorales).

Sus manifestaciones clínicas dependen del lecho vascular afectado. En las coronarias se manifiesta por la aparición de síndrome coronario agudo, infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita.



*Figura 2. Formación de placa de ateroma en arteria*

Es importante detectar prematuramente aquellas placas de ateroma que son vulnerables ya que se puede producir la ruptura de la misma, su ulceración o erosión, generando de este modo la aparición de un trombo que puede bloquear un vaso situado por delante de la zona de la placa, lo que podría producir una carencia de aporte sanguíneo en la zona irrigada por la arteria correspondiente, que puede ser mortal si el bloqueo tiene lugar en una arteria coronaria o en una arteria cerebral.



*Figura 3. Imagen histológica de una placa de ateroma vulnerable*

Actualmente existen avanzados métodos de imagen para detectar dichas placas de ateromas como la angiografía, la ecografía intravascular, el Electrom-Beam o la resonancia magnética. [2]. Pero esto solo nos permite diagnosticar la enfermedad una vez el paciente ha experimentado ciertos síntomas. Con el avance de la ciencia y modelos de simulación como el propuesto en el presente proyecto, quizá en un futuro se pueda predecir la formación de estas placas y prevenirlas a tiempo.



*Figura 4. Imagen obtenida por resonancia magnética de carótida abdominal con placa de ateroma*

### 1.3 Especies biológicas y sustancias

Se ha desarrollado un modelo de pared simplificado para obtener una aproximación de la evolución de la placa de ateroma debido a la iteración entre agentes biológicos a medida que aumenta el tiempo. Por lo tanto, solo se han tenido en cuenta las principales especies biológicas, sustancias y procesos. Las especies consideradas son las siguientes:

- Monocitos. Son un tipo de glóbulos blancos agranulocitos cuya función principal es la de fagotizar. Se generan en la médula ósea.
- Macrófagos. Células del sistema inmunitario que se localizan en los tejidos. Proceden de células precursoras de la médula ósea que se dividen dando monocitos.
- LDL. La unión del colesterol con proteínas da lugar a estas lipoproteínas de baja densidad.
- LDL oxidado. Lipoproteína de baja densidad tras haber sufrido un proceso de oxidación.
- Células espumosas. Aparecen en la pared de vasos sanguíneos formando una veta de grasa
- SMCs contráctiles. Célula muscular predominante en la capa íntima. Elabora fibrillas musculares, elásticas y colágeno.
- SMCs sintéticos. Célula muscular predominante en la capa íntima. Contienen pocos filamentos y a veces no es visible.
- Citoquinas. Proteínas de bajo peso molecular esenciales para la comunicación intercelular.
- Colágeno. Molécula proteica o que forma fibras confiriendo una resistencia mayor a los tejidos que la contiene.

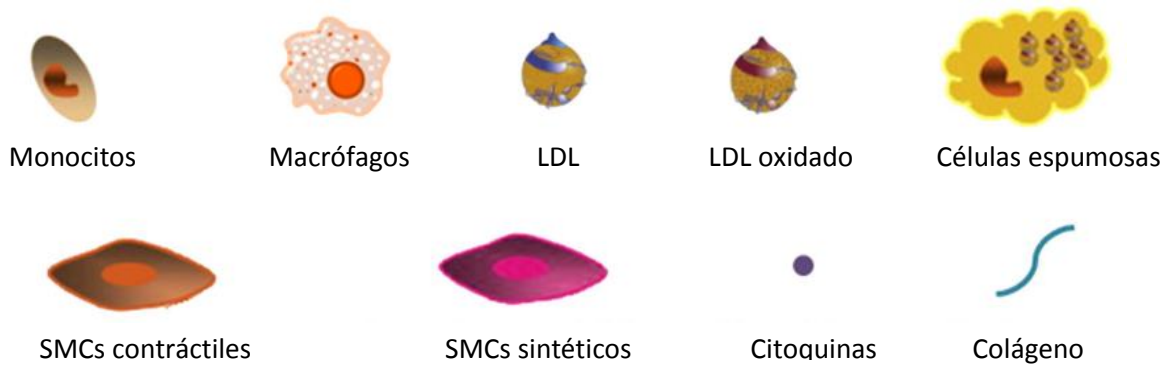


Figura 5. Sustancias que toman parte en el desarrollo de la aterosclerosis

### 1.4 Desarrollo de la aterosclerosis

El crecimiento de la placa de ateroma en las arterias es un proceso complejo en el que se ven involucradas distintas sustancias de nuestro organismo, interactuando entre ellas y desencadenando una serie de reacciones que da lugar a la inflamación de la pared arterial.

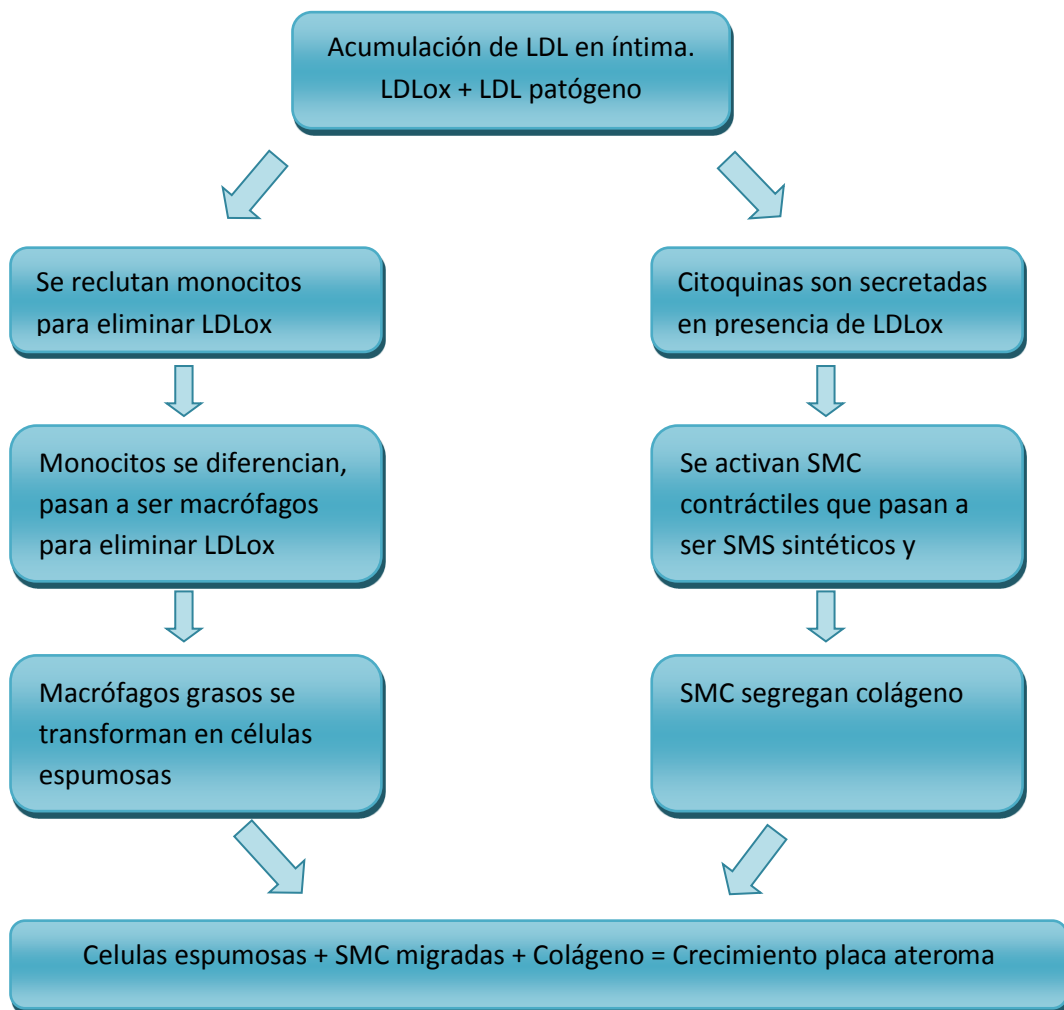


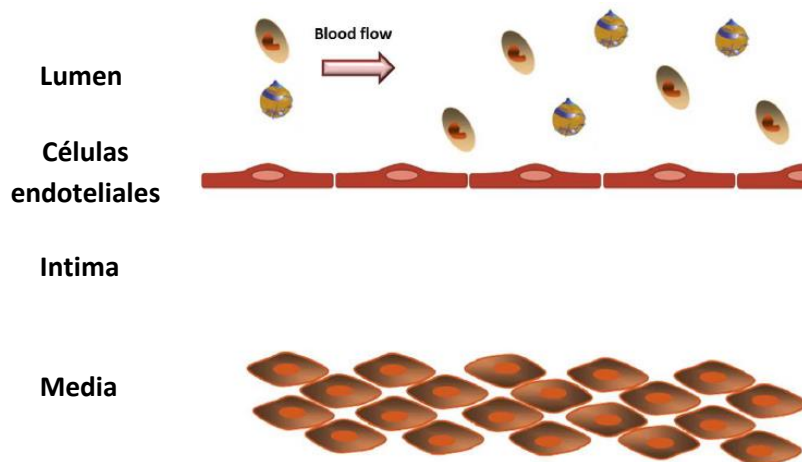
Figura 6. Esquema resumen del proceso de la aterosclerosis

- **Transporte de LDL y monocitos por flujo laminar en el lumen de la arteria**

La sangre está compuesta de dos partes; la parte fluida llamada plasma, y la parte sólida de elementos suspendidos, formados por células sanguíneas, plaquetas, proteínas y otras sustancias. Pero además, la sangre contiene también radicales libres, que pueden causar daño al endotelio.

Los vasos sanguíneos responden a los cambios en la carga mecánica de la sangre circulante en forma esfuerzo cortante y tensión mecánica como resultado de las propulsiones del corazón, lo que produce cambios en el tono vascular, la producción de moléculas vasoactivas y cambios en la permeabilidad vascular [3]. Además, muchos informes indican que los niveles alterados de tensión de cizallamiento o cambios en el estiramiento cíclico inducen cambios profundos en la permeabilidad del endotelio [4]. Específicamente, el modelo presentado considera el WSS como el factor mecánico clave del daño endotelial, siendo la permeabilidad de esta membrana regulada por el patrón WSS. El modelo incluye dos sustancias suspendidas en la sangre, el LDL y los monocitos. Estas sustancias son transportadas por el flujo sanguíneo y capturadas por el endotelio en aquellas áreas en las que se lesiona y, por lo tanto, son permeables.

Además, un flujo transmural de plasma se produce siempre en dirección radial debido a la presencia de la diferencia de presión transmural, por lo tanto, en el área donde el endotelio se lesiona, las sustancias y las células también son transportadas por este flujo mediante procesos de convección.



*Figura 7. Flujo de sangre en el lumen y transporte de LDL y monocitos (imágenes extraídas de "Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)*

- **Acumulación de LDL**

Una vez que las células endoteliales han experimentado el impacto de WSS en áreas arteriales propensas, el primer paso comienza y la LDL penetra en la íntima. La retención de LDL depende de la concentración de LDL en la sangre, por lo tanto, cuando el nivel de colesterol se incrementa, la penetración de LDL incrementa.

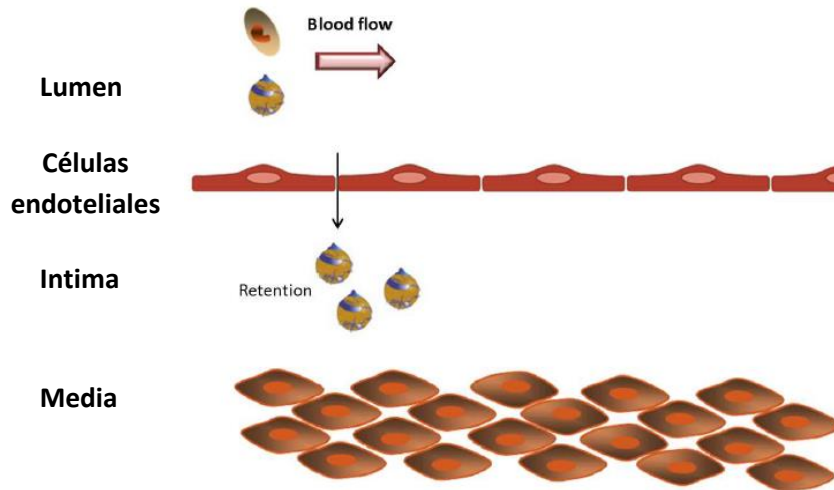


Figura 8. Retención de LDL (imágenes extraídas de “Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)

- **Oxidación de LDL**

Una vez que el LDL ha penetrado en la íntima, muchos de ellos comienzan a oxidarse. El LDL oxidado es más peligroso ya que reacciona con los tejidos y producen daño. Un conjunto de reacciones bioquímicas, que han sido obviadas en este modelo, regulan la oxidación de partículas de LDL, principalmente estimulado por la presencia de células necróticas, radicales libres en el endotelio y encima.

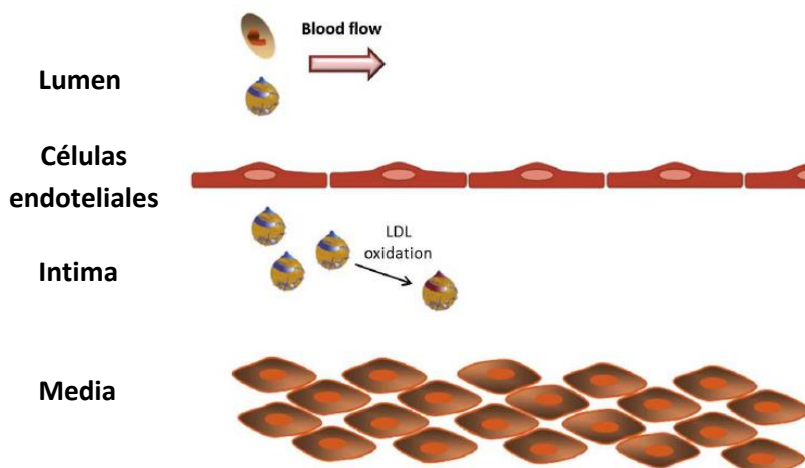
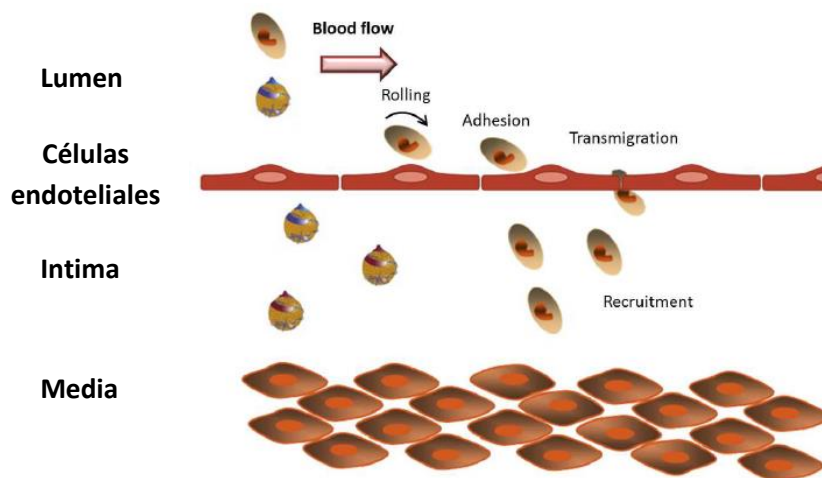


Figura 9. Oxidación del LDL (imágenes extraídas de “Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)

- **Reclutamiento de monocitos**

Después de la penetración y oxidación de LDL, se produce el reclutamiento de leucocitos a la pared del vaso. Las partículas de LDL oxidadas tienen varias propiedades pro-inflamatorias, incluyendo la activación de las células endoteliales, haciendo que expresen la adhesión de las células vasculares. Debe observarse que sólo una parte de los monocitos transportados por la sangre pasa a través del endotelio. A pesar del hecho de que el endotelio se lesiona, se convierte en semipermeable. Así, el reclutamiento de monocitos será proporcional a la concentración de monocitos sanguíneos. Además, dado que el papel de los monocitos es la neutralización de la LDL oxidada, la concentración de monocitos debe ser mayor en aquellas áreas con una gran cantidad de LDL oxidada.



*Figura 10. Reclutamiento de monocitos (imágenes extraídas de “Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)*

- **Diferenciación de monocitos en macrófagos**

Al entrar los monocitos en la íntima, se produce una fuerte interacción con los componentes de la matriz extracelular. Es el primer paso para la diferenciación de los monocitos en macrófagos. Estos son los responsables de proteger los tejidos de sustancias extrañas tales como patógenos, desechos celulares y otros compuestos nocivos para el cuerpo, y activar otras células inmunitarias a través de la secreción de moléculas señal y como célula presentadora de antígeno.

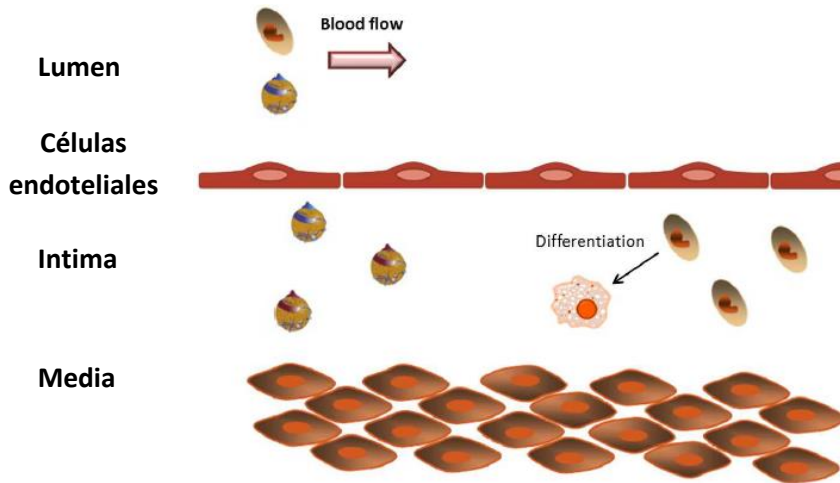


Figura 11. Diferenciación de macrófagos (imágenes extraídas de "Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)

- **LDL oxidado absorbido por segregación de macrófagos y citoquinas**

Los macrófagos engloban la LDL oxidada por endocitosis y el LDL oxidado se acumula en los macrófagos y otros fagocitos. Los macrófagos, dentro de la red de citoquinas, son una fuente importante de muchas citoquinas implicadas en la respuesta inmune, la hematopoyesis, la inflamación y muchos otros procesos homeostáticos. Hay muchos tipos de citoquinas que regulan una variedad de procesos. Algunas citoquinas pueden regular la producción de citoquinas por los macrófagos, mientras que otros pueden inhibir.

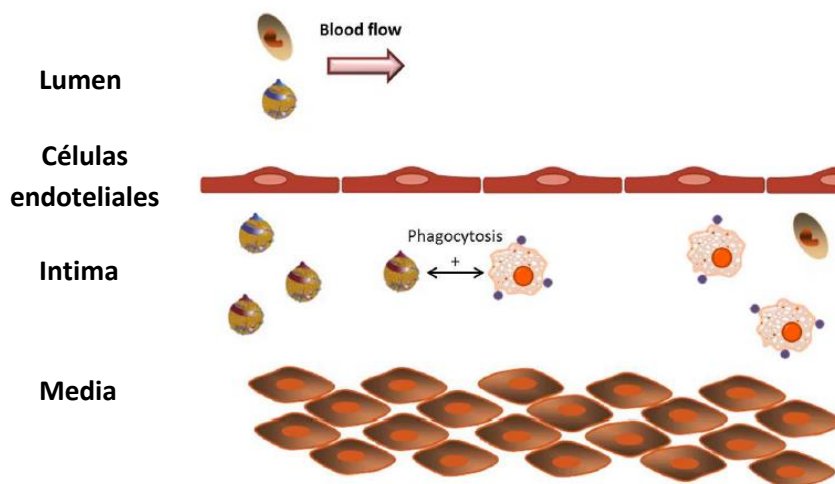
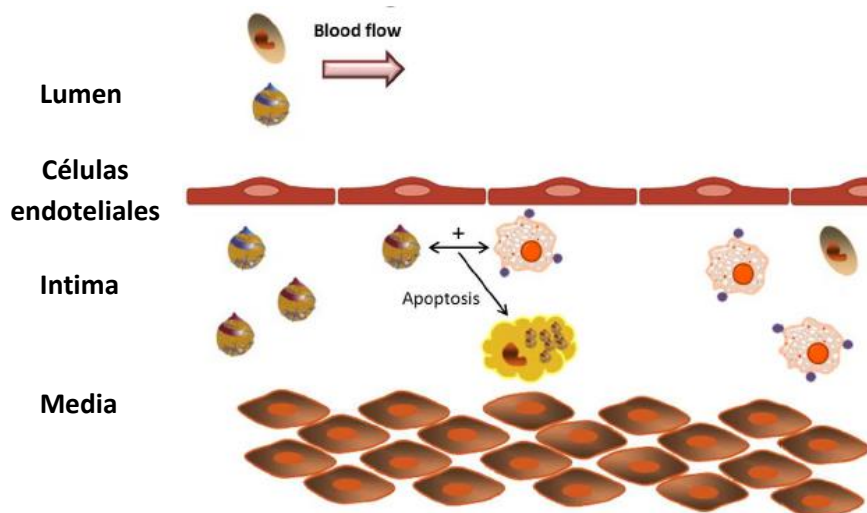


Figura 12. LDL oxidado absorbido por la segregación de macrófagos y citoquinas (imágenes extraídas de "Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)



- **Formación de células espumosas**

A medida que los macrófagos se acumulan, el LDL se oxida cada vez más. Las lesiones forman áreas nodulares de deposición de lípidos que también se conocen como estrías grasas, y éstas representan macrófagos llenos de lípidos, conocidos como células espumosas. Además, la formación continua de células de espuma y la necrosis de macrófagos pueden producir lesiones que contienen pequeños grupos extracelulares de lípidos. Se cree que las células espumosas no son peligrosas como tales, pero pueden convertirse en un problema cuando se acumulan en focos particulares creando así un centro necrótico de aterosclerosis.



*Figura 13. Formación de células espumosas (imágenes extraídas de "Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)*

- **Diferenciación y migración de SMCs**

Las células de músculo liso exhiben una notable capacidad de transformación entre los fenotipos contráctil y sintético y un amplio abanico de estados intermedios. Esta propiedad de las células permite que las células contráctiles de la pared de una arteria se conviertan en sintéticas, migren y proliferan para curar una herida antes de volverse contráctiles de nuevo. El modelo incluye SMCs sintéticos y contráctiles. Al principio todos los SMC son contráctiles y se encuentran en un estado de reposo, debido a la activación de los mismos por medio de la señal de inflamación de las citoquinas, las SMC contráctiles se diferencian en SMC sintéticas. Después de esa activación, las células sintéticas migran hacia las áreas con presencia de citoquinas.

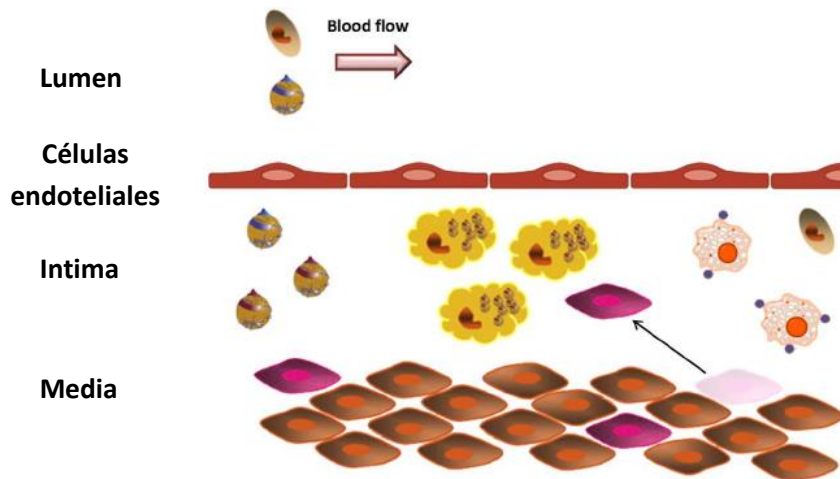


Figura 14. Migración y diferenciación de células musculares (imágenes extraídas de "Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)

- **Segregación de colágeno**

Las placas ateroscleróticas humanas contienen principalmente colágeno intersticial de tipos I y III. Pueden repercutir en las funciones de los macrófagos, en la proliferación de SMC y en la capacidad de respuesta a factores de crecimiento, y estimular la formación de trombos. El colágeno fibrilar también contribuye a la integridad estructural de la placa y a su resistencia mecánica. Por lo tanto, un déficit de refuerzo de colágeno conduce a la debilidad de la placa y la vulnerabilidad. El contenido de colágeno es un resultado neto del equilibrio dinámico entre degradación y síntesis.

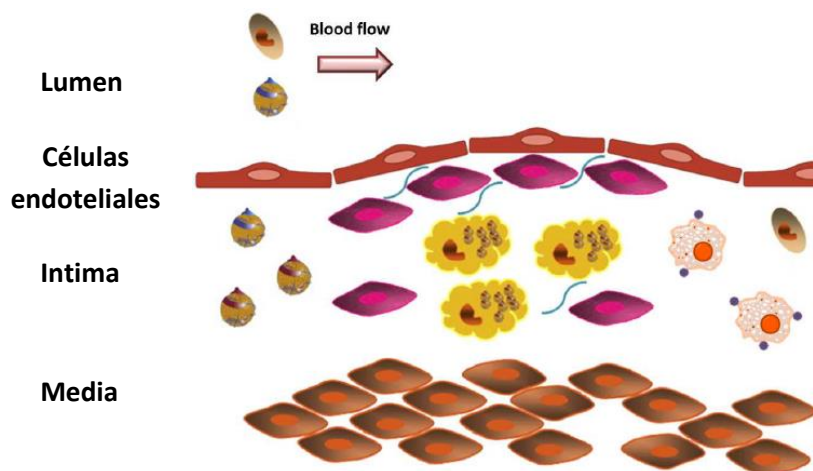


Figura 15. Síntesis de colágeno por células musculares (imágenes extraídas de "Mechanical effects on the atheroma plaque appearance, growth and vulnerability. Chapter 6. Myriam Cilla, 2013)

## 1.5 Estado del arte

En 2004, Zohdi [5] desarrolló un modelo de adhesión de monocitos a la superficie endotelial. Esta adhesión estaba condicionada por la intensidad del flujo sanguíneo y las moléculas de adhesión estimuladas por el exceso de LDL, la penetración de monocitos en la íntima (con su posterior inflamación del tejido) y, por último, la ruptura de la placa acompañada con formación de trombos en algún grado o, incluso, la consiguiente trombosis oclusiva.

El modelo es capaz de predecir el tiempo de una ruptura como función de la geometría arterial, tamaño (diámetro) del monocito, tensión de adhesión, módulo volumétrico de material de la pared rota, caudal, densidad de masa de los monocitos y viscosidad de la sangre.

Cobbold et al. [6] y Gessaghi et al. [7] estudiaron el proceso de oxidación del colesterol LDL dentro del contexto de un marco *in vitro*. En adición, Cobbold consideró la acción de diferentes vitaminas como la vitamina E o C.

Di Tomaso et al. [8] consideró el interacción entre solo dos especies, LDL y monocitos, pero el comportamiento de monocitos fue modelado de una manera muy simple camino.

Fok, en el año 2012 [9], propusieron un modelo matemático del engrosamiento de la íntima, planteado como un problema de frontera libre. En su caso, el engrosamiento de la íntima derivaba de daños en el endotelio, lo cual daba como resultado la migración de SMCs y la liberación de citoquinas.

En su estudio del año 2011, Siogkas [10] incluyó en su modelo los macrófagos, citoquinas y el LDL oxidado. En su modelo consideró que todas las moléculas de LDL y los monocitos se oxidaban y diferenciaban en el instante en el que pasaban el endotelio.

En 2009, un estudio similar había sido presentado por Calvez incluía también las células espumosas [11].

Ougrinovskaia, presentó otro estudio (modelo basado en ecuaciones diferenciales) [12] en el que exploraba la absorción de colesterol por diferentes receptores scavenger de macrófagos durante la etapa inicial de la aterosclerosis. Se concluyó que la proliferación de macrófagos antes que una mayor afluencia de partículas de LDL conduce a inestabilidad en la lesión.

Bulelzai y Dubbeldam [13] presentaron en 2012 un modelo matemático cualitativo que consiste en una serie de ecuaciones diferenciales para las concentraciones de los constituyentes más relevantes de la placa aterosclerótica: macrófagos, monocitos, células espumosas y LDL oxidado.

Chung y Vafai [14] obtuvieron las propiedades de la placa de ateroma basadas en información de microestructura usando un teorema de poro y un modelo de matriz de fibra. Tuvieron en cuenta el transporte de LDL para dicha obtención. Además, en otro estudio de Chung y Vafai [15] describieron los efectos de la interacción estructura-fluido y la pulsación en el transporte de LDL.

En 2013, Myriam Cilla, aporta un modelo computacional basado en ecuaciones de reacción-convección-difusión, junto con el transporte de masa de la pared sanguínea de las principales especies biológicas que conducen al desarrollo de la placa de ateroma. Los resultados obtenidos reproducen el desarrollo de dicha placa en la íntima de forma cualitativa [16].

Finalmente, en 2015, otro análisis de Cilla se centró en el proceso de iniciación de la placa y el engrosamiento de la íntima en lugar de la progresión severa de la placa y los fenómenos de ruptura. En concreto, se centró en la iniciación en arterias coronarias utilizando las propiedades de difusión transmural anisotrópicas [17].

No hay una gran influencia de las propiedades transmursales anisotrópicas en LDL, SMC y distribución de colágeno y concentraciones a lo largo de la arteria. Por el contrario, la distribución de las células espumosas depende en gran medida del valor del coeficiente de difusión radial de las sustancias  $D^r$  y la relación  $\gamma = D_{i,w}^z/D_{i,w}^r$ . La disminución de la relación de los coeficientes de difusión significa una mayor concentración de las células espumosas cerca de la íntima. Debido al hecho de que la concentración de células espumosas está asociada a la formación del núcleo necrótico, la distribución final de las células espumosas es fundamental para evolucionar hacia una placa vulnerable o fibrótica.

La evolución de la aterosclerosis y, en particular, la influencia del WSS en el crecimiento de placas ateroscleróticas, es un fenómeno todavía poco comprendido.

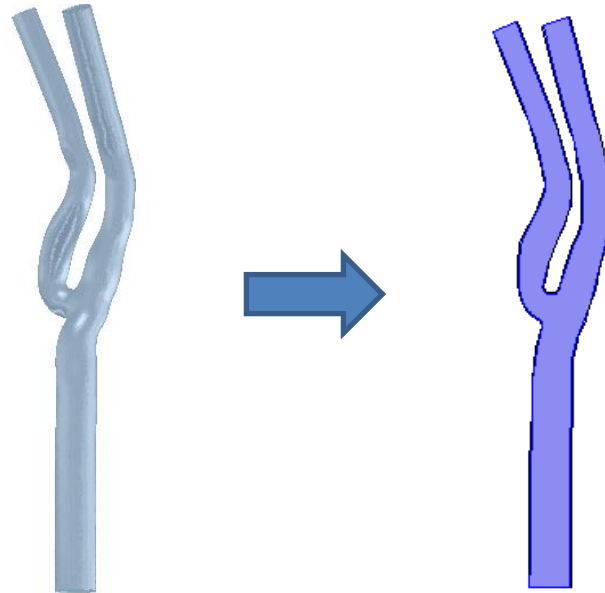
El presente trabajo se basa en el modelo matemático propuesto y contrastado en otros estudios [25]. En este caso no se tienen en cuenta propiedades de difusión anisotrópicas y no se incluye la convección del LDL oxidado ni una pared de arteria dividida por capas.

Por otro lado, se propone una geometría 2D de bifurcación coronaria obtenida a partir de las dimensiones de una arteria real de un paciente específico, lo que permite estudiar las fases iniciales de la creación de la placa de ateroma sobre una geometría que (salvando las carencias del modelo en la fase actual) aportará resultados más cercanos a un caso real.

## 2 Geometría

La geometría estudiada en el presente proyecto es una bifurcación arterial obtenida directamente de imágenes clínicas de un paciente específico.

El cálculo se ha realizado sobre una proyección de la geometría 3D pudiendo realizar la simulación en 2D.



*Figura 16. Geometría 2D obtenida a partir de modelo 3D de paciente real*

Las dimensiones generales del modelo son 5.47 mm para el diámetro de entrada, 3.31 y 3.55 mm para los diámetros de salida y una pared de espesor 0.17 mm. Una dimensión fundamental a tener en cuenta es la largura de la arteria ya que debe ser lo suficientemente larga como para que dé tiempo a que el flujo en el lumen se estabilice y no muestre un comportamiento turbulento, pero su vez que no exceda demasiado para no sufrir un alto coste computacional. En nuestro caso es de 77.9 mm. Las flechas de las figuras muestran la dirección del flujo de sangre, entrando por una sola entrada y dividiéndose en la bifurcación para salir por ambas salidas.

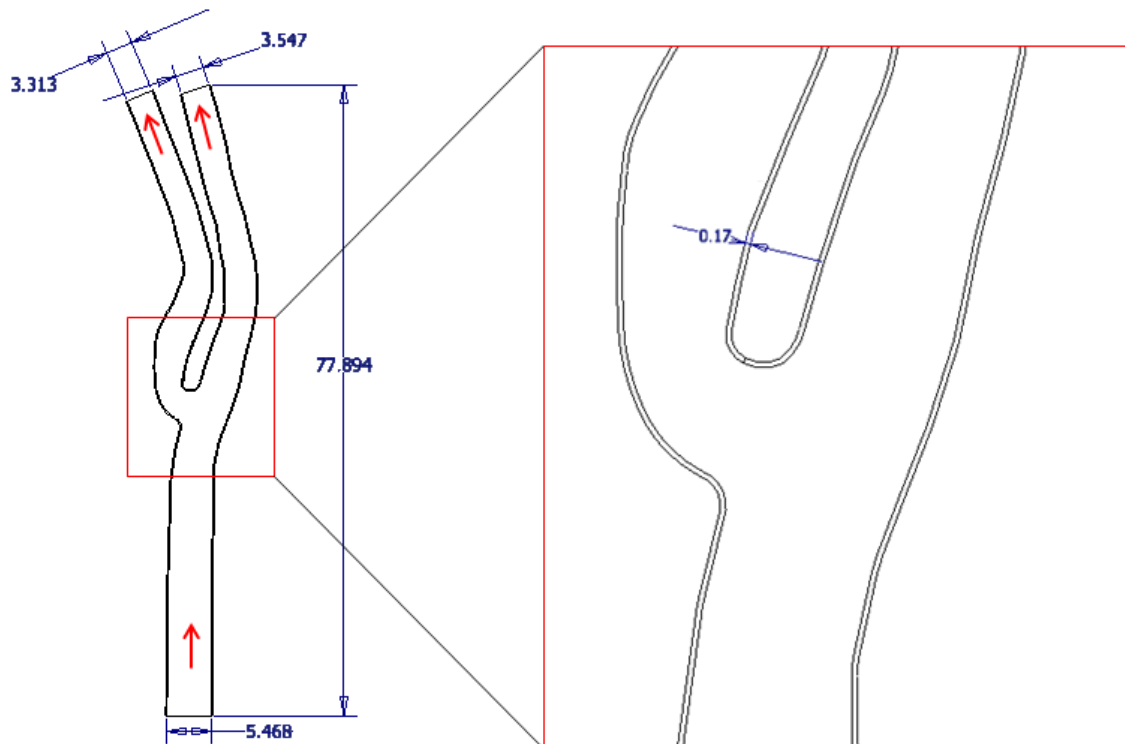


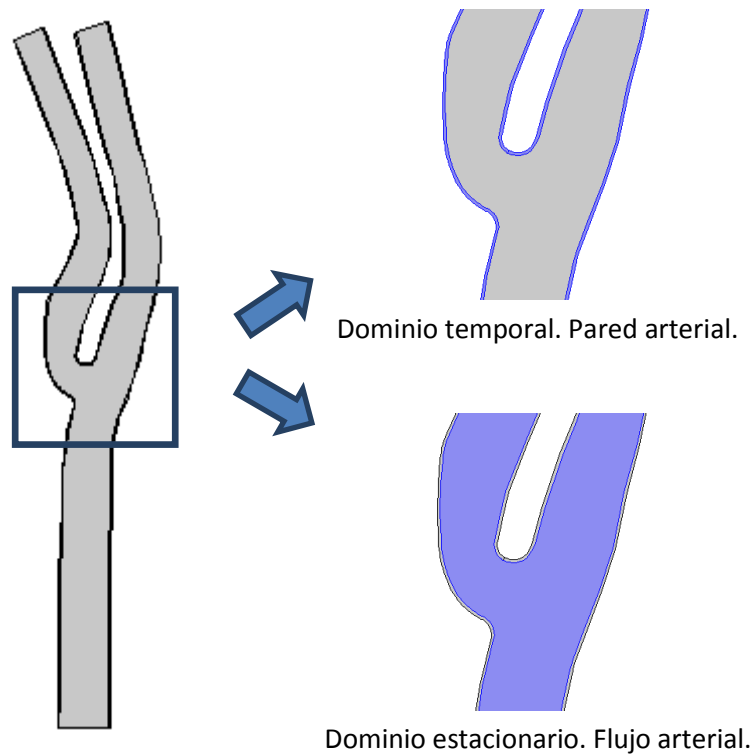
Figura 17. Dimensiones de la geometría (mm). En rojo dirección del flujo.

## 2.1 Dominios

El modelo se divide en dos dominios diferenciados; el flujo de sangre y la pared arterial. Cada dominio llevará asociado un material específico.

El flujo se encuentra en el interior de la arteria, lleva asociados los parámetros que definen las propiedades de la sangre ( $\rho=1050 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\mu=0.0035 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ). En este dominio se llevara a cabo la parte estacionaria del cálculo.

La pared arterial se encuentra rodeando al flujo. Lleva asociados los parámetros que definen las propiedades del plasma ( $\rho=1000 \text{ Kg}\cdot\text{m}^{-3}$ ,  $\mu=0.001 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ ,  $\epsilon=0.96$ ,  $\kappa=1.2\cdot 10^{-18} \text{ m}^2$ ). En este dominio es donde ocurrirá todo el proceso de formación de placa de ateroma siendo esta la parte temporal del cálculo.



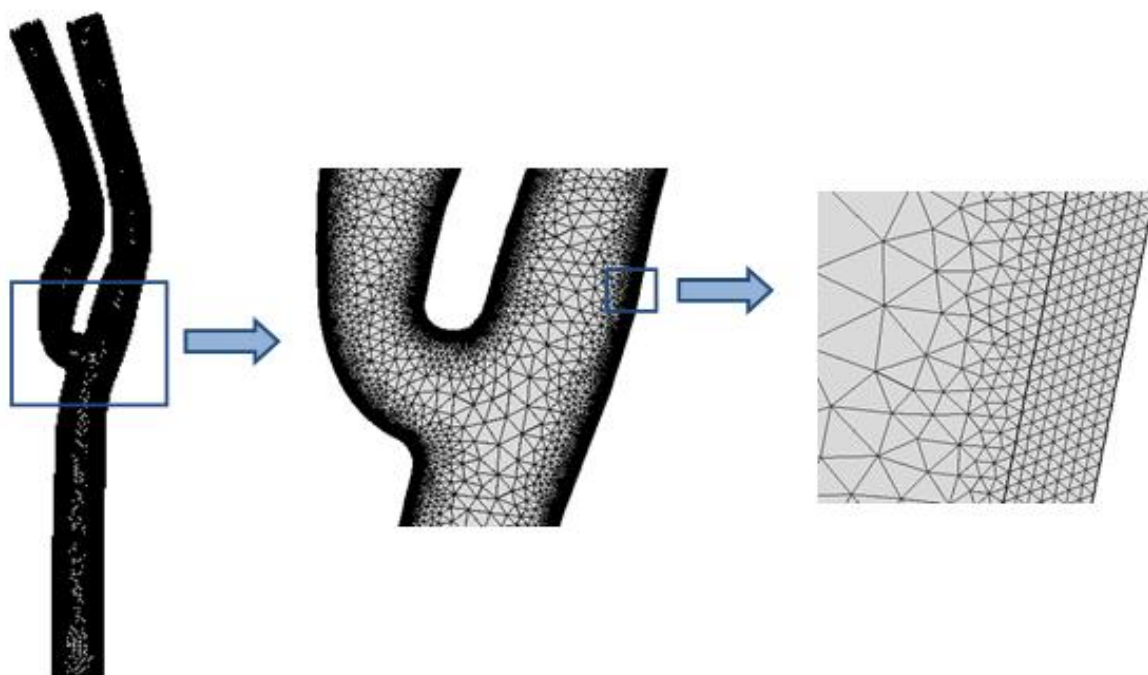
*Figura 18. Dominios de la geometría.*

## 2.2 Mallado

Para el mallado se ha utilizado un tipo de elemento triangular libre, correspondiente a un elemento lineal.

El tamaño utilizado para el mallado es crítico en la zona de la pared arterial dado que debemos asegurarnos un cálculo suficientemente fino que nos garantice unos buenos resultados y a la vez que no sea excesivamente elevado dada la complejidad del modelo y los tiempos de cálculo.

Por este motivo se ha utilizado diferentes tamaños de malla en ambos dominios. Para la pared se ha utilizado una malla fina de 0.00003 mm de tamaño de elemento mientras que en el fluido se ha utilizado una malla gruesa que parte desde la pared con el mismo tamaño que esta y va haciéndose más gruesa conforme avanza al interior. La malla consiste en 110994 elementos en la pared y 85186 en el lumen.



*Figura 19. Mallado de la geometría*



## 3 Modelo

---

El modelo ha sido implementado en Comsol Multiphysics, Version 5.3 (COMSOL).

Se divide en 2 partes de estudio:

- Dinámica de fluido. Establece la dinámica del fluido en el interior de la arteria, es decir, en el lumen, así como el flujo de volumen que atraviesa la intercara entre el fluido y la pared.
  - Flujo de la sangre en el lumen. El fluido que circula por el interior de la arteria es sangre. Se considera un flujo estacionario, incomprensible, laminar y Newtoniano, definido por la ecuación de Navier-Stokes

$$(u_l \cdot \nabla)u_l - \mu_b \Delta u_l + \frac{1}{\rho_b} \nabla p_l = 0, \quad (\text{A.1})$$

combinado por la ecuación de continuidad

$$\nabla \cdot u_l = 0. \quad (\text{A.2})$$

- Flujo en la pared. El fluido que atraviesa la pared arterial está considerado como plasma, calculado por la ley de Darcy

$$u_w = \frac{\kappa_w}{\mu_p} \nabla p_w, \quad (\text{A.3})$$

Y su correspondiente ecuación de continuidad

$$\frac{\partial(\rho_p \epsilon_p)}{\partial t} + \rho_p \nabla \cdot u_w = 0, \quad (\text{A.4})$$

- Dinámica de soluto. Modela el equilibrio de masa en la pared de las principales especies y sustancias que juegan un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis; LDL, LDL oxidado, monocitos, citoquinas, macrófagos, células espumosas, musculo blando y colágeno. Para ello emplea ecuaciones de convección, difusión y reacción que se alimentan de los parámetros fisiológicos del modelo tomados de datos experimentales tomados de la literatura.

$$\underbrace{\nabla \cdot -D_x \nabla C_x}_{\text{Difusión}} + \underbrace{u_l \cdot \nabla C_x}_{\text{Convección}} = \underbrace{\Sigma R}_{\text{Reacción}} \quad (\text{A.5})$$

Dónde  $D_x$  y  $C_x$  es el coeficiente de difusión y concentración de la sustancia correspondiente respectivamente,  $u_l$  la velocidad en el lumen y  $\Sigma R$  el sumatorio de todas las reacciones en cada caso.

## 4 Resultados

### 4.1 Estudio estacionario. Flujo estacionario y difusión en el lumen

El primer paso consiste en el estado del flujo a lo largo del lumen, el cual transporta LDL y monocitos. En la figura 20 se presenta la evolución del flujo completamente desarrollado, representado con un mapa de colores en velocidad. La máxima velocidad que se encuentra es 0.54 m/s en el centro del lumen. Tal y como se puede apreciar, la bifurcación izquierda presenta una notable disminución de la velocidad esperable por su curvatura. En el punto de la ramificación, el flujo tiende a seguir el camino más corto, obteniendo en las caras exteriores velocidades más bajas. Es en estas zonas además, es donde se producen flujos de recirculación, altamente susceptibles de acumulación de placa de ateroma. Se ha representado las líneas de corriente para identificar estas zonas.

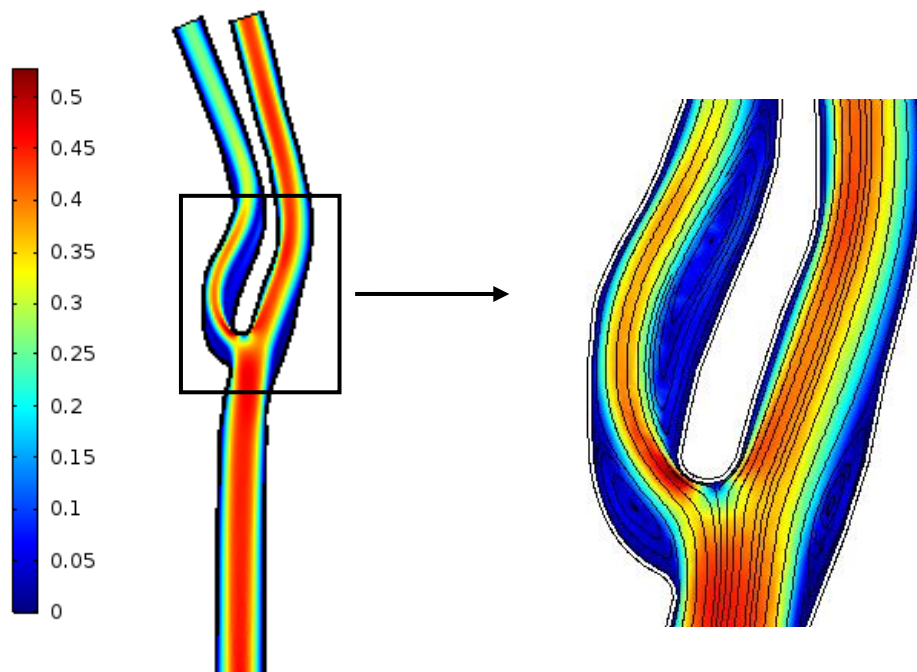


Figura 20. Velocidad (m/s) y líneas de corriente del flujo en el lumen

El parámetro crítico más importante para que comience a desarrollarse la placa de ateroma es la tensión de cizallamiento en la pared WSS (Wall Shear Stress). A lo largo de toda la pared de nuestro modelo se observa un WSS entre 1 y 2 Pa, sin embargo, en las zonas donde hemos visto anteriormente de recirculación de flujo, el WSS es inferior a 1. Estas zonas son las más susceptibles a la aparición de placa.

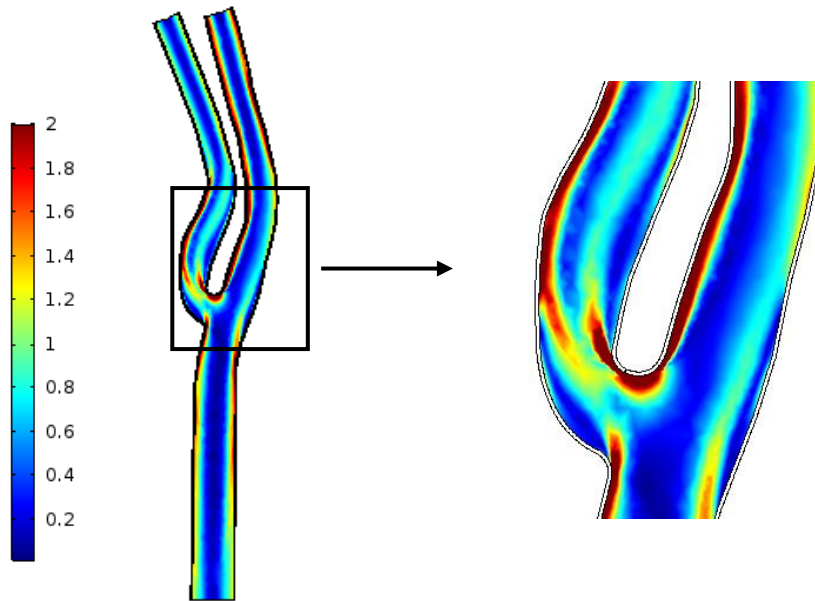


Figura 21. Mapa de distribución de WSS

Estas zonas de bajo WSS van a provocar las mayores concentraciones de especies (LDL, LDLox, Monocitos, Macrófagos, Citoquinas, etc.) tal y como muestra la figura 22. Estas zonas de mayor concentración de sustancia es donde empezará a producirse el crecimiento de la placa de ateroma en la arteria.

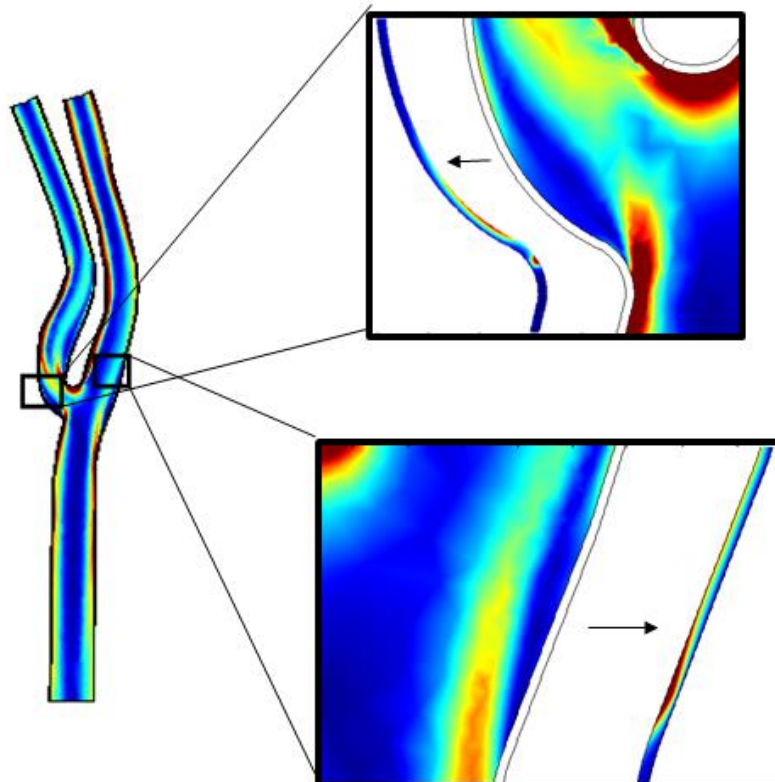


Figura 22. En el flujo mapa de distribución de WSS (Pa), en la pared distribución de concentración de LDL ( $\text{mol}/\text{m}^3$ )

## 4.2 Estudio temporal. Difusión y convección temporal en la pared de la arteria

Ya que hay varias zonas a lo largo de todo el modelo que son focos de aparición de placa de ateroma, nos centraremos en uno de ellos, indicado en la figura 23 en rojo, para poder visualizarlo en más detalle y observar la distribución de concentración en esas zonas.

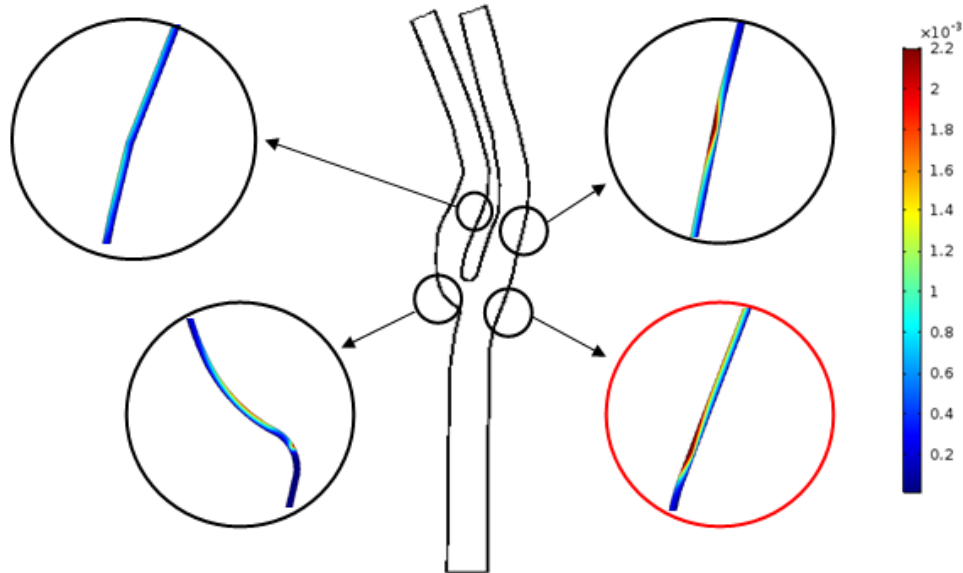


Figura 23. Zonas con bajo WSS y alta concentración de LDL. [mol/m<sup>3</sup>]

### 4.2.1 LDL

La figura 24 muestra la concentración de LDL a lo largo de la pared de la arteria después de 1 año de simulación. Como era de esperar, se observa una mayor concentración en las zonas de menor WSS, haciéndose máximo en la cara interna, es decir, la más cercana al endotelio, donde las moléculas de LDL penetran y comienzan a difundirse y oxidarse.

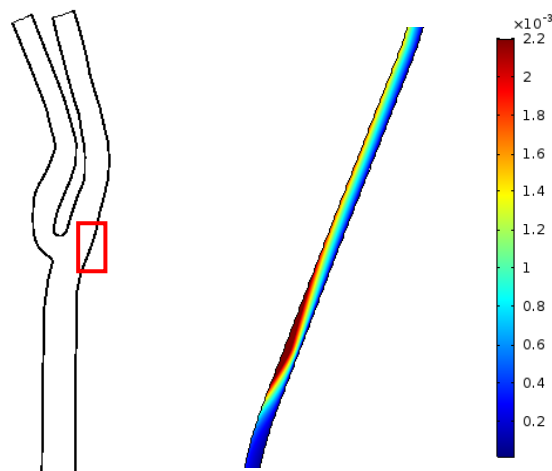


Figura 24. Distribución de concentración de LDL [mol/m<sup>3</sup>]

#### 4.2.2 LDL oxidado

La figura 25 muestra la concentración de LDL oxidado. Las zonas donde se observaba mayor concentración de LDL, son también las zonas dónde se observa mayor concentración de LDL oxidado, ya que una vez el LDL penetra en la pared, comienza el proceso de oxidación y son precisamente estas zonas donde se acumula.

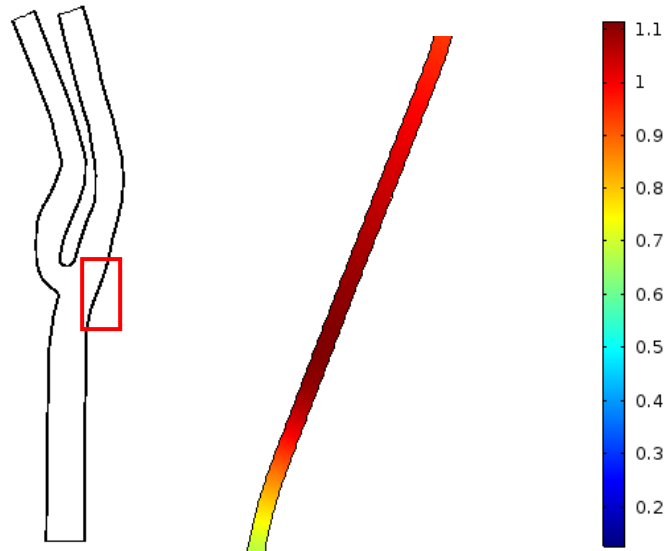


Figura 25. Distribución de concentración de LDL oxidado [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]

#### 4.2.3 Monocitos

La concentración de monocitos a lo largo de la pared de la arteria son representados en la figura 26. El flujo de monocitos depende de la concentración de LDL oxidado, por eso, se observa una mayor concentración de estas células en las mismas zonas que la concentración de LDL oxidado es elevada, siendo mayor cerca del endotelio, igual que sucedía con el LDL.

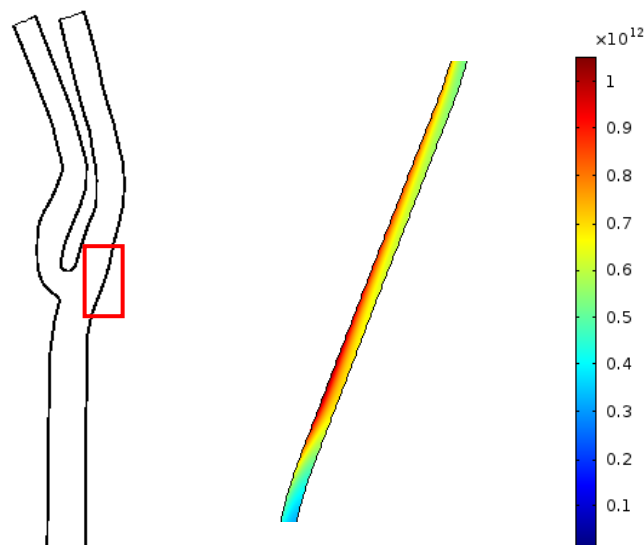


Figura 26. Distribución de concentración de monocitos [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]

#### 4.2.4 Macrófagos

La siguiente figura muestra la concentración de macrófagos. Tal y como se ha explicado en apartados anteriores, los macrófagos no son más que monocitos diferenciados, por lo que las zonas de mayor concentración va a ser la misma que la de los monocitos y vendrá dada por la velocidad de diferenciación de estos. En el caso de los macrófagos, no se observa diferencia de concentración conforme nos alejamos del endotelio, siendo la distribución uniforme.

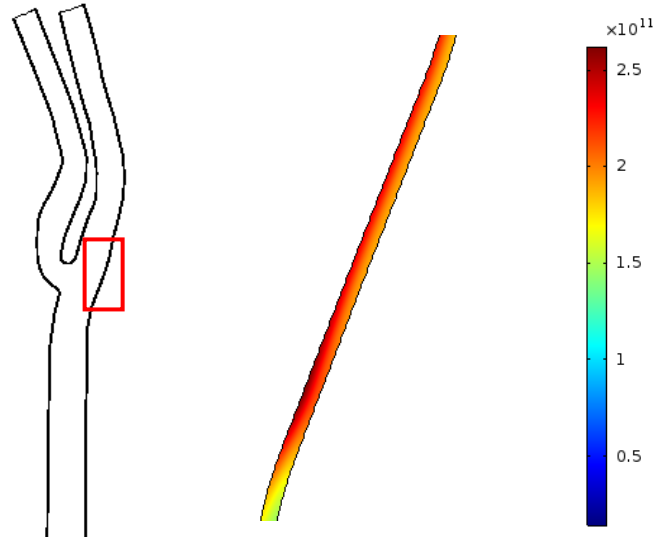


Figura 27. Distribución de concentración de macrófagos [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]

#### 4.2.5 Citoquinas

La figura 28 muestra la concentración de citoquinas. Al igual que la concentración del resto de las sustancias, las citoquinas van a concentrarse en estas áreas de bajo WSS tal y como indica el mapa de colores.

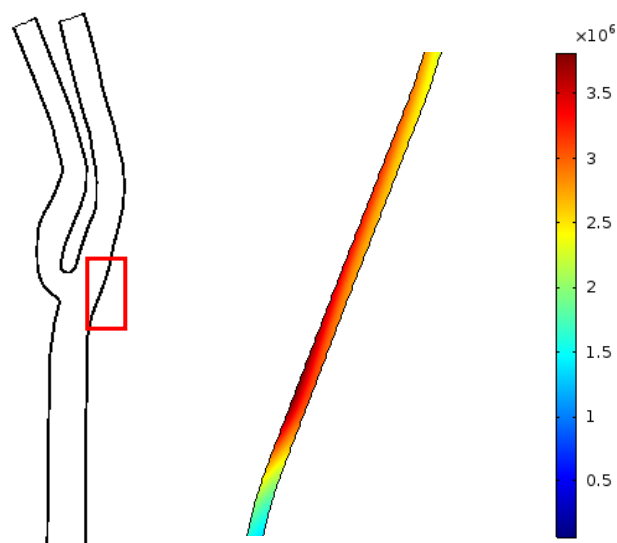


Figura 28. Distribución de concentración de citoquinas [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]

#### 4.2.6 Células espumosas

Como se ha explicado en el capítulo 1.4, las células espumosas son macrófagos llenos de lípidos como consecuencia de haber fagotizado LDL. Por lo tanto, la concentración de células espumosas va a estar condicionado por la presencia de LDL oxidado y macrófagos. Tal y como muestra la figura 29, las zonas de alta concentración de células espumosas son las mismas estas dos sustancias de las que depende, presentando una distribución uniforme.

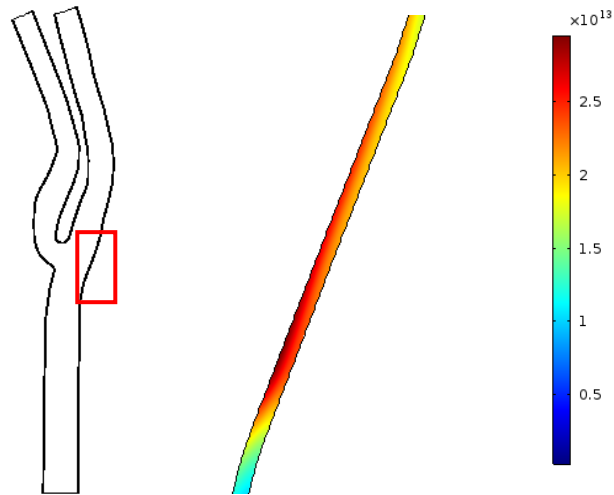


Figura 29. Distribución de concentración de células espumosas

#### 4.2.7 Células musculares contráctiles y sintéticas

En la figura 30 se observa como la distribución de concentración de SMCs contráctiles es inversa al de las SMCs sintéticas. Esto es debido a que al comienzo de la simulación todos los SMC son contráctiles, definidos por una concentración inicial preestablecida. Debido a la activación de los mismos por medio de la señal de las citoquinas, las SMC contráctiles se diferencian en SMC sintéticas que migran hacia las áreas con presencia de citoquinas. Por este motivo, en las zonas de bajo WSS y alta concentración citoquinas, la concentración de SMCs contráctiles es baja, ya que muchas de ellas se han diferenciado a SMCs sintéticas, y la concentración de esta última es al contrario.

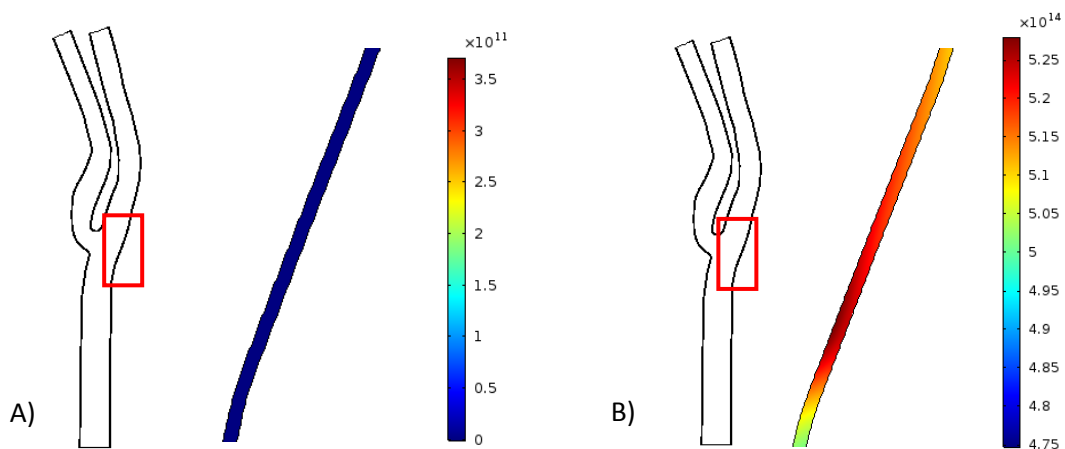


Figura 30. A) Distribución de concentración de SMCs contráctiles B) Distribución de concentración de SMCs sintéticas

## 5 Conclusiones y líneas futuras

---

El crecimiento de placa de ateroma es un proceso complejo, sin embargo, gracias a este modelo simplificado, se puede predecir de una forma aproximada dicho crecimiento.

Los resultados verifican la relación directa que existe entre el WSS y el comienzo del crecimiento de la placa de ateroma. Tal y como afirman otros autores, las zonas de crecimiento se focalizan en zonas de pared sometidas a bajo WSS. Gracias a esta geometría elegida para elaborar el estudio, se puede observar cómo estas zonas de bajo WSS se localizan siempre donde existen menores velocidades de flujo y lo que es más importante, flujos de recirculación. Sabiendo esto, es fácil predecir qué zonas de una arteria son más vulnerables a sufrir este tipo de patología; bifurcaciones, curvaturas, cambio brusco del área del lumen. etc.

La baja presencia de células musculares contráctiles se desvía ligeramente de los valores del modelo establecido por Cilla [16], esto nos proporciona una línea en la que continuar trabajando para perfeccionar el modelo.

Es importante mencionar que muchas sustancias forman parte de este proceso, ya sea de una manera u otra, sin embargo, el LDL toma un papel fundamental. Como se ha explicado en el presente proyecto, es la sustancia que toma el primer lugar en la gran sucesión de reacciones, acumulándose en las paredes y desencadenando está formación de placa. Por lo tanto, como ya han descrito otros autores, un nivel bajo de LDL en sangre, ayuda a prevenir la aterosclerosis.

Sin embargo, el modelo tiene varias limitaciones que deben tenerse en cuenta para estudios posteriores. Es un modelo 2D, por lo que no es fiel a la realidad al 100% sino que es una forma de poder calcular el proceso y tener una aproximación de él. En la mayoría de las ecuaciones del modelo se han despreciado términos como la convección, que no tienen prácticamente influencia pero que no dejan de ser un proceso que tiene lugar en el crecimiento. La pared de la arteria se ha modelado como si tuviera una sola capa, mientras que una arteria real tiene varias y cada una con características diferentes. Solo se han tenido en cuenta las especies más importantes del proceso, siendo despreciadas muchas sustancias como varios tipos de citoquinas (IL-4, IL-10, IL-13...), radicales libres o el colágeno. El proceso de crecimiento incluye varios agentes biológicos que interconectan unas sustancias con otras y que dada la gran complejidad de estos agentes y el desconocimiento de muchos se han obviado. Además, se ha despreciado el flujo pulsátil de la sangre debido a los latidos del corazón.

A pesar de esto, se han obtenido unos resultados coherentes, que se acercan a resultados clínicos y a otros estudios teóricos de simulación. Por lo que debemos seguir trabajando en esta línea, incluyendo todas las variables que sean posibles para aproximarnos fielmente a la realidad.



## 6 Bibliografía

---

- [1]. Datos estadísticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016
- [2]. Gabriel C. Fernández, Francisco M. Tardáguila, Carmen Trinidad López, María Velasco, Pilar San Miguel, Ana de la Fuente. Fisiopatología de la placa de ateroma y sus implicaciones en la imagen. 2003
- [3]. Davignon J, Ganz P. 2004 Role of endotelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109,27–32. (doi:10.1161/01.CIR.0000115644.35804.8B)
- [4]. Chiu, J.-J., Chien, S., 2011. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: Pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiological Reviews* 91, 327-387.
- [5]. Zohdi TI, Holzapfel A, Berger SA. 2004 A phenomenological model for atherosclerotic plaque growth and rupture. *J. Theor. Biol.* 227, 437–443. (doi:10.1016/j.jtbi.2003.11.025)
- [6]. Cobbold CA et al. 2002 Lipoprotein oxidation and its significance for atherosclerosis: a mathematical approach. *Bull. Math. Biol.* 64, 65–95. (doi:10.1006/bulm.2001.0267)
- [7]. Gessaghi VC, Raschi MA, Tanoni DY, Perazzo CA, Larreteguy AE. 2011 Growth model for cholesterol accumulation in the wall of a simplified 3D geometry of the carotid bifurcation. *Comp. Methods Appl. Mech. Eng.* 200, 2117–2125. (doi:10.1016/j.cma.2011.03.001)
- [8]. Di Tomaso G et al. 2011 A multiscale model of atherosclerotic plaque formation at its early stage. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 58, 3460–3463. (doi:10.1109/TBME.2011.2165066)
- [9]. Fok PW. 2012 Mathematical model of intimal thickening in atherosclerosis: vessel stenosis as a free boundary problem. *J. Theor. Biol.* 314, 23–33. (doi:10.1016/j.jtbi.2012.07.029)
- [10]. Siogkas P et al. 2011 Multiscale-patient-specific artery and atherogenesis models. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 58, 3464–3468. (doi:10.1109/TBME.2011.2164919)
- [11]. Calvez V, Ebde A, Meunier N, Raoult A. 2009 Mathematical modelling of the atherosclerotic plaque formation. *ESAIM Proc.* 28, 1–12. (doi:10.1051/proc/2009036)
- [12]. Ougrinovskaia A, Thompson RS, Myerscough MR. 2010 An ODE model of early stages of atherosclerosis: mechanisms of the inflammatory response. *Bull. Math. Biol.* 72, 1534–1561. (doi:10.1007/s11538-010-9509-4)
- [13]. Bulelzai MAK, Dubbeldam JLA. 2012 Long time evolution of atherosclerotic plaques. *J. Theor. Biol.* 297, 1–10. (doi:10.1016/j.jtbi.2011.11.023)
- [14]. Chung S, Vafai K. 2013 Low-density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall-effect of the atherosclerotic plaque/stenosis. *J. Biomech.* 46, 574–585.

(doi:10.1016/j.jbiomech.2012.09.022)

- [15]. Chung S, Vafai K. 2012 Effect of the fluid–structure interactions on low density lipoprotein transport within a multi-layered arterial wall. *J. Biomech.* 45, 371–381. (doi:10.1016/j.jbiomech.2011.10.002)
- [16]. Cilla, M., E. Peña, and M. A. Martínez. Mathematical modelling of atheroma plaque formation and development in coronary arteries. *J. R. Soc. Interface* 11:201308661–2013086616, 2014.
- [17]. Cilla, M., E. Peña, and M. A. Martínez. Effect of Transmural Transport Properties on Atheroma Plaque Formation and Development. 10.1007/s10439-015-1299-2, 2015
- [18]. Olgac U et al. 2008 Computational modeling of coupled blood–wall mass transport of LDL: effects of local wall shear stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294, 909–919. (doi:10.1152/ajpheart.01082.2007)
- [19]. Curry FE. 1984 Mechanics and thermodynamics of transcapillary exchange. *Handbook of physiology. The cardiovascular system. Microcirculation.* Bethesda, MD: American Physiological Society.
- [20]. Meyer G, Merval R, Tedgui A. 1996 Effects of pressure-induced stretch and convection on lowdensity lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circ. Res.* 79, 532–540. (doi:10.1161/01.RES.79.3.532)
- [21]. Kedem O, Katchalsky A. 1958 Thermodynamic analysis of the permeability of biological membranes to non-electrolytes. *Biochim. Biophys. Acta* 27, 229–246. (doi:10.1016/0006-3002(58)90330-5)
- [22]. Olgac U et al. 2008 Computational modeling of coupled blood–wall mass transport of LDL: effects of local wall shear stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 294, 909–919. (doi:10.1152/ajpheart.01082.2007)
- [23]. Chang CL. 2011 Lipoprotein lipase in the arterial wall: regulation by dietary fatty acids. PhD thesis, Columbia University.
- [24]. Schwenke D, Carew T. 1989 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* 9, 908–918. (doi:10.1161/01.ATV.9.6.908)
- [25]. Ai L, Vafai K. 2006 A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall. *Int. J. Heat Mass Transf.* 49, 1568–1591. (doi:10.1016/j.ijheatmasstransfer.2005.10.041)
- [26]. Cancel L, Fitting A, Tarbell JM. 2007 In vitro study of LDL transport under pressurized (convective) conditions. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293, 126–132. (doi:10.1152/ajpheart.01188.2006)
- [27]. Calvez V, Ebde A, Meunier N, Raoult A. 2009 Mathematical modelling of the atherosclerotic plaque formation. *ESAIM Proc.* 28, 1–12. (doi:10.1051/proc/2009036)

- [28]. Bulelzai MAK, Dubbeldam JLA. 2012 Long time evolution of atherosclerotic plaques. *J. Theor. Biol.* 297, 1–10. (doi:10.1016/j.jtbi.2011.11.023)
- [29]. Malek AM et al. 1999 Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *J. Am. Med. Assoc.* 282, 2035–2042. (doi:10.1001/jama.282.21.2035)
- [30]. Gijssen FJH et al. 2008 Strain distribution over plaques in human coronary arteries relates to shear stress. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 295, 1608–1614. (doi:10.1152/ajpheart.01081.2007)
- [31]. Steinberg D et al. 1977 A new approach to determining the rates of recruitment of circulating leukocytes into tissues: application to the measurement of leukocyte recruitment into atherosclerotic lesions. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94, 4040–4044. (doi:10.1073/pnas.94.8.4040)
- [32]. Siogkas P et al. 2011 Multiscale-patient-specific artery and atherogenesis models. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 58, 3464–3468. (doi:10.1109/TBME.2011.2164919)
- [33]. Chamley-Campbell JH et al. 1981 Phenotypedependent response of cultured aortic smooth muscle to serum mitogens. *J. Cell Biol.* 89, 379–383. (doi:10.1083/jcb.89.2.379)
- [34]. Zahedmanesh H, Van Oosterwyck H, Lally C. 2012 A multi-scale mechanobiological model of in-stent restenosis: deciphering the role of matrix metalloproteinase and extracellular matrix changes. *Comp. Methods Biomech. Biomed. Eng.* (doi:10.1080/10255842.2012.716830)
- [35]. Petty HR et al. 1980 Lateral distribution and diffusion of the C3b receptor of complement, HLA antigens, and lipid probes in peripheral blood leukocytes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 77, 6587–6591. (doi:10.1073/pnas.77.11.6587)
- [36]. Prosi M, Zunino P, Perktold K, Quarteroni A. 2005 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. *J. Biomech.* 38, 903–917. (doi:10.1016/j.jbiomech.2004.04.024)
- [37]. Budu-Grajdeanu P et al. 2008 A mathematical model of venous neointimal hyperplasia formation. *Theor. Biol. Med. Model.* 5, 2. (doi:10.1186/1742-4682-5-2)
- [38]. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M. 1989 Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Radic. Res. Commun.* 6, 67–75. (doi:10.3109/1071576890
- [39]. 9073429)
- [40]. Krstic RV. 1997 Human microscopic anatomy: an atlas for students of medicine and biology. Berlin, Germany: Springer.
- [41]. Kruth HS et al. 2002 Macrophage foam cell formation with native low density lipoprotein. *J. Biol. Chem.* 277, 34 573–34 580. (doi:10.1074/jbc.M205059200)
- [42]. Zhao B et al. 2006 Constitutive receptorindependent low density lipoprotein uptake and cholesterol accumulation by macrophages differentiated from human monocytes with macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF). *J. Biol. Chem.* 281, 15 757–15 762.

(doi:10.1074/jbc.M510714200)

- [43]. Zhao W et al. 2005 Cytokine production by skinderived mast cells: endogenous proteases are responsible for degradation of cytokines. *J. Immunol.* 175, 2635–2642.
- [44]. Griffin CA, Apponi LH, Long KK, Pavlath GK. 2010 Chemokine expression and control of muscle cell migration during myogenesis. *J. Sci.* 123, 3052–3060. (doi:10.1242/jcs.066241)
- [45]. Humphrey JD. 2002 Cardiovascular solid mechanics: cells, tissues, and organs. Berlin, Germany: Springer.
- [46]. Weinbaum S et al. 1985 Effect of cell turnover and leaky junctions on arterial macromolecular transport. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 248,945–960.
- [47]. Prosi M, Zunino P, Perktold K, Quarteroni A. 2005 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. *J. Biomech.* 38, 903–917. (doi:10.1016/j.jbiomech.2004.04.024)
- [48]. Krombach F et al. 1997 Cell size of alveolar macrophages: an interspecies comparison. *Environ. Health Perspect.* 105, 1261–1263.
- [49]. Martini FH. 2012 Ch. 10 Muscle tissue. In *Fundamentals of Anatomy & Physiology*. Upper Saddle River, NY: Pearson Education.
- [50]. Khan FH. 2009 *The elements of immunology*. Delhi, India: Pearson Education.
- [51]. Milnor WR. 1989 *Hemodynamics*, 2nd edn. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.
- [52]. Vargas CB et al. 1979 Hydraulic conductivity of the endothelial and outer layers of the rabbit aorta. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 236, 53–60.
- [53]. Sáez P, Pena E, Martinez MA, Kuhl E. 2012 Mathematical modeling of collagen turnover in biological tissue. *J. Math. Biol.* (doi: 10.1007/s00285-012-0613-y)
- [54]. Tedgui A, Lever MJ. 1984 Filtration through damaged and undamaged rabbit thoracic aorta. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 247, 784–791.
- [55]. Iliceto S, Marangelli V, Memmola C, Rizzon P. 1991 Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-dipyridamole-induced coronary vasodilation. *Circulation* 83, 61–69. (doi:10. 1161/01.CIR.83.1.61)

# Anexos

# Anexo A. Ecuaciones del modelo

---

## A.1 Dinámica del flujo

### A.1.1. Flujo de sangre a lo largo del lumen de la arteria

La naturaleza pulsátil del flujo de la sangre por el bombeo del corazón y las tensiones internas no se ha tenido en cuenta en el modelo. Partimos de la hipótesis de que tenemos un flujo de sangre incompresible, laminar, newtoniana y gobernada por la ecuación de Navier-Stokes:

$$(u_l \cdot \nabla)u_l - \mu_b \Delta u_l + \frac{1}{\rho_b} \nabla p_l = 0, \quad (\text{A.6})$$

y la ecuación de continuidad:

$$\nabla \cdot u_l = 0. \quad (\text{A.7})$$

$u_l$  = vector velocidad en el lumen

$p_l$  = presión del lumen

$\mu_l$  = viscosidad dinámica de la sangre

$\rho_l$  = densidad de la sangre

La velocidad en la entrada de la arteria tiene un perfil parabólico y una presión establecida a la salida

$$u_f = 2u_0 \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^2\right), \quad (\text{A.8})$$

$u_0$  = velocidad media entre diastólica y sistólica en la arteria coronaria descendente anterior izquierda

$R$  = radio interno de la arteria

$r$  = radio de la arteria en axial

Finalmente, aplicamos condición de no deslizamiento entre el lumen y la cara interior del endotelio.

### A.1.2. Flujo de plasma a través de la pared arterial

La velocidad a través de la pared arterial  $u_w$  es calculada con las leyes de Darcy:

$$u_w = \frac{\kappa_w}{\mu_p} \nabla p_w, \quad (\text{A.9})$$

Y la ecuación de continuidad:

$$\frac{\partial(\rho_p \epsilon_p)}{\partial t} + \rho_p \nabla \cdot u_w = 0, \quad (\text{A.10})$$

Donde  $K_w$  es la permeabilidad de Darcy de la pared arterial,  $\rho_p$  la densidad del plasma de la sangre,  $\mu_p$  la viscosidad dinámica del plasma de la sangre,  $p_w$  la presión en la pared de la arteria y  $\epsilon_p$  la porosidad de la pared de la arteria

Con el fin de especificar una caída de presión a través de la pared arterial, se ha asumido un valor de 2333,02 Pa (17.5 mmHg) en la cara exterior e interior de la arteria.

El acoplamiento de la dinámica de flujo en el lumen de la arteria con el de la pared arterial se consigue mediante un modelo de tres poros y un flujo volumétrico transmural que tiene en cuenta tres factores; unión permeable, unión endotelial normal y vía vesicular.

$$J_v = J_{v,lj} + J_{v,nj} + J_{v,v} \quad (\text{A.11})$$

$J_{v,lj}$  = volumen de flujo a través uniones porosas ("leaky junctions")

$$J_{v,lj} = L_{p,lj} \Delta p r \quad (\text{A.12})$$

$J_{v,nj}$  = volumen de flujo en uniones endoteliales normales

$$J_{v,nj} = L_{p,nj} \Delta p r \quad (\text{A.13})$$

$J_{v,v}$  = volumen de flujo vía vesicular. La mayor parte del flujo pasa a través de fugas y uniones normales, por lo que el volumen de flujo vía vesicular lo despreciamos  $J_{v,v} = 0$

$L_{p,nj}$  = conductividad hidráulica para una unión normal

$L_{p,lj}$  = conductividad hidráulica para fugas. Este término viene dado por la siguiente formula:

$$L_{p,lj} = \frac{A_p}{S} L_{p,slj}, \quad (\text{A.14})$$

Donde

$$A_p/S = 4w_l/R_{cell}(\phi_{lj}) \quad (\text{A.15})$$

representa la fracción de área ocupada por juntas de fuga con el radio celular endotelial. La mitad del ancho de las juntas de fuga  $w_l$  y  $\phi_{lj}$  es definido como la relación del área de células con fugas al área de todas las células.

En este modelo,  $\phi_{lj}$  se asigna localmente en el endotelio como una función de WSS. La correlación entre WSS y  $\phi_{lj}$  es obtenido usando:

$$\phi_{lj} = \frac{LC\pi R_{cell}^2}{unit\ area}, \quad (\text{A.16})$$

Unit area = 0.64 mm<sup>2</sup>

LC = correlación entre el número de células de fuga por unidad de área y el número de células mitóticas que está directamente relacionado con el WSS [18].

Además, las propiedades de transporte de las uniones de fuga, conductividad hidráulica, permeabilidad difusiva y coeficiente de reflexión son estimados usando una teoría de poro [18, 19]:

$$L_{p,slj} = \frac{w_l^2}{3\mu_p l_{lj}}, \quad (\text{A.17})$$

donde  $l_{lj}$  es la longitud de la unión de fugas.

## A.2. Dinámica de soluto

### A.2.1 Estudio 1. Difusión y convección estacionaria a lo largo del lumen

#### A.2.1.1. LDL

El transporte de LDL en el flujo de sangre a lo largo de la arteria viene dado por la siguiente ecuación de difusión y convección:

$$\nabla \cdot (-D_{LDL,l} \nabla C_{LDL,l}) + u_l \cdot \nabla C_{LDL,l} = 0, \quad (\text{A.18})$$

$D_{LDL,l}$  = coeficiente de difusión del LDL en el flujo de sangre del lumen

$C_{LDL,l}$  = concentración de LDL en el flujo de sangre del lumen

Para asegurar que el LDL pase fuera del dominio del flujo, se impone una condición de flujo convectivo:

$$N = -D_{LDL,l} \nabla C_{LDL,l} + u_l C_{LDL,l} \quad (\text{A.19})$$

Se impone un flujo de salida en las salidas de la arteria y condición de no flujo en la intercara de la pared.

#### A.2.1.2. Monocitos

Igual que en LDL, el flujo de monocitos a lo largo del lumen de la arteria viene dado por la siguiente ecuación de difusión y convección:

$$\nabla \cdot (-D_{m,l} \nabla C_{m,l}) + u_l \cdot \nabla C_{m,l} = 0, \quad (\text{A.20})$$

$D_{m,l}$  = coeficiente de difusión de los monocitos en el lumen

$C_{m,l}$  = concentración de monocitos en el lumen

Se ha asumido una distribución uniforme de monocitos en el lumen, con imposición de flujo:

$$N = -D_{m,l} \nabla C_{m,l} + u_l C_{m,l} \quad (\text{A.21})$$

Se impone un flujo de salida en las salidas de la arteria y condición de no flujo en la intercara de la pared.



## A.2.2. Estudio 2. Difusión y convección transitoria a lo largo de la pared de la arteria

### A.2.2.1. LDL

La difusión y convección de la LDL a través de la pared arterial puede ser modelada como:

$$\frac{\partial C_{LDL,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{LDL,w} \nabla C_{LDL,w}) + u_w \cdot \nabla C_{LDL,w} = -d_{LDL} C_{LDL,w}, \quad (A.22)$$

Donde  $C_{LDL,w}$  y  $D_{LDL,w}$  son la concentración de LDL en la pared arterial y el coeficiente de difusión de LDL en el plasma, respectivamente. Aparte de los términos de difusión y convección de la ecuación, el término de la parte de reacción,  $d_{LDL} C_{LDL,w}$  corresponde a la formación de oxidación de LDL, que indica la concentración de LDL por segundo que se oxida.  $d_{LDL}$  es la tasa de degradación de LDL. Además, las condiciones de contorno de aislamiento se aplicaron en ambos extremos axiales de la pared arterial, donde el flujo de la sustancia se define como:

$$N = -D_{LDL,w} \nabla C_{LDL,w} + u_w C_{LDL,w} \quad (A.23)$$

Además, en la interfase medio-adventicia, se asignó un valor de concentración de LDL constante de 0,005 veces la concentración de LDL retenida en la interfaz íntima de la luz [20]. El acoplamiento de interfase de pared lumen-arteria de la dinámica del soluto se consigue mediante un modelo de tres poros que tiene en cuenta la vía vesicular, las uniones endoteliales normales y las uniones con fugas. Por lo tanto, el flujo de soluto de LDL en el endotelio se define como una condición límite por las ecuaciones de Kedem & Katchalsky [21].

El flujo total de soluto de LDL,  $J_{s,LDL}$  ( $mol \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$ ), a través de una única vía es dado por Olgac et al. [22]

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

Siendo  $c_l$  la concentración luminal de LDL en el endotelio. El coeficiente de deposición de LDL, que indica el porcentaje de partículas de LDL del flujo sanguíneo depositado en el endotelio,  $LDL_{dep}$ , se eligió como  $1 \times 10^{-3} c_l$  [22, 23]. Además, debido a que la entrada de LDL en la pared arterial no puede crecer indefinidamente, hay una saturación natural incorporada por el  $C_{LDL}^{th}$  en el denominador de la ecuación A.19). Esto significa que la retención de LDL aumenta a medida que aumenta el nivel de colesterol del flujo sanguíneo. Sin embargo, se ha considerado que esta saturación natural ocurre cuando los niveles de LDL en la sangre son patológicos, es decir, hay altos niveles de colesterol total ( $270 mg \cdot m^{-3}$ ) [24]. Finalmente,  $P_{app}$  es el coeficiente de permeabilidad aparente dado como [18, 25]

$$P_{app} = P_{lj} Z_{lj} + J_{v,lj} (1 - \sigma_{f,lj}) + P_v \quad (A.25)$$

Donde  $P_{lj}$  es la permeabilidad difusiva de la vía de unión con fugas,  $\sigma_{f,lj}$  el coeficiente de resistencia al disolvente para las uniones con fugas,  $P_{lj}$  la permeabilidad difusiva de la vía de unión con fugas y  $Z_{lj}$  un factor de reducción fraccional en el gradiente de concentración de soluto en la entrada de poros. Estos fueron estimados por Olgac et al. [18].  $P_v$  es la

permeabilidad de la vía vesicular. La aplicación de la proporción entre la vía de unión con fugas y el transporte vesicular se describe por Cancel et al. [26],  $P_v$  se calcula que es de  $1.92 \times 10^{11} \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ . Siguiendo todas estas consideraciones, se puede estimar el flujo total de soluto de LDL,  $J_{S,LDL} (\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1})$ .

#### A.2.2.2. Monocitos

Las ecuaciones que modelan el comportamiento de los monocitos son las siguientes:

$$\frac{\partial C_{m,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{m,w} \nabla C_{m,w}) = -d_m C_{m,w} - m_d C_{m,w} + C_{m,w} C_{LDL_{ox,w}} \exp\left(\frac{-C_{m,w}^2}{2C_{m,w}^{th}}\right), \quad (\text{A.26})$$

Con la ecuación de flujo:

$$N = -D_{m,w} \nabla C_{m,w} + u_w C_{m,w}, \quad (\text{A.27})$$

donde  $C_{m,w}$  y  $D_{m,w}$  son los coeficientes de concentración y difusión de los monocitos, respectivamente. Debido al tamaño de los monocitos, el término de convección ha sido despreciado [27, 28]. La ecuación (A.21) tiene varios términos. La primera corresponde a los monocitos que se diferencian en macrófagos, siendo  $d_m$  la constante que modula esta diferenciación. El segundo término representa la muerte natural de los monocitos. Los monocitos se someten a movimiento aleatorio, se atraen a los productos químicos en presencia de LDL oxidada, y crecen hasta un valor máximo  $C_{m,w}^{th}$ . Por lo tanto, el último término en el lado derecho de la ecuación (A.21) corresponde a la quimiotaxis de los monocitos debido a la presencia de LDL oxidada. La saturación natural a este valor máximo se ha incluido por medio de una función Gaussiana. Esta función Gaussiana toma el valor de 1, mientras que no hay monocitos en la pared de la arteria, y disminuye a 0. La función gaussiana tiende a 0 cuando la concentración de monocitos es mayor que  $C_{m,w}^{th}$ , un umbral de concentración de monocitos que se establece con el mismo valor que la concentración sanguínea de monocitos. Además, con respecto a las condiciones de contorno, se aplicaron condiciones de aislamiento en ambos extremos axiales de la pared y en la interfase medio-adventicia, y se ha definido una entrada de monocitos perpendicular al endotelio. La dependencia del flujo de soluto en el WSS se ha modelado basado en el estudio de Bulelzai y Dubbeldam [28]. El flujo de soluto de monocitos por unidad de superficie,  $J_{S,m} (\text{células} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1})$ , es modelado como:

$$J_{S,m} = \frac{m_r}{1 + (WSS/WSS_0)} C_{LDL_{ox,w}} C_{m,w}, \quad (\text{A.28})$$

Lo que es coherente con el hecho de que mayores tasas de cizallamiento implican un menor coeficiente para los monocitos [29, 30]. El valor de  $WSS_0$  designa el WSS en el que la velocidad de crecimiento de la concentración de monocitos debida a la respuesta de señalización por el endotelio se reduce en un factor de dos en comparación con la respuesta de velocidad de cizallamiento de pared cero por el endotelio y se toma 1 Pa [28]. Debido a que la captación de monocitos para la pared de la arteria se debe a la presencia de LDL oxidada en la íntima, el segundo término en el lado derecho de la ecuación (A.23) contempla  $C_{LDL_{ox,w}}$  en el numerador.

La entrada de monocitos en la pared arterial será regulada por la LDL oxidada, siendo innecesario el flujo de monocitos cuando el LDL oxidado es completamente eliminado. Además, el flujo de monocitos depende de la concentración de lumen de esta especie, lo que indica que el flujo aumenta a medida que aumenta la concentración de monocitos en la sangre. Por último, el factor  $m_r$  es una constante que determina la velocidad a la que los monocitos entran en la íntima para WSS pequeño y por  $mol \cdot m^{-3}$  de LDL oxidado. Según la prueba experimental realizada por Steinberg et al. [31], cada día el 30% de los monocitos del flujo sanguíneo son reclutados por la pared de la arteria. Entonces, considerando una superficie unitaria del modelo, es decir  $\pi R^2 dh / 2\pi R dh$ , donde  $dh$  es el diferencial de la altura (h), la constante  $m_r$  debe satisfacer que  $m_r / [1 + (WSS/WSS_0)]$  dividido por unidad de superficie es igual a  $0.3 m^3 \cdot mol^{-1} \cdot dia^{-1}$ . Por lo tanto,  $m_r$  se ha tomado con un valor de  $5.5 \times 10^{-4} m^3 \cdot mol^{-1} \cdot dia^{-1}$ .

### A.2.2.3. LDL oxidado

El proceso del LDL oxidado se regirá por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C_{LDL_{ox,w}}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{LDL_{ox,w}} \nabla C_{LDL_{ox,w}}) = -d_{LDL} C_{LDL,w} - LDL_{oxr} C_{LDL_{ox,w}} C_{M,w}, \quad (A.29)$$

Donde  $C_{LDL_{ox,w}}$  es la concentración de LDL oxidado y  $D_{LDL_{ox,w}}$  la difusión del mismo.

Y además la siguiente ecuación:

$$N = -D_{m,w} \nabla C_{m,w} + u_w C_{m,w}, \quad (A.30)$$

La cantidad de absorción de LDL por los macrófagos por segundo se define por el segundo término en el lado derecho de la ecuación (A.24), donde  $C_{M,w}$  es la concentración de macrófagos y  $LDL_{oxr}$  es la tasa de captación de LDL por un macrófago. Finalmente, se aplicaron condiciones de contorno de aislamiento en todas las paredes, es decir, en la interfase lumen-íntima, media-adventicia y en los extremos axiales de la pared.

### A.2.2.4. Macrófagos

El proceso de formación de macrófagos viene dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C_{M,w}}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_{M,w} \nabla C_{M,w}) + d_m C_{m,w} = -\frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDL_{oxr} C_{M,w} C_{LDL_{ox,w}}, \quad (A.31)$$

Y la siguiente:

$$N = -D_{M,w} \nabla C_{M,w} + u_w C_{M,w}, \quad (A.32)$$

Donde  $D_{M,w}$  es la difusión de los macrófagos en la pared arterial y  $C_{M,w}$  es la concentración.

El primer término en el lado derecho de la ecuación (A.26) corresponde a los monocitos que se han diferenciado en macrófagos, y el segundo término rige la formación de células espumosas. La formación de células espumosas depende de la cantidad de LDL oxidada ingerida por los macrófagos ( $LDL_{oxr} C_{M,w} C_{LDL_{ox,w}}$ ), que ha sido multiplicado y dividido por las constantes  $M_{r1}$  y

$M_{r2}$ .  $M_{r1}$  corresponde a la concentración de LDL oxidada por segundo que un único macrófago debe ingerir para convertirse en una célula espumosa.  $M_{r2}$  corresponde a la velocidad de formación de células espumosas por segundo dependiendo de la concentración de macrófagos.

Se aplicaron condiciones de contorno de aislamiento en todas las paredes de las capas íntima-media. Como en el caso del comportamiento de los monocitos, el término convectivo para los macrófagos ha sido despreciado.

### A.2.2.5 Citoquinas

Las citoquinas son secretadas por numerosas células y son una categoría de moléculas de señalización utilizadas ampliamente en la comunicación intercelular. Por medio de las citoquinas, los macrófagos expresan el proceso de inflamación que ocurre en la formación de placa de ateroma.

El comportamiento de las citoquinas puede ser modelado como:

$$\frac{\partial C_{c,w}}{\partial t} = -d_c C_{c,w} + C_r C_{LDL_{ox,w}} C_{M,w} \quad (\text{A.33})$$

Donde  $C_{c,w}$  es la concentración de citoquinas y  $D_{c,w}$  el coeficiente de difusión de las citoquinas en la íntima. Sin embargo, no se han tenido en cuenta los efectos de difusión y convección, porque se consideró que las citoquinas son retenidas en la membrana de los macrófagos [60]. La concentración de citoquinas es el resultado de un equilibrio dinámico entre degradación y producción. Así,  $d_c$  es la tasa de degradación de las citocinas, y  $C_r$  la relación de producción de citoquinas debido a la presencia de LDL oxidado y macrófagos [32]. Además, debido a que los macrófagos son responsables de la secreción de citoquinas debido a la LDL oxidada, las concentraciones de ambas especies se incluyen en el término de producción de citoquinas.

### A.2.2.6. Células espumosas

La producción de células espumosas viene dada por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C_{F,w}}{\partial t} = \frac{M_{r1}}{M_{r2}} LDL_{ox,r} C_{LDL_{ox,w}} C_{M,w} \quad (\text{A.34})$$

Y la ecuación:

$$N = -D_{F,w} \nabla C_{F,w} + u_w C_{F,w}, \quad (\text{A.35})$$

Donde  $C_{F,w}$  y  $D_{F,w}$  son los coeficientes de concentración y difusión de células espumosas en la pared de la arteria.

La convección y difusión de las células espumosas son despreciadas ya que sus dimensiones son demasiado grandes [34]. En consecuencia, la velocidad del flujo transmural de convección no puede arrastrar estas celdas.

El término de reacción corresponde a la apoptosis de los macrófagos, cuya constante ya ha sido definida. Se han impuesto condiciones de contorno de no flujo en el volumen de la pared de la arteria.

#### A.2.2.7. SMC contráctil

La diferenciación de las SMC hacia un fenotipo sintético depende de la presencia de citoquinas por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C_{S_c,w}}{\partial t} = -C_{S_c,w} \left( 1 + \exp \frac{-S_r C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}} \right), \quad (\text{A.36})$$

Donde  $C_{S_c,w}$  es la concentración SMC contráctil y  $S_r$  la tasa de diferenciación de estas células debido a la presencia de citoquinas [33]. La diferenciación de células lisas contráctiles se modela como una función sigmoide inversa donde a la máxima concentración de citoquinas  $C_{c,w}^{th}$ , la diferenciación es máxima. Debido a que la mitosis y la muerte de estas células están reguladas por el cuerpo del organismo y ambas tasas tienden a estar en equilibrio, la proliferación y la apoptosis de estas células no se incluyen en las ecuaciones. De nuevo, la convención de estas células ha sido despreciada debido a su tamaño. Además, estas células se consideran quiescentes, y por lo tanto no hay proceso de difusión. Se define como condición inicial una concentración de SMC contráctiles de  $29.28 \times 10^{12} \text{ mol} \cdot \text{m}^{-3}$  [34]. Se han impuesto condiciones de contorno de no flujo en el volumen de la pared de la arteria.

#### A.2.2.8. SMC sintético

El comportamiento de los SMCs diferenciados son modelados por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C_{S_s,w}}{\partial t} = C_{S_c,w} \left( 1 + \exp \frac{-S_r C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}} \right) + C_{S_s,w} \frac{C_{c,w}}{C_{c,w}^{th}} m_{S_s}, \quad (\text{A.37})$$

Donde  $C_{S_s,w}$  es la concentración de SMC sintética. Como en el caso de los SMC contráctiles, no hay convección ni difusión. La convección es despreciada debido al gran tamaño de los SMCs, y la difusión es descartada porque estas células migran en lugar de propagarse por difusión. Además, los SMCs sintéticos son inducidos en la íntima por las citoquinas, siendo  $m_{S_s}$  la tasa de migración de estas células [63].

#### A.2.2.9. Colágeno

Finalmente, el último proceso corresponde a la formación de colágeno sintetizado por las SMC. Las capas íntima y media están formadas por colágeno, entre muchas otras sustancias. Además, las SMC contráctiles producen colágeno que se degrada por el mecanismo normal del cuerpo. Sin embargo, este modelo considera sólo el colágeno secretado por las SMC sintéticas, ya que este es el único colágeno que contribuye al desarrollo de la placa de ateroma. Este es modelado por la siguiente ecuación:

$$\frac{\partial C_{G,w}}{\partial t} = G_r C_{S_s,w} - d_G C_{G,w} \quad (\text{A.38})$$

Donde  $C_{Q,w}$  es la concentración del colágeno. El colágeno se secreta a la velocidad  $G_r$ , y se degrada a la velocidad  $d_G$ . La degradación natural del colágeno a medida que aumenta la edad no se ha tenido en cuenta. Además, se han aplicado condiciones de contorno de aislamiento y se han despreciado los procesos de difusión y convección.

### A.3. Parámetros

Parámetros	Descripción	Valor	Referencia
<b>Coefficientes de difusión de la sangre</b>			
$D_{LDL,l}$	LDL	$5 \times 10^{-12} m^2 s^{-1}$	Curry [19]
$D_{m,l}$	monocitos	$1 \times 10^{-12} m^2 s^{-1}$	Petty et al. [35]
<b>Coefficientes de difusión del plasma</b>			
$D_{LDL,w}$	LDL	$8 \times 10^{-13} m^2 s^{-1}$	Prosi et al. [36]
$D_{LDL_{ox},w}$	LDL oxidado	$8 \times 10^{-13} m^2 s^{-1}$	Prosi et al. [36]
$D_{m,w}$	monocitos	$8 \times 10^{-15} m^2 s^{-1}$	Budu-Grajdeanu et al. [37]
$D_{M,w}$	macrófagos	$1 \times 10^{-15} m^2 s^{-1}$	Budu-Grajdeanu et al. [37]
<b>Ratios</b>			
$d_{LDL}$	degradación LDL	$3.0 \times 10^{-4} s^{-1}$	Esterbauer et al. [38]
$d_m$	diferenciación monocitos	$1.5 \times 10^{-6} s^{-1}$	Bulelzi & Dubbeldam [28]
$m_d$	muerte natural monocitos	$2.572 s^{-1}$	Krstic [39]
$LDL_{oxr}$	absorción LDLox	$0.0012 \times 10^{-15} m^3 cell^{-1} s^{-1}$	Kruth et al. [40]
$LDL_{dep}$	deposición LDL	$1 \times 10^{-3} c_l$	Chang [23]
$M_{r1}$	conversión LDLox a células espumosas	$2.83 \times 10^{-11} m^3 mol^{-1} s^{-1}$	Zhao et al. [41]
$M_{r2}$	formación células espumosas	$9.25 \times 10^{-24} m^3 cel^{-1} s^{-1}$	Zhao et al. [41]
$d_c$	degradación citoquinas	$2.3148 \times 10^{-5} s^{-1}$	Zhao et al. [42]
$C_r$	producción citoquinas	$3.10 \times 10^{-10} m^3 cel^{-1} s^{-1}$	Siogkas et al. [32]
$S_r$	diferenciación de SMCs contráctiles	$4.16 \times 10^{-8} s^{-1}$	Chamley-Campbell et al. [33]
$m_{S_s}$	migración SMCs sintéticas	$1 \times 10^{-5} s^{-1}$	Griffin et al. [43]
$G_r$	síntesis de colágeno	$2.157 \times 10^{-11} g cel^{-1} s^{-1}$	Zahedmanesh et al. [34]
$d_G$	degradación colágeno	$3.85 \times 10^{-7} s^{-1}$	Humphrey [44]
<b>Dimensiones</b>			
$R_{cell}$	radio celular endotelial	15 $\mu m$	Weinbaum et al. [45]
$w_l$	anchura media de unions porosas ("leaky junctions")	20 nm	Weinbaum et al. [45]
$I_{ij}$	longitud uniones porosas ("leaky junctions")	2 $\mu m$	Weinbaum et al. [45]
$R_{LDL}$	radio LDL	11 nm	Prosi et al. [46]
$R_F$	radio células espumosas	30.24 $\mu m$	Krombach et al. [47]
$R_{SMC}$	radio SMC	7.5 $\mu m$	Martini [48]
$I_{SMC}$	longitud SMC	115 $\mu m$	Martini [48]
<b>Umbrales</b>			
$C_{LDL}^{th}$	umbral LDL	$6.98 mol m^{-3}$	Schwenke & Careq [24]
$C_{m,w}^{th}$	umbral mitosis de monocitos	$550 \times 10^9 cel m^{-3}$	Khan [49]
<b>Otros</b>			
$\rho_b$	densidad de la sangre	$1050 Kg m^{-3}$	Milnor [50]

$\mu_b$	viscosidad de la sangre	0.0035 Pa s	Milnor [50]
$\rho_p$	densidad del plasma	1000 $Kg m^{-3}$	Milnor [50]
$\mu_p$	viscosidad del plasma	0.001 Pa s	Milnor [50]
$k_w$	permeabilidad arterial de Darcyan	$1.2 \times 10^{-18} m^2$	Vargas et al. [51]
$\epsilon_p$	porosidad de la intima	0.96	Ai & Vafai [25]
$\rho_G$	densidad del colágeno	1 $g ml^{-1}$	Sáez et al. [52]
$L_{p,nj}$	conductividad de unión normal	$1.19 \times 10^{-11} m s^{-1} Pa$	Tedgui & Lever [53]
$u_0$	velocidad media entrada a arteria	0.24 $m s^{-1}$	Iliceto et al. [54]
$\sigma_{f,lj}$	coeficiente de arrastre de unión porosa ("leaky junctions")	0.5682	Olgac et al. [18]
$\Delta p_r$	diferencia de presión endotelial	2400 Pa	Tedgui & Lever [53]
$WSS_0$	WSS de referencia	1 Pa	Bulelzai & Dubbeldam [28]

Figura 31. Tabla de parámetros