



PEDECIBA

Tesis de Doctorado en Ciencias Biológicas

"Contribuciones al estudio de arterias y de tubos nanofibrosos electrohilados desde una perspectiva biofísica"

- Autor: Mag. Ing. Diego Suárez Bagnasco
- Director: Prof. Dr. Ing. Ricardo Armentano
- Co-Director: Prof. Dr. Carlos Negreira

Junio 2017

Contenido

1	Pı	rolo	ogo	. 11
2	Μ	Iarc	o institucional	. 13
P.	ART	E 1	- MEMORIA	. 14
3	In	ntroo	ducción general	. 14
	3.1	(Contexto y motivación	. 14
	3.2]	Problemas a estudiar y actividades propuestas	. 26
	3.	.2.1	Problemas identificados e hipótesis de trabajo	. 26
	3.	.2.2	Actividades propuestas	. 28
	3.3		Contenido de la memoria	. 29
	3.4]	Referencias Bibliograficas	. 32
4	M 37	lodi 7	ificaciones introducidas en el simulador hemodinámico y aportes a la instrumentaci	ón
	4.1		Introducción	. 37
	4.1		Actividades abarcadas en este capítulo	. 39
	4.2		Circuito hidráulico modificado	. 39
	4.3		Nueva cubeta y nuevo sistema de sujeción de muestras	. 42
	4.4		Ajuste del flujo en las ramas de una bifurcación	. 45
	4.5		Mediciones en régimen estacionario y generación de señal de referencia temporal	. 46
	4.6		Instrumentación y mediciones experimentales	. 47
	4.	.6.1	Instrumental	. 47
	4.	.6.2	Colocación de sensores y ajustes	. 47
	4.	.6.3	Variables medidas	. 47
	4. er	.6.4 n la	Método propuesto para estimar espesores parietales y velocidad de propagació pared	n . 48
	4.	.6.5	Estudio de posibles influencias sobre las mediciones	. 50
	4.	.6.6	Determinación de los criterios a emplear para ubicación de sensores	. 58
	4.1]	Resumen de resultados	. 61
	4.2]	Referencias Bibliográficas	. 62
5	Μ	ledi	ciones sobre arterias	. 65
	5.1		Introducción	. 65
	5.2		Indices de rigidez experimental	. 65
	5.3		Módulos incrementales teóricos para cáscaras	. 66
	5.4		Actividades involucradas en este capítulo	. 69

	5.5	Materiales y métodos	59
	5.6	Resultados obtenidos	59
	5.6. de i	.1 Medición bajo régimen pulsátil estacionario en segmento de arteria y estimación indices empíricos	n 59
	5.6.	.2 Mediciones de perfiles de velocidad en un modelo físico de bifurcación	77
	5.6. feno loga	.3 Fórmulas para la relación presión-diámetro a partir de un modelo omenológico simple de la respuesta mecánica pasiva de paredes arteriales: el modelo arítmico.	78
	5.6. moo Odg	 Medición bajo régimen de despresurización lenta y ajuste de parámetros del delo logarítmico presión-diámetro. Comparación con el modelo de pared anisótropa de gen. 80 	•
	5.6. exp	.5 Ajuste de parámetros de un modelo dinámico de pared a bucles presión-diámetr perimentales	:0 35
	5.6. part	.6 Estimación del esfuerzo de cizalla sobre la pared de un segmento de arteria a tir del flujo medido	38
	5.7	Conclusiones) 0
	5.8	Referencias Bibliográficas) 2
6	Est	udio de tubos de matrices poliméricas porosas elaborados por electrohilado) 4
	6.1	Introducción) 4
	6.1	Actividades involucradas en este capítulo) 6
	6.2	Materiales y métodos) 6
	6.3	Resultados)3
	6.3.	.1 Tubos de PLLA y PHD (SPEU))3
	6.3.	.2 Tubos Bicapa (mezcla o Blends)10)9
	6.3.	.3 Resumen de los resultados para %C11	12
	6.3.	.4 Datos provenientes de mediciones sobre arterias femorales in-vivo	13
	6.3. date	.5 Indice de rigidez Beta y módulo de Peterson de los tubos y comparación con os existentes en la literatura sobre arterias	14
	6.4	Discusión y conclusiones11	18
	6.5	Referencias Bibliográficas11	19
7	Mo	delado mecánico de paredes de tubos de nanofibras electrohiladas no-tejidas12	22
	7.1	Introducción	22
	7.2	Resultados sobre modelos de pared12	25
	7.2.	.1 Modelo unidimensional de reclutamiento progresivo de fibras	25
	7.2. visc	.2 Modelo hiperelástico bidimensional y curvas presión-diámetro. Extensión coelástica utilizando el método de Fung13	30
	7.2.	.3 Modelo incremental bidimensional de fibras de ángulo variable	35

	7.2.4	4 Relaciones presión diámetro para tubos de una y dos capas	139
	7.3	Conclusiones	144
	7.4	Referencias Bibliográficas	146
8	Algı	unos problemas relacionados con la hemodinámica y la reología de la sangre	149
	8.1	Viscosidad de la sangre. Agregación y migración de elementos formes	150
	8.2	Aproximación analítica simplificada	154
	8.2.1	1 Introducción: flujo pulsátil en tubos	154
	8.2.2 estad	2 Resultados: Análisis por un método de perturbaciones. Campos de flujo cu cionarios	ıasi- 155
	8.3	Cálculo de la potencia disipada en régimen cuasi estacionario	160
	8.3.1	1 Introducción: OSI axial, potencia, modelos reológicos y hematocrito	160
	8.3.2	2 Resultados: Acumulación axial de elementos formes y potencia de bombeo	163
	8.4 variabl	Flujo estacionario en un tubo recto para dos modelos reológicos y hematocrito g le distribuido uniformemente	lobal 167
	8.4.1	1 Introducción	167
	8.4.2	2 Resultados	168
	8.4.3	3 Observaciones	171
	8.5	La distribución espacial del hematocrito en régimen cuasi-estacionario	172
	8.5.1 dedu	1 Perfiles de velocidad q-ádicos y modelos reológicos. Resultados: método d ucción de los campos de hematocrito y potencia de bombeo	e 172
	8.5.2 velo	2 Resultados: El modelo m y campos de hematocrito a partir de perfiles de ocidad q-ádicos	173
	8.5.3	3 Transporte en la capa límte y reología	179
	8.6 campos estudia	Hematocrito a partir del modelo micro reológico de Scott. Viscosidades aparente os de hematocrito y adelgazamiento por cizalla. Algunas limitaciones de los mode ados en este capítulo	es, los 180
	8.7	Conclusiones	185
	8.8	Referencias Bibliográficas	187
9	Sim	ulaciones Digitales Parte 1: Flujo pulsatil en conductos de pared rígida	192
	9.1	Introducción	192
	9.2	Geometrías para simulaciones CFD	193
	9.3	Simulación digital de flujos en una bifurcación simplificada para dos modelos	
	reológi	icos	195
	9.3.1	1 Introducción	195
	9.3.2	2 Parámetros para la simulación digital efectuada	196

9.4	Sin	nulación digital de modelo físico de bifurcación y comparación con resultados	3
obter	11dos 1	in-vitro	201
9.4	4.1	Introducción	201
9.4	4.2	Geometría empleada y condiciones de borde	202
9.4	4.1	Resultados	203
9.5	Co	nclusiones	209
9.6	Ref	ferencias Bibliográficas	211
10 Sin	mulac tos foi	iones Digitales Parte 2: Efectos hemodinámicos de la acumulación axial de rmes en tubos rectos	213
10.1	Inti	roducción	213
10.2	Ma	rco de la simulación	215
10.3 acum	Flu	jo en segmentos rectos de pequeña sección con reologia dependiente de la ón axial de los elementos formes: Resultados	218
10	.3.1	Acumulación axial correspondiente al modelo m(s)	219
10	.3.2	Acumulación axial correspondiente al modelo de Scott	220
10.4 acum	Flu nulacio 222	jo en segmentos rectos de mediana sección con reologia dependiente de la ón axial de los elementos formes correspondiente al modelo de Scott: Resultad 2	dos
10.5	Co	nclusiones	223
10.6	Rei	terencias Bibliográficas	224
11 Proint inercial	opaga es: un	ción de pulsos en conductos con paredes viscoelásticas fraccionarias y efectos enfoque analítico	3 225
11.1	Inti	roducción	225
11 dis	.1.1 stensil	Modelo global unidimensional de flujo pulsátil en conductos con paredes bles	226
11	.1.2	Pared con viscoelasticidad fraccionaria	230
11.2	Res	sultados	231
11 fra	.2.1 accion	Ecuación del movimiento para una pared delgada con viscoelasticidad aria	231
11 fra	.2.2 accion	Propagación de pulsos en conductos con paredes distensibles y viscoelastici aria	dad 232
11.3	Dis	cusión y Conclusiones	242
11.4	Ref	ferencias Bibliográficas	245
12 As 24	specto 7	s de la remodelación y el daño en la pared arterial desde una perspectiva biofí	ísica
12.1 lesio	El j nes at	punto de vista biomecánico más aceptado sobre la localización y el desarrollo eroscleróticas	de 247

12	.2 Ur	a punto de vista biofísico complementario	. 249
12	.3 Re	ferencias bibliográficas	. 257
13	Conclus	siones finales y sugerencias para trabajos futuros	. 259
13	.1 Co	nclusiones finales	. 259
13	.2 Su	gerencias para trabajos futuros	. 261
13	.3 Re	ferencias Bibliográficas	. 263
14 Partio	Anexo: cipaciór	Publicaciones científicas y presentaciones originadas en el trabajo de tesis. n en proyectos de investigación	. 265
14	.1 Pu	blicaciones científicas en revistas internacionales	. 265
14	.2 Co	ngresos internacionales	. 265
14	.3 Co	ngresos nacionales	. 267
14	.4 Pa	rticipación en proyectos de investigación vinculados con los trabajos de tesis	. 267
PAR	TE 2 – .	APENDICES	. 268
15	Simula	lor hemodinámico	. 268
15	.1 Ci	rcuito hidráulico del banco de simulación original	. 268
15	.2 Cu	beta y sistema de sujeción de muestras del banco original	. 268
15	.3 Ot	ros montajes experimentales existentes	. 270
15	.4 Ins	strumental para mediciones	. 271
	15.4.1	Medición de Diámetro - Sonomicrómetro	. 272
	15.4.2	Medición de Diámetro - A-Scan	. 272
	15.4.3	Presión - Konigsberg	. 275
	15.4.4	Presión - Statham	. 275
	15.4.5	Caudal	. 276
	15.4.6	Perfil de velocidades DOP	. 277
	15.4.7	Medición de velocidad PDFM	. 278
	15.4.8	Osciloscopios digitales	. 279
	15.4.9	Módulos de adquisición de señales	. 280
	15.4.10	Manómetro diferencial	. 282
	15.4.11	Multimetro digital	. 282
15	.5 Co	locación de sensores y ajustes	. 282
	15.5.1	Ajustes de instrumentos	. 282
	15.5.2	Colocación de cristales de sonomicrometría	. 283
	15.5.3	Colocación de sensor Konigsberg en la pared de la muestra	. 283
	15.5.4	Posicionamiento de muestras	. 284

15.5.6 Ensayo de fugas	15.5	5.5	Introducción del sensor Konigsberg en el circuito hidráulico	284
15.5.7 Mediciones morfológicas 284 15.5.8 Colocación de sensor de caudal 285 15.5.9 Colocación de sensor de velocidad por Doppler Pulsado PDFM 285 15.5.10 Colocación de sonda de Doppler Pulsado DOP1000 285 15.5.11 Control de temperatura 285 15.6 Referencias Bibliográficas 286 16 Origen de las arterias empleadas para mediciones en el LAU y de datos experimentales de otros laboratorios 287 16.1 Mediciones efectuadas en el LAU 287 16.2 Datos experimentales obtenidos en otros laboratorios 287 16.3 Referencias Bibliográficas 288 17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular. 302 18.1 Introducción 302 18.2.1 Introducción 302 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.3.1 Introducción 311 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos. 312	15.5	5.6	Ensayo de fugas	284
15.5.8 Colocación de sensor de caudal	15.5	5.7	Mediciones morfológicas	284
15.5.9 Colocación de sensor de velocidad por Doppler Pulsado DDFM 285 15.5.10 Colocación de sonda de Doppler Pulsado DOP1000 285 15.5.11 Control de temperatura 285 15.6 Referencias Bibliográficas 286 16 Origen de las arterias empleadas para mediciones en el LAU y de datos experimentales de otros laboratorios 287 16.1 Mediciones efectuadas en el LAU 287 16.2 Datos experimentales obtenidos en otros laboratorios 287 16.3 Referencias Bibliográficas 288 17 Mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU 289 17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular 302 18.1 Introducción 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 302 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 312 312 18.3 Lay ared arterial como unidad mecánica local 312	15.5	5.8	Colocación de sensor de caudal	285
15.5.10 Colocación de sonda de Doppler Pulsado DOP1000 285 15.5.11 Control de temperatura. 285 15.6 Referencias Bibliográficas 286 16 Origen de las arterias empleadas para mediciones en el LAU y de datos experimentales de otros laboratorios. 287 16.1 Mediciones efectuadas en el LAU. 287 16.2 Datos experimentales obtenidos en otros laboratorios 287 16.3 Referencias Bibliográficas 288 17 Mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU 289 17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular. 302 18.1 Introducción 302 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial. 305 18.2.1 Introducción 302 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.3.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 312 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos <td>15.5</td> <td>5.9</td> <td>Colocación de sensor de velocidad por Doppler Pulsado PDFM</td> <td>285</td>	15.5	5.9	Colocación de sensor de velocidad por Doppler Pulsado PDFM	285
15.5.11 Control de temperatura 285 15.6 Referencias Bibliográficas 286 16 Origen de las arterias empleadas para mediciones en el LAU y de datos experimentales de otros laboratorios 287 16.1 Mediciones efectuadas en el LAU 287 16.2 Datos experimentales obtenidos en otros laboratorios 287 16.3 Referencias Bibliográficas 288 17 Mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU 289 17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular 302 18.1 Introducción 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 305 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 312 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 <td< td=""><td>15.5</td><td>5.10</td><td>Colocación de sonda de Doppler Pulsado DOP1000</td><td>285</td></td<>	15.5	5.10	Colocación de sonda de Doppler Pulsado DOP1000	285
15.6 Referencias Bibliográficas 286 16 Origen de las arterias empleadas para mediciones en el LAU y de datos experimentales de otros laboratorios 287 16.1 Mediciones efectuadas en el LAU 287 16.2 Datos experimentales obtenidos en otros laboratorios 287 16.3 Referencias Bibliográficas 288 17 Mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU 289 17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular 302 18.1 Introducción 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 302 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.3.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.4 Esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico	15.5	5.11	Control de temperatura	285
16 Origen de las arterias empleadas para mediciones en el LAU y de datos experimentales de otros laboratorios	15.6	Refe	erencias Bibliográficas	286
16.1 Mediciones efectuadas en el LAU	16 Origotros lab	gen de orator	e las arterias empleadas para mediciones en el LAU y de datos experimentales rios	de 287
16.2 Datos experimentales obtenidos en otros laboratorios 287 16.3 Referencias Bibliográficas 288 17 Mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU 289 17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular 302 18.1 Introducción 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 302 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.2.3 Túnica externa o adventicia 310 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 312 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326	16.1	Med	liciones efectuadas en el LAU	287
16.3 Referencias Bibliográficas 288 17 Mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU 289 17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular. 302 18.1 Introducción 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 302 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.2.3 Túnica media 308 18.2.4 Túnica externa o adventicia. 310 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 312 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326 19	16.2	Date	os experimentales obtenidos en otros laboratorios	287
17 Mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU 289 17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular. 302 18.1 Introducción 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 307 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.2.3 Túnica externa o adventicia 310 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 311 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326 19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas 329 19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial	16.3	Refe	erencias Bibliográficas	288
17.1 Materiales y métodos 289 17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular. 302 18.1 Introducción 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 305 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.2.3 Túnica media 308 18.2.4 Túnica externa o adventicia 310 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 312 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326 19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas 329 19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial 329 <tr< td=""><td>17 Mee</td><td>dicion</td><td>es sobre arterias efectuadas en el LAU</td><td>289</td></tr<>	17 Mee	dicion	es sobre arterias efectuadas en el LAU	289
17.2 Referencias Bibliográficas 300 18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular. 302 18.1 Introducción 302 18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 305 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.2.3 Túnica media 308 18.2.4 Túnica externa o adventicia 310 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 312 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326 19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas 329 19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial 329 19.2 D la ende 4	17.1	Mate	eriales y métodos	289
18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular	17.2	Refe	erencias Bibliográficas	300
18.1Introducción30218.2Las estructuras de la pared arterial30518.2.1Introducción30518.2.2Túnica interna o intima30718.2.3Túnica media30818.2.4Túnica externa o adventicia31018.3La pared arterial como unidad mecánica local31118.3.1Introducción31118.3.2Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos31218.3.3Leyes de Murray y Thoma31418.3.4Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared31618.4Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la32118.5Referencias Bibliográficas32619Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas32919.1Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial32910.2Dala de transporte pasivo en la pared arterial329	18 Ger sistema c	neralic cardio	lades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos vascular	del 302
18.2 Las estructuras de la pared arterial 305 18.2.1 Introducción 305 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.2.3 Túnica media 308 18.2.4 Túnica externa o adventicia 310 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 311 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326 19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas 329 19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial 329 10.2 D D A	18.1	Intro	oducción	302
18.2.1 Introducción 305 18.2.2 Túnica interna o intima 307 18.2.3 Túnica media 308 18.2.4 Túnica externa o adventicia 310 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 311 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326 19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas 329 19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial 329 10.2 D la pared arterial 329	18.2	Las	estructuras de la pared arterial	305
18.2.2Túnica interna o intima30718.2.3Túnica media30818.2.4Túnica externa o adventicia31018.3La pared arterial como unidad mecánica local31118.3.1Introducción31118.3.2Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos31218.3.3Leyes de Murray y Thoma31418.3.4Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared31618.4Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la32118.5Referencias Bibliográficas32619Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas32919.1Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial32910.2DD110.2D1110.3D1	18.2	2.1	Introducción	305
18.2.3 Túnica media 308 18.2.4 Túnica externa o adventicia 310 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 311 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326 19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas 329 19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial 329 10.2 Data Data Data	18.2	2.2	Túnica interna o intima	307
18.2.4Túnica externa o adventicia	18.2	2.3	Túnica media	308
18.3 La pared arterial como unidad mecánica local 311 18.3.1 Introducción 311 18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos 312 18.3.3 Leyes de Murray y Thoma 314 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared 316 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared 321 18.5 Referencias Bibliográficas 326 19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas 329 19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial 329 10.2 D.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial 329	18.2	2.4	Túnica externa o adventicia	310
18.3.1Introducción31118.3.2Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos31218.3.3Leyes de Murray y Thoma31418.3.4Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared31618.4Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la311interfase sangre-pared32118.5Referencias Bibliográficas32619Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas32919.1Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial329	18.3	La p	pared arterial como unidad mecánica local	311
18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos	18.3	3.1	Introducción	311
18.3.3Leyes de Murray y Thoma31418.3.4Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared31618.4Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared32118.5Referencias Bibliográficas32619Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas32919.1Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial329	18.3	3.2	Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos	312
 18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared	18.3	3.3	Leyes de Murray y Thoma	314
 18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared	18.3	3.4	Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared	316
 18.5 Referencias Bibliográficas	18.4 interfa	Perf	iles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la ngre-pared	321
 19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas	18.5	Refe	erencias Bibliográficas	326
19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial	19 Asp	oectos	fisicoquímicos, señales y respuestas	329
	19.1	Mec	anismos de transporte pasivo en la pared arterial	329
19.2 Balance de masa con reacciones químicas en el interior de la pared	19.2	Bala	ance de masa con reacciones químicas en el interior de la pared	335

19.3	Señ	ales celulares	336
19.4	Señ	ales y respuesta inmune	340
19.4	4.1	Inflamación y ateroesclerosis	340
19.4	4.2	Sustitutos vasculares y respuesta inmune	341
19.5	Refe	erencias Bibliográficas	342
20 Sus	tituto	s vasculares	344
20.1	Intro	oducción	344
20.2	Elec	trohilado	352
20.3	Fibr	as y nanofibras	355
20.4	Mat	rices poliméricas porosas elaboradas por electrohilado	357
20.5	Refe	erencias Bibliográficas	358
21 Para	ámetr	os empíricos para expresar la elasticidad arterial	361
21.1	Intro	oducción	361
21.2	Dist	ensibilidad (compliance) y velocidad de propagación de pulso	361
21.3	Móc	lulo de Peterson	362
21.4	Móc	dulos incrementales para paredes gruesas de Bergel y Hudetz	363
21.4	4.1	El módulo de Young para una pared gruesa. Relación con los módulos	
circ	unfer	enciales incrementales para una pared delgada	363
21.4	4.2	El módulo de Hudetz	366
21.5	Coe	ficiente de rigidez beta	367
21.6	Refe	erencias Bibliográficas	368
22 Fun	dame	ntos de mecánica no-lineal de sólidos y modelos matemáticos de paredes de	271
	JS UIS		371
22.1	Dof		3/1
22.2	Uin	or electicided	572
22.5	- пір 2 1	Deformaciones, actuarzas y densidadas de energía hinor alástica	277
22.3).1 2 0	Modeles pero motorioles isótropes	200
22.3	0.2 0.2	Modelos para materiales anisétropos	200
22.3).J	Moderos para materiales anisotropos	380
ener	3.4 rgías	de deformación y el tensor de deformación de Cauchy-Green	382
22.4 constit	Rela tutiva	aciones cuasi-estáticas a partir de la teoría de la hiperelasticidad: ecuaciones s globales presión-diámetro y fuerza axial-alargamiento para un conducto	
presur	izado		383

22.5 Matrie	Teoría de lo pequeño en lo grande: linealización en torno a un punto de opera ces de rigidez y distensibilidad para la pared arterial considerada como un mate	ción. rial
ortotr	орісо	385
22.6 anisót	Ecuación de movimiento de la pared arterial basada en la teoría no lineal de c tropas viscoelásticas. Viscoelasticidad casi-lineal de Fung	áscaras 389
22.7	Respuesta mecánica activa en paredes arteriales	394
22.8	Referencias bibliográficas	395
23 Me	cánica de fluidos y procesos de transporte	398
23.1	Ecuaciones de la dinámica de fluidos monofásicos aplicables al estudio reoló	gico de
la san	gre	398
23.2	Ecuaciones de transporte para los eritrocitos	400
23.3	Transporte de masa en la capa límite adyacente a la pared	402
23.4	Métricas locales de interacción fluido-estructura	402
23.5	Modelos reológicos: ley potencial, Bingham, Casson y Newton	404
23.6	Modelo global unidimensional del flujo pulsátil de la sangre en las arterias	407
23.7	Referencias bibliográficas	409
24 Her	rramientas de la teoría de líneas de transmisión aplicables al análisis de la prop	agación
de ondas	s en modelos globales unidimensionales de conductos con paredes distensibles.	411
24.1	Introducción	411
24.1 24.2	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables	411 411
24.1 24.2 24.3 movin	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido nientos corporales: resultados de investigación preliminares	411 411 os a los 413
24.1 24.2 24.3 movir 24.	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido nientos corporales: resultados de investigación preliminares	411 411 os a los 413 413
24.1 24.2 24.3 movir 24. 24.	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido nientos corporales: resultados de investigación preliminares 3.1 Introducción 3.2 Resultados	411 411 os a los 413 413 415
24.1 24.2 24.3 movir 24. 24. 24.	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido nientos corporales: resultados de investigación preliminares 3.1 Introducción 3.2 Resultados 3.3 Conclusiones	411 411 os a los 413 413 415 420
24.1 24.2 24.3 movir 24. 24. 24. 24.	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido nientos corporales: resultados de investigación preliminares 3.1 Introducción 3.2 Resultados 3.3 Conclusiones Referencias bibliográficas	411 411 os a los 413 413 415 420 420
24.1 24.2 24.3 movin 24. 24. 24. 24. 24. 24. 25 Asp	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido mientos corporales: resultados de investigación preliminares 3.1 Introducción 3.2 Resultados 3.3 Conclusiones Referencias bibliográficas pectos generales de cálculo numérico y simulación digital aplicadas al estudio d námica	411 411 os a los 413 413 415 420 420 le la 421
24.1 24.2 24.3 movin 24. 24. 24. 24. 24. 25 Asp hemodir 25 1	Introducción Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido mientos corporales: resultados de investigación preliminares 3.1 Introducción 3.2 Resultados 3.3 Conclusiones Referencias bibliográficas pectos generales de cálculo numérico y simulación digital aplicadas al estudio d námica	411 411 os a los 413 413 415 420 420 le la 421
24.1 24.2 24.3 movin 24. 24. 24. 24. 24. 25 Asp hemodir 25.1 25.2	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido nientos corporales: resultados de investigación preliminares	411 411 os a los 413 413 413 420 420 le la 421 421 421
24.1 24.2 24.3 movir 24. 24. 24. 24. 24. 25. Asp hemodir 25.1 25.2 25.3	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido nientos corporales: resultados de investigación preliminares 3.1 Introducción 3.2 Resultados 3.3 Conclusiones Referencias bibliográficas pectos generales de cálculo numérico y simulación digital aplicadas al estudio d námica Introducción Método de los residuos ponderados de Galerkin Elementos finitos	411 411 os a los 413 413 413 420 420 de la 420 de la 421 421 422
24.1 24.2 24.3 movin 24. 24. 24. 24. 24. 25. Asp hemodir 25.1 25.2 25.3 25.4	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido mientos corporales: resultados de investigación preliminares	411 411 os a los 413 413 413 415 420 420 le la 421 421 422 423 423
24.1 24.2 24.3 movir 24. 24. 24. 24. 24. 25 Asp hemodir 25.1 25.2 25.3 25.4 25.5	Introducción	411 411 os a los 413 413 413 415 420 420 le la 421 421 422 423 424 424
24.1 24.2 24.3 movir 24. 24. 24. 24. 24. 25 4. 25.1 25.2 25.3 25.4 25.5 25.6	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido mientos corporales: resultados de investigación preliminares	411 411 os a los 413 413 413 415 420 420 420 421 421 422 423 424 426 426
24.1 24.2 24.3 movin 24. 24. 24. 24. 24. 24. 25. 4 25. 25. 25. 25. 25. 25. 25. 25. 25. 25.	Introducción Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debido nientos corporales: resultados de investigación preliminares	411 411 os a los 413 413 415 420 420 de la 421 421 422 423 424 426 427

Agradecimientos

A mi orientador el Prof. Dr. Ricardo Armentano y a mi co-orientador el Prof. Dr. Carlos Negreira por haberme dado la oportunidad de hacer el doctorado y por su valiosa guía y apoyo durante todo el proceso.

Al Mag. Guillermo Balay con quien realicé todos los experimentos en el LAU y con quien discutí varios temas experimentales relacionados con esta tesis.

Al Dr. Leandro Cymberknop quien ayudó en el procesamiento de datos experimentales y facilitó diversos materiales que no se conseguían en Uruguay.

A la Dra. Florencia Montini Ballarin y al Dr. Gustavo Abraham, por recibirme en el INTEMA, facilitarme material de lectura y haberme asesorado en aspectos vinculados con la fabricación de tubos electrohilados.

Al Sr. Julio Omar Martinez del Hospital Universitario Favaloro, por transferir la técnica de confección de cristales para uso en sonomicrometría in-vivo.

Al Sr. Luis Quiñones, tornero mecánico del Instituto de Física FCIEN, quien construyó todas las piezas necesarias para modificar el banco hemodinámico de acuerdo a las nuevas necesidades.

A los integrantes del equipo del LAU, Dr. Nicolás Benech y Dr. Javier Brum, por su apoyo para la realización de los experimentos.

Al Instituto de Fisica FCIEN, al PEDECIBA Biología, y a la ANII por su apoyo para la realización de las investigaciones que motivan esta memoria.

A mi madre, la Dra. Graciela Bagnasco Fernandez, por su apoyo durante los años que llevó este trabajo.

A mi hermana, la Dra. Mariana Suárez Bagnasco por haberme provisto de artículos de investigación fundamentales para el estudio de la enfermedad aterosclerótica y por algunas conversaciones sobre aspectos psico-neuro-inmuno-endocrinológicos de esa enfermedad.

A mi padre, el Dr. Roberto Suarez Antola por valiosas conversaciones sobre diversos aspectos de esta tesis, fundamentalmente aspectos relacionados con reología, ciencia de materiales y modelado matemático de sistemas.

1 Prologo

Las actividades que condujeron a la presente memoria se iniciaron formalmente en agosto de 2011. El trabajo involucró realización de experimentos con segmentos arteriales y tubos elaborados con nanofibras electrohiladas no tejidas, construcción de modelos matemáticos y simulación digital. El trabajo se llevó a cabo desde una perspectiva biofísica y de ingeniería biomédica. Por lo tanto, no es un trabajo de fisiología propiamente dicha.

Una de las primeras tareas llevadas a cabo fue la introducción de modificaciones al banco hemodinámico del LAU de forma de poder trabajar con bifurcaciones arteriales. El banco estaba concebido inicialmente para trabajar con tramos rectos. Fue necesario entonces introducir modificaciones en el circuito hidráulico, al sistema de sujeción de muestras, a las cubetas en las cuales se sumergen las muestras y al sistema de posicionamiento de transductores ultrasónicos. Además, se incorporaron nuevos instrumentos (flujímetro y Doppler pulsado) al sistema de medición. Se llevaron a cabo dos tipos de experimentos: unos para estimar propiedades mecánicas de las paredes de segmentos arteriales y de tubos elaborados con nanofibras electrohiladas, y otros para medir caudales y perfiles de velocidades en el lumen y obtener condiciones de borde para simulaciones digitales de diámica de fluidos.

Se ajustaron parámetros de modelos viscoelásticos de pared a datos experimentales. Se aplicaron, modificaron y construyeron modelos matemáticos para describir el comportamiento mecánico de la pared. En particular se construyeron modelos para las paredes de los tubos elaborados con nanofibras electrohiladas no tejidas.

Se tuvo en cuenta el comportamiento no newtoniano de la sangre y el efecto de la distribución no uniforme de los elementos formes de la sangre en las investigaciones analíticas y numéricas sobre el flujo de sangre en segmentos arteriales con paredes rígidas. Estos efectos se vincularon con los procesos de transporte de masa en la interfase entre la sangre y el endotelio.

Mediante un abordaje analítico se investigaron algunos aspectos de la propagación de ondas en segmentos de arteria, empleando un modelo global unidimensional de flujo de sangre que permite una descripción simplificada de los efectos combinados de la bomba cardíaca con los movimientos corporales, sobre la hemodinámica y la mecánica de la pared. Se trabajó con un modelo de pared delgada distensible con viscoelasticidad fraccionaria.

Se efectuó una revisión crítica del paradigma actual sobre la iniciación y el desarrollo de la aterosclerosis teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este trabajo y evidencia adicional disponible sobre el crecimiento, la remodelación y el daño en la pared arterial. Se propone una

métrica complementaria respecto de las métricas usuales vinculadas con el esfuerzo de cizalla sobre el endotelio arterial.

Durante los casi cinco años de desarrollo de los trabajos, fue necesario introducir cambios respecto a algunos de los objetivos originales debido a diversos motivos.

Aparecieron publicaciones en las cuales se aportó evidencia de que algunas de las ideas de investigación contempladas originalmente (como la extracción digital de placas en un marco de simulaciones digitales del flujo de sangre) presentaban limitaciones importantes.

No fue posible llevar a cabo el entrenamiento avanzado previsto (en la propuesta original) en el uso del software de simulación digital que se adquirió para estas investigaciones (Comsol), lo cual limitó la complejidad de los modelos implementados, en particular no permitió trabajar con pared móvil.

Por indicación del tutor se incorporó al trabajo el estudio de las propiedades mécanicas de tubos elaborados a partir de nanofibras electrohiladas no tejidas, los cuales presentan potencial para ser empleados como andamios vasculares. Se extendió el uso de la sonomicrometría a estos tubos para estimar sus propiedades mecánicas y se efectuó simulación digital del flujo en los mismos.

2 Marco institucional

Los trabajos experimentales en el banco hemodinámico se llevaron a cabo en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora del Instituto de Física de la Facultad de Ciencias de la Universidad de la República (Grupo de trabajo FCIEN-FMED).

Se recibió entrenamiento en colocación de transductores para instrumentación de arterias en la Universidad Favaloro, Buenos Aires (grupo de trabajo Facultad de Medicina-Facultad de Ingeniería, Ciencias Exactas y Naturales).

Se efectuaron visitas a la División de Polímeros Biomédicos, Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de los Materiales (INTEMA), CONICET y Universidad Nacional de Mar del Plata (UNMdP), Argentina, para conocer el equipamiento y aprender sobre las técnicas de elaboración de tubos electrohilados.

Se trabajó con la Facultad Regional de Buenos Aires (FRBA) de la Universidad Tecnológica Nacional (UTN) en procesamiento de datos experimentales.

Se cursó y aprobó un curso de doctorado "2013 Modelado en Biomecánica y en Mecanobiología", en la Facultad de Ingeniería de la UBA, Buenos Aires, dictado por especialistas de Francia, España, Argentina y Uruguay.

Se participó en las actividades experimentales con investigadores de los siguientes grupos: LAU-FCIEN UdelaR, FMED UdelaR, FICEN-FMED U. Favaloro, INTEMA UNMdP, FRBA UTN

Parte de las actividades se enmarcaron en los proyectos de investigación:

Proyecto "Dinámica de la interacción entre el flujo sanguíneo y la pared arterial", Fondo Clemente Estable - ANII, código FCE_1_2011_1_7172. Rol: investigador, becario ANII. Estado: Finalizado.

Proyecto de Fortalecimiento de Redes 35-83-357 "Red para el Desarrollo y Evaluación de Injertos Vasculares en Ingeniería de Tejidos". Convocatora Redes Internacionales VIII, Secretaría de Políticas Universitarias, Ministerio de Educación, Argentina. Rol: investigador. Estado: Activo.

Para el desarrollo de todos los trabajos se contó con el apoyo del PEDECIBA (áreas de Biología y de Física) y de la ANII (Beca de posgrado nacional).

PARTE 1 - MEMORIA

3 Introducción general

3.1 Contexto y motivación

El árbol arterial posee diversas funciones, entre ellas: conducir sangre desde el ventrículo izquierdo hasta los capilares de los tejidos del organismo, transportar sustancias y colaborar con la regulación de la temperatura corporal.

Desde el punto de vista del transporte de la sangre considerada como un fluido, las arterias ofician de conductos y de recipientes de presión. En particular las grandes arterias tienen además la función de amortiguar las oscilaciones en la presión y en el flujo, contribuyendo a que se logre un flujo en general ininterrumpido y a nivel de los capilares, no pulsátil.

Esta capacidad de amortiguación se relaciona con la distensibilidad (compliance) elástica de sus paredes. Se observa que la distensibilidad se modifica durante el ciclo de vida disminuyendo progresivamente con la edad (arterioesclerosis). Un incremento en la rigidez de las paredes arteriales incrementa la velocidad de propagación de la onda de presión. Esto afecta la forma en que se superponen las ondas de presión que viajan desde el corazón hacia la periferia con las ondas que se reflejan en las zonas de cambios bruscos de impedancia mecánica.

La longitud de las arterias también influye sobre la superposición de las ondas de presión: un segmento de vaso corto complaciente se puede comportar de manera similar a un vaso más largo y más rígido (Nichols et al., 2011).

Según manifiestan O'Rourke y Hashimoto, entre aproximadamente los 17 ("the time full body lenght is achieved") y los 30 años de edad ("the time of peak procreative capacity"), hay un ajuste o acople óptimo desde el punto de vista biomecánico y hemodinámico entre el ventrículo izquierdo y el árbol arterial (O'Rourke y Hashimoto, 2007). Los autores señalan que esto debe haber sido una ventaja evolutiva, teniendo en cuenta la expectativa de vida del homo sapiens durante las escalas de tiempo en los que pudieron producirse cambios evolutivos por selección natural.

Las propiedades mecánicas de la pared arterial dependen tanto de sus componentes que soportan la carga en forma pasiva (fibras de colágeno, fibras de elastina y otras proteínas estructurales) como de sus componentes celulares (células endoteliales, células musculares lisas vasculares y fibroblastos). Algunas células de la pared producen, reparan y degradan colágeno que es escencial para el mantenimiento de la integridad de la pared durante el ciclo de vida y para la recuperación luego de que el material de la pared ha sufrido un daño.

La pared responde a lo largo del tiempo a las modificaciones en las cargas mecánicas y estímulos químicos mediante procesos de remodelación y crecimiento. Estos procesos involucran interacciones de los componentes celulares de la pared entre sí y con la matriz extracelular.

No todos los componentes pasivos de la pared se pueden reponer o reparar. La producción de elastina estructural en las arterias del organismo adulto parece ser despreciable (Robertson y Watton, 2013). La elastina, que por lo general se considera la sustancia más inerte en el organismo, tiene una semivida de décadas (Nichols et al, 2011).

En la aorta y en las arterias elásticas proximales la pared se dilata aproximadamente un 10% en cada latido cardíaco en las personas jóvenes mientras que las arterias musculares se dilatan aproximadamente un 2 o 3%. La progresión de la rigidificación de la pared arterial ocurre primero en las grandes arterias, que son las que se dilatan más.

Según O'Rourke y Hashimoto (O'Rourke y Hashimoto, 2007) este proceso de rigidificación se puede explicar por un proceso de daño irreversible por fatiga que se produce en las láminas de elastina de la túnica media de la pared. Cada lámina de elastina está sometida a un esfuerzo que tiene una componente asociada a la presión media en el lumen y una componente asociada a la pulsatilidad. El daño está asociado al ciclado de carga que sufre la pared debido a las variaciones en la presión de la sangre durante el ciclo cardíaco (pulsatilidad) y al nivel de carga asociado con la presión media en el lumen. Una presión media, una pulsatilidad y una frecuencia cardíaca aumentadas se asocian con un deterioro más rápido de las estructuras de elastina (Nichols et al., 2011). Como consecuencia del aumento de la rigidez de la pared de la aorta, para mantener un gasto volumétrico determinado, el ventrículo izquierdo debe o bien lograr una presión mayor para introducir un mismo volumen de eyección o bien aumentar la frecuencia de la contracción ventricular para poder alcanzar un mismo gasto con un volumen de eyección menor.

En las regiones de curvatura, ramificación, bifurcación y aneurismas en las arterias, se produce una concentración de esfuerzos en el interior de la pared (Thubrikar, 2007). Cabe esperar que para un determinado instante y en igualdad de las demás condiciones, el grado de daño provocado en el árbol arterial por el proceso de fatiga de la elastina sea mayor en estas regiones de concentración de esfuerzos respecto al daño que se pueda observar en regiones donde la concentración de esfuerzos no se manifiesta. Tanto los esfuerzos mecánicos promedio en el interior de la pared como la amplitud de variación de esfuerzos. El engrosamiento de la pared que se suele observar en esas regiones disminuye la concentración de esfuerzos, pero no la elimina (Thubrikar, 2007).

Otro tipo de problema relacionado con la hemodinámica y la biomecánica arterial son las lesiones ateroscleróticas. Estas aparecen en las arterias y en general evolucionan solamente en ciertas regiones: origen de ramas, bifurcaciones y curvaturas.

La aterosclerosis es típicamente una enfermedad localizada, focal, a diferencia de la arterioesclerosis ya mencionada, que es más difusa (Nichols el alt, 2011). El proceso de una lesión aterosclerótica comprende varios estadios. En los estadios mas avanzados se observan placas características que según el grado de avance y su ubicación pueden o no dar lugar a manifestaciones clínicas. Una posible clasificación histológica de las lesiones ateroscleróticas es la propuesta por el Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, de la American Heart Association (AHA, 1995).

Las lesiones ateroscleróticas no se observan en las venas en su ambiente natural, pero sí cuando las venas se utilizan como injertos para bypass arteriales. Se pueden observar en las arterias pulmonares, pero en condiciones de hipertensión arterial pulmonar. En general no se observan placas cuando una arteria se encuentra restringida externamente, como ocurre con el tramo intramiocárdico de las coronarias, con el tramo de las arterias que atraviesa un canal óseo en condiciones tales que la diferencia de presión transmural se ve reducida, o en experimentos animales en los que se introduce una restricción mecánica externa artificial (Thubrikar, 2007).

El proceso de formación y evolución de la placa implica cambios locales en las propiedades biomecánicas y geométricas de la pared vascular.

El proceso inflamatorio y los cambios en las propiedades y geometría influyen desde el punto de vista hemodinámico en el flujo de la sangre en el vaso. Los estadios subclínicos iniciales de las placas pueden evolucionar a lo largo de varios años dentro de la pared arterial que, inicialmente, se expande hacia fuera (remodelación positiva) (Meininger, 2010). Ese proceso permite la acomodación de la placa en crecimiento, prácticamente preservándose la luz del vaso. Consecuentemente, los estadios iniciales de aterosclerosis en general no se detectan angiográficamente, o se subestiman. Sin embargo, la presencia de la placa modifica las propiedades mecánicas locales de la pared. Cuando el crecimiento avanza sobre el lumen del vaso, se modifican la sección transversal del vaso, los perfiles de velocidades y las tensiones de cizalla sobre el endotelio arterial. Para caracterizar la distribución espacial y temporal del esfuerzo de cizalla sobre el endotelio se utilizan un conjunto de métricas locales (Hsiai et al, 2010). En general se ha observado una asociación entre regiones con esfuerzos de cizalla bajos, esfuerzos de cizalla oscilatorios y tiempos de residencia aumentados por un lado y la localización de placas ateroscleróticas y formación de trombos por el otro lado.

Los índices hemodinámicos de interacción fluido estructura se obtienen en general a partir de simulaciones CFD para pared fija o simulaciones CFD+FSI para casos en los que se tiene en cuenta los movimientos de la pared.

Un estudio sobre la sensibilidad de los modelos de CFD aplicados a la bifurcación carotídea (Thomas et al, 2003), sugiere que los errores introducidos habitualmente a través de la definición de la geometría, son del mismo orden de magnitud que las modificaciones en las predicciones de los parámetros hemodinámicos obtenidos teniendo en cuenta características adicionales como la pared móvil, la reología no newtoniana o condiciones de borde más realistas.

Adicionalmente, las medidas experimentales necesarias para tener en cuenta los efectos de orden superior en el modelo y en sus condiciones de borde, conllevan de por si errores que se propagan a la simulación por CFD (Thomas et al., 2003).

No obstante, si alguna de estas características adicionales se modifica sustancialmente, tener en cuenta estos efectos de orden superior arroja resultados significativos en las simulaciones CFD, que se han podido confirmar experimentalmente mediante el empleo no invasivo de técnicas de imagen por resonancia magnética para cuantificar el flujo de sangre (Biasetti et al, 2014).

Hay una técnica digital que se ha venido utilizando recientemente en estudios de CFD a nivel de arterias coronarias, para investigaciones sobre la enfermedad aterosclerótica. Se parte de una geometría digitalizada obtenida a partir de un segmento de vaso con placa y se efectúa una simulación CFD de la hemodinámica con el fin de estimar los índices de interacción fluidoestructura. Luego se procede a la remoción digital de la placa y a la reconstrucción de la geometría local de la pared. A partir de la geometría reconstruída se efectúa una nueva simulación CFD de la hemodinámica y se comparan los índices de interacción fluido-estructura con y sin placa. Esta comparación se realiza para buscar alguna regularidad en las métricas locales en la arteria reconstruida digitalmente, que se correlacionen con los sitios de localización de placas (Hsiai et al, 2010). No obstante, como señala Rikthegar (Rikhtegar et al, 2012), la arteria reconstruida de esta forma no necesariamente representa bien la geometría previa a la formación de la placa y la diferencia no es fácilmente cuantificable. Esto junto con la sensibilidad que algunas métricas locales presentan frente a pequeñas variaciones en la geometría del vaso, podría dar lugar a la identificación de falsas regularidades relacionadas con los sitios de ubicación de placa. La incertidumbre aumenta si en la simulación CFD se tienen en cuenta los desplazamientos de la pared. Para ello es necesario contar los parámetros mecánicos sin placa y con placa del modelo de pared que se utilice en una simulación CFD+FSI.

Pese a las dificultades antes mencionadas, desde fines del siglo pasado se constata una mejora continua, tanto en la resolución témporo-espacial de los métodos experimentales no invasivos como en los modelos matemáticos y en las prestaciones del hardware y del software que

permiten aplicarlos (Taylor y Draney, 2004) (Stalder, 2009). Estos avances han hecho posible el desarrollo de modelos cardiovasculares específicos para cada paciente (Taylor y Figueroa, 2009).

En una revisión reciente (Peiffer et al, 2013) los autores evalúan si el actual consenso sobre el rol de los esfuerzos de cizalla bajos y oscilatorios en la localización y el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas está justificado. Lo hacen a través de los resultados que aparecen en los trabajos publicados hasta marzo de 2012, donde se comparan las métricas calculadas por CFD con la distribución de las lesiones. Concluyen que la evidencia sobre la que se basa la hipótesis hemodinámica es menos robusta de lo que (por lo general) se asume.

Además de los cambios en la geometría y las propiedades mecánicas de la pared arterial, el comportamiento viscoso de la sangre influye sobre el desarrollo de los patrones de flujo (Moreno, 2015) (Bessonov et al, 2016) y en la fisiopatología de la enfermedad aterosclerótica (Cowan et al, 2012).

La discusión de la influencia de la hemodinámica sobre la localización y el proceso de formación de placas no puede desvincularse de los procesos de transporte de masa entre el fluido y la pared, y a través de la pared endotelial misma. Para que un ión, una molécula o macromolécula pueda pasar de la sangre al interior de la pared arterial, a grandes rasgos deben producirse dos procesos en serie. El primero es el transporte desde el lumen arterial hasta la superficie del endotelio. El segundo es el transporte a través del endotelio mismo.

Las características del flujo de la sangre influyen sobre el transporte de lípidos a través de efectos mecano-biológicos (Tarbell y Qiu, 2006). Esto justifica un abordaje que primero considera los aspectos de mecánica de fluidos y después considera el transporte de lípidos en la medida que la permeabilidad de la pared se ve afectada por los esfuerzos de cizalla punto a punto.

Si el fluido se comporta como no newtoniano la relación entre la velocidad de cizalla y el esfuerzo de cizalla sobre la pared ya no es de simple proporcionalidad. Este es el caso de la sangre, cuya viscosidad disminuye, tendiendo a un límite, cuando la velocidad de cizalla aumenta (adelgazamiento por cizalla). Para un hematocrito normal (del 45%), en la sangre en reposo los eritrocitos se apilan combinándose para formar una red tridimensional de células apiladas (rouleaux). Para velocidades de cizalla relativamente bajas (entre 0.01 s⁻¹ y 10 s⁻¹) la estructura se va desagregando hasta que los eritrocitos se separan, mientras que la viscosidad de la sangre disminuye desde 200 veces la viscosidad del plasma hasta 10 veces esa viscosidad (Schmid-Schönbein, 1996). Para velocidades de cizalla comprendidas entre 10 s⁻¹ y 1000 s⁻¹ la deformación por cizalla de la suspensión se acompaña con la orientación y deformación progresiva de los eritrocitos, mientras que la viscosidad de la sangre disminuye de 10 a 4 veces la viscosidad del plasma (Schmid-Schönbein, 1996).

En el caso de un fluido no newtoniano como la sangre, para un mismo flujo en una misma geometría de arteria, las velocidades de cizalla adyacentes a la pared y los esfuerzos de cizalla sobre la pared pueden ser diferentes respecto de las correspondientes a un fluido newtoniano (Anastasiou et al., 2012; Kanaris et al., 2012; Apostolidis et al., 2015). Como consecuencia, para una misma sustancia los coeficientes de transporte de masa entre la sangre y el epitelio o a través del epitelio pueden ser diferentes, según que el fluido se comporte como newtoniano o como no newtoniano.

A esto se añade que la viscosidad de la sangre aumenta, en igualdad de las demás condiciones, cuando aumenta el hematocrito. Tanto las investigaciones experimentales (Bayliss, 1959) (Schmid-Schönbein, 1996) (Baskurt y Meiselman, 2007) como las investigaciones mediante métodos de mecánica de fluidos computacional (CFD) (Biasetti et al, 2014) muestran que la distribución de los eritrocitos (el hematocrito local) puede ser no uniforme y que esa no uniformidad puede variar dependiendo de las características del flujo. En consecuencia, cabe esperar que la no uniformidad espacial del hematocrito contribuya a modificar el coeficiente de transporte de masa entre la sangre y el endotelio y a través del endotelio. Como las variaciones espaciales de la concentración de elementos formes y de la velocidad de cizalla afectan las propiedades reológicas de la sangre, a nivel macro-reológico la descripción se debe hacer introduciendo un campo de viscosidades locales, dependientes del hematocrito y de la velocidad de cizalla locales (Biasetti et al, 2014).

En relación con la aterosclerosis, a los aspectos hemodinámicos y relacionados con los procesos de transporte de masa hay que añadir los aspectos vinculados con los esfuerzos mecánicos y deformaciones que se producen en el interior de la pared arterial, incluyendo las ya mencionadas concentraciones de esfuerzos en el interior de la pared que aparecen en las regiones de curvatura, ramificación, bifurcación y aneurismas (Thubrikar, 2007). Los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared aumentan cuando aumenta la presión en el lumen. Teniendo en cuenta que, desde el punto de vista fisiológico, la variable controlada en forma prioritaria es el flujo, cabe esperar que en igualdad de las demás condiciones, para mantener un mismo volumen de eyección ventricular a una misma frecuencia cardíaca, tanto el incremento en la rigidez de la pared como el incremento en la viscosidad de la sangre se asocien con un necesario incremento de la presión en el lumen de la aorta y las demás grandes arterias.

Los estudios experimentales no invasivos de presiones y flujos en las arterias se refieren en general a situaciones específicas (paciente relajado, en reposo, en cierta posición corporal compatible con el sistema de imagenología) y para estados fisiológicos determinados. La mayor parte de los resultados sobre presiones, campos de velocidades y esfuerzos de cizalla sobre la pared arterial obtenidos por simulación digital mediante CFD se refieren en general a

geometrías correspondientes a las mismas situaciones en las que se llevan a cabo los estudios no invasivos y los exámenes clínicos. Esto no es representativo de las variaciones en las geometrías y parámetros fisiológicos (presión media y pulsatilidad, frecuencia cardíaca, viscosidad de la sangre, tono vascular, concentración de sustancias, modificación de la curvatura de los vasos) que se producen en otros momentos de la vida del paciente (trabajo, ejercicio, sueño). En particular, en relación con las modificaciones geométricas y hemodinámicas producidas por cambios de posición corporal, se ha visto en estudios sobre bifurcaciones carotídeas de pacientes en posición supina y en posición prona con rotación de cabeza en diferentes ángulos, que la postura tiene una influencia significativa sobre los perfiles de velocidad calculados a partir de datos anatómicos y funcionales obtenidos por resonancia magnética y sobre la hemodinámica predicha por simulaciones de CFD (Aristokleous et al, 2012). Además, como los vasos se encuentran anclados al marco corporal, participan en los movimientos del cuerpo en el campo gravitatorio terrestre y su contenido sufre aceleraciones y desaceleraciones durante esos movimientos. Los resultados de experimentos en carótidas de perros muestran que una aceleración de 6 m/s² puede inducir una perturbación en la presión de 25 mm Hg (Belardinelli et al, 1991). Por este motivo el corazón no es la única fuente de presión y flujo en el aparato cardiovascular (Noordergraaf, 2011).

En consecuencia, parece que no se deberían descartar a priori posibles efectos del movimiento y de las posiciones corporales, sin previo análisis, al interpretar los procesos de crecimiento, remodelación y daño de la pared arterial.

Si bien la aterosclerosis es una enfermedad de localización focal, su desarrollo no se puede desvincular del contexto sistémico propio del resto del organismo. La onda de presión en la región donde se desarrolla la enfermedad está condicionada por el resto del sistema cardiovascular, en particular por el grado de rigidez de las grandes arterias, que afectan la pulsatilidad de la onda de presión y sus frecuencias componentes (Kensey y Cho, 2007). Asimismo, sobre el desarrollo de la enfermedad inciden otras variables, relacionadas con los sistemas endócrino, nervioso e inmune, que modifican el estado fisiológico (Suárez Bagnasco, 2014).

Desde el punto de vista médico, para enfrentar esta enfermedad se puede trabajar preventivamente sobre los factores de riesgo. Una vez que la enfermedad se manifiesta, según la gravedad de la situación, puede llegar a ser necesaria una intervención quirúrgica.

En algunas de estas intervenciones se sustituye o se efectua un bypass a la región afectada empleando un injerto. Este injerto puede ser un tejido biológico, un material sintético o natural o una combinación de ambos. La introducción del injerto tiene consecuencias hemodinámicas y biomecánicas, además de producir reacciones del sistema inmune, en particular inflamatorias.

Para generar un minimun de perturbación, el sustituto no debería alterar significativamente ni la hemodinámica, ni la biomecánica local, debería tener dimensiones compatibles y debería estar conformado por tejido del propio receptor lo cual minimizaría las reacciones inmunes.

Una posible solución de ingeniería de tejidos es construir un sustituto en un biorreactor con células del futuro receptor, para luego implantarlo en este. Otra solución posible es elaborar un scaffold (andamio) artificial biocompatible y bioabsorbible que una vez implantado oficie de conducto y recipiente de presión, y que progresivamente vaya siendo sustituído por tejido vascular propio del receptor.

Cabe esperar entonces que, para lograr un buen acople hemodinámico y biomecánico del injerto con las regiones adyacentes, sea necesario conocer los detalles biomecánicos y hemodinámicos de la región arterial en la cual se introduce el injerto, de modo de diseñarlo y construirlo de forma que logre reproducir lo mejor posible el comportamiento de la arteria nativa. Cuando el andamio del sustituto es reabsorbido o integrado en el tejido de una nueva pared vascular, este nuevo segmento de arteria va a estar sometido a su vez a influencias aterogénicas en mayor o menor grado.

Para estudiar las propiedades geométricas, biomecánicas y hemodinámicas de un tramo de arteria o región del sistema cardiovascular es posible recurrir a diferentes métodos de medición no invasivos. Ente ellos se encuentran (Baltgaile, 2012): a) medición de presión y diámetro local (mediante tonómetro y ultrasonido respectivamente) para estimar parámetros mecánicos de la pared, b) medición de espesor íntima-media, c) medición de velocidad de propagación de onda de presión (para estimar la rigidez de la pared de grandes arterias), d) medición de velocidades de flujo en el lumen (medición de velocidad central y reconstrucción de perfil de velocidades, perfilometría empleando Doppler pulsado). Otras variables de interés, como la viscosidad de la sangre o el hematocrito, requieren de la toma de muestras y la realización de medidas de laboratorio o deben ser calculadas a partir de mediciones hemodinámicas (como es el caso de la velocidad de cizalla). En particular, el esfuerzo de cizalla en un punto se puede estimar, en forma no invasiva, multiplicando la viscosidad (obtenida por muestra o asumida) por la velocidad de cizalla adyacente a la pared (calculada a partir de los perfiles de velocidad). El gasto volumétrico se puede estimar a partir del perfil de velocidades (medido o reconstruido).

La medida primaria del campo de velocidades en las cercanías de la pared utilizando perfilómetros Doppler presenta limitaciones importantes por las incertidumbres propias del método a bajas velocidades y en un contexto in-vivo no invasivo. Las magnitudes secundarias, como la velocidad de cizalla, el esfuerzo de cizalla sobre la pared (WSS) y el esfuerzo circunferencial promedio en la pared (MCWS) se ven afectadas por los errores en la determinación de las magnitudes primarias. Analogamente la determinación de los parámetros de

un modelo biomecánico de pared arterial se ve afectada por la incertidumbre en las mediciones de presiones y diámetro durante el ciclo cardíaco.

A estas limitaciones se agrega que hay maniobras que in-vivo puede no ser factible llevar a cabo.

Una forma de medir con menos incertibumbre y variando en forma controlada el contexto en el que se ejecutan las mediciones es recurrir a un sistema in-vitro en el que se coloca un segmento de arteria a ser estudiado. Entre este tipo de sistemas, se encuentran los bancos hemodinámicos que son circuitos hidráulicos cerrados en los cuales se intercala la muestra y se la somete a diferentes condiciones de presión y flujo. A diferencia de las mediciones in-vivo no invasivas (y algunas invasivas) que se pueden utilizar para estudiar pacientes, los bancos hemodinámicos (o simuladores hemodinámicos) en general se utilizan para estudiar muestras que son extraídas del sistema cardiovascular de un donante. Esto hace que se pierdan diversas interacciones que se presentan cuando el tramo estudiado se encontraba formando parte de un organismo.

Dependiendo de la capacidad de ajuste del banco, se puede simular dentro de ciertos límites una gran variedad de situaciones análogas a las que se encuentran in-vivo.

Por tanto, para investigaciones que no requieran recrear la totalidad de las interacciones de un tramo de arteria con el resto del organismo, es posible recurrir a estudios in-vitro empleando un banco hemodinámico en lugar de estudios in-vivo.

Las propiedades cuantitativas de las paredes (de segmentos de arteria o también de sustitutos vasculares artificiales) se obtienen ajustando los parámetros de modelos matemáticos a los datos experimentales (usualmente diámetros y presiones en función del tiempo) obtenidos en un banco hemodinámico.

Como para un mismo tipo de muestra no hay un modelo único aceptado para describir el comportamiento de las paredes, el mismo conjunto de datos experimentales se puede utilizar para ajustar los parámetros de distintos modelos, basados en diferentes relaciones constitutivas entre el estado de esfuerzos y el estado de deformaciones. La selección del modelo puede depender del tipo de muestra, de las escalas de tiempo y de los intervalos de presión a los que la muestra va a ser sometida.

Geometricamente y para simplificar, la pared puede ser considerada como una cáscara, cuando no se tienen en cuenta las deformaciones de cizalla en su interior ni torsiones o flexiones. De lo contrario es necesario tener en cuenta la distribución de esfuerzos y deformaciones en su espesor.

Las arterias son materiales compuestos y no homogéneos, cuya distribución de componentes varía radial y axialmente. En dirección radial, debido a la presencia de la túnica íntima, la media y la adventicia. En dirección axial debido a la modificación en la estructura interna de estas túnicas. El comportamiento de la pared se puede describir usando modelos que caen dentro de

tres grandes categorías: estructurales, motivados por la estructura y fenomenológicos. Los modelos estructurales incluyen información explicita de la composición, estructura y mecanismos de distribución de esfuerzos entre los componentes. Los modelos motivados por la estructura incluyen alguna información estructural sin incorporar directamente las propiedades mecánicas de componentes individuales. Los modelos fenomenológicos describen la respuesta mecánica global sin distinguir los aportes de los componentes, ni su existencia.

En los intervalos de presiones que se observan en el organismo, el comportamiento del material de la pared arterial es no lineal y anisótropo. Adicionalmente se observan esfuerzos residuales en las paredes de los segmentos de arteria no cargados (ni traccionados axialmente ni presurizados) (Hayashi et al, 2001).

Según el propósito del estudio, se pueden utilizar dos enfoques. Uno de ellos consiste en la linealización en torno a diferentes estados de referencia o puntos de operación. Este enfoque se conoce como "small on large" y los modelos correspondientes se denominan incrementales (Baek et al, 2007). Como consecuencia para describir la respuesta mecánica en un intervalo de presiones es necesario efectuar la linealización en diferentes puntos de operación de ese intervalo, trabajando con deformaciones relativas a cada punto de operación y ajustando parámetros para cada uno de esos puntos. Los parámetros obtenidos de esta forma se denominan incrementales (por ejemplo: módulo elástico incremental) y permiten una caracterización de la anisotropía de la pared en un punto de operación.

Puesto que en condiciones fisiológicas el cociente entre el espesor de la pared y el radio interno de una arteria se encuentra entre 0.06 y 0.16 (Nichols et al., 2011) el modelo de pared delgada resulta por lo general aplicable, al menos en una primera aproximación, para definir los módulos incrementales de la pared arterial. Una interpretación más precisa de los resultados experimentales presión-diámetro requiere estimar el módulo elástico incremental utilizando un modelo de pared gruesa. Para describir datos experimentales, Bergel propuso una fórmula para estimar un módulo de Young incremental, la cual se basa en la teoría lineal de la elasticidad para una pared gruesa, incompresible e isótropa (Bergel, 1961). Como la pared arterial se comporta en forma no lineal y anisótropa en condiciones fisiológicas, Hudetz (Hudetz, 1979) propuso sustituir la fórmula de Bergel para el módulo de Young incremental, por una nueva expresión aplicable a una pared gruesa, no lineal y con anisotropía ortotrópica.

El otro enfoque trabaja con deformaciones respecto de un único estado de referencia fijo. Por tal motivo, si la deformación es significativa, deben tenerse en cuenta las no linealidades en forma explícita. De este tipo son los modelos denominados hiperelásticos. En ellos, el comportamiento mecánico del material se describe utilizando una densidad de energía libre de deformación (a temperatura constante, energía libre de Helmhotz). La densidad de energía se expresa en función

de las componentes del estado de deformación mediante fórmulas empíricas o semi-empíricas (polinomios de las variables de deformación y combinaciones de exponenciales o logaritmos con polinomios). Este enfoque permite describir la anisotropía de la pared en todo el intervalo de deformaciones a partir del estado de referencia, describir por separado los aportes de las túnicas media y adventicia, e incorporar los esfuerzos residuales presentes en una pared arterial descargada (Holzapfel y Gasser, 2000) (Hayashi et al, 2001) (Holzapfel y Ogden, 2010) (Odgen, 2011) (Veljkovic et al, 2014) (Holzapfel et al, 2015).

Para los materiales fibrosos no-tejidos en general se pueden distinguir dos grandes grupos de modelos matemáticos, que describen la respuesta mecánica experimental del material. Un primer grupo de modelos obvia la existencia de las fibras y plantean relaciones constitutivas esfuerzo-deformación para un material homogéneo que emula la respuesta macroscópica experimental del material con fibras. Un ejemplo de esto es el modelo de McClure, de tubo con pared formada por tres capas homogéneas adyacentes (McClure et al, 2010). El segundo grupo de modelos tiene en cuenta en forma explícita la estructura de fibras del material. Un ejemplo de modelo de este tipo es el modelo de Pai (Pai et al, 2011). En la tesis de doctorado de Jearanaisilawong (Jearanaisilawong, 2008) se puede encontrar una clasificación más extensa, en la cual los dos grupos de modelos mencionados se subdividen en subgrupos. Los modelos hiperelásticos se han aplicado también para modelar la respuesta mecánica de andamios vasculares elaborados con materiales nanofibrosos (Limbert et al., 2016).

El comportamiento inelástico del material de la pared se manifiesta tanto en los bucles de histéresis como en la relajación de tensiones. Los bucles de histéresis aparecen al representar en un plano el diámetro versus la presión en el mismo instante para una muestra tubular sometida a un régimen de presión pulsátil. Al comienzo de los experimentos se suele observar que los bucles no se superponen: se modifican en forma contínua comenzando con el primer ciclo de histéresis hasta que se estabilizan luego de tres o más ciclos de carga-descarga y la respuesta mecánica ya es repetible (proceso de pre-acondicionamiento, Hayashi et al, 2001). La relajación de tensiones se observa luego de un escalón en la deformación para una muestra sometida a un ensayo de tracción axial (Hayashi et al, 2001). Este tipo de inelasticidad se tiene en cuenta ampliando los modelos incrementales o los hiperelásticos para incluir la disipación viscosa.

En el intervalo de frecuencias fisiológico la disipación de energía por ciclo depende débilmente de la frecuencia (Hayashi et al, 2001). Por este motivo Fung introdujo el concepto de pseudoplasticidad, para referirse a la posibilidad de idealizar la respuesta de la pared a la carga y a la descarga mediante dos relaciones elásticas entre los esfuerzos y las deformaciones, una para la carga y otra para la descarga, en forma independiente de la velocidad de deformación (Holzapfel et al, 2002). La dependencia con la frecuencia se puede tener en cuenta ampliando los modelos hiperelásticos o los modelos incrementales, añadiendo un componente disipativo. En la

mayoría de los modelos viscoelásticos no lineales construidos a partir de modelos hiperelásticos se emplea la hipótesis de Fung sobre la viscoelasticidad (Holzapfel y Gasser, 2000) (Hayashi et al, 2001).

El reciente uso de derivadas fraccionarias de la deformación respecto del tiempo, para describir los bucles de histéresis en modelos incrementales viscoelásticos de pared, permite caracterizar la dependencia débil de la frecuencia mediante unos pocos parámetros asociados a los componentes pasivos y activos (elastina y músculo liso respectivamente) (Craiem y Armentano, 2007). Recientemente, los modelos de pared lineales y con viscoelasticidad fraccionaria se utilizaron para estudiar en forma analítica la deformación de una pared gruesa, distensible y homogénea de un tubo en condiciones de flujo oscilatorio (Hodis y Zamir, 2011) y para estudiar en forma numérica las propiedades de propagación de pulsos en un modelo global unidimensional de flujo en un tubo de pared delgada (cáscara) distensible, reteniendo la no linealidad en la hemodinámica (Perdikaris y Karniadakis, 2014).

Además de la viscoelasticidad, se puede incluir en el modelo una deformación irreversible de la pared arterial, en caso de ser necesario (Holzapfel et al, 2002). En algunos casos el comportamiento inelástico no es evidente en los gráficos de presión-diámetro. En esos casos, una descripción puramente elástica es suficiente.

En un nivel superior de complejidad en los modelos, se incluyen los procesos de crecimiento, remodelación y daño de los materiales de la pared. En estos casos, los parámetros de la relación constitutiva entre el estado de esfuerzos y el estado de deformaciones dependen de variables que están vinculadas con los procesos biológicos y las demandas mecánicas sobre la pared (Robertson y Watton, 2013).

Utilizando un banco hemodinámico para obtener los datos necesarios para efectuar ajuste de parámetros, las muestras deben ser sometidas a presiones variables y los diámetros resultantes deben ser registrados. Para llevar a cabo la caracterización paramétrica de la pared se puede recurrir a diferentes formas de onda de presión, no necesariamente que imiten a ondas fisiológicas. Como en general la respuesta presenta no-linealidades e inelasticidad, es de importancia el intervalo de variación de la amplitud de presión y su velocidad de pulsación.

Cuando se desea estudiar la interacción fluido-estructura de un determinado segmento de arteria como si éste formara parte de un organismo, las formas de onda de presión y flujo deben ser similares a las que estaría sometido el segmento en el organismo.

Si bien los bancos hemodinámicos permiten someter la muestra a diversidad de situaciones y obtener medidas con menor incertidumbre que las que se obtienen in-vivo, presentan limitaciones instrumentales. En particular, en parámetros relacionados con la interacción fluido-estructura. Continúa siendo dificultosa la determinación de la velocidad de cizalla contra la pared (calculada

25

a partir de registros de velocidad empleando Doppler pulsado) y por ende el cálculo de los esfuerzos de cizalla sobre el endotelio. El hecho de trabajar in-vitro posibilitaría el uso de micro sensores para determinar esfuerzos en la interfase fluido-estructura, promediando espacialmente y temporalmente, dependiendo de las características geométricas y dinámicas del transductor.

Como alternativa a ciertas mediciones en banco, es posible utilizar recursos computacionales (hardware y algoritmos de cálculo numérico) para efectuar simulaciones digitales de la hemodinámica y de la interacción fluido-pared. La simulación digital permite calcular variables que no se obtienen fácilmente a partir de mediciones (por ejemplo, el campo de esfuerzos de cizalla en toda la interfase de una bifurcación arterial). Para llevar a cabo simulaciones digitales es necesario alimentar al código de cálculo con valores de ciertos parámetros y variables, como la viscosidad del fluido, presiones o perfiles de velocidad de entrada, presiones de salida y la geometría del tramo estudiado. Para la obtención de estos parámetros y variables de entrada al código de cálculo, se puede recurrir a las mediciones efectuadas en bancos hemodinámicos.

Cuando se combina un banco hemodinámico con un software de simulación, se obtiene un sistema integrado analógico-digital. Este sistema puede permitir la determinación de propiedades mecánicas de paredes arteriales (incluyendo determinación de aportes de elastina, colágeno y musculo liso a la respuesta elástica, viscosa e inercial), la determinación de los campos de velocidades en el lumen, el cálculo del campo de esfuerzos de cizalla sobre el endotelio y la estimación de parámetros de transporte de masa entre la sangre y el endotelio, estudio de los efectos de la reología no-newtoniana (incluyendo modificaciones en la distribución espacial de los elementos formes), entre otras cosas. Estos procedimientos se pueden aplicar también al estudio de injertos vasculares (biológicos o sintéticos).

3.2 Problemas a estudiar y actividades propuestas

3.2.1 Problemas identificados e hipótesis de trabajo

Problemas sobre los cuales se va a trabajar:

 Generar un sistema integrado analógico-digital combinando un banco hemodinámico con un software de simulación CFD+FSI. Esto requiere modificar un circuito hidráulico existente en el LAU e incorporar sistemas de instrumentación de forma de implementar un banco de ensayos hemodinámico para ensayos in-vitro de muestras arteriales, fantomas y sustitutos vasculares. Los ensayos in-vitro se combinan y complementan con ensayos in-silico mediante un software CFD+FSI. Al sistema se lo denominó HWBS. El objetivo final es generar y poner a punto una sistema para investigación que no estaba disponible como tal en la UdelaR.

- Caracterización experimental usando el HWBS de propiedades mecánicas de muestras en condiciones de flujo pulsátil, y estudio experimental de la correspondiente hemodinámica.
- 3) Ajustar el HWBS para caracterizar propiedades mecánicas de la pared de tubos elaborados con nanofibras electrohiladas no-tejidas (TNENT) siguiendo los criterios establecidos en la norma ANSI/AAMI/ISO7198:1998/2001/(R) (2010) Cardiovascular implants -Tubular vascular prostheses. Se plantea el interés de poder usar el HWBS como sistema alternativo a los usados habitualmente para determinar la compliance dinámica (%C).
- 4) Estudiar en forma teórica, a través de construcción de modelos matemáticos, si la forma de la respuesta P-D de los TNENT se puede deber a un reclutamiento progresivo de fibras, a un cambio de ángulo de las fibras o a la combinación de ambos procesos.
- 5) Investigar el efecto en las simulaciones CFD de la reología no-newtoniana de la sangre sobre la velocidad de cizalla, el esfuerzo de cizalla y las propiedades de transporte en la interfase fluido-pared. Las simulaciones CFD permite obtener información que no es accesible con el HWBS (por ejemplo distribución espacial del esfuerzo de cizalla en la interfase fluido-estructura). En los casos que el fluido posea partículas en suspensión, el efecto sobre la hemodinámica se puede estudiar teóricamente mediante CFD o experimentalmente usando sistemas OPIV (Optical Particle Imaging Velocimetry) o sistemas ultrasónicos de ultra alta resolución para el seguimiento de partículas.
- 6) Construir un modelo de daño acumulativo de la pared arterial, para tener en cuenta el efecto de los esfuerzos en el interior de la pared con la intención de que pueda servir de base para generar una métrica complementaria a las métricas hemodinámicas existentes.

Hipótesis de trabajo:

- a) Es posible caracterizar mecánicamente TNENT, en el HWBS, cumpliendo con criterios establecidos en estándares para caracterización de sustitutos vasculares. En caso de que esta hipótesis se confirmara, este podría ser un método de ensayo dinámico para los TNENT, alternativo al cuasiestático que se utiliza para sustitutos vasculares.
- b) Se asume que, ya sea un modelo mecánico de ángulo variable de fibras, ya sea un modelo de reclutamiento progresivo, o una combinación, va a poder reproducir cualitativamente el comportamiento experimental en el HWBS de los TNENT.
- c) Se asume que, en la predicción, tanto por simulación digital como por modelos analíticos, de los esfuerzos de cizalla sobre el endotelio y los parámetros de transporte de masa entre la sangre y la pared arterial, pueden surgir diferencias significativas cuando se tiene en cuenta las propiedades no newtonianas de la sangre.

d) Se asume que, sobre la base de una variable de acumulación continua del daño en el interior de la pared, es posible construir un índice que pueda utilizarse como base para el desarrollo posterior de una métrica biomecánica correspondiente al paradigma de arteria como recipiente de presión, complementaria a las métricas puramente hemodinámicas correspondientes al paradigma de arteria como conducto.

3.2.2 Actividades propuestas

- Modificar el banco hemodinámico previamente existente en el LAU-FCIEN para poder trabajar con bifurcaciones arteriales. Adicionalmente, es necesario especificar criterios cuantitativos sobre dimensiones de la muestra y ubicación de sensores, de forma que las características del montaje de la muestra y los sensores no afecten significativamente las mediciones.
- 2) Realizar mediciones bajo régimen de presión pulsátil para estudiar las características de los flujos en los conductos, estimar esfuerzos de cizalla sobre la pared y caracterizar propiedades mecánicas de las paredes de muestras arteriales y de tubos elaborados con nanofibras electrohiladas no tejidas, potencialmente empleables como componentes de sustitutos vasculares. Obtener condiciones de borde para las simulaciones digitales de CFD.
- Efectuar ensayos de compliance (distensibilidad) dinámica siguiendo criterios establecidos en la norma ANSI/AAMI/ISO7198:1998/2001/(R) 2010 para el caso de tubos elaborados con nanofibras electrohiladas no tejidas (de diferente composición y estructura).
- 4) Realizar mediciones bajo régimen de despresurización pulsátil con el fin de considerarla como una posible alternativa para la determinación de las propiedades mecánicas de las paredes de muestras arteriales y de tubos elaborados con nanofibras electrohiladas no tejidas.
- Ajustar parámetros de modelos matemáticos (biomecánicos) del comportamiento mecánico de muestras tubulares a datos experimentales. Usar parámetros para caracterización biomecánica.
- 6) Proponer y analizar modelos matemáticos de pared para describir algunas de las características de la respuesta presión-diámetro experimental de los tubos elaborados con nanofibras electrohiladas no tejidas ensayados en el HWBS.
- 7) Realizar simulaciones del flujo en segmentos y en bifurcaciones, en conductos de pared rígida e impermeable mediante herramientas de CFD. Variar las condiciones de borde, la geometría del conducto y la reología del fluido. Calcular perfiles de velocidad, velocidades de cizalla, esfuerzos de cizalla sobre la pared. Detectar regiones con

desprendimiento de flujo. Obtener datos numéricos para estimar métricas hemodinámicas locales en la interfase fluido-pared.

- 8) Construir modelos analíticos del flujo en segmentos rectos de pared rígida e impermeable, para hematocrito global variable y para hematocrito dependiente de la posición respecto al eje del vaso. Emplear los resultados para estimar parámetros de transporte de masa en la capa limítrofe adyacente a la pared.
- 9) Estudiar mediante simulación digital el flujo en segmentos rectos de pared rígida e impermeable (de calibre comparable al de las arteriolas y al de los tubos electrohilados usados en esta tesis), para hematocrito global variable y para hematocrito dependiente de la posición respecto al eje del vaso.
- 10) Construir un modelo global unidimensional para el flujo pulsátil en arterias empleando un modelo de pared distensible con viscoelasticidad fraccionaria. Generalizar el modelo para que permita tener en cuenta los efectos combinados de la bomba cardíaca y los movimientos corporales sobre la propagación de ondas en las arterias.
- 11) Reconsiderar el paradigma actual sobre el rol de la interacción mecánica fluídoestructura en la localización y el desarrollo de la aterosclerosis, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en las actividades anteriores y la evidencia adicional disponible sobre el crecimiento, la remodelación y el daño en la pared arterial.

3.3 Contenido de la memoria

La presente tesis se organiza en dos partes y un anexo. La primera parte está comprendida entre el capítulo 1 y el 14 (que es un anexo). La segunda parte está comprendida entre los capítulos 15 y 25.

El capítulo 1 es un prólogo a este trabajo de tesis de biofísica. El capítulo 2 informa acerca del marco institucional en el cual se llevaron a cabo los trabajos.

Entre el capítulo 3 y capítulo 12 se encuentran los resultados de investigación propiamente dichos (exceptuando los resultados preliminares presentados en la sección 24.3 del capítulo 24).

En el presente capítulo 3 se efectúa una revisión bibliográfica hasta el primer semestre de 2016, se identifican problemas a ser investigados, se establecen hipótesis para guiar la investigación y se especifican actividades tendientes a darle una solución a los problemas planteados.

El capítulo 4 presenta las modificaciones introducidas al banco de simulación hemodinámico y se investigan algunos temas relacionados con los transductores e instrumental empleado para los experimentos in-vitro con segmentos de arteria, fantomas y tubos electrohilados.

El capítulo 5 presenta los experimentos realizados in-vitro sobre segmentos y bifurcaciones arteriales bajo condiciones de flujo pulsátil y bajo despresurizaciones controladas. Se midieron diámetros, presiones, perfiles de velocidad, caudales y espesores parietales. Se ajustaron los parámetros de modelos matemáticos de pared a los resultados experimentales para estimar elasticidad no-lineal, viscosidad e inercia parietal.

En capítulo 6 se efectuó una caracterización experimental, empleando el banco hemodinámico, de diferentes muestras de tubos electrohilados (de diferente composición polimérica y de una y dos capas, elaborados por INTEMA UNMdP) siguiendo los criterios establecidos en la norma ANSI/AAMI/ISO7198:1998/2001/(R) 2010. Se investigó el uso de la sonomicrometría como un nuevo método para la caraterización de la distensibilidad (compliance) dinámica. Se utilizaron técnicas de ultrasonido de alta resolución para estimar espesores parietales de los tubos.

En capítulo 7 se construyen modelos matemáticos del comportamiento elástico de la pared de los tubos electrohilados en función de algunos parámetros constructivos básicos y se obtienen fórmulas para las relaciones presión diámetro que se pueden determinan con el banco de ensayos hemodinámicos.

En capítulo 8, a partir de una geometría simplificada, se aplican métodos analíticos para investigar los efectos de la variación espacial de la viscosidad aparente¹ (para diferentes modelos reológicos) en función del hematocrito local, sobre las características del flujo y los parámetros de transporte de masa en la capa limítrofe adyacente a la pared vascular. Asimismo se presentan resultados de cálculo numérico de la potencia disipada en estado estacionario para dos modelos reológicos, considerando el caudal como variable controlada, y se comparan las permeabilidades para una misma sustancia en la capa límite de difusión adyacente al endotelio.

En el capítulo 9 se presentan resultados de simulación CFD en segmentos y bifurcaciones con diferentes geometrías, bajo régimen de flujo estacionario y pulsátil, con diferentes modelos reológicos y hematocrito global variable. Se comparan los resultados obtenidos con los resultados de otros autores y con los resultados experimentales obtenidos in-vitro en el banco hemodinámico del LAU-FCIEN.

En el capítulo 10 se presentan resultados de simulación CFD en segmentos de diámetros del mismo orden que los diámetros de las arteriolas y en segmentos de diámetros del mismo orden que una arteria mediana o de los tubos de nanofibras electrohiladas no tejidas ensayados. Se tiene

¹ Con viscosidad aparente (local) se hace referencia al cociente entre el escalar asociado al estado de desviación de esfuerzos locales y el escalar asociado al estado de las velocidades de deformación locales. En el caso de la sangre la viscosidad aparente local depende del valor local del escalar de velocidades de deformación y del hematocrito local.

en cuenta la posible variación espacial del hematocrito sobre la base de los modelos introducidos en el capítulo 8.

En el capítulo 11 se construye un modelo global unidimensional de un conducto con pared viscoelástica fraccionaria aplicable a arterias y se investiga la propagación mediante herramientas analíticas.

El capítulo 12 se reconsidera el paradigma actual sobre el rol de la interacción mecánica fluídoestructura en la localización y el desarrollo del proceso de aterosclerosis, basado en el punto de vista de la arteria como conducto. Se plantea el paradigma alternativo de la arteria como recipiente de presión y se construye un modelo que relaciona el nivel de daño en la pared con las características de la onda de pulso y las características de la pared.

El capítulo 13 presenta las conclusiones generales del trabajo y algunas sugerencias para futuros trabajos de investigación.

El capítulo 14 es un anexo en el que se informa acerca de las publicaciones y presentaciones en congresos originados a partir de los trabajos de tesis y los proyectos de investigación en los que se ha participado en el marco de la tesis.

En los capítulos 15 a 25: Se describe en detalle el simulador hemodinámico y las mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU. Se presentan algunos aspectos relevantes del sistema cardiovascular en general y de las paredes arteriales en particular (histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos, fisicoquímicos). Se describen sustitutos vasculares. Se analizan los parámetros empíricos para expresar la elasticidad arterial. Se resumen los fundamentos de mecánica no-lineal de sólidos y se presentan modelos matemáticos de paredes de conductos distensibles. Se presenta un resumen de las ecuaciones de la mecánica de fluidos y de los procesos de transporte en la capa limítrofe entre la sangre y el endotelio y se revisan aspectos generales de cálculo numérico y simulación digital aplicadas al estudio de la hemodinámica. Se aplican las herramientas de la teoría de líneas de transmisión al análisis de la propagación de ondas en modelos globales unidimensionales de conductos con paredes distensibles.

Los capítulos se dividen en secciones, y estas en subsecciones. Las ecuaciones se asignan y numeran referidas a las secciones (o a las subsecciones si correspondiera). Así la ecuación (2.6.2) es la segunda ecuación de la sexta sección del segundo capítulo. Las figuras se numeran referidas a la totalidad de la memoria.

3.4 Referencias Bibliograficas

Anastasiou AD, Spyrogianni AS, Koskinas KC, Giannoglou GD y Paras SV (2012) Experimental investigation of the flow of a blood analogue fluid in a replica of a bifurcated small artery, *Medical Engineering & Physics* **34**, 211–218

Apostolidis A, Armstrong M y Beris A (2015) Modeling of the human blood rheology in transient shear flows, *J Rheol* **59** (1):275–298

Aristokleous N, Seimenis I, Papaharilaou Y, Khozeymeh M, Georgiou G, Brott B y Anayiotos A (2012) Head Posture Influences the Geometric and Hemodynamic Features on the Healthy Human Carotid Bifurcation, *Proceedings of the 13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, 727-731

AHA (1995) A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis, A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association, *Circulation*, **92**: 1355-1374

Baek S, Gleason R, Rajagopal K y Humphrey J (2007) Theory of small on large: Potential utility in computations of fluid-solid interactions in arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* **196** (31-32):3070–3078, DOI 10.1016/j.cma.2006.06.018

Baltgaile G (2012) Arterial wall dynamics, New Trends in Neurosonology and Cerebral Hemodynamics — an Update, *Perspectives in Medicine*, **1**: 146-151

Baskurt O y Meiselman H (2007) Hemodynamic effects of red blood cell aggregation, *Indian Journal of Experimental Biology*, **45:** 25-31

Bayliss L (1959) Axial drift of the red cells when blood flows in a narrow tube, *Journal of Physiology*, **149**:593–613

Belardinelli E, Ursino M y Fabbri G (1991) A linear propagation model adapted to the study of fast perturbations in arterial hemodynamics, *Comp. Biol. Med.* **21**: 97-100

Bergel D (1961) Static elastic properties of the arterial wall, *Journal of Physiology*, **156**: 445–457.

Bessonov N, Sequeira A, Simakov S, Vassilevskii Yu y Volpert V (2016) Methods of Blood Flow Modelling, *Math. Model. Nat. Phenom.* **11**(1): 1-25.

Biasetti J, Spazzini P, Hedin U y Gasser T (2014) Synergy between shear-induced migration and secondary flows on red blood cells transport in arteries: considerations on oxygen transport, *J R Soc Interface*, **11**(97):20140403. DOI: 10.1098/rsif.2014.0403

Cowan A, Cho D y Rosenson R (2012) Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherosclerosis, *Cardiovascular Drugs Ther*, **26**: 339-348

Craiem D y Armentano R (2007) A fractional derivative model to describe arterial viscoelasticity, *Biorheology*, **44**, 251-263

Hayashi K, Stergiopulos N, Meister J, Greenwald S y Rachev A (2001) Techniques in the determination of the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls, capítulo 6 en C. Leondes (Ed) Cardiovascular Techniques, Biomechanical Systems Techniques and Applications, vol. II, 6-1 a 6-61, CRC, Boca Raton FL, USA

Hodis S y Zamir M (2011) Mechanical events within the arterial wall under the forces of pulsatile flow: a review, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **4**:1595-1602.

Holzapfel G y Gasser T (2000) A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models, *Journal of Elasticity* **61**: 1–48.

Holzapfel G, Gasser T y Stadler M (2002) Structural model for the viscoelastic behavior of arterial walls: Continuum formulation and finite element analysis, *European Journal of Mechanics A-Solids*, **21**: 441-463

Holzapfel GA y Ogden RW (2010) Constitutive modelling of arteries, *Proceedings of the Royal* Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences **466**(2118):1551–1597.

Holzapfel G, Niestrawska J, Ogden R, Reinisch A y Schriefl A (2015) Modelling nonsymmetric collagen fibre dispersion in arterial walls, *J. R. Soc. Interface* **12**: 20150188

Hsiai T, Blackman B, Jo H (Eds) (2010) Hemodynamics and Mechanobiology of Endotelium, World Scientific, Singapore

Hudetz AG (1979) Incremental elastic modulus for orthotropic incompressible arteries, *Journal* of *Biomechanics*, **12**: 651-655

Jearanaisilawong P (2008) A Continuum Model for Needlepunched Nonwoven Fabrics, PhD

Thesis, MIT.

Kanaris A G, Anastasiou A D, Paras S V (2012) Modeling the effect of blood viscosity on hemodynamic factors in a small bifurcated artery, *Chemical Engineering Science* **71**: 202–211

Kensey K, Cho YI (2007) Origin of Atherosclerosis, 2da Ed., SegMedica, Summersville, USA

Limbert G, Omar R, Krynauw H, Bezuidenhout D, Franz T (2016) The anisotropic mechanical behavior of electro-spun biodegradable polymer scaffolds: experimental characterization and constitutive formulation, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **53**: 21-39

McClure MJ, Sell SA, Simpson DG, Walpoth BH, Bowlin GL (2010) A three-layered electrospun matrix to mimic native arterial architecture using polycaprolactone, elastin, and collagen: A preliminary study, *Acta Biomaterialia*, **6**: 2422-2433

Meininger G (2010) Grand challenges in vascular physiology, *Frontiers in Physiology*, **1**: article 18. DOI: 10.3389/fphys.2010.00018

Moreno L, Calderas F, Sánchez-Olivares G, Medina-Torres L, Sánchez-Solís A y Manero O (2015) Effect of cholesterol and triglycerides levels on the rheological behavior of human blood, *Korea-Australia Rheology Journal*, **27**(1):1-10

Muntaner J, Badimon J, Piredda A (2006) Placa y sangre vulnerable: Articulo de revisión, *Revista del CONAREC*, **86**:176-182

Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos Ch (2011) McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, Hodder-Arnold, London, UK

Noordergraaf A (2011) Blood in Motion, Springer, N Y

Odgen R (2011) Lectures on Nonlinear Mechanics of Soft Solids Including Biological Tissues, The Fifth Winter School of Applied Mathematics, City University of Hong Kong, December 12-16.

O'Rourke M, Hashimoto J (2007) Mechanical factors in arterial aging, *Journal of the American College of Cardiology*, **50** (1):1-13

Pai ChL, Boyce MC, Rutledge GC (2011) On the importance of fiber curvature to the elastic moduli of electrospun nonwoven fiber meshes, *Polymer* **52**: 6126-6133

Peiffer V, Sherwin SJ, Weinberg PD (2013) Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? A systematic review, *Cardiovascular Research*, **99**: 242-250

Perdikaris P y Karniadakis G (2014) Fractional-order viscoelasticity in one-dimensional blood flow models, *Annals of Biomedical Engineering*, DOI: 10.1007/s10439-014-0970-3

Rikhtegar F, Knight JA, Olgac U, Saur SC, Poulikakos D, Marshall W, Cattin PC, Alkadhi H, Kurtcuoglu V (2012) Choosing the optimal wall shear parameter for the prediction of plaque location—A patient-specific computational study in human left coronary arteries, *Atherosclerosis* **221**: 432–437

Robertson AM y Watton P (2013) Mechanobiology of the Arterial Wall, Capítulo 8 en Becker S y Kuznetsov A (Eds) *Transport in BiologicalMedia*, Elsevier.

Schmid-Schönbein H (1996) Hemorhelogy, Capítulo 88 en Greger R y Windhorst H (Eds) Comprehensive Human Physiology, Springer-Verlag, Berlin

Stalder A (2009) *Quantitative analysis of blood flow and vessel wall parameters using 4D flow*sensitive MRI, PhD Thesis, University of Freiburg, Germany

Suárez-Bagnasco M (2014) Lesiones ateroscleróticas coronarias, niveles plasmáticos de aldosterona y depresión: un enfoque desde la psico-inmuno-neuro-endocrinología, Tesis de Doctorado en Medicina, Universidad Favaloro, Buenos Aires. ISBN: 978-9974-99-547-5.

Tarbell J., Qiu Y. (2006) Arterial wall mass transport, in Bronzino J. (Ed), Biomedical Engineering Handbook, Vol. 2, 3rd Ed., CRC

Taylor C y Draney M (2004), Experimental and computational methods in cardiovascular fluid mechanics, *Annu Rev Fluid Mech*, **36**: 197-231.

Taylor C y Humphrey J (2004) Open Problems in Computational Vascular Biomechanics: Hemodynamics and Arterial Wall Mechanics, *Comput Methods Appl Mech Eng.* **198**(45-46): 3514–3523

Taylor C y Figueroa C (2009) Patient-specific modelling of cardiovascular mechanics, *Annual Review of Biomedical Engineering*, **11**: 109-134.

Thomas JB, Milner JS, Rutt BK, Steinman DA (2003) Reproducibility of Image-Based Computational Fluid Dynamics Models of the Human Carotid Bifurcation, *Annals of Biomedical Engineering*, **31**: 132–141

Thubrikar M J (2007) Vascular Mechanics and Pathology, Springer, NY

Veljkovic DZ, Rankovic VJ, Pantovic SB, Rosic MA, Kojic MR (2014) Hyperelastic behavior of porcine aorta segment under extension-inflation tests fitted with various phenomenological models, *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, **16** (3), DOI: 10.5277/abb140305
4 Modificaciones introducidas en el simulador hemodinámico y aportes a la instrumentación

4.1 Introducción

Como se mencionó en el capítulo introductorio, el comportamiento arterial in-vivo está influenciado, entre otros factores, por la interacción entre el flujo de la sangre y la pared arterial. Para cuantificar estas interacciones desde un punto de vista biomecánico y hemodinámico se requiere una caracterización y modelado de la pared arterial, el flujo de sangre, los esfuerzos de cizalla sobre el endotelio y los esfuerzos dentro de la pared. El estudio del comportamiento y las interacciones también es de interés cuando se consideran los sustitutos vasculares, tanto puramente biológicos (autoinjertos, homoinjertos, xenoinjertos), puramente sintéticos o las mixtas basadas en matrices poliméricas porosas.

Esta caracterización puede ser realizada in-vivo e in-vitro. In-vivo pueden emplearse métodos invasivos y no invasivos para explorar diferentes aspectos (por ejemplo: tonometría, Doppler pulsado, velocidad de onda de pulso). Los métodos invasivos requieren instrumentar especímenes adecuados para realizar medidas en segmentos arteriales determinados. Estos especímenes (modelos biológicos) son seleccionados dependiendo de los objetivos del trabajo experimental.

In-vitro, la caracterización puede ser realizada empleando un banco de ensayos. Estos bancos poseen un circuito hidráulico cerrado en el cual se intercala un segmento vascular. Según sea el diseño del banco, los segmentos pueden ser sometidos a presiones y flujos variables (oscilatorios o pulsátiles) o solamente a presiones variables. En el caso particular de los bancos de simulación hemodinámica, las muestras se pueden someter a presiones y flujos que generalmente buscan emular las características principales de la circulación arterial sistémica (Brum et al, 2010) (Balay et al, 2010).

La caracterización de distintas muestras (puramente biológicas, puramente sintéticas (entre ellas las matrices poliméricas porosas) y mixtas) brinda información que puede resultar de utilidad para aplicaciones in-vivo (Armentano et al, 2006).

Cabe señalar, que para una caracterización biomecánica in-vitro de las propiedades de una muestra cualquiera (pasivas en el caso de un vaso), en principio no es necesario someterla a formas de onda de presión y formas de flujo que imiten las que se presentan in-vivo (Bergel, 1961).

Los bancos de ensayo in-vitro, en general están preparados para trabajar con segmentos vasculares rectos, sin bifurcaciones. El segmento bajo estudio se intercala formando parte de un circuito lineal (sin ramificaciones).

Para poder trabajar con segmentos que posean bifurcaciones, se necesita de un arreglo (montaje) experimental específico.

Las medidas obtenidas en un banco de simulación hemodinámico (que de ahora en adelante denominaremos HWBS, como abreviación de "hemodynamic work bench system") al ensayar muestras arteriales y de tubos de paredes distensibles poliméricas sometidas a diferentes regímenes hemodinámicos permiten la caracterización paramétrica de las propiedades biomecánicas de la pared de estas muestras.

Los parámetros biomecánicos son obtenidos ajustando los parámetros de modelos matemáticos de pared a los datos experimentales. Estos modelos ya ajustados pueden utilizarse para la realización de simulaciones numéricas digitales.

Las simulaciones digitales son (actualmente) fundamentales para estudiar ciertos aspectos los cuales son de difícil determinación experimental, como por ejemplo la obtención de los esfuerzos de cizalla locales que produce el fluido sobre distintos sectores del endotelio de una muestra (Figura 1).



Figura 1: Caracterización in-silico mediante FSI+CFD. Acople de modelos 3D, 1D y 0D para realizar un análisis de la interacción fluido-estructura, flujo y movimiento de la pared en una bifurcación arterial. Tomado de Suárez-Bagnasco et al. (2013 (a)).

Para efectuar simulaciones digitales de CFD es necesario establecer condiciones de borde para la simulación. Estas condiciones pueden ser o bien elegidas según algún criterio específico o pueden ser obtenidas a partir de datos experimentales.

4.1 Actividades abarcadas en este capítulo

- Modificación del montaje experimental previamente existente en el LAU-FCIEN para poder trabajar con bifurcaciones arteriales.
- Adaptación del montaje experimental para poder trabajar con tubos de nanofibras electrohiladas no tejidas (de diferente composición y estructura) efectuando ensayos de compliance (distensibilidad) dinámica siguiendo los criterios establecidos en la norma ANSI/AAMI/ISO7198:1998/2001/(R) 2010.

4.2 Circuito hidráulico modificado

Para poder trabajar in-vitro con bifurcaciones arteriales y obtener información para ser usada en una segunda etapa de simulación digital (así como validar modelos), como parte del trabajo de tesis, luego de un estudio del banco original (el cual se presenta en 15.1) se introdujeron modificaciones al circuito hidráulico y a los componentes necesarios para sujetar y alojar las muestras.

El nuevo circuito hidráulico para trabajar con bifurcaciones introduce:

- la muestra bajo estudio (bifurcación)
- dos tramos de tubuladura de silicona (uno entre cada rama de la muestra bajo estudio y un acople Y)
- dos constricciones variables (una por tubuladura de rama)
- un acople 'Y'

La Figura 2 muestra un esquema del circuito hidráulico para trabajar con bifurcaciones.



Figura 2: Esquema del circuito hidráulico del HWBS para trabajo con bifurcaciones. Tomado de Suárez-Bagnasco et al. 2013a.

En la figura se observa la bomba que impulsa el fluido, denominada Cardiobot (Balay, 2012), la cual se describe más adelante.

La tubuladura que se encuentra entre la salida del Cardiobot y la muestra es de silicona al no ser rígida presenta una cierta compliance (distensibilidad) que se puede modificar alterando el largo del tramo.

En caso de ser necesario un valor de compliance mayor o variable sin necesidad de intercambiar tubos, puede agregarse una cámara como la que muestra la Figura 3.



Figura 3: Esquema del circuito hidráulico del HWBS para trabajo con bifurcaciones. Modificado de Suárez-Bagnasco et al. 2013a.

En la figura anterior se ve una cámara ubicada entre la bomba y la muestra la cual posee fluido y aire en su interior.

Regulando la cantidad de aire dentro de la cámara es posible alterar la compliance elástica de la región comprendida entre la bomba y la muestra.

Para un mismo seteo de la bomba, las variaciones en esta compliance tienen como consecuencia variaciones en las forma de onda de presión a la entrada de la muestra.

En un principio se conservó la ubicación original del reservorio de fluido dentro del circuito hidráulico.

Al igual que con el circuito original, para impulsar el fluido se emplea la bomba programable denominada Cardiobot, la cual emula a un corazón artificial.

El Cardiobot (Balay, 2012) (desarrollado por G. Balay en LAU-FCIEN-UdelaR) es una bomba de pistón controlada electrónicamente que permite ajustar frecuencia, volumen de eyección y velocidad de desplazamiento del pistón a demanda (Figura 4).

A través de seleccionar el desplazamiento del pistón en cada eyección se puede determinar el volumen eyectado.

Conociendo el volumen eyectado y la frecuencia de eyección se puede calcular el caudal promedio.



Figura 4: Cardiobot. Se puede observar el módulo de control (debajo a la izquierda) y el pistón impulsado por un motor paso a paso con sistema de reducción de engranajes.

Como resultado de ajustar los parámetros de operación del Cardiobot, las constricciones y la presión en el reservorio, se pueden generar diferentes patrones de flujo y presión en el HWBS.

Como parte de este trabajo de tesis, se le agregó al Cardiobot la generación de una señal eléctrica de trigger al inicio de cada sístole con el fin de generar una referencia temporal adecuada para sincronizar otros equipos o servir como referencia temporal para mediciones efectuadas por sistemas de adquisición que no interactúan entre sí (o que poseen relojes internos no relacionados).

El HWBS puede ser operado con muestras de arterias, fantomas, sustitutos vasculares y otros materiales manufacturados, en condiciones dinámicas (flujo pulsátil u oscilatorio, presión variable) y estáticas (flujo nulo y presión estática).

El circuito hidráulico puede ser llenado con distintos fluidos, como por ejemplo agua, solución fisiológica, sangre tratada con anticoagulante (EDTA sódico) u otros fluidos con diferentes propiedades reológicas. En los casos en los cuales se efectúan mediciones de perfiles de velocidad y no se utiliza sangre entera, es necesario aportar al fluido algún equivalente a los elementos formes de la sangre. Para ello se emplean trazadores compuestos por micro esferas de plástico de diámetro en torno a los 10 µm las cuales se mezclan con el fluido antes de ser introducido al circuito.

4.3 Nueva cubeta y nuevo sistema de sujeción de muestras

Además de los componentes del circuito hidráulico, el HWBS modificado cuenta con un nuevo par de cubetas y un nuevo sistema para fijar las muestras. El diseño anterior empleado solo con segmentos rectos se presenta en 15.2.

Como parte del trabajo de tesis, para poder instrumentar bifurcaciones, fue necesario construir un nuevo sistema de fijación, el cual permite fijar muestras de diferente dimensión, respetando o modificando el ángulo original entre ramas. Para lograr esto, se realizó un primer diseño de sistema de fijación compuesto por tres brazos articulados ajustables (Figura 5). Cada uno de ellos posee cuatro ejes de rotación y dos de desplazamiento. En el extremo de cada brazo se situó una pinza la cual se emplea para sujetar el acople (que une cada extremo de la bifurcación con su correspondiente tubuladura).



Figura 5: Sistema de fijación de muestra mediante tres brazos articulados ajustables. Cada brazo se ancla al borde de la cubeta externa. La figura muestra un modelo físico de bifurcación arterial confeccionado con segmentos de aorta porcina sobre el cual se realizan medidas de diámetro externo, presión y perfiles de velocidad mediante velocímetro Doppler pulsado (DOP).

Posteriormente, se eliminó el sistema de fijación mediante brazos articulados ajustables y se introdujo un sistema de brazos deslizantes. Este nuevo sistema de brazos deslizantes se diseño de forma de poder trabajar a futuro con varios niveles de bifurcación (árboles de bifurcaciones) y de facilitar el posicionamiento de los transductores. Las pinzas fueron sustituidas por platinas las cuales están fijadas a brazos suspendidos que poseen dos grados de libertad (rotación y desplazamiento vertical). A estas platinas se fijan los acoples. Los brazos suspendidos son fijados a un sistema de barras transversales desplazables que deslizan sobre barras longitudinales (obteniendo finalmente tres grados de libertad para el posicionamiento de la cubeta interna (Figura 6).



Figura 6: Fotografía del nuevo sistema de posicionamiento. Admite la instalación de varios brazos suspendidos sobre cada barra transversal y de varias barras transversales sobre las barras longitudinales. La figura muestra una configuración con tres brazos suspendidos empleada para una muestra con un único nivel de bifurcación.

Adicionalmente a la reforma del sistema de posicionamiento, se elaboraron nuevas cubetas. La cubeta interna se construyó en acero inoxidable y la cubeta externa en acrílico. Se instaló un visor de acrílico en un lateral de la cubeta de acero para permitir visualizar las muestras sumergidas (Figura 7). Se adosó una placa rígida a la base de la cubeta externa de forma de oficiar de plataforma sobre la cual fijar el sistema de posicionamiento de transductores de ultrasonido (al cual se le construyó un nuevo puente de aluminio dadas las nuevas medidas de las cubetas). Se instaló debajo de la placa una capa de goma EVA con el fin de atenuar posibles vibraciones transmitidas desde la mesa al sistema de medición (Figura 8). Se aumentaron las dimensiones para la cubeta interna y externa de forma de poder alojar a futuro muestras con más de un nivel de bifurcación (árboles) y de mejorar el control de la temperatura. Respecto a esto último, se aumentó la masa de agua en ambas cubetas (mayor inercia térmica) y se generó un espacio por debajo de la cubeta interna para permitir circulación de agua de forma de exponer a las cinco caras de la cubeta interna a un flujo de agua con temperatura controlada. Se sustituyó el sistema de control de la gua dentro de la cubeta externa (Figura 8).



Figura 7: Vista lateral de las nuevas cubetas. Se observa el espacio libre por debajo de la cubeta interna y el visor lateral. Se observa el sistema de posicionamiento de muestras fijado a la cubeta externa mediante cuatro pilares de nylon industrial.

Se adaptó el sistema de posicionamiento original para poder ser utilizado con la nueva cubeta.



Figura 8: Fotografía de las cubetas donde se observa el sistema de control de temperatura con bomba integrada (A) la cual recircula el agua en la cubeta externa. Se observa también el nuevo sistema de posicionamiento de transductores (B) y la plataforma de apoyo para este sistema (C) la cual está montada sobre goma EVA. Todo el trabajo de maquinado metal-mecánico y construcción en acrílico fue realizado por el tornero del Instituto de Física, Luis Quiñones, de acuerdo a especificaciones provistas por D. Suarez y G. Balay.

4.4 Ajuste del flujo en las ramas de una bifurcación

Para el caso particular de mediciones in-vitro sobre bifurcaciones, se debe tener algún mecanismo que permita controlar el caudal medio en cada rama de la bifurcación. Este control se puede lograr introduciendo sobre cada una de las tubuladuras de las ramas una constricción variable (Figura 9). Cada constricción opera independientemente de la otra y como una resistencia periférica variable. Al variar el grado de constricción y la distancia de aplicación, se logra variar la impedancia a la salida de cada rama (además del flujo medio en cada rama). Estas constricciones pueden emplearse también en muestras consistentes en segmentos de arterias o de tubos de otros materiales.



Figura 9: Constricciones variables (C) ubicadas sobre cada una de las tubuladuras de las ramas de una bifurcación. Estas pueden ser ajustadas durante la operación del banco.

La constricción introduce un desacople local de impedancia mecánica que tiene como resultado la aparición de ondas de presión reflejadas (Figura 10).



Figura 10: Modelo simplificado para el cambio de impedancia mecánica en una constricción. A₀ es el área de la sección transversal del vaso antes de la constricción y A es el área de la sección transversal del vaso en la constricción. Tomado de Suárez-Bagnasco et al. (2013 (b)).

Cada constricción (Figura 10) introduce una pérdida de carga hidráulica Δp_c , en general no lineal. En condiciones de flujo estacionario esa pérdida no-lineal puede ser aproximada mediante la fórmula utilizada en hidraúlica: $\Delta p_c = C_r \cdot \rho \cdot \frac{Q^2}{2 \cdot A_c^2}$ (6.5.1)

Donde $C_r = \frac{\zeta}{A_r^2}$ y ζ es un coeficiente de pérdida de carga (Forchheimer, 1950). Cuando el flujo es pulsátil y el cociente $\frac{A}{A_0}$ no es muy pequeño, a la expresión de la pérdida de carga se añaden dos términos aditivos: un término lineal en el flujo y un término lineal en la derivada del flujo respecto del tiempo (Bessems, 2007).

La combinación de ondas de presión que avanzan alejándose de la salida de la bomba y de ondas reflejadas que viajan hacia la bomba produce patrones combinados de presión sobre la muestra. El ajuste de cada una de las restricciones (además de los otros parámetros del banco) permite lograr en estado estacionario distintos patrones de flujo y presión sobre la muestra. Esto permite también ajustar los intervalos de presión y frecuencia para ensayar muestras de tubos nanofibrosos electrohilados no tejidos (o tubos de otros materiales) teniendo en cuenta los requerimientos establecidos en ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001/(R) 2010 (Cardiovascular implants-Tubular vascular prostheses) (Figura **11**).



Figura 11: Formas de presión obtenidas en los rangos establecidos por ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001/(R) 2010: 50-90mmHg (sólido), 80-120mmHg (barra-punteado), 110-150mmHg (punteado). Tomada de Suárez Bagnasco et al., 2014a

4.5 Mediciones en régimen estacionario y generación de señal de referencia temporal

En cada configuración experimental en la cual se efectúan mediciones dinámicas en estado de régimen, se opera el corazón artificial a frecuencia constante. Las mediciones son efectuadas una vez que se establece un régimen de flujo pulsátil estacionario. El establecimiento de un

régimen dinámico estacionario y el empleo de una base de referencia de tiempo común para los instrumentos (generación de señal de trigger del Cardiobot introducida en el marco de este trabajo) permite intercambiar y relocalizar sensores para efectuar medidas en distintos puntos. Por ejemplo, se puede realizar medidas de A-Scan y de Doppler pulsado en un mismo punto, simplemente alternando el uso de una y otra sonda. El aprovechamiento de esta posibilidad que da un régimen estacionario presupone que en los tiempos involucrados en las medidas no hay un cambio sustancial de las propiedades del sistema el cual está siendo medido. Si se cumple lo anterior, esta posibilidad de intercambio puede ser extendida a ensayos de despresurización con la bomba inactiva.

4.6 Instrumentación y mediciones experimentales

4.6.1 Instrumental

En la sección 15.4 se presenta el instrumental empleado para efectuar las mediciones in-vitro.

4.6.2 Colocación de sensores y ajustes

La colocación de los sensores y los ajustes previos a la toma de medidas se presentan en 15.5

4.6.3 Variables medidas

Las variables que pueden ser registradas durante las mediciones son (Figura 12):

- Diámetro externo por sonomicrometría
- Diámetro externo, interno y espesor parietal mediante A-Scan y técnicas de ultrasonido de alta resolución
- Presión dentro de la muestra (sensor Konigsberg)
- Velocidad (perfiles mediante DOP1000)
- Caudal

Las mediciones pueden ser efectuadas en uno o más puntos según como se configure cada experimento. No necesariamente todos los experimentos requieren que se midan todas las variables posibles. Por ejemplo, un experimento destinado a obtener datos para hacer ajustes de parámetros de un modelo mecánico de pared puede requerir conocer solamente diámetro y presión vs tiempo en un punto.

El siguiente diagrama muestra las distintas posibilidades de instrumentación:



Figura 12: Diagrama esquemático de una posible configuración de posicionamiento de los sensores. Obsérvese que el medidor de caudal (flow meter) puede ser desplazado a las ramas de la bifurcación. Asimismo, la posición de los demás sensores puede ser cambiada durante un experimento.

Como se mencionó anteriormente, es posible cambiar la posición de algunos de los instrumentos durante el experimento cuando se está en un régimen periódico (ver sección 4.5)

4.6.4 Método propuesto para estimar espesores parietales y velocidad de propagación en la pared

El algoritmo del sistema A-Scan (ver 15.4.2) que calcula los espesores parietales y la velocidad de propagación en la pared a partir de los ecos recibidos necesita que se le introduzca previamente como parámetro la velocidad de propagación en la muestra o la suma de los espesores de la pared proximal y distal. En general, para una muestra cualquiera, uno de estos datos puede no estar disponible.

En función de lo expuesto en el párrafo anterior, como parte del trabajo efectuado en esta tesis se propuso un método con el cual se puede determinar de forma experimental los espesores de la pared (proximal y distal) y la velocidad de propagación en la pared, de forma de poder alimentárselos luego al algoritmo.

El método requiere que se haga un arreglo experimental como el de la Figura 13. Se debe situar a una distancia conocida L del transductor de ultrasonido una placa que oficie como reflector. En un punto intermedio entre la placa y el transductor debe ubicarse la muestra de la cual se quiere estimar la velocidad de propagación v_p y el espesor parietal e_1 y e_2 de un tubo que posee diámetro interno D_i y diámetro externo D_e .



Figura 13: Arreglo experimental para estimar velocidad de propagación en una muestra y espesores parietales.

Como se puede apreciar en la figura, L es la distancia entre el transductor y la placa, L_1 la distancia entre el transductor y la pared proximal de la muestra, L_2 es la distancia entre la pared distal y la placa, D_i y D_e son los diámetros internos y externos de la muestra respectivamente y e_1 y e_2 son los espesores parietales proximales y distales respecto del transductor. Los tiempos t_1 a t_5 son los tiempos en que se reciben los ecos provenientes de las distintas interfases. El tiempo t_1 corresponde a la interfase fluido-cara externa del tubo proximal, t_2 a la interfase cara interna del tubo-fluido dentro del tubo y así hasta llegar a t_5 que corresponde al eco proveniente del reflector. La velocidad de propagación en el fluido es v_a y en la pared del tubo v_p .

De la suma de longitudes resulta que
$$L = L_1 + e_1 + D_i + e_2 + L_2$$
 (4.6.4.1)

Si
$$E = e_1 + e_2$$
, $E = L - L_1 - L_2 - D_i$ (4.6.4.2)

$$E = L - \left(\frac{v_a \cdot t_1}{2}\right) - \left(\frac{v_a \cdot t_5}{2}\right) - \left(\frac{v_a \cdot (t_3 - t_2)}{2}\right)$$
(4.6.4.3)

En el supuesto que v_p sea la misma para todo el material del tubo

$$v_p = \frac{2 \cdot E}{(t_2 - t_1) + (t_4 - t_3)} = \frac{L - \left(\frac{v_a \cdot t_1}{2}\right) - \left(\frac{v_a \cdot t_3}{2}\right) - \left(\frac{v_a \cdot (t_3 - t_2)}{2}\right)}{(t_2 - t_1) + (t_4 - t_3)}$$
(4.6.4.4)

$$e_1 = v_p \cdot \frac{(t_2 - t_1)}{2} \tag{4.6.4.5}$$

$$e_2 = v_p \cdot \frac{(t_4 - t_3)}{2} \tag{4.6.4.6}$$

Por lo tanto, para estimar la velocidad de propagación en el material del tubo y los espesores parietales con este método solo es necesario conocer la distancia transductor-reflector L, los tiempos t_1 a t_5 de los ecos y v_a (que se obtiene de tablas si se utiliza por ejemplo agua a temperatura conocida).

Finalmente

49

Para muestras de geometría regular para las que se pueda considerar que $e_1 \approx e_2$, si $e = e_1 = e_2$

$$L = L_1 + 2e + D_i + L_2 \tag{4.6.4.7}$$

$$e = \frac{L - L_1 - L_2 - D_i}{2} = \frac{L - \left(\frac{v_a \cdot t_1}{2}\right) - \left(\frac{v_a \cdot t_2}{2}\right) - \left(\frac{v_a \cdot (t_3 - t_2)}{2}\right)}{2}$$
(4.6.4.8)

$$v_p = \frac{4 \cdot e}{(t_2 - t_1) + (t_4 - t_3)} \tag{4.6.4.9}$$

Si v_p es la misma en todo el tubo: $v_p = \frac{2 \cdot e}{(t_2 - t_1)}$ (4.6.4.10)

4.6.5 Estudio de posibles influencias sobre las mediciones

4.6.5.1 Generalidades

Durante cada experimento son empleados distintos subsistemas de medición. Cada subsistema es susceptible a influencias provenientes del medio ambiente o de otros sub sistemas de medida y a variaciones propias de sus componentes.

Como parte del trabajo de tesis se efectuó un análisis de las posibles entradas interferentes y modificantes de cada subsistema de medida y de los posibles métodos de compensación. Una entrada interferente es una cantidad a la cual el equipo es sensible no intencionalmente. Una entrada modificante es una entrada que modifica la relación entrada-salida del sistema (tanto para las entradas deseadas como las interferentes). Un ejemplo de entrada interferente es la actividad eléctrica de músculos del cuerpo que se registra durante una adquisición de un electrocardiograma (si el paciente se mueve). Un ejemplo de entrada modificante es una variación de temperatura que haga variar los valores de los resistores de un divisor de tensión y por ende la relación de división. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Subsystem	Main Interfering input	Possible Compensation techniques	Main Modifying input	Possible Compensation techniques
Sonomicrometer	US waves of other subsystems	Spatial disposition of subsystem sensors	Cardiobot power stage interferences	Special coaxial cable configuration for receiver. Sonomicrometer trigger level adjustment
Sonomicrometer	US waves of other subsystems	Non-simultaneous operation (only for nontransient operation)	Other laboratory and environmental electrical interferences	Metal wire mesh shielding, dedicated online double conversion UPS with isolation transformer. Sonomicrometer trigger level adjustment
A-Scan	US waves of other subsystems	Spatial disposition of subsystem sensors	Cardiobot power stage interferences	Echo Signal averaging. Cross correlation processing
A-Scan	US waves of other subsystems	Non-simultaneous operation (only for nontransient operation)	Other laboratory and environmental electrical interferences	Echo Signal averaging. Cross correlation processing
A-Scan	Possible interfering spurious vibrations	Echo Signal averaging. Cross correlation processing	_	-
Flow meter	Variable vessel diameter in time	Opposing input (generated from simultaneous measurement of vessel diameter)	Other laboratory and environmental electrical interferences	Metal wire mesh shielding, dedicated online double conversion UPS with isolation transformer.
Flow meter	Difference between sensor and vessel cross sectional area	Choose suitable sensor diam. or correction factor (if above opp input not applied)	Internal and external noise	Output filter (100, 30, 10Hz)
Pressure (Sthatham)	Trapped air bubbles	Purging the catheter	-	_
(Sthatham)	Mechanical vibrations/mo- vement catheter	Short catheter. Avoid movements during measurements	-	_
Pressure (Konigsberg)	Mechanical vibrations/mo- vement catheter	Avoid tip shocks during measurements	-	-
Pressure (Konigsberg) Pulsed Doppler	Temperature variations Vessel	Correction of measurements (known offset in mmHg/ ⁰ C) Minimizing yesel movements	_	-
2 aloca Doppler	movements (lateral)	Use transducer array (Open System Lecoeur)	-	-

Tabla 1 : Principales entradas interferentes y modificantes y posible compensación.

.

Tomada de Suarez-Bagnasco D et al. 2013(a).

Para cada subsistema se determinó cuales son las posibles fuentes externas de perturbaciones. Se tuvieron en cuenta ruidos de la misma naturaleza física que las señales de entrada al sensor de interés así como aspectos vinculados con efectos de campos electromagnéticos. Por ejemplo, las medidas realizadas con sonomicrómetro son susceptibles a interferencias por campos electromagnéticos de radio frecuencia. Estos campos pueden originarse a raíz de las conmutaciones de la etapa de potencia de control del Cardiobot generando disparos espurios en la etapa de procesamiento de RF del modulo de sonomicrometria, alterando la medida de diámetro. Esto se puede compensar empleando un arreglo especial de cables coaxiales según sugiere el fabricante del módulo. Otras perturbaciones debidas a interferencia electromagnética radiada y conducida fueron compensadas introduciendo un transformador de aislación con

blindaje electrostático el cual se adquirió como parte del proyecto de tesis para alimentar a todos los equipos que componen al montaje experimental.

4.6.5.2 Estudio de las limitaciones en la medición del diámetro por Sonomicrometría

El equipo internamente asume una velocidad de propagación del sonido de 1500m/s. Este valor es multiplicado por el tiempo de transito registrado. Ese resultado es multiplicado por la ganancia y se le adiciona un offset (ambos ajustables por el usuario mediante perillas externas) y es finalmente presentado como una tensión de salida. En la práctica, la velocidad de propagación en el material de la muestra podría diferir de 1500m/s, sobre todo si se trabaja con materiales no biológicos. La Tabla 2 presenta valores de velocidad de propagación de ondas P en agua y tejidos biológicos.

Tabla 2: Velocidades de ondas P en tejidos biológicos y en agua. Tomada de TritonSonomicrometer Manual.

Tissue	Temperature	Velocity	Reference
	(C)	(m/sec)	
Dog myocardium (fresh)	26	1572	(1)
Dog thigh (fresh)	26	1576	(1)
Dog thigh (along fiber)	26	1522	(1)
Horse-plasma	?	1550	(2)
-Plasma+packed cells	?	1630	(2)
-Plasma+35% cells	?	1578?	computed
Beef	25	1580	(3)
Water	40	1529	(4)

La velocidad de las ondas P depende de la temperatura del medio. La Figura **14** muestra esta dependencia para el caso del agua pura.



Figura 14: Velocidad de propagación de ondas P en agua en función de la temperatura. Tomada de Triton Sonomicrometer Manual.

Dado que la velocidad de propagación de ondas P en el material de la muestra puede diferir del valor que asume el equipo, el diámetro medido por este último puede diferir del diámetro real. Además, para el caso de los cristales equipados con lentes, el espesor de las lentes introducen un tiempo adicional al tiempo de transito total.

Es posible estimar el error relativo en el diámetro medido (tanto en condiciones estáticas como dinámicas) debido al efecto de las lentes y las diferentes velocidades de propagación. Supongamos que se colocan dos cristales cuyas lentes poseen espesor l_1 y l_2 sobre una muestra con espesores de pared e_1 y e_2 y diámetro interno D_i



Figura 15: Esquema de muestra con cristales provistos de lentes y colocados diametralmente opuestos.

Asumiendo una aproximación de acústica geométrica, el tiempo de tránsito se puede estimar como

$$t = \frac{(l_1 + l_2)}{v_L} + \frac{(e_1 + e_2)}{v_p} + \frac{D_i}{v_a}$$
 4.6.5.1)

donde v_L , v_p y v_a son las velocidades en la lente, la pared y el agua respectivamente.

La tensión de salida del módulo es de la forma

$$V = G \cdot K \cdot t + C \tag{4.6.5.2}$$

donde *G* es una ganancia ajustable externamente, *C* es un offset ajustable externamente y *K* es un parámetro interno (el cual contiene la suposición de que la velocidad de las ondas P es única e igual a 1500m/s).

Si se juntan las dos lentes y se tocan entre sí, la tensión de salida es

$$V_L = G \cdot K \cdot \frac{(l_1 + l_2)}{v_L} + C \tag{4.6.5.3}$$

Esta puede ser sustraída de la tensión total registrada al medir la muestra. Se obtiene

$$V - V_L = G \cdot K \cdot \left(\frac{(e_1 + e_2)}{v_p} + \frac{D_i}{v_a}\right)$$
(4.6.5.4)

Si no resulta posible una estimación fiable del V_L cuando las lentes se tocan, se puede optar por separarlas una distancia fija y conocida en un medio de velocidad de propagación conocida y en forma análoga se parte el tiempo de transito en un tiempo en las lentes y un tiempo de transito conocido en el medio.

Como se muestra en 4.6.4, empleando un arreglo experimental específico con una sonda de US y un reflector auxiliar puede estimase en forma independiente la velocidad de propagación en la pared y los espesores parietales a una presión estática en el interior de la muestra.

Suponiendo que $K = k \cdot v_a$ se obtiene

$$\frac{v - v_L}{G \cdot k} = \left(\frac{v_a}{v_p}(e_1 + e_2) + D_i\right) = D_{medido}$$
(4.6.5.5)

$$D_{real} = (e_1 + e_2) + D_i \tag{4.6.5.6}$$

$$D_{real} - D_{medido} = \left(1 - \frac{v_a}{v_p}\right) \cdot (e_1 + e_2)$$
 (4.6.5.7)

El error relativo respecto del valor medido es

$$\frac{D_{real} - D_{medido}}{D_{medido}} = \left(1 - \frac{v_a}{v_p}\right) \cdot \frac{(e_1 + e_2)}{D_{medido}}$$
(4.6.5.8)

Los tubos de pared fina y de velocidad de propagación v_p muy próxima a la velocidad v_a que asume el equipo, tienen errores menores. Por ejemplo si v_p se toma 1600m/s el término $\left(1-\frac{v_a}{v_p}\right)$ vale 0.0625. Suponiendo que $e_1 + e_2$ sea una quinta parte de D_{medido} , el error relativo es de 1.25%.

4.6.5.3 Efecto de la masa de los cristales y del fluido en torno a los mismos

En condiciones de medición dinámicas (flujo pulsado o despresurizaciones rápidas) la masa de los cristales puede en algunos casos ser significativa en comparación con la masa del anillo de pared en la zona de medida. Cabe esperar que esto se observe durante el ensayo de sustitutos vasculares o vasos de pequeño calibre. Esto aportaría una componente inercial además de la que pudiera tener la pared en ese anillo. La **Figura 16** presenta un esquema de los cristales de sonomicrometria que miden el diámetro externo de una muestra en función del tiempo.



Figura 16: Esquema de ubicación de cristales de medida respecto a una posible muestra bajo estudio. Las dimensiones relativas entre los cristales y la muestra pueden variar en función de cuál sea la muestra bajo estudio.

Como se ve en 15.4.1, los cristales están montados en parches de Dacron, menos densos que los cristales, pero de mayor dimensión por ser el sustrato que permite fijar mecánicamente el cristal a la muestra. En cada conjunto cristal-parche, una de las caras del cristal (la opuesta al parche de Dacron) entra en contacto directo con la superficie externa de la muestra. Al estar los parches rodeados de líquido (la muestra bajo estudio está sumergida en la cubeta de medición), podría haber una componente de disipación viscosa debida al movimiento de los parches en el fluido asociado a los cambios de diámetro. Cabria esperar que se pudiera evaluar la componente viscosa e inercial debida a los cristales y sus parches si se registraran bucles presión-diámetro de tubos calibrados (patrones) de pared fina y de comportamiento mayoritariamente elástico. Deberían seleccionarse tubos de distintos diámetros, algunos de ellos de diámetro similar a los diámetros de los cristales. Como se verá más adelante, tanto los parches como del fluido entorno a las muestras, no aportan viscosidad significativa para las muestras evaluadas.

4.6.5.4 Efectos de la materia en torno a la muestra bajo estudio

Los modelos cuyos parámetros se ajustan a los datos experimentales (obtenidos in-vitro o invivo) en general describen propiedades inerciales, elásticas (incrementales o hiper elásticas, según corresponda), disipativas y plásticas de la pared arterial o del conducto estudiado. Si el conducto no se encuentra en el aire al medirlo, cabe esperar que las interacciones de la pared con el medio externo que la rodea afecte la respuesta y por lo tanto esto se refleje en los valores estimados para los parámetros.

Los parámetros del modelo representan los de la muestra bajo estudio (segmento de arteria, segmento de sustituto vascular o conducto de pared distensible) siempre que la pared interactúe en forma significativa solamente con el fluido contenido en el lumen, cuya presión varia y distiende la pared.

Si la pared estuviera rodeada de un fluido denso (como es el caso de una muestra sumergida en la cubeta del HWBS) o si estuviera rodeada de un sólido deformable (como es el caso de un

vaso in-situ o una muestra en el HWBS envuelta en un bloque de material viscoelástico), el modelo matemático se podría aplicar a la descripción de los bucles presión-deformación pero los parámetros estimados (componente elástica, viscosa e inercial) podrían contener en forma implícita aportes del medio externo que rodea a la pared.

En el caso de las arterias in-vivo es necesario utilizar modelos más complejos que tienen en cuenta la activación del músculo liso y el reclutamiento de fibras de colágeno.

A menudo se encuentra que la componente inercial se puede despreciar en la mayoría de los casos, de modo de que la masa adicional que podría deberse a elementos que no forman parte de la pared también resultaría despreciable (Armentano y Cabrera Fischer, 1994) (Armentano et al., 1995).

En el caso de las muestras medidas en el HWBS, al estar rodeadas de líquido que se comporta como incompresible no cabe esperar influencias significativas sobre el parámetro elástico del modelo, por lo cual esta componente resultaría atribuible a la pared.

Respecto al efecto sobre la componente viscosa del modelo, en las mediciones experimentales efectuadas sobre matrices poliméricas porosas de pequeño calibre (presentadas en esta tesis), no se constató una histéresis significativa en los bucles presión-diámetro. Por tal motivo como el efecto viscoso es acumulativo (a las pérdidas en la pared se agregarían las provocadas por el desplazamiento del fluido adyacente), si no hay un efecto apreciable de histéresis, cabe esperar que el fluido de la cubeta en el HWBS no aporte viscosidad al parámetro del modelo.

4.6.5.5 Estudio de las limitaciones en la medición de caudal mediante flujimetro Transittime

El flujímetro Transit-time está diseñado para ser usado en vasos cuyo radio sea igual o similar al radio del manguito del transductor. Dado que disponemos de dos tamaños de sensor, no siempre coincide el tamaño de la muestra con el tamaño del sensor. En los casos que la muestra es de menor diámetro que el manguito, el manguito es fijado a un brazo auxiliar que lo mantiene en posición. Si esta muestra de menor tamaño es distensible y se somete a una presión y flujo pulsatil, se tiene como consecuencia una variación del diámetro interno en la región de medida. Del análisis efectuado como parte del trabajo de tesis, resulta que esta variación del radio local en la zona de medida puede dar origen a una entrada de tipo interferente. El medidor de flujo por tiempo de transito calcula el caudal Q(t) a través de una sección de sensor a través de medir los tiempos de propagación (upstream: T_{upstr} y downstream: $T_{downstr}$) en direcciones opuestas respecto al eje del transductor (Webster, 2010) (Triton, 1997) (Figura 17).



Figura 17: Izquierda: Esquema de transmisor (generador de pulso de US) y de receptor y cristales de US (A, B, C y D) para contar tiempo de vuelo upstream y downstream (Tomada de Triton, 1997a). Derecha: recorridos efectuados por la señal de ultrasonido. Los cristales C y D están interconectados eléctricamente entre si (Tomada de Suárez-Bagnasco et al.., 2012).

El voltaje de salida V_{out} del módulo se puede expresar en función de la diferencia entre estos tiempos, un factor de ganancia χ interno del módulo y un error δT :

$$V_{out} = \chi \cdot \left(T_{upstr} - T_{downstr} \right) + \chi \cdot \delta T \tag{4.6.5.9}$$

 δT es una perturbación de origen electónico pudiendo ser $\chi \cdot \delta T$ compensada al menos parcialmente. En una primera aproximación $\chi \cdot \delta T$ puede ser despreciada.

La relación entre la tensión de salida del módulo del flujímetro y el caudal que pasa por el manguito es la siguiente:

$$V_{out}(t) = \chi \cdot \frac{8 \cdot K \cdot \cot \alpha}{c^2 \cdot \pi \cdot R_F} \cdot Q(t)$$
(4.6.5.10)

donde Q(t) es la entrada deseada (mensurando), c es la velocidad de propagación en el fluido, α es el ángulo definido en la Figura 18, R_F es un radio de referencia y χ es influenciada por entradas modificantes (por ejemplo, temperatura). K depende del tipo de flujo (tiene valor nominal de 1,33 para flujos laminares y 1,07 para flujos turbulentos) y es influenciada por entradas interferentes. Este sistema asume que la pared de la muestra tiene espesor despreciable.

En los casos que el diámetro externo de la muestra es inferior al diámetro interno del manguito, el radio interno de la muestra $R_i(t)$ es una entrada interferente que modula a la señal de flujo. Se puede demostrar que el voltaje de salida del módulo del flujímetro transit-time viene dado por (Suarez-Bagnasco D et al. 2013(a))

$$V_{out}(Q, R_i) = \chi \cdot \frac{8 \cdot K \cdot \cot \alpha}{c^2 \cdot \pi \cdot R_F} \cdot \left(\frac{R_F}{R_i(t)}\right) \cdot Q(t)$$
(4.6.5.11)



Figura 18: Esquema donde se muestra como está definido en ángulo α . Este ángulo es fijo y dado por la construcción del transductor (Tomada de Suárez-Bagnasco et al., 2012).

Dado que generalmente la variación del radio respecto de su valor medio \overline{R}_{l} no supera el 10%, expresando $\frac{Q(t)}{R_{l}(t)} = \frac{\overline{Q} + \delta Q(t)}{\overline{R}_{l} + \delta R_{l}(t)}$ donde \overline{Q} y \overline{R}_{l} son los valores medios de Q(t) y $R_{l}(t)$ y teniendo en cuenta que $\left|\frac{\delta R_{l}(t)}{\overline{R}_{l}}\right| \leq 0,1$ resulta $\frac{Q(t)}{R_{l}(t)} \approx \frac{Q(t)}{\overline{R}_{l}} \cdot \left(1 - \frac{\delta R_{l}(t)}{\overline{R}_{l}}\right)$ entonces $0.9 \cdot \frac{Q(t)}{\overline{R}_{l}} \leq \frac{Q(t)}{\overline{R}_{l}} \leq 1.1 \cdot \frac{Q(t)}{\overline{R}_{l}}$ (4.6.5.12)

$$R_i(t) = \frac{1}{R_i} = \frac{1}{R_i} R_i(t)$$

Por lo tanto, cabe esperar que esta entrada interferente pueda causar un error de +/- 10% del valor de medida.

En los casos que se trabaje con muestras cuyo diámetro externo sea menor que el diámetro interno del manguito (o sea, el manguito no restringe completamente la variación de radio de la muestra), conociendo $R_i(t)$ a través de la medición del diámetro en las proximidades del manguito transit time para segmentos que no presenten tappering (o no sea significativo), $R_i(t)$ puede ser empleada en un post procesamiento digital para compensar el efecto de la variación del diámetro en la tensión de salida del módulo transit time de forma de obtener aproximadamente la transferencia deseada. El caudal corregido se puede calcular mediante la expresión

$$Q(t) = \left(\frac{R_i(t)}{R_F}\right) \cdot \frac{c^2 \cdot \pi \cdot R_F}{\chi \cdot 8 \cdot K \cdot \cot \alpha} \cdot V_{out}(t)$$
(4.6.5.13)

4.6.6 Determinación de los criterios a emplear para ubicación de sensores

4.6.6.1 Determinación de la ubicación de sensores de medición de perfiles de velocidad Cada vez que hay un cambio de sección, ramificación o bifurcación en un vaso o en un sistema de conductos (como sucede por ejemplo cuando en el HWBS el fluido pasa de una de sus tubuladuras principales a una muestra de radio menor a través de un acople) los perfiles de velocidad se modifican al pasar de un sector a otro.

En el caso de un flujo estacionario, a la zona donde cambia el diámetro, el fluido arriba con un determinado perfil. Si el conducto al cual se ingresa es de radio constante y lo suficientemente largo, se observa que luego de una determinada distancia de transición, aparece un nuevo perfil que se conserva aguas abajo de ese punto. Este efecto se presenta en la Figura **19**. A esa longitud entre la entrada y el punto de establecimiento se la denomina longitud de entrada.



Figura 19: Esquema del establecimiento de un flujo a la entrada de un conducto. Tomada de University of Oklahoma eCourses, 2015.

Para un flujo laminar, la distancia de establecimiento X se puede estimar en forma conservadora mediante (Caro et al.., 2012)

$$X = 0,03 \cdot Re \cdot D \tag{4.6.6.1}$$

donde D es el diámetro del tubo y Re es el número de Reynolds del flujo.

En caso que el flujo sea turbulento, la distancia de establecimiento X se puede estimar en forma conservadora mediante (Caro et al.., 2012)

$$X = 0,693 \cdot \sqrt[4]{Re} \cdot D \tag{4.6.6.2}$$

En los regímenes de flujo oscilatorio, para tubos rígidos, la distancia de establecimiento X se puede estimar en mediante (Jensen, 1996)

$$X = 3.4 \cdot \frac{v_{nucleo}}{\omega} \tag{4.6.6.3}$$

donde v_{nucleo} es la velocidad del núcleo del perfil a la entrada y ω es la frecuencia angular de la componente armónica del flujo. La dependencia con la frecuencia y con la velocidad del núcleo a la entrada para aorta y arteria renal se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3: Longitudes de entrada estimadas para aorta y arteria renal bajo flujo oscilatorio. Re es el número de Reynolds y $\bar{\mathbf{v}}$ es la velocidad promediada espacialmente, o sea $\frac{\mathbf{Q}}{\mathbf{A}}$, donde \mathbf{Q} es el

Vessel	Diameter mm	R _e	⊽ cm/s	Frequency Hz	Entrance length cm
Aorta	31	1500	18	DC	140.0
				1	9.7
				2	4.9
Renal	6	700	40	DC	13
artery				1	22
				2	11

flujo y A el área de su sección transversal. Tomada de Jensen, 1996.

Según Jensen (Jensen, 1996), para el caso de los tubos de paredes distensibles, las longitudes de entrada bajo régimen pulsátil son inferiores a las longitudes correspondientes para tubos rígidos.

En función de lo anteriormente expuesto y dependiendo de qué tipo de experimento se quiera realizar en el HWBS, podría ser necesario tener en cuenta estos efectos para decidir la ubicación de los sensores de medición de perfiles de velocidad. Esto también se aplica a la selección de las longitudes de los conductos que se van a ensayar.

Por ejemplo, si se quiere medir los perfiles de velocidad estacionaros en un segmento de conducto es necesario saber la longitud de entrada para tomar un tubo de largo mayor y ubicar apropiadamente el transductor de Doppler pulsado.

4.6.6.2 Determinación de la ubicación de sensores de medición de diámetro

Al colocar una muestra en los acoples que la vinculan al circuito hidráulico del HBWS, en general, el diámetro externo de los tubos de acople no coinciden con el diámetro interno de la muestra en sus extremos. La Figura 20 presenta un esquema de una muestra sujeta a un par de acoples. La muestra está en una condición de anclaje axial isométrico.



Figura 20: Esquema de una muestra fijada mediante ligaduras a los acoples que la conectan al circuito hidráulico del HWBS.

Las ligaduras aprietan la pared de la muestra contra los acoples, generando una distribución de esfuerzos sobre esa zona.

Por otro lado, al someter la muestra a una presión pulsátil, si la muestra es de pared distensible el diámetro de la misma varía de forma no uniforme debido a que la zona de la sujeción es mucho más rígida que la muestra.

Los hechos anteriormente mencionados tienen como consecuencia que la dilatación de la pared no es uniforme a lo largo de toda la longitud de la muestra. Por lo tanto las mediciones de diámetro de las muestras no deben realizarse próximas a los puntos de acople y la longitud de la muestra debe ser tal que el efecto de los acoples no esté presente en el punto de medida.

Una guía para estimar la distancia a la cual el efecto del acople puede considerarse despreciable se puede obtener aplicando el principio de Saint Venant (Den Hartog, 1987). Los esfuerzos en una estructura (en este caso la pared cilíndrica de la muestra) producidos por una cierta distribución de carga (en este caso la distribución de esfuerzos producidos en los anclajes), más allá de una distancia de la carga del mismo orden de magnitud que la extensión espacial de la distribución de carga (en este caso a una distancia del orden del diámetro de los tubos de acople) es independiente de los detalles de la distribución de carga y está determinada solamente por la resultante estática de esa carga (en este caso el mantenimiento de la condición isométrica en sentido axial por la presencia de esfuerzos axiales apropiados en el interior de la pared).

Teniendo en cuenta lo anterior, se debe ubicar los puntos de medición de diámetro a una distancia de por lo menos 3 diámetros de cada punto de sujeción.

En consecuencia, si la ligadura se efectúa próxima al extremo del acople, es conveniente que la distancia entre las ligaduras sea de un orden de magnitud superior al diámetro.

La norma ANSI 7198 (ANSI, 2010) de ensayo de prótesis vasculares establece una relación 1:10 entre diámetro y longitud de las muestras a ser ensayadas, lo cual es compatible con las consecuencias de la aplicación del principio de Saint Venant, aunque la norma no hace referencia a ese principio. Criterios de esta norma se emplean en esta tesis para estudiar el comportamiento elástico de tubos elaborados a partir de nanofibras electrohiladas no-tejidas, cuyos resultados se presentan más adelante.

4.1 Resumen de resultados

Se introdujeron las modificaciones necesarias al HWBS original de forma de poder trabajar con bifurcaciones. Estas modificaciones resultaron ser suficientes para los estudios efectuados posteriormente. Se diseño y construyó un nuevo sistema de sujeción de muestras y nuevas cubetas para las muestras. Se introdujo la generación de una señal de sincronismo en la unidad de control del Cardiobot para suministrar una referencia temporal común a distintos equipos de adquisición de señales.

Se propone un método para estimar simultáneamente espesores parietales y velocidad de propagación en la pared de una muestra cualquiera, empleando el sistema de A-Scan disponible en el LAU y un arreglo experimental específico.

Se identificaron las posibles influencias sobre las mediciones para el HBWS modificado (entradas interferentes y modificantes en cada subsistema) y se propusieron procedimientos de compensación.

Se estudian los errores relativos en la determinación del diámetro por sonomicrometría y las limitaciones en la medición de caudal mediante flujímetro. Luego de revisar la literatura, se propone un nuevo método de compensación.

A partir de principios basados en la mecánica de fluidos y la de sólidos, luego de revisar la literatura, se proponen criterios cuantitativos para determinar la ubicación en las muestras de sensores de medición de perfiles de velocidad y sensores de sonomicrometría.

4.2 Referencias Bibliográficas

ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001/(R) (2010) Cardiovascular implants-Tubular vascular prostheses.

Armentano R, Cabrera Fischer EI (1994) *Biomecánica arterial: fundamentos para su abordaje* en la clínica médica, Arcadia Buenos Aires

Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A, Pichel RH, "Arterial wall mechanics in conscious dogs: assessment of viscous, inertial, andelastic moduli to characterize aortic wall behavior," Circulation Research, vol. 76,no. 3, pp. 468–478, 1995.

Armentano RL, Bia D, Cabrera Fischer EI et al. 2006, An in-vitro study of cryopreserved and fresh human arteries: a comparison with ePTFE prostheses and human arteries studied non-invasively in vivo, Cryobiology 52(1), pp17-26.

Balay G (2012) Elasticity in arterial tissues, design of an in-vitro artificial heart and a new ultrasonic method of arterial elasticity assessment, Tesis de Maestría en Física, LAU-FCIEN-UdelaR.

Balay B, Brum J, Bia D, Armentano RL, Negreira CA (2010) Improvement of artery radii determination with single ultra sound channel hardware & in vitro artificial heart system, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, pp. 2521-2524

Bergel D (1961) The dynamic elastic properties of the arterial wall, J. Physiol. 156: 458-469.

Bertram CD, Pythoud F, Stergiopulos N y Meister JJ (1999) Pulse wave attenuation measurement by linear and nonlinear methods in nonlinearly elastic tubes, *Medical Engineering and Physics* **21**:155–166

Bessems D (2007) On the propagation of pressure and flow waves through the patient specific arterial system, Tesis de doctorado, Eindhoven University of Tecnology, Eindhoven, Holanda

Brum J, Bia D, Benech N, Balay G, Armentano RL y Negreira C (2010) Setup of a cardiovascular simulator: application to the evaluation of the dynamical behavior of atheroma plaques in human arteries, *Physics Procedia*, **3**:1095-1101

Caro C.G., Pedley T, Schroter R, Seed WA (2012) *The mechanics of circulation*, Cambridge University Press, Cambridge, UK

Chandran K, Rittgers S, Yoganathan A (2012) *Biofluid mechanics: the human circulation*, 2nd ed, CRC Press, Boca Raton, FL.

Den Hartog JP (1987) Advanced strenght of materials, Dover, NY

Forchheimer Ph (1950) Tratado de hidráulica, Ed. Labor, Barcelona, 1950

Gamero LG, Armentano RL, Barra JG, Simon A, Levenson J (2001) Identification of arterial wall dynamics in conscious dogs Exp Physiol vol 86 pp 519-528.

Hayashi K, Mori K y Miyazaki H (2003) Biomechanical response of femoral vein to chronic elevation of blood pressure in rabbits, *Am J Physiol* **284**:H511–H518

Jensen JA, Estimation of Blood Velocities Using Ultrasound: A Signal Processing Approach, Cambridge University Press, Cambridge UK, 1996.

Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos Ch (2011) *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, Hodder-Arnold, London, UK

Suárez-Bagnasco D, Armentano RL, Balay G, Cymberknop L, Brum J, Bia D, Negreira CA, "Measurement system for an in-vitro characterization of the biomechanics and hemodynamics of arterial bifurcations", 2013 (a) *Journal of Physics: Conf. Ser.* 421 012018

Suárez-Bagnasco D., Balay G, Cymberknop L, Armentano RL, Negreira C, "In-vitro hemodynamic measurements and in-silico simulation of a physical model of arterial bifurcation", 2013 (b), *J. Phys: Conf. Ser.* **477** 012005.

Suárez-Bagnasco D, Armentano RL, Balay G, Cymberknop L, Brum J, Bia D, Negreira CA, Power Point de Presentación Oral, invited paper, Sesión Biomedical Applications 1 Multiparameter measurement system for an in-vitro characterization of the hemodynamics in carotid arterial bifurcations, Ibersensor 2012, Puerto Rico.

Triton Technology Inc, 1997, System 6 Manual.

Triton Technology Inc, 1997a, System 6 ART² Module Manual, 206Man.

Triton Technology Inc, Sonomicrometer Manual, 201 Man.

University of Oklahoma e-Courses, 2015, Ch 8 Incompressible and Viscous Flow, http://www.ecourses.ou.edu/cgi-bin/ebook.cgi?topic=fl&chap_sec=08.3&page=theory

Webster J, Medical instrumentation: application and design, J. Wiley & Sons Inc, 4ed, NJ, chapter 1, pp 19-25, 2010.

5 Mediciones sobre arterias

5.1 Introducción

En este capítulo se presentan algunos de los resultados obtenidos de mediciones efectuadas sobre muestras de arterias (segmentos rectos y un modelo físico² de bifurcación). Estas muestras fueron obtenidas como se detalla en la sección 16.1. Las mediciones de efectuaron en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora (LAU) del Instituto de Física de la Facultad de Ciencias, UdelaR, Uruguay.

Se efectuaron medidas de diámetro, presión y flujo que se utilizaron primero para una caracterización paramétrica empírica de las propiedades mecánicas de la pared y de las formas de onda de presión y flujo. Se registraron perfiles de velocidad en condiciones de flujo pulsátil. Las medidas de diámetro y presión se utilizaron luego para ajustar parámetros de modelos biomecánicos pasivos de pared, incluyendo el modelo hiper elástico de Odgen.

Los parámetros biomecánicos estimados reflejan propiedades pasivas de la pared al momento de las medidas.

Para ensayar bifurcaciones en el HWBS se construyó un modelo físico de bifurcación arterial mediante un ensamblado de segmentos de arteria aorta porcina. Este ensamble se realizó con el objetivo de poder disponer de un modelo muy simplificado de bifurcación arterial cuyas dimensiones facilitaran la instrumentación (por ejemplo, la colocación de sensores de presión) y la medida de algunos parámetros (como perfiles de velocidad).

Todas las muestras se ensayaron en el HWBS en condiciones isométricas axiales.

Previo a la presentación de los resultados de investigación se presenta información relativa a los índices de rigidez y los módulos de elasticidad que se usan en este capítulo. Puede encontrase información adicional en el capítulo 21. La información sobre mecánica no lineal de sólidos (y en particular sobre la hiper elasticidad) se puede encontrar en el capítulo 22.

5.2 Indices de rigidez experimental

La Sociedad Internacional de Hipertensión recomendó en 1994 una lista de índices para medir la rigidez arterial en la práctica y una terminología para referirse a ellos (Nichols et al, 2011).

² Se utiliza la denominación modelo físico en el sentido de modelo físico en ingeniería. Por esto se entiende a una construcción en escala reducida o simplificada de obras, máquinas o sistemas para estudiar en ellos su comportamiento.

Algunos de estos índices son:

Distensibilidad arterial [Area/Fuerza]
$$\frac{D_s - D_D}{(P_s - P_D)D_D}$$
(5.2.1)

Compliance arterial [Volumen/Fuerza]
$$\frac{D_s - D_D}{(P_s - P_D)}$$
 (5.2.2)

Módulo Elástico de Peterson [Fuerza/Area]
$$\frac{(P_s - P_D)D_D}{D_s - D_D}$$
(5.2.3)

Indice de Rigidez Beta (adimensional) $\beta = \frac{D_D}{D_s - D_D} \cdot \log_e \left(\frac{P_s}{P_D}\right)$ (5.2.4)

En estos índices P_S , P_D , D_S , D_D son las presiones y los diámetros, sistólicos y diastólicos respectivamente.

Posteriormente en 2006, la European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries resumió en un artículo un consenso de expertos sobre la rigidez arterial, incluyendo una revisión de índices (Laurent et al., 2006).

La fórmula (5.2.1) de distensibilidad de acuerdo a la terminología de la Sociedad Internacional de Hipertensión difiere de la definición de compliance dinámica del estándar - ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001/(R) 2010 Cardiovascular implants-Tubular vascular prostheses - en un factor de 10⁴ (como se puede ver en la sección 6.2).

5.3 Módulos incrementales teóricos para cáscaras

El volumen de la pared de un tubo cilíndrico de radio interno R_i , radio externo R_e y longitud Les $V_p = \pi \cdot (R_e^2 - R_i^2) \cdot L$ Si h es el espesor de la pared, el radio medio $\overline{R} = \frac{1}{2} \cdot (R_i + R_e)$ permite escribir $R_e = \overline{R} + \frac{h}{2}$ y $R_i = \overline{R} - \frac{h}{2}$. Teniendo esto último en cuenta, el volumen de la pared se puede escribir así: $V_p = \pi \cdot \left(\left(\overline{R} + \frac{h}{2}\right)^2 - \left(\overline{R} - \frac{h}{2}\right)^2\right) \cdot L = 4 \cdot \pi \cdot \overline{R} \cdot h \cdot L$ Si el material de la pared no cambia su volumen, el producto $\overline{R} \cdot h \cdot L$ permanece constante. Si \overline{R}_i h_i y L_i son el radio medio el espesor de pared y la longitud del tubo en un estado de

 \overline{R}_0 , h_0 y L_0 son el radio medio, el espesor de pared y la longitud del tubo en un estado de referencia: $\overline{R}_0 \cdot h_0 \cdot L_0 = \overline{R} \cdot h \cdot L$ Entonces el producto de los estiramientos promedio circunferencial $\overline{\lambda}_{\theta} = \frac{\overline{R}}{\overline{R}_0}$, radial $\overline{\lambda}_r = \frac{h}{h_0}$ y axial $\overline{\lambda}_z = \frac{L}{L_0}$ verifica: $\left(\frac{\overline{R}}{\overline{R}_0}\right) \cdot \left(\frac{h}{h_0}\right) \cdot \left(\frac{L}{L_0}\right) = \overline{\lambda}_{\theta} \cdot \overline{\lambda}_r \cdot \overline{\lambda}_z = 1$ (5.3.1) Si la longitud de la muestra permanece constante, es decir si $L = L_0$, entonces $\overline{R}_0 \cdot h_0 = \overline{R} \cdot h$ Cuando la pared arterial es lo suficientemente delgada respecto del radio medio, el radio medio se puede sustituir por el radio externo o por el radio interno, representados indistintamente por R y por R_0 de modo que: $h \cdot R \cong h_0 \cdot R_0$ (5.3.2)

Una forma de obtener un parámetro de elasticidad asignable al material de la pared arterial, cuando el segmento de arteria se puede considerar como un tubo cilíndrico de pared delgada, que se deforma cuasiestáticamente, es introducir un módulo de elasticidad incremental circunferencial natural definido a longitud axial *L* constante, como:

$$E_{\theta,inc,N} = \left(\frac{\partial \sigma_{\theta}}{\partial \varepsilon_{\theta,N}}\right)_{\varepsilon_{Z,N}} = R\left(\frac{\partial \sigma_{\theta}}{\partial R}\right)_{L} = \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial \sigma_{\theta}}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{\lambda_{Z}}$$
(5.3.3)

El módulo definido de esta manera es utilizado, por ejemplo, en Hughes et al, 1979; Baek et al, 2007 y Chandran et al, 2012.

En estas ecuaciones se utiliza la deformación natural circunferencial $\varepsilon_{\theta,N}$ que se relaciona con el cociente entre el radio R del tubo presurizado y el radio R_0 del tubo despresurizado, cociente que coincide con el estiramiento circunferencial λ_{θ} de la pared:

$$\varepsilon_{\theta,N} = \ln \frac{R}{R_0} = \ln \lambda_{\theta} \tag{5.3.4}$$

La deformación axial natural $\varepsilon_{z,N}$ se define a partir del cociente entre la longitud *L* del tubo con carga axial y su longitud descargada L_0 : $\varepsilon_{z,N} = ln \frac{L}{L_0} = ln\lambda_z$ (5.3.5)

Para poder estimar este módulo incremental $E_{\theta,inc,N}$ es necesario conocer la relación entre el esfuerzo circunferencial elástico y el radio. Esta relación se puede obtener a partir de los bucles presión-diámetro determinados experimentalmente y de conocer el radio medio y el espesor parietal a presión transmural cero. El espesor a otros valores del radio se puede obtener a partir de la suposición de incompresibilidad del material de la pared utilizando la relación (5.3.2).

Además del módulo de elasticidad incremental circunferencial natural definido por (5.3.3), también se utiliza un módulo de tipo incremental definido respecto de la variación en la deformación de ingeniería (deformación de Lagrange): $\varepsilon_{\theta,L} = \frac{R}{R_0} - 1 = \lambda_{\theta} - 1$

$$E_{\theta,inc,L} = \frac{d\sigma_{\theta}}{d\varepsilon_{\theta,L}} = \frac{d\sigma_{\theta}}{d\lambda_{\theta}} = R_0 \frac{d\sigma_{\theta}}{dR}$$
(5.3.6)

El módulo definido de esta manera es utilizado por ejemplo en Fung, 1993; Armentano y Cabrera Fischer, 1994 y Armentano et al, 1995.

La relación entre ambos módulos incrementales es

$$E_{\theta,inc,N} = \frac{d\sigma_{\theta}}{d\varepsilon_{\theta,N}} = \lambda_{\theta} \frac{d\sigma_{\theta}}{d\varepsilon_{\theta,L}} = \lambda_{\theta} E_{\theta,inc,L}$$
(5.3.7)

A partir de la ley de Laplace para una pared delgada incompresible se obtiene una relación entre los dos módulos incrementales y el módulo E_P incremental presión-diámetro teórico de Peterson. Si este módulo se define respecto de la deformación natural (ver sección 21.3):

$$E_{P,N} = R \frac{dP}{dR} \tag{5.3.8}$$

En ese caso se obtienen las relaciones:

$$E_{\theta,inc,N} = \frac{R_0}{h_0} \lambda_{\theta}^2 \left(2P + E_{P,N} \right) \quad (5.3.9 \text{ a}) \qquad E_{\theta,inc,L} = \frac{R_0}{h_0} \lambda_{\theta} \left(2P + E_{P,N} \right) \quad (5.3.9 \text{ b})$$

También se puede definir un módulo de Peterson teórico $E_{P,L}$ relativo a la deformación de ingeniería $\varepsilon_{\theta,L}$ como se puede ver en la sección 21.3 : $E_{P,L} = R_0 \frac{dP}{dR}$ (5.3.10)

En general, para las arterias y tubos electrohilados, se observa que el orden de magnitud de *P* es al menos un orden inferior ³ a $E_{P,N}$ o $E_{P,L}$ Por este motivo se puede despreciar en (5.3.9a) y

(5.3.9b). Entonces:
$$E_{\theta,inc,N} = \frac{R_0}{h_0} \lambda_{\theta}^2 \cdot E_{P,N} = \frac{1}{h_0 R_0} \cdot R^3 \cdot \frac{dP}{dR}$$
 (5.3.11a)

$$E_{\theta,inc,L} = \frac{R_0}{h_0} \lambda_{\theta} \cdot E_{P,N} = \frac{1}{h_0} \cdot R \cdot \frac{dP}{dR}$$
(5.3.11b)

Para estimar la relación entre la componente elástica del esfuerzo circunferencial (que es la que se utiliza en el cálculo de los módulos incrementales) y el radio (o el diámetro) se pueden utilizar un método empírico (Bauer, 1984) o un ajuste de parámetros de una ecuación de dinámica de cáscaras a los datos experimentales (como se puede ver más adelante en este mismo caspítulo, en la sección 5.6).

El método empírico consiste en descomponer la presión en la suma de tres términos: elástico, viscoso e inercial. Se van alterando a mano los parámetros y se re-calculan los bucles presióndiámetro de forma de eliminar la histéresis del lazo. Cuando esto se alcanza se tiene una respuesta debida mayoritariamente al témino elástico. Sobre la relación presión-diámetro elástica se puede aplicar la ley de Laplace, para estimar el esfuerzo circunferencial elástico en función del radio.

El método de ajuste de parámetros parte de una ecuación de dinámica de cáscaras con componentes elástico, viscoso e inercial dados como funciones del radio y de parámetros elásticos, viscosos e inerciales. Emplea un método de optimización consistente en construír una función objetivo a partir de los cuadrados de las diferencias entre los valores medidos y los predichos por el modelo para una cierta combinación de los valores de los parámetros. Esta función objetivo depende de los valores de los parámetros y se busca extremarla de forma de lograr un conjunto de valores de los parámetros que minimice la suma de cuadrados de las diferencias entre los valores medidos y los predichos por el modelo para una cierta combinación que minimice la suma de cuadrados de las diferencias entre los valores medidos y los predichos por el modelo.

³ De las tablas Tabla 4: Calculo del índice Beta, módulo de Peterson y %C para un segmento arterial sometido a distintos intervalos de presión pulsátil, a partir de P_S , P_D , D_S , D_D . El %C se define de acuerdo a ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001/(R) 2010 (ver sección 6.2) y Tabla 21.

5.4 Actividades involucradas en este capítulo

- Mediciones bajo régimen de presión pulsátil y despresurizaciones controladas, de diámetro y presión para estudiar propiedades mecánicas de las paredes de muestras arteriales.
- Medición de presión, flujo y perfiles de velocidades en condiciones de flujo pulsátil utilizables en simulaciones digitales de CFD.
- Deducción de una nueva fórmula cuasi-estática para relacionar la presión con el diámetro en un segmento recto de arteria a partir de un modelo fenomenológico simple de la respuesta mecánica pasiva de la pared.
- Ajuste de parámetros de modelos matemáticos (biomecánicos dinámicos y cuasiestáticos) para paredes arteriales, a datos experimentales. Uso de parámetros para caracterización biomecánica.
- Descomposición en armónicas de las señales de presión y flujo obtenidas por medidas efectuadas en el HWBS y estimación del esfuerzo local de cizalla en función del tiempo. Estimación del OSI en la interfase fluido-pared utilizando los resultados de la curva de esfuerzo de cizalla estimado.

5.5 Materiales y métodos

La configuración experimental se presenta en el capítulo 17. El origen de las muestras se describe en el capítulo 16.

Las definiciones de algunos módulos de elasticidad circunferencial habitualmente empleados para resumir resultados experimentales se encuentran en las secciones 5.2 y 5.3 de este capítulo y en el capítulo 20. El significado y la relación de estos módulos con los fundamentos de la mecánica de sólidos no lineal se analizan en la sección 22.5.

Las bases teóricas de los modelos basados en la teoría de la hiper elasticidad y de los modelos incrementales deducidos a partir de la teoría hiper elástica se encuentran en 22.3 a 22.6.

5.6 Resultados obtenidos

5.6.1 Medición bajo régimen pulsátil estacionario en segmento de arteria y estimación de indices empíricos

Se efectuaron mediciones de presión, diámetro y flujo en el HWBS (como se detalla en 17) sobre segmentos de arteria.

A continuación, se presentan resultados para un segmento de aorta porcina. Este segmento posee un largo de 120mm sin pretensar. El diámetro externo medido a presión transmural nula y sin pretensión en un punto próximo a donde posteriormente se ubicaron los cristales de sonomicrometría, es de 16 mm. El espesor parietal en esa ubicación, registrado bajo las mismas condiciones es de 1,5 mm (medido con calibre). La Figura 21 a la izquierda muestra el punto de ubicación de los cristales, a más de tres diámetros internos respecto de los puntos de fijación del segmento (cumpliendo con los requisitos del principio de Saint Venant, presentados en 4.6.6.2). Ubicado a 90 grados respecto de la línea que une los cristales se encuentra el transductor de A-Scan para medir diámetros y espesores parietales (como se explica en la sección 15.4.2, donde se presentan algunos resultados experimentales obtenidos en mediciones de pared de aorta porcina). A la derecha se presenta la ubicación del flujímetro. El flujo se da en el sentido de izquierda a derecha. Para un diámetro interno de 13mm, una frecuencia de 1,25Hz y una velocidad promedio de 17cm/s, de la ecuación (4.6.6.3) para estimar la longitud de entrada, resulta una distancia de 7,4cm. El sensor fue localizado a unos 9 cm de la entrada del flujo al segmento.



Figura 21: Izquierda: ubicación de los sensores de sonomicrometría y de presión (Konigsberg). Derecha: ubicación del sensor de flujo y del transductor de A-Scan.

En la Figura 22 se presenta un ejemplo de registro de presión y diámetro en función del tiempo sobre un segmento de arteria aorta porcina, para una frecuencia de pulsación de 75 ciclos por minuto.



Figura 22: Curvas de diámetro por sonomicrometría y presión (Konigsberg) para segmento de arteria aorta porcina.



Figura 23: Curvas de diámetro por sonomicrometría y presión (Konigsberg) para el mismo segmento de arteria aorta porcina, sometido a una despresurización lenta, a partir de altos valores de presión

De los datos experimentales de presión y diámetro, de los cuales surgen la Figura 22 y la Figura 23, se calcula el índice de rigidez Beta (fórmula 5.2.4), el módulo de Peterson (fórmula 5.2.3) y el %C (fórmula 6.2.1, sección 6.2) (Ver Tabla 4). En la misma tabla se calcula la presión de pulso (PP) y la presión arterial media (PAM). En los gráficos mencionados se identificaron ciclos y se extrajeron los valores de P_S, P_D, D_S, D_D para esos ciclos. La PAM se calcula como $P_D + \frac{1}{3}(P_S - P_D)$.

Los extremos de presión de los ciclos seleccionados son aproximadamente 47-119, 153-254, 171-275 y197-307 mmHg. Se seleccionaron ciclos a altas presiones para investigar el efecto sobre el valor de los parámetros calculados.

Tabla 4: Calculo del índice Beta, módulo de Peterson y %C para un segmento arterial sometido a distintos intervalos de presión pulsátil, a partir de *P_s*, *P_D*, *D_s*, *D_D*. El %C se define de acuerdo a ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001/(R) 2010 (ver sección 6.2)

		Medición			
Variables Medidas	1	2	3	4	Unidades
Ps	307,27	274,66	254,47	118,94	mmHg
Pd	196,73	171,59	153,30	47,35	mmHg
Ds	21,34	21,29	21,24	18,53	mm
Dd	21,08	20,91	20,66	16,11	mm
PP	110,54	103,07	101,17	71,59	mmHg
PAM	233,58	205,95	187,02	71,21	mmHg
BETA	36,30	25,48	17,99	6,13	(Adim.)
Mod. Petersen	1,20	0,74	0,48	0,06	MPa
%C	1,11	1,79	2,78	20,99	1/mmHg

Se observa que a medida que la PAM disminuye, disminuye el coeficiente Beta. El indice Beta obtenido para el intervalo de presión sistólica de 118,9 mmHg y 47,3 mmHg de diastólica tiene un valor compatible con los que se reportan para arterias aortas humanas de individuos sanos (Nichols et al., 2011) para intervalos de presión similares.

A partir de registros como el de la Figura 22 se construyen bucles presión vs diámetro para un ciclo o para varios ciclos superpuestos en el mismo gráfico. La Figura 24 presenta un bucle presión-diámetro para un ciclo de pulsación, extraido de los datos graficados en la Figura 22.



Figura 24: Bucle presión-diámetro para un ciclo del Cardiobot correspondiente a muestra de arteria aorta porcina.

La energía disipada en un ciclo de carga se puede estimar por el área del bucle. La energía elástica recuperada luego de ese mismo ciclo se puede estimar por el área del dominio limitado por arriba por la curva de despresurización del bucle, por abajo por el segmento del eje de los diámetros comprendido entre los diámetros mínimo y máximo, y por los costados por los
segmentos paralelos al eje de presiones que unen estos diámetros extremos con el bucle. El cociente de estas dos áreas suministra una medida de la importancia de la disipación respecto del almacenamiento de energía elástica.

Una estimación rápida de la importancia de las pérdidas por disipación viscosa en los bucles presión-diámetro como el de la Figura 24 puede efectuarse aplicando un procedimiento recomendado por Victor Hardung para hallar el ángulo de pérdidas. El ángulo de pérdidas φ se relaciona con las presiones medidas a través de la fórmula aproximada (Hardung, 1962):

$$sen\varphi \cong \frac{(P_4 - P_3)}{(P_2 - P_1)}$$
 (5.6.1.1)

La fórmula es exacta cuando ambos, el diámetro y la presión, son funciones sinusoidales de la misma frecuencia y entre la oscilación de presión y la correspondiente oscilación del diámetro hay un desfasaje dado por el ángulo de pérdidas. En (5.6.1.1) el denominador es la diferencia entre el máximo P_2 y el mínimo valor P_1 de presión medidos en el bucle. Para calcular el numerador de la fórmula se determinan los valores máximo y mínimo del diámetro en el bucle y se determina un segmento en el eje de los diámetros que tiene a esos puntos como extremos. Se traza por el punto medio del segmento una recta paralela al eje de las presiones y se determinan las presiones P_3 y P_4 en sus puntos de corte con el bucle, inferior y superior, respectivamente. En la Figura 25 se muestra como se aplica este método al bucle de la Figura 24.



Figura 25: Determinación de las presiones para la estimación del ángulo de perdidas.

Se obtiene $sen\varphi \cong 0,132$. Esto corresponde a un ángulo de pérdidas de aproximadamente 7,6 grados. Para una estimación más precisa se pueden ajustar parámetros de un modelo viscoelástico de pared (como se verá más adelante) o se puede determinar el cociente entre el área que mide la energía disipada y el área que mide la energía almacenada en cada ciclo.

La Figura 26 y la Figura 27 presentan registros de caudal obtenidos para la misma muestra sometida a dos intervalos de presión pulsátil.



Figura 26: Izquierda: Registro de flujo. El promedio del caudal es de 27,2 cm³/s (1,62 litros/minuto). Derecha: Registro de presión y flujo (multiplicado por un factor de 40 y con un offset de 100 para comparar con la onda de presión). La presión varía entre 62 y 137 mmHg.



Figura 27: Izquierda: Registro de flujo. El promedio del caudal es de 23,3 cm³/s (1,39 litros/minuto). Derecha: Registro de presión y flujo (multiplicado por un factor de 15 y con un offset de 50 para comparar con la onda de presión). La presión varía entre 20 y 95 mmHg.

El caudal es forzado por el Cadiobot que es una bomba de pistón (equivalente en su punto de salida a una fuente de corriente en un circuito elétrico). La forma de la onda de presión resulta de la interacción entre la forma de onda inyectada por la bomba y el resto del circuito hidráulico (incluyendo la muestra). En particular, la constricción variable permite modificar la forma de onda a través de variar la componente de ondas reflejadas (como se menciona en la sección 4.4).

Para una descripción paramétrica empírica de las ondas de flujo Q(t) y de presión P(t) se pueden emplear las siguientes aproximaciones de Fourier involucrando hasta la tercera armónica de la frecuencia angular ω del Cardiobot:

$$Q(t) = \overline{Q} \cdot \left(1 + A_1 \cdot sen(\omega \cdot t + \varphi_1) + A_2 \cdot sen(2 \cdot \omega \cdot t + \varphi_2) + A_3 \cdot sen(3 \cdot \omega \cdot t + \varphi_3)\right)$$
(5.6.1.2)

$$P(t) = \bar{P} \cdot \left(1 + B_1 \cdot sen(\omega \cdot t + \delta_1) + B_2 \cdot sen(2 \cdot \omega \cdot t + \delta_2) + B_3 \cdot sen(3 \cdot \omega \cdot t + \delta_3)\right)$$

(5.6.1.3)

En estas fórmulas de aproximación, \overline{Q} y \overline{P} son los valores promedio sobre un ciclo del flujo y de la presión, respectivamente, de modo que las amplitudes de los términos sinusoidales son números sin dimensiones. La reconstrucción del flujo empleando tres armónicas se utiliza para modular un perfil estacionario de velocidades introducido como condición de borde de entrada en investigaciones hemodinámicas de segmentos de arteria mediante CFD (Coppola y Caro, 2009). En la presente sección se utiliza esta descomposición para una caracterización paramétrica, tanto de la onda de presión como de la correspondiente onda de flujo, en términos de amplitudes de oscilación y de fases empíricas.

Con independencia del modelo cuyos parámetros se ajustan, el procedimiento de ajuste empleado consiste en utilizar un método de regresión no lineal (Brown, 2001). En este método se maximiza la figura de mérito $R^2 = 1 - \frac{\sum(y-y_{cal})^2}{\sum(y-y_{prom})^2}$. En esta figura de mérito y son los valores experimentales de la serie de tiempo seleccionada, y_{cal} son los valores de la serie de tiempo calculados a partir del modelo seleccionado e y_{prom} es el valor experimental promedio correspondiente a la serie de tiempo medida en el intervalo considerado. El método permite introducir restricciones en los valores de los parámetros. Por ejemplo, mantener un parámetro positivo o nulo. Este método se utilizará en todo este capítulo.

La Figura 28 muestra la gráfica de las fórmulas (5.6.1.2) y (5.6.1.2) con sus parámetros ajustados a las formas de ondas medidas y graficadas en la Figura 27. Los valores de los parámetros ajustados para el flujo son (RSQ = 0.955):

$$A_1 = 0.40$$
 $A_2 = 0.29$ $A_3 = 0.12$ $\varphi_1 = -0.11$ $\varphi_2 = -0.17$ $\varphi_3 = 3.73$

Los valores de los parámetros ajustados para la presión son (RSQ = 0.994):

 $B_1 = 0.61$ $B_2 = 0.24$ $B_3 = 0.12$ $\delta_1 = -0.27$ $\delta_2 = -1.08$ $\delta_3 = 2.94$



Figura 28: Ajuste de parámetros de fórmulas de flujo (izquierda) y presión (derecha) a los datos experimentales de la Figura 27

La Figura 29 muestra la gráfica de las fórmulas (5.6.1.2) y (5.6.1.2) con sus parámetros ajustados a las formas de ondas medidas y graficadas en la Figura 26. Los valores de los parámetros ajustados para el flujo son (RSQ = 0.939):

$$A_1 = 0.40$$
 $A_2 = 0.18$ $A_3 = 0.16$ $\varphi_1 = 0.97$ $\varphi_2 = 0.79$ $\varphi_3 = 5.46$

Los valores de los parámetros ajustados para la presión son (RSQ = 0,985):

$$B_1 = 0.31$$
 $B_2 = 0.12$ $B_3 = 0.07$ $\delta_1 = 0.46$ $\delta_2 = 0.33$ $\delta_3 = 4.66$



Figura 29: Ajuste de parámetros de fórmulas de flujo (izquierda) y presión (derecha) a los datos experimentales de la Figura 26

Para ambos ajustes se observa que la fase $(n \cdot \omega \cdot t + \varphi_n)$ para cada una de las tres componentes del flujo es mayor que la fase $(n \cdot \omega \cdot t + \delta_n)$ de la componente de la presión correspondiente. Para lo que sigue, el flujo y la presión pueden considerarse medidos en el mismo punto, debido a que la longitud de onda de la perturbación propagada es mucho mayor (metros) que la distancia entre el flujímetro y el sensor de presión (aproximadamente 3 cm).

Si el segmento de arteria sometido a flujo pulsátil se considera como una línea de transmisión de señales, el flujo corresponde a la corriente eléctrica y la presión al voltaje entre los conductores de la línea. Aplicando los resultados presentados en la sección 24.2, la diferencia $\delta_n - \varphi_n$ entre los ángulos de fase de la presión y el flujo en un punto del segmento, para la frecuencia $n \cdot \omega$, es igual al ángulo de fase ϕ_n de la impedancia compleja al flujo que el conducto presenta en el punto considerado a esa frecuencia de oscilación. Esta impedancia, dada por la ecuación (24.2.11), depende de la impedancia característica de la línea de transmisión que representa al segmento de arteria, de la impedancia de carga en el extremo distal del segmento, de la ubicación del punto donde se miden la presión y el flujo, y del parámetro de propagación de la línea.

5.6.2 Mediciones de perfiles de velocidad en un modelo físico de bifurcación

A continuación, se presentan algunos de los resultados obtenidos de perfiles de velocidad para un modelo físico (ver nota al pie 2) de bifurcación arterial bajo condiciones de flujo pulsátil (empleando el Cardiobot como bomba). La sonda de ultrasonido se ubicó en posiciones en las cuales no interfiriera con otros sensores. Como en este caso se buscaba registrar que forma tomaban los perfiles de velocidad en el segmento común y en una rama en secciones transversales al flujo, no se aplicaron los criterios para ubicación de sensores teniendo en cuenta la longitud de establecimiento del flujo.

La Figura 30 muestra los perfiles de velocidad obtenidos mediante el equipo DOP1000 (Doppler pulsado, ver sección 15.4.6) a 40 mm de la entrada del segmento común del modelo físico de bifurcación. Los tiempos corresponden a instantes respecto al inicio de la adquisición de datos.



Figura 30: Izquierda: Perfiles de velocidad obtenidos por Doppler pulsado a 40mm de distancia respecto de la entrada del segmento común para distintos instantes de tiempo. Derecha: ubicación de transductor.

La Figura 31 muestra los perfiles de velocidad obtenidos sobre una de las ramas para distintos instantes de tiempo, a 90mm de distancia respecto del divisor de flujos.



Figura 31: Izquierda: Perfiles de velocidad obtenidos por Doppler pulsado sobre una de las ramas para distintos instantes de tiempo, a 90mm de distancia respecto del divisor de flujos. Derecha: ubicación de transductor. El transductor se posiciona sobre la rama que corresponde al segmento largo de arteria.

Las curvas de la Figura 30 y la Figura 31 corresponden a los datos crudos generados por el equipo. Es necesario aplicar un factor de corrección de 0,866 a los valores del eje de las abcisas para obtener distancias radiales respecto del eje del vaso, tomadas desde la superficie del transductor (como se menciona en la sección 15.4.6). En la Figura 30 los perfiles de velocidades para el segmento común tienen un ancho que varía entre 25 y 28 mm aproximadamente. Aplicando el factor de corrección, se obtienen anchos de perfiles de 12,5 y 14 mm respectivamente (dentro del lumen).

La variación del ancho de los perfiles que se observa en la Figura 30 y la Figura 31 presenta una componente debida a la pulsación del vaso, lo que hace variar el diámetro del lumen. Otro elemento a tener en cuenta es el umbral de discriminación del instrumento. En particular, la velocidad del fluido adyacente a la pared, en dirección axial, disminuye hasta ser nula en la superficie de la pared. Por lo tanto, el corrimiento de frecuencia por efecto Doppler se hace cada vez menor cuánto más cerca se esté de la superficie de la pared. A esto se le suma que durante la diástole los perfiles de velocidad son más pequeños en magnitud. Esto combinado con el efecto del umbral de detección del equipo influye sobre la variación del ancho de los perfiles registrados.

5.6.3 Fórmulas para la relación presión-diámetro a partir de un modelo fenomenológico simple de la respuesta mecánica pasiva de paredes arteriales: el modelo logarítmico.

Los resultados de la determinación experimental, tanto in-vitro como in-vivo, del módulo incremental circunferencial operacional $E_{\theta,inc,N}$ en grandes arterias en condiciones de presión pulsátil (módulo dinámico), sugiere que $E_{\theta,inc,N}$ se puede relacionar con la presión de

distensión promedio *P* (presión de operación) por medio de una función exponencial (Hughes et al, 1979) (Nichols et al, 2011): $E_{\theta,inc,N}(P) = E_0 \cdot e^{\alpha \cdot P}$ (5.6.3.1)

El objetivo de esta sección es investigar qué relación entre la presión y el diámetro se puede deducir aceptando la ecuación (5.6.3.1).

Teniendo en cuenta que $E_{\theta,inc,N} = \lambda_{\theta} \cdot \frac{d\sigma_{\theta}}{d\lambda_{\theta}}$ y asumiendo que $\sigma_{\theta} = \frac{D_0 \lambda_{\theta}^2}{2h_0} \cdot P$ (consecuencia de una ley de Laplace cuasi-estática donde h_0 es el espesor y D_0 es el diámetro de la pared, respectivamente, cuando P = 0) se obtiene:

$$\lambda_{\theta} \cdot \frac{d}{d\lambda_{\theta}} \left(\lambda_{\theta}^{2} \cdot P \right) = \lambda_{\theta}^{2} \left(2P + \lambda_{\theta} \cdot \frac{d}{d\lambda_{\theta}} P \right) = \frac{2h_{0} \cdot E_{0}}{D_{0}} \cdot e^{\alpha \cdot P}$$
(5.6.3.2)

Como los resultados de las mediciones en arterias y en tubos electrohilados (ver nota 3) sugieren que 2*P* se puede despreciar, en primera aproximación, respecto de $\lambda_{\theta} \cdot \frac{d}{d\lambda_{\theta}}P$, haciendo esta aproximación, separando variables e integrando la presión en el intervalo [0, P] y el estiramiento en el intervalo correspondiente $[1, \lambda_{\theta}]$ resulta una relación entre la presión transmural y el estiramiento circunferencial de la pared:

$$\int_{0}^{P} e^{-\alpha \cdot u} \, du = \frac{1}{\alpha} (1 - e^{-\alpha \cdot P}) = \frac{2h_{0} \cdot E_{0}}{D_{0}} \cdot \int_{1}^{\lambda_{\theta}} \frac{dw}{w^{3}} = \frac{h_{0} \cdot E_{0}}{D_{0}} \cdot \left(1 - \frac{1}{\lambda_{\theta}^{2}}\right)$$
(5.6.3.3)

Teniendo en cuenta que $\lambda_{\theta} = \frac{D}{D_0}$ y definiendo la presión $P_* = \frac{1}{\alpha}$, de (5.6.3.3) se deducen las siguientes fórmulas que relacionan la presión con el diámetro:

$$\frac{P}{P_{*}} = -\ln\left[1 - \left(\frac{h_{0}}{D_{0}}\right)\left(\frac{E_{0}}{P_{*}}\right)\left(1 - \left(\frac{D_{0}}{D}\right)^{2}\right)\right] \quad (5.6.3.4) \qquad \frac{D}{D_{0}} = \frac{1}{\sqrt{1 - \left(\frac{D_{0}}{h_{0}}\right)\left(\frac{P_{*}}{E_{0}}\right)\left(1 - e^{-\frac{P}{P_{*}}}\right)}} \quad (5.6.3.5)$$

Se propone denominar *logarítmico* a este modelo de la relación entre la presión y el diámetro. De (5.6.3.4) y de $\sigma_{\theta} = \frac{D_0 \lambda_{\theta}^2}{2h_0} \cdot P$ se obtiene una fórmula para el esfuerzo circunferencial cuasiestático: $\sigma_{\theta} = -\frac{1}{2} {D_0 \choose h_0} {P_* \choose E_0} \cdot \lambda_{\theta}^2 \cdot \ln \left[1 - {h_0 \choose D_0} {E_0 \choose P_*} \left(1 - {\left(\frac{1}{\lambda_{\theta}} \right)^2} \right) \right]$ (5.6.3.6)

Sustituyendo (5.6.3.4) en (5.6.3.1) y teniendo en cuenta que $\alpha = \frac{1}{P_*}$ es posible hallar una relación entre el módulo incremental $E_{\theta,inc,N}$ y el estiramiento. Se obtiene:

$$E_{\theta,inc,N}(\lambda_{\theta}) = \frac{E_0}{1 - \left(\frac{h_0}{D_0}\right) \left(\frac{E_0}{P_*}\right) \left(1 - \left(\frac{1}{\lambda_{\theta}}\right)^2\right)}$$
(5.6.3.7)

Esta fórmula tiene la particularidad de que si $\left(\frac{h_0}{D_0}\right)\left(\frac{E_0}{P_*}\right)$ es mayor que 1, el módulo incremental se hace infinito para un valor finito del estiramiento.

Supongamos ahora que el módulo incremental de Lagrange y el estiramiento se relacionan a través de la fórmula: $E_{\theta,inc,L}(\lambda_{\theta}) = \frac{d\sigma_{\theta}}{d\varepsilon_{\theta,L}} = \frac{d\sigma_{\theta}}{d\lambda_{\theta}} = E_{0,L} \cdot e^{\kappa \cdot (\lambda_{\theta} - 1)}$ (5.6.3.8)

A diferencia de la fórmula (5.6.3.7), el módulo dado por la fórmula (5.6.3.8) propuesta por Hughes (Hughes et al, 1979) se mantiene siempre finito para todo valor finito del estiramiento.

Integrando (5.6.3.8) se obtiene el conocido modelo exponencial para la relación entre el esfuerzo y el estiramiento (Hayashi et al, 2001): $\sigma_{\theta} = \frac{E_{0,L}}{\kappa} \cdot \left(e^{\kappa \cdot (\lambda_{\theta} - 1)} - 1\right)$ (5.6.3.9)

Entonces, a partir de $\sigma_{\theta} = \frac{D_0 \lambda_{\theta}^2}{2h_0} \cdot P$ se desprende la siguiente fórmula para vincular la presión transmural con el diámetro del tubo: $P = \frac{2h_0}{D_0 \left(\frac{D}{D_0}\right)^2} \cdot \frac{E_{0,L}}{\kappa} \cdot \left(e^{\kappa \cdot \left(\frac{D}{D_0} - 1\right)} - 1\right)$ (5.6.3.10)

A partir de la fórmula (5.6.3.8) y de la relación (5.3.7) entre el módulo incremental natural y el módulo incremental de Lagrange se obtiene el módulo incremental natural para el modelo exponencial: $E_{\theta,inc,N} = \lambda_{\theta} \cdot E_{\theta,inc,L} = \lambda_{\theta} \cdot E_{0,L} \cdot e^{\kappa \cdot (\lambda_{\theta} - 1)}$ (5.6.3.11)

5.6.4 Medición bajo régimen de despresurización lenta y ajuste de parámetros del modelo logarítmico presión-diámetro. Comparación con el modelo de pared anisótropa de Odgen.

En esta sección, se presentan datos de presión y diámetro medidos en el HWBS (como se detalla en 17) en condiciones de despresurización lenta⁴. Estos datos posteriormente se procesan y los resultados se emplean para estimar los parámetros del modelo logarítmico presentado en la sección 5.6.3 y del modelo hiperelástico de pared anisótropa debido a Odgen.

A continuación, se presenta un ejemplo de registro de presión y diámetro en función del tiempo sobre el mismo segmento de arteria de la sección 5.6.1. La presión en el circuito en condición pulsátil se elevó hasta que el valor máximo en sístole se situara cercano a 330 mmHg. Luego se abrió levemente la válvula de la perilla de goma (de presurización manual del circuito, ver

⁴ En este capítulo y en los siguientes, se entiende por despresurización lenta a una caída monótona en la presión cuya escala de tiempo característica es al menos un orden de magnitud mayor que el período de pulsación de la presión.

capítulo 15) permitiendo que se liberara lentamente el aire acumulado en el reservorio del HWBS y por consiguiente disminuyera la presión media.



Figura 32: Izquierda: Registro de presión y curva de presión media en función del tiempo. Derecha: Registro de diámetro y curva de diámetro medio en función del tiempo.

La Figura 33 muestra la relación presión-diámetro cuasi estática dada por la fórmula logarítmica (5.6.3.4) ajustada a los resultados experimentales. En esta ecuación se toma para D_0 el valor del diámetro externo de la arteria pretensada (condición isométrica axial) a diferencia de presión transmural nula ($D_0 = 15,3$ mm) y para h_0 el espesor en esas mismas condiciones ($h_0 = 1,4$ mm).



Figura 33: Relación presión-diámetro cuasi estática ajustada a los resultados experimentales (RSQ = 0,986) correspondiente a la Figura 32.

Los valores obtenidos para los parámetros son (con RSQ = 0,9888): $P_* = 60,58 mmHg$ y $E_0 = 1250 mmHg$ (167 kPa).

En la Figura 34 se presenta la relación cuasiestacionaria entre la presión transmural y el diámetro externo según el modelo logarítmico (ecuación (5.6.3.4)) luego del ajuste de parámetros a los datos experimentales de despresurización lenta.



Figura 34: Relación presión transmural – diámetro externo cuasi estacionaria predicha por el modelo logarítmico luego del ajuste de parámetros a los datos experimentales de despresurización lenta.

En la Figura 35 se calculan el módulo incremental natural utilizando la ecuación (5.6.1.1) y el módulo incremental de Lagrange utilizando la ecuación (5.3.7) a partir de los parámetros estimados.



Figura 35: Curvas de módulos elásticos incrementales natural y de Lagrange en mmHg (izquierda) y en kPa (derecha), en función de la presión en mmHg.

Para valores de presión menores a 180 mmHg, las predicciones del modelo son compatibles con los resultados obtenidos en aorta porcina por debajo de esa presión (por ejemplo, en Kim et al, 2012 y en Martin et al, 2011) aplicando otros métodos experimentales.

La Figura 36 muestra el resultado obtenido para el esfuerzo circunferencial σ_{θ} (de Cauchy-Euler) a partir del modelo logarítmico (ecuación (5.6.3.6)) en función de la deformación circunferencial de Lagrange $\varepsilon_{\theta,L} = \frac{D}{D_0} - 1 = \lambda_{\theta} - 1$ y de la deformación circunferencial de Green (ecuación (22.2.23) de la sección 22.2). Para pasar de esfuerzos de Cauchy-Euler (σ_{θ}) a esfuerzos de Lagrange ($\sigma_{\theta,L}$) se utiliza la fórmula $\sigma_{\theta} = \lambda_{\theta} \cdot \sigma_{\theta,L}$ Esta fórmula se desprende de la ecuación (22.3.1.29 b) de la sección 22.3.1 con $\lambda_1 = \lambda_r$ y $\lambda_3 = \lambda_z$, teniendo en cuenta que $\lambda_2 = \lambda_{\theta} = \frac{1}{\lambda_1 \cdot \lambda_3}$ debido a la incompresibilidad del material. Aquí λ_r es el cociente entre el espesor a una diferencia de presión transmural dada y el espesor de pared a diferencia de presión transmural nula y λ_z es el estiramiento axial (fórmula (5.3.5) de la sección 5.3).



Figura 36: Curva esfuerzo de Cauchy-Euler circunferencial en función de la deformación circunferencial de Lagrange (izquierda) y de la deformación circunferencial de Green (derecha) predicha a partir del modelo logarítmico.

El diagrama ubicado a la izquierda de la Figura 36 que tiene como abscisas las deformaciones de Lagrange permite su comparación con resultados de mediciones realizadas con máquinas de ensayo de materiales a tracción uniaxial o con resultados obtenidos aplicando un sistema de estéreo-visión para seguimiento de marcadores ubicados en la pared vascular. El diagrama ubicado a la derecha tiene como abscisas la deformación circunferencial de Green para facilitar la comparación con los trabajos que emplean relaciones constitutivas obtenidas a partir de la teoría hiperelástica para ajustar parámetros a partir de los resultados de ensayos experimentales. El modelo logarítmico que se vio en la sección anterior, se basa en correlaciones empíricas entre el módulo de elasticidad y la presión transmural.

A continuación, se utiliza el modelo hiperelástico de Odgen. Un modelo matemático que relaciona el estado local de esfuerzos con el estado local de deformaciones se denomina hiperelástico cuando esa relación entre esfuerzos y deformaciones se deprende de una densidad de energía libre de deformación. La hiperelasticidad se introduce en la sección 22.3 y la fórmula para la energía elástica en función de los estiramientos del modelo de Odgen en 22.3.3.

Este modelo se formuló para describir una deformación tridimensional como la que se produce en una pared gruesa. Permite describir la deformación axisimétrica de la pared de un tubo en condiciones en las que propiedades elásticas son diferentes en dirección radial, circunferencial y axial, mediante tres módulos de elasticidad: μ_{θ} μ_z μ_r Aun en el caso de un material incompresible, al someter las muestras a condicione isométricas axiales y sin registro de la tensión axial versus tiempo, las medidas obtenidas en el HWBS no permiten estimar la totalidad de los parámetros del modelo de Odgen. No obstante se puede obtener una fórmula para la relación presión-diámetro como se presenta a continuación.

En 22.4 se ve que el esfuerzo circunferencial se puede aproximar por una fórmula basada en la densidad de energía elástica (fórmula hiperelástica (22.4.4)): $\sigma_{\theta}(\lambda_{\theta}, \lambda_z) \approx \lambda_{\theta} \frac{\partial W^*}{\partial \lambda_{\theta}} (\lambda_{\theta}, \lambda_z)$ Aquí $W^*(\lambda_{\theta}, \lambda_z)$ es la densidad de energía elástica expresada en función de los alargamientos circunferencial y axial. Viene dada por la ecuación (22.3.3.3). Si se toma como estado de referencia el correspondiente al segmento de arteria despresurizado pero ya estirado, de la formula anterior y de la (22.3.3.3) se deduce el esfuerzo circunferencial para el modelo de Odgen: $\sigma_{\theta} = \mu_{\theta} \cdot \lambda_{\theta}^{\ n} - (\mu_{\theta} - \mu_r) - \mu_r \cdot \frac{1}{\lambda_{\theta}^{\ n}}$ (5.6.4.1)

Entonces, teniendo en cuenta que $\sigma_{\theta} = \frac{D_0 \lambda_{\theta}^2}{2h_0} \cdot P$ se obtiene la relación presión-diámetro cuasiestática: $P = \frac{2 \cdot h_0}{D_0} \cdot \frac{1}{\lambda_{\theta}^2} \cdot \left(\mu_{\theta} \cdot \lambda_{\theta}^n - (\mu_{\theta} - \mu_r) - \mu_r \cdot \frac{1}{\lambda_{\theta}^n}\right)$ (5.6.4.2)

Ajustando parámetros en la ecuación (5.6.4.2) en el intervalo de presiones 0 a 147 mmHg se obtiene (RSQ=0,999) la curva presión-diámetro de la Figura 37 (μ_{θ} =72,21 mmHg, μ_r =94,91 mmHg, n = 9,86).



Figura 37: curva presión-diámetro para el modelo de Odgen ajustada en el intervalo de presiones 0 a 147 mmHg, comparada con la curva presión-diámetro para el modelo logarítmico.

5.6.5 Ajuste de parámetros de un modelo dinámico de pared a bucles presióndiámetro experimentales

En esta sección se ajustan parámetros de un modelo a datos experimentales presión-diámetro en condiciones dinámicas, como las que se muestran en la Figura 24. El modelo que se va a usar es un caso particular de la ecuación dinámica para la pared arterial considerada como membrana (ecuación (22.6.17) de la sección 22.6)

$$P = \Delta p(t) = \frac{2h_0}{D_0 \lambda_{\theta}^2} \cdot \left(\lambda_{\theta} \cdot M \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \lambda_{\theta} + \sigma_{\theta}\right)$$
(5.6.5.1)

En términos del diámetro externo D(t) y el diámetro externo D_0 a diferencia de presión transmural Δp nula (con el tubo pretensado y en condiciones isométricas en dirección axial) el alargamiento circunferencial es $\lambda_{\theta}(t) = \frac{D(t)}{D_0}$ En (5.6.5.1), el esfuerzo circunferencial $\sigma_{\theta}(t)$ se puede descomponer en una componente elástica y una viscosa (disipativa). Para la componente disipativa se va a utilizar una expresión lineal utilizada a menudo (Bergel, 1961) (Armentano et al, 1995): $\sigma_{\theta,Visc} = \eta \frac{\partial}{\partial t} \lambda_{\theta}$ (5.6.5.2)

En este caso, la diferencia entre los modelos aparece solamente en la componente elástica $\sigma_{\theta,elas}$. En términos del diámetro (5.6.5.1) se puede re-escribir así:

$$P(t) = \frac{2h_0}{D_0 \left(\frac{D}{D_0}\right)^2} \cdot \left(\left(\frac{D}{D_0}\right) \cdot M \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \left(\frac{D}{D_0}\right) + \eta \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{D}{D_0}\right) + \sigma_{\theta,elas} \right)$$
(5.6.5.3)

Las unidades del parámetro de viscosidad η y del parámetro de inercia M son, respectivamente: $[\eta] = Pa \times s$ $[M] = \frac{kg}{m^2}$ Como la longitud del tubo se mantiene constante durante los experimentos, $\sigma_{\theta,elas}$ se puede considerar como función del diámetro Dsolamente, a través del estiramiento circunferencial de la pared $\frac{D}{D_0}$.

En la Figura 24, para presiones por encima de 130mmHg se comienza a manifestar la aparición de una respuesta no lineal (que se suele atribuir a las fibras de colágeno). Se ensaya un ajuste de parámetros para un modelo polinómico de la relación entre $\sigma_{\theta,elas}$ y el estiramiento, que incluye dos términos elásticos no lineales, con coeficientes γ_1 y γ_2 (Gineau, 2011):

$$\sigma_{\theta,elas} = E_0 \cdot \left[\left(\frac{D}{D_0} - 1 \right) + \gamma_1 \left(\frac{D}{D_0} - 1 \right)^2 + \gamma_2 \left(\frac{D}{D_0} - 1 \right)^3 \right]$$
(5.6.5.4)

La Figura 38 y la Figura 40 muestran el bucle experimental junto con dos bucles estimados. En el primer caso se agregó una restricción entre los coeficientes de no linealidad $\gamma_2 = \frac{2}{3}\gamma_1^2$, con el propósito de que cuando se pone $E_0 = E_{0,L}$ y $\gamma_1 = \frac{\kappa}{2}$ la fórmula (5.6.5.4) coincida con los

primeros tres términos del desarrollo de la relación (5.6.3.9) entre el esfuerzo circunferencial elástico y el estiramiento correspondiente al modelo exponencial que aparece al final de la sección 5.6.3 Los resultados obtenidos ajustando el modelo dinámico con el modelo polinómico para $\sigma_{\theta,elas}$ con la restricción $\gamma_2 = \frac{2}{3}\gamma_1^2$, al bucle experimental de la Figura 24 son (con RSQ = 0,997) (Figura 38):



 $E_0 = 228,93 \ kPa$ $\eta = 4,08 \ kPa \times s$ $M = 0,00 \ \frac{kg}{m^2}$ $\gamma_1 = 2,02$ $\gamma_2 = 2,72$

Figura 38 Bucle presión-diámetro para un ciclo del Cardiobot correspondiente a muestra arterial porcina (curva Bucle Exp) y bucle calculado (curva Bucle Cal) con la restricción $\gamma_2 = \frac{2}{3}\gamma_1^2$.

Las fluctuaciones en las curvas de Bucle Cal están asociadas a las derivadas numéricas calculadas a partir de los datos experimentales.

Asumiendo la compatibilidad entre la fórmula $E_{\theta,inc,N}(\lambda_{\theta}) = \frac{E_0}{1 - \left(\frac{h_0}{D_0}\right) \left(\frac{E_0}{P_*}\right) \left(1 - \left(\frac{1}{\lambda_{\theta}}\right)^2\right)}$, (fórmula

(5.6.3.7) que relaciona el módulo incremental natural del modelo logarítmico presión-diámetro con el estiramiento) y la fórmula $E_{\theta,inc,N} = \lambda_{\theta} \cdot E_{0,L} \cdot e^{\kappa \cdot (\lambda_{\theta} - 1)}$, (fórmula (5.6.3.11) que relaciona el módulo incremental natural del modelo presión-diámetro exponencial con el estiramiento), al primer orden de aproximación cuando la deformación $\lambda_{\theta} - 1$ de la pared tiende a cero, y teniendo en cuenta que $\kappa = 2 \cdot \gamma_1 = 4,04$, se obtienen las siguientes ecuaciones de compatibilidad entre los parámetros de ambos modelos:

$$E_0 = E_{0,L} = 228,93 \ kPa$$
 $\left(\frac{h_0}{D_0}\right) \left(\frac{E_0}{P_*}\right) = \frac{1+\kappa}{2} = 2,52$ Si $\frac{h_0}{D_0} = 0,094$ resulta $P_* = 8,54 \ kPa$

Estos parámetros pueden utilizarse en $E_{\theta,inc,N}(P) = E_0 \cdot e^{\frac{P}{P_*}}$ (fórmula (5.6.3.1)) para calcular el módulo incremental natural en función de la presión de operación. Por presión de operación se

entiende un cierto valor de presión en torno al cual la presión pulsa tomando valores mayores y menores respecto de ese valor de referencia. En la



Figura 39 se grafica $E_{\theta,inc,N}(P)$ para un conjunto de puntos de presiones de operación P.

Figura 39: Gráfica correspondiente a la fórmula (5.6.3.1) empleando los parámetros calculados compatibilizando el modelo logarítmico presión-diámetro con el modelo exponencial

Para una PAM de 70mmHg correspondiente al bucle, a partir de la fórmula (5.6.3.1) representada en la Figura 39 se puede estimar el módulo incremental *E* en el punto de operación. La tangente del ángulo de perdidas se puede estimar por el cociente $\frac{\omega \cdot \eta}{E}$, donde η se estimó a partir del bucle (4,08 $kPa \times s$). Se obtiene un ángulo de perdidas de 0,045 radianes (2,7 grados).

Los resultados obtenidos para el ajuste del modelo polinómico (5.6.5.3) para $\sigma_{\theta,elas}$ al mismo bucle presión-diámetro, sin aplicar la restricción $\gamma_2 = \frac{2}{3}\gamma_1^2$ son (con RSQ = 0,998) (Figura 40): $E_0 = 276,41 \ kPa \quad \eta = 4,08 \ kPa \times s \quad M = 0,00 \ \frac{kg}{m^2} \quad \gamma_1 = 0,00 \quad \gamma_2 = 6,07$



Figura 40: Bucle presión-diámetro para un ciclo del Cardiobot correspondiente a muestra arterial porcina (curva Bucle Exp) y bucle calculado (curva Bucle Cal) sin restricción.

5.6.6 Estimación del esfuerzo de cizalla sobre la pared de un segmento de arteria a partir del flujo medido

Cabe preguntar: ¿Es posible estimar la evolución temporal del esfuerzo de cizalla sobre la pared de un segmento de arteria mediante medidas en el HWBS que no impliquen obtener perfiles de velocidad por Doppler pulsado ni realizar corridas de simulaciones CFD?

En esta sección se da una respuesta a este interrogante: se estima el esfuerzo de cizalla axial sobre la pared, en una sección de un segmento de arteria, a partir de las medidas locales de flujo. Las medidas fueron efectuadas en el HWBS y se graficaron en la Figura 26.

Para estimar el esfuerzo de cizalla $\tau_w(t)$ se empleó la formula (11.1.5.d) de la sección 11.1.1 obtenida a partir del modelo global unidimensional de flujo pulsátil en un conducto de pared distensible debido a Bessem (2007). Para los fines del cálculo esa formula se re-escribe de la siguiente forma: $\tau_w(t) \approx R_Q \cdot \left[Q(t) + T_Q \cdot \frac{\partial}{\partial t}Q(t)\right]$ (5.6.6.1)

Por definición: $R_Q = \frac{c_Q}{2 - c_P} \cdot \frac{4 \cdot \mu}{\pi \cdot R^3}$ (5.6.6.2) $T_Q = \frac{c_P - 1}{c_Q} \cdot \frac{R^3}{\nu}$ (5.6.6.3)

En (5.6.6.2) y (5.6.6.3), c_P y c_Q son funciones del número de Womersley $\alpha_{Wo} = R \cdot \sqrt{\frac{\omega}{\nu}}$ definidas en la sección 23.6 (fórmulas (23.6.5)). Aparecen graficadas en la Figura 111 (sección 11.1.1). Aquí *R* es el radio del conducto, μ y ν son las viscosidades dinámica y cinemática del fluído (respectivamente) y ω es la frecuencia angular fundamental de la pulsación del flujo.

Los valores de los parámetros utilizados para el cálculo se presentan en la

Tabla 5.

Tabla	5
T abla	J

8,17E+00	mm
8,17E-03	m
75	latidos/min
1,25	Hz
7,85	Hz
11,16	(adim)
1,12E+00	
2,11E+00	
1,13E-01	s
22687	Pa*s/m3
1,17E+04	kg/m*s
5,00E-06	m2/s
	8,17E+00 8,17E-03 75 1,25 7,85 11,16 1,12E+00 2,11E+00 1,13E-01 22687 1,17E+04 5,00E-06

A partir del registro de diámetro efectuado mediante sonomicrómetro en el mismo periodo de tiempo de registro del flujo, se determinó un radio promedio para los cálculos (R = 8,17 mm). Tanto $Q(t) \operatorname{como} \frac{\partial}{\partial t}Q(t)$ se obtuvieron a partir de la curva de flujo ajustada que aparece en la Figura 29 (para evitar los ruidos que introduce la derivación numérica, que hubieran aparecido al derivar la señal original de flujo). El resultado del cálculo del esfuerzo de cizalla en función del tiempo se presenta en la Figura 41.



Figura 41: Esfuerzo de cizalla estimado

En la Tabla 6 se presentan los valores promedio, máximo y mínimo del esfuerzo de cizalla, calculados en un ciclo. Además, se calculo el OSI axial empleando la fórmula (23.4.2) de la sección 23.4 sobre métricas locales para describir la interacción fluído-estructura. Resultó nulo, debido a que el esfuerzo de cizalla es pulsátil, no oscilatorio.

Promedio Esf.Cizalla	7,98E-01	Pa
Max Esf. Cizalla	1,67E+00	Pa
Min Esf. Cizalla	2,59E-01	Pa
OSI axial	0	(adim)

Tabla 6: valores promedio, máximo y mínimo del esfuerzo de cizalla y OSI axial calculados a partir de los datos de la Figura 41

Admitiendo que se pudieran analizar los resultados de la Tabla 6 a la luz del diagrama de la Figura 99 de la sección 9.5, en este caso particular, en promedio el nivel de esfuerzo de cizalla sobre la pared se encuentra en la zona denominada de arteria saludable. El mínimo registrado se encuentra en la zona denominada de formación de placa, y el máximo en la zona de arteria saludable. El esfuerzo de cizalla se encuentra por debajo de 0,4 Pa (que en la figura representa un umbral que separa la región de formación de placa de la región de arteria saludable) en un intervalo de duración menor que la cuarta parte del ciclo de pulsación.

5.7 Conclusiones

En el HWBS se generaron diversos patrones de presión y flujo mediante el ajuste de los parámetros del Cardiobot, tubuladuras, restricciones periféricas y presión en el reservorio. Las mediciones efectuadas in-vitro suministran formas de onda que pueden ser utilizadas luego como condiciones de borde en simulaciones digitales de CFD y perfiles de velocidad en el lumen que pueden compararse con los obtenidos in-silico.

La descomposición espectral de los resultados obtenidos de las mediciones de caudal y presión en un único punto del segmento de arteria, presentados al final de la sección 5.6.1, no puede ser utilizada sin más en una caracterización paramétrica de una línea de transmisión equivalente para el segmento. Para esto es necesario contar con información cuantitativa adicional del sistema. Por ejemplo, un modelo paramétrico de la impedancia de carga en el extremo distal del segmento como el modelo de Windkessel con tres elementos (Van de Vosse y Stergiopolus, 2011). No obstante, aplicando al segmento de arteria un modelo de flujo pulsátil en un conducto distensible, se obtuvo una estimación de la variación del esfuerzo de cizalla en función del tiempo, durante un ciclo de pulsación del flujo, empleando el flujo medido en el HWBS. A partir de esta estimación se pueden calcular métricas locales de interacción fluido-pared.

Se efectuó una caracterización biomecánica de un segmento de aorta porcina mediante parámetros empíricos. Estos parámetros fueron calculados para diferentes intervalos de presión pulsátil. El indice Beta obtenido para el intervalo de presión 118,9 - 47,3 mmHg tiene un valor compatible con los que se reportan para arterias aortas humanas de individuos sanos para intervalos de presión similares. Los índices de rigidez (módulo de Peterson y el índice Beta) aumentan con la PAM en concordancia con los resultados experimentales de otros

investigadores. Se realizó una estimación preliminar de las pérdidas viscosas en un segmento empleando el método de Hardung (desarrollado originalmente para oscilaciones armónicas de presión). Para el segmento ensayado se obtuvo con ese método un ángulo de pérdidas de 7,6 grados. Luego, ajustando los parámetros del un modelo dinámico de pared con término de viscosidad lineal y aditivo, se obtuvo un ángulo de 2,7 grados para el mismo bucle.

Utilizando señales promediadas de presión y diámetro externo (obtenidas para presiones promedio comprendidas entre 180 y 230 mmHg), optimizando la figura de mérito introducida en la sección 5.6.1, se estimaron los parámetros del modelo logarítmico cuasiestático presióndiámetro construido en la sección 5.6.3. Las medidas se obtuvieron durante una despresurización monótona lenta en condiciones de flujo pulsátil. A partir de los parámetros del modelo logarítmico se calcularon curvas que relacionan los módulos incremental natural e incremental de Lagrange con la presión transmural. Se obtuvieron también las curvas de esfuerzo circunferencial en función de la deformación de Lagrange (o de ingeniería) y de la deformación de Green (de modo de presentar las deformaciones como se suele hacer en mecánica de solidos no lineal, ver capítulo 22, sección 22.2). Para valores de presión menores a 180 mmHg, las predicciones del modelo logarítmico cuasi estático son compatibles con los resultados obtenidos en aortas porcinas por debajo de esa presión, aplicando otros métodos experimentales.

El ajuste de los parámetros de la fórmula para la relación presión-diámetro deducida a partir del modelo hiperelástico de pared anisótropa debido a Odgen, conduce a resultados compatibles con los obtenidos a partir del modelo logarítmico.

Se obtuvo un ajuste aceptable de un modelo dinámico a un bucle presión-diámetro experimental, en un intervalo de pulsación ubicado entre 45 y 120 mmHg, utilizando un polinomio cúbico para relacionar el esfuerzo circunferencial elástico con la deformación de Lagrange. La compatibilización de este modelo, para valores pequeños de la deformación de Lagrange, con el modelo exponencial y con el modelo logarítmico permitió obtener la curva de la Figura 39 que corresponde a la relación (5.6.3.1) entre el módulo incremental natural y la presión.

Al trabajar con altas presiones se corre el riesgo de producir alteraciones irreversibles en los materiales de la pared. Este fenómeno se describe desde el punto de vista de la respuesta mecánica de tubos electrohilados en el capítulo 6. Para evitar este problema se podría sustituír la despresurización oscilante empleada en este trabajo por una presurización lenta oscilante. Los resultados obtenidos para despresurización lenta oscilante sugieren estudiar la presurización lenta oscilante como alternativa para determinar las no-linealidades viscoelásticas de la pared en un único ensayo abarcativo.

5.8 Referencias Bibliográficas

Armentano RL, Barra JG, Levenso J, Simon A, Pichel RH, 1995, Arterial wall mechanics in conscious dogs: assessment of viscous, inertial and elastic moduli to characterize aortic wall behavior, Circulation Research, **76**: 468-478.

Balay G, Brum J, Bia D, Armentano RL, Negreira C, 2010, Improvement of artery radii determination with single ultra sound channel hardware & in vitro artificial heart system, Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., pp. 2521-4

Baek S, Gleason R, Rajagopal K y Humphrey J (2007) Theory of small on large: Potential utility in computations of fluid-solid interactions in arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* **196** (31-32):3070–3078

Bauer R (1984) Rheological approach of arteries, Biorheology Supplement, 1: 159-167.

Bergel D (1961) Dynamic elastic properties of the arterial wall, J. Physiol. 156:458-469

Brown AM (2001) A step-by-step guide to non-linear regression analysis of experimental data using a Microsoft Excel spreadsheet. *Comp. Prog Meth Biomed* **65**:191–200.

Coppola G y Caro C (2009) Arterial geometry, flow pattern, wall shear and mass transport: potential physiological significance, *J. R. Soc. Interface* **6**, 519-528

Gineau A (2011) *Propagation of Pulsated Waves in Viscoelastic Tubes: Application in Arterial Flows*, Tesis, Université Pierre et Marie-Curie, Paris

Hardung V (1962) *Propagation of pulse waves in visco-elastic tubings*, Handbook of Physiology, Section 2: Circulation, Volumen 1, American Physiological Society, Washington D.C.

Hayashi K, Stergiopulos N, Meister J, Greenwald S y Rachev A (2001) Techniques in the determination of the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls, capítulo 6 en C. Leondes (Ed) Cardiovascular Techniques, Biomechanical Systems Techniques and Applications, vol. II, 6-1 a 6-61, CRC, Boca Raton FL, USA

Hughes D, Babbs C, Geddes L, Bourland J (1979) Measurements of Young's modulus of elasticity of the canine aorta with ultrasound, *Ultrasonic Imaging*, **1**(4):356-367.

Kim J, Hong JW, Baek S (2012), Longitudinal differences in the mechanical properties of the thoracic aorta depend on circumferential regions, *J Biomed Mater Res Part A* :00A:000–000.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, y otros (2006) Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications, *European Heart Journal* **27**: 2588–2605 doi:10.1093/eurheartj/ehl254

Martin C, Pham T, y Sun W (2011) Significant differences in the material properties between aged human and porcine aortic tissues, *Eur J Cardiothorac Surg*, 40(1):28–34. doi:10.1016/j.ejcts

Odgen R (2011) Lectures on Nonlinear Mechanics of Soft Solids Including Biological Tissues, The Fifth Winter School of Applied Mathematics, City University of Hong Kong, December 12-16.

Suárez-Bagnasco D, Armentano RL, Balay G, Cymberknop L, Brum J, Bia D, Negreira CA, (2013a)"Measurement system for an in-vitro characterization of the biomechanics and hemodynamics of arterial bifurcations", *Journal of Physics*: Conf. Ser. 421 012018.

Suárez-Bagnasco D, Armentano RL, Balay G, Negreira CA, (2013b) An hemodynamic work bench for in-vitro measurements in arterial bifurcations: experimental results and comparison with the output of a simplified CFD model, *35th Annual International Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, EMBC2013

Suárez-Bagnasco D, Balay G, Cymberknop L, Armentano RL, Negreira CA, (2013c) "In-vitro hemodynamic measurements and in-silico simulation of a physical model of arterial bifurcation", 9th Argentinean Bioengineering Society Congress (SABI 2013), *J. Phys*: Conf. Ser. 477 012005. doi:10.1088/1742-6596/477/1/012005

D Suárez-Bagnasco D, Balay G, Cymberknop L, Armentano RL, Negreira C, (2013d) "In vitro high resolution ultrasonography measurements of arterial bifurcations with and without stenosis as inputs for in-silico CFD simulations", *XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013, IFMBE Proceedings* **41**:1049-1052, ISSN 1680-0737, DOI 10.1007/978-3-319-00846-2_260.

Van de Vosse F N y Stergiopolus N (2011) Pulse wave propagation in the arterial tree, *Annual Reviews of Fluids Mechanics*, **43**: 467-499

6 Estudio de tubos de matrices poliméricas porosas elaborados por electrohilado

6.1 Introducción

El diseño de sustitutos arteriales artificiales de pequeño diámetro presenta varios problemas abiertos. Como se menciona en la sección 20, al parecer la mayoría de estos sustitutos fallan invivo debido a las diferencias entre las propiedades mecánicas del sustituto y del vaso nativo. La pared arterial posee una estructura compleja, capaz de variar sus propiedades y respuesta mecánica en el corto plazo por acción del músculo liso y en un plazo mayor debido a procesos de remodelación y/o deterioro.

El éxito de un sustituto arterial depende en parte de que tan bien pueda imitar la respuesta mecánica de las adyacencias a la región que va a reemplazar. El comportamiento mecánico de un segmento arterial o de un sustituto puede ser caracterizado a través de la medición de su respuesta al ser sometido a condiciones adecuadas de presión y flujo controlado.

Se llevaron a cabo varios experimentos⁵ para estudiar el comportamiento de estructuras poliméricas nanofibrosas biorreabsorbibles de uso potencial en ingeniería de tejidos vasculares. Las estructuras estudiadas fueron tubos de nanofibras elaborados con la técnica de electrospinning (Figura 42). Los tubos fueron construidos por la División Polímeros Biomédicos, Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA) (UNMdP-CONICET), Mar del Plata, Argentina. Los tubos utilizados se construyeron sobre un mandril cilíndrico rotatorio de 5mm de diámetro. Se instrumentaron y se midieron (en el LAU-FCIEN, usando el HWBS) especímenes de tres tipos: PLLA, SPEU (también denominado PHD), y mezclas de ambos polímeros PLLA/SPEU (Figura 43) (Figura 44) (Figura 45).

⁵ Los trabajos experimentales fueron llevados a cabo en el marco del grupo de trabajo integrado por: A) la División Polímeros Biomédicos del Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA) (UNMdP-CONICET), Mar del Plata, Argentina, B) el Grupo de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería (GIBIO) de la Universidad Tecnológica Nacional, Buenos Aires, Argentina, C) el Grupo de Ingeniería Aplicada a los procesos Biológicos y Agrícolas del Centro Universitario Regional Noroeste, Universidad de la República y D) el Laboratorio de Acústica Ultrasonora (LAU) del Instituto de Física, Facultad de Ciencias (FCIEN), Universidad de la República.

Los trabajos experimentales que se llevaron a cabo en el LAU-FCIEN fueron realizados por el autor de esta memoria junto con el Mag. G. Balay.



Figura 42 Tubos cilíndricos de material nanofibroso obtenido a partir de electrohilado de nanofibras de poliéster biorreabsorbible, poli(L-ácido lactico) (PLLA). Diámetro interno 5mm. Fabricados por la División Polímeros Biomédicos del Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA), Univ. Nac. Mar del Plata, Argentina. En etapa de desarrollo, previa a experimentación en modelos animales.



Figura 43 Fibras no alineadas de PLLA. Diámetro medio de la fibra 383 \pm 103 nm



Figura 44 Fibras alineadas en tubo de poli(éster uretano) segmentado (SPEU). Tomado de: Montini Ballarin F. 2015



Figura 45 Tubo bicapa. Capa interna y capa externa mezcla de PLLA-SPU. Tomado de: Montini Ballarin F. 2015

6.1 Actividades involucradas en este capítulo

- Mediciones bajo régimen de presión pulsátil y despresurizaciones lentas, para estudiar propiedades mecánicas de las paredes de muestras de tubos nanofibrosos electrohilados no tejidos.
- Resumen de datos experimentales estimando parámetros empíricos (como los presentados en la sección 5.2 y en la norma ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001/(R) 2010).

6.2 Materiales y métodos

Como parte de este trabajo de tesis, los tres tipos de especímenes fueron sometidos en el LAU-FCIEN-UdelaR, utilizando el HWBS, al denominado ensayo de compliance (distensibilidad) dinámica circunferencial, siguiendo criterios establecidos en el estándar ANSI/AAMI/ISO 7198:1998/2001/(R) 2010 Cardiovascular implants-Tubular vascular prostheses. Además del mencionado ensayo de distensibilidad (compliance) dinámica circunferencial, este estándar establece varios ensayos adicionales a los cuales debe ser sometido un sustituto vascular. Algunos de estos otros estudios fueron llevados a cabo en el INTEMA-UNMdP-CONICET, Argentina.

La norma define la compliance dinámica⁶ circunferencial como:
$$%C = \frac{\frac{(R_{i,S}-R_{i,D})}{R_{i,D}} \cdot 10^4}{(P_S-P_D)}$$
 (6.2.1)

⁶ Ver sección 5.2. La terminología de la norma no coincide con la terminología habitualmente utilizada experimentalmente para describir la rigidez arterial.

Donde $R_{i,S}$ y $R_{i,D}$ es el radio interno de la muestra en sístole y diástole respectivamente y P_S y P_D son las presiones en sístole y diástole.

Los tubos fabricados poseen un diámetro interno de aproximadamente 5mm cuando la diferencia de presión transmural es nula. De la Tabla 7 y la Tabla 8 (en 6.3.1) se puede ver que el cociente entre el espesor de la pared y el radio interno del tubo a $\Delta P = 0$ es menor al 6%. Bajo condiciones de presurización del lumen, al aumentar el radio, el espesor disminuye debido a la compresión, siendo el porcentaje todavía menor al correspondiente al tubo no presurizado.

Como lo que se mide con el sonomicrómetro es el diámetro externo, para calcular %*C* hay que calcular el diámetro interno. La relación entre $\frac{(R_{i,S}-R_{i,D})}{R_{i,D}}$ y $\frac{(R_{e,S}-R_{e,D})}{R_{e,D}}$ donde $R_{e,S}$ es el radio externo en sístole, $R_{e,D}$ es el radio externo en diástole, $R_{e,S} = R_{i,S} + h_S$ y $R_{e,D} = R_{i,D} + h_D$, viene dada por la fórmula: $\frac{(R_{i,S}-R_{i,D})}{R_{i,D}} = \frac{(R_{e,S}-R_{e,D})}{R_{e,D}} \cdot \left[\frac{1+(\frac{h_D-h_S}{R_{e,S}-R_{e,D}})}{1-\frac{h_D}{R_{e,D}}}\right]$ (6.2.2)

Donde h_D es el espesor parietal en diástole, h_S es el espesor parietal en sístole y $F_{corr} = \left[\frac{1 + \left(\frac{h_D - h_S}{R_{e,S} - R_{e,D}}\right)}{1 - \frac{h_D}{R_{e,D}}}\right]$ es un factor de corrección que para tubos presurizados es siempre mayor que 1.

Si el material se puede considerar como incompresible, el espesor se puede calcular a partir de medir el espesor a una presión de referencia (como se obtuvo en Tabla 7 y la Tabla 8). Si se asume que no es incompresible se puede estimar una cota superior para el factor de corrección F_{corr} de 1.05 basada en los resultados experimentales obtenidos.

De acuerdo a lo indicado en la norma, se impone que cada muestra debe ser sometida a una carga cíclica de frecuencia 60 ± 10 pulsaciones por minuto. Dado que se trata de un trabajo de investigación y no de un ensayo de laboratorio para informar sobre un producto, en algunos casos, se sometieron las muestras a una frecuencia superior a 70 pulsaciones por minuto. En esos casos se trabajo en torno a las 80 pulsaciones por minuto intentando que se manifestaran mejor los efectos disipativos (que como se verá mas adelante, no son muy significativos).

La norma sugiere (y no impone), para determinar el comportamiento no lineal de las muestras, generar pulsaciones en la presión variando la misma en tres intervalos posibles: 50 a 90 mmHg, 80 a 120 mmHg y 110 a150 mmHg. Para la presión no establece un margen de error en la determinación del intervalo ni suministra criterios sobre que forma debería tener la onda de presión.

Habitualmente uno de los montajes empleados para llevar a cabo este tipo de ensayos consiste en un sistema hidráulico cerrado (Figura 46) en el cual se somete la muestra a una presión variable bajo condiciones de flujo muy cercanas a cero (dado el movimiento de fluido que se origina dentro de la muestra al cambiar el diámetro de la misma).



Figura 46 Montaje para someter a muestras a presiones variables bajo condiciones de flujo cercano a cero. Se puede apreciar a la izquierda la cámara de alta resolución. Tomada de Claes, 2010.

Para registrar la variación de diámetro se emplea una cámara de alta resolución. En general, las formas de onda de presión que produce este tipo de arreglo experimental son sinusoides o cuasi sinusoides gracias al movimiento de un pistón.

Como parte del trabajo de esta tesis, se extendió el uso del HWBS y de los sistemas de medida por sonomicrometria y ultrasonido de alta resolución a la medición de tubos nanofibrosos (Armentano et al., 2013).

Las muestras de sustitutos vasculares nanofibrosos fueron sometidos a condiciones de presión pulsátil, siguiendo los criterios establecidos en el estándar ISO7198 para prótesis arteriales tubulares. Cada muestra fue colocada en el sistema de sujeción del HWBS formando parte de un circuito hidráulico (Figura 47) y estableciendo una condición de isometría axial, de acuerdo a lo sugerido por la norma.



Figura 47: Circuito hidráulico del HWBS. La figura esquematiza solamente el circuito hidráulico. No figura el sistema de fijación, las cubetas ni los sensores.

Previo al montaje en el sistema de fijación, a cada muestra se le colocaron cristales de ultrasonido para sonomicrometría ubicados diametralmente opuestos sobre la pared externa (Figura 48). Sobre el parche de Dacron de cada cristal se colocaron dos puntos de silicona los cuales oficiaron de sistema de anclaje del cristal al tubo. Dichos puntos de fijación se ubicaron en una recta paralela al eje del tubo para no afectar la deformación circunferencial.



Figura 48: Cristales de sonomicrometría colocados en una muestra antes de proceder a montarla en el sistema de fijación del HWBS

La Figura 49 detalla como se coloca la muestra en los acoples para el circuito hidráulico del HWBS. Cada acople posee en un extremo una conexión para la tubuladura del HWBS y en el otro extremo una pieza obtenida a partir de una jeringa de plástico. Esta jeringa tiene una punta con un díametro externo menor a 5mm. Sobre la punta se coloca una laminilla de caucho autovulcanizante de forma de compatibilizar el diámetro interno de la muestra con el diámetro externo de la punta. Una vez colocada la punta adentro del tubo, se sujeta el tubo a la punta de la jeringa con hilo de algodón, efectuando un nudo lo suficientemente apretado como para que no deslice el tubo. Por las características el caucho autovulcanizante empleado, la laminilla queda adherida a la punta. Esta laminilla ayuda a impedir el deslizamiento del tubo respecto a la punta, aunque por si sola no es suficiente.



Figura 49: Muestra colocada en los acoples para circuito hidráulico.

Una vez colocada la muestra en el HWBS, se procede a estimar el espesor parietal de cada muestra. Estas medidas fueron llevadas a cabo empleando el sistema de ultrasonido de alta resolución por A-Scan (Figura 50) (Figura 51) a baja presión transmural (entre 2 y 10 mmHg), previo a someter a cada muestra a presiones pulsátiles.



Figura 50: Medición de espesores parietales mediante A-Scan previo a someter a la muestra a presión pulsátil. Se observa el brazo que posiciona la sonda de ultrasonido A-Scan por encima de la muestra.

Durante la aplicación de presiones pulsátiles a las muestras, el diámetro externo fue medido empleando sonomicrometría con los cristales adosados a la muestra (Figura 51). La presión próxima al punto de medida de diámetro fue registrada empleando un sensor de presión de estado sólido Konigsberg (Figura 51).



Figura 51: Esquema del posicionamiento de los sensores de sonomicrometría y de presión. Se observa también el sensor de A-Scan (el cual se retira una vez medidos los espesores parietales).

Se configuró la bomba Cardiobot para operar dentro del intervalo de frecuencia establecida por la norma. Para lograr una variación de la presión semejante a cada uno de los intervalos sugeridos por la norma, se ajustó la presión de base del reservorio y la resistencia periférica (Figura 52).



Figura 52: Imagen del HWBS, cubeta, sistema de posicionamiento e instrumentos

Para cada muestra se efectuaron al menos 6 registros de las señales de diámetro y presión en función del tiempo dentro de cada uno de los intervalos de presión (Figura 53).



Figura 53: Fotografía de una de las muestras durante las mediciones tomada a través del visor lateral de la cubeta. Se puede observar los cristales de sonomicrometria y la sonda de A-Scan.

Finalizadas las medidas bajo régimen pulsátil, se sometió a las muestras a despresurizaciones lentas (ver definición en nota al pie número 4, p.80). Estos ensayos no forman parte de lo establecido en la norma, pero es posible obtener información complementaria a partir de ellos. Para algunas muestras se efectuaron despresurizaciones sin la bomba activa y con la bomba activa.

La maniobra de despresurización consiste en elevar la presión media del reservorio hasta un valor en torno a los 250mmHg (mediante bomba manual) para luego dejar que la misma disminuya debido a una fuga del aire contenido en el reservorio hasta llegar a un valor en torno a los 30mmHg. La maniobra de despresurización se desarrollaba sobre un lapso de tiempo cercano a 60 segundos. Para las despresurizaciones con bomba inactiva, esto implica que en promedio la velocidad de variación de presión se sitúa próxima a 3,7mmHg/s. En el régimen oscilatorio sin despresurización, para cada uno de los intervalos de presión establecidos por la norma, la velocidad de variación de presión se sitúa próxima a 40mmHg/s. Por tal motivo si no se observan efectos inerciales y/o viscosos significativos en los bucles presión-diámetro en régimen pulsátil, cabe esperar que no influyan aspectos inerciales y/o viscosos en el proceso de despresurización con la bomba inactiva. En el caso de despresurización con bomba activa aparecen dos escalas de tiempo de orden de magnitud diferente (la de la despresurización y la de la pulsación debida a la bomba). En función de lo anterior, tampoco cabe esperar efectos inerciales y/o viscosos significativos.

6.3 Resultados

6.3.1 Tubos de PLLA y PHD (SPEU)

Los resultados de los espesores parietales para tubos de PLLA y PHD se presentan en la Tabla 7 y en la Tabla 8.

Tabla 7 Medidas de espesor parietal de muestras de tubos de PLLA (con fibras de diámetro 383 ± 103 nm) mediante ultrasonido (sistema A-Scan). Adaptada de Suarez-Bagnasco et al., 2014a.

	Espesor		
Muestra	(µm)		
PLLA#1	39,3 ± 1,5		
PLLA #2	$41,0\pm1,0$		
PLLA #3	38,5 ± 2,2		
PLLA #4	37,4 ± 1,7		
PLLA #5	37,5 ± 3,0		

Tabla 8 Medidas de espesor parietal de muestras de tubos de SPEU mediante ultrasonido (sistema A-

Scan).

Muastra	Espesor
Muestra	(µm)
SPEU#1	143,7±16,2
SPEU#2	$106,2 \pm 49,8$
SPEU#3	106,3 ± 22,5

Posteriormente se sometió cada muestra colocada en el HWBS a un régimen de flujo pulsátil. La Figura 54 muestra ejemplos de ondas de presión correspondientes a los tres intervalos sugeridos por la norma y la variación del diámetro externo.



Figura 54 a) Ejemplo de formas de onda de presión aplicadas aproximando los intervalos 50-90mmHg (sólido), 80-120mmHg (barra-punteado), 110-150mmHg (punteado). b) Ondas de diámetro medido para los intervalos mencionados. La correspondencia entre las ondas de presión y de diámetro viene dada por el patrón del trazo (sólido, barra-punteado, punteado).

Cada muestra de tubo fue sometida a los tres intervalos de presión. En cada intervalo se tomaron seis registros de datos (presión y diámetro externo) para cada tubo. La

Tabla 9 y la Tabla 10 muestran los valores medios de las presiones y diámetros (sistólicos y diastólicos) con sus desvíos estándar para cada uno de los tres tipos de materiales y en los tres intervalos de presión.

		Ps	Err Ps (+/-)	Pd	Err Pd (+/-)	Ds	Err Ds (+/-)	Dd	Err Dd (+/-)
Intervalo	Muestra	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mm	mm	mm	mm
50-90	PLLA 1	77,75	0,49	49,75	0,48	5,418	0,001	5,396	0,001
80-120	PLLA 1	114,67	0,45	83,41	0,52	5,466	0,001	5,449	0,001
110-150	PLLA 1	144,10	0,77	111,64	0,42	5,500	0,001	5,482	0,001
50-90	PLLA 2	104,48	0,16	51,09	0,22	5,360	0,002	5,329	0,001
80-120	PLLA 2	127,22	0,28	73,84	0,26	5,378	0,001	5,352	0,001
110-150	PLLA 2	154,41	0,28	100,52	0,32	5,379	0,001	5,356	0,001
50-90	PLLA 3	84,98	0,43	21,96	0,21	5,317	0,001	5,264	0,001
80-120	PLLA 3	136,69	0,41	76,43	0,13	5,385	0,001	5,358	0,001
110-150	PLLA 3	165,94	0,47	105,53	0,23	5,419	0,001	5,398	0,001
50-90	PLLA 4	103,53	0,54	53,02	0,69	5,410	0,001	5,371	0,001
80-120	PLLA 4	138,06	0,64	86,63	0,70	5,513	0,001	5,490	0,001
110-150	PLLA 4	170,27	0,49	119,47	0,34	5,560	0,001	5,542	0,001
50-90	PLLA 5	99,20	0,53	42,23	1,04	5,346	0,001	5,305	0,001
80-120	PLLA 5	127,92	1,37	75,39	0,22	5,393	0,001	5,361	0,001
110-150	PLLA 5	160,89	1,21	105,78	0,55	5,435	0,001	5,410	0,001
50-90		95,44	10,02	43,69	10,80	5,366	0,038	5,327	0,046
80-120	Promedio	130,25	7,63	78,74	5,12	5,423	0,055	5,398	0,058
110-150		160,53	8,47	108,30	6,83	5,455	0,066	5,433	0,069

Tabla 9 Medidas dinámicas para muestras de tubos de PLLA sometidos a tres intervalos de presión. P_S : Presión sistólica, P_D : Presión diastólica, D_S : diámetro externo en sístole, D_D : diámetro externo en diástole Tabla 10 Medidas dinámicas para muestras de tubos de PHD (SPEU) sometidos a tres intervalos de presión. PS: Presión sistólica, PD: Presión diastólica, DS: diámetro externo en sístole, DD: diámetro externo en diástole

		Ps	Err Ps (+/-)	Pd	Err Pd (+/-)	Ds	Err Ds (+/-)	Dd	Err Dd (+/-)
Intervalo	Muestra	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mm	mm	mm	mm
50-90	PHD 1	82,72	0,54	39,66	0,52	4,714	0,001	4,623	0,001
80-120	PHD 1	107,98	0,33	65,62	0,33	4,802	0,001	4,735	0,001
110-150	PHD 1	142,84	0,22	98,75	0,20	4,939	0,002	4,888	0,002
50-90	PHD 2	99 <i>,</i> 04	0,73	38,35	0,53	4 <i>,</i> 895	0,001	4,804	0,002
80-120	PHD 2	120,61	1,31	61,18	0,56	4,944	0,002	4,873	0,001
110-150	PHD 2	159,77	1,42	98,02	0,18	5,025	0,001	4,974	0,001
50-90	PHD 3	92,38	0,81	36,44	0,23	4 <i>,</i> 984	0,001	4,881	0,001
80-120	PHD 3	119,75	0,38	62,75	0,34	5,074	0,002	5,003	0,001
110-150	PHD 3	169,42	0,73	119,94	0,56	5,213	0,001	5,164	0,001
50-90		91,38	6,92	38,50	1,43	4,864	0,116	4,770	0,111
80-120	Promedio	116,11	5,98	63,18	1,93	4,940	0,114	4,870	0,113
110-150		157,34	11,34	102,91	6,59	5,059	0,117	5,009	0,119

Además, se puede calcular un esfuerzo circunferencial medio σ_M como se presenta en Suarez-Bagnasco et al., 2014a. Si el espesor de la pared es inferior al 5% del radio interno, es posible aproximar el radio interno r_i con el valor del radio externo r_e (Nichols et al., 2011).

A partir de los valores obtenidos para P_S , P_D , D_S y D_D se efectúa el cálculo de la compliance dinámica %*C* como establece la norma guía. Los resultados obtenidos para cada muestra y para cada intervalo de presión se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11 Magnitudes de %C para los tubos de PLLA y PHD. Calculadas a partir de los valores promedio para para P_S, P_D, D_S y D_D obtenidas para cada muestra a partir de los seis registros efectuados a cada intervalo de presiones.

		% C
Intervalo	Muestra	1/mmHg
50-90	PLLA 1	1,46
80-120	PLLA 1	1,00
110-150	PLLA 1	1,01
50-90	PLLA 2	1,09
80-120	PLLA 2	0,91
110-150	PLLA 2	0,80
50-90	PLLA 3	1,60
80-120	PLLA 3	0,84
110-150	PLLA 3	0,64
50-90	PLLA 4	1,44
80-120	PLLA 4	0,81
110-150	PLLA 4	0,64
50-90	PLLA 5	1,36
80-120	PLLA 5	1,14
110-150	PLLA 5	0,84
50-90		1,39
80-120	Promedio	0,94
110-150		0,79

		% C
Intervalo	Muestra	1/mmHg
50-90	PHD 1	4,57
80-120	PHD 1	3,34
110-150	PHD 1	2,37
50-90	PHD 2	3,12
80-120	PHD 2	2,45
110-150	PHD 2	1,66
50-90	PHD 3	3,77
80-120	PHD 3	2,49
110-150	PHD 3	1,92
50-90		3,82
80-120	Promedio	2,76
110-150		1,98

De los resultados de la Tabla 11 se observa que la compliance disminuye a medida que aumenta la presión a la cual se expone la muestra. Se puede concluir que estas muestras presentan una menor distensibilidad a medida que se eleva la presión transmural. Este comportamiento se podría deber al reclutamiento progresivo de las nanofibras y/o al cambio de ángulo entre fibras al variar el diámetro del tubo (ver capítulo 7).

A partir de los registros efectuados de las ondas de presión y diámetro en cada intervalo de presiones, se graficaron los bucles presión-diámetro⁷ (Figura 55).



Figura 55. Ejemplo de bucles presión-diámetro para un tubo de PLLA (figura a) y un tubo de SPEU (o PHD) (figura b). Los intervalos de presión son: 50-90 mmHg (negro), 80-120 mmHg (rojo) y 110-150 mmHg (azul).

Los lazos como los que muestra la Figura 55 se obtienen ajustando la presión de base en el circuito (a través de la bomba de presurización manual) y ajustando la resistencia periférica, para un cierto volumen de eyección y frecuencia del Cardiobot.

Primero se realizan los ajustes para someter la muestra a un ciclado de presión dentro del intervalo de 50 a 90mmHg. Una vez logrado el ajuste se procede al registro.

Posteriormente se efectúa el ajuste para ciclar en el intervalo 80-120mmHg y se mide. Finalmente se realiza lo mismo para el intervalo 110-150mmHg.

Los intervalos de ciclado de presión, presentan entre sí una región de solapamiento de 10mmHg. El de 50-90 se solapa con el de 80-120 y el de 80-120 con el de 110-150.

En la Figura 55 se observa que cuando se pasa de un intervalo de presión al siguiente, los díametros que se registran para los valores de presión en la región de solapamiento de dos intervalos, son mayores en el caso del intervalo de presiones mayores. No obstante, se observa

⁷ La instrumentación de las muestras y la adquisición de datos fue efectuada por el autor de esta memoria junto con el Mag. G. Balay. El acondicionamiento posterior de los registros fue efectuado en la UTN por el Dr. L. Cymberknop. La elaboración de los gráficos fue realizada en el INTEMA por la Dra. F. Montini Ballarin.

que las pendientes de las rectas que resumen la dirección de los lazos aumentan a medida que se pasa de un intervalo de presión al siguiente. Este comportamiento en los diámetros registrados puede interpretarse como un efecto de deformación irreversible de la pared del tubo. No parece implicar ruptura generalizada de fibras porque cabría esperar que si así fuera se produjera una relativa pérdida de rigidez que se debería manifestar en las pendientes de los bucles.

Para ver que ocurre con la respuesta del tubo luego del ciclado, se sometió una muestra de tubo a una despresurización monótona, en un intervalo amplio, que comprende a los tres intervalos previstos en la norma de ensayo de sustitutos vasculares. Esto se hace deteniendo el Cardiobot y elevando la presión en el circuito mediante la bomba manual, hasta un valor cercano a los 200 mmHg. Se cesa el bombeado de presurización manual, se deja estabilizar por unos cinco segundos. Luego se abre ligeramente la válvula de salida de la bomba manual y se inicia el registro luego de abierta la válvula.

En todos los casos para tubos de PLLA y PHD (SPEU) a los que se les efectuó este ensayo, se observa un comportamiento de la curva de despresurización como el que se presenta en la Figura 56. En esta figura, la curva de despresurización presenta diámetros mayores a los que aparecen en los bucles, para las mismas presiones. La curva de despresurización presenta también un comportamiento de la pared del tubo de más rígida a menos rígida a medida que baja la presión.



Figura 56: Bucles presión-diámetro para un tubo de PLLA para los tres intervalos de presión y curva presión-diámetro (Desp) para una maniobra de despresurización monótona ejecutada luego del ciclado en los tres intervalos de presión. Para la curva de despresurización, el tiempo corre en el sentido decreciente del eje de los diámetros.

El comportamiento de las curvas de despresurización es compatible con una modificación irreversible de la pared del tubo⁸.

En algunos casos, durante los ensayos, en la etapa de ajuste en el último intervalo de presiones, al pasar por presiones elevadas por arriba del máximo de la norma, se observo dos cosas: a) la rotura de tubos a nivel de su fijación sobre las puntas de jeringa a la altura de la ligadura con hilo de algodón y b) el tubo se safó de uno de sus puntos de sujeción en la punta de jeringa. En estos casos se descartaron las medidas.

Cabe esperar que la rotura de los tubos ocurra en la zona de ligadura debido al estado tridimensional de esfuerzos incrementados en esa región, que se combinan con la solicitación debida a la presurización del tubo. Puede estimarse por razones análogas a las presentadas en 4.6.6.2, que el efecto de la región de esfuerzos perturbados en la zona de la ligadura, desaparezca a una distancia de aproximadamente un diámetro del tubo, tomada respecto del punto de sujeción. Como el tubo posee un largo en torno a diez diámetros, cabe esperar que el efecto de la ligadura no modifique la respuesta en el medio del tubo (que es donde se hace la medida de diámetro). Sin embargo, la deformación irreversible localizada podría alterar la tensión en sentido axial. Al haberse haberse pretensado el tubo y luego haberse bloqueado los elementos de sujeción para mantener una longitud constante durante el experimento, si el tubo se deforma irreversiblemente en la zona afectada por las ligaduras, el esfuerzo axial se va a modificar respecto del valor que tomaría de no existir dicha deformación irreversible. El resultado de esto sería que el tubo se comporta como si tuviera una pretensión menor. Esto tendría como consecuencia que una misma presión el tubo presentaría un diámetro mayor que en el caso sin deformación irreversible localizada. Otra posible causa del cambio en la tensión axial podría ser un movimiento a nivel de las ligaduras (desplazamiento del punto de ligadura por deslizamiento del tubo respecto a la punta de la jeringa).

La importancia de las pérdidas por disipación viscosa en los bucles presión-diámetro de la Figura 55 puede estimarse en orden de magnitud, aplicando el procedimiento resumido en la sección 5.6.5. De los resultados experimentales se desprende que el ángulo de pérdidas se encuentra en general próximo a 5°. Asimismo, la pendiente de cada bucle aumenta al pasar del

⁸ Lo que se observa en ensayos de primera carga de algunos materiales elaborados con nanofibras electrohiladas no tejidas es un deslizamiento de las fibras unas respecto a otras al aumentar la carga. Al liberar carga se observa que las fibras quedan trabadas en otra configuración en general distinta de la original previo a la aplicación de la carga. Para cargas suficientemente grandes, esto tiene como consecuencia que los tubos elaborados con nanofibras presentan un radio mayor que el inicial, una vez descargados (comunicación personal de la Dra. Montini Ballarin).
intervalo 50-90 al intervalo 110-150 mmHg. Esto sumado a la pequeña área del bucle (en el sentido establecido en la sección 5.6.5) sugiere que el material presenta para las presiones estudiadas una respuesta fundamentalmente de tipo elástica no lineal.

Se graficaron los bucles⁹ $\Delta P = P - P_0$ versus D/D_0 para una variación de presión en el intervalo 80-120 mmHg para un tubo PLLA y un tubo PHD. En este caso P es la presión instantánea, P_0 es la presión mínima, D es el diámetro instantáneo y D_0 el diámetro mínimo. De esta forma se puede comparar la pendiente de ambos lazos que como mencionamos anteriormente presentan escasa histéresis. En la Figura 57 se puede ver que el módulo elástico tangente de la muestra de PLLA presenta un valor mayor que el de la muestra de PHD.



Figura 57 Bucles $\Delta P = P - P_0$ versus D/D_0 para PLLA (negro) y PHD (SPEU) (rojo) para una variación de presión cercana al intervalo 80-120 mmHg.

6.3.2 Tubos Bicapa (mezcla o Blends)

Se estudiaron también tubos bicapa electrohilados fabricados con mezclas (Blends) de PLLA y SPEU. Estos tubos presentan una estructura bicapa con una separación entre las capas de entre 100 y 200 µm. Poseen una capa interna con una relación PLLA/SPEU (PHD) 50/50, que posee mayor porcentaje de SPEU que la capa externa que tiene una composición PLLA/SPEU 90/10. La capa externa se acopla a la interna luego de alcanzado cierto nivel de deformación circunferencial.

⁹ La instrumentación de las muestras y la adquisición de datos fue efectuada por el autor de esta memoria junto con el Mag. G. Balay. El acondicionamiento posterior de los registros fue efectuado en la UTN por el Dr. L. Cymberknop. La elaboración de los gráficos fue realizada en el INTEMA por la Dra. F. Montini Ballarin.

Habitualmente con este tipo de construcción bicapa se obtiene una respuesta mecánica tipo "J" la cual es más pronunciada que la observada para los injertos monocapa (Sonoda et al., 2001) (Sonoda et al., 2003). Los resultados experimentales de ensayos de tracción (presentados en Montini Ballarin, 2015) para el mismo tipo de tubo (elaborados por el mismo laboratorio) estudiado en esta tesis muestran que el efecto de acople entre capas no se detecta, debido a que ambas capas son deformadas al mismo tiempo y en la misma proporción.

Para estudiar el efecto de acople entre capas se procedió a instrumentar y ensayar las muestras de forma análoga a las de PLLA y SPEU, de forma de someter las muestras a deformaciones radiales. Los resultados se presentan en la .

Tabla 12.

Tabla 12 Medidas dinámicas para muestras de tubos Blend sometidos a tres intervalos de presión. PS: Presión sistólica, PD: Presión diastólica, DS: diámetro externo en sístole, DD: diámetro externo en

diástole

		Ps	Err Ps (+/-)	Pd	Err Pd (+/-)	Ds	Err Ds (+/-)	Dd	Err Dd (+/-)
Intervalo	Muestra	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mm	mm	mm	mm
50-90	Blend 1	82,89	0,86	29,10	0,85	5,953	0,003	5,910	0,003
80-120	Blend 1	135,30	1,16	86,22	0,99	5,989	0,005	5,956	0,001
110-150	Blend 1	168,30	0,44	109,99	0,36	6,021	0,004	5,999	0,001
50-90	Blend 2	90,93	0,84	33,34	0,85	5,745	0,001	5,675	0,001
80-120	Blend 2	125,49	0,95	67,49	0,90	5,824	0,001	5,788	0,002
110-150	Blend 2	161,43	0,68	104,45	0,62	5,880	0,001	5,859	0,001
50-90	Blend 3	86,54	0,55	44,55	0,32	6,080	0,008	6,030	0,010
80-120	Blend 3	117,87	0,62	77,11	0,62	6,150	0,008	6,110	0,009
110-150	Blend 3	137,48	0,48	95,77	0,99	6,180	0,002	6,150	0,005
50-90	Blend 4	71,22	0,75	31,52	1,18	5,820	0,005	5,750	0,003
80-120	Blend 4	118,38	0,52	77,10	1,18	5,920	0,006	5,890	0,002
110-150	Blend 4	190,00	0,76	146,16	1,05	6,030	0,003	6,010	0,007
50-90		82,90	7,51	34,63	6,10	5,899	0,130	5,840	0,140
80-120	Promedio	124,26	7,25	76,98	6,82	5,971	0,119	5,936	0,119
110-150		164,30	19,15	114,09	19,62	6,027	0,108	6,004	0,106

A partir de los valores obtenidos para P_S , P_D , D_S y D_D se efectúa el cálculo de la compliance dinámica %*C* como establece la norma guía. Los resultados obtenidos para cada muestra y para cada intervalo de presión se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13 Magnitudes de %C para los tubos Blend. Calculadas a partir de los valores promedio para para P_s, P_D, D_s y D_D obtenidas para cada muestra a partir de los seis registros efectuados a cada intervalo de

presiones.

		%С
Intervalo	Muestra	1/mmHg
50-90	Blend 1	1,35
80-120	Blend 1	1,13
110-150	Blend 1	0,63
50-90	Blend 2	2,14
80-120	Blend 2	1,07
110-150	Blend 2	0,63
50-90	Blend 3	1,97
80-120	Blend 3	1,61
110-150	Blend 3	1,17
50-90	Blend 4	3 <i>,</i> 07
80-120	Blend 4	1,23
110-150	Blend 4	0,76
50-90		2,13
80-120	Promedio	1,26
110-150		0,80

Nuevamente el comportamiento obtenido es de una reducción de la compliance a medida que aumenta la presión a la cual es sometida la muestra. Este tipo de comportamiento de disminución de la compliance fue observado en otros trabajos experimentales empleando sustitutos vasculares electrohilados multicapa (McClure, 2010).

Los tubos bicapa electrohilados estudiados como parte de esta tesis, presentan valores de compliance del orden de los encontrados en literatura para injertos electrohilados.

A continuación, se citan algunos valores de %C para distintos tipos de materiales y sustitutos vasculares (Tabla 14):

Material	%C [1/mmHg]	Intervalo	Referencia
Tubo ePTFE	0,1		Yin, 2013
Tubo bicapa PEUU	$4,6 \pm 0,5$	80-120 mmHg	Soletti, 2010
Tubo tricapa PCL-ELAS-COL	0.8 a 2.8		McClure, 2010
Cultivos celulares humanos autólogos	3,4 ± 1,6	50-200mmHg	Konig, 2009

Tabla 14: Valores de %C para distintos materiales

A partir de los datos experimentales se graficaron los bucles de presión y diámetro para las muestras Blend. Los resultados se presentan en la Figura 58.



Figura 58 Bucle de presión versus diámetro para injertos vasculares bicapa de espesor #3 para 50-90 mmHg (negro), 80-120 mmHg (rojo) y 110- 150 mmHg (azul).

Al igual que con los tubos de PLLA y SPEU el área dentro de los bucles de los tubos bicapa es pequeña, nuevamente dando la pauta de que el material se comporta principalmente como elástico, sin una componente viscosa o inercial significativa. También se verifica que la pendiente de cada bucle aumenta a medida que se aumenta la presión de trabajo. Nuevamente encontramos en el intervalo de 50 a 150mmHg una respuesta principalmente de tipo elástica no lineal, describiendo una curva tipo J si se tiene en cuenta la totalidad del intervalo.

6.3.3 Resumen de los resultados para %C

En la Tabla 15 se presenta un resumen de los resultados de %C para los tres tipos de material estudiados bajo los tres intervalos de presión.

			%C	Err %C (+/-
	Intervalo	Material	1/mmHg	1/mmHg
	50-90	PLLA	1,39	0,19
Promedio	50-90	PHD	3,82	0,73
	50-90	Blend	2,13	0,71
	80-120 mmHg	PLLA	0,94	0,13
Promedio	80-120 mmHg	PHD	2,76	0,50
	80-120 mmHg	Blend	1,26	0,24
	110-150 mmHg	PLLA	0,79	0,15
Promedio	110-150 mmHg	PHD	1,98	0,36
	110-150 mmHg	Blend	0,80	0,26

Tabla 15: Magnitudes promedio y desvio estándar de %C para los tres tipos de material estudiados.

En la Figura 59 los valores promedio de %C obtenidos para cada material se grafican, asignándole en el eje de abcisas una coordenada que representa el valor promedio del intervalo de presión en el que se calcula el %C. Por ejemplo, para el intervalo 50-90, el valor medio es 70, y las %C promedio obtenidas son 1,39; 2,13 y 3,82.



Figura 59: Valores promedio de %C obtenidos para cada material

6.3.4 Datos provenientes de mediciones sobre arterias femorales in-vivo

A continuación, se presentan datos generados por la Universidad Favaloro a partir de mediciones in-vivo sobre arterias femorales ovinas. Las condiciones para la realización de los experimentos se mencionan en la sección 16.2 (incluyendo aspectos bioéticos). A partir de los datos obtenidos en esos experimentos, los investigadores calcularon la compliance dinámica y el módulo de Peterson, que se presentan en la Tabla 16, tal como me fueron reportados para incluir en este trabajo. Se incluyen estos resultados para comparar su orden de magnitud con los órdenes de magnitud de los parámetros correspondientes obtenidos a partir de las mediciones de los tubos.

		%C	Err %C (+/-)	Mod. Peterson	Err Ep (+/-)
Intervalo	Muestra	1/mmHg	1/mmHg	MPa	Mpa
60-90 mmHg	#1	8,69	1,64	0,185	0,036
100-130 mmHg	#1	0,61	0,15	1,877	0,519
60-90 mmHg	#2	8,25	0,52	0,170	0,013
100-130 mmHg	#2	0,89	0,24	1,061	0,142
60-90 mmHg	#3	7,42	0,33	0,178	0,013
100-130 mmHg	#3	0,74	0,24	1,919	0,376
60-90 mmHg	#4	9,75	0,44	0,129	0,003
100-130 mmHg	#4	0,86	0,12	1,444	0,104
60-90 mmHg	Promedio	8,52	1,15	0,166	0,030
100-130 mmHg		0,79	0,20	1,576	0,478

 Tabla 16: %C y módulo de Peterson para mediciones sobre arterias femorales ovinas. Datos provenientes de experimentos realizados en la Univ. Favaloro

Como cabía esperar, se observa que la compliance disminuye y el módulo elástico presióndeformación aumenta respectivamente a medida que aumenta la presión a la cual se expone la muestra. Esta disminución de la compliance al aumentar la presión a la cual se expone la muestra se puede relacionar con el reclutamiento de fibras de colágeno de las arterias femorales y a la activación de células de músculo liso en arterias vivas (Lee, 2010) (Armentano et al., 1995).

A continuación se presenta una tabla (Tabla 17) que resume los resultados de los valores promedio de %C y módulo de Peterson para los tubos estudiados en esta memoria y los datos de arterias femorales presentados en la tabla anterior.

			%C	Err %C (+/-)	Mod. Peterson	Err Pet. (+/-)
	Intervalo	Material	1/mmHg	1/mmHg	MPa	Мра
	50-90 mmHg	PLLA	1,39	0,19	0,98	0,15
Promedio	50-90 mmHg	PHD	3,82	0,73	0,36	0,07
	50-90 mmHg	Blend	2,13	0,71	0,68	0,23
	80-120 mmHg	PLLA	0,94	0,13	1,44	0,19
Promedio	80-120 mmHg	PHD	2,76	0,50	0,49	0,08
	80-120 mmHg	Blend	1,26	0,24	1,08	0,18
	110-150 mmHg	PLLA	0,79	0,15	1,75	0,33
Promedio	110-150 mmHg	PHD	1,98	0,36	0,69	0,12
	110-150 mmHg	Blend	0,80	0,26	1,78	0,46
Promedio	60-90 mmHg	Femoral	8,52	1,15	0,166	0,030
	100-130 mmHg	Ovina	0,79	0,20	1,576	0,478

Tabla 17: %C y módulo de Peterson promedio para diferentes materiales

6.3.5 Indice de rigidez Beta y módulo de Peterson de los tubos y comparación con datos existentes en la literatura sobre arterias

De los datos experimentales de presión y diámetro para los diferentes tubos, se calcula el índice de rigidez Beta, a partir de la fórmula (5.2.4). Se obtiene una tabla por cada tipo de material. En cada tabla se calcula la presión de pulso (PP) y el equivalente a la presión arterial media (PAM).

Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 18, la Tabla 19 y la Tabla 20.

Tabla 18: Indice de rigidez Beta y módulo de Peterson para las muestras de tubos de PLLA sometidas a Indice de rigidez Beta y módulo de Peterson para las muestras de tubos de PLLA sometidas a

		PP	PAM	BETA	Mod. Peterson
Intervalo	Muestra	mmHg	mmHg	-	MPa
50-90	PLLA 1	28,00	59,08	109,51	0,92
80-120	PLLA 1	31,26	93,83	102,02	1,34
110-150	PLLA 1	32,46	122,46	77,73	1,32
50-90	PLLA 2	53,39	68,89	122,98	1,22
80-120	PLLA 2	53,38	91,63	111,98	1,46
110-150	PLLA 2	53,89	118,48	99,96	1,67
50-90	PLLA 3	63,02	42,97	134,40	0,83
80-120	PLLA 3	60,26	96,52	115,36	1,59
110-150	PLLA 3	60,41	125,67	116,35	2,07
50-90	PLLA 4	50,51	69,86	92,16	0,93
80-120	PLLA 4	51,43	103,77	111,24	1,64
110-150	PLLA 4	50,80	136,40	109,09	2,09
50-90	PLLA 5	56,97	61,22	110,50	0,98
80-120	PLLA 5	52,53	92,90	88,58	1,17
110-150	PLLA 5	55,11	124,15	90,75	1,59

distintos intervalos de presión pulsátil

 Tabla 19: Indice de rigidez Beta y módulo de Peterson para las muestras de tubos de PHD sometidas a

 distintos intervalos de presión pulsátil

		PP	PAM	BETA	Mod. Peterson
Intervalo	Muestra	mmHg	mmHg	-	MPa
50-90	PHD 1	43,06	54,01	37,35	0,29
80-120	PHD 1	42,36	79,74	35,20	0,40
110-150	PHD 1	44,09	113,45	35,38	0,56
50-90	PHD 2	60,69	58,58	50,09	0,43
80-120	PHD 2	59,43	80,99	46,58	0,54
110-150	PHD 2	61,75	118,60	47,65	0,80
50-90	PHD 3	55,94	55,09	44,08	0,35
80-120	PHD 3	57,00	81,75	45,54	0,54
110-150	PHD 3	49,48	136,43	36,40	0,70

 Tabla 20: Indice de rigidez Beta y módulo de Peterson para las muestras de tubos de Blend sometidas a

 distintos intervalos de presión pulsátil

		PP	PAM	BETA	Mod. Peterson
Intervalo	Muestra	mmHg	mmHg	-	MPa
50-90	Blend 1	53,79	47,03	143,87	0,99
80-120	Blend 1	49,08	102,58	81,33	1,18
110-150	Blend 1	58,31	129,43	115,99	2,12
50-90	Blend 2	57,59	52,54	81,34	0,62
80-120	Blend 2	58,00	86,82	99,72	1,24
110-150	Blend 2	56,98	123,44	121,47	2,12
50-90	Blend 3	41,99	58,55	80,08	0,68
80-120	Blend 3	40,76	90,70	64,82	0,83
110-150	Blend 3	41,71	109,67	74,11	1,14
50-90	Blend 4	39,70	44,75	66,96	0,43
80-120	Blend 4	41,28	90,86	84,19	1,08
110-150	Blend 4	43,84	160,77	78,83	1,76

 Tabla 21: Resumen de los resultados para el indice de rigidez Beta y módulo de Peterson expresados como valor medio y desvío estándar.

			BETA	Err B (+/-)	Mod. Peterson	Err Pet. (+/-)
	Intervalo	Material	-	-	MPa	Мра
	50-90 mmHg	PLLA	113,91	15,86	0,98	0,15
Promedio	50-90 mmHg	PHD	43,84	6,37	0,36	0,07
	50-90 mmHg	Blend	93,06	34,49	0,68	0,23
	80-120 mmHg	PLLA	105,84	10,84	1,44	0,19
Promedio	80-120 mmHg	PHD	42,44	6,29	0,49	0,08
	80-120 mmHg	Blend	82,51	14,30	1,08	0,18
	110-150 mmHg	PLLA	98,78	15,20	1,75	0,33
Promedio	110-150 mmHg	PHD	39,81	6,81	0,69	0,12
	110-150 mmHg	Blend	97.60	24.57	1.78	0.46

Posteriormente, para cada material se determinó el intervalo de confianza de 5% del índice de rigidez Beta, para cada uno de los intervalos de presión. Los resultados se presentan en la Figura 60, la Figura 61 y la Figura 62.



Figura 60: PLLA -Valores promedio del indice Beta e intervalo de confianza del 5% para cada uno de los intervalos de presión pulsátil.



Figura 61: PHD -Valores promedio del indice Beta e intervalo de confianza del 5% para cada uno de los intervalos de presión pulsátil.

160.00	Beta - Blend	
,	-	
140,00	Ţ	
120,00		
100,00	97,60	● 50-90 mmHg
80,00	• 93,06 • 82,51	 80-120 mmHg
, ,		 110-150 mmHg
60,00		
40,00	-	
20,00		

Figura 62: Blend -Valores promedio del indice Beta e intervalo de confianza del 5% para cada uno de los intervalos de presión pulsátil.

De la Figura 61 se desprende que las muestras de tubos elaboradas con el material PHD presentan valores del índice Beta similares a los presentados por las arterias coronarias, como se puede ver al comparar con los valores de Beta de la Figura 196.

Aplicando el test de Student para detectar diferencias significativas entre las medias de dos muestras a los valores de Beta calculados para los tubos de PLLA y PHD en cada uno de los intervalos de presión, se obtienen los siguientes resultados.

Tabla 22: Test de Student para diferencia entre medias. Aplicada a los valores de Beta para los tubos de PLLA y PHD en los intervalos de presión experimentales. En todos los casos la media mayor correspondio a los tubos de PLLA

Intervalo	t	Num G. Lib	р
50-90	8,77	6	0,0005
80-120	10,46	6	0,0005
110-150	7,51	6	0,0005

Si se observan los graficos de intervalos de confianza para PLLA y PHD se constata que no hay solapamientos entre los intervalos, y en todos los casos los intervalos de PLLA quedan por encima de los intervalos de PHD, lo que concuerda con los resultados del test estadístico.

Aplicando el test de Student para los tubos de PLLA y Blend por un lado y Blend y PHD por otro, se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 23: Test de Student para diferencia entre medias. Aplicada a los valores de Beta para los tubos de

PLLA y Blend en los intervalos de presión experimentales. En todos los casos la media mayor

correspondio a los tubos de PLLA

Intervalo	t	Num G. Lib	р
50-90	1,12	7	0,3
80-120	2,70	7	0,05
110-150	0,08	7	0,9

Tabla 24: Test de Student para diferencia entre medias. Aplicada a los valores de Beta para los tubos de Blend y PHD en los intervalos de presión experimentales. En todos los casos la media mayor correspondio a los tubos de Blend

Intervalo	t	Num G. Lib	р	
50-90	2,79	5	0,05	
80-120	5,00	5	0,01	
110-150	4,57	5	0,005	

6.4 Discusión y conclusiones

Los resultados obtenidos para los tubos de PLLA, SPU y Blend revelan una variación de la compliance y del módulo elástico presión-deformación sobre el intervalo total de presiones consideradas. Para cada tipo de material ensayado, la compliance en promedio disminuye menos de 1/3 entre los intervalos de presiones más bajas y más altas. De forma análoga a lo que sucede con las arterias, la rigidez de los tubos electrohilados estudiados aumenta al aumentar la presión transmural. Además, la observación de los bucles presión-diámetro sugiere que los tubos ensayados no presentan un comportamiento inercial y viscoso significativo.

Los valores obtenidos de compliance dinámica y módulo elástico presión-deformación (mediante experimentos en los cuales se extendió el uso de la sonomicrometría y ultrasonido de alta resolución a la caracterización de muestras de tubos de nanofibras electrohiladas en un HWBS) arrojaron valores repetitivos y comparables con resultados presentados por otros estudios (Lee et al., 2010). Los resultados obtenidos refuerzan las evidencias presentadas en trabajos previos en los cuales se demuestra que el PLLA posee un módulo elástico que puede ser considerado elevado respecto a otros materiales. Este tipo de material puede soportar altas presiones sin colapsar o degradarse hasta que se desarrolle y madure tejido in-vivo sobre este scaffold (Mo et al., 2004).

De la inspección de la Tabla 17 se observa que el valor promedio de %C para las arterias femorales en el intervalo 60-90 mmHg es doble que el valor promedio de %C para los tubos elaborados con PHD que son los que pesentan mayor %C en el intervalo 50-90 mmHg. Se observa también que el valor promedio de %C ($0,79 \pm 0,20 1$ /mmHg) para las arterias femorales en el intervalo 100-130 mmHg es similar al valor promedio de %C para los tubos elaborados con PLLA en los intervalos 80-120 y 110-150 mmHg ($0,94 \pm 0,13 \text{ y } 0,79 \pm 0,15 1$ /mmHg respectivamente). Los tubos elaborados con Blend presentan también un valor de %C similar ($0,80 \pm 0,26 1$ /mmHg) en el intervalo 110-150 mmHg al promedio de %C para las arterias mencionadas.

6.5 Referencias Bibliográficas

Armentano R.L., Barra J.G., Levenson J., Simon A., Pichel R.H., 1995. Arterial wall mechanics in conscious dogs: assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior, *Circulation Research*, **76**: 468-478.

Armentano R.L., Cymberknop L., Montini Ballarin F., Balay G., Suarez D., Negreira C., Abraham G.A (2013) A Novel Approach for Assessment of the Mechanical Properties of Synthetic Arterial grafts, *19th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2013)*, Patras, Grecia

Armentano R.L., Cymberknop L.J., Suarez Bagnasco D., Montini Ballarin F., Balay G., Negreira C.A., Abraham G.A (2014) Similarities of arterial collagen pressure-diameter relationship in ovine femoral arteries and PLLA vascular grafts, *Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine Biology Society*, 2014: 2302-2305

Balay G, Brum J, Bia D, Armentano RL, Negreira C (2010) Improvement of artery radii determination with single ultra sound channel hardware & in vitro artificial heart system, *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2010, 2521–2524.

Claes E (2010) *Estudio mecánico de las arterias coronarias humanas y sus sustitutos vasculares*, Tesis doctoral, Escuela técnica superior de ingenieros de caminos, canales y puertos, Universidad Politécnica de Madrid.

Khamdaeng T, Luo J, Vappou J, Terdtoon P, Konofagou EE (2012) Arterial stiffness identification of the human carotid artery using the stress-strain relationship in vivo, *Ultrasonics* 52(3):402-11.

Lee H., Kim S.H., Jung Y.m., Chung J.H., Kim S.H., Kim S.H (2010) Novel measurement of pressure inside a compliant vascular scaffold of PLCL, *J. Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 7: 298-308.

McClure M.J., Sell S.A., Simpson D.G., Walpoth B.H., Bowlin G.L (2010) A three-layered electrospun matrix to mimic native arterial architecture using polycaprolactone, elastin, and collagen: A preliminary study, *Acta Biomaterialia*, **6**: 2422-2433.

X.M.Mo, C.Y. Xu, M. Kotaki, S. Ramakrishna (2004) Electrospun P(LLA-CL) nanofiber: a biomimetic extracellular matrix for smooth muscle cell and endothelial cell proliferation, *Biomaterials* **25** (10):1883–1890

Montini Ballarin F., Suarez Bagnasco D., Cymberknop L.J., Caracciolo P.C., Balay G., Negreira C., Armentano R.L., Abraham G.A (2014) Mechanical characterization of nanofibrous small-diameter vascular grafts, *8vo Congreso Latinoamericano de Órganos Artificiales, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos*, COLAOB, Rosario, Argentina.

Montini Ballarin F (2015) Tesis de Doctorado, Estructuras poliméricas nanofibrosas biorreabsorbibles para ingeniería de tejidos vasculares, UNMdP, Mar del Plata. Argentina

Nichols W., O'Rourke M., Vlachopoulos Ch (2011) *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, Hodder-Arnold, London, UK

Soletti L., Hong Y., Guan J., Stankus J.J., El-Kurdi M.S., Wagner W.R., Vorp D.A. (2010) A bilayered elastomeric scaffold for tissue engineering of small diameter vascular grafts, *Acta Biomaterialia*, **6**: 110-122.

Sonoda H., Takamizawa K., Nakayama Y., Yasui H., Matsuda T (2001) Small-diameter compliant arterial graft prosthesis: Design concept of coaxial double tubular graft and its fabrication, *Journal of Biomedical Materials Research*, **55**: 266-276.

Sonoda H., Takamizawa K., Nakayama Y., Yasui H., Matsuda T (2003) Coaxial double-tubular compliant arterial graft prosthesis: time-dependent morphogenesis and compliance changes after implantation, *Journal of Biomedical Materials Research*, **65**A: 170-181.

Suarez Bagnasco D., Montini Ballarin F., Cymberknop L.J., Balay G., Negreira C., Abraham G.A., Armentano R.L (2014a) Elasticity assessment of electrospun nanofibrous vascular grafts: a comparison with femoral ovine arteries. *Materials Science and Engineering* Part C, **45**: 446–454.

Suarez-Bagnasco D., Cymberknop L.J., Montini Ballarin F., Balay G., Negreira C.A., Abraham G., Armentano R.L (2014b) An in vitro set up for the assessment of electrospun nanofibrous vascular grafts, *VI Congreso Latinoamericano de Ingeniería Biomédica* (CLAIB), Paraná, Argentina

Yin A., Zhang K., McClure M.J., Huang C., Wu J., Fang J., Mo X., Bowlin G.L., Al-Deyab S.S., El-Newehy M (2013) Electrospinning collagen/chitosan/poly(L-lactic acid-co-e-caprolactone) to form a vascular graft: Mechanical and biological characterization, *Journal of Biomedical Materials Research* Part A, **101**A: 1292-1301.

7 Modelado mecánico de paredes de tubos de nanofibras electrohiladas no-tejidas

7.1 Introducción

Para los materiales fibrosos no-tejidos (nonwoven fabrics) en general se pueden distinguir dos grandes grupos de modelos matemáticos, que describen la respuesta mecánica del material. Un primer grupo de modelos obvia la existencia de las fibras y plantea relaciones constitutivas esfuerzo-deformación para un material homogéneo que emula la respuesta macroscópica experimental del material con fibras. Un ejemplo es el modelo de McClure, de tubo con pared formada por tres capas homogéneas adyacentes (McClure et al, 2010). El segundo grupo de modelos tiene en cuenta, en forma explícita, la estructura de fibras en el material. Ejemplos de modelos de este tipo son el modelo de Dupaix (Dupaix y Davidson-Hosmer, 2010), el modelo de Pai (Pai et al, 2011) y el reciente modelo de Limbert (Limbert et al, 2016). En la tesis de doctorado de Jearanaisilawong (Jearanaisilawong, 2008) se puede encontrar una clasificación más extensa, en la cual los dos grupos de modelos mencionados se subdividen en subgrupos.

La evidencia experimental muestra que en general las estructuras nanofibrosas tienden a endurecerse progresivamente cuando son sometidas a esfuerzos de tracción crecientes.

Cabría esperar que los mecanismos que expliquen este endurecimiento progresivo y la forma de la respuesta mecánica resultante dependan de características de la estructura. Entre estas características podemos tener: fibras sueltas en tejidos no-hilados, curvatura de fibras y rigidez a la flexión, enlaces químicos entre fibras, trabado mecánico entre fibras y efectos de fricción. Estas características están relacionadas con los parámetros del proceso de electrospinning y la naturaleza de los materiales empleados para la construcción (Montini Ballarin et al, 2016) (Rizvi et al, 2012) (Pai et al, 2011) (McClure et al, 2010). Si hay fibras sueltas dispuestas en forma ondulada, a medida que el esfuerzo de tracción aumenta, una fracción creciente de las fibras se endereza y comparte (en paralelo) el esfuerzo circunferencial. Este reclutamiento progresivo de fibras podría producir un endurecimiento progresivo del tubo nanofibroso electrohilado no tejido.

A continuación, se construyen modelos del segundo grupo para tubos de nanofibras electrohiladas. Se tienen en cuenta aspectos relativos a la distribución de las fibras (orientación y grado de laxitud) y las modificaciones en su orientación y la toma de carga progresiva a medida que se dilata la pared del tubo. Se analiza la respuesta presión-diámetro predicha empleando las relaciones constitutivas que se desprenden de dos casos simples particulares.

Puesto que la pared de los tubos es muy delgada en comparación con el radio no distendido, dicha pared se modela como una cáscara.

En un tubo elaborado por electrohilado las fibras se encuentran enrolladas recubriendo el mandril con distintos ángulos, formando estructuras más o menos orientadas dependiendo de la velocidad de rotación del mandril. El ángulo que la fibra forma con el eje del tubo, depende entre otras cosas de los parámetros del proceso de electrohilado (por ejemplo, la velocidad de rotación del mandril). Al observar la pared con un microscopio, se observa (por ejemplo, para el caso de los tubos de PLLA) que algunas fibras además de presentar un ángulo respecto al eje del tubo, se encuentran curvadas (yacen con cierta ondulación).

Como se observa en la Figura 63, las fibras que componen un sector de la pared pueden formar diferentes ángulos con una dirección de referencia (por ejemplo, el eje del tubo).



Figura 63: Histogramas de distribución de fibras de PLLA según angulo formado con el eje del tubo, obtenidos para dos velocidades de rotación durante el electrohilado. Tomada de Montini Ballarin 2015

A medida que el diámetro del tubo electrohilado aumenta, una fracción creciente de las fibras que originalmente presentaban cierta laxitud (se hallaban curvadas o plegadas), se van agregando al conjunto de fibras que soportan carga.

Si se considera que se somete el tubo a presión creciente bajo condiciones de isometría axial, cabe esperar un cambio del ángulo de la fibra respecto al eje del tubo que acompaña la variación del diámetro. En este caso, la elongación circunferencial está asociada a un incremento progresivo en los ángulos que las fibras forman con el eje del tubo. A medida que las fibras tienden a alinearse con la dirección tangencial, aumenta la rigidez a la elongación circunferencial.

La relación entre la rigidez y el ángulo de las fibras fue introducido en la ingeniería mecánica por Krenchel, quien definió un factor de refuerzo (Virk et al, 2012) (Cullen et al, 2013) para describir la respuesta elástica de materiales compuestos (matriz y fibras embebidas en una matriz) con una distribución fija de los ángulos de las fibras. Las variaciones de los ángulos de estas fibras durante el proceso de carga no fue un asunto de importancia para Krenchel debido a que este factor fue empleado para describir materiales sometidos a pequeñas deformaciones. Se usa, por ejemplo, para describir el comportamiento de placas y tubos elaborados con fibras de vidrio embebidas en resina (Gibson, 1994) (Harris, 1999).

Como los tubos electrohilados pueden sufrir deformaciones significativas debido a la elongacion circunferencial, los cambios en los ángulos de las fibras deben ser tenidos en cuenta. La teoría lineal del comportamiento mecánico de los materiales compuestos no resulta adecuada: es necesario apoyarse en la mecánica no lineal de los sólidos blandos (Odgen, 2011), y recurrir al enfoque energético de la teoría de la hiperelasticidad. Como se presenta en la sección 22.3, a cada elemento de volumen representativo (EVR) del medio estudiado se le asigna una densidad de energía de deformación elástica. En un EVR de un material material compuesto de una matriz y fibras, la densidad de energía elástica W se puede expresar como suma de dos aportes, uno debido a la matriz y el otro debido a las fibras:

$$W = \phi_f \cdot W_f + \phi_m \cdot W_m \tag{7.1.1}$$

En (7.1.1), ϕ_f es la fracción de volumen de fibras y ϕ_m es la fracción de volumen de matriz en el EVR considerado: $\phi_f + \phi_m = 1$ (7.1.2)

En las secciones siguientes se estudian modelos de respuesta mecánica de paredes de tubos sometidos a deformaciones axisimétricas. En primer lugar, se construye un modelo simplificado de reclutamiento progresivo de fibras y se deduce una fórmula para la relación presión-diámetro en condiciones cuasi-estáticas. En esa construcción se emplea un método que no se basa en la teoría de la hiperelasticidad, pero que ha sido utilizado para construir modelos de paredes vasculares (Armentano et al, 1995). Luego se construye un modelo genérico, basado en la teoría de la hiperelasticidad, que tiene en cuenta el efecto sobre la densidad de energía W_f debida a la variación del ángulo de las fibras cuando la pared del tubo se somete simultáneamente a

deformaciones tangenciales y axiales, combinándola con un reclutamiento progresivo, para las fibras que toman carga después de enderezarse o desplegarse. Se deducen fórmulas analíticas para estimar los esfuerzos en la pared y para la relación presión-diámetro cuasi-estática. Se esboza un procedimiento para obtener una extensión viscoelástica del modelo. A partir del modelo genérico hiperelástico se deduce un modelo incremental para la pared y se desarrolla un caso particular correspondiente a una pared cuyas fibras poseen un módulo incremental natural independiente de su estiramiento. Finalmente, se obtienen expresiones analíticas para las curvas presión-diámetro cuando las longitudes del tubo se mantienen constantes, suponiendo conocidos los módulos incrementales naturales circunferenciales, para tubos de una y dos capas.

7.2 Resultados sobre modelos de pared

7.2.1 Modelo unidimensional de reclutamiento progresivo de fibras

Una relación constitutiva no-lineal simplificada entre el esfuerzo circunferencial σ_{θ} y la deformación circunferencial $\varepsilon_{\theta,L}$ (el subíndice *L* es por deformación de Lagrange, sección 22.2) que tiene en cuenta el reclutamiento de fibras es:

$$\sigma_{\theta} = E_{f,bulk} \cdot f_R(\varepsilon_{\theta,L}) \cdot \varepsilon_{\theta,L} \tag{7.2.1.1}$$

Aquí $E_{f,bulk}$ representa al módulo elástico cuando todas las fibras están reclutadas. El factor de reclutamiento $f_R(\varepsilon_{\theta,L})$ varía entre 0 y 1. Por el momento, para simplificar, no se tiene en cuenta los diferentes ángulos que las fibras pueden formar respecto de una dirección de referencia.

La deformación circunferencial está dada como una función del radio *R* del tubo a presión *P* y el radio R_0 a presión transmural nula, mediante la expresión $\varepsilon_{\theta,L} = \frac{R - R_0}{R_0}$.

La fracción de fibras del tubo electrohilado que han tomado carga (reclutadas) cuando la deformación circunferencial global alcanza el valor $\varepsilon_{\theta,L}$, puede expresarse como

$$f_R(\varepsilon_{\theta,L}) = \int_0^{\varepsilon_{\theta,L}} \left(1 - \frac{u}{\varepsilon_{\theta,L}}\right) \cdot n(u) \cdot du \qquad (7.2.1.2)$$

Donde $\int_{\varepsilon_{\theta,L_1}}^{\varepsilon_{\theta,L_2}} n(u) \cdot du$ es la fracción del número de fibras que toman carga por primera vez cuando la deformación u (de Lagrange) se incrementa de ε_{θ,L_1} a ε_{θ,L_2} . Por lo tanto, n(u) es una función de densidad de reclutamiento en función de la deformación de Lagrange.

Para una distribución discreta de longitudes de fibras, aplicando un peine de Dirac (ponderado posiblemente en forma no uniforme para formar una función de densidad de distribución), el factor de reclutamiento puede ser expresado como: $f_R(\varepsilon_{\theta,L}) = \sum_{k=1}^m \left(1 - \frac{\varepsilon_{\theta,Lk}}{\varepsilon_{\theta,L}}\right) \cdot N_k$ (7.2.1.3)

La sumatoria es efectuada para todos los valores de k tales que $\varepsilon_{\theta,Lk} < \varepsilon_{\theta,L}$. El factor N_k representa la fracción del total del número de fibras que comienzan a tomar carga cuando ε_{θ} justo sobrepasa a $\varepsilon_{\theta,Lk}$. La suma $\sum_{k=1}^{m} N_k$ incrementa con m y toma su valor máximo igual a 1 cuando todas las fibras están reclutadas.

Es posible definir un modulo local incremental para cada nivel de deformación $\varepsilon_{\theta,L}$.

Para el modelo continuo de reclutamiento se obtiene:

$$E_{\theta,incr,L}(\varepsilon_{\theta,L}) = \frac{d\sigma_{\theta}}{d\varepsilon_{\theta,L}} = E_{f,bulk} \cdot \int_0^{\varepsilon_{\theta,L}} n(u) \cdot du \quad (7.2.1.4)$$

Para el modelo discreto resulta:

$$E_{\theta,inc,L}(\varepsilon_{\theta,L}) = \frac{d\sigma_{\theta}}{d\varepsilon_{\theta,L}} = E_{f,bulk} \cdot \sum_{k=1}^{m} N_k$$
(7.2.1.5)

En este último caso $E_{\theta,inc,L}(\varepsilon_{\theta,L})$ es una función escalonada. Como resultado, la relación entre el esfuerzo circunferencial y la deformación circunferencial global es una curva formada por segmentos de recta de diferente pendiente (Figura 64).



Figura 64: Relación entre el esfuerzo circunferencial y la deformación circunferencial global para un modelo discreto. Tomada de Chandran et al 2012.

Es un modelo unidimensional que no tiene en cuenta posibles cambios en la orientación de las fibras durante la deformación. Como los cambios en los ángulos no son considerados, se comporta como si la dirección de las fibras coincidiera con la dirección del esfuerzo.

De la ley de Laplace $\sigma_{\theta} = \frac{P \cdot R}{h}$, de (7.2.1.1) y de (7.2.1.2) se obtiene la presión transmural como función de la deformación circunferencial global $\varepsilon_{\theta,L}$ o bien de la elongación circunferencial $\lambda_{\theta} = 1 + \varepsilon_{\theta,L} = \frac{R}{R_0} \ge 1$

$$P(\varepsilon_{\theta,L}) = \frac{h \cdot \sigma_{\theta}}{R} = \frac{h}{R_0 \cdot (1 + \varepsilon_{\theta,L})} \cdot E_{f,bulk} \cdot \int_0^{\varepsilon_{\theta,L}} (\varepsilon_{\theta,L} - u) \cdot n(u) \cdot du$$
(7.2.1.6)

$$P(\lambda_{\theta}) = \frac{h}{R_0 \cdot \lambda_{\theta}} \cdot E_{f,bulk} \cdot \int_1^{\lambda_{\theta}} (\lambda_{\theta} - w) \cdot n(w) \cdot dw$$
(7.2.1.7)

Si la función de densidad de reclutamiento $n(\lambda_{\theta})$ se asume conocida, la relación presióndiámetro puede ser predecida como función de los parámetros del modelo. La ecuación (7.2.1.7) puede ser usada también para estimar $n(\lambda_{\theta})$ a partir de curvas experimentales presióndiámetro de sustitutos electrohilados. A partir de la igualdad $\frac{d^2}{d\lambda_{\theta}^2} \int_1^{\lambda_{\theta}} (\lambda_{\theta} - w) \cdot n(w) \cdot dw =$ $n(\lambda_{\theta})$ y de (7.2.1.7) es posible obtener una fórmula para la función densidad de reclutamiento:

$$n(\lambda_{\theta}) = \frac{d^2}{d\lambda_{\theta}^2} \left(\frac{\lambda_{\theta} \cdot P(\lambda_{\theta})}{E_{f,bulk} \cdot h(\lambda_{\theta})} \right)$$
(7.2.1.8)

Donde $h(\lambda_{\theta})$ representa una posible relación entre el espesor de la pared del tubo electrohilado y la elongación circunferencial. No obstante, el modelo propuesto no permite determinar la función $h(\lambda_{\theta})$. Como primera aproximación, vamos a suponer que la pared se comporta como una cáscara incompresible:

Para el caso de incompresibilidad, la ecuación (7.2.1.7) queda así:

$$P(\lambda_{\theta}) = \frac{h_0}{R_0 \cdot \lambda_{\theta}^2} \cdot E_{f,bulk} \cdot \int_1^{\lambda_{\theta}} (\lambda_{\theta} - w) \cdot n(w) \cdot dw$$
(7.2.1.9)

Si el espesor de la pared se supone constante, $h(R) = h_0$ es constante ó $h(\lambda_{\theta}) = \frac{h_0 R_0}{R} = \frac{h_0}{\lambda_{\theta}}$.

En este caso la ecuación (7.2.1.7) se puede escribir como

$$P(\lambda_{\theta}) = \frac{h_0}{R_0 \cdot \lambda_{\theta}} \cdot E_{f,bulk} \cdot \int_1^{\lambda_{\theta}} (\lambda_{\theta} - w) \cdot n(w) \cdot dw$$
(7.2.1.10)

Ahora, para obtener un ejemplo concreto de curva presión-diámetro teórica, supongamos que:

$$n(\lambda_{\theta}) = n(\varepsilon_{\theta,L}) = \vartheta^2 \cdot \varepsilon_{\theta,L} \cdot e^{-\vartheta \cdot \varepsilon_{\theta,L}}$$
(7.2.1.11)

Esta función densidad de reclutamiento está normalizada ($\int_0^{+\infty} n(\varepsilon_{\theta,L}) \cdot d\varepsilon_{\theta,L} = 1$) y tiene un solo parámetro libre ϑ . Introduciendo (7.2.1.11) en (7.2.1.4), (7.2.1.9) y (7.2.1.10) se obtienen las siguientes funciones adimensionadas:

$$E^* = \frac{E_{\theta,local}(\varepsilon_{\theta,L})}{E_{f,bulk}} = 1 - \left(1 + \vartheta \cdot \varepsilon_{\theta,L}\right) \cdot e^{-\vartheta \cdot \varepsilon_{\theta,L}}$$
(7.2.1.12)

$$\gamma(\varepsilon_{\theta,L}) = \frac{P(\varepsilon_{\theta,L})}{P_*} = \frac{\varepsilon_{\theta,L} - \frac{2}{\vartheta} \left[1 - e^{-\vartheta \cdot \varepsilon_{\theta,L}} \left(1 + \frac{\vartheta}{2} \varepsilon_{\theta,L}\right)\right]}{(1 + \varepsilon_{\theta,L})}$$
(7.2.1.13)

$$\gamma(\varepsilon_{\theta,L}) = \frac{P(\varepsilon_{\theta,L})}{P_*} = \frac{\varepsilon_{\theta,L} - \frac{2}{\vartheta} \left[1 - e^{-\vartheta \cdot \varepsilon_{\theta,L}} \left(1 + \frac{\vartheta}{2} \varepsilon_{\theta,L}\right)\right]}{\left(1 + \varepsilon_{\theta,L}\right)^2}$$
(7.2.1.14)

Donde $P_* = \frac{h_0}{R_0} \cdot E_{f,bulk}$

La **Figura 65** presenta el módulo elástico normalizado (ecuación (7.2.1.12)) en función de la deformación. Se observa un progresivo endurecimiento de la pared debido a un incremento en E^* con la deformación, para tres valores de ϑ .



Figura 65 Módulo elástico normalizado E^* en función de la deformación $\epsilon_{\theta,L}$ para diferentes valores del parámetro ϑ .

La **Figura 66** muestra el comportamiento en forma de J de las curvas presión-diámetro normalizadas predichas por la ecuación (7.2.1.13) para tres valores de ϑ . Este comportamiento es análogo a las relaciones presión-diámetro experimentales.



Figura 66. Curvas presión-diámetro normalizadas $\gamma(\epsilon_{\theta,L})$ predichas para tres valores del parametro ϑ . Se presentan los valores de $\gamma(\epsilon_{\theta,L})$ en el eje de ordenadas.

A continuación, se demostrará que el modelo de reclutamiento progresivo de fibras predice una concavidad positiva, para curvas presión-diámetro normalizadas, y cualquier función de densidad de reclutamiento de fibras. Definamos una presión de referencia como

$$P_* = \frac{h_0}{R_0} \cdot E_{f,bulk} \quad \text{y la función} \qquad G(\lambda_\theta) = \int_1^{\lambda_\theta} (\lambda_\theta - w) \cdot n(w) \cdot dw \qquad (7.2.1.15)$$

Las ecuaciones normalizadas para las curvas presión-diámetro, para una pared de espesor constante (ecuación (7.2.1.9)) y para una pared incompresible (ecuación (7.2.1.10)), son respectivamente: $\frac{P(\lambda_{\theta})}{P_{*}} = \frac{G(\lambda_{\theta})}{\lambda_{\theta}}$ (7.2.1.16) $\frac{P(\lambda_{\theta})}{P_{*}} = \frac{G(\lambda_{\theta})}{\lambda_{\theta}^{2}}$ (7.2.1.17)

La expansión en serie de Taylor de $G(\lambda_{\theta})$ en torno a $\lambda_{\theta} = 1$ (siendo G' la derivada respecto a λ_{θ}) es: $G(\lambda_{\theta}) = G(1) + G'(1) \cdot (\lambda_{\theta} - 1) + \frac{G''(1)}{2} \cdot (\lambda_{\theta} - 1)^2 + \frac{G'''(1)}{6} \cdot (\lambda_{\theta} - 1)^3 + \cdots$ (7.2.1.18)

De la ecuación (7.2.1.15) resulta G(1) = 0 G'(1) = 0 G''(1) = n(1) G'''(1) = n'(1) etc.

Luego $G(\lambda_{\theta}) = \frac{n(1)}{2} \cdot (\lambda_{\theta} - 1)^2 + \frac{n'(1)}{6} \cdot (\lambda_{\theta} - 1)^3 + \cdots$ Entonces (7.2.1.16) y (7.2.1.17) pueden ser escritas como $\frac{P(\lambda_{\theta})}{P_*} = \frac{n(1)}{2\lambda_{\theta}} \cdot (\lambda_{\theta} - 1)^2 + \frac{n'(1)}{6\lambda_{\theta}} \cdot (\lambda_{\theta} - 1)^3 + \cdots$ (7.2.1.19)

$$\frac{P(\lambda_{\theta})}{P_{*}} = \frac{n(1)}{2\lambda_{\theta}^{2}} \cdot (\lambda_{\theta} - 1)^{2} + \frac{n'(1)}{6\lambda_{\theta}^{2}} \cdot (\lambda_{\theta} - 1)^{3} + \cdots$$
(7.2.1.20)

Las ecuaciones (7.2.1.19) y (7.2.1.20) presentan concavidad positiva al igual que los sustitutos estudiados, en el rango medido de elongaciones circunferenciales, comprendido generalmente entre 1 y 1,1.

De la ecuación teórica (7.2.1.8) para la densidad de reclutamiento $n(\lambda_{\theta})$ y de las curvas presión-diámetro experimentales, la densidad de reclutamiento de fibras, en principio, podría ser determinada, aunque la derivación numérica es un problema mal condicionado. Una mejor aproximación podría ser determinar independientemente $n(\lambda_{\theta})$ a partir de medidas morfológicas efectuadas en muestras (en forma análoga a como se efectúa para obtener los histogramas de ángulos de fibras).

Este modelo simplificado no tiene en cuenta las diferentes direcciones que pueden adoptar las fibras en un punto de la pared, las modificaciones que sufren esas direcciones cuando la pared se deforma, y sus efectos sobre la respuesta mecánica del material. El resto de este capítulo está destinado al estudio de algunos de los aspectos relacionados con la distribución angular de las fibras.

7.2.2 Modelo hiperelástico bidimensional y curvas presión-diámetro. Extensión viscoelástica utilizando el método de Fung.

Consideramos un elemento de volumen representativo (EVR) en un punto de la pared. Dentro de este elemento puede haber fibras con diferentes orientaciones y grados de laxitud (ondulación). Para una pared delgada, como la de los tubos electrohilados, en una primera aproximación se puede concentrar parámetros en dirección radial y describir la distribución de fibras en un punto en dos dimensiones espaciales. Esto permite aplicar los resultados sobre deformaciones y esfuerzos locales, sus relaciones con la densidad de energía de deformación elástica y la relación presión-radio para una cáscara distensible con una deformación axisimétrica, que se presentan en las secciones 22.2, 22.3 y 22.4 respectivamente.

Un pequeño segmento de recta que pasa por el punto considerado sufre un estiramiento local, a partir de un estado de referencia correspondiente al tubo despresurizado y descargado en dirección axial, dado por la fórmula (22.2.21) que repetimos y renumeramos aquí:

$$\lambda^2 \left(\vec{M}_0 \right) = \lambda_\theta^2 (\cos \varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\sin \varphi_0)^2 \tag{7.2.2.1}$$

En (7.2.2.1) el versor $\vec{M}_0 = \cos \varphi_0 \vec{e}_{\theta} + \sin \varphi_0 \vec{e}_z$ da una dirección por el punto material considerado, en el estado de referencia. La fórmula da el estiramiento $\lambda(\vec{M}_0)$ que sufre un pequeño segmento, inicialmente con esa dirección \vec{M}_0 , en función de los estiramientos circunferencial λ_{θ} y axial λ_z de la pared asociados a un cierto nivel de presurización del lumen del tubo y de carga axial. Una fibra inicialmente desplegada, ubicada en ese punto y con esa

dirección, se estira de acuerdo con (7.2.2.1). Pero si inicialmente estaba plegada (laxa), supondremos que previo a tomar carga debe desplegarse acompañando la deformación de la pared, hasta que el estiramiento de la pared en la dirección de la fibra alcanza un cierto valor umbral λ_R . El estiramiento λ_f de la fibra comienza una vez alcanzado este umbral, de modo que dicho estiramiento viene dado por la relación, válida siempre que $\lambda(\vec{M}_0) \geq \lambda_R$:

$$\lambda_f(\vec{M}_0) = \frac{\lambda(\vec{M}_0)}{\lambda_R} = \frac{\sqrt{\lambda_\theta^2(\cos\varphi_0)^2 + \lambda_z^2(\sin\varphi_0)^2}}{\lambda_R}$$
(7.2.2.2)

En lo que sigue supondremos que la densidad w_f de energía asociada a cada fibra es una función de su estiramiento λ_f .

Las fibras adyacentes están en contacto entre sí en algunos puntos. En el caso de los tubos electrohilados de PLLA considerados en este capítulo, las fibras presentan fuerzas de adhesión del orden de las de van der Waals (Montini Ballarin et al, 2013) en los puntos de contacto.

En lo que sigue vamos a considerar que el efecto de las fuerzas de adhesión entre fibras se puede ignorar y que no hay fricción apreciable entre ellas durante el proceso de dilatación de la pared. Para simplificar, se asume que la fracción de matriz corresponde a una fracción de huecos: $\phi_m = \phi_{huecos}$ Por ello la densidad de energía asignada a la matriz es siempre cero $W_m = W_{huecos} = 0$ y la densidad de energía de deformación en un elemento de volumen representativo (fórmula (7.1.1)) se reduce a $W = \phi_f \cdot W_f$ (7.2.2.3)

Si suponemos que las fibras no interactúan, la densidad de energía elástica en un punto de la pared es la suma de las densidades de energía de las fibras que pasan por ese punto en distintas direcciones y que pueden presentar, en principio, distintos estiramientos umbral. Entonces, si $a(\varphi_0) \Delta \varphi_0$ representa la fracción del total de fibras que poseen direcciones iniciales (en el estado de referencia) comprendidas entre φ_0 y $\varphi_0 + \Delta \varphi_0$, y si $n(\lambda_R) \cdot \Delta \lambda_R$ representa la fracción del total de fibras que poseen direcciones iniciales (en el estado de total de fibras que poseen umbrales de toma de carga comprendidos entre λ_R y $\lambda_R + \Delta \lambda_R$, la densidad de energía elástica $W^*(\lambda_{\theta}, \lambda_z)$ de la pared puede expresarse en función de la densidad de energía de las fibras, con $\frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot d\varphi_0 = 1$ y $\int_1^{+\infty} n(\lambda_R) \cdot d\lambda_R = 1$: $W^*(\lambda_{\theta}, \lambda_z) = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left\{ \int_1^{\lambda} w_f \left(\frac{\lambda(\lambda_{\theta}, \lambda_z; \varphi_0)}{\lambda_R} \right) \cdot n(\lambda_R) \cdot d\lambda_R \right\} \cdot d\varphi_0$ (7.2.2.4)

En (7.2.2.4) se supuso que todas las fibras poseen la misma función $w_f(\lambda_f)$ de densidad de energía. Si hubiera diferentes clases de fibras con diferentes propiedades elásticas, cada clase con su propia densidad de energía, la densidad de energía de la pared se podría determinar sumando las contribuciones de las clases y anteponiendo un factor de peso a cada contribución igual a la fracción del total de fibras que pertenece a la clase considerada. Además se deberá especificar para cada una de las clases la densidad de reclutamiento $n(\lambda_R)$ y la densidad de distribución angular bidimensional $a(\varphi_0)$. En (7.2.2.4) la integral respecto del ángulo inicial φ_0 se toma entre 0 y π debido a que solo se distingue la dirección y no el sentido de la fibra en un punto.

A partir de la expresión (7.2.2.4) para la densidad de energía de la pared, despreciando los esfuerzos radiales respecto de los esfuerzos circunferenciales y los esfuerzos axiales como se explicó en la sección 22.4, es posible estimar los esfuerzos circunferencial y axial mediante las

fórmulas:
$$\sigma_{\theta} \approx \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{\lambda_z}$$
 (7.2.2.5 a) $\sigma_z \approx \lambda_z \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_z}\right)_{\lambda_{\theta}}$ (7.2.2.5 b)

Si ϵ representa el cociente entre el espesor de la pared en estado no deformado y el radio interno de la pared en el estado inicial del tubo (despresurizado y descargado en dirección axial), la relación presión-estiramiento para una cáscara viene dada por la fórmula deducida en la sección

22.4:
$$P \approx \epsilon \left(\frac{1}{\lambda_{\theta} \lambda_{z}}\right) \frac{\partial W^{*}(\lambda_{\theta}, \lambda_{z})}{\partial \lambda_{\theta}}$$
(7.2.2.6)

La fórmula (7.2.2.6) permite obtener una relación entre la presión, el estiramiento y los parámetros de la densidad de energía de deformación $W^*(\lambda_{\theta}, \lambda_z)$ correspondientes al modelo de pared seleccionado. Los parámetros del modelo se pueden estimar entonces empleando datos experimentales presión-diámetro, obtenidos en experimentos estáticos o cuasi-estáticos (variaciones lentas de la presión en el lumen).

A partir de la densidad de energía (7.2.2.4) se obtiene asumiendo que $\frac{dw_f(1)}{d\lambda_f} = 0$:

$$\frac{\partial W^*(\lambda_{\theta},\lambda_z)}{\partial \lambda_{\theta}} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left\{ \int_1^{\lambda} \frac{dw_f}{d\lambda_f} \cdot \frac{\partial \lambda_f}{\partial \lambda_{\theta}} \cdot n(\lambda_R) \cdot d\lambda_R \right\} \cdot d\varphi_0$$
(7.2.2.7 a)

$$\frac{\partial W^*(\lambda_{\theta},\lambda_z)}{\partial \lambda_z} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left\{ \int_1^{\lambda} \frac{dw_f}{d\lambda_f} \cdot \frac{\partial \lambda_f}{\partial \lambda_z} \cdot n(\lambda_R) \cdot d\lambda_R \right\} \cdot d\varphi_0$$
(7.2.2.7 b)

Teniendo en cuenta que $\lambda_f \frac{dw_f}{d\lambda_f} = \sigma_f(\lambda_f)$ es el esfuerzo que actúa sobre una fibra (Robertson y Watton, 2013) y la relación (7.2.2.2) entre el estiramiento de la fibra $\lambda_f = \frac{\lambda}{\lambda_R}$ y los estiramientos circunferencial y axial de la pared (que aparecen a través del estiramiento local $\lambda = \sqrt{\lambda_{\theta}^2(\cos\varphi_0)^2 + \lambda_z^2(\sin\varphi_0)^2}$ de la pared en la dirección que forma el ángulo φ_0 con el eje circunferencial en el punto considerado del material), se obtiene las siguientes expresiones para los segundos miembros de las igualdades (7.2.2.7):

$$\frac{\partial W^*(\lambda_{\theta},\lambda_z)}{\partial \lambda_{\theta}} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \left\{ \int_1^{\lambda} \sigma_f\left(\frac{\lambda}{\lambda_R}\right) \cdot \frac{\lambda_{\theta} \left(\cos\varphi_0\right)^2}{\lambda_{\theta}^2 \left(\cos\varphi_0\right)^2 + \lambda_z^2 \left(\sin\varphi_0\right)^2} \cdot n(\lambda_R) \, d\lambda_R \right\} d\varphi_0 \quad (7.2.2.8 \text{ a})$$

$$\frac{\partial W^*(\lambda_{\theta},\lambda_z)}{\partial \lambda_z} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \left\{ \int_1^{\lambda} \sigma_f\left(\frac{\lambda}{\lambda_R}\right) \cdot \frac{\lambda_z (\operatorname{sen} \varphi_0)^2}{\lambda_{\theta}^2 (\cos \varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\operatorname{sen} \varphi_0)^2} \cdot n(\lambda_R) \, d\lambda_R \right\} d\varphi_0 \quad (7.2.2.8 \text{ b})$$

De estas últimas igualdades y de las relaciones (7.2.2.5) se obtienen las fórmulas para calcular los esfuerzos circunferencial y axial en el interior de la pared del tubo:

$$\sigma_{\theta} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \left\{ \int_1^{\lambda} \sigma_f\left(\frac{\lambda}{\lambda_R}\right) \cdot \frac{\lambda_{\theta}^2(\cos\varphi_0)^2}{\lambda_{\theta}^2(\cos\varphi_0)^2 + \lambda_Z^2(\sin\varphi_0)^2} \cdot n(\lambda_R) \, d\lambda_R \right\} d\varphi_0$$
(7.2.2.9 a)

$$\sigma_{z} = \phi_{f} \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_{0}^{\pi} a(\varphi_{0}) \left\{ \int_{1}^{\lambda} \sigma_{f}\left(\frac{\lambda}{\lambda_{R}}\right) \cdot \frac{\lambda_{z}^{2}(\operatorname{sen}\varphi_{0})^{2}}{\lambda_{\theta}^{2}(\cos\varphi_{0})^{2} + \lambda_{z}^{2}(\operatorname{sen}\varphi_{0})^{2}} \cdot n(\lambda_{R}) \, d\lambda_{R} \right\} d\varphi_{0}$$
(7.2.2.9 b)

De (7.2.2.8 a) y (7.2.2.6), teniendo en cuenta que $\lambda = \sqrt{\lambda_{\theta}^2 (\cos \varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\sin \varphi_0)^2}$ y que $\lambda_{\theta} = \frac{R}{R_0}$ es el cociente entre el radio medio del tubo presurizado y cargado axialmente y el radio medio del tubo en el estado inicial, se obtiene una fórmula para describir la relación presión-diámetro:

$$P \approx \frac{\epsilon}{\pi\lambda_z} \cdot \phi_f \cdot \int_0^\pi a(\varphi_0) \left\{ \int_1^\lambda \sigma_f\left(\frac{\lambda}{\lambda_R}\right) \cdot \frac{(\cos\varphi_0)^2}{\lambda_\theta^2(\cos\varphi_0)^2 + \lambda_z^2(\sin\varphi_0)^2} \cdot n(\lambda_R) \, d\lambda_R \right\} d\varphi_0 \qquad (7.2.2.10)$$

Para continuar, es necesario especificar una densidad de energía para las fibras, o directamente la función $\sigma_f\left(\frac{\lambda}{\lambda_R}\right)$ así como las densidades de reclutamiento $n(\lambda_R)$ y de distribución angular plana de las fibras $a(\varphi_0)$ en un punto de la pared.

¿Es posible construir una extensión viscoelástica de este modelo hiperelástico no lineal? En lo que resta de esta sección se sugiere que una respuesta a esta interrogante se podría obtener aplicando el método para la construcción de modelos viscoelásticos a partir de modelos elásticos no lineales, propuesto por Fung. Se lo conoce como método de la viscosidad casilineal. En la sección 22.6 de esta memoria, formalizado a través de las ecuaciones (22.6.15), se puede hallar un resumen del procedimiento a seguir para construir un modelo viscoelástico a partir de un modelo elástico para un tubo de pared delgada que se dilata a longitud axial constante. Puesto que en el modelo considerado en esta sección los únicos elementos que soportan carga son las fibras, el método debe aplicarse a las fibras.

Comenzando con la relación $\sigma_f^e\left(\frac{\lambda}{\lambda_R}\right)$ entre el esfuerzo σ_f^e elástico y el estiramiento $\lambda_f = \frac{\lambda}{\lambda_R}$ de la fibra, el comportamiento viscoelástico se puede describir relacionando el esfuerzo viscoelástico $\sigma_f\left(\frac{\lambda}{\lambda_R}, t\right)$ en un instante t con la historia previa de esfuerzo elástico en ese mismo punto a través de la convolución de $\sigma_f^e\left(\frac{\lambda}{\lambda_R}\right)$ con una función monótona decreciente $G_f(t)$ (a partir de $G_f(0) = 1$) denominada función reducida de relajación del esfuerzo:

$$\sigma_f\left(\frac{\lambda(t)}{\lambda_R},t\right) = \int_{-\infty}^t G_f(t-u) \cdot \frac{d}{du} \sigma_f^{\ e}\left(\frac{\lambda(u)}{\lambda_R}\right) \cdot du = \int_{-\infty}^t G_f(t-u) \cdot \frac{d}{d\lambda} \sigma_f^{\ e}\left(\frac{\lambda(u)}{\lambda_R}\right) \cdot \frac{d\lambda(u)}{du} \cdot du$$
(7.2.2.11)

Puesto que ahora $\sigma_f = \lambda_f \frac{dw_f}{d\lambda_f} = \sigma_f^e \left(\frac{\lambda}{\lambda_R}\right)$ y $\lambda(\lambda_\theta, \lambda_z) = \sqrt{\lambda_\theta^2(\cos\varphi_0)^2 + \lambda_z^2(\sin\varphi_0)^2}$, sustituyendo (7.2.2.11) en las ecuaciones (7.2.2.9) y en la ecuación (7.2.2.10) se obtiene una extensión viscoelástica del modelo. Las relaciones constitutivas elásticas (7.2.2.9) se transforman en relaciones constitutivas viscoelásticas entre los esfuerzos circunferencial y axial por un lado y los estiramientos y (a través de $\frac{d\lambda(\lambda_\theta(t),\lambda_z(t))}{dt}$) las velocidades de estiramiento circunferencial y axial por el otro. La relación elástica (7.2.2.10) entre la presión transmural y el radio del tubo se transforma en viscoelástica.

En cada caso es necesario especificar la función $G_f(t)$ a partir de un modelo viscoelástico del comportamiento mecánico de la fibra, que puede tener en cuenta la interacción de la fibra con su ambiente, además de los procesos disipativos en la fibra considerada en sí misma¹⁰. El ambiente de una fibra, considerada como un sistema, incluye otras fibras con las cuales interactúa y la matriz en la que las fibras se hallan inmersas.

La densidad de energía elástica $W_m^*(\lambda_{\theta}, \lambda_z)$ de la matriz se puede representar mediante uno de los modelos isótropos de la sección 22.3.2, el neo-hookeano (Holzapfel, 2002) (Limbert et al, 2016) o el de Mooney-Rivlin (Irastorza et al, 2015)). Aplicando la fórmula (7.1.1) se obtiene una densidad de energía combinada para la pared:

$$W^*(\lambda_\theta, \lambda_z) = \phi_f \cdot W_f^*(\lambda_\theta, \lambda_z) + \phi_m \cdot W_m^*(\lambda_\theta, \lambda_z)$$
(7.2.2.12)

A partir de (7.2.2.12), los esfuerzos elásticos circunferencial y axial se pueden hallar como funciones de los estiramientos utilizando las fórmulas (7.2.2.5). Los esfuerzos elásticos resultantes son combinaciones lineales de una componente elástica debida a las fibras con una componente elástica debida a la matriz:

$$\sigma_{\theta}^{e} = \phi_{f} \cdot \sigma_{\theta,f}^{e} + \phi_{m} \cdot \sigma_{\theta,m}^{e} \quad (7.2.2.13 \text{ a}) \qquad \sigma_{z}^{e} = \phi_{f} \cdot \sigma_{z,f}^{e} + \phi_{m} \cdot \sigma_{z,m}^{e} \quad (7.2.2.13 \text{ b})$$

coeficientes $G_{f,k}$ positivos y tiempos de relajación τ_k crecientes: $G_f(t) = G_{f,\infty} + \sum_{k=1}^N G_{f,k} \cdot e^{-\frac{t}{\tau_k}}$ En este caso: $G_f(0) = G_{f,\infty} + \sum_{k=1}^N G_{f,k} = 1$

¹⁰ En una descripción fenomenológica del comportamiento viscoelástico, se puede aproximar la función de relajación de esfuerzos mediante una combinación lineal de funciones exponenciales decrecientes del tiempo (Chen, 2000). La función reducida de relajación del esfuerzo se aproxima por la suma de un término positivo constante $G_{f,\infty}$ y una combinación lineal de *N* funciones exponenciales decrecientes con

El método propuesto por Fung se puede aplicar a este modelo más completo para construir una extensión viscoelástica.

7.2.3 Modelo incremental bidimensional de fibras de ángulo variable.

En esta sección, utilizando los resultados de la sección 22.5 donde se expone una versión simplificada de la así llamada teoría "de lo pequeño en lo grande", nos proponemos construir un modelo incremental bidimensional para fibras de ángulo variable que se pueda utilizar como marco guía para interpretar las mediciones de módulos incrementales realizadas introduciendo pequeñas perturbaciones en la presión o en la carga axial del tubo a partir de un estado de referencia presurizado y con carga axial.

Comencemos por introducir las deformaciones naturales circunferencial $\varepsilon_{\theta,N} = \ln \lambda_{\theta}$ y axial $\varepsilon_{z,N} = \ln \lambda_z$. La densidad de energía elástica de la pared se puede poner en función de las deformaciones naturales, al igual que la densidad de reclutamiento, con lo cual la fórmula (7.2.2.4) se puede re-escribir como sigue:

$$W^*(\varepsilon_{\theta,N}, \varepsilon_{z,N}) = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left\{ \int_0^{\varepsilon_N} w_f(\varepsilon_N - \dot{\varepsilon}_{N,R}) \cdot n(\dot{\varepsilon}_{N,R}) \cdot d\dot{\varepsilon}_{N,R} \right\} \cdot d\varphi_0 \quad (7.2.3.1)$$

Donde $\varepsilon_{N,R} = \ln(\lambda_R)$ una deformación natural umbral, $\varepsilon_N = \ln \lambda$ la deformación natural correspondiente al estiramiento de la pared en la dirección del versor \vec{M}_0 en el estado de referencia y $\varepsilon_{f,N} = \ln \lambda_f = \ln \lambda - \ln \lambda_R = \varepsilon_N - \varepsilon_{N,R}$.

De (7.2.3.1) y la definición de deformación natural se desprende que los esfuerzos circunferencial y axial se pueden calcular mediante las fórmulas:

$$\sigma_{\theta} \approx \left(\frac{\partial W^*(\varepsilon_{\theta,N}, \varepsilon_{z,N})}{\partial \varepsilon_{\theta,N}}\right)_{\varepsilon_{z,N}}$$
(7.2.3.2 a)
$$\sigma_z \approx \left(\frac{\partial W^*(\varepsilon_{\theta,N}, \varepsilon_{z,N})}{\partial \varepsilon_{z,N}}\right)_{\varepsilon_{\theta,N}}$$
(7.2.3.2 b)

Introduciendo la deformación natural para las fibras $\varepsilon_{f,N} = \ln \lambda_f$, la densidad de energía elástica de las fibras se puede expresar en función de la deformación natural $w_f = w_f(\varepsilon_{f,N})$. Entonces el esfuerzo sobre las fibras se puede poner así:

$$\sigma_f(\lambda_f) = \lambda_f \frac{dw_f(\lambda_f)}{d\lambda_f} = \frac{dw_f(\varepsilon_{f,N})}{d\varepsilon_{f,N}} = \sigma_f(\varepsilon_{f,N})$$
(7.2.3.3)

Pequeños incrementos en las deformaciones naturales se relacionan con pequeños incrementos en los esfuerzos a través de las fórmulas (22.5.3a) y (22.5.3b) que volvemos a escribir así:

$$\Delta \sigma_{\theta} \approx c_{\theta\theta} \left(\varepsilon_{N,\theta,0} , \varepsilon_{N,z,0} \right) \cdot \Delta \varepsilon_{N,\theta} + c_{\theta z} \left(\varepsilon_{N,\theta,0} , \varepsilon_{N,z,0} \right) \cdot \Delta \varepsilon_{N,z}$$
(7.2.3.4 a)

$$\Delta \sigma_{z} \approx c_{z\theta} \left(\varepsilon_{N,\theta,0} , \varepsilon_{N,z,0} \right) \cdot \Delta \varepsilon_{N,\theta} + c_{zz} \left(\varepsilon_{N,\theta,0} , \varepsilon_{N,z,0} \right) \cdot \Delta \varepsilon_{N,z}$$
(7.2.3.4 b)

Los coeficientes de rigidez incremental $c_{\theta\theta}$, $c_{\theta z}$, $c_{z\theta}$, c_{zz} vienen dados en función de la densidad de energía de deformación a través de las fórmulas (22.5.4):

$$c_{\theta\theta} = \frac{\partial^2 W^*}{\partial \varepsilon_{N,\theta}^2} \left(\varepsilon_{N,\theta,0} , \varepsilon_{N,z,0} \right) \quad (7.2.3.5 \text{ a}) \quad c_{\theta z} = \frac{\partial^2 W^*}{\partial \varepsilon_{N,z} \partial \varepsilon_{N,\theta}} \left(\varepsilon_{N,\theta,0} , \varepsilon_{N,z,0} \right) = c_{z\theta} \quad (7.2.3.5 \text{ b})$$
$$c_{zz} = \frac{\partial^2 W^*}{\partial \varepsilon_{N,z}^2} \left(\varepsilon_{N,\theta,0} , \varepsilon_{N,z,0} \right) \quad (7.2.3.5 \text{ c})$$

Suponiendo ahora, para simplificar, que todas las fibras están ya desplegadas al comienzo de la deformación, (7.2.3.1) se reduce a:

$$W^*(\varepsilon_{\theta,N}, \varepsilon_{z,N}) = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot w_f\left(\varepsilon_{f,N}(\varepsilon_{\theta,N}, \varepsilon_{z,N}; \varphi_0)\right) \cdot d\varphi_0$$
(7.2.3.6)

Entonces se obtienen estas fórmulas para calcular los módulos incrementales de rigidez, que corresponden a una pared con anisotropía ortotrópica:

$$c_{\theta\theta} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[\frac{d^2 w_f}{d\varepsilon_{f,N}^2} \cdot \left(\frac{\partial \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{\theta,N}} \right)^2 + \frac{d w_f}{d \varepsilon_{f,N}} \cdot \frac{\partial^2 \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{\theta,N}^2} \right] \cdot d\varphi_0$$
(7.2.3.7 a)

$$c_{\theta z} = c_{z\theta} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[\frac{d^2 w_f}{d\varepsilon_{f,N}^2} \cdot \left(\frac{\partial \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{\theta,N}} \right) \cdot \left(\frac{\partial \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{z,N}} \right) + \frac{dw_f}{d \varepsilon_{f,N}} \cdot \frac{\partial^2 \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{\theta,N} \partial \varepsilon_{z,N}} \right] \cdot d\varphi_0 \quad (7.2.3.7 \text{ b})$$

$$c_{zz} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[\frac{d^2 w_f}{d\varepsilon_{f,N}^2} \cdot \left(\frac{\partial \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{z,N}} \right)^2 + \frac{d w_f}{d \varepsilon_{f,N}} \cdot \frac{\partial^2 \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{z,N}^2} \right] \cdot d\varphi_0$$
(7.2.3.7 c)

De (7.2.3.3) se desprende que $\frac{dw_f}{d \varepsilon_{f,N}}$ puede sustituirse por el esfuerzo que actúa sobre la fibra, paralelo a su eje. De lo visto en la sección 22.5, el módulo de elasticidad incremental de la fibra $E_{f,inc,N}$ viene dado por: $\frac{d^2w_f}{d \varepsilon_{f,N}^2} = \frac{d\sigma_f}{d \varepsilon_{f,N}} = E_{f,inc,N} (\varepsilon_{f,N})$ (7.2.3.8)

De la fórmula (7.2.3.2) resulta que:

$$\varepsilon_{f,N} = \frac{1}{2} \cdot \ln\left(\lambda_{\theta}^2 (\cos\varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\sin\varphi_0)^2\right) - \frac{1}{2} \cdot \ln\lambda_R \tag{7.2.3.9}$$

La fórmula (7.2.3.9) permite determinar las derivadas parciales: $\frac{\partial \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{\theta,N}} = \frac{\partial \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{z,N}} = \frac{\partial \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{\theta,N}^2}$

 $\frac{\partial^2 \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{z,N}^2} \quad y \quad \frac{\partial^2 \varepsilon_{f,N}}{\partial \varepsilon_{\theta,N} \partial \varepsilon_{z,N}} \quad \text{en función del ángulo inicial de la fibra } \varphi_0 \text{ y los estiramientos} \\ \text{circunferencial } \lambda_\theta \text{ y axial } \lambda_z \text{ de la pared. Así se hallan estas fórmulas que expresan los módulos} \\ \text{incrementales de rigidez en función de los estiramientos que presenta la pared del tubo en el estado de referencia presurizado y con carga axial:}$

$$c_{\theta\theta} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[E_{f,inc} \cdot \frac{\lambda_{\theta}^4 \cdot \cos^4 \varphi_0}{\left(\lambda_{\theta}^2 (\cos \varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\sin \varphi_0)^2\right)^2} + \sigma_f \cdot \frac{2 \cdot \lambda_{\theta}^2 \cdot \cos^2 \varphi_0 \cdot \lambda_z^2 \cdot \sin^2 \varphi_0}{\left(\lambda_{\theta}^2 (\cos \varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\sin \varphi_0)^2\right)^2} \right] \cdot d\varphi_0$$

$$(7.2.3.10 a)$$

 $d\varphi_0$

$$c_{\theta z} = c_{z\theta} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[\left(E_{f,inc} - 2 \sigma_f \right) \cdot \frac{\lambda_{\theta}^2 \cdot \cos^2 \varphi_0 \cdot \lambda_z^2 \cdot \sin^2 \varphi_0}{\left(\lambda_{\theta}^2 (\cos \varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\sin \varphi_0)^2 \right)^2} \right] \cdot d\varphi_0$$
(7.2.3.10 b)

$$c_{zz} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[E_{f,inc} \cdot \frac{\lambda_z^4 \cdot \operatorname{sen}^4 \varphi_0}{\left(\lambda_\theta^2 (\cos \varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\sin \varphi_0)^2\right)^2} + \sigma_f \cdot \frac{2 \cdot \lambda_\theta^2 \cdot \cos^2 \varphi_0 \cdot \lambda_z^2 \cdot \operatorname{sen}^2 \varphi_0}{\left(\lambda_\theta^2 (\cos \varphi_0)^2 + \lambda_z^2 (\sin \varphi_0)^2\right)^2} \right] \cdot d\varphi_0$$

$$(7.2.3.10 \text{ c})$$

Supongamos que $\varphi = \varphi(\lambda_{\theta}, \lambda_z, \varphi_0)$ es el ángulo que forma la fibra luego de haber sufrido una deformación finita cualquiera a partir de una condición inicial en la cual el ángulo es φ_0 .

Los elementos que aparecen en la Figura 67 pueden utilizarse para calcular el efecto de la deformación sobre los valores del coseno y del seno del ángulo φ en términos de los alargamientos circunferencial λ_{θ} y axial λ_z finitos cualesquiera y del ángulo inicial φ_0 .



Figura 67: Variación del ángulo de la fibra con la elongación circunferencial $\lambda_{\theta} = \frac{R}{R_0}$: A) Geometría inicial. B) Geometría luego de elongación de la fibra y cambio de ángulo.

Se obtiene:

$$\cos\varphi = \frac{\lambda_{\theta} \cdot \cos\varphi_0}{\sqrt{\lambda_{\theta}^2 \cdot \cos^2\varphi_0 + \lambda_z^2 \cdot \sin^2\varphi_0}}$$
(7.2.3.11 a)

$$sen\varphi = \frac{\lambda_z \cdot sen\varphi_0}{\sqrt{\lambda_\theta^2 \cdot cos^2 \varphi_0 + \lambda_z^2 \cdot sen^2 \varphi_0}}$$
(7.2.3.11 b)

A partir de las ecuaciones (7.2.3.10) y (7.2.3.11) resulta que los módulos incrementales de rigidez de la pared se pueden poner en función de los ángulos que las fibras forman con la dirección circunferencial luego de una deformación finita:

$$c_{\theta\theta} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[E_{f,inc,N} \cdot \cos^4 \varphi + \sigma_f \cdot 2 \cdot \cos^2 \varphi \cdot \sin^2 \varphi \right] \cdot d\varphi_0$$
(7.2.3.12 a)

$$c_{\theta z} = c_{z\theta} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[\left(E_{f,inc,N} - 2 \sigma_f \right) \cdot \cos^2 \varphi \cdot \sin^2 \varphi \right] \cdot d\varphi_0$$
(7.2.3.12 b)

$$c_{zz} = \phi_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot \left[E_{f,inc,N} \cdot sen^4 \varphi + \sigma_f \cdot 2 \cdot cos^2 \varphi \cdot sen^2 \varphi \right] \cdot d\varphi_0$$
(7.2.3.12 c)

Los tubos montados en el HWBS son un caso particular en relación con el modelo incremental, debido a que se les impone una condición axial isométrica ($\Delta \varepsilon_{z,N} = 0$). La descripción de la deformación incremental se puede realizar con dos módulos de rigidez incremental $c_{\theta\theta}$ y $c_{z\theta}$ puesto que las fórmulas (7.2.3.4) que relacionan los incrementos en los esfuerzos con los incrementos en las deformaciones naturales se reducen a:

$$\Delta \sigma_{\theta} \approx c_{\theta\theta} \cdot \Delta \varepsilon_{\theta,N} \qquad (7.2.3.13 \text{ a}) \qquad \Delta \sigma_{z} \approx c_{z\theta} \cdot \Delta \varepsilon_{\theta,N} \qquad (7.2.3.13 \text{ b})$$

Supongamos ahora que la energía elástica asociada a la deformación de las fibras viene dada por

la fórmula:
$$w_f(\lambda_f) = \frac{1}{2} \cdot E_f \cdot \left(\ln \lambda_f\right)^2 = \frac{1}{2} \cdot E_f \cdot \left(\varepsilon_{f,N}\right)^2$$
(7.2.3.14)

De (7.2.3.8) y (7.2.3.14) se desprende que el módulo $E_{f,inc,N}(\lambda_{f,n}) = E_f$ debe ser constante, el mismo para todas las fibras y que el esfuerzo a la presión de operación viene dado por

$$\sigma_f(\varepsilon_{f,N}) = E_f \cdot \varepsilon_{f,N} = E_f \cdot \ln \lambda_f \tag{7.2.3.15}$$

Poniendo la energía de deformación en función de la deformación de ingeniería $\varepsilon_{f,L} = \lambda_f - 1$ se obtiene $w_f(\varepsilon_{f,L}) = \frac{1}{2} \cdot E_f \cdot \left(\ln(1 + \varepsilon_{f,L})\right)^2$, y el módulo de elasticidad secante correspondiente a la fibra viene dado por: $E_{f,sec}(\varepsilon_{f,L}) = \frac{\sigma_f(\varepsilon_{f,L})}{\varepsilon_{f,L}} = E_f \cdot \frac{\ln(1 + \varepsilon_{f,L})}{\varepsilon_{f,L}}$ (7.2.3.16)

Como la deformación de ingeniería crece más rápido que $ln(1 + \varepsilon_{f,L})$, el módulo secante disminuye a medida que la deformación aumenta. Así pues, un módulo incremental natural constante implica un progresivo ablandamiento de la fibra con la deformación.

Cuando $\varepsilon_{f,L}$ es en valor absoluto pequeña respecto de 1, $ln(1 + \varepsilon_{f,L}) \approx \varepsilon_{f,L}$ Entonces, teniendo en cuenta que $\lambda_f = 1 + \varepsilon_{f,L}$, en la fórmula de la energía $w_f(\varepsilon_{f,N})$ la deformación natural de la fibra $\varepsilon_{f,N} = ln\lambda_f$ se puede aproximar por la deformación de ingeniería o de Lagrange $\varepsilon_{f,L}$: $w_f(\varepsilon_{f,N}) \approx w_f(\varepsilon_{f,L})$. Por otra parte, cuando $\varepsilon_{f,L}$ es en valor absoluto pequeña respecto de 1 la energía elástica de la fibra se puede aproximar por la energía correspodiente a una fibra con elasticidad lineal: $w_f(\varepsilon_{f,L}) \approx \frac{1}{2} \cdot E_f \cdot (\varepsilon_{f,L})^2$

En la fórmula para σ_f en términos de $\varepsilon_{f,L}$, $\sigma_f = \frac{dw_f}{d \varepsilon_{f,N}} = \frac{dw_f}{d \varepsilon_{f,L}} \cdot \frac{d \varepsilon_{f,L}}{d \varepsilon_{f,N}} = (1 + \varepsilon_{f,L}) \cdot \frac{dw_f}{d \varepsilon_{f,L}} \approx \frac{dw_f}{d \varepsilon_{f,L}}$ Como consecuencia, esfuerzo sobre la fibra se reduce al correspondiente a la ley de

Hooke: $\sigma_f(\varepsilon_{f,L}) = E_f \cdot \varepsilon_{f,L}$ donde E_f coincide con el módulo de Young de la teoría lineal de la elasticidad. Como en este caso las deformaciones de la fibra son pequeñas, este esfuerzo se puede despreciar respecto de E_f y de (7.2.3.12 a) se desprende que módulo de elasticidad circunferencial se puede representar así:

$$E_{\theta} = c_{\theta\theta} \approx \phi_f \cdot E_f \cdot \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^{\pi} a(\varphi_0) \cdot [\cos^4 \varphi] \cdot d\varphi_0 = \phi_f \cdot E_f \cdot \eta_f$$
(7.2.3.17)

En esta última formula aparece el denominado factor de refuerzo de Krenchel:

$$\eta_f = \frac{1}{\pi} \cdot \int_0^\pi a(\varphi_0) \cdot [\cos^4 \varphi] \cdot d\varphi_0 \tag{7.2.3.18}$$

Así pues, del modelo no lineal de fibras de ángulo variable, cuando las deformaciones respecto del estado descargado son pequeñas, se obtiene en el límite la fórmula (7.4.17) para el módulo de Young circunferencial de la pared en función del módulo de elasticidad de las fibras y del factor de refuerzo de Krenchel¹¹.

7.2.4 Relaciones presión diámetro para tubos de una y dos capas

Si lo que se determina experimentalmente en función del radio del tubo son módulos incrementales, es posible predecir la relación presión-radio a partir del módulo incremental así determinado. De la fórmula (5.3.1) para el módulo de elasticidad incremental natural en sentido

circunferencial
$$E_{\theta,inc,N} = \left(\frac{\partial \sigma_{\theta}}{\partial \varepsilon_{\theta,N}}\right)_{\varepsilon_{z,N}} = \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial \sigma_{\theta}}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{\lambda_{z}} = R \left(\frac{\partial \sigma_{\theta}}{\partial R}\right)_{L}$$
 y de la ley de Laplace¹²

$$\sigma_{\theta} = \frac{R \cdot P}{h}$$
 resulta: $E_{\theta, inc, N} = R \cdot \frac{\partial}{\partial R} \left(\frac{R \cdot P}{h}\right)_{L}$ (7.2.4.1)

Dentro de las limitaciones que presenta la Ley de Laplace, la ecuación (7.2.4.1) se verifica para cualquier estiramiento $\lambda_{\theta} = \frac{R}{R_0}$ de la pared del tubo electrohilado, mientras que el material de la pared continúe comportándose en forma elástica, en general no lineal. En principio, por tanto, la relación (7.2.4.1) no está restringida a pequeñas deformaciones.

¹¹ Pese a las limitaciones que presenta este modelo lineal, la fórmula $E_{\theta} = \eta_f \cdot E_f \cdot \phi_f$ se emplea con bastante éxito en la práctica para describir el aporte de las fibras a las propiedades elásticas de materiales compuestos de una matriz con fibras embebidas siempre que sus deformaciones sean muy pequeñas cuando se los somete a las cargas de servicio habituales. En este caso el módulo del material tiene la forma $E_{\theta} = \eta_f \cdot E_f \cdot \phi_f + E_M \cdot \phi_M$ donde E_M es el módulo de la matriz y ϕ_M es su fracción de volumen (se cumple $\phi_f + \phi_M = 1$) (Virk et al., 2012) (Cullen et al., 2013). Además del factor de refuerzo de Krenchel se introducen factores adicionales para tener en cuenta efectos que el modelo original no explicita (Virk et al., 2012) (Cullen et al., 2013).

¹² Escrita para una pared delgada de espesor h sin presuponer si ese espesor se mantiene constante, si disminuye a medida que el tubo se infla de modo que el volumen de la pared permanezca constante, o si disminuye sometido a otra restricción.

Integrando $\frac{\partial}{\partial R} \left(\frac{R \cdot P}{h}\right)_L = \frac{E_{\theta,inc}}{R}$ a longitud del tubo *L* constante, entre el radio del tubo sin presurizar R_0 y el radio del tubo presurizado *R* resulta:

$$P(R; \{\alpha\}) = \frac{h(R)}{R} \int_{R_0}^R \frac{E_{\theta, inc}(u; \{\alpha\})}{u} du \qquad (7.2.4.2)$$

Esta ecuación establece una relación entre la presión interna y el radio del tubo que depende de la respuesta mecánica del tubo, dada por el módulo elástico incremental $E_{\theta,inc}(R; \{\alpha\})$ y el espesor h(R) de la pared. El conjunto $\{\alpha\}$ representa el conjunto de los parámetros del modelo de la pared del tubo. Para el modelo de fibras no tejidas, sin proceso de reclutamiento progresivo, con módulo elástico incremental natural constante y ángulos variables respecto de la dirección circunferencial, ese conjunto de parámetros es $\{\phi_f, E_f, h_0, R_0, a(\phi_0)\}$

No obstante, la fórmula (7.2.4.2) se puede aplicar siempre que se disponga de las funciones $E_{\theta,inc}(R; \{\alpha\})$ y h(R) obtenida con cualquier modelo incremental adecuado para describir el comportamiento mecánico cuasi-estático de la pared durante el inflado del tubo a longitud constante. El modelo propuesto no permite obtener la función h(R). No obstante, en primera aproximación, podemos asumir uno de dos casos: o bien $h(R) = h_0$ es constante o bien $h(R) = \frac{h_0 R_0}{R}$ si la pared se comporta como como una cáscara incompresible. Para el caso de incompresibilidad, de la ecuación (7.2.4.2) resulta

$$P(R; \{\alpha\}) = \frac{h_0 \cdot R_0}{R^2} \cdot \int_{R_0}^R \frac{E_{\theta, inc}(u; \{\alpha\})}{u} du \qquad (7.2.4.3)$$

Consideremos ahora un tubo bicapa, que cuando no está presurizado se puede representar por dos tubos cilíndricos concéntricos de paredes delgadas, tales que el radio externo del tubo interno (tubo 1) es menor que el radio interno del tubo externo (tubo 2). Si se presuriza a longitud constante, el tubo interno soporta la presión y se infla hasta que el estiramiento $\lambda_{\theta,1}$ de su pared alcanza un valor umbral $\lambda_{\theta,u} = \frac{R_{1u}}{R_{01}}$ para el cual la cara externa del tubo 1 toca la cara interna del tubo 2. Representamos el espesor de la pared del tubo 1 por h_1 y el espesor de la pared del tubo 2 por h_2 . Si $R_1 y R_2$ representan los radios internos de los tubos, cuando el tubo 1 alcanza el estiramiento umbral, $R_{1u} + h_1 = R_{02}$ donde R_{02} es el radio interno del tubo 2 despresurizado. A partir de ese valor del estiramiento ambos tubos soportan la presión y se inflan adheridos uno al otro. Con $E_{\theta,1}(R_1; \{\alpha\}) = Y E_{\theta,2}(u; \{\beta\})$ representamos los módulos incrementales naturales de la pared del tubo 1 y de la pared del tubo 2, respectivamente. En el módulo incremental del tubo 2 aparece el juego de parámetros $\{\beta\}$ que en general es diferente al juego de parámetros $\{\alpha\}$ correspondiente al tubo1. Siempre que $R_{01} \le R_1 \le R_{1u}$ la relación entre la presión y el radio del tubo viene dada por la fórmula (7.2.4.2): $P \approx \frac{h_1}{R_1} \cdot \int_{R_{01}}^{R_1} \frac{E_{\theta,1}(u;\{\alpha\})}{u} du \qquad (7.2.4.4)$

Cuando $R_{1u} \le R_1$, la carga se reparte de modo que ahora la relación entre la presión y el radio es: $P \approx \frac{h_1}{R_1} \cdot \int_{R_{01}}^{R_1} \frac{E_{\theta,1}(u;\{\alpha\})}{u} du + \frac{h_2}{R_2} \cdot \int_{R_{02}}^{R_2} \frac{E_{\theta,2}(u;\{\beta\})}{u} du$ (7.2.4.5)

A continuación se presentan varias curvas normalizadas de la relación entre el módulo incremental $E_{\theta,inc,N}$ y el estiramiento circunferencial, y de la relación presión-diámetro predicha a partir de (7.2.4.3) para una pared incompresible de un tubo monocapa y fibras que forman un mismo ángulo inicial φ_0 . Se muestra una curva para cada ángulo de un conjunto de ángulos seleccionados para poner en evidencia las características de la respuesta mecánica de una pared delgada cuando se emplea un modelo de fibras con módulo incremental natural constante y ángulo variable con la deformación de la pared, pero sin proceso de reclutamiento progresivo de las fibras y asumiendo que el módulo incremental es mucho mayor que el esfuerzo que actúa sobre las fibras.

Para el caso en que todas las fibras forman un mismo ángulo y que la pared no se estira en dirección axial ($\lambda_z = 1$) y $E_{f,inc,N} = E_f$, el módulo $E_{\theta,inc,N} = \frac{\phi_f \cdot E_f \cdot \lambda_{\theta}^4}{([tg(\varphi_0)]^2 + \lambda_{\theta}^2)^2}$ (7.2.4.6)

Para fines de comparación, en la figura Figura **68** se introduce un módulo incremental relativo $E^* = \frac{E_{\theta,inc,N}}{\phi_f \cdot E_f}$ en función de λ_{θ} y para algunos ángulos ϕ_0 seleccionados. En los siguientes gráficos se van a utilizar valores del estiramiento circunferencial λ_{θ} que van desde 1 hasta valores próximos a 2. Las fórmulas analíticas permiten calcular para valores mayores aún. Se tomó un estiramiento circunferencial de 2 como cota superior para visualizar el comportamiento predicho por el modelo. En los experimentos se obtuvieron estiramientos circunferenciales de la pared de los tubos inferiores a 1,1.



Figura 68 Variación en el módulo incremental relativo E^* en función de la elongación circunferencial λ_{θ} para distintos ángulos de las fibras. Cada curva corresponde a una pared con un único ángulo para las fibras ϕ_0 .

Cabe suponer que la fórmula para la densidad de energía en función de λ_{θ} que se encuentra en la base de las fórmulas para el módulo incremental natural y para la presión transmural en función de λ_{θ} , no se aplique a estiramientos que superen un cierto umbral. Superado ese umbral cabe esperar cambios estructurales a nivel de la pared que requieran una reformulación del modelo hiper elástico.

La **Figura 69** y la **Figura 70** muestran la función $\gamma(\lambda_{\theta}) = \frac{P(\lambda_{\theta})}{P_*} \operatorname{con} P_* = \frac{h_0}{2R_0} \cdot \phi_f \cdot E_f$, para distribuciones específicas de ángulos de fibras. Las gráficas de $\gamma(\lambda_{\theta})$ son curvas presión-diámetro normalizadas y se calcularon a partir de la fórmula (7.2.4.3):

$$\gamma(\lambda_{\theta}) = \frac{1}{\lambda_{\theta}^2} \cdot \int_1^{\lambda_{\theta}} \frac{u^3}{((\tan \varphi_0)^2 + u^2)^2} \cdot du$$
(7.2.4.7)



Figura 69 $\gamma(\lambda_{\theta})$ para tres distribuciones de ángulos de fibras. No hay fibras en la dirección cricunferencial. En cada caso todas las fibras forman el mismo ángulo, en valor absoluto, relativo a la dirección circunferencial. Los ángulos seleccionados son $\frac{\pi}{3}, \frac{\pi}{4}$ y $\frac{\pi}{6}$



Figura 70: $\gamma(\lambda_{\theta})$ para un ángulo de 0,437 π (en valor absoluto) relativo a la dirección circunferencial. No hay fibras en la dirección circunferencial.

Las curvas presión-diámetro normalizadas para los ángulos seleccionados respecto de la dirección circunferencial (60°, 45°, 30°) presentadas en la Figura 69 poseen valores negativos de $\frac{d^2}{d\lambda_{\theta}^2}\gamma(\lambda_{\theta})$. El módulo elástico se incrementa con la elongación circunferencial λ_{θ} pero no lo suficiente para tener los valores positivos de $\frac{d^2}{d\lambda_{\theta}^2}\gamma(\lambda_{\theta})$ que fueron encontrados en las curvas presión-diámetro experimentales para los tubos medidos. La Figura 70 muestra la curva presión-

diámetro normalizada para un ángulo de 79°. Para esta curva el signo de $\frac{d^2}{d\lambda_{\theta}^2}\gamma(\lambda_{\theta})$ es el mismo encontrado en las curvas presión-diámetro experimentales. Este comportamiento se observa también para ángulos mayores pero menores que 90°. No obstante, para estos ángulos el módulo incremental relativo E^* , representado en la Figura 68, toma valores al menos un orden de magnitud menor que el módulo relativo incremental para las distribuciones de ángulos de fibras de la Figura 69. En consecuencia, teniendo en cuenta solo un modelo con fibras de ángulo variable, módulo incremental natural de la fibra constante y mucho mayor que los esfuerzos sobre las fibras, y sin reclutamiento progresivo, para lograr valores positivos de $\frac{d^2}{d\lambda_a^2}\gamma(\lambda_{\theta})$ las fibras deben yacer casi paralelas al eje del tubo. Este tipo de distribución de ángulos de fibras no se corresponde con los histogramas obtenidos de los sustitutos medidos (como los de la Figura **63**). Adicionalmente, cuando las fibras se encuentran distribuidas casi paralelas al eje del tubo la rigidez circunferencial predicha es muy baja en comparación con los valores experimentales. Esto se puede ver cuando la pared se estira de 1 a 1,1. En la Figura 69 se observa que para fibras que forman un ángulo de 30° respecto a la dirección circunferencial, este estiramiento corresponde a un incremento en la presión normalizada de un 10%. En la Figura 70 se observa que para fibras que forman un ángulo de 79º respecto a la dirección circunferencial, el mismo estiramiento se obtiene con un incremento en la presión normalizada cercano a 0,08%.

Para el caso con espesor de pared constante, las curvas de presión-diámetro normalizadas predichas son análogas a las del caso de pared incompresible.

Aunque este modelo simplificado predice el endurecimiento circunferencial progresivo de la pared del tubo cuando este se infla, por sí mismo no puede explicar la concavidad de las curvas presión-diámetro construídas a partir de los resultados experimentales. Es necesario tener en cuenta mecanismos adicionales de endurecimiento, como el reclutamiento progresivo de fibras, posibles interacciones microscópicos entre fibras no tejidas y el endurecimiento de las fibras durante la deformación, para describir completamente el comportamiento experimental de los tubos electrohilados no tejidos considerados.

7.3 Conclusiones

Se dispone de diferentes modelos matemáticos para describir materiales electrohilados no tejidos. Cada modelo enfatiza uno o más aspectos de la respuesta mecánica, dependiendo del tipo de aplicación y del material que se contemple.
El modelo hiperelástico de cáscara anisótropa desarrollado en la sección 7.2.2 permite tener en cuenta la distribución angular de las fibras en cada punto de la pared, la densidad de reclutamiento en ese punto y la densidad de energía elástica de cada fibra en función de su estiramiento relativo. A partir de la fórmula que resulta para la densidad de energía de la pared, se obtienen relaciones constitutivas elásticas entre los esfuerzos circunferencial y axial, por un lado, y los estiramientos circunferencial y axial por el otro, así como una fórmula que relaciona la presión transmural con el estiramiento circunferencial de la pared.

Una limitación del modelo hiperelástico desarrollado en este capítulo es que no tiene en cuenta la interacción entre fibras (enlaces químicos, fricción, trabazón mecánica) ni considera posibles efectos visco-elásticos o deformaciones irreversibles asociados a la estructura de fibras, a una matriz en la cual pueden estar embebidas las fibras, o a la interacción entre ambas. No obstante, una aplicación del método de visco-elasticidad casi-lineal de Fung a las fibras, como la sugerida en la sección 7.2.2, permite una extensión de las mencionadas relaciones constitutivas al dominio viscoelástico, y por ende, de la relación presión diámetro a dicho dominio. En forma implícita puede tener en cuenta procesos disipativos debidos a la interacción de la fibra con su ambiente (otras fibras y matriz). La matriz se puede incorporar en el modelo como se sugiere al final de la sección 7.2.2.

El modelo de fibras de ángulo variable construido en la sección 7.2.3 de este capítulo, a partir de la teoría de lo pequeño en lo grande (fundamentada en la sección 22.5), enfatiza la dependencia entre el estiramiento de la pared y la distribución de los ángulos de las fibras, sin tener en cuenta un proceso de reclutamiento progresivo de las fibras. El caso particular en el cual las fibras presentan módulo incremental natural constante, ángulo variable con la deformación de la pared y se asume que el módulo incremental es mucho mayor que el esfuerzo que actúa sobre las fibras, predice curvas presión-diámetro con forma de J para distribuciones de fibras diferentes a las observadas en los histogramas de los sustitutos estudiados experimentalmente. El efecto de la variación del ángulo de las fibras sobre el módulo elástico parece ser pequeño. Por otra parte, el modelo de reclutamiento progresivo de fibras que se presenta en la sección 7.2.1 predice curvas presión-diámetro con forma J, sin tener en cuenta una posible variación en el ángulo de las fibras.

Las expresiones presión-radio analíticas deducidas en la sección 7.2.4 para una deformación circunferencial a longitud axial constante, se pueden aplicar a la predicción de una respuesta global presión-diámetro para diferentes modelos constitutivos de tubos de una capa (modelo de reclutamiento de fibras, modelo de fibras de ángulo variable, modelos de curvatura de fibras o una combinación adecuada de modelos) y para tubos bicapa.

De los registros presión-diámetro experimentales obtenidos en el HWBS para una muestra de tubo nanofibroso electrohilado no-tejido, seleccionando un modelo para describir la respuesta mecánica de la pared y asumiendo que algunos de los parámetros del modelo son conocidos (por ejemplo, a partir de estudios microscópicos de la morfología y del ensayo mecánico de fibras individuales), el resto de los parámetros podría ser estimado ajustandolos a los resultados experimentales. No obstante, el número de parámetros a ser ajustado debería ser reducido a un mínimo. Los modelos con numerosos parámetros ajustables pueden describir una variedad muy amplia de respuestas de las paredes de los tubos, a nivel fenomenológico, aunque no representen adecuadamente los procesos a nivel de la microestructura del material.

Los modelos discutidos no consideran efectos inerciales o viscosos. El análisis de los lazos presión-diámetro experimentales obtenidos en el capítulo 6 sugiere que en una primera aproximación pueden dejarse de lado. No obstante, en una segunda aproximación la viscoelasticidad debe ser tenida en cuenta. Si estos sustitutos fueran usados como matrices poliméricas porosas vasculares, cabría esperar que los modelos presentados aquí para describir la respuesta mecánica debieran ser modificados de forma de tener en cuenta diversos aspectos como la degradación y absorción de fibras, crecimiento celular sobre la estructura electrohilada y formación de matriz extracelular.

A partir de las relaciones presión-diámetro para un vaso nativo y de modelos matemáticos adecuados y validados para tubos nanofibrosos electrohilados que pudieran ser empleados como sustitutos vasculares, un conjunto de parámetros (materiales y geométricos) podrían ser determinados en con el fin de fabricar un sustituto de forma que su respuesta mecánica inicial aproxime la del vaso nativo. Un paso más consistiría en poder modelar las modificaciones de la respuesta mecánica del sustituto con el paso del tiempo a medida que se degrada y es sustituido progresivamente por tejido vascular.

7.4 Referencias Bibliográficas

ANSI/AAMI/ISO, ANSI/AAMI/ISO7198:1998/2001/(R) (2010) Cardiovascular implants-Tubular vascular prostheses. 2010, Association for the Advancement of Medical Instrumentation: Arlington, VA.

Armentano R.L., Barra J.G., Levenson J., Simon A., Pichel R.H., 1995. Arterial wall mechanics in conscious dogs: assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior, *Circulation Research*, **76**: 468-478

Badel P, Avril S, Lessner S y Sutton M (2011) Mechanical identification of hyperelastic anisotropic properties of mouse carotid arteries, en Proulx T (Ed), *Mechanics of biological systems and materials*, **2**:11-17

Baguneid MS, Seifalian AM, Salacinski I HJ, Murray D, Hamilton G y Walker MG (2006) Tissue engineering of blood vessels. *Br J Surg* **93**: 282-290

Chagnon G, Rebouah M y Favier D (2015) Hyperelastic energy densities for soft biological tissues: A review, *J. Elast* **120**:129-160

Chen, T (2000) *Determining a Prony series for a viscoelastic material*, NASA Report / TM-2000-2 10123, ARL-TR-2206, Langley Research Center, Hampton, Virginia.

Cullen R, Singh MM, Summerscales J (2012) Characterization of natural fibre reinforcements and composites, *Journal of Composites*, 20 (13), ID416501

Dupaix R y Davidson-Hosmer J (2010) Mechanical Characterization and Finite Strain Constitutive Modeling of Electrospun Polycaprolactone under Cyclic Loading, *Journal of structural changes in solids– Mechanics and Applications*, **2** (1): 9-17

Gibson R (1994) Principles of composite materials mechanics, McGraw Hill, NY

Harris B (1999) Engineering composite materials, The Institute of Materials, London, UK

Holzapfel GA (2002) Biomechanics of soft tissues with application to arterial walls, en Martins JAC y Borges Pires EAC (Eds.), *Mathematical and Computational Modeling of Biological Systems*, Capítulo 1, Centro Internacional de Matemática CIM: Coimbra, Portugal, 1-37.

Irastorza R, Drouin B, Blangino E y Mantovani D (2015) Mathematical modeling of uniaxial mechanical properties of collagen gel scaffolds for vascular tissue engineering, *The Scientific World Journal*, Article ID 859416.

Jearanaisilawong P (2008) *A Continuum Model for Needlepunched Nonwoven Fabrics*, Tesis de doctorado, MIT.

Limbert G, Omar R, Krynauw H, Bezuidenhout D, Franz T (2016) The anisotropic mechanical behavior of electro-spun biodegradable polymer scaffolds: experimental characterization and constitutive formulation, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **53**: 21-39

McClure MJ, Sell SA, Simpson DG, Walpoth BH, Bowlin GL (2010) A three-layered electrospun matrix to mimic native arterial architecture using polycaprolactone, elastin, and collagen: A preliminary study, *Acta Biomaterialia*, **6**: 2422-2433

Montini Ballarin F, Blackledge TA, Capitos Davis NL, Frontini PM, Abraham GA, Wong SC (2013) Effect of Topology on the Adhesive Forces Between Electrospun Polymer Fibers Using a T-peel Test, *Polymer Engineering and Science*, **53** (10): 2219-2227, DOI: 10.1002/pen.23474

Montini-Ballarin F, Calvo D, Caracciolo PC, Rojo F, Frontini PM, Abraham GA, V Guinea G (2016) Mechanical behaviour of bilayered small-diameter nanofibrous structures as biomimetic vascular grafts, *J Mech Behav Biomed Mater*, **60**:220-233. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2016.01.025.

Naito, Y., Lee, Y.U., Yi, T., Church, S.N., Solomon, D., Humphrey, J.D., et al (2014) Beyond burst pressure: initial evaluation of the natural history of the biaxial mechanical properties of tissue-engineered vascular grafts in the venous circulation using a murine model, *Tissue Eng Part A* **20**:346

Odgen R (2011) Lectures on Nonlinear Mechanics of Soft Solids Including Biological Tissues, The Fifth Winter School of Applied Mathematics, City University of Hong Kong, December 12-16.

Pai ChL, Boyce MC, Rutledge GC (2011) On the importance of fiber curvature to the elastic moduli of electrospun nonwoven fiber meshes, *Polymer* 52: 6126-6133

Rachev A, Felden L, Ku D (2011) Design and Fabrication of a Mechanically Matched Vascular Graft, *Journal of Biomechanical Engineering*, **133**: 091004-1 a 091004-8.

Renecker DH y Fong H (2005) Polymeric nanofibers, American Chemical Society

Rizvi, M.S., et al (2012) Mathematical model of mechanical behavior of micro/nanofibrous materials designed for extracellular matrix substitutes, *Acta Biomaterialia*, **8**(11):4111-4122.

Robertson AM, Watton P (2013) Mechanobiology of the Arterial Wall, Capítulo 8 en Becker S y Kuznetsov A (Eds) *Transport in Biological Media*, Elsevier.

Virk AS, Hall W, Summerscales J (2012) Modulus and strength prediction for natural fibre composites, *Materials Science and Technology*, **28**(7): 864-871.

8 Algunos problemas relacionados con la hemodinámica y la reología de la sangre

En este capítulo se investigan algunos problemas de reología de la sangre empleando modelos matemáticos analíticos.

Los modelos matemáticos macro-reológicos considerados en este capítulo pueden aplicarse al estudio de la acumulación axial y la agregación de eritrocitos producida cuando la sangre fluye en tubos de verticales¹³.

Se desarrolla una aproximación analítica simplificada, considerando un flujo pulsátil en un segmento de tubo cilíndrico de paredes rígidas cuando la viscosidad presenta una variación radial cualquiera. Luego de identificar un parámetro adimensionado característico del régimen pulsátil, se aplica un método de perturbaciones hasta el primer orden para obtener el campo de velocidades, los esfuerzos de cizalla y el flujo en términos de la caída de presión a través de la longitud del conducto y de su velocidad de variación. El orden cero corresponde a la aproximación cuasi-estacionaria y el orden uno a una primera corrección inercial.

Se determinan las frecuencias de pulsación de la presión para las cuales la aproximación cuasiestacionaria resulta aplicable y en consecuencia los efectos inerciales debidos a la masa del fluido resultan despreciables en una primera aproximación. Cabe esperar que esta aproximación, en principio, resulte adecuada en arterias pequeñas y en arteriolas para estudiar aspectos hemodinámicos y de transporte de sustancias entre la sangre y la pared durante todo el ciclo cardíaco. La evidencia experimental disponible (Popel y Johnson, 2005) sugiere que esto es así.

Se determina el OSI axial (una de las métricas locales utilizadas para caracterizar la interacción fluído-estructura en los vasos sanguíneos que se describen en la sección 23.4) a partir de la pulsación en la presión a través del segmento de arteria modelado en estado cuadi-estacionario.

Se calcula la potencia disipada para mantener un flujo determinado en régimen cuasiestacionario empleando diferentes modelos reológicos y teniendo en cuenta el efecto sobre la producción de entropía de la posible acumulación axial de los elementos formes. Para el caso en el que los elementos formes se encuentren distribuídos uniformemente, se comparan los

¹³ La mayoría de las investigaciones de laboratorio sobre las propiedades reológicas de la sangre durante el siglo 20, se llevaron a cabo in vitro en tubos de vidrio verticales (Rampling, 2007). En tubos horizontales, la diferencia de densidad entre los eritrocitos (más densos) y el plasma (menos denso) para tiempos de residencia lo suficientemente grandes puede producir un grado significativo de sedimentación de agregados de eritrocitos hacia la parte inferior del tubo.

resultados del cálculo numérico para los modelos newtoniano y de Casson, para el mismo flujo, incluyendo la permeabilidad de la capa límite difusiva adyacente a la pared vascular.

Se generalizan diversos modelos reológicos para poder ser aplicados en condiciones en las que el hematocrito varía de un punto a otro del lumen. A partir de perfiles de velocidad del tipo denominado ley de potencia (Van de Vosse y Stergiopolus, 2011) y los modelos reológicos extendidos, se deducen expresiones analíticas para el campo de hematocritos y se obtienen algunos resultados que pueden presentar interés en relación con los procesos de transporte de masa fluido-pared.

Finalmente se replantea el modelo de Scott (Scott, 2005) para la acumulación axial de los elementos formes de la sangre. Para un modelo de fluído newtoniano generalizado se relaciona la viscosidad aparente de la sangre, medida empleando un viscosímetro capilar de barrido, con el campo de viscosidades resultante de un hematocrito local distribuído en forma espacialmente no uniforme. Suponiendo que el grado de no uniformidad en la distribución del hematocrito local aumenta con el flujo, se obtiene una fórmula que relaciona la viscosidad aparente con el flujo y que predice un adelgazamiento por cizalla pese a que en un modelo newtoniano generalizado la viscosidad local no depende de la velocidad de cizalla.

8.1 Viscosidad de la sangre. Agregación y migración de elementos formes.

La sangre es una suspensión de células, denominadas elementos formes (eritrocitos, ampliamente mayoritarios, leucocitos y plaquetas) en plasma, una solución acuosa de electrólitos y no electrólitos (iones inorgánicos y orgánicos, moléculas neutras orgánicas y macromoléculas).

Desde el punto de vista reológico se puede considerar al plasma como un fluido newtoniano (cuya viscosidad es independiente de la velocidad de cizalla pero depende de las concentraciones de sustancias disueltas), mientras que la sangre se comporta en general como un fluido no newtoniano cuya viscosidad depende tanto de la velocidad de cizalla como del hematocrito (es decir, la concentración de elementos formes, determinada por los eritrocitos).

Como muestra la Figura 71, la viscosidad de la sangre medida en viscosímetros disminuye cuando la velocidad de cizalla aumenta (adelgazamiento por cizalla).



Figura 71: La curva continua muestra el adelgazamiento por cizalla de sangre en condiciones normales. Las otras dos curvas corresponden al comportamiento de suspensiones de eritrocitos en plasma, con eritrocitos endurecidos por completo en una solución con 11% de albúmina (curva a trazos) y eritrocitos normales suspendidos en una solución con 11% de albúmina (curva punteada).

A velocidades de cizalla muy bajas, los eritrocitos en condiciones normales tienden a apilarse en agregados (rouleaux). En reposo los rouleaux se unen en una red tridimensional cuya ruptura por lo general parece exigir la superación de un esfuerzo de cizalla umbral (esfuerzo de cesión) dependiente del contenido proteico (sobre todo de la concentración de fibrinógeno) del plasma.

Como la sangre moja las paredes de las arterias, se anula la componente tangencial de la velocidad sobre la pared. Entonces, cuando el gasto aumenta durante la sístole, debe aumentar la velocidad en la zona central del flujo, el gradiente radial de velocidad (y por ende la velocidad de cizalla) aumenta a su vez, sobre todo en las adyacencias de la pared, y la viscosidad disminuye. Cuando el gasto disminuye durante la diástole, las velocidades de cizalla disminuyen y la viscosidad aumenta. Cuando se mide el perfil de viscosidad de la sangre en función de la velocidad de cizalla en un reómetro capilar de barrido (Kensey, 2003) (Cowan et al., 2012), se encuentran valores comprendidos entre 4 y 20 veces la viscosidad del agua a la temperatura del laboratorio (1.0 mPa \times s o sea 1 cP). Esto desde un punto de vista macro-reológico (Baskurt et al., 2007) (Caro et al., 2012).

Desde un punto de vista micro-reológico (Baskurt et al., 2007), el incremento en el campo de velocidades de cizalla incrementa el grado de disociación de los agregados de eritrocitos y aumenta la deformación de esas células sanguíneas, con lo cual la viscosidad de la sangre disminuye. En igualdad de las demás condiciones, la viscosidad de la sangre aumenta con la concentración de elementos formes (hematocrito). Adyacente a la pared se encuentra una capa

de plasma con escasos elementos formes cuya importancia relativa sobre la viscosidad de la sangre aumenta al disminuir el radio del vaso (efecto Faraheus-Lindquist). La importancia de la estructura granular de la sangre, debida a los elementos formes, aumenta al disminuir el radio de la arteria (efecto sigma de Scott-Blair). La Figura 72 sugiere cómo se comportan los eritrocitos a medida que aumenta la velocidad de cizalla.



Figura 72 Esquema de los procesos de desagregación de los rouleaux, orientación y deformación de los eritrocitos durante el flujo de sangre en los vasos. Modificado de Schmid-Schönbein, 1996.

La viscosidad de la sangre aumenta cuando la concentración de elementos formes (el hematocrito) aumenta (Figura 73).



Figura 73 Incremento de la viscosidad de la sangre al aumentar el hematocrito.

Todos estos efectos se combinan para, dada una viscosidad del plasma, determinar la viscosidad de la sangre que fluye en las arterias. Por tanto, debido al efecto fluidificante del incremento en los esfuerzos de cizalla, para un hematocrito constante y espacialmente uniforme, cabe esperar

que se instale un campo de viscosidades locales que toma valores menores en las cercanías de la pared arterial y valores mayores cerca del eje del flujo.

Haller y Spallanzani constataron, ya en el siglo 18, durante observaciones in-vivo en arterias mesentéricas de animales, que las células de la sangre tienden a acumularse en torno al eje de los vasos. En 1941, Müller observó el mismo comportamiento in-vitro, en un tubo capilar recto a través del cual había establecido un flujo laminar estacionario de una solución de glicerol con una suspensión de micro discos de goma (de igual densidad que el fluido para eliminar los efectos del campo gravitatorio). (Bayliss, 1959) (Taylor, 1955).

La acumulación axial de los eritrocitos es una manifestación de la tendencia a la autolubricación que exhibe la sangre normal que fluye a través de las arterias (Schmid-Schönbein, 1996). Los mecanismos de migración que alejan los eritrocitos deformables de la pared del vaso, permiten que el plasma, el líquido menos viscoso, se disponga adyacente a las paredes arteriales donde la velocidad de cizalla es mayor, mientras se configura un líquido más viscoso hacia el centro del flujo, donde la velocidad de cizalla es menor. Con esta distribución no uniforme de los elementos formes de la sangre, la disipación de energía en un segmento de arteria disminuye respecto de la que se tendría si estuvieran uniformemente distribuidos: un mismo flujo se puede mantener con una diferencia de presión menor. En las advacencias del eje del flujo, o más en general en regiones donde las velocidades de cizalla son muy pequeñas o nulas, los eritrocitos pueden viajar en un estado de agregación relativamente estable, dependiendo de la composición macromolecular del plasma y del tiempo que puedan permanecer sin abandonar los campos de velocidad de cizalla de baja intensidad (Baskurt y Meiselman, 2007) (Biasetti et al, 2014) (Popel y Johnson, 2005). Para hematocritos normales los agregados que viajan más alejados del eje del flujo sufren un mayor número de choques con otros agregados y con eritrocitos aislados. Pierden y ganan eritrocitos con mayor frecuencia respecto de los agregados más estables, ubicados donde las velocidades de cizalla son muy pequeñas. Más cerca de la pared del vaso los eritrocitos se desplazan por lo general separados unos de otros, chocando entre sí y con otros elementos formes con una frecuencia que es una función creciente de la velocidad de cizalla local.

En suma, dos mecanismos principales producen la migración de partículas suspendidas deformables, como los eritrocitos que fluyen suspendidos en plasma. Uno de ellos domina a hematocritos locales bajos, como los que se pueden encontrar en las proximidades de la pared de las arterias cuando el hematocrito global es normal o bajo. La fuerza sobre la partícula suspendida, producida por este mecanismo, aumenta con la velocidad de cizalla y disminuye con la rigidez de la partícula. El otro mecanismo, conducente a la denominada difusión hidrodinámica, domina cuando el hematocrito local es intermedio o elevado y el hematocrito

global es normal. La fuerza sobre la partícula suspendida se produce por la asimetría en el número de choques que sufre. En igualdad de hematocritos locales, ese número es mayor en la parte de la superficie de la partícula que enfrenta velocidades de cizalla mayores. Si las partículas son rígidas, otros mecanismos de migración y otras condiciones entran en juego.

Un hematocrito variable con la distancia al eje del vaso, sea cual sea el origen de esta variación, produce un campo de viscosidades variable de un punto a otro del flujo. El comportamiento viscoso de la sangre modula las fuerzas hemodinámicas que se ejercen sobre la pared vascular. Una de sus principales consecuencias es un efecto sobre la mecano-transducción a nivel endotelial. Las células endoteliales que recubren la superficie interna de la arteria detectan y responden a los esfuerzos de cizalla. Los patrones de esfuerzo de cizalla afectan la permeabilidad del endotelio y la liberación de señales moleculares dirigidas a células que se encuentran en el interior de la pared (Nichols et al, 2011). La magnitud y el patrón de los esfuerzos de cizalla, a través de las alteraciones en la permeabilidad y el envío de señales, inciden sobre los procesos de remodelación de la pared arterial, tanto normales como patológicos (Nichols et al, 2011). Entonces presenta interés describir las variaciones temporales de los esfuerzos de cizalla sobre un punto de la pared arterial. Para ello se introdujeron varios índices (denominados métricas locales). Como se describe en la sección 23.4, estos índices se basan en el curso temporal $\vec{\tau}(t, \vec{r})$ del esfuerzo de cizalla en el punto (de vector de posición \vec{r}) considerado de la interfase sangre-pared, en la variación espacial de la magnitud de ese esfuerzo al pasar de un punto de la interfase sangre-pared a otro punto próximo de esa misma interfase en un mismo instante t, o en la variación del ángulo que forma el esfuerzo de cizalla con el eje del vaso, en un mismo punto de la pared, durante el ciclo cardíaco.

8.2 Aproximación analítica simplificada

8.2.1 Introducción: flujo pulsátil en tubos

Un ejemplo exitoso de aproximación analítica a la hemodinámica son los trabajos de Witzig y de Womersley sobre flujo oscilatorio en tubos rígidos rectos y en tubos distensibles rectos (Nichols, 2011). Womersley trabajó con fluidos newtonianos con viscosidad constante excepto en un trabajo en el que consideró una viscosidad $\mu(r)$ dependiente de la distancia r al eje del tubo, de radio R. Utilizó una viscosidad de la forma $\mu(r) = \mu_p \cdot \left(\frac{R}{r}\right)^m$. Pudo obtener soluciones analíticas para unos pocos valores de m. Además, la fórmula de la viscosidad presenta una singularidad sobre el eje del tubo (se hace infinita). Tal vez, por este motivo no se la menciona en trabajos posteriores, pero si aparece en revisiones (Woodstock, 1976).

En este capítulo (exceptuando la sección 8.4) se investigan en forma teórica diferentes modelos reológicos con hematocrito dependiente de la posición. Para facilitar la aplicación de métodos analíticos se considera un modelo de flujo axisimétrico en un segmento recto de arteria con pared rígida. Además, se consideran condiciones cuasi estacionarias. Si estas últimas no se cumplen es necesario recurrir a métodos de simulación digital. Esto se hace más adelante.

Se utilizan coordenadas cilíndricas r, θ, z . En un tubo cilíndrico con paredes rígidas, para condiciones transitorias la velocidad es paralela al ejez z. Si L es la longitud del tubo y |...| representa un valor absoluto, la ecuación general del movimiento

$$\rho \cdot \left(\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \vec{u} \bullet \nabla \vec{u}\right) = -\nabla P + \nabla \cdot \left(\mu (H_t, \dot{\gamma}) \cdot \left[\nabla \vec{u} + \nabla \vec{u}^T\right]\right)$$
(8.2.1)

Se puede reducir a las dos ecuaciones siguientes:

$$\tau(t,r) = \mu \left(H_t(t,r), \left| \frac{\partial u}{\partial r}(t,r) \right| \right) \cdot \frac{\partial u}{\partial r}(t,r) \quad (8.2.2) \qquad \rho \cdot \frac{\partial u(t,r)}{\partial t} = \frac{\Delta P(t)}{L} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} (r \cdot \tau(t,r)) \quad (8.2.3)$$

La diferencia de presión entre los extremos del tubo dependiente del tiempo se expresa como:

$$\Delta P(t) = \Delta P_M \cdot f(t) \tag{8.2.4}$$

Aquí ΔP_M es un valor máximo positivo y f(t) es una función adecuada del tiempo. La función f(t) varía durante el ciclo cardíaco. Su valor máximo es siempre igual a 1, pero su valor mínimo m_f puede ser tanto positivo (*flujo pulsátil*) como negativo (*flujo oscilante*). Si este valor mínimo es negativo, entonces, si se asume que el sentido del flujo promedio es el correspondiente al sentido positivo sobre el eje del conducto, debe ser $|m_f| < 1$.

8.2.2 Resultados: Análisis por un método de perturbaciones. Campos de flujo cuasi-estacionarios.

De las ecuaciones (8.2.2) y (8.2.3), introduciendo un campo de viscosidades cualquiera $\mu(t,r)$

se obtiene:
$$\rho \cdot \frac{\partial u(t,r)}{\partial t} = \frac{\Delta P(t)}{L} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r \cdot \mu(t,r) \cdot \frac{\partial u}{\partial r}(t,r) \right)$$
(8.2.5)

Ahora realicemos un cambio de escala espacial y temporal para poder aplicar métodos de perturbaciones. Sea $y = \frac{r}{R}$ la variable radial adimensional y $\tau_P = \frac{t}{T_P}$ la variable temporal adimensional referida a la escala de tiempo T_P de la presión pulsátil.

Para estudiar la escala de tiempo T_P conviene comenzar analizando la variación de presión $\Delta P(t) = \Delta P_M \cdot f(t)$ asociada a un flujo pulsátil. Para un flujo pulsátil la función f(t) presenta una componente constante en el tiempo f_0 a la que se le añade una componente oscilante $\delta f(t)$. La escala de tiempo representativa de la presión pulsátil¹⁴ $T_P = (f_0 + m \acute{a} x_I \{ \delta f(t) \}) / m \acute{a} x_I \{ \left| \frac{d}{dt} \delta f(t) \right| \}$ es tanto mayor (y en consecuencia la frecuencia

representativa correspondiente va a ser tanto menor) cuanto mayor sea el cociente entre la componente continua de la presión y la amplitud de su velocidad de variación en un intervalo de tiempo *I* cuya extensión coincide con la del ciclo cardíaco. Por ese motivo T_P puede ser mayor (o incluso bastante mayor, en una arteriola) que la escala correspondiente a un ciclo cardíaco.

Se introduce además una escala de tiempo de difusión viscosa $T_{vp} = \frac{R^2}{v_p}$, expresada en términos de la viscosidad cinemática del plasma y del radio del tubo. La viscosidad cinemática es $v_p = \frac{\mu_p}{\rho_p}$ (es el cociente entre la viscosidad dinámica y la densidad del fluido). Finalmente se

introduce el parámetro adimensionado $\mathcal{E} = \frac{\rho}{\rho_p} \cdot \frac{T_{vp}}{T_p}$ respecto del cual se lleva a cabo el análisis

de perturbaciones. A partir de (8.2.5) se obtiene:

$$\varepsilon \cdot \frac{\partial u(\tau_P, y)}{\partial \tau_P} = \frac{R^2 \cdot \Delta P(\tau_P)}{\mu_P \cdot L} + \frac{1}{y} \cdot \frac{\partial}{\partial y} \left(y \cdot \frac{\mu(\tau_P, y)}{\mu_P} \cdot \frac{\partial u}{\partial y}(\tau_P, y) \right)$$
(8.2.6)

Aquí $\varepsilon = \frac{\rho}{\rho_p} \cdot \frac{R^2}{v_p} \cdot \frac{1}{T_p} = \frac{\rho}{\rho_p} \cdot \frac{R^2}{v_p} \cdot f_p$ siendo por definición $f_p = \frac{1}{T_p}$ la frecuencia asociada a la escala temporal de variación del flujo.

Cuando ε es de orden de magnitud inferior a la unidad, la solución $u(\tau_P, y)$ de la ecuación (8.2.6) para la velocidad de flujo se puede expresar en potencias del parámetro de perturbación:

$$u(\tau_P, y) = u_0(\tau_P, y) + \varepsilon \cdot u_1(\tau_P, y) + \varepsilon^2 \cdot u_2(\tau_P, y) + \dots$$
(8.2.7)

Sustituyendo (8.2.7) en (8.2.6) e igualando los términos correspondientes a la misma potencia de ε en ambos miembros de la ecuación se obtiene una cadena de ecuaciones. Las tres primeras son las siguientes:

¹⁴ La escala de tiempo de una función g(t) en un intervalo I se puede estimar así (Lin y Segel, 1988): $T_g = m \dot{a} x_I \left\{ |g(t)| \right\} / m \dot{a} x_I \left\{ \left| \frac{d}{dt} g(t) \right| \right\}$

$$\frac{R^2 \cdot \Delta P(\tau_P)}{\mu_P \cdot L} + \frac{1}{y} \cdot \frac{\partial}{\partial y} \left(y \cdot \frac{\mu(\tau_P, y)}{\mu_P} \cdot \frac{\partial u_0}{\partial y}(\tau_P, y) \right) = 0$$
(8.2.8 a)

$$\frac{\partial u_0(\tau_P, y)}{\partial \tau_P} = \frac{1}{y} \cdot \frac{\partial}{\partial y} \left(y \cdot \frac{\mu(\tau_P, y)}{\mu_P} \cdot \frac{\partial u_1}{\partial y}(\tau_P, y) \right)$$
(8.2.8 b)

$$\frac{\partial u_1(\tau_P, y)}{\partial \tau_P} = \frac{1}{y} \cdot \frac{\partial}{\partial y} \left(y \cdot \frac{\mu(\tau_P, y)}{\mu_P} \cdot \frac{\partial u_2}{\partial y} (\tau_P, y) \right)$$
(8.2.8 c)

La ecuación (8.2.8 a) corresponde a la aproximación cuasi-estacionaria. La solución de esta ecuación cuasi-estacionaria, que verifica las condiciones $u_0(\tau_P, \mathbf{1}) = 0$ y $\frac{\partial}{\partial y} u_0(\tau_P, \mathbf{0}) = 0$ es:

$$u_0(\tau_P, y) = \frac{R^2}{2L} \cdot \left(\int_y^1 \frac{u}{\mu(\tau_P, u)} du \right) \cdot \Delta P(\tau_P)$$
(8.2.9 a)

Sustituyendo (8.2.9 a) en el primer miembro de (8.2.8 b), suponiendo que para los fines del cálculo se puede despreciar una posible variación de la viscosidad con el tiempo, y teniendo en cuenta que $u_1(\tau_P, 1) = 0$ y $\frac{\partial}{\partial y}u_1(\tau_P, 0) = 0$ e integrando:

$$u_1(\tau_P, y) = -\frac{R^2}{2L} \cdot \left(\int_y^1 F(\tau_P, u) \cdot \frac{u}{\mu(\tau_P, u)} \cdot du \right) \cdot \frac{d}{d\tau_P} \Delta P(\tau_P)$$
(8.2.9 b)

Donde por definición:

$$F(\tau_P, u) = \int_0^u \left(\int_v^1 \frac{\mu_P \cdot w}{\mu(\tau_P, w)} \cdot dw \right) \cdot v \cdot dv$$
(8.2.10)

Al primer orden en el parámetro de perturbación se obtiene el campo de velocidades $u(\tau_P, y)$ como suma de un término en fase con el gradiente de presión (la aproximación cuasiestacionaria) y un término de corrección fuera de fase respecto del gradiente de presión:

$$u(\tau_{P}, y) \approx u_{0}(\tau_{P}, y) + \varepsilon \cdot u_{1}(\tau_{P}, y) = \frac{R^{2}}{2L} \cdot \left\{ \left(\int_{y}^{1} \frac{u}{\mu(\tau_{P}, u)} \cdot du \right) \cdot \Delta P(\tau_{P}) - \varepsilon \cdot \left(\int_{y}^{1} F(\tau_{P}, u) \cdot \frac{u}{\mu(\tau_{P}, u)} \cdot du \right) \cdot \frac{d}{d\tau_{P}} \Delta P(\tau_{P}) \right\}$$
(8.2.11)

A partir de (8.2.11) se puede deducir una aproximación al esfuerzo de cizalla:

$$\tau(\tau_{P}, y) \approx \frac{R}{2 \cdot L} \cdot (\Delta P(\tau_{P})) \cdot y - \varepsilon \cdot \left(\frac{d}{d\tau_{P}} \Delta P(\tau_{P})\right) \cdot \frac{F(\tau_{P}, y)}{R} \cdot y$$
(8.2.12)

Entonces el esfuerzo sobre la pared se puede estimar aplicando (8.2.12) para y = 1:

$$\tau_{w} = \tau(\tau_{P}, 1) \approx \frac{R}{2 \cdot L} \cdot \Delta P(\tau_{P}) - \varepsilon \cdot \left(\frac{d}{d\tau_{P}} \Delta P(\tau_{P})\right) \cdot \frac{F(\tau_{P}, 1)}{R}$$
(8.2.13)

También a partir de (8.2.11) se puede deducir una aproximación para el flujo: $Q(\tau_{P}) = 2 \cdot \pi \cdot R^{2} \cdot \int_{0}^{1} y \cdot u(\tau_{P}, y) \cdot dy \approx$ $\frac{\pi \cdot R^{4}}{2L} \cdot \left\{ \left(\int_{0}^{1} \frac{y^{3}}{\mu(\tau_{P}, y)} \cdot dy \right) \cdot \Delta P(\tau_{P}) - \varepsilon \cdot \left(\int_{0}^{1} F(\tau_{P}, y) \cdot \frac{y^{3}}{\mu(\tau_{P}, y)} \cdot dy \right) \cdot \frac{d}{d\tau_{P}} \Delta P(\tau_{P}) \right\}$ (8.2.14)

En todo lo anterior se asume que el campo de viscosidades $\mu(\tau_p, y)$ es conocido y que el parámetro de perturbación es pequeño. Si el flujo pulsátil se supone dado, la ecuación (8.2.14) permite estimar la caída de presión correspondiente. Si se conoce la caída de presión, la ecuación permite calcular el flujo.

Ahora introducimos un número de Womersley para el plasma definido para la frecuencia

$$f_P = \frac{1}{T_P}: \qquad \qquad \alpha_{Wo,p} = R \cdot \sqrt{\frac{2\pi \cdot f_P}{v_p}}$$
(8.2.15)

Teniendo en cuenta que por definición $T_{vp} = \frac{R^2}{v_p}$, resulta: $\mathcal{E} = \frac{1}{2\pi} \cdot \frac{\rho}{\rho_p} \cdot \alpha_{Wo,p}^2$ (8.2.16)

El parámetro de perturbación ε depende fundamentalmente del cuadrado del número de Womersley debido a que $\frac{\rho}{\rho_p}$ varía relativamente poco. Para la sangre $\frac{\rho}{\rho_p} \approx 1.024$ y $v_p = 1.16 \times 10^{-6} \frac{m^2}{s}$. Entonces para una arteriola de radio $R = 300 \,\mu m$ la escala de tiempo de difusión viscosa asociada al plasma $T_{vp} = \frac{R^2}{v_p} \approx 7.76 \times 10^{-2} s$ (El radio $R = 300 \,\mu m$ coincide con el radio del segmento común de la bifurcación considerada en el trabajo de Kanaris et al, 2012, y en el capítulo 9 de esta memoria). Si el número adimensionado ε es menor que 0.1, el término inercial $\varepsilon \cdot \frac{\partial u(\tau_P, y)}{\partial \tau_P}$ se puede despreciar en una primera aproximación. Para la arteriola antes mencionada esto ocurre cuando T_p es mayor que 0.795 s, o en términos de frecuencias, una frecuencia menor a 1.26 Hz.

La Figura 74 muestra la relación entre la frecuencia de la onda de presión $f_P = \frac{1}{T_P}$ (en Hz) y el

radio arterial *R* (en m), para
$$\mathcal{E} = 0.1$$
: $\frac{1}{T_P} = 1.26 \cdot \left(\frac{0.0003}{R}\right)^2$ (8.2.17)



Figura 74: Estimación de una cota superior para la frecuencia del pulso (de modo de poder descartar los efectos inerciales) en función del radio arterial para radios comprendidos entre 300 μm y 1.1 cm.

En el caso de un hematocrito variable con la posición, la aproximación cuasi-estacionaria se aplica cuando el siguiente parámetro de perturbación es inferior a 0,1 (Suárez-Bagnasco y

Suárez-Antola, 2014):
$$\varepsilon_H = \frac{T_{HD}}{T_P} \approx \frac{R^3}{H_{t,g} \cdot a^2 \cdot u_* \cdot T_P}$$
(8.2.18)

En esta expresión $H_{t,g}$ es el hematocrito global, *a* es una dimensión característica de los eritrocitos (introducida en la sección 23.2 de esta tesis) y u_* es una velocidad característica del flujo (en este caso la velocidad máxima sobre el eje). Las demás variables se explicaron anteriormente.

Cuando la aproximación cuasi estacionaria a la distribución espacial del hematocrito es aplicable, equivale a que el potencial de migración toma un mismo valor en todos los puntos del flujo (Phillips et al, 1992) (Suárez-Bagnasco y Suárez-Antola, 2014).

Si la condición de cuasi-estacionaria no es aplicable a la dinámica del hematocrito, la ecuación de difusión no lineal y no estacionaria para el hematocrito debe resolverse en forma numérica, acoplada con las ecuaciones de la dinámica de fluidos, utilizando un modelo reológico para relacionar el hematocrito local con la viscosidad local. Este enfoque fue implementado recientemente (Biasetti et al., 2014) utilizando el modelo de Quemada para relacionar la viscosidad con el hematocrito. No obstante, cuando el proceso de migración y difusión de los elementos formes se puede considerar en cuasi-equilibrio, la simulación del flujo puede llevarse a cabo asumiendo un perfil estacionario.

8.3 Cálculo de la potencia disipada en régimen cuasi estacionario

8.3.1 Introducción: OSI axial, potencia, modelos reológicos y hematocrito

En condiciones cuasi estacionarias la ecuación (8.2.3) se reduce a:

$$\frac{\Delta P(t)}{L} \approx -\frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} (r \cdot \tau(t, r))$$
(8.3.1)

Directamente de (8.3.1), o bien poniendo $\varepsilon = 0$ en (8.2.13), se obtiene la fórmula bien conocida (Caro et al, 2012) (Chandran et al, 2012) para el esfuerzo de cizalla independiente de la reología, donde por definición $y = \frac{r}{R}$: $\tau(t, y) \approx \frac{R \cdot \Delta P(t)}{2 \cdot L} \cdot y$ (8.3.2)

En particular, en la pared y = 1 por lo tanto $\tau_w(t) \approx \frac{R \cdot \Delta P(t)}{2 \cdot L} = \frac{R \cdot \Delta P_M}{2 \cdot L} \cdot f(t)$

El OSI se calcula en términos de la función f(t) a partir de la fórmula (23.27) de la sección

23.4:
$$OSI = \frac{1}{2} \cdot \left(1 - \frac{\int_0^T \tau_w(t) \, dt}{\int_0^T |\tau_w(t)| \, dt} \right) = \frac{1}{2} \cdot \left(1 - \frac{\int_0^T f(t) \, dt}{\int_0^T |f(t)| \, dt} \right)$$
(8.3.3)

Las integrales se extienden a la duración del ciclo cardíaco. La Figura 75 presenta en forma esquemática una posible variación temporal del esfuerzo de cizalla axial en un punto de la pared arterial. Se observa una inversión del signo del esfuerzo de cizalla debido a un cambio en el sentido del flujo local (del tipo que se observa en las simulaciones digitales del capítulo 9).



Figura 75. Modificada de Stalder 2009.

A partir de la figura y teniendo en cuenta el significado de la integral como área, se puede ver que $OSI_{axial} = \frac{1}{2} \cdot \left(1 - \frac{A_{pos} - A_{neg}}{A_{pos} + A_{neg}} \right) = \frac{A_{neg}}{A_{pos} + A_{neg}}$ El OSI axial está acotado entre 0 y 0.5.

Cuando el flujo es pulsátil, f(t) no cambia de signo. Como consecuencia, $A_{neg} = 0$ y el OSI es siempre nulo. Un OSI diferente de cero corresponde siempre a un flujo oscilatorio para el cual

f(t) cambia de signo durante el ciclo cardíaco y por ende cambian de signo la velocidad y el esfuerzo de cizalla sobre la pared del vaso.

Consideremos ahora la potencia $\dot{E} = \Delta P \cdot Q$ necesaria para mantener un flujo dado Q en condiciones cuasi estacionarias. Para calcular el flujo en función de ΔP comenzamos con la fórmula para la velocidad de cizalla en función del esfuerzo de cizalla y el hematocrito $\dot{\gamma} = \varphi(\tau, H_t) \cdot \tau = h(\tau, H_t)$. Teniendo en cuenta $\dot{\gamma}(t, r) = -\frac{\partial u(t, r)}{\partial r} = -\frac{1}{R} \cdot \frac{\partial u(t, y)}{\partial y}$ y asumiendo que el fluido moja la pared se obtiene: $Q(t) = \pi \cdot R^3 \cdot \int_0^1 h\left(\frac{R \cdot \Delta P(t)}{2 \cdot L} \cdot y, H_t(t, r)\right) \cdot y^2 \cdot dy$ (8.3.4)

De esta ecuación se deduce: $\frac{\Delta P}{L} = f(Q, R)$ (8.3.5)

A partir de (8.3.4) y (8.3.5) es posible estimar la potencia de bombeo para sostener un flujo dado: $\dot{E} \approx Q \cdot \Delta P = Q \cdot L \cdot f(Q, R)$ (8.3.6)

Para poder utilizar la ecuación (8.3.4) es necesario determinar $\dot{\gamma} = h(\tau, H_t)$ mediante un modelo reológico que tenga en cuenta la variación espacial del hematocrito. Para los propósitos de esta tesis se supone que se puede extender la validez de la relación entre los parámetros de modelos utilizados a menudo (Newtoniano, Ley Potencial, Casson, Quemada) en macro reología de la sangre y el hematocrito global $H_{t,g}$, a una relación entre los correspondientes parámetros locales y el hematocrito local H_t . Esta suposición parece ser una suposición razonable cuando se re-examina la deducción de la relación entre la viscosidad y las concentraciones globales de elementos formes (Lapasin et al., 1996) (Starov et al, 2002) (Scott 2005).

Las ecuaciones constitutivas para los modelos newtonianos con una viscosidad local dependiente del hematocrito local, es decir lo que podrían denominarse modelos Newtonianos generalizados, son de la forma: $\tau(t,r) = \mu_N(H_t(t,r)) \cdot \dot{\gamma}(t,r)$ (8.3.7)

$$\mu_N(H_t) \approx \frac{\mu_p}{\left(1 - \frac{H_t}{H_{t,M}}\right)^k}$$
(8.3.8)

En (4.4.8), μ_p es la viscosidad del plasma, $H_{t,M}$ una fracción máxima de empaquetamiento (a menudo tomada iguala 1) y k un parámetro adimensionado (a menudo tomado igual a 2).

El modelo no-newtoniano de Ley Potencial viene dado por: $\tau = \mu_{PL} (H_t, \dot{\gamma}) \cdot \dot{\gamma}$ (8.3.9)

La viscosidad aparente es:
$$\mu_{PL}(H_t, \dot{\gamma}) = K_{PL}(H_t) \cdot \dot{\gamma}^{n-1} \quad (8.3.10)$$

Para la sangre, se toma el parámetro n menor que 1 para poder representar el adelgazamiento (shear thinning) que acompaña el incremento en la velocidad de cizalla. Puede obtenerse a partir de un modelo fractal (Lapasin et al, 1996).

El modelo no-newtoniano de Casson viene dado por: $\tau = \mu_C (H_t, \dot{\gamma}) \cdot \dot{\gamma}$ (8.3.11)

La viscosidad aparente en este modelo viene dada por:

$$\mu_C(H_t, \dot{\gamma}) = \left(\sqrt{\frac{\tau_y(H_t)}{\dot{\gamma}}} + K_c(H_t)\right)^2$$
(8.3.12)

Cuando $\tau \leq \tau_y$, la deformación por cizalla es nula. Cuando $\tau > \tau_y$, la velocidad de deformación por cizalla es una función creciente del esfuerzo de cizalla. De (8.3.12) resulta que si $\dot{\gamma}$ crece sin límite, la viscosidad asintótica es $K_c^2(H_t) = \mu_N(H_t)$ (suponiendo que $\mu_N(H_t)$ viene dada por (8.3.8)). El esfuerzo de cesión $\tau_y(H_t)$ es una función creciente del hematocrito. Como el hematocrito puede variar de un punto a otro y de un instante a otro entonces el esfuerzo de cesión es en general un campo $\tau_y(t, \vec{r})$.

El modelo no-newtoniano de Quemada posee una relación constitutiva $\tau = \mu_Q(H_t, \dot{\gamma}) \cdot \dot{\gamma}$ con una viscosidad aparente (Quemada 1978 (a) y 1978 (b)):

$$\mu_{Q}(H_{t},\dot{\gamma}) = \frac{\mu_{p}}{\left(1 + \frac{[\mu](\dot{\gamma})}{2} \cdot H_{t}\right)^{2}}$$
(8.3.13)

La viscosidad intrínseca $[\mu]$ se define como:

$$[\mu](\dot{\gamma}) = \lim_{H_t \to \infty} \frac{1}{H_t} \cdot \left(\frac{\mu(H_t, \dot{\gamma})}{\mu_p} - 1\right)$$
(8.3.14)

En el modelo de Quemada viene dada por:

$$[\mu](\dot{\gamma}) = \frac{[\mu]_{0} + [\mu]_{\infty} \cdot \sqrt{\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_{c}}}}{1 + \sqrt{\frac{\dot{\gamma}}{\dot{\gamma}_{c}}}}$$
(8.3.15)

Donde $\dot{\gamma}_c$ es un valor umbral de la velocidad de cizalla por encima del cual la mayor parte de los eritrocitos se encuentran desagregados, $[\mu]_0$ es la viscosidad intrínseca cuando los eritrocitos se encuentran en su totalidad formando agregados (rouleaux) y $[\mu]_{\infty}$ es la viscosidad intrínseca cuando los eritrocitos se encuentran totalmente desagregados y sus ejes mayores orientados según las líneas de flujo.

8.3.2 Resultados: Acumulación axial de elementos formes y potencia de bombeo

Ahora estimamos la potencia de bombeo, dada por la fórmula (8.3.6), para diferentes modelos reológicos (Newtoniano, Ley Potencial, Casson), tomando en cuenta la acumulación axial. Como se dijo antes, el flujo en el conducto se restringe a un valor dado y la caída de presión entre los extremos se ajusta para mantener el flujo. El primer paso en el procedimiento de estimación de la potencia de bombeo es calcular el flujo de acuerdo con la fórmula (8.3.4). El segundo paso es deducir el gradiente de presión en función del flujo. El tercer y último paso es calcular la energía disipada utilizando la fórmula (8.3.6).

8.3.2.1 Modelo newtoniano generalizado

En este caso $\dot{\gamma} = h_N(\tau, H_t) = \frac{1}{\mu_N(H_t)} \cdot \tau$ Si $\mu_N(H_t(t, y)) = \mu_N(t, y)$, la fórmula (8.3.4) se reduce

 $Q(t) = \frac{\pi \cdot R^4 \cdot \Delta P(t)}{2 \cdot L} \cdot \int_0^1 y^3 \cdot \frac{1}{\mu_N(t, y)} \cdot dy$ (8.3.16)

De (8.3.16) resulta el gradiente de presión:

a:

$$\frac{\Delta P}{L} = f(Q, R) = \frac{2 \cdot Q}{\pi \cdot R^4} \cdot \frac{1}{\left(\int_0^1 y^3 \cdot \frac{1}{\mu_N(t, y)} \cdot dy\right)}$$
(8.3.17)

Entonces, para un modelo de Newton generalizado la potencia disipada es:

$$\dot{E} \approx \frac{2 \cdot L}{\pi \cdot R^4} \cdot \frac{1}{\left(\int_0^1 y^3 \cdot \frac{1}{\mu_N(t, y)} \cdot dy\right)} \cdot Q^2$$
(8.3.18)

La potencia disipada disminuye cuando la funcional $F[\mu_N] = \int_0^1 y^3 \cdot \frac{1}{\mu_N(t, y)} \cdot dy$ aumenta.

La funcional $F[\mu_N]$ aumenta cuando el campo de viscosidades newtonianas disminuye hacia la pared del vaso. Como el campo de viscosidades $\mu_N(H_t(t, y))$ disminuye cuando el hematocrito local H_t disminuye, en el marco de un modelo newtoniano generalizado y en igualdad de las

demás condiciones la acumulación axial disminuye la disipación de energía y en condiciones isotérmicas, disminuye la producción de entropía asociada al flujo.

8.3.2.2 Modelo de Ley Potencial

Para el modelo de ley potencial:
$$\dot{\gamma} = h_{PL} \left(\tau, H_t\right) = \left[\frac{1}{K_{PL}(H_t)} \cdot \tau\right]^{\frac{1}{n}} \qquad 0 < n < 1$$

Si se pone $K_{PL}(H_t(t, y)) = K_{PL}(t, y)$ la fórmula (8.3.4) para el flujo se reduce a:

$$Q(t) = \left(\pi \cdot R^{3+\frac{1}{n}} \cdot \int_{0}^{1} y^{2+\frac{1}{n}} \cdot \frac{1}{[K_{PL}(t, y)]^{\frac{1}{n}}} \cdot dy\right) \cdot \left(\frac{\Delta P(t)}{2 \cdot L}\right)^{\frac{1}{n}}$$
(8.3.19)

Entonces:
$$\frac{\Delta P}{L} = f(Q, R) = \frac{2 \cdot Q^n}{\pi^n \cdot R^{3n+1}} \cdot \frac{1}{\left(\int_{0}^{1} y^{2+\frac{1}{n}} \cdot \frac{1}{\left[K_{PL}(t, y)\right]^{\frac{1}{n}}} \cdot dy\right)^n}$$
(8.3.20)

A partir de (8.3.6) se obtiene la potencia para mantener constante el flujo:

$$\dot{E}(t) \approx \frac{2 \cdot L}{\pi^{n} \cdot R^{3n+1}} \cdot \frac{1}{\left[\int_{0}^{1} y^{2+\frac{1}{n}} \cdot \frac{1}{\left[K_{PL}(t, y)\right]^{\frac{1}{n}}} \cdot dy\right]^{n}} \cdot Q^{n+1}(t)$$
(8.3.21)

La potencia disipada disminuye cuando la funcional $F[\mu_{PL}] = \int_{0}^{1} y^{2+\frac{1}{n}} \cdot \frac{1}{[K_{PL}(t,y)]^{\frac{1}{n}}} \cdot dy$ aumenta.

La funcional $F[\mu_{PL}]$ aumenta cuando $K_{PL}(H_t)$ disminuye hacia la pared del vaso. Pero el campo $K_{PL}(H_t)$ disminuye cuando el hematocrito disminuye. Así, también en el marco de la Ley Potencial, en igualdad de las demás condiciones, la acumulación axial disminuye la disipación de energía y en condiciones isotérmicas, disminuye la producción de entropía asociada al flujo.

8.3.2.3 Modelo de Casson

En este caso la velocidad de cizalla se anula cuando $0 \le \tau < \tau_v$. Cuando $\tau \ge \tau_v$ la velocidad de

cizalla viene dada por:
$$\dot{\gamma} = h_C \left(\tau, H_t\right) = \frac{\left(\sqrt{\tau} - \sqrt{\tau_y(H_t)}\right)^2}{\mu_N(H_t)}$$
 (8.3.22)

El campo de viscosidades $(\mu_N(H_t(t, y)) = \mu_N(t, y))$ que aparece en el denominador es una viscosidad asintótica newtoniana, dependiente del hematocrito. El esfuerzo de cesión se supone viene dado por la fórmula empírica (Merrill 1969, Quemada 1978 (b)) en la cual $2 \le p \le 3$ y

$$H_{t,*} \cong 0.1^{15}: \qquad \tau_{y}(H_{t}) = \tau_{y}(t, y) \approx c \cdot (H_{t} - H_{t,*})^{p} \qquad (8.3.23)$$

El flujo viene dado por la ecuación (8.3.4), que en este caso se reduce a:

$$Q(t) = \pi \cdot R^3 \cdot \left(\int_0^1 y^2 \cdot \frac{\left(\sqrt{\tau(t, y)} - \sqrt{\tau_y(t, y)}\right)^2}{\mu_N(t, y)} \cdot dy \right)$$
(8.3.24)

Introduzcamos la variable auxiliar: $x = \sqrt{\frac{R \cdot \Delta P(t)}{2 \cdot L}} = \sqrt{\tau_w(t)}$ (8.3.25)

Donde $\tau_w(t)$ es el esfuerzo de cizalla en r = R.

De (8.3.24) y (8.3.25) se desprende una ecuación de segundo grado en x:

$$\frac{Q(t)}{\pi \cdot R^3} = \left(\int_0^1 \frac{y^3}{\mu_N(t,y)} \cdot dy\right) \cdot x^2 - 2 \cdot \left(\int_0^1 \frac{y^{\frac{5}{2}} \cdot \sqrt{\tau_y(t,y)}}{\mu_N(t,y)} \cdot dy\right) \cdot x + \left(\int_0^1 y^2 \cdot \frac{\tau_y(t,y)}{\mu_N(t,y)} \cdot dy\right)$$
(8.3.26)

Para llevar la ecuación (8.3.26) a la forma $x^2 - 2bx - c = 0$ definimos dos nuevas funcionales del campo de viscosidades.

Definamos una funcional del campo de viscosidad newtoniana asintótica y del campo de

$$b\left[\mu_{N},\tau_{y}\right] = \frac{\left(\int_{0}^{1} \frac{y^{\frac{5}{2}} \cdot \sqrt{\tau_{y}(t,y)}}{\mu_{N}(t,y)} \cdot dy\right)}{\left(\int_{0}^{1} \frac{y^{3}}{\mu_{N}(t,y)} \cdot dy\right)}$$
(8.3.27)

esfuerzos de cesión:

Luego, definamos una nueva funcional del campo de viscosidad newtoniana asintótica y del campo de esfuerzos de cesión que además es función del flujo de sangre y del radio del vaso:

¹⁵ Bajo condiciones in vivo se cumple siempre $H_t > H_{t,*}$

$$c\left[\mu_{N},\tau_{y};(Q,R)\right] = \frac{\left(\frac{Q(t)}{\pi \cdot R^{3}} - \int_{0}^{1} y^{2} \cdot \frac{\tau_{y}(t,y)}{\mu_{N}(t,y)} \cdot dy\right)}{\int_{0}^{1} \frac{y^{3}}{\mu_{N}(t,y)} \cdot dy}$$
(8.3.28)

De la ecuación (8.3.26) y del comportamiento de los integrandos en esa fórmula, resulta $\frac{Q(t)}{\pi \cdot R^3} > \int_0^1 y^2 \cdot \frac{\tau_y(t, y)}{\mu_N(t, y)} \cdot dy : \text{la funcional definida por la ecuación (8.3.28) toma siempre valores}$ negitivos

positivos.

La solución de la ecuación (8.3.26) en la forma $x^2 - 2bx - c = 0$, puede escribirse así,

$$x = b + \sqrt{b^2 + c} \tag{8.3.29}$$

Teniendo en cuenta las definiciones (8.3.27) y (8.3.28) se obtiene una expresión para $\tau_w(t) = x^2$

Con este resultado, el gradiente de presión $\frac{\Delta P}{L}$ necesario para mantener un flujo dado, a partir de (8.3.25) es: $\frac{\Delta P}{L} = f(Q, R) = \frac{2}{R} \cdot \left(b + \sqrt{b^2 + c}\right)^2$ (8.3.30)

Entonces la potencia disipada para una reología de Casson en un estado cuasi-estacionario viene dada por: $\dot{E} \approx Q \cdot \Delta P = \frac{2 \cdot L}{R} \cdot \left(b + \sqrt{b^2 + c}\right) \cdot Q$ (8.3.31)

Si el hematocrito H_t disminuye cuando la distancia radial adimensionada aumenta, ambos, la viscosidad asintótica $\mu_N(H_t)$ y el esfuerzo de cesión $\tau_y(H_t)$ (formula (8.3.23)) disminuyen desde el eje del vaso hacia la pared del vaso. Entonces la función $\frac{y^3}{\mu_N(t,y)}$ aumenta hacia la

pared. No obstante, las funciones de la distancia radial $\frac{y^{\frac{5}{2}} \cdot \sqrt{\tau_y(t,y)}}{\mu_N(t,y)} = \frac{y^3}{\mu_N(t,y)} \cdot \sqrt{\frac{\tau_y(t,y)}{y}}$ y

$$y^2 \cdot \frac{\tau_y(t,y)}{\mu_N(t,y)} = \frac{y^3}{\mu_N(t,y)} \cdot \frac{\tau_y(t,y)}{y}$$
 no pueden aumentar tan rápido como $\frac{y^3}{\mu_N(t,y)}$ cuando la

distancia radial aumenta, e inclusive pueden decrecer o anularse. Como consecuencia la funcional $b + \sqrt{b^2 + c}$ disminuye si el hematocrito disminuye desde el eje del vaso hacia su pared: entonces la fórmula (8.3.31) muestra que también en el marco del modelo de Casson la disipación de energía debe disminuir en presencia de acumulación axial de los elementos formes.

8.4 Flujo estacionario en un tubo recto para dos modelos reológicos y hematocrito global variable distribuido uniformemente

8.4.1 Introducción

Se calculan los perfiles de velocidad, velocidad de cizalla en las proximidades de la pared, caída de presión y potencia demandada de bombeo (por efecto de la viscosidad) para un flujo estacionario fijo en un tubo recto rígido a partir de las fórmulas analíticas para dos modelos reológicos: newtoniano y Casson.

A partir de las velocidades de cizalla en la pared, empleando la relación que se introduce en 23.3 entre la permeabilidad k_{F-W} en la capa límite para una sustancia y la velocidad de cizalla, se calculan los cocientes de permeabilidades entre los dos modelos reológicos para una misma sustancia y para cada uno de los valores de hematocrito.

En los modelos reológicos se introduce una dependencia del hematocrito global a través de los parámetros τ_y y n_n . Para el modelo con esfuerzo de cesión, se calcula el esfuerzo de cesión en función de la tasa de hematocrito y el radio de pistón (como se presenta en 23.5). Se emplearon los valores de los parámetros hematocrito crítico, viscosidad de plasma, radio del tubo, coeficiente A (que relaciona el esfuerzo de cesión con el hematocrito), parámetros de la viscosidad asintótica (n_N) que se presentan en un artículo reciente (Kanaris et al., 2012).

El diámetro del tubo recto se tomó igual al diámetro del segmento común de la bifurcación planteada por Kanaris. El fluido se considera incompresible. Como condiciones de borde se considera una pared impermeable y rígida en la cual el fluido moja la pared. Los cálculos se efectúan para tres tasas de hematocrito: 20% (0,2), 45% (0,45) y 80% (0,8).

Se va a efectuar el cálculo numérico para casos particulares de los modelos reológicos de las secciones 8.3.2.1 (newtoniano generalizado) y 8.3.2.3 (Casson generalizado) para un hematocrito uniforme. A continuación, se presentan los perfiles de velocidad en un segmento recto de arteriola (diámetro 600μ m) sometido a un gasto fijo de entrada. Los perfiles de velocidad y las potencias disipadas en el segmento tubular se calculan para diferentes hematocritos (0.2, 0.45, 0.8). Cuando el gaso se fija de antemano la diferencia de presión se determina en función del gasto.

Para el modelo newtoniano: $\Delta P = \frac{8 \cdot L \cdot \mu}{\pi \cdot R^4} Q$ Para el modelo de Casson:

$$\Delta P = \frac{2 \cdot L}{R} \cdot \left(b + \sqrt{b^2 + c} \right) \qquad \qquad \text{Con } b = \frac{8}{7} \cdot \sqrt{\tau_y} \text{ y } c = \frac{4 \cdot K_C^2}{\pi \cdot R^3} \cdot Q - \frac{4}{3} \cdot \tau_y$$

Las fórmulas para *b* y para *c* se deducen de las ecuaciones (8.3.27) y (8.3.28) cuando la viscosidad del fluído no depende de la posición en el lumen del vaso. A partir de las velocidades de cizalla en la pared $\dot{\gamma}_{w,C}$ para el modelo de Casson y $\dot{\gamma}_{w,N}$ para el modelo newtoniano se calculan los correspondientes factores de cizalla $\sqrt[3]{\dot{\gamma}_{w,C}}$ y $\sqrt[3]{\dot{\gamma}_{w,N}}$ que aparecen en las expresiones de las permeabilidades con reología de Casson $k_{F-W,C}$ y con reología newtoniana $k_{F-W,N}$, así como el cociente de permeabilidades $\sqrt[3]{\frac{\dot{\gamma}_{w,C}}{\dot{\gamma}_{w,N}}}$ correspondiente a la capa límite de difusión adyacente a la pared arterial, siempre para la misma sustancia y para cada uno de los tres hematocritos.

8.4.2 Resultados

	Valor	Rango	Unidades	Esfuerzo cesión	n 2,74E-04 Pa	
Caudal	1,00E-09		m3/s	$\tau_{\rm H} = A(H_{\rm A} - H_{\rm C})^3$		
Hematocrito Ht	20	(0 a 100%)	-	$cy = m(m_l - m_l)$		
Hematocrito crítico Hc	6	(4 a 8%)	-			
Viscosidad plasma	1,20E-03		Pa*s	Parametro nn	1,80E-03	Pa*s
Largo tubo (L)	3,00E-03		m	$n_N = n_p [1 + 0.025 H_t + 7.35 \times 10^{-4} H_t^2]$		
Radio tubo (R)	3,00E-04		m			
Coeficiente A	1,00E-07	0,6E-7 a 1,2E-7	Pa			
Delta P (Newt)	1,70E+00		Pa	Radio piston	9,70E-07 m	
Gradiente presion (Newt)	5,66E+02		Pa/m	$2L \cdot \tau_y$		
Delta P (Casson)	1,93E+00		Pa	$r_{pistón} = \Delta P$		
Gradiente presion (Casson)	6,42E+02		Pa/m			
Potencia - Newtoniano	1,70E-09		W			
Potencia - Casson	1,93E-09		W	Factor Fvc	Factor Fvc	Cociente de
				Newtoniano	Casson	permeabilidades
Modelo Parámetros			3,603	3,622	1,005	
	μ	τ_y	K _C			
Newtoniano	1,80E-03					$3 \dot{\gamma}_{w,C}$
Casson		2,74E-04	4,24E-02			Yw,N
	nn		Sqrt(nn)			,

8.4.2.1 Hematocrito 20%





```
8.4.2.2 Hematocrito 45%
```

	Valor	Rango	Unidades	Esfuerzo cesión	5,93E-03	Pa
Caudal	1,00E-09		m3/s	$\tau_{\rm er} = A(H_{\rm e} - H_{\rm e})^3$		
Hematocrito Ht	45	(0 a 100%)	-	$c_y = n(n_t - n_c)$		
Hematocrito crítico Hc	6	(4 a 8%)	-			
Viscosidad plasma	1,20E-03		Pa*s	Parametro nn	2,55E-03	Pa*s
Largo tubo (L)	3,00E-03		m	$n_N = n_p [1 + 0.025 H_t + 7.35 \times 10^{-4} H_t^2]$		
Radio tubo (R)	3,00E-04		m			
Coeficiente A	1,00E-07	0,6E-7 a 1,2E-7	Pa			
Delta P (Newt)	2,41E+00		Pa	Radio piston	1,48E-05 m	
Gradiente presion (Newt)	8,02E+02		Pa/m	$2L \cdot \tau_y$		
Delta P (Casson)	3,78E+00		Pa	$r_{pistón} = \Delta P$		
Gradiente presion (Casson)	1,26E+03		Pa/m			
Potencia - Newtoniano	2,41E-09		W			
Potencia - Casson	3,78E-09		W	Factor Fvc	Factor Fvc	Cociente de
				Newtoniano	Casson	permeabilidades
Modelo	Modelo Parámetros			3,603	3,675	1,020
	μ	τ_y	K _C			
Newtoniano	2,55E-03					$3 \dot{\gamma}_{w,C}$
Casson		5,93E-03	5,05E-02			YW,N
	nn		Sqrt(nn)			Y





8.4.2.3 Hematocrito 80%

	Valor	Rango	Unidades	Esfuerzo cesión	4,05E-02	Pa
Caudal	1,00E-09		m3/s	$\tau_{\rm e} = A(H_{\rm e} - H_{\rm e})^3$		
Hematocrito Ht	80	(0 a 100%)	-	$c_y = n(n_t - n_c)$		
Hematocrito crítico Hc	6	(4 a 8%)	-			
Viscosidad plasma	1,20E-03		Pa*s	Parametro nn	3,60E-03	Pa*s
Largo tubo (L)	3,00E-03		m	$n_N = n_p [1 + 0.025 H_t + 7.35 \times 10^{-4} H_t^2]$		
Radio tubo (R)	3,00E-04		m			
Coeficiente A	1,00E-07	0,6E-7 a 1,2E-7	Pa			
Delta P (Newt)	3,40E+00		Pa	Radio piston	7,16E-05 m	
Gradiente presion (Newt)	1,13E+03		Pa/m	$2L \cdot \tau_y$		
Delta P (Casson)	8,21E+00		Pa	$r_{pistón} = \Delta P$		
Gradiente presion (Casson)	2,74E+03		Pa/m			
Potencia - Newtoniano	3,40E-09		W			
Potencia - Casson	8,21E-09		W	Factor Fvc	Factor Fvc	Cociente de
				Newtoniano	Casson	permeabilidades
Modelo	Modelo Parámetros			3,603	3,756	1,043
	μ	τ_y	K _C			
Newtoniano	3,60E-03					$^{3}\dot{\gamma}_{W,C}$
Casson		4,05E-02	6,00E-02			$\dot{Y}_{W,N}$
	nn		Sqrt(nn)			v





8.4.3 Observaciones

En los cálculos efectuados en esta sección la viscosidad aparente de la sangre se considera independiente del diámetro del vaso debido a que los diámetros empleados son superiores a los $300 \mu m$ (Kanaris et al, 2012). Esto permite desechar tanto el efecto de la película de plasma adyacente a la pared como el efecto asociado con la naturaleza discreta de los glóbulos rojos y que exige tratar la sangre como un medio bifásico en lugar de considerarla como un continuo homogéneo (Baskurt, 2007).

Supongamos que se fija el esfuerzo de cizalla τ_w sobre la pared en vez de fijar el gasto, y se toma la reología independiente de τ_w igual en ambos modelos, con la viscosidad asintótica del modelo de Casson igual a la viscosidad μ_N del modelo newtoniano. Entonces

$$\dot{\gamma}_{w,C} = \frac{\left(\sqrt{\tau_w} - \sqrt{\tau_y}\right)^2}{\mu_N}, \text{ mientras que } \dot{\gamma}_{w,N} = \frac{\tau_w}{\mu_N} \text{ de modo que: } \sqrt{\dot{\gamma}_{w,C}} = \sqrt{\dot{\gamma}_{w,N}} - \sqrt{\frac{\tau_y}{\mu_N}}$$

Como consecuencia, para el mismo esfuerzo de cizalla τ_w sobre la pared, $\dot{\gamma}_{w,C}$ es siempre menor que $\dot{\gamma}_{w,N}$ Como la permeabilidad de la capa límite difusiva para una sustancia dada es una función creciente de la velocidad de cizalla en la pared $\dot{\gamma}_w$, esa permeabilidad será menor si el fluído se comporta como un fluído Casson que si se comporta como un fluído newtoniano para el mismo τ_w . El cálculo numérico no arrojo diferencias significativas entre las permeabilidades para uno y otro modelo (menor al 10%).

8.5 La distribución espacial del hematocrito en régimen cuasi-estacionario

8.5.1 Perfiles de velocidad q-ádicos y modelos reológicos. Resultados: método de deducción de los campos de hematocrito y potencia de bombeo.

De la ecuación constitutiva general, que engloba a todos los modelos reológicos como casos particulares considerados previamente, $\tau(t, y) = \mu(H_t(t, y), \dot{\gamma}(t, y)) \cdot \dot{\gamma}(t, y)$, de la ecuación (8.3.2) que permite calcular el esfuerzo de cizalla independiente de la reología y de una fórmula analítica apropiada para describir la velocidad de deformación por cizalla, es posible deducir una fórmula para el hematocrito local.

Consideremos ahora los perfiles de velocidad en una sección transversal de una arteria, modelada mediante un segmento cilíndrico recto. En las arterias pequeñas y en las arteriolas, los campos de velocidad en los tramos rectos son aproximadamente axisimétricos y se pueden describir por la siguiente fórmula empírica (Popel y Johnson 2005) (Dillon, 2012):

$$u(t,y) = u_M \cdot (1 - y^q) \cdot f(t) \qquad 0 \le y \le 1$$

$$(8.5.1)$$

Aquí $y = \frac{r}{R}$, f(t) es una función periódica del tiempo, u_M es la velocidad máxima, medida sobre el eje, y $q \ge 2$ es un parámetro que mide el grado de aplanamiento del perfil de velocidad, perfil que se puede denominar **q-ádico** o de ley potencial (Van de Vosse y Stergiopolus, 2011). Como en este caso el flujo es pulsátil, no oscilatorio, f(t) es siempre positiva, con un máximo igual a 1 y un mínimo mayor que una cota inferior (que se puede tomar igual a 0.3 sobre la base de mediciones experimentales (Popel y Johnson 2005)). La función f(t) presenta un corrimiento de fase respecto del ciclo cardíaco, dependiendo de la posición del conducto en el árbol arterial.

El flujo pulsátil es:
$$Q(t) = 2\pi \cdot R^2 \cdot \int_0^1 y \cdot u(t, y) \cdot dy = \pi \cdot R^2 \cdot u_M \cdot \frac{q}{q+2} \cdot f(t)$$
(8.5.2)

A partir de la fórmula que vincula el flujo con el perfil de velocidades $Q(t) = 2\pi \cdot R^2 \cdot \int_0^1 y \cdot u(t, y) \cdot dy \quad y \text{ de la fórmula para el perfil q-ádico } u(t, y) = u_M \cdot (1 - y^q) \cdot f(t) \quad \text{se}$ obtiene $u_M \cdot f(t) = \frac{(q+2)}{q} \cdot \frac{Q(t)}{\pi \cdot R^2}$ De esta última igualdad y de $-\frac{1}{R} \frac{\partial}{\partial y} u(t, y) = q \cdot \frac{u_M}{R} \cdot y^{q-1} \cdot f(t)$ se desprende la fórmula: $\dot{\gamma}(t, y) = (q+2) \cdot \frac{Q(t)}{\pi \cdot R^3} \cdot y^{q-1}$ (8.5.3)

La fórmula (8.3.2) para el cálculo del esfuerzo de cizalla puede re-escribirse así:

$$\tau(t, y) \approx \frac{R \cdot \Delta P_M}{2 \cdot L} \cdot y \cdot f(t)$$
(8.5.4)

Por tanto, ambos, velocidad de cizalla y esfuerzo de cizalla se conocen en cada punto del conducto. Entonces, sustituyendo los valores conocidos de $\tau(t, y)$ y $\dot{\gamma}(t, y)$ en la fórmula de la viscosidad aparente $\mu(H_t, \dot{\gamma}) = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$, se obtiene una fórmula aproximada que permite la determinación del campo de hematocrito:

$$\mu \left(H_t, q \cdot \frac{u_M}{R} \cdot y^{q-1} \cdot f(t) \right) \approx \frac{R^2 \cdot \Delta P_M}{2 \cdot L \cdot q \cdot u_M} \cdot y^{2-q}$$
(8.5.5)

Debido a que la velocidad de cizalla asumida es independiente de la coordenada axial z, de (4.5.4) se deduce un campo de hematocrito $H_t(t, y)$ independiente de z.

Un enfoque alternativo para deducir el campo de hematocrito en condiciones cuasi-estacionarias emplea el potencial de migración (Phillips et al, 1992) (Suárez-Bagnasco y Suárez-Antola, 2014).

De la fórmula para la viscosidad de la suspensión en la pared correspondiente a un perfil q-ádico de velocidades $\mu_w = \frac{\tau_w(t)}{\dot{\gamma}_w(t)}$, de la fórmula $\tau_w = \frac{R \cdot \Delta P(t)}{2 \cdot L}$ y de la fórmula para velocidad de cizalla en la pared $\dot{\gamma}_w(t) = (q+2) \cdot \frac{Q(t)}{\pi \cdot R^3}$ se desprende una relación entre la diferencia de presión y el gasto: $\Delta P(t) = 2 \cdot \mu_w \cdot (q+2) \cdot L \cdot \frac{Q(t)}{\pi \cdot R^4}$ (8.5.6)

La potencia disipada por un perfil q-ádico cuasi-estacionario se puede expresar entonces así:

$$\dot{E} = 2 \cdot \mu_w \cdot (q+2) \cdot L \cdot \frac{Q^2(t)}{\pi \cdot R^4}$$
(8.5.7)

Para calcular la caída de presión y la potencia disipada es necesario especificar la viscosidad del fluído en las adyacencias de la pared a través de un modelo reológico compatible con el perfil de velocidades q-ádico (como un modelo newtoniano generalizado o un modelo de Quemada).

8.5.2 Resultados: El modelo m y campos de hematocrito a partir de perfiles de velocidad q-ádicos

La siguiente fórmula matemática (modelo m) para un hematocrito variable con la distancia radial adimensionada $y = \frac{r}{R}$ fue propuesta, para describir la acumulación axial de los elementos formes en flujos con perfiles axisimétricos en segmentos rectos de pequeñas arterias en condiciones de flujo cuasi-estacionarias (Suárez-Ántola, 1980):

$$\frac{H_t(y)}{H_{t,M}} = 1 - \left(1 - \frac{H_{t,w}}{H_{t,M}}\right) \cdot y^m$$
(8.5.8)

Donde $H_{t,M}$ corresponde al máximo empaquetamiento posible de los eritrocitos. Para conectar el campo de hematocrito con el hematocrito global de la sangre se debe distinguir el hematocrito de descarga del hematocrito de tubo. El **hematocrito de descarga** se obtiene colectando un

volumen de sangre, que circula a través de una vena, en un recipiente adecuado. Si el perfil de velocidad u(r) es estacionario y axisimétrico y si Q es el flujo de volumen en la vena, el

hematocrito de descarga se calcula así:

$$H_{i,g}(desc.) = \frac{2 \cdot \pi \cdot \int_{0}^{R} r \cdot u(r) \cdot H_{i}(r) \cdot dr}{Q}$$

Por su parte, el **hematocrito de tubo** se puede medir deteniendo el flujo y vaciando el vaso sanguíneo en un recipiente adecuado. Puede ser calculado mediante la fórmula (Baskurt et al. 2007) (Nichols et al. 2011) (Chandran et al. 2012):

$$H_{t,g}(tubo) = \frac{2 \cdot \pi \cdot \int_{0}^{R} r \cdot H_t(r) \cdot dr}{\pi \cdot R^2} = 2 \cdot \int_{0}^{1} y \cdot H_t(y) \cdot dy$$

A partir del hematocrito global de tubo $H_{t,g} = 2 \cdot \int_{0}^{1} y \cdot H_t(y) \cdot dy$ y de la fórmula (4.5.5) se

deduce una fórmula para el parámetro adimensionado m:

$$m = 2 \cdot \frac{\left(H_{t,g} - H_{t,w}\right)}{\left(H_{t,M} - H_{t,g}\right)}$$
(8.5.9)

Entonces, para el hematocrito en la pared se tiene, a partir de (8.5.9):

$$H_{t,w} = H_{t,g} - \frac{m}{2} \cdot \left(H_{t,M} - H_{t,g} \right)$$
(8.5.10)

La Figura 76 muestra el parámetro *m* como función del hematocrito global de tubo para el caso particular $H_{t,w} = 0$ y $H_{t,M} = 1$.



Figura 76 Relación entre el parámetro m y el hematocrito global (para H_{t,g} variando entre 10 y 95%)

La Figura 77 muestra la función $H_t(y)$ con $y = \frac{r}{R}$ para cinco valores del hematocrito global de tubo en el caso particular $H_{t,w} = 0$ y $H_{t,M} = 1$.



Figura 77: Hematocrito local en función de la distancia adimensionada al eje del vaso para diferentes hematocritos globales H_{t,g}.

Ahora exploraremos la posibilidad de deducir este modelo *m* a partir de perfiles de velocidad cuasi-estacionarios. Para campos de velocidades cuasi-estacionarios axisimétricos que se pueden describir mediante la fórmula empírica (8.5.1) de los perfiles q-ádicos, el hematocrito puede obtenerse a partir de la fórmula (8.5.5) debido a que en este caso son conocidos tanto el campo de velocidades de cizalla $\dot{\gamma}(t, y) = q \cdot \frac{u_M}{R} \cdot y^{q-1} \cdot f(t)$ como el campo de esfuerzos de cizalla (dado por la fórmula (8.5.4)) $\tau(t, y) = \frac{R \cdot \Delta P_M}{2 \cdot L} \cdot y \cdot f(t)$ independiente de la reología. El campo de esfuerzos de cizalla se puede relacionar con el esfuerzo pulsátil sobre la pared $\tau_w(t)$:

$$\tau(t, y) = \tau_w(t) \cdot y \tag{8.5.11}$$

Los campos de velocidades de cizalla dependientes de la reología se pueden relacionar con la velocidad de cizalla pulsátil en la pared $\dot{\gamma}_w(t)$: $\dot{\gamma}(t, y) \approx q \cdot \frac{u_M}{R} \cdot y^{q-1} \cdot f(t) = \dot{\gamma}_w(t) \cdot y^{q-1}$ (8.5.12) Para continuar, es necesario especificar una fórmula para la viscosidad aparente $\mu(H_t, \dot{\gamma})$, o sea introducir un modelo reológico concreto en la fórmula (8.5.5).

Introduzcamos la viscosidad de la sangre adyacente a la pared del vaso:

$$\mu_w = \frac{\tau_w}{\dot{\gamma}_w} = \frac{R^2 \cdot \Delta P_M}{2 \cdot q \cdot L \cdot u_M}$$
(8.5.13)

Tomando en cuenta las ecuaciones (8.5.11), (8.5.12) and (8.5.13), la fórmula (8.5.5) se puede re-escribir así: $\mu \Big(H_t(t, y), \dot{\gamma}_w(t) \cdot y^{q-1} \Big) \approx \mu_w \cdot y^{2-q}$ (8.5.14)

A partir de la fórmula (8.5.14), dado un modelo reológico, se puede determinar el correspondiente campo de hematocrito cuasi-estacionario $H_t(t, y)$. Esto es lo que se hace a continuación para las reologías newtoniana generalizada, de Quemada generalizada y de Casson generalizada.

8.5.2.1 Campo de hematocrito cuasi-estacionario cuando la viscosidad aparente viene dada por un modelo newtoniano generalizado

Si la viscosidad viene dada por la formula $\mu_N(H_t) \approx \frac{\mu_p}{\left(1 - \frac{H_t}{H_{t,M}}\right)^k}$, entonces a partir de (8.5.14)

se desprende la fórmula del modelo m para el hematocrito local:

$$H_t(y) \approx H_{t,M} \cdot \left(1 - \left(1 - \frac{H_{t,W}}{H_{t,M}} \right) \cdot y^m \right)$$
(8.5.15)

En esta última expresión: $m = \frac{q-2}{k}$ $(q \ge 2)$ (8.5.16) $\left(1 - \frac{H_{t,w}}{H_{t,M}}\right) = \left(\frac{\mu_p}{\mu_w}\right)^{\frac{1}{k}}$ (8.5.17)

A partir de (8.5.15) y de la fórmula $H_{t,g} = 2 \cdot \int_{0}^{1} y \cdot H_t(y) \cdot dy$ que relaciona el hematocrito local con el hematocrito de tubo, se obtiene el hematocrito en la pared $H_{t,w} = H_t(1)$ en función del hematocrito de máximo empaquetamiento $H_{t,M}$, del hematocrito global (de tubo) y del parámetro *m* (determinado a partir de la fórmula (4.5.13) en función de los parámetros *q* y *k* que se suponen conocidos): $H_{t,w} = H_{t,g} - \frac{m}{2} \cdot (H_{t,M} - H_{t,g})$ (8.5.18)

A partir de (8.5.18):
$$1 - \frac{H_{t,w}}{H_{t,M}} = \left(1 - \frac{H_{t,g}}{H_{t,M}}\right) \cdot \left(1 + \frac{m}{2}\right)$$
 (8.5.19)

De (8.5.16):
$$1 + \frac{m}{2} = 1 + \frac{q-2}{2 \cdot k} \quad (q \ge 2)$$
 (8.5.20)

Entonces, de esta última fórmula y de (8.5.19) se obtiene el hematocrito en la pared:

$$\frac{H_{t,w}}{H_{t,M}} = 1 - \left(1 - \frac{H_{t,g}}{H_{t,M}}\right) \cdot \left(1 + \frac{q-2}{2 \cdot k}\right)$$
(8.5.21)

A partir de la fórmula que relaciona la viscosidad con el hematocrito, en un modelo newtoniano generalizado, se puede calcular:

La viscosidad parael hematocrito en la pared $\mu_N(H_{t,w}) = \mu_w \approx \frac{\mu_p}{\left(1 - \frac{H_{t,w}}{H_{t,M}}\right)^k}$ (8.5.22)

La viscosidad para el hematocrito global

$$\mu_N(H_{t,g}) = \mu_{N,g} \approx \frac{\mu_p}{\left(1 - \frac{H_{t,g}}{H_{t,M}}\right)^k}$$
(8.5.23)

Entonces, de (8.5.19), (8.5.20), (8.5.21) y (8.5.23) deducimos una fórmula que da la viscosidad μ_w en la pared en función de los parámetros μ_p , k and $H_{t,M}$ (que caracterizan la relación

entre la viscosidad y el hematocrito), el parámetro de aplanamiento q del perfil de flujo de

sangre y del hematocrito global $_{H_{t,g}}$ (a través de $_{\mu_{N,g}}$): $\mu_w \approx \left(\frac{1}{1 + \frac{(q-2)}{2 \cdot k}}\right)^k \cdot \mu_{N,g}$ (8.5.24)

8.5.2.2 Campo de hematocrito cuasi-estacionario cuando la viscosidad aparente viene dada por el modelo de Quemada

Cuando la viscosidad viene dada por las formulas del modelo de Quemada (8.4.13) y (4.4.15) a partir de las ecuaciones (4.5.9) y (4.5.11) se deduce la siguiente fórmula para el hematocrito local:

$$H_{t}(t, y) \approx \frac{k \cdot \left(1 + \sqrt{\frac{\dot{\gamma}_{w}(t)}{\dot{\gamma}_{c}} \cdot y^{q-1}}\right)}{\left(\left[\mu\right]_{0} + \left[\mu\right]_{\infty} \cdot \sqrt{\frac{\dot{\gamma}_{w}(t)}{\dot{\gamma}_{c}} \cdot y^{q-1}}\right)} \cdot \left(1 - \left(\frac{\mu_{p}}{\mu_{w}}\right)^{\frac{1}{k}} \cdot y^{m}\right)$$
(8.5.22)

El parámetro *m* también viene dado por la formula (8.5.13) como en el caso del modelo newtoniano generalizado. No obstante, en vez de una fracción de empaquetamiento máximo $H_{t,M}$ constante, se obtiene un campo $H_{t,M}(t, y)$ de fracciones de empaquetamiento máximo

$$H_{t,M}(t,y) = \frac{k \cdot \left(1 + \sqrt{\frac{\dot{\gamma}_w(t)}{\dot{\gamma}_c} \cdot y^{q-1}}\right)}{\left(\left[\mu\right]_0 + \left[\mu\right]_\infty \cdot \sqrt{\frac{\dot{\gamma}_w(t)}{\dot{\gamma}_c} \cdot y^{q-1}}\right)}$$
(8.5.23)

locales:

Cuando el máximo de la velocidad de cizalla adimensionada $\frac{\dot{\gamma}_w(t)}{\dot{\gamma}_c}$ es lo bastante pequeño, la formula (8.5.23) predice una fracción de empaquetamiento máxima $\frac{k}{[\mu]_0}$ independiente de la posición. Cuando el mínimo de esa velocidad de cizalla adimensionada es lo bastante grande, la formula (8.5.23) predice una fracción de empaquetamiento máxima $\frac{k}{[\mu]_{\infty}}$ independiente de la posición.

8.5.2.3 Campo de hematocrito asintótico y cuasi-estacionario cuando la viscosidad aparente viene dada por el modelo de Casson

Consideremos ahora un estado estacionario estricto y describamos la reología de la sangre mediante el modelo de Casson. Cuando el esfuerzo de cizalla $\tau_w \cdot y$ a la distancia adimensionada y es mayor que el esfuerzo de cesión τ_y , la velocidad de cizalla en ese punto es diferente de cero. El esfuerzo de cesión, a su vez, toma valores locales que aumentan, de acuerdo con la fórmula (8.3.23), cuando los hematocritos locales aumentan. Aquí se supone que $H_t(y) > H_{t,*}$ para toda distancia radial.

Cuando existe acumulación axial de los elementos formes, $\tau_y(H_t) = \tau_y(y)$ disminuye desde un valor máximo $\tau_y(H_{t,M})$ en el eje del vaso hacia un valor mínimo $\tau_y(H_{t,w})$ en la pared. El esfuerzo de cizalla local $\tau(y) = \tau_w \cdot y$ aumenta a partir de cero en el eje del vaso hasta alcanzar el valor τ_w en la pared. Si $\tau_w > \tau_y(H_{t,w})$, las gráficas de la función decreciente $\tau_y(y)$ y de la función creciente $\tau(y)$ poseen un único punto de intersección y_c dado por la solución única de la ecuación $\tau(y) = \tau_y(y)$. Como no conocemos todavía el campo estacionario $H_t(y)$ no podemos especificar y_c , pero sabemos que hay uno, y sabemos que cuando $y_c < y$, entonces $\dot{\gamma} > 0$. En este último caso la ecuación (8.5.14) da:

$$\mu_{C}\left(H_{t}, \dot{\gamma}_{w} \cdot y^{q-1}\right) = \left(\sqrt{\frac{\tau_{y}(H_{t})}{\dot{\gamma}_{w} \cdot y^{q-1}}} + \sqrt{\mu_{N}(H_{t})}\right)^{2} = \mu_{w} \cdot y^{2-q}$$
(8.5.24)

Si $y \le y_c$ entonces $\dot{\gamma} = 0$ (tenemos un flujo pistón en el cilindro interno $0 \le y \le y_c$).

Tomando en cuenta que
$$\sqrt{\mu_N(H_t)} = \frac{\sqrt{\mu_p}}{\left(1 - \frac{H_t}{H_{t,M}}\right)^{\frac{k}{2}}}$$
, la ecuación (8.5.24) se puede re-escribir así:
 $\sqrt{\frac{\tau_y(H_t)}{\tau_w}} \cdot \frac{1}{\frac{1}{y^{\frac{1}{2}}}} + \frac{\sqrt{\frac{\mu_p}{\mu_w}} \cdot y^{\frac{q-2}{2}}}{\left(1 - \frac{H_t}{H_{t,M}}\right)^{\frac{k}{2}}} = 1$ $y \ge y_c$ (8.5.25)

Ahora, a partir del cociente entre el esfuerzo de cesión y el esfuerzo de de cizalla en la pared, definamos el parámetro adimensionado $\varepsilon = \sqrt{\frac{\tau_y(H_{t,M})}{\tau_w}}$ de modo que (8.5.25) se puede escribir:

$$\varepsilon \cdot \sqrt{\frac{\tau_{y}(H_{t})}{\tau_{y}(H_{t,M})}} \cdot \frac{1}{y^{\frac{1}{2}}} + \frac{\sqrt{\frac{\mu_{p}}{\mu_{w}}} \cdot y^{\frac{q-2}{2}}}{\left(1 - \frac{H_{t}}{H_{t,M}}\right)^{\frac{k}{2}}} = 1$$
(8.5.26)

Cuando $\varepsilon = \sqrt{\frac{\tau_y(H_{t,M})}{\tau_w}}$ es lo suficientemente pequeño, un análisis de perturbaciones suministra

las siguientes aproximaciones sucesivas:

Aproximación de orden cero ($\mathcal{E} = 0$):

$$H_{t,0}(y) \approx H_{t,M} \cdot \left(1 - \left(\frac{\mu_p}{\mu_w}\right)^{\frac{1}{k}} \cdot y^m \right)$$
(8.5.27)

Aquí
$$m = \frac{q-2}{k}$$
 y $\frac{\mu_p}{\mu_w} = \left(1 - \frac{H_{t,w}}{H_{t,M}}\right)^k$

Por tanto, bajo condiciones estrictamente estacionarias se obtiene la fórmula del modelo m como aproximación de orden cero.

Aproximación al primer orden (se retiene $\varepsilon = \sqrt{\frac{\tau_y(H_{t,M})}{\tau_w}}$ en la ecuación (8.5.26) y $\tau_y(H_{t,0})$ se

sustituye en lugar de
$$\tau_y(H_t)$$
:

$$\sqrt{\frac{\tau_y(H_{t,0}(y))}{\tau_w(t)}} \cdot \frac{1}{y^{\frac{1}{2}}} + \frac{\sqrt{\frac{\mu_p}{\mu_w}} \cdot y^{\frac{q-2}{2}}}{\left(1 - \frac{H_{t,1}(y)}{H_{t,M}}\right)^{\frac{k}{2}}} \approx 1$$

A partir de esta ecuación aproximada se deduce una aproximación de primer orden $H_{t,1}(y)$ al campo de hematocrito estrictamente estacionario:

$$\frac{H_{t,1}(y)}{H_{t,M}} \approx 1 - \left(\frac{\mu_p}{\mu_w}\right)^{\frac{1}{k}} \cdot y^m \cdot \frac{1}{\left(1 - \varepsilon \cdot \sqrt{\frac{\tau_y(H_{t,0}(y))}{\tau_y(H_{t,M})}} \cdot \frac{1}{y^{\frac{1}{2}}}\right)}$$

Ahora hacemos una nueva aproximación:

$$\frac{1}{\left(1-\varepsilon\cdot\sqrt{\frac{\tau_{y}\left(H_{t,0}\left(y\right)\right)}{\tau_{y}\left(H_{t,M}\right)}}\cdot\frac{1}{y^{\frac{1}{2}}}\right)}\approx1+\varepsilon\cdot\sqrt{\frac{\tau_{y}\left(H_{t,0}\left(y\right)\right)}{\tau_{y}\left(H_{t,M}\right)}}\cdot\frac{1}{y^{\frac{1}{2}}}$$

Cuando esta última fórmula se sustituye en la fórmula para $H_{t,1}(y)$ se obtiene la siguiente fórmula para el campo de hematocrito:

$$H_{t,1}(y) \approx H_{t,M} \cdot \left(1 - \left(\frac{\mu_p}{\mu_w}\right)^{\frac{1}{k}} \cdot y^m - \left(\frac{\mu_p}{\mu_w}\right)^{\frac{1}{k}} \cdot \varepsilon \cdot \sqrt{\frac{\tau_y(H_{t,0}(y))}{\tau_y(H_{t,M})}} \cdot y^{m-\frac{1}{2}} \right)$$
(8.5.28)

Cuando $m = \frac{q-2}{k} > \frac{1}{2}$ o lo que es equivalente, cuando $q > 2 + \frac{k}{2}$, la función decreciente de y

dada por la fórmula (8.5.28) se comporta bien en todo el intervalo de distancias radiales.

8.5.3 Transporte en la capa límte y reología

Desde el punto de vista fisiológico la variable controlada prioritariamente es el flujo. Por tanto, en vista de la importancia de la velocidad de cizalla sobre el coeficiente de trasporte de masa, para los perfiles de velocidad q-ádicos interesa comparar las velocidades de cizalla en igualdad de flujos. Aplicando la ecuación (8.5.3) para la velocidad de cizalla, en la pared se obtiene:

$$\dot{\gamma}_{w}(t) = \dot{\gamma}(t,1) = (q+2) \cdot \frac{Q(t)}{\pi \cdot R^{3}}$$

Si se mantiene fijo el flujo, al aumentar el parámetro q de aplanamiento del perfil de velocidades aumenta la velocidad de cizalla en la pared.

La relación que se introduce en 23.3 entre la permeabilidad k_{F-W} en la capa límite y la velocidad de cizalla adyacentes a la pared $(k_{F-W} \propto \sqrt[3]{\dot{\gamma}_w})$ predice un aumento en la permeabilidad para el transporte fluido-pared con el aumento en la velocidad de cizalla.

Como $\dot{\gamma}_w = h(\tau_w, H_{t,w})$, la permeabilidad se puede expresar en función del esfuerzo de cizalla sobre la pared τ_w y del hematocrito en las adyacencias de la pared (fórmula (23.3.3) de la sección 23.3): $k_{F-W} \propto \sqrt[3]{h(\tau_w, H_{t,w})}$

Para un mismo esfuerzo de cizalla sobre la pared, el coeficiente de transporte de masa debería ser una función decreciente del hematocrito local adyacente a la pared, porque la fluidez local disminuye al aumentar el hematocrito local: $\frac{\partial h}{\partial H_{t,w}}(\tau_w, H_{t,w}) < 0$

En el caso del oxígeno se puede conjeturar que la concentración justo por fuera de la capa límite $C_B(H_{t,w})$ se puede suponer una función creciente del hematocrito $H_{t,w}$ en las cercanías de la pared. Ahora bien, el campo de hematocrito depende de la reología como se vió en este capítulo. Entonces es posible esperar que la concentración de oxígeno cerca de la pared también sea dependiente de la reología.

8.6 Hematocrito a partir del modelo micro reológico de Scott. Viscosidades aparentes, campos de hematocrito y adelgazamiento por cizalla. Algunas limitaciones de los modelos estudiados en este capítulo.

Las distribuciones de hematocrito anteriormente presentadas surjen a partir de combinar perfiles de velocidad y modelos de reologías dependientes del hematocrito (y en algunos casos también de la velocidad de cizalla), y a partir de esa combinación se calculan los perfiles de hematocrito.

A continuación, no se postulan perfiles de velocidad ni modelos macro reológicos para la viscosidad. Los perfiles de hematocrito se calculan a partir de un balance entre un proceso de migración radial dirigido hacia el eje y un proceso de difusión en sentido contrario.

En condiciones cuasi-estacionarias y con un patrón de flujo axisimétrico, las densidades de
migración radial y de flujo de difusión radial son iguales y opuestas:

$$H_t \cdot u_m = \frac{D}{R} \cdot \frac{\partial}{\partial y} H_t \tag{8.6.1}$$

Esta ecuación se verifica para valores de H_t inferiores a $H_{t,M}$. La zona en la cual se alcanza $H_{t,M}$ corresponde a un cilindro con máximo empaquetamiento dentro del cual no hay migración hacia el eje del vaso ni difusión compensatoria hacia la pared. Si el cilindro se visualiza con una superposición de capas cilíndricas concéntricas de elementos formes, solo las células de la capa externa estarían en condiciones de difundir hacia la pared, siendo necesario el movimiento de estos elementos para permitir el movimiento radial de las células de la siguiente capa por debajo de la más externa.

En general tanto la velocidad de migración de las partículas u_m como el coeficiente de difusión *D* son funciones de la distancia radial. Aquí suponemos que la migración se dirige hacia el eje del vaso, por lo cual $u_m = -|u_m|$.

Introduzcamos un número de Péclet adimensional local:

$$Pe\left(y\right) = \frac{R \cdot |u_m|(y)}{D(y)} \qquad (8.6.2)$$

En general (8.6.1) tiene una solución de la forma $H_t(y) = H_{t,w} \cdot \exp\left[\int_y^1 Pe(\zeta) \cdot d\zeta\right]$ que verifica la

condición $H_t(1) = H_{t,w}$ en la pared del vaso.

Tomando en cuenta que $H_t(y)$ debe ser siempre inferior a la máxima función de empaquetamiento $H_{t,M}$, para aplicar la solución $H_t(y) = H_{t,w} \cdot \exp\left[\int_y^1 Pe(\zeta) \cdot d\zeta\right]$ desde una distancia radial adimensional y hasta la pared, se deben distinguir dos casos:

Si $H_t(0) = H_{t,w} \cdot \exp\left[\int_0^1 Pe(\zeta) \cdot d\zeta\right] \le H_{t,M}$ el campo de hematocrito viene dado por la fórmula,

válida para toda distancia
$$0 \le y \le 1$$
: $H_t(y) = H_{t,w} \cdot \exp\left[\int_y^1 Pe(\zeta) \cdot d\zeta\right]$ (8.6.3)

Si
$$H_t(0) = H_{t,w} \cdot \exp\left[\int_0^1 Pe(\zeta) \cdot d\zeta\right] > H_{t,M}$$
, introduzcamos la distancia radial crítica y_c tal que:

$$H_{t,w} \cdot \exp\left[\int_{y_c}^{1} Pe(\zeta) \cdot d\zeta\right] = H_{t,M}$$
(8.6.4)

Entonces:
$$H_t(y) = H_{t,w} \cdot \exp\left[\int_y^1 Pe(\zeta) \cdot d\zeta\right]$$
 en el intervalo $y_c \le y \le 1$ (8.6.5 a)

En el intervalo $0 \le y \le y_c$ se produce el empaquetamiento máximo, entonces:

$$H_t(y) = H_{t,M}$$
 (8.6.5 b)

En cualquier caso, el campo de hematocrito local $H_t(y)$ está relacionado con el hematocrito de tubo por medio de la fórmula (a menudo citada): $H_{t,g} = 2 \cdot \int_0^1 y \cdot H_t(y) \cdot dy \le H_{t,M}$ (8.6.6) Con el propósito de simplificar los cálculos, suponemos que $u_m(y) = -u_w \cdot y$ y que $D = D_0$ es constante. Aquí u_w es la velocidad de migración de las células adyacentes a la superficie del

lumen ($u_m(1)$). Introducimos el número de Péclet adimensionado en la pared:

$$Pe_{w} = Pe\left(1\right) = \frac{R \cdot u_{w}}{D_{0}}$$

$$(8.6.7)$$

Entonces el campo estacionario de hematocrito viene dado, a partir de las ecuaciones (8.6.3) y

(8.6.7), por la fórmula:
$$H_t(y) = H_{t,w} \cdot \exp\left[\frac{Pe_w}{2} \cdot \left(1 - y^2\right)\right] = H_t(0) \cdot \exp\left[-\frac{Pe_w}{2} \cdot y^2\right]$$
(8.6.8)

A partir de (8.6.6) se deduce $H_t(0) = \frac{H_{t,g} \cdot Pe_w}{2 \cdot \left(1 - \exp\left[-\frac{Pe_w}{2}\right]\right)}$ y a partir de esta última ecuación y de

(8.6.8):
$$H_t(y) = \frac{H_{t,g} \cdot Pe_w}{2 \cdot \left(1 - \exp\left[-\frac{Pe_w}{2}\right]\right)} \cdot \exp\left[-\frac{Pe_w}{2} \cdot y^2\right]$$
(8.6.9)

Si el máximo de la fracción de empaquetamiento se alcanza a una distancia radial crítica positiva y_c , este parámetro verifica la ecuación (deducida de (4.6.4)):

$$H_{t,w} \cdot \exp\left[\frac{Pe_w}{2} \cdot \left(1 - y_c^2\right)\right] = H_{t,M}$$
(8.6.10)

Entonces:

$$H_t(y) = H_{t,w} \cdot \exp\left[\frac{Pe_w}{2} \cdot \left(1 - y^2\right)\right] \qquad y_c \le y \le 1$$
(8.6.11 a)

$$H_t(y) = H_{t,M}$$
 $0 \le y \le y_c$ (8.6.11 b)

El número de Péclet en la pared $Pe_w = \frac{u_w}{\left(\frac{D_0}{R}\right)} = \frac{u_w \cdot H_{t,g}}{\left(\frac{D_0}{R} \cdot H_{t,g}\right)}$ suministra una medida de la

magnitud del cociente entre el flujo de migración y el flujo difusivo. En principio el número de Péclet podría aumentar desde un valor próximo a cero para una distribución uniforme de células en una sección transversal del vaso (correspondiendo a un régimen dominado por la difusión) hasta valores de un orden de magnitud mayor a 1 para un hematocrito muy concentrado en las proximidades del eje del vaso (correspondiendo a un régimen dominado por la migración axial). Scott obtuvo una formula analítica aproximada para la velocidad de migración que relaciona esta velocidad con un tamaño característico de las partículas que migran a, el radio del vaso R, una medida de la viscosidad del fluido en el que se encuentran suspendidas las partículas (supuso que esta viscosidad coincide con la del plasma μ_p), una medida de la rigidez de las células (a través de una tensión superficial γ_s), una medida de la velocidad máxima del flujo V_M y la distancia radial adimensionada $\left(\frac{r}{R}\right)$: $u_m \approx -\frac{11}{70} \cdot \frac{\mu_p \cdot V_M^2}{\gamma_s} \cdot \left(\frac{a}{R}\right)^3 \cdot \left(\frac{r}{R}\right)$ (Scott 2005).

Entonces la velocidad de migración hacia el eje en puntos adyacentes a la pared del vaso viene

dada por:
$$u_{w} \approx \frac{11}{70} \cdot \frac{\mu_{p} \cdot V_{M}^{2}}{\gamma_{s}} \cdot \left(\frac{a}{R}\right)^{3}$$
(8.6.12)

Finalmente, condsideremos la viscosidad de la sangre tal como se determina empleando un reómetro capilar de barrido. En este instrumento la caída de presión impulsora $\Delta P(t)$ y el flujo Q(t) disminuyen en forma relativamente lenta, en condiciones tales que cabe esperar que la aproximación cuasi-estacionaria, estudiada en el presente capítulo, resulte aplicable. En cada instante se determina una viscosidad aparente: $\mu_{ap} = \frac{\pi \cdot R^4}{2 \cdot L} \cdot \frac{\Delta P(t)}{Q(t)}$ (8.6.13)

Experimentalmente se observa que la viscosidad aparente aumenta a medida que el flujo y la caída de presión disminuyen, en igualdad de las demás condiciones (Kensey, 2003) (Cowan et al, 2012).

En régimen cuasi estacionario y para un modelo de reología newtoniano generalizado, la relación entre el flujo y la caída de presión viene dada por las fórmulas (8.3.16) y (8.3.8) que re-

escribimos así:
$$Q(t) = \frac{\pi \cdot R^4 \cdot \Delta P(t)}{2 \cdot L} \cdot \int_0^1 y^3 \cdot \frac{1}{\mu_N(H_t(y))} \cdot dy \qquad (8.6.14)$$

μ

Donde:

$${}_{N}(H_{t}(y)) \approx \frac{\mu_{p}}{\left(1 - \frac{H_{t}(y)}{H_{t,M}}\right)^{k}}$$

$$(8.6.15)$$

De (8.6.13), (8.6.14) y (8.6.15) resulta la siguiente fórmula, que relaciona la viscosidad aparente para el modelo newtoniano generalizado con el campo de hematocrito local:

$$\mu_{ap,N} = \frac{1}{4 \cdot \int_0^1 \left(\frac{y^3}{\mu_p}\right) \cdot \left(1 - \frac{H_t(y)}{H_{t,M}}\right)^k \cdot dy}$$
(8.6.16)

Supongamos que el campo de hematocritos locales $H_t(y)$ se relaciona con el hematocrito global y con el número de Péclet en la pared del conducto mediante la fórmula (8.6.9). En ese caso, sustituyendo esa fórmula para $H_t(y)$ en la ecuación (8.6.16), la viscosidad aparente queda:

$$\mu_{ap,N} = \frac{1}{4 \cdot \int_{0}^{1} \left(\frac{y^{3}}{\mu_{p}}\right) \cdot \left(1 - \frac{H_{t,g} \cdot Pe_{w}}{2 \cdot H_{t,M} \cdot \left(1 - \exp\left[-\frac{Pe_{w}}{2}\right]\right)} \cdot \exp\left[-\frac{Pe_{w}}{2} \cdot y^{2}\right]\right)}$$
(8.6.17)

El número de Péclet en la pared viene dado por la fórmula (8.6.7) en función del radio R del

reómetro, de la velocidad de migración de las partículas u_w y el coeficiente de difusión D_0 : $Pe_w = \frac{R \cdot u_w}{D_0}$ Si este número es lo bastante pequeño, luego de hacer varias aproximaciones en

el integrando de (8.6.17) se obtiene:

$$\mu_{ap,N} \approx \frac{\mu_g}{\left(1 + \frac{k \cdot Pe_w}{12} \cdot \frac{H_{t,g}}{(1 - H_{t,g})}\right)}$$
(8.6.18)

En esta última fórmula μ_g es la viscosidad calculada a partir de la fórmula (8.6.15) del modelo de reología newtoniana generalizada, cuando el hematocrito es igual al hematocrito global de tubo $H_{t,g}$. Puesto que la fórmula (8.6.12) predice que la velocidad de migración en las adyacencias de la pared aumenta con la velocidad máxima del flujo, lo mismo acontece con Pe_w . Como consecuencia, de (8.6.18) se desprende que, en igualdad de las demás condiciones, la viscosidad aparente debe disminuir cuando aumenta el flujo.

Por último, para abordar algunos problemas más complejos o con más detalle, no es suficiente modelar la reología de la sangre mediante un modelo de fluido homogéneo. El plasma y los elementos formes constituyen dos fases claramente distinguibles. El paso siguiente en la construcción de modelos matemáticos cada vez más realistas para describir la reología de la sangre lo tiene en cuenta (Gidaspow y Huang, 2009). Un paso más involucra la denominada dinámica de partículas disipativa para modelar matemáticamente las propiedades reológicas de la sangre y a tener en cuenta la viscoelasticidad de los elementos formes y el comportamiento la tixotrópico relacionado con el tiempo que insume la formación y destrucción de los agregados de eritrocitos (Bessonov et al, 2016).

Los modelos analíticos como los investigados en este capítulo y en el capítulo 11, continúan siendo interesantes e importantes debido a que si son aplicables, en principio se puede deducir casi todo lo que hay que saber acerca de un sistema. La penalización frente a esta ventaja es su limitada aplicabilidad. ¿En qué medida cabe esperar que las correlaciones entre variables halladas en este capítulo se correspondan con lo que puede acontecer en la circulación sistémica?

Las arterias del aparato circulatorio se curvan, dividen, subdividen y confluyen en todas direcciones. Por tanto sus longitudes no siempre van a ser suficientes para que pueda desarrollarse completamente una acumulación axial de eritrocitos. A esto deben agregarse los efectos sobre los flujos causados por los movimientos corporales acelerados (que en esta memoria se consideran en la sección 24.3) y las modificaciones en la geometría de las arterias debidas a cambios de posición sostenidos en el tiempo, como las que pueden producirse durante el sueño.

In vivo el flujo de sangre interactúa con la pared distensible y re-modelable de las arterias. Los componentes celulares de las túnicas que componen la pared arterial (células endoteliales, musculares, fibroblastos, adipocitos, células inmunes y terminaciones nerviosas) interactúan entre sí y con las matrices extracelulares, en un continuo intercambio de señales moleculares.

A través del lumen (que interactúa con el endotelio vascular y a través del endotelio con el resto de la íntima y la región proximal al lumen de la túnica media) y de los vasa vasorum, la pared intercambia señales endócrinas e inmunes con el resto del organismo y responde a las modificaciones que sufre su micro-ambiente (Suárez-Bagnasco y Suárez-Antola, 2016).

Para un mismo gasto volumétrico, la distribución de velocidades de la sangre en el lumen arterial y el campo de velocidades de cizalla asociado, campo que induce la migración de los elementos formes, van a variar con las modificaciones en la geometría del cauce, anatómicas o funcionales (vasoconstricción o vasodilatación).

Así pues, no es de extrañar que las condiciones para la acumulación axial de los eritrocitos en las arterias de un organismo puedan diferir en forma significativa respecto de las condiciones para esa acumulación estudiadas in vitro en tubos de paredes rígidas.

8.7 Conclusiones

Para una distribución de viscosidades (campo de viscosidades) locales axisimétrica pero por lo demás arbitraria, la aplicación del método de perturbaciones hasta el primer orden que aparece en la sección 8.2.2, permitió obtener expresiones aproximadas para el campo de velocidades del fluído, el esfuerzo de cizalla sobre la pared y el flujo a través de un conducto de pared rígida, en términos de la diferencia de presión impulsora y de su primera derivada respecto del tiempo.

La aproximación de orden cero o cuasi-estacionaria no tiene en cuenta efectos inerciales. Estos últimos, causantes de las diferencias de fase entre la presión impulsora y las otras variables (velocidades, flujos y esfuerzos de cizalla), aparecen en la aproximación de orden uno (ecuación (8.2.11)), asociados con la velocidad de variación de la diferencia de presión entre los extremos del tubo.

En los cálculos numéricos resumidos en la sección 8.4.2 se observa que, para un gasto dado, el modelo de Casson predice velocidades menores que el modelo Newtoniano en las proximidades del eje del conducto y mayores en las cercanías de la pared. A medida que el hematocrito disminuye por debajo del 45% los perfiles de velocidad que predicen los dos modelos reológicos comienzan a estar más próximos. El aumento del hematocrito aumenta la diferencia entre los perfiles e incrementa el radio pistón en el modelo de Casson. Para un hematocrito de 80% se puede observar cómo se aplana el perfil de velocidades en torno al eje para el modelo de Casson.

Puesto que se mantuvo fijo el flujo de sangre, se obtuvieron diferentes caídas de presión entre los extremos del tubo. A medida que aumenta el hematocrito aumenta la diferencia de presión para una misma reología y en consecuencia aumenta la potencia disipada por el flujo. Para un hematocrito dado la caída de presión menor corresponde al modelo newtoniano.

Para un mismo cuadal estacionario impuesto y para un mismo hematocrito, los factores de cizalla $\sqrt[3]{\dot{\gamma}_{w,C}}$ y $\sqrt[3]{\dot{\gamma}_{w,N}}$ que aparecen en las expresiones de las permeabilidades de la capa límite de difusión, con reología de Casson $k_{F-W,C}$ y con reología newtoniana $k_{F-W,N}$, difieren en forma poco significativa para los casos investigados. No obstante, de lo visto en la sección 8.5.3 sobre el efecto de las velocidades de cizalla en las permeabilidades de la capa límite difusiva se desprende que en general, aún sin tomar en cuenta las variaciones radiales del hematocrito (debidas a la acumulación axial de los elementos formes o por otra causa), cabe esperar que la permeabilidad predicha para la capa límite difusiva pueda depender del modelo reológico utilizado.

El modelo m para el campo de hematocrito puede obtenerse a partir del perfil q-ádico de velocidades si se emplea un modelo newtoniano generalizado para la viscosidad local. También se puede obtener empleando el modelo no-newtoniano de Quemada cuando las velocidades de cizalla en la pared son un orden de magnitud inferior o un orden de magnitud superior al valor crítico de Quemada. Para valores intermedios se obtiene una generalización del modelo m a un hematocrito que, en un punto dado del vaso, varía en el tiempo si el flujo es pulsátil. Pero la fórmula del modelo m para el hematocrito no se obtiene si se emplea el modelo de Casson, excepto como aproximación asintótica de orden cero cuando el esfuerzo de cizalla adyacente a la pared del vaso es al menos un orden de magnitud mayor que el esfuerzo de cesión y el modelo de Casson se reduce a un modelo newtoniano generalizado.

A partir del modelo de Scott se puede deducir la distribución estacionaria del hematocrito local equilibrando la migración y el flujo de difusión en cada punto. Como consecuencia de la fórmula (8.6.12) el número de Péclet de la pared aumenta cuando el diámetro de la partícula aumenta. Así, en la medida en que este enfoque se puede aplicar a una suspensión de partículas con diferentes tamaños, las partículas más pequeñas se distribuirán con mayor uniformidad que las partículas más grandes. En el caso del flujo de la sangre esto significa que las plaquetas se acumularán menos hacia el eje del vaso que los eritrocitos. Esta es una diferencia significativa con lo que predice la teoría de la difusión hidrodinámica en estado estacionario. De acuerdo a esta última teoría los perfiles de concentración estacionarios deberían ser independientes de los tamaños de las partículas. Esto último se debe a que, según la teoría de la difusión hidrodinámica, la condición de estacionareidad de un perfil de hematocrito requiere que el potencial de migración de las partículas suspendidas sea constante en todo el lumen. Como se

puede ver en la sección 23.2, este potencial de migración constante no depende explícitamente del tamaño de las partículas suspendidas.

La combinación del modelo de Scott para la distribución del hematocrito local, con la relación entre la viscosidad y el hematocrito locales propia de un modelo de viscosidad newtoniana generalizado, permite deducir una relación entre la viscosidad aparente de la sangre, tal como se determina en un reómetro capilar de barrido, y el flujo de sangre en el instrumento. Pese a que las viscosidades locales no dependen de las velocidades de cizalla, la viscosidad aparente aumenta al disminuir el flujo. El origen de este aumento es la redistribución del campo de hematocrito que se produce al variar el flujo.

El enfoque basado en un continuo monofásico permite una descripción macroscópica promediada de la migración de los eritrocitos. No obstante, no puede dar cuenta de la capa marginal de plasma, adyacente al endotelio, que es un fenómeno microscópico en relación con la escala espacial del modelo de continuo monofásico. Los valores del hematocrito en la interfase fluido-pared que suministra el modelo matemático deberían interpretarse como los valores del hematocrito en la frontera interna (proximal al lumen) de la capa de plasma libre de células.

8.8 Referencias Bibliográficas

Baskurt O et al. (Eds.) (2007) Handbook of Hemorheology and Hemodynamics, IOS Press, Amsterdam

Baskurt O y Meiselman H (2007) Hemodynamic effects of red blood cell aggregation, *Indian Journal of Experimental Biology* **45** 25-31

Bayliss L (1959) The axial drift of the red cells when blood flows in a narrow tube, *J Physiol*. **149**,593–613

Bessonov N, Sequeira A, Simakov S, Vassilevskii Yu y Volpert V (2016) Methods of blood flow modeling, *Math Model Nat Phenom* **11**(**1**): 1-25

Biasetti J., Spazzini P.G., Hedin U. y Gasser T.C (2014) Synergy between shear-induced migration and secondary flows on red blood cells transport in arteries: considerations on oxygen transport, *J. R. Soc. Interface* **11**: 20140403

Caro C, Pedley TJ, Schroter RC and Seed WA (2012) The mechanics of circulation, Cambridge

University Press, Cambridge, UK

Chandran K., Rittgers S. y Yoganathan A (2012) *Biofluid mechanics: the human circulation*, 2nd Ed, CRC Press, Boca Raton, FL

Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Damaen M J A P, Krams R y de Crom R (2006) Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress, *Circulation*, **113** (23): 2744-2753.

Cokelet G. y Meiselman H (2007) Macro and micro rheological properties of blood, in Baskurt O.K. et al (Eds), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Amsterdam

Cokelet G. y Meiselman H (2007) Basic aspects of hemorheology, in Baskurt O.K. et al (Eds.), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Amsterdam

Cooney D.O (1976) Biomedical engineering principles, Marcel Dekker, NY

Coppola G. y Caro C (2009) Arterial geometry, flow pattern, wall shear and mass transport: potential physiological significance, *J. R. Soc. Interface* **6**, 519-528

Cowan A Q, Cho D J y Rosenson R S (2012) Importance of blood rheology in the pathophysiology of atherosclerosis, *Cardiovascular Drugs Ther*, **26**: 339-348

Davis R (1996) Hydrodynamic diffusion of suspended particles: a symposium, J. Fluid Mech., **310**, 325-335

Dillon, P (2012) *Biophysics: A physiological approach*, Cambridge University Press, Cambridge, UK

Gidaspow D. and Huang J (2009) Kinetic theory based model for blood flow and its viscosity, *Annals of Biomedical Engineering* **37**: 1534-1545

Himburg H, Grzybowski D, Hazel AL, LaMack JA, Li XM y Friedman MH (2004) Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **286**: H1916-H1922

Kanaris A., Anastasiou A. y Paras S (2012) Modeling the effect of blood viscosity on hemodynamic factors in a small bifurcated artery, *Chemical Engineering Science* **71**, 202–211

Kensey K R (2003) The mechanistic relationship between hemorheological characteristics and

cardiovascular disease, Curr Med Res Opin, 19: 587-596

Lapasin R., Grassi M. y Pricl S (1996) Rheological modeling of fractal and dense suspensions, *The Chemical Engineering Journal* **64**, 99-106

Lin CC y Segel A (1988) Mathematics applied to deterministic problems in the natural sciences, AMS, Providence, Rhode Island

Merrill E. W (1969) Rheology of Blood, Physiological Reviews 49, 863-888

Nichols W, O'Rourke M y Vlachopoulos Ch (2011) *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, Hodder-Arnold, London, UK

Phillips R., Armstrong R., Brown R., Graham A. y Abbot J (1992) A Constitutive Equation for Concentrated Suspensions that Accounts for Shear-induced Particle Migration, *Phys. Fluids A* **4**: 30–40

Popel, S. y Johnson, P (2005) Microcirculation and hemorheology, *Annual Reviews of Fluid Mechanics*, **37**: 43-69

Rampling M (2007) History of hemorheology, in Baskurt O.K. et al (Eds.), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Amsterdam

Quemada D (1977) Rheology of concentrated disperse systems and minimum energy dissipation principle: I.Viscosity-concentration relationship, *Reol. Acta*, **16**, 82-94

Quemada D (1978 (a)) Rheology of concentrated disperse systems: II A model for non-Newtonian shear viscosity in steady flow, *Reol. Acta*, **17**, 632-642

Quemada D (1978 (b)) Rheology of concentrated disperse systems: III General features of the proposed non-Newtonian model and comparison with experimental data, *Reol. Acta*, **17**, 643-653

Rampling M.W (2007) History of hemorheology, in Baskurt O.K. et al (Eds.), *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Amsterdam

Ross-Ethier C (2002) Computational modeling of mass transfer and links to atherosclerosis, *Annals of Biomedical Engineering*, **30**, 461-471

Ross-Ethier, C y Simmons C (2007) Introductory Biomechanics: From cells to organisms,

Cambridge University Press, Cambridge, UK

Schmid-Schönbein H (1996) Hemorhelogy, Capítulo 88 en Greger R y Windhorst H (Eds) Comprehensive Human Physiology, Springer-Verlag, Berlin

Scott M (2005) The Modeling of Blood Rheology in Small Vessels, Tesis de doctorado, Waterloo University, Ontario

Shauly A., Wachs A. y Nir A (2000) Shear-induced particle resuspension in settling polydisperse concentrated suspension, *International Journal of Multiphase Flow* **26**, 1-15

Slattery, J (1972) Momentum, energy and mass transfer in continua, McGraw-Hill Kogakusha, Tokyo

Stalder AF (2009) *Quantitative analysis of blood flow and vessel wall parameters using 4D flow-sensitive MRI*, Tesis de doctorado, University of Freiburg, Freiburg

Starov V, Zhdanov V, Meireles M y Molle C. (2002) Viscosity of concentrated suspensions: influence of cluster formation, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **96(1-3)**, 279-93

Suárez-Antola R (1980) *Temas de macro y micro reología de la sangre*, DPE, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Suárez-Bagnasco D., Balay G., Cymberknop L., Armentano R.L. and Negreira C (2013) Invitro hemodynamic measurements and in-silico simulation of a physical model of arterial bifurcation, *J. Phys. Conf. Series* **477**

Suárez-Bagnasco D y Suárez-Antola R (2014) Blood viscosity fields in hemodynamics and fluid-to-wall mass transport processes in arteries: a mathematical modeling and digital simulation approach, *Annual Meeting of the German Biophysical Society*, Lübeck (DE). DOI: 10.13140/2.1.2500.6888

Suárez-Bagnasco M y Suárez-Ántola R (2016) Contribuciones al estudio de las posibles consecuencias fisiológicas y fisiopatológicas de la acumulación axial de los elementos formes de la sangre. Segunda parte: discusión biomecánica ampliada, *Rev. SCP* **21**(1): 25-46

Tarbell J y Qiu Y (2006) Arterial wall mass transport, in Bronzino J. (Ed), *The biomedical engineering handbook*, Vol. 2, 3rd Ed., CRC

Taylor M (1955) The flow of blood in narrow tubes: The axial stream and its formation, as

determined by changes in optical density, Aust J Exp Biol Med Sci 33(1):1-15

Taylor C y Humphrey J (2009) Open Problems in Computational Vascular Biomechanics: Hemodynamics and Arterial Wall Mechanics, *Comp. Methods Appl. Mech. Eng* **198** (**45-46**): 3514–3523

Thubrikar M J (2007) Vascular Mechanics and Pathology, Springer, NY

van Dinther A, Schroën C, Imhof A, Vollebregt H y Boom R. (2013) Flow-induced particle migration in microchannels for improved microfiltration processes, *Microfluid Nanofluid* **15**, 451-465

Van de Vosse FN y Van Dongen MEH (1998) *Lecture notes in cardiovascular fluid mechanics*, Eindhoven University of Tecnology, Eindhoven, Holanda

Van de Vosse F N y Stergiopolus N (2011) Pulse wave propagation in the arterial tree, *Annual Reviews of Fluids Mechanics*, **43**: 467-499.

Woodcock J (1976) Physical-properties of blood and their influence on blood-flow measurement, *Reports on Progress in Physics*, **39**(1), 65–127

9 Simulaciones Digitales Parte 1: Flujo pulsatil en conductos de pared rígida

9.1 Introducción

En este capítulo se presentan resultados de simulación digital para flujos pulsátiles en régimen estacionario en bifurcaciones. En el capítulo 23 se resumen los fundamentos de la mecánica de fluidos y de la reología de la sangre necesarios para este capítulo.

Se utiliza el paquete de software Comsol (COMSOL, 2011) (COMSOL, 2012). En el capítulo 25 se presentan algunos conceptos básicos de simulación por elementos finitos (sección 25.3) y procedimientos de estabilización de los cálculos (sección 25.4).

Todas las simulaciones se efectuaron sobre conductos con paredes rígidas e impermeables y asumiendo un fluido incompresible. En consecuencia, a diferencia de lo que ocurre en los conductos con paredes distensibles, en este caso no hay propagación de perturbaciones de presión y flujo.

En particular el caudal para un mismo instante es el mismo en todas las secciones transversales de un conducto.

En caso de una bifurcación, para un mismo instante, el caudal en una sección de su segmento común va a ser igual a la suma de los caudales en secciones de cada rama. Al no ser distensible la pared, el caudal a través de las secciones de un segmento depende de la diferencia de presión entre sus extremos.

Si el tubo es distensible, la componente contínua de la presión tiene un efecto directo sobre el diámetro medio y por lo tanto sobre el caudal. En ese caso no basta con dar la diferencia de presión entre los extremos del segmento. En el capítulo 11 se investiga con métodos analíticos la propagación en un conducto de pared distensible con viscoelasticidad fraccionaria.

Otra posible condición de borde de entrada al segmento son perfiles de velocidad. Estos pueden ser dados o ser el resultado de introducir un caudal pulsátil a la entrada de un segmento auxiliar que se antepone al segmento a ser estudiado. La longitud del segmento auxiliar debe ser tal que el flujo este establecido a la entrada del segmento de interés (que es lo que hace Comsol cuando se fija una condición de borde de caudal).

En lo que sigue se emplean fluidos newtonianos y no-newtonianos. Los parámetros que caracterizan cada modelo reológico usado son los mismos en todos los puntos del flujo, aunque pueden variar con el hematocrito global y otras características de la sangre. En el capítulo 10 se efectúan simulaciones con hematocrito variable de un punto a otro en una misma sección transversal del flujo.

9.2 Geometrías para simulaciones CFD

Para llevar a cabo simulaciones de CFD de la hemodinámica, uno de los elementos que hay que definir es la geometría del lumen del segmento que se desee estudiar.

La definición de la geometría depende del problema que se quiera abordar. En orden de complejidad creciente, una clasificación posible es:

- Geometrías establecidas por el investigador, con mayor o menor grado de detalle e idealización.
- Geometrías elaboradas a partir de mediciones experimentales (in-vitro o in-vivo) de algunas características del segmento a estudiar. Por ejemplo, para el caso de una bifurcación, el ángulo entre ramas y el diámetro promedio del segmento común y de las ramas (en una sección transversal o en varias). Aquí también se pueden introducir simplificaciones e idealizaciones. Los datos morfométricos pueden provenir de mediciones con ultrasonido, tomografía computada, resonancia magnética, etc.
- Reconstrucción detallada de geometrías a partir de cortes obtenidos mediante técnicas de imagenología (ultrasonido, tomografía computada, resonancia magnética).

Esta última forma de abordar la geometría del dominio espacial utilizado para la simulación permite orientar la investigación hacia las características específicas de cada paciente en particular incluyendo el seguimiento de las modificaciones morfológicas que pudieran darse con el paso del tiempo o la simulación de los cambios producidos por tratamientos quirúrgicos o farmacológicos.

Las dimensiones obtenidas mediante medidas in-vivo pueden verse afectadas por la variación de dimensiones del vaso ante los cambios de presión según el instante en el ciclo cardíaco en el cual se tome la medida y por los cambios en la posición del paciente. Estas variaciones pueden arrojar diferencias entre las geometrías reconstruidas a partir de las medidas y como consecuencia en las características predichas del flujo y los esfuerzos mecánicos.

Todos los resultados obtenidos por simulación se dan en general para geometrías obtenidas en situaciones específicas (paciente relajado, en cierta posición corporal compatible con el sistema de imagenología, etc.) y para estados fisiológicos determinados. Ahora bien, esto no es representativo de las variaciones en las geometrías y parámetros fisiológicos (presión media y pulsatilidad, frecuencia cardíaca, viscosidad de la sangre, tono vascular, concentración de sustancias, etc.) que se producen en otros momentos de la vida del paciente (trabajo, ejercicio, sueño, etc.). En la sección 24.3 de la presente memoria se efectúa una investigación preliminar de los efectos inerciales sobre el flujo y la presión en un segmento de arteria.

En lo referente a las variaciones en la geometría obtenidas por resonancia magnética en un mismo paciente, obtenidas en condiciones análogas mediante tomas de imágenes semanales, se ha visto que la geometría del lumen se puede reproducir a menos de un error del 5% en condiciones controladas (Thomas et al., 2003).

En cuanto a las modificaciones geométricas y hemodinámicas producidas por cambios de posición corporal (se adoptan diferentes posiciones y se mantienen durante el estudio), se ha visto en estudios sobre bifurcaciones carotídeas de pacientes en posición supina y en posición prona con rotación de cabeza en diferentes ángulos, que la postura tiene una influencia sobre los perfiles de velocidad calculados a partir de datos obtenidos por resonancia magnética y sobre la hemodinámica predicha por simulaciones de CFD (Aristokleous et al., 2012). La Figura 78 muestra como varían algunos índices que se utilizan para cuantificar las interacciones fluido-estructura en las arterias, para ambas carótidas en tres posiciones corporales. Estos índices se encuentran descriptos en la sección 23.4.



Figura 78: Indices de interacción fluido-estructura (de izquierda a derecha: nOSI, WSSTG, OSI, RRT) para bifurcaciones carotídea izquierda (LC) y derecha (RC) en tres posiciones corporales (de arriba abajo: cabeza rotada a la izquierda, supina, cabeza rotada a la derecha). Tomado de Aristokleous et al, 2012

Los errores introducidos habitualmente a través de la definición de la geometría en los modelos morfológicamente más realistas son del mismo orden de magnitud que las modificaciones en las predicciones de los parámetros hemodinámicos obtenidos teniendo en cuenta características adicionales como la pared móvil, la reología no newtoniana, condiciones de borde más realistas: por ejemplo usar como condición de borde un perfil de velocidad no desarrollado en vez de un perfil ya desarrollado para las aplicaciones a situaciones reales donde esto se produzca (Thomas

et al, 2003). Adicionalmente, las medidas necesarias para tener en cuenta los efectos de orden superior en el modelo y en sus condiciones de borde, conllevan de por si errores que se propagan a la simulación por CFD.

No obstante, si alguna de estas características adicionales se modifica sustancialmente (por ejemplo, un hematocrito muy bajo o muy alto), el tener en cuenta estos efectos de orden superior arroja resultados significativos. Un ejemplo de esto es el trabajo de Biasetti et al., 2014.

Finalmente hay una técnica digital que se ha venido utilizando recientemente en estudios a nivel de arterias coronarias que consiste en la remoción digital de una placa de aterosclerosis, la reconstrucción de la geometría local y una posterior simulación de la hemodinámica para luego poder comparar los índices de interacción fluido-estructura con y sin placa. Esta comparación se realiza para buscar alguna regularidad en las métricas locales en la arteria reconstruida digitalmente, que se correlacionen con los sitios de localización de placas. Como señala Rikthegar (Rikhtegar et al, 2012), la arteria reconstruida no necesariamente representa bien la geometría previa a la formación de la placa y la diferencia no es fácilmente cuantificable. Esto junto con la sensibilidad que algunas métricas locales presentan frente a pequeñas variaciones en la geometría del vaso, podría dar lugar a la identificación de falsas regularidades relacionadas con los sitios de ubicación de placa.

En relación con la idea de usar métricas de interacción fluido-estructura (o combinaciones de ellas) para identificar patrones, como se verá en el capítulo 12, hay evidencia de que la hipótesis del bajo y/o oscilatorio WSS como marcador de los sitios de inicio y progresión de placa de aterosclerosis debería ser complementada con índices que tengan en cuenta otros aspectos biomecánicos de la pared arterial.

9.3 Simulación digital de flujos en una bifurcación simplificada para dos modelos reológicos

9.3.1 Introducción

En el artículo de Kanaris, Anastasiou y Paras (Kanaris et al, 2012) se presentan los resultados de simulaciones CFD empleando un modelo reológico de fluido no-newtoniano (Casson) en una bifurcación con pared rígida e impermeable y condiciones de flujo pulsátil. Esta sección se inspira en el mencionado artículo. Se utilizó en la simulación CFD una bifurcación simétrica similar a la empleada por Kanaris y su grupo. Al igual que Kanaris, se impuso una presión pulsátil en la entrada del segmento común y se fijó la presión a la salida de cada rama. A diferencia de lo efectuado por Kanaris se empleó el modelo no newtoniano de ley Potencial y el modelo Newtoniano.

Las simulaciones se efectuaron como una primera aproximación al problema y se tiene en cuenta un único valor de hematocrito global del 45%. Se empleó una condición de borde de presión de entrada que toma valores similares a los empleados por los autores del artículo mencionado. Se comparan los efectos sobre la hemodinámica de los modelos reológicos Newtoniano y de ley Potencial.

9.3.2 Parámetros para la simulación digital efectuada

9.3.2.1 Geometría y condición de borde de entrada

Modelo geométrico simplificado de bifurcación (Figura 79):

- Diámetro segmento común: 600 µm
- Diámetro ramas: 474 μ m (de acuerdo a la ley de Murray¹⁶).
- Angulo entre ramas: 60 grados
- Longitud segmento común: 6 mm
- Longitud ramas: 5 mm



Figura 79: Geometría simplificada empleada para la simulación elaborada con la herramienta de dibujo del Comsol. Izquierda: Vista superior. Se observa el ángulo de 60 grados entre ramas. Los radios respetan la ley de Murray. Derecha: detalle de la unión del segmento común con las ramas.

Parámetros para modelo Newtoniano (para hematocrito 45%):

- Densidad de sangre 1050 kg/m³
- Viscosidad 0,035 cP = 0,0035 Pa*s
- Fluido incompresible

¹⁶ El cubo del radio del segmento común debe ser igual a la suma de los cubos de los radios de las ramas (la ley de Murray se introduce en la sección 18.3.3).

Parámetros para modelo ley potencial (para hematocrito 45%):

- Densidad de sangre 1050 kg/m^3
- Parámetro n = 0,75
- Parámetro $K_{LP} = 0,0862$
- Fluido incompresible

Condiciones de borde:

- Tubo rígido, de pared impermeable
- El fluido moja la pared
- Condición de borde de entrada: presión pulsátil, en dos intervalos (Figura 80)







En la Figura 80 se observa que la presión media y la pulsatilidad (presión sistólica – presión diastólica) de la onda a la izquierda (onda A) es menor que las de la onda a la derecha (onda B). Para un conducto de pared rígida y un fluido incompresible, la fuerza que impulsa el fluido en un segmento es igual a la diferencia entre el producto de la presión de entrada por el área de entrada y la presión de salida por el área de salida. A esta fuerza se le opone una fuerza de cizalla debida al efecto de la pared a la cual el fluido moja. Dado que se toman las presiones de salida iguales a cero, cuanto mayor sea la presión a la entrada, mayor va a ser la fuerza impulsora global debida a la diferencia de presión. Desde este punto de vista, la onda B genera una mayor fuerza impulsora que la onda A.

9.3.2.2 Resultados

La Figura 81 y la Figura 82 presentan los perfiles de velocidad medidos sobre el plano x=0 a una distancia de 3mm desde la entrada al segmento común, para todo un periodo de pulsación, para las ondas A y B.



Figura 81 : Perfiles de velocidad medidos sobre el plano x=0 en z=3mm para un periodo completo de pulsación, correspondiente a la forma de onda A. Izquierda: Modelo Newtoniano, Derecha: Modelo Ley Potencial.



Figura 82 : Perfiles de velocidad medidos sobre el plano x=0 en z=3mm para un periodo completo de pulsación, correspondiente a la forma de onda B. Izquierda: Modelo Newtoniano, Derecha: Modelo Ley Potencial.

Para ambas ondas se puede observar el efecto del modelo reológico considerado sobre los perfiles de velocidad obtenidos. Los perfiles correspondientes al modelo Ley Potencial presentan regiones centrales más planas en comparación con el modelo Newtoniano.

Se observa también que para la onda A las velocidades centrales obtenidas para el modelo Ley Potencial son menores que las obtenidas para el modelo Newtoniano (velocidades aproximadas de entre 0,04-0.17mm/s y 0,15-0,45mm/s respectivamente). Para la onda B las velocidades centrales se sitúan entre 325-850mm/s para el modelo Ley Potencial y entre 150-400mm/s para el modelo Newtoniano aproximadamente. El comportamiento es inverso al observado en la simulación con la onda A.

De estos gráficos se puede estimar también el valor de la velocidad de cizalla contra la pared para cada modelo. Para la onda A, el modelo Newtoniano toma valores entre 1 y 2,5 s⁻¹ aproximadamente y el modelo Ley Potencial entre 0,32 y 1,2 s⁻¹ aproximadamente. Para la onda B, el modelo Newtoniano toma valores entre 1000 y 3000 s⁻¹ aproximadamente y el modelo Ley Potencial entre 2000 y 7000 s⁻¹ aproximadamente. Para el caso de la onda B, el comportamiento de las velocidades de cizalla es inverso al observado en la simulación con la onda A.

Si se tiene en cuenta lo presentado en la el Capítulo 19, el valor numérico del parámetro de transporte a través de la capa límite difusiva para una misma sustancia que se calcularía empleando la velocidad de cizalla contra la pared arrojaría resultados diferentes entre los dos modelos reológicos si se los compara para una misma onda de presión. Si se comparan los resultados para las dos ondas de presión, para la onda A cabe esperar una mayor permeabilidad de la capa difusiva en el modelo Newtoniano respecto al modelo Ley Potencial. La situación se invierte para la onda B.

La Figura 83 representa el campo de presiones en el plano x=0 para el instante t=4.1 s (próximo al pico sistólico de presión) para los modelos de reología Newtoniano y ley Potencial para la onda B.



Figura 83: Campo de presiones en el plano x=0 , t=4.1s. Izquierda: Modelo Newtoniano. Derecha: Modelo Ley Potencial.

Teniendo en cuenta la correspondencia entre la escala de colores y los valores de presión en cada figura, no parece haber diferencias muy significativas en la variación del campo de

presiones entre ambos modelos reológicos para el plano e instante de tiempo seleccionado, salvo en la región del ápex del divisor de flujo. Para el modelo Ley Potencial la presión en la región del ápex (entre 350 y 450 Pa) es mayor que en el caso del modelo Newtoniano (entre 250 y 310 Pa).

La Figura 84 y la Figura 85 muestran el esfuerzo de cizalla calculado sobre la pared de la bifurcación para t=4.1s (instante próximo al pico sistólico de presión) para la onda B.



Figura 84: Esfuerzo de cizalla calculado sobre la pared de la bifurcación para t=4.1s. Forma de onda B. Izquierda: Modelo Newtoniano. Derecha: Modelo Ley Potencial.



Figura 85: Detalle del esfuerzo de cizalla calculado sobre la pared de la bifurcación a nivel del ápex del divisor de flujos, para t=4.1s. Izquierda: Modelo Newtoniano. Derecha: Ley Potencial.

Se observa que para el modelo Newtoniano el esfuerzo de cizalla toma valores próximos a 10 Pa en la mayor parte de la interfase fluido-pared. Asimismo, se observa que toma valores que van de 20 a 45 Pa aproximadamente en la zona del ápex del divisor de flujo. La simulación para el modelo Ley Potencial arroja que el esfuerzo de cizalla tiene una distribución de valores más compleja que para el modelo Newtoniano. A nivel de la zona del ápex del divisor de flujo toma valores entre 20 y 30 Pa aproximadamente sobre una región de dimensiones mayores que en el modelo Newtoniano. En las caras internas de las ramas se observa un valor del esfuerzo de cizalla próximo a 13 Pa y en las caras externas valores entre 2 y 5 Pa. En el segmento común se observan valores en el entorno de los 10 Pa.

La Figura 86 presenta el esfuerzo de cizalla calculado para cada modelo reológico sobre la pared de la bifurcación para t=4.5s (próximo al mínimo diastólico de presión), empleando la onda B.



Figura 86: Esfuerzo de cizalla calculado sobre la pared de la bifurcación para t=4.5s. Forma de onda B. Izquierda: Modelo Newtoniano. Derecha: Modelo Ley Potencial.

Se observa que para el modelo Newtoniano el esfuerzo de cizalla toma valores próximos a 4 Pa en la mayor parte de la interfase fluido-pared. Asimismo, se observa que toma valores en torno a 6 Pa en el ápex del divisor de flujo. Para el modelo Ley Potencial el esfuerzo de cizalla toma valores próximos a 4 Pa en la mayor parte de la interfase fluido-pared. En la zona del ápex del divisor de flujo se observa que toma valores entre 6 y 14 Pa.

9.4 Simulación digital de modelo físico de bifurcación y comparación con resultados obtenidos in-vitro

9.4.1 Introducción

Se efectuó una simulación digital de algunos aspectos de la dinámica de fluidos de un modelo geométrico cuyas dimensiones se asemejan al modelo físico de bifurcación arterial (obtenida por ensamblado de tres segmentos de arteria aorta porcina) sobre el cual se efectuaron

mediciones in-vitro en el HWBS. Se contrastaron luego los resultados de la simulación digital y de las medidas in-vitro. Tanto en las medidas en el HWBS como en las simulaciones in-silico se empleó agua como fluido.

9.4.2 Geometría empleada y condiciones de borde

El dominio espacial empleado para la simulación digital por elementos finitos (Figura 87) fue determinado tomando como referencia un valor promedio del diámetro interno del modelo físico. Se efectuaron simulaciones para dos valores de radio interno del segmento común y de las ramas: 7,5mm y 6,7mm. El primero corresponde al radio interno máximo durante la puslación en un punto de medida. El segundo corresponde a un valor medio del diámetro interno durante la puslación. Se estableció el ángulo entre ramas en 60 grados como en el modelo físico.



Figura 87: Malla empleada para la simulación CFD

La simulación se efectuó sobre un modelo de bifurcación con paredes rigidas e impermeables y fluido newtoniano incompresible, con la densidad y viscosidad del agua.

En la entrada del segmento común se impusieron diferentes formas de onda de presión. La longitud del segmento común se estableció en 10 cm. En cada rama se simularon las constricciones mediante una reducción de la sección transversal. En el extremo distal de cada rama (luego de la constricción) se impuso la condición de presión nula a la salida. Se fijaron tres niveles de constricción denominadas A, B y C según la relación de áreas entre la sección transversal de la rama y la sección transversal de la constricción. Las constricciones se fijaron al mismo valor en cada rama para cada nivel. En la Tabla 25 se presenta la relación entre el área libre en la constricción y el área libre de la rama para cada tipo de contricción.

Т	al	51	а	25
	u		u	20

Constricción	Relacion de áreas (%)		
А	2,6		
В	2,2		
С	2,8		

9.4.1 Resultados

La Figura 88 muestra los resultados para una forma de presión de entrada pulsátil similar a la empleada durante las medidas in-vitro.



Figura 88 : Radio del segmento común 7,5 mm. Constricción A. Izquierda: Presión de entrada pulsátil en Pascales (entre 4500 y 14300 Pa aproximadamente) con una frecuencia de pulsación de 75 latidos/minuto. Derecha: Perfiles de velocidad obtenidos, calculados a 7 cm respecto a la entrada del segmento común.



Figura 89: Radio del segmento común 6,7 mm. Perfiles de velocidad obtenidos, calculados a 7cm respecto a la entrada del segmento común. Izquierda: Constricción B. Derecha: Constricción C.

Posteriormente se efectuó la simulación para presiones de entrada consistentes en una componente continua más una oscilación armónica. Se empleó una oscilación armónica de frecuencia igual a la de la onda pulsátil y otra del triple de frecuencia. Los resultados se presentan en la Figura 90 y la Figura 91.



Figura 90: Izquierda: Presión de entrada compuesta por una componente contínua y una armónica, en Pascales (entre 4500 y 14000 Pa aproximadamente). Fecuencia de oscilación de 1,25Hz (75

latidos/minuto). Derecha: Perfiles de velocidad obtenidos, calculados a 7 cm respecto a la entrada del segmento común. Radio del segmento común 7,5 mm.



Figura 91: Izquierda: Presión de entrada compuesta por una componente contínua y una armónica, en Pascales (entre 4500 y 14000 Pa aproximadamente). Fecuencia de oscilación de 3,63Hz (218 latidos/minuto). Derecha: Perfiles de velocidad obtenidos, calculados a 7 cm respecto a la entrada del segmento común. Radio del segmento común 7,5 mm.

La Figura 92 muestra perfiles de velocidad (sin filtrar) obtenidos mediante el equipo DOP1000 a 40 mm de la entrada del segmento común.



Figura 92 : Perfiles de velocidad obtenidos por Doppler pulsado a 40mm de distancia respecto de la entrada del segmento común para distintos instantes de tiempo. El tiempo se contabiliza respecto al instante de inicio de captura de los perfiles (no está sincronizado con el resto de los instrumentos ni con el tiempo de la simulación digital).

La variación del ancho de los perfiles registrados in-vitro con el Doppler pulsado se debe en parte a la pulsación en el diámetro del lumen del vaso. Dado que la simulación digital fue llevada a cabo con condiciones de pared rígida, esta variación en el ancho de los perfiles de velocidad no se puede reproducir.

Se calcularon velocidades en otros puntos de la bifurcación. De la Figura 93 a la Figura 96 se presentan campos de velocidades en distintos puntos para dos instantes de tiempo correspondientes a la sístole y la diástole de la forma de onda de la Figura 88 y para los dos radios empleados durante las simulaciones. Los diagramas de velocidad normalizada facilitan la visualización de las regiones de cambio de sentido de flujo y de variación de ángulo en los vectores de velocidad.

Un comportamiento de inversión de flujo parecido se observa en simulaciones de bifurcaciones en las cuales una de las ramas presenta una estenosis (Suárez-Bagnasco et al, 2013d).



Figura 93: Radio del segmento común 7,5mm. Constricción A. Izquierda: campos de velocidades en segmentos contenidos en planos perpendiculares al eje del segmento común (con factor de escala 0,015).
Derecha: representación mediante vectores normalizados (se conservan ángulos, pero no las normas que son iguales). Ambos gráficos corresponden al instante t=8,95s (sístole).



Figura 94: Radio del segmento común 6,7 mm. Constricción B. Izquierda: campos de velocidades en segmentos contenidos en planos perpendiculares al eje del segmento común (con factor de escala 0,07).
Derecha: representación mediante vectores normalizados (se conservan ángulos, pero no las normas que son iguales). Ambos gráficos corresponden al instante t=8,95s (sístole).



Figura 95: Radio del segmento común 7,5mm. Constricción A. Izquierda: campos de velocidades en segmentos contenidos en planos perpendiculares al eje del segmento común (con factor de escala 0,07).
Derecha: representación mediante vectores normalizados (se conservan ángulos, pero no las normas que son iguales). Ambos gráficos corresponden al instante t=9,5s (diástole).



Figura 96: Radio del segmento común 6,7 mm. Constricción B. Izquierda: campos de velocidades en segmentos contenidos en planos perpendiculares al eje del segmento común (con factor de escala 0,03).
Derecha: representación mediante vectores normalizados (se conservan ángulos, pero no las normas que son iguales). Ambos gráficos corresponden al instante t=9,5s (diástole).

Se puede observar en la Figura 95 y en la Figura 96 la inversión del flujo en las regiones próximas a las caras externas de cada rama. En la Figura 93 a la Figura 96 se observa la asimetría (skew) que presentan los perfiles de velocidad en las ramas.

La Figura 97 y la Figura 98 muestran la velocidad de cizalla sobre la interfase pared-fuido para dos instantes de tiempo correspondientes a sístole y diástole para la forma de onda de entrada pulsátil y para los dos radios de rama seleccionados.



Figura 97: Radio del segmento común 7,5mm. Constricción A. Izquierda (arriba y abajo): Velocidad de cizalla sobre la interfase pared-fuido para t=8,95s (sístole). Derecha (arriba y abajo): Velocidad de cizalla sobre la interfase pared-fuido para t=9,5s (diástole). La forma de onda de presión de entrada es la de la Figura 88.



Figura 98: Radio del segmento común 6,7mm. Constricción C. Izquierda: Velocidad de cizalla sobre la interfase pared-fuido para t=8,95s (sístole). Derecha: Velocidad de cizalla sobre la interfase pared-fuido para t=9,5s (diástole). La forma de onda de presión de entrada es la de la Figura 88.

La región en del ápex del divisor de flujos toma valores máximos de velocidad de cizalla en sístole comprendidos entre 160 y 180 s⁻¹ y en diástole entre 110 y 140 s⁻¹. En sístole se observan valores cercanos a 40 s⁻¹ en las caras externas de las ramas y cercanos a 90s⁻¹ en las zonas de las

caras internas próximas al divisor de flujo. En diástole los valores son cercanos a 5 y 60 s⁻¹ respectivamente. La región con valores de velocidad de cizalla comprendidos entre 160 y 180s⁻¹ en sístole es mayor para el modelo con radio de 6,7mm comparado con el modelo con radio de 7,5mm (como consecuencia de las diferencias en los perfiles de velocidad resultantes).

9.5 Conclusiones

El diagrama que aparece en la Figura 99 vincula las magnitudes de WSS con la ocurrencia de procesos patológicos en la pared de un vaso.



Figura 99: Consecuencias fisiológicas de la magnitud del esfuerzo de cizalla sobre la pared. Tomada de Kanaris et al, 2012

Si se analizan los resultados obtenidos de esfuerzo de cizalla (WSS) en la pared en la sección 9.3.2.2 a la luz del diagrama de la Figura 99, para los modelos, parámetros y condiciones de borde consideradas en la simulación, se observa que:

a) Durante la sístole se está en condiciones pro-trombogénicas en prácticamente toda la interfase fluido-pared de ambos modelos, salvo en las caras externas de las ramas para el modelo Ley Potencial en donde los niveles son de arteria sana.

b) Durante la diástole se está en condiciones de arteria sana en prácticamente toda la interfase fluido-pared de ambos modelos, salvo en la zona del ápex del divisor de flujos en donde se encuentran condiciones pro-trombogénicas para ambos modelos.

En 9.3.2.2 se observa que, a presión pulsátil de entrada baja (onda A), los perfiles correspondientes al modelo Ley Potencial presentan regiones centrales mas planas y de velocidades centrales menores que los obtenidos por el modelo Newtoniano (velocidades aproximadas de entre 0,04-0.17mm/s y 0,15-0,45mm/s respectivamente). En 9.3.2.2, a presión pulsátil de entrada elevada (onda B), nuevamente los perfiles de velocidad correspondientes al modelo Ley Potencial presentan regiones centrales más planas que los obtenidos por el modelo Newtoniano.

No obstante bajo estas nuevas condiciones de borde las velocidades centrales se sitúan entre 325-850mm/s para el modelo Ley Potencial y entre 150-400mm/s para el modelo Newtoniano aproximadamente. Esta inversión en el comportamiento de los perfiles se puede comprender

examinando la viscosidad aparente del modelo Newtoniano y del modelo de Ley Potencial (con exponente n menor que 1) en función de la velocidad de cizalla que se presenta en la Figura 204. La baja presión esta asociada a bajos flujos y menores velocidades de cizalla lo cual hace que la viscosidad aparente correspondiente al modelo Potencial (n = 0.75 en nuestro caso) se ubique por encima de la viscosidad correspondiente al modelo Newtoniano. Por el contrario, cuando la presión es suficientemente elevada, la viscosidad aparente correspondiente al modelo Potencial (n = 0.75 en nuestro caso) se ubica por debajo de la viscosidad correspondiente al modelo Newtoniano.

De la comparación de los perfiles de velocidad calculados de la Figura 87 y la Figura 88 con los perfiles medidos de la Figura 91 resulta que la magnitud de la velocidad central máxima obtenida por simulación (aproximadamente 260mm/s) es semejante a la velocidad máxima obtenida por medidas in-vitro (aproximadamente entre 200 y 230 mm/s, con un perfil que registró un máximo de 270 mm/s). La Figura 88 es la que presenta velocidad central máxima más parecida a las medidas in-vitro. Las velocidades centrales mínimas medidas in vitro (aproximadamente 50mm/s) difieren significativamente de las mínimas determinadas in-silico (aproximadamente 140mm/s).

De la Figura 93 a la Figura 96 se muestra las componentes de los vectores de velocidad en un corte plano de la bifurcación (x=0) en instantes de tiempo próximos al valor sistólico y diastólico de la presión pulsátil. La simulación digital suministra un detalle de las zonas de inversión del flujo que no es accesible mediante las mediciones que pueden efectuarse en el HWBS.

La inversión de flujos comienza inmediatemente cuando termina el segmento común e inicia el ensanchamiento asociado a la región del divisor de flujos. Esta inversión se extiende luego a las caras externas de las ramas. A partir del inicio del ensanchamiento, el perfil de velocidades a la salida del segmento común se ve significativamente desacelerado debido a que aumenta suficientemente rápido el área de la sección transversal al flujo. Si se toma como referencia el eje del segmento común, la magnitud de las velocidades próximas a este eje disminuye a medida que se aproxima al ápex del divisor, pero no se invierte su sentido. En cambio, las velocidades en las regiones adyacentes a la pared sufren un proceso de inversión de sentido a causa de la desaceleración implicada en el aumento de la sección transversal al flujo (sección 18.4, ecuación 18.4.1).

Esto tiene como consecuencia modificaciones en la permeabilidad de la capa límite de difusión, inversión de los esfuerzos de cizalla y aumento del tiempo de permanencia en las proximidades de la pared de los elementos formes y sustancias disueltas en la sangre.

Se trabajó con un modelo reológico newtoniano y sin tener en cuenta una posible acumulación axial de los elementos formes. Como la sangre se comporta como un fluido no-newtoniano, en el que se observa en mayor o menor grado fenómenos de migración, agregación, desagregación y reorientación de los elementos formes debido a mecanismos hemodinámicos (Baskurt et al, 2007) (Biasetti et al, 2014), en el próximo capítulo se investigan algunos aspectos de este comportamiento reológico, sobre la base de los resultados analíticos obtenidos en el Capítulo 8, empleando nuevamente como herramienta la CFD.

9.6 Referencias Bibliográficas

Anastasiou A D, Spyrogianni A S, Koskinas K C, Giannoglou G D, Paras S V (2012) Experimental investigation of the flow of a blood analogue fluid in a replica of a bifurcated small artery, *Medical Engineering & Physics* **34**: 211–218

Aristokleous N, Seimenis I, Papaharilaou Y, Khozeymeh M, Georgiou G, Brott B y Anayiotos A (2012) Head Posture Influences the Geometric and Hemodynamic Features on the Healthy Human Carotid Bifurcation, *Proceedings of the 13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, 727-731

Baskurt O.K. et al (Eds.) (2007) Handbook of Hemorheology and Hemodynamics, IOS Press, Amsterdam

Biasetti J, Spazzini PG, Hedin U y Gasser TC (2014) Synergy between shear-induced migration and secondary flows on red blood cells transport in arteries: considerations on oxygen transport, *J. R. Soc. Interface* **11**: 20140403

Chandran K, Rittgers S y Yoganathan A (2012) *Biofluid mechanics: the human circulation*, 2nd Ed, CRC Press, Boca Raton, USA

COMSOL Multiphysics Reference Guide, Version: 4.2a, 2011

COMSOL Multiphysics User's Guide, Version: 4.3a, 2012

Kanaris AG, Anastasiou AD y Paras SV (2012) Modeling the effect of blood viscosity on hemodynamic factors in a small bifurcated artery, *Chemical Engineering Science* **71**: 202–211

Ku DN (1997) Blood flow in arteries, Annu Rev Fluid Mechanics, 29: 399-434

Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos Ch (2011) *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, Hodder-Arnold, London, UK

Rikhtegar F, Knight JA, Olgac U, Saur SC, Poulikakos D, Marshall W, Cattin PC, Alkadhi H, Kurtcuoglu V (2012) Choosing the optimal wall shear parameter for the prediction of plaque location—A patient-specific computational study in human left coronary arteries, *Atherosclerosis* **221**: 432–437

Suárez-Bagnasco D, Armentano RL, Balay G y Negreira C (2013a) An hemodynamic work bench for in-vitro measurements in arterial bifurcations: experimental results and comparison with the output of a simplified CFD model, *35th Annual International Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, EMBC2013

Suárez-Bagnasco D, Armentano RL, Balay G, Negreira CA,, (2013b) An hemodynamic work bench for in-vitro measurements in arterial bifurcations: experimental results and comparison with the output of a simplified CFD model, *35th Annual International Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, EMBC2013

Suárez-Bagnasco D, Balay G, Cymberknop L, Armentano RL y Negreira C (2013c) In-vitro hemodynamic measurements and in-silico simulation of a physical model of arterial bifurcation, 9th Argentinean Bioengineering Society Congress (SABI 2013), *J. Phys: Conf. Ser.* **477** 012005. doi:10.1088/1742-6596/477/1/012005

Suárez-Bagnasco D, Balay G, Cymberknop L, Armentano RL y Negreira C (2013d) In vitro high resolution ultrasonography measurements of arterial bifurcations with and without stenosis as inputs for in-silico CFD simulations, XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013, *IFMBE Proceedings* **41**: 1049-1052, ISSN 1680-0737, DOI 10.1007/978-3-319-00846-2_260.

Thomas JB, Milner JS, Rutt BK, Steinman DA (2003) Reproducibility of Image-Based Computational Fluid Dynamics Models of the Human Carotid Bifurcation, *Annals of Biomedical Engineering*, **31**: 132–141

10 Simulaciones Digitales Parte 2: Efectos hemodinámicos de la acumulación axial de elementos formes en tubos rectos

10.1 Introducción

En el capítulo anterior se consideró un hematocrito independiente de la posición. En este capítulo, los parámetros que caracterizan cada modelo reológico usado varían en distintos puntos del flujo. Como se tiene en cuenta el efecto de la acumulación axial y la agregación de los elementos formes de la sangre, se consideran hematocritos que varían localmente en los diferentes puntos de una misma sección transversal del lumen. El enfoque es de medio continuo sin distinguir los elementos componentes de la suspensión.

Al igual que en las simulaciones presentadas en el Capítulo 9, el objetivo principal es estimar los perfiles de velocidades, las velocidades de cizalla y los esfuerzos de cizalla en la interfase pared-fluido.

A diferencia de lo que se hace en el capítulo anterior, en este capítulo no se estudian bifurcaciones. Se simula el flujo en tubos rectos cilíndricos de pared rigida e impermeable, con un fluido incompresible, sometidos a diferentes condiciones de borde (formas de onda de presión de entrada). Se centra solo en simulaciones digitales y no se efectúan comparaciones con resultados experimentales.

Se utilizan diferentes reologías. Todas ellas presentan dependencia de la acumulación axial de elementos formes integrantes del fluido. Se emplean modelos de fluido monofásico en los que la concentración local de elementos formes altera los parámetros de la relación constitutiva entre el estado de esfuerzos local y el estado de velocidad de deformación local de cada modelo (Suárez Bagnasco y Suarez Antola, 2014). En todos los casos el fluido equivalente a la suspensión se considera isótropo.

Se emplearon formas de presión sinusoidales con y sin componente continua. Para las sinusoides se emplearon diferentes frecuencias de oscilación para establecer los límites de aplicación de la aproximación cuasi estacionaria que se introdujo en la sección 8.2.2.

Además, se simuló con una forma de onda de presión parecida a las que se pueden medir en arterias. Esta se generó a partir de datos experimentales obtenidos en el HWBS.

Se realizan simulaciones sobre tubos pequeños (radio 0,3 mm) y medianos (3 mm de radio) de pared rígida.

El tubo pequeño considerado en este capítulo posee el mismo radio que el segmento común de la bifurcación simulada en la sección 9.3 del Capítulo 9.

El tubo mediano posee un diámetro similar a los tubos de nanofibras electrohiladas no tejidas que fueron caracterizados experimentalmente en el HWBS, como se detalla en el Capítulo 6.

El plasma, que es lo que se obtiene a partir de la sangre si se eliminan todos sus elementos formes (o sea glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), se comporta fundamentalmente como un fluido newtoniano. El comportamiento no newtoniano de la sangre entera (plasma más elementos formes) se debe entonces fundamentalmente a los elementos formes.

En general, en los segmentos rectos de las grandes arterias con flujos normales, la sangre se puede modelar como un fluido newtoniano (Chandran et al, 2012). Cuando se pasa a la escala de las arteriolas y capilares el apartamiento del comportamiento newtoniano cobra importancia (Kanaris et al, 2012) (Sección 9.3 de esta memoria). Esto también sucede en vasos de mayor tamaño en las regiones en las que hay separación de flujo o inversión de flujo (Biasetti et al, 2014).

Para estudiar el flujo teniendo en cuenta las no uniformidades espaciales del hematocrito se puede abordar el problema a diferentes niveles. Algunos posibles son (ordenados por complejidad creciente):

- a) Fluido newtoniano con viscosidad dependiente del hematocrito global
- b) Fluido no-newtoniano con parámetros reológicos dependientes del hematocrito global
- c) Fluido newtoniano con viscosidad dependiente del hematocrito local (considerando conocida la distribución de hematocrito a través del fluido)
- d) Fluido no-newtoniano con viscosidad dependiente del hematocrito local (considerando conocida la distribución de hematocrito a través del fluido)
- e) Fluido newtoniano con viscosidad dependiente del hematocrito local añadiendo una ecuación de transporte para el hematocrito acoplada con las ecuaciones de la mecánica de fluidos.
- f) Fluido no-newtoniano con parámetros reológicos dependientes del hematocrito local añadiendo una ecuación de transporte para el hematocrito acoplada con las ecuaciones de la mecánica de fluidos.
- g) Fluido multi-fásico (con fases plasma y elementos formes mayoritarios) introduciendo las interacciones entre fases.

Para los casos a) y b) los parámetros reológicos se asignan a la totalidad del fluido (o sea no dependen de la posición). Tanto las simulaciones sobre bifurcaciones arteriales efectuadas por Kanaris, Anastasiou y Paras (Kanaris et al, 2012) como las simulaciones presentadas en el Capítulo 9, hacen un abordaje del problema al nivel definido en el punto b). Biasetti, Spazzini, Hedin y Gasser (Biasetti et al, 2014) abordan las simulaciones sobre aneurismas al nivel definido en el punto f).

En este capítulo el abordaje se efectúa al nivel definido en el punto c) empleando varios modelos de distribución espacial de hematocrito y de relación entre la viscosidad local y el hematocrito local.

Los abordajes a los niveles a), b), c) y d) son aplicables a geometrías simples como son los conductos sin ramificaciones, bifurcaciones, estenosis o aneurismas. La dificultad se encuentra en que en estos enfoques se asume una distribución del hematocrito. Esta dificultad se elimina trabajando a los niveles e), f) y g) pero en estos casos el modelado y los cálculos son mucho más complejos.

En las simulaciones efectuadas en este capítulo se impuso a la entrada del tubo diferentes presiones dependientes del tiempo. Se fijó también la presión a la salida del tubo. Esto tiene como consecuencia que para una misma geometría de tubo y para una misma onda de presión, se obtengan diferentes caudales y perfiles de velocidad al usar diferentes reologías. Esta es una forma de comparar el efecto de la reología sobre las características del flujo cuando se impone una fuerza impulsora determinada entre los extremos del conducto. Esta situación posee un análogo eléctrico que consiste en una fuente de tensión (presión) haciendo circular corriente (caudal) a través de un elemento resistivo (resistencia dependiente de la reología).

Si como condición de entrada se impone un caudal dependiente del tiempo, según sea la reología, aparecen diferentes perfiles de velocidad. En este caso la diferencia de presión entre la entrada y la salida va a depender de la reología, el caudal y la geometría. Esta situación posee un análogo eléctrico que consiste en una fuente de corriente (caudal) haciendo circular corriente (caudal) a través de un elemento resistivo (resistencia dependiente de la reología). Según sea la corriente y la resistencia será la diferencia de potencial (presión) asociada a la corriente controlada. En general, en condiciones normales, en el organismo lo que se observa es una regulación del caudal que un vaso transporta hacia ciertos tejidos, dependiendo de la demanda metabólica.

Una fuente de corriente está limitada en la tensión máxima que puede entregar a su salida para mantener una corriente controlada. Si la resistencia es muy alta o si la fuente no puede elevar la tensión lo necesario, la corriente no llega al valor de consigna. Esto es análogo a lo que pasa con el corazón, que está limitado en la presión sistólica máxima que puede desarrollar.

10.2 Marco de la simulación

Debido a la simetría del caso, las corridas de simulación se basaron en la siguiente versión de la ecuación de Navier-Stokes con un campo de viscosidades estacionario $H_t(r)$ y una diferencia de presión $\Delta P(t)$ entre los extremos del tubo, de longitud L:

$$\rho \cdot \frac{\partial u(t,r)}{\partial t} = \frac{\Delta P(t)}{L} + \frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r \cdot \mu(H_t(r)) \cdot \frac{\partial u}{\partial r}(t,r) \right)$$
(10.2.1)

La ecuación (10.2.1) se resolvió numéricamente para dos cilindros rígidos, uno de radio 0,3mm y longitud 6mm y el otro de radio 3mm y longitud 40mm. Se asume que el fluido es incompresible y que moja la pared rígida del tubo. En todos los cálculos se utilizaron los parámetros siguientes:

- Densidad de sangre: 1050 kg/m3
- Viscosidad del plasma: $\mu_p = 0.0012 Pa \cdot s$
- Viscosidad de la sangre entera (usada en modelos sin acumulación axial): $0,035 cP = 0,0035 Pa \cdot s$
- Valor máximo $H_{t,M}$ que puede tomar el hematocrito: 1 (hematocrito 100%).

Se impusieron las siguientes condiciones de borde:

- Condición de borde en salida: presión fija, 0 Pa.
- Condiciones de borde de entrada:

1) Presiones pulsátiles:

a) P_E : forma de onda obtenida en banco (experimental), b) P_P : oscilación pura sumada a una presión media

2) Presiones oscilatorias:

a) P₁: oscilación pura (de frecuencia 1,25 Hz), b) P₁₀: oscilación pura (de frecuencia 14 Hz)

La Figura 100 y la Figura 101 presentan las formas de onda de la presión de entrada utilizadas:



Figura 100: Izquierda: P_E (presión pulsátil de frecuencia 1,25Hz, con valor sistólico de 440Pa y diastólico de 160Pa). Derecha: P_P (presión pulsátil de frecuencia 1,25Hz, con valor sistólico de 440Pa y diastólico de 160Pa).


Figura 101: Izquierda: P₁ (presión oscilatoria de frecuencia 1,25Hz, con valor sistólico de 140Pa y diastólico de -140Pa). Derecha: P₁₀ (presión oscilatoria de frecuencia 14Hz, con valor sistólico de 140Pa y diastólico de -140Pa).

La Figura 102 presenta el esquema de la geometría de los tubos y sus mallados:



Figura 102: Mallado para la simulación CFD

Se implementaron dos casos particulares del modelo Newtoniano generalizado.

El primer caso corresponde a la fórmula: $\mu_N(H_t) = \frac{\mu_p}{1 - \beta \cdot H_t}$ (10.2.2)

Para la simulación se tomó $\beta = 0,2$ y se trabajó con un caso particular de la fórmula (8.5.8) de la sección 8.5.2 (modelo m(s)) que describe la acumulación axial para un hematocrito en la pared $H_{t,w} = 0$: $H_t = 1 - y^m$ (10.2.3)

Al igual que en el capítulo 8, $y = \frac{r}{R}$ siendo R el radio del tubo y r la distancia radial al eje del tubo. Teniendo en cuenta que $H_{t,w} = 0$, de la ecuación (8.5.9) resulta que en (10.2.3) el parámetro m del modelo m(s) se relaciona con el hematocrito global $H_{t,g}$ a través de la relación: $m = 2 \cdot \frac{H_{t,g}}{1-H_{t,g}}$ (10.2.4)

Se usaron tres valores de $H_{t,g}$: 35, 45 y 55%. Los correspondientes valores de *m* calculados mediante (10.2.4) son: 1.08, 1.64 y 2.44, respectivamente.

Sustituyendo (10.2.3) en (10.2.2) se obtiene el campo de viscosidades dinámicas para el modelo m(s) de acumulación axial: $\mu_N(y) = \frac{\mu_p}{1 - \beta \cdot (1 - y^{m(s)})}$ (10.2.5) El segundo caso corresponde a la fórmula: $\mu_N(H_t) = \frac{\mu_p}{(1-H_t)^2}$ (10.2.6) En este caso el hematocrito local $H_t(y)$ se relaciona con la posición radial adimensionada $y = \frac{r}{R}$ y con el número de Peclet en la pared correspondiente al modelo de Scott mediante la fórmula: $H_t(y) = \frac{H_{t,g} \cdot Pe_w}{(1-H_t)^2} \cdot \exp\left[-\frac{Pe_w}{2} \cdot y^2\right]$ (10.2.7)

$$H_{t}(y) = \frac{H_{t,g} \cdot Pe_{w}}{2 \cdot \left(1 - \exp\left[-\frac{Pe_{w}}{2}\right]\right)} \cdot \exp\left[-\frac{Pe_{w}}{2} \cdot y^{2}\right]$$
(10.2.7)

Se emplearon tres valores del número de Peclet en la pared: 0.2, 1 y 2. El hematocrito global se fijo en 45%.

Sustituyendo (10.2.7) en (10.2.6) y poniendo $\frac{Pe_w}{2} = A$ se obtiene el campo de viscosidades

dinámicas:

$$\mu_{N}(y) = \frac{\mu_{p}}{\left(1 - \frac{H_{t,g} \cdot A}{\left(1 - \exp\left[-A\right]\right)} \cdot \exp\left[-A \cdot y^{2}\right]\right)^{2}}$$
(10.2.8)

En la figura Figura **103** se representan los campos de viscosidades (10.2.5) y (10.2.8) para los diferentes valores de los parámetros empleados en las corridas de simulación.



Figura 103: Campo de viscosidad dinámica local en función de la posición a lo largo de un diámetro del lumen. Izquierda: para los distintos valores del parámetro m del modelo m(s), empleados en la simulación. Derecha: en función de los valores del parámetro A del modelo de Scott, empleados en la simulación.

10.3 Flujo en segmentos rectos de pequeña sección con reologia dependiente de la acumulación axial de los elementos formes: Resultados

Modelo geométrico de tubo: radio: 0.3mm, longitud: 6 mm.

10.3.1 Acumulación axial correspondiente al modelo m(s)

La Figura 104 muestra, a la izquierda, los perfiles de velocidad calculados en sístole (t=1,08s) y diástole (t=1,3s) para distintos valores del parámetro m y a la derecha un detalle de los perfiles de velocidad contra la pared (en sístole y diástole) para distintos valores de m. Los resultados corresponden a una entrada de presión pulsátil $P_E(t)$ (Figura 100, izquierda). Los instantes de sístole y de diástole se toman respecto del perfil temporal de presión de entrada.



Figura 104: Izquierda: Perfiles de velocidad para t=0,8 y t=1.3 para distintos valores de m. Derecha: Detalle contra la pared de la forma de los perfiles de velocidad para t=0,8 y t=1.3 según los distintos valores de m.

La Figura 105 presenta los perfiles de velocidad calculados para la forma de presión de entrada $P_1(t)$ (Figura 101, izquierda)



Figura 105: Izquierda: Perfiles de velocidad obtenidos para t=0,8 y t=1.3 (en sístole y diástole) para distintos valores de m. Derecha: Detalle contra la pared de la forma de los perfiles de velocidad para t=0,8 y t=1.3 según los distintos valores de m.

En la Figura 104 y la Figura 105 se observa que la velocidad de cizalla en las adyacencias de la pared no varía prácticamente al variar m. Esto se debe a que el perfil de hematocrito del modelo empleado implica que $H_t(R) = H_{t,w} = 0$ para todos los valores de m. No obstante, como se ve en la gráfica de perfiles de velocidad, al alejarse de la pared, los perfiles empiezan a diferenciarse según el valor de m correspondiente.

La Figura 106 presenta los perfiles de velocidad obtenidos para distintos valores de m para una onda de presión $P_{10}(t)$ (Figura 101, derecha).



Figura 106 Izquierda: Perfiles de velocidad obtenidos para t=0,8 y t=1.3 (en sístole y diástole) para distintos valores de m. Derecha: Detalle contra la pared de la forma de los perfiles de velocidad para t=0,8 y t=1.3 según los distintos valores de m.

En estos perfiles de velocidad se observan cambios en el signo de la curvatura del perfil para los instantes de tiempo próximos a los cortes por cero de la onda de presión de entrada P_{10} . Estos tiempos están próximos a los instantes de cambio de sentido del flujo. En estos instantes la derivada de la presión respecto al tiempo toma valores máximos y las aceleraciones son diferentes según la distancia al eje: se observa en la figura que la zona adyacente a la pared, hasta el punto de inflexión del perfil, se acelera (aceleración positiva o negativa) más que la zona central del flujo. Este comportamiento no se observa para frecuencias de 1,25 Hz o menos.

10.3.2 Acumulación axial correspondiente al modelo de Scott

La Figura 107 muestra los perfiles de velocidad calculados en sístole (t=1,08s) y diástole (t=1,3s) para distintos valores del parámetro A y para una entrada de presión pulsátil $P_p(t)$ (Figura 100, derecha).



Figura 107: Izquierda: Perfiles de velocidad en sistole y diástole (t=0,8 y t=1.2) según los valores de A. Derecha: Detalle contra la pared de la forma de los perfiles de velocidad según los distintos valores de A.

La Figura 108 presenta los perfiles de velocidad obtenidos (en sístole y diástole) para distintos valores de A para una condición de entrada $P_1(t)$ (Figura 101, izquierda).



Figura 108: Izquierda: Perfiles de velocidad en sistole y diástole para t=0,8 t=0,9 t=1 t=1,1 t=1,2 y t=1,3 según los valores de A. Derecha: Detalle contra la pared de la forma de los perfiles de velocidad según los distintos valores de A.

En las Figura **107** y la Figura **108** se observa que la velocidad de cizalla en las adyacencias de la pared varía al variar *A*. Como consecuencia de esta diferencia en las velocidades de cizalla, aparecen diferencias en las permeabilidades para el transporte de una misma especie en la capa límite adyacente a la pared (por los motivos discutidos en las secciónes 19.1 y 8.5.3).

La Figura 109 presenta los perfiles de velocidad obtenidos (en sístole y diástole) para distintos valores de *A* para una condición de entrada $P_{10}(t)$ (Figura 101, derecha).



Figura 109: Izquierda: Perfiles de velocidad para distintos instantes de tiempo, según los valores de A. Derecha: Detalle contra la pared de la forma de los perfiles de velocidad según los distintos valores de A.

En estos perfiles de velocidad se observan cambios en el signo de la curvatura del perfil para los instantes de tiempo próximos a los cortes por cero de la onda de presión de entrada. Estos tiempos están próximos a los instantes de cambio de sentido del flujo. En estos instantes la derivada de la presión respecto al tiempo toma valores máximos y las aceleraciones son diferentes según la distancia al eje: se observa en la figura que la zona adyacente a la pared, hasta el punto de inflexión del perfil, se acelera (aceleración positiva o negativa) más que la zona central del flujo. Este comportamiento no se observa para frecuencias de 1,25Hz o menos. Nuevamente, se observa que la velocidad de cizalla en las adyacencias de la pared varía al variar A. Como consecuencia de esta diferencia en las velocidades de cizalla, aparecen diferencias en las permeabilidades para el transporte de una misma especie en la capa límite adyacente a la pared.

10.4 Flujo en segmentos rectos de mediana sección con reologia dependiente de la acumulación axial de los elementos formes correspondiente al modelo de Scott: Resultados

Modelo geométrico de tubo: radio: 3mm, longitud: 40 mm. Condición de borde de entrada $P_1(t)$ (Figura 101, Izquierda) en todos los casos.

La Figura 110 muestra los perfiles de velocidad calculados en sístole y diástole para distintos valores del parámetro $A = \frac{Pe_w}{2}$. En estos perfiles de velocidad se observan cambios en el signo de la curvatura del perfil debidos a los efectos inerciales, que a 1 Hz ya no son despreciables.



Figura 110: Izquierda: Perfiles de velocidad para para t=0,8 y t=1.25, según los valores de A. Derecha: Detalle contra la pared de la forma de los perfiles de velocidad según los distintos valores de A.

Aquí se observa que la velocidad de cizalla en las adyacencias de la pared depende del valor de *A* para un mismo valor del hematocrito global (45% en este caso). Como consecuencia de esta diferencia en las velocidades de cizalla, aparecen diferencias en las permeabilidades para el transporte de una misma especie en la capa límite adyacente a la pared.

10.5 Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos de CFD, en el caso del tubo de diámetro correspondiente a una arteriola, la solución numérica para frecuencias del orden de 1 Hz es similar a la obtenida analíticamente a partir de la solución cuasi estacionaria de la ecuación de dinámica de fluidos con acumulación axial, tanto para el modelo m(s) como para el modelo de Scott, para presiones pulsátiles y para presiones oscilatorias. Tanto para el modelo m(s) como para el modelo de Scott, para frecuencias del orden de 10 Hz, la solución CFD no es compatible con la solución analítica. La solución CFD predice un cambio de signo en la concavidad de los perfiles que no se observa en la solución analítica en la aproximación cuasi-estacionaria. Los efectos inerciales no se pueden despreciar y la solución cuasi-estacionaria no resulta aplicable. Teniendo en cuenta que para frecuencias del orden de 1 Hz (y menor) las formas de los perfiles predichos por la solución cuasi-estacionaria, para un tubo cuyo diámetro corresponde al de una arteriola, están en fase con el valor instantáneo de la caída de presión a través del tubo y que la

solución de CFD se comporta en forma similar a la analítica para esta frecuencia, cabe esperar que para los valores sistólico y diástolico de la presión y para un mismo modelo reológico, la dependencia temporal de los perfiles de velocidad sístólico y diastólico coincidan para los perfiles temporales $P_E(t)$ y $P_p(t)$. Esto se debe a que condiciones cuasi-estacionarias el perfil de velocidad es de la forma $u(t,r) = F(r) \cdot \Delta P(t)$, donde F(r) es dependiente del modelo reologico y $\Delta P(t)$ es la caída de presión a través del tubo.

Los resultados de CFD para tubos de diámetros similares a las arterias medianas, con acumulación axial, muestran que la solución cuasi-estacionaria para una presión oscilatoria está en desacuerdo con la solución numérica, ya para frecuencias del orden de 1 Hz. Para instantes de tiempo próximos a los instantes en los cuales la presión pasa por cero, cambia el signo de la curvatura de los perfiles de velocidad. En estos instantes la derivada del pulso de presión respecto del tiempo toma sus valores máximos (en valor absoluto) y las aceleraciones son diferentes a distancias diferentes a partir del eje del flujo. La sangre adyacente a la pared, hasta el punto de inflexión del perfil de velocidad, adquieren una aceleración positiva o negativa mayor que la sangre que ocupa la región adyacente al eje del vaso.

Para el intervalo de hematocritos de tubo (35 a 55 %) empleados en la simulación por CFD, los perfiles de velocidad de cizalla calculados y los correspondientes valores de los parámetros de transporte de masa en el fluido adyacente a la pared pueden variar dependiendo del modelo macro-reológico utilizado para los cálculos de CFD y del campo de hematocrito local correspondiente al modelo micro-reológico seleccionado para describir la acumulación axial.

10.6 Referencias Bibliográficas

A.G. Kanaris, A.D. Anastasiou y S.V. Paras (2012) Modeling the effect of blood viscosity on hemodynamic factors in a small bifurcated artery, *Chemical Engineering Science* **71**: 202–211

Biasetti J, Spazzini PG, Hedin U y Gasser TC (2014) Synergy between shear-induced migration and secondary flows on red blood cells transport in arteries: considerations on oxygen transport, *J. R. Soc. Interface* **11**: 20140403

Chandran K, Rittgers S y Yoganathan A (2012) *Biofluid mechanics: the human circulation*, 2nd Ed, CRC Press, Boca Raton, USA

Suárez-Bagnasco D y Suárez-Antola R (2014) Blood viscosity fields in hemodynamics and fluid-to-wall mass transport processes in arteries: a mathematical modeling and digital simulation approach, *Annual Meeting of the German Biophysical Society*, Lübeck (DE). DOI: 10.13140/2.1.2500.6888

11 Propagación de pulsos en conductos con paredes viscoelásticas fraccionarias y efectos inerciales: un enfoque analítico

11.1 Introducción

A partir del trabajo pionero de Witzig, publicado en 1914 (Hardung, 1962) los investigadores de la propagación de ondas de pulso en las arterias construyeron modelos cada vez más refinados, comenzando con las ecuaciones de Navier-Stokes para un conducto cilíndrico de pared rígida, pasando luego a estudiar flujos en conductos con paredes distensibles elásticas y viscoelásticas consideradas ya sea como cáscaras (Talbot y Gessner, 1973), ya sea como paredes gruesas (Noordergraaf, 2011). En estas investigaciones se tuvo en cuenta, en mayor o menor medida, algunas de las restricciones mecánicas impuestas sobre la pared arterial por los tejidos adyacentes. Debido a las limitaciones en los medios de cómputo, la primera etapa de estas investigaciones se llevó a cabo linealizando las ecuaciones de Navier-Stokes y buscando soluciones expresables en términos de funciones de Bessel, cuyas propiedades eran bien conocidas y cuyos valores estaban tabulados.

Como las interrelaciones entre el gradiente de presión y el flujo en los modelos linealizados son análogas a las interrelaciones entre el gradiente de potencial y la corriente en las líneas de transmisión eléctrica, los resultados y las herramientas de cálculo bien conocidos y desarrollados para líneas fueron trasladados, adaptados y aplicados al estudio de la propagación de ondas en las arterias. Esto permitió investigar, en este nivel de descripción, la reflexión y transmisión de ondas en discontinuidades mecánicas como las asociadas a ramificaciones o bifurcaciones (Nichols et al, 2011).

En paralelo se desarrollaron modelos cada vez más sofisticados para describir tanto el comportamiento pasivo como el comportamiento activo de las paredes arteriales, primero en el marco de teorías incrementales y luego en el marco global de la mecánica de sólidos no lineal. En 2007, Craiem y Armentano propusieron un modelo viscoelástico de pared que involucra derivadas fraccionarias. Los parámetros de este modelo incremental se pueden ajustar empleando curvas presión diámetro experimentales y el modelo ajustado permite describir la lenta variación en la energía disipada por ciclo a medida que la frecuencia cardíaca aumenta a partir de 2 Hz, con solo 5 parámetros. Evita tener que acudir a las combinaciones de numerosos elementos viscoelásticos de Maxwell y Voigt, necesarias para lograr el mismo nivel de ajuste a los resultados experimentales, combinaciones que pueden involucrar decenas de parámetros empíricos a estimar, de interpretación incierta desde el punto de vista físico y biológico.

Poco después, Hodis y Zamir, empleando el modelo de pared de Craiem y Armentano se enfocaron en el estudio, en forma analítica, de la deformación de una pared gruesa, distensible y

homogénea de un tubo en condiciones de flujo oscilatorio análogo al flujo oscilatorio axisimétrico tridimensional linealizado, estudiado por Womersley a fines de la década del cincuenta del siglo pasado (Hodis y Zamir, 2011).

Recientemente Perdikaris y Karniadakis (2014) investigaron mediante métodos de CFD algunas de las propiedades de un modelo global unidimensional no lineal de flujo en un conducto con pared viscoelástica fraccionaria empleando el modelo de Craiem y Armentano.

En su trabajo, Craiem y Armentano usan un mismo conjunto de datos experimentales de una arteria para ajustar los parámetros del modelo de Kelvin-Voigt y del modelo que ellos proponen. Si la propagación de pulsos en tubos distensibles se analiza mediante un modelo global unidimensional, ¿que pasará con los parámetros de propagación si se utiliza uno u otro modelo de pared, con los parámetros de cada modelo de pared previamente ajustados sobre la misma arteria?

Una investigación analítica de las consecuencias del modelo de pared con viscoelasticidad fraccionaria sobre la propagación de ondas en conductos de paredes distensibles, empleando modelos de orden reducido (linealizados en el sentido de la "teoría de lo pequeño en lo grande" presentada en la sección 22.5) puede resultar de utilidad, por un lado por sí misma, y por otro lado porque permitiría complementar estudios ya efectuados y sugerir nuevos temas a investigar mediante métodos de CFD en modelos no lineales.

Por este motivo, en este capítulo se construye, sobre la base de resultados sobre modelización recientes (que se resumen en la sección 23.6 de los apéndices a esta memoria), un nuevo modelo matemático de orden reducido destinado a facilitar el estudio de la propagación de ondas en conductos con paredes viscoelásticas fraccionarias, incluyendo situaciones en las cuales el fluído es impulsado simultáneamente por la bomba cardíaca y por la aceleración corporal. Asumiendo deformaciones circunferenciales inferiores al 10%, se lo linealiza en torno a un estado de referencia para poder estudiarlo con métodos analíticos y poder comparar los resultados con los del modelo de propagación cuando el modelo de viscoelasticidad fraccionaria de la pared se reemplaza por un modelo viscoelástico de Voigt.

11.1.1 Modelo global unidimensional de flujo pulsátil en conductos con paredes distensibles

Si se supone que la sangre se puede considerar como un fluido incompresible, de la ley de consevación de la masa se deduce la siguiente relación entre el área A(t,z) de la sección transversal del conducto ubicada en el punto de abscisa z sobre el eje del tubo en el instante t y el flujo de volumen Q(t,z) a través de esa sección en ese mismo instante:

$$-\frac{\partial}{\partial z}Q = \frac{\partial}{\partial t}A \tag{11.1.1}$$

Como se muestra en la sección 23.6, si ρ es la densidad del fluido, la aplicación de la conservación de la cantidad de movimiento permite deducir la siguiente relación entre el gradiente de la presión en el lumen P(t,z) y el flujo Q(t,z) (gasto volumétrico) a través de una sección transversal en condiciones de flujo pulsátil para un fluído con reología newtoniana:

$$-\frac{\partial}{\partial z}P = \mathcal{R}_0 \cdot Q + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t}Q - \mathcal{L}_0 \cdot f_z$$
(11.1.2)

En la ecuación (11.1.2), por definición:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{c_Q}{2 - c_P} \cdot R_p$$
 (11.1.3 a) $\mathcal{L}_0 = \frac{\rho}{(2 - c_P) \cdot A}$ (11.1.3 b)

Aquí $c_P(\alpha_{Wo})$ y $c_Q(\alpha_{Wo})$ son las funciones del número de Womersley $\alpha_{Wo} = R \sqrt{\frac{\rho \cdot \omega}{\mu}}$ (para un tubo de radio R, un fluido de viscosidad dinámica μ y un flujo pulsátil cuya frecuencia angular fundamental es ω) introducidas por Bessems (ver sección 23.6). En (11.1.3 a) aparece la resistencia hidrodinámica $R_p = \frac{8 \cdot \mu}{\pi \cdot R^4}$ de la unidad de longitud del tubo correspondiente a un flujo laminar de Poiseuille. El término $\mathcal{L}_0 \cdot f_z$ tiene en cuenta el efecto debido al campo gravitatorio o a posibles aceleraciones del volumen de tejido dentro del cual se encuentra la arteria considerada.

La Tabla 26 muestra los valores del número de Womersley en función del radio del vaso y de la frecuencia $f = \frac{\omega}{2\pi}$.

	R_0	Ciclos . Minuto	0	42	60	84	120	180	240	300
	(m)	Frecuencia (Hz)	0	0,7	1	1,4	2	3	4	5
aorta humana	0,01	α _{Wo}	0,000	9,38	11,21	13,26	15,85	19,42	22,42	25,07
grandes arterias	0,004		0,000	3,75	4,48	5,31	6,34	7,77	8,97	10,03
pequeñas arterias	0,001		0,000	0,94	1,12	1,33	1,59	1,94	2,24	2,51
arteriolas	0,0001		0,000	0,09	0,11	0,13	0,16	0,19	0,22	0,25
capilares	0,00001		0,000	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,03

Tabla 26

La Figura 111 muestra el comportamiento de las funciones de Bessems c_Q y c_P en función de α_{Wo}



Figura 111: Gráfica de las funciones c_P y c_Q en función del número de Womersley (Alfa_Wo)

En la Figura 112 se representa $\frac{\mathcal{R}_0}{R_p}$ y $\frac{\mathcal{L}_0}{\rho/A}$ en función del número de Womersley de acuerdo a (11.1.3 a) y (11.1.3 b).



Figura 112

Las ecuaciones (11.1.1) y (11.1.2) relacionan los tres campos escalares A(t,z), Q(t,z) y P(t,z). Para poder estudiar un flujo pulsátil en un conducto con pared distensible, es necesario especificar una relación constitutiva entre P(t,z) y A(t,z) que adopta la forma de una ecuación del movimiento de la pared. Una forma bastante general de hacer esto es introducir un operador \tilde{O} que se supone es invertible, con operador inverso \tilde{C} , como se hace en la sección 23.6. Entonces, si P_T representa la presión aplicada sobre la cara externa de la pared por el ambiente que rodea al conducto:

$$P - P_T = \tilde{\mathcal{O}}[A]$$
 (11.1.4 a) $A = \tilde{\mathcal{C}}[P - P_T]$ (11.1.4 b)

En lo que sigue se asume que P_T no varía con z y permanece constante en la escala de tiempo característica de la propagación de los pulsos.

Para aplicar un enfoque analítico de la propagación, teniendo en cuenta los fenómenos disipativos en el fluído y en la pared del conducto, conviene linealizar todas las ecuaciones en torno a un estado de referencia, incluyendo la ecuación del movimiento de la pared dada por la relación constitutiva (11.1. 4 a) o su inversa (11.1. 4 b). Mediante \tilde{O}_L se representa al operador que se obtiene linealizando el operador \tilde{O} . Mediante \tilde{C}_L se representa al operador que resulta de linealizar el operador \tilde{C} . Ambas linealizaciones se efectúan en torno al área $A_0(z)$ de la sección transversal del conducto en la posición z sobre el eje espacial cuando en el lumen hay una presión uniforme P_0 (presión en el estado de referencia). Entonces el operador \tilde{O}_L relaciona linealmente la presión P(t,z) con el apartamiento del área $A(t,z) - A_0(z)$ respecto del estado de referencia: $P - P_0 = \tilde{O}_L[(A - A_0)]$ en forma análoga $A - A_0 = \tilde{C}_L[P - P_0]$.

Para los modelos de movimiento de la pared que se consideran en esta tesis, la derivación parcial respecto del tiempo conmuta con el operador $\tilde{\mathcal{O}}_L$ en la ecuación $P - P_0 = \tilde{\mathcal{O}}_L[(A - A_0)]$ y con su operador inverso $\tilde{\mathcal{C}}_L$ en la ecuación $A - A_0 = \tilde{\mathcal{C}}_L[P - P_0]$.

Entonces
$$\frac{\partial P}{\partial t} = \tilde{O}_L \left[\frac{\partial (A - A_0)}{\partial t} \right]$$
 y $\frac{\partial (A - A_0)}{\partial t} = \frac{\partial A}{\partial t} = \tilde{C}_L \left[\frac{\partial P}{\partial t} \right]$ De esta última igualdad y de (11.1.1)
se obtiene: $-\frac{\partial}{\partial z}Q = \tilde{C}_L \left[\frac{\partial P}{\partial t} \right]$ (11.1.5 a)

Linealizando (11.1.2) (sustituyendo el radio R por su valor R_0 y el área A por su valor A_0 en el estado de referencia, en las fórmulas (11.1.3 a) y (11.1.3 b) que definen los parámetros \mathcal{R}_0 y \mathcal{L}_0) y volviéndola a escribir: $-\frac{\partial}{\partial z}P = \mathcal{R}_0 \cdot Q + \mathcal{L}_0 \frac{\partial}{\partial t}Q - \mathcal{L}_0 \cdot f_z$ (11.1.5 b)

La ecuación para el esfuerzo de cizalla que la sangre ejerce sobre la pared se puede escribir, linealizado en torno a un estado de referencia¹⁷:

$$\tau_{W}(t,z) \approx \frac{R_{0}}{2} \cdot \left[c_{Q}(\alpha_{Wo}) \cdot R_{p} \cdot Q(t,z) - (c_{P}(\alpha_{Wo}) - 1) \cdot \frac{\partial P(t,z)}{\partial z} \right]$$
(11.1.5 c)

Sustituyendo $-\frac{\partial P(t,z)}{\partial z}$ en (11.1.4 c) por el segundo miembro de (11.1.5 b) y teniendo en cuenta las definiciones (11.1.3 a) de \mathcal{R}_0 y (11.1.3 b) de \mathcal{L}_0 , se obtiene una expresión equivalente para el esfuerzo de cizalla sobre la pared, en términos del flujo y de la aceleración f_z :

$$\tau_{W}(t,z) \approx \frac{R_{0}}{2} \cdot \left[\mathcal{R}_{0} \cdot Q(t,z) + (c_{P}(\alpha_{Wo}) - 1) \cdot \mathcal{L}_{0} \cdot \left(\frac{\partial}{\partial t}Q - f_{z}\right) \right]$$
(11.1.5 d)

Reformulado de esta manera, el modelo de orden espacial reducido permite un estudio analítico de la propagación de pulsos y de los esfuerzos sobre la interfase entre el fluido y la estructura continente. También permite analizar algunos efectos de la aceleración del cuerpo sobre el movimiento de la sangre.

 $^{^{17}}$ El signo de - que aparece en la fórmula (11.1.4) de la sección 23.6 se ha eliminado en (11.1. 4 c) porque ahora se trata del esfuerzo del fluido sobre la estructura en vez del esfuerzo de la estructura sobre el fluido.

11.1.2 Pared con viscoelasticidad fraccionaria

Craiem y Armentano (Craiem y Armentano, 2007) propusieron y estudiaron en aortas de ovejas Merino in-vivo y posteriormente en arterias humanas (Craiem et al, 2008), la aplicabilidad de un modelo de viscoelasticidad fraccionaria para relacionar el esfuerzo circunferencial σ_{θ} con la deformación circunferencial ε_{θ} . El modelo involucra dos derivadas fraccionarias:

$$\sigma_{\theta} = E_0 \cdot \varepsilon_{\theta} + \eta_1 \cdot \frac{\partial^{\alpha}}{\partial t^{\alpha}} \varepsilon_{\theta} + \eta_2 \cdot \frac{\partial^{\beta}}{\partial t^{\beta}} \varepsilon_{\theta}$$
(11.1.6)

Donde E_0 es el módulo de elasticidad ordinario (de impacto), los coeficientes positivos η_1 y η_2 multiplican a las derivadas fraccionarias de orden α y β respectivamente, siendo α y β números comprendidos entre 0 y 1. En los experimentos in-vivo con ovejas, para frecuencias de pulso comprendidas entre 2 y 30 Hz, el ajuste del parámetro α da valores próximos a cero (aproximadamente entre 0.1 y 0.2) y el ajuste de β da valores próximos a 1.

La derivada fraccionaria de orden γ de una función f(t), cuando este número γ se encuentra comprendido entre 0 y 1 se puede definir así, donde $\Gamma(z)$ es la función gama de Euler (Schiessel et al, 1995) (Craiem y Armentano, 2007) (Magin, 2010) (Palomares-Ruiz et al, 2015):

$$D^{\gamma}f(t) = \frac{d^{\gamma}f(t)}{dt^{\gamma}} = \frac{1}{\Gamma(1-\gamma)} \cdot \frac{d}{dt} \left(\int_0^t \frac{f(u)}{(t-u)^{\gamma}} \cdot du \right)$$
(11.1.7)

Para un orden $\gamma > 0$ cualquiera, la derivada fraccionaria se define así, donde $\rho = m - \gamma \gamma m$ es el mínimo número entero mayor que γ (Courant, 1936) (Schiessel et al, 1995):

$$D^{\gamma}f(t) = \frac{d^m}{dt^m} \frac{1}{\Gamma(\rho)} \cdot \frac{d}{dt} \left(\int_0^t \frac{f(u)}{(t-u)^{1-\rho}} \cdot du \right)$$
(11.1.8)

Las derivadas fraccionarias satisfacen las igualdades (Courant, 1936) (Schiessel et al, 1995):

$$D^{\gamma}(K_{1}f(t) + K_{2}g(t)) = K_{1}D^{\gamma}f(t) + K_{2}D^{\gamma}g(t) \qquad D^{\mu}D^{\gamma}f(t) = D^{\gamma}D^{\mu}f(t)$$

La transformada de Fourier $\hat{F}\left[\frac{d^{\gamma}f}{dt^{\gamma}}\right]$ de esta derivada fraccionaria verifica la ecuación (Schiessel $\widehat{F}\left[\frac{d^{\gamma}f}{dt^{\gamma}}\right] = (i\omega)^{\gamma}\widehat{F}[f]$ et al, 1995) (Craiem y Armentano, 2007): (11.1.9 a) $\frac{d^{\gamma}}{dt^{\gamma}}e^{i\omega t} = (i\omega)^{\gamma}e^{i\omega t}$ (11.1.9 b)

Además:

la

Aplicando la transformada de Fourier a ambos miembros de la ecuación constitutiva (11.1.11) y
teniendo en cuenta la fórmula (11.1.9 a) se obtiene que la transformada
$$\hat{\sigma}_{\theta}(\omega)$$
 del esfuerzo y
la transformada $\hat{\varepsilon}_{\theta}(\omega)$ de la deformación, se relacionan a través de un módulo complejo
 $E^*(\omega) = E_s(\omega) + iE_l(\omega)$: $\hat{\sigma}_{\theta}(\omega) = E^*(\omega) \cdot \hat{\varepsilon}_{\theta}(\omega)$ (11.1.10)

La parte real $E_s(\omega)$ (el módulo de almacenamiento) es:

$$E_s(\omega) = E_0 + \eta_1 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}$$
(11.1.11 a)

La parte $E_l(\omega)$ (el módulo de pérdidas) que aparece multiplicada por la unidad imaginaria *i* es:

$$E_{l}(\omega) = \eta_{1} \cdot sen\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_{2} \cdot sen\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}$$
(11.1.11 b)

El ajuste de parámetros a partir de los registros obtenidos en ovejas sin aplicar localmente un inductor de la contracción del músculo liso arterial dió (Craiem y Armentano, 2007):

 $E_0 = 393 \, kPa$ $\eta_1 = 32.6 \, kPa \times s^{\alpha}$ $\alpha = 0.20$ $\eta_2 = 1.07 \, kPa \times s^{\beta}$ $\beta = 0.84$ Luego de la aplicación local del fármaco (fenilefrina) obtuvieron:

$$E_0 = 411 \, kPa \qquad \eta_1 = 82.2 \, kPa \times s^{\alpha} \qquad \alpha = 0.11 \qquad \eta_2 = 2.73 \, kPa \times s^{\beta} \qquad \beta = 0.80$$

En la Figura **113** se presenta $E_s(\omega) \neq E_l(\omega)$.



Figura 113: Izquierda: Módulo de almacenamiento $E_s(\omega)$ antes (PRE) y después (POST) de agregar el fármaco. Derecha: Módulo de pérdida $E_l(\omega)$ antes (PRE) y después (POST) de agregar el fármaco

Para el modelo Voigt: $\sigma_{\theta} = E_0 \cdot \varepsilon_{\theta} + \eta \frac{\partial}{\partial t} \varepsilon_{\theta}$ Craiem y Armentano obtuvieron, a partir de los mismos registros, antes de administrar el fármaco: $E_0 = 481 \, kPa$ $\eta = 0.7 \, kPa \times s$ Luego de administrado: $E_0 = 573 \, kPa$ $\eta = 1.2 \, kPa \times s$ Para el modelo Voigt, el módulo de almacenamiento $E_s(\omega) = E_0$ es independiente de la frecuencia, mientras que el módulo de pérdida $E_l(\omega) = \eta \omega$ aumenta linealmente con la frecuencia. El ajuste del modelo Voigt, cuantificado a través del coeficiente de correlación de Pearson, fue mucho más pobre que el ajuste del modelo con viscoelasticidad fraccionaria (Craiem y Armentano, 2007).

11.2 Resultados

11.2.1 Ecuación del movimiento para una pared delgada con viscoelasticidad fraccionaria

La ecuación (22.6.19) del movimiento para una cáscara (que se deduce en la sección 22.6) se puede replantear en términos del área de la sección transversal del tubo, teniendo en cuenta que $\lambda_{\theta} = \frac{R}{R_0} = \sqrt{\frac{A}{A_0}}$ (donde R_0 y A_0 son, respectivamente, el radio y el área de la sección

transversal del conducto en el estado de referencia), poniendo $\Delta p = P - P_0$ y expresando la relación entre el esfuerzo circunferencial σ_{θ} , la deformación y sus derivadas en términos del área A de la sección transversal del tubo:

$$P - P_0 = \tilde{\mathcal{O}}[A] = \frac{h_0}{R_0} \frac{A_0}{A} \cdot \left(\sqrt{\frac{A}{A_0}} \cdot M \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \left(\sqrt{\frac{A}{A_0}} \right) + \Delta \sigma_\theta \right)$$
(11.2.1)

En esta ecuación de movimiento M es un parámetro de inercia, h_0 es el espesor de la pared (que se supone incompresible) en el estado de referencia y $\Delta \sigma_{\theta}$ es la diferencia entre el esfuerzo circunferencial y su valor en el estado de referencia.

Como $\frac{R}{R_0} = \sqrt{\frac{A}{A_0}}$ y $\varepsilon_{\theta} = \frac{R}{R_0} - 1$, la ecuación (11.1.6) del modelo de viscoelasticidad fraccionaria se puede replantear, relativa al estado de referencia, en términos del área de la sección transversal del conducto:

$$\Delta \sigma_{\theta} = E_0 \cdot \left(\sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1 \right) + \eta_1 \cdot \frac{\partial^{\alpha}}{\partial t^{\alpha}} \left(\sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1 \right) + \eta_2 \cdot \frac{\partial^{\beta}}{\partial t^{\beta}} \left(\sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1 \right)$$
(11.2.2)

Sustituyendo esta última fórmula en (11.2.1) se obtiene una expresión para el operador \tilde{O} cuando la viscoelasticidad de la pared es fraccionaria:

$$P - P_{0} = \tilde{\mathcal{O}}[A] = \frac{h_{0}}{R_{0}} \cdot \frac{A_{0}}{A} \cdot \left\{ \sqrt{\frac{A}{A_{0}}} \cdot M \cdot \frac{\partial^{2}}{\partial t^{2}} \left(\sqrt{\frac{A}{A_{0}}} - 1 \right) + E_{0} \left(\sqrt{\frac{A}{A_{0}}} - 1 \right) + \eta_{1} \frac{\partial^{\alpha}}{\partial t^{\alpha}} \left(\sqrt{\frac{A}{A_{0}}} - 1 \right) + \eta_{2} \frac{\partial^{\beta}}{\partial t^{\beta}} \left(\sqrt{\frac{A}{A_{0}}} - 1 \right) \right\}$$

$$(11.2.3)$$

Si el apartamiento del área A respecto del área A_0 es pequeño, $\frac{A_0}{A}$ y $\sqrt{\frac{A}{A_0}}$ se pueden aproximar por 1, mientras que $\sqrt{\frac{A}{A_0}} - 1 = \frac{\sqrt{A} - \sqrt{A_0}}{\sqrt{A_0}} \approx \frac{A - A_0}{2 \cdot A_0}$.

En este caso el operador $\tilde{\mathcal{O}}[A]$ de (11.2.3) se puede linealizar introduciendo, como se dijo en la sección 11.1.1, un operador $\tilde{\mathcal{O}}_L$ que se aplica a $A - A_0$:

$$P - P_0 = \tilde{\mathcal{O}}_L[(A - A_0)] = \frac{\sqrt{\pi}h_0}{2 \cdot A_0^{\frac{3}{2}}} \cdot \left\{ M \cdot \frac{\partial^2 (A - A_0)}{\partial t^2} + E_0 \cdot (A - A_0) + \eta_1 \frac{\partial^\alpha (A - A_0)}{\partial t^\alpha} + \eta_2 \frac{\partial^\beta (A - A_0)}{\partial t^\beta} \right\}$$
(11.2.4)

El módulo de elasticidad E_0 circunferencial se puede interpretar como el módulo de Young incremental operacional, determinado en condiciones isométricas en dirección del eje del conducto, cuando la pared es anisótropa (ortotrópica). Este módulo fue introducido al final de la sección 22.5 en la ecuación (22.5.11): $E_0 = E_{\theta,op} = \frac{E_{\theta}}{1 - v_{\theta z} \cdot v_{z\theta}}$ (11.2.5)

Donde E_{θ} es el módulo incremental circunferencial, mientras que $v_{\theta z}$ y $v_{z\theta}$ son módulos de Poisson para una pared delgada ortotrópica.

11.2.2 Propagación de pulsos en conductos con paredes distensibles y viscoelasticidad fraccionaria

A partir de la ecuación de balance para el volumen $-\frac{\partial}{\partial z}Q = \frac{\partial}{\partial t}A$, de la ecuación de balance para la cantidad de movimiento del fluido $-\frac{\partial}{\partial z}P = \mathcal{R}_0 \cdot Q + \mathcal{L}_0 \frac{\partial}{\partial t}Q - \mathcal{L}_0 \cdot f_z$ y de la relación constitutiva para la pared del conducto $P - P_T = \tilde{O}_L[(A - A_0)]$ se pueden obtener ecuaciones separadas para el flujo de volumen, el área y la presión. Eliminando el área de la sección transversal del conducto y la presión en el lumen, se deduce la siguiente ecuación a derivadas parciales para el flujo de volumen, aplicable para un área $A_0(z)$ dependiente de la posición y en presencia de fuerzas inerciales para las cuales $\frac{\partial}{\partial t} f_z$ no se anula:

$$\frac{\partial}{\partial z}\tilde{\mathcal{O}}_{L}\left[\frac{\partial}{\partial z}Q\right] = \mathcal{R}_{0}\cdot\frac{\partial}{\partial t}Q + \mathcal{L}_{0}\frac{\partial^{2}}{\partial t^{2}}Q - \mathcal{L}_{0}\cdot\frac{\partial}{\partial t}f_{z}$$
(11.2.6)

Introduciendo la expresión (11.2.4) para el operador \tilde{O}_L en (11.2.6) resulta la siguiente ecuación a derivadas parciales fraccionarias:

$$\frac{\partial}{\partial z} \left[\frac{\sqrt{\pi}h_0}{2 \cdot A_0^{\frac{3}{2}}} \cdot \left\{ M \cdot \frac{\partial^3 Q}{\partial t^2 \partial z} + E_0 \cdot \frac{\partial Q}{\partial z} + \eta_1 \cdot \frac{\partial^{\alpha+1}Q}{\partial t^{\alpha} \partial z} + \eta_2 \cdot \frac{\partial^{\beta+1}Q}{\partial t^{\beta} \partial z} \right\} \right] = \mathcal{R}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} Q + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} Q - \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} f_z$$
(11.2.7)

Si el área A_0 y los demás parámetros son independientes de la coordenada espacial, (11.2.7) se reduce a la forma: $\frac{\partial^2}{\partial z^2} \tilde{\mathcal{O}}_L[Q] = \mathcal{R}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} Q + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} Q - \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} f_z \qquad (11.2.8)$

Cuando los parámetros y la fuerza de volumen f_z son independientes de z, para el área de la sección transversal y para la presión en el lumen se obtienen ecuaciones de la misma forma, pero en las ecuaciones correspondientes no aparece la fuerza de volumen, a diferencia de lo que ocurre en la ecuación (11.2.8) para el flujo. Si además se supone que $\frac{\partial}{\partial t}f_z \equiv 0$, se puede investigar las características del fenómeno de propagación empleando la ecuación:

$$\frac{\partial^2}{\partial z^2} \tilde{\mathcal{O}}_L[X] = \mathcal{R}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} X + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} X$$
(11.2.9 a)

$$\tilde{\mathcal{O}}_{L}[X] = \frac{\sqrt{\pi}h_{0}}{2\cdot A_{0}^{\frac{3}{2}}} \cdot \left\{ M \cdot \frac{\partial^{2}[X]}{\partial t^{2}} + E_{0} \cdot [X] + \eta_{1} \cdot \frac{\partial^{\alpha}[X]}{\partial t^{\alpha}} + \eta_{2} \cdot \frac{\partial^{\beta}[X]}{\partial t^{\beta}} \right\}$$
(11.2.9 b)

El campo X(t, z) puede representar el flujo, la presión o el área. La (11.2.8) es una ecuación de ondas generalizada, porque admite soluciones del tipo $\hat{X}_a(t, z, \omega) = \hat{X}_a(\omega) \cdot e^{-\gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t}$ y $\hat{X}_r(t, z) = \hat{X}_r(\omega) \cdot e^{+\gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t}$ donde $\gamma(\omega)$ es un parámetro complejo que caracteriza la propagación. Sustituyendo las soluciones tentativas $e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t}$ en el miembro de la izquierda de la ecuación de ondas generalizada:

$$\frac{\partial^2}{\partial z^2} \tilde{\mathcal{O}}_L \left[e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t} \right] = \gamma^2(\omega) \cdot \tilde{\mathcal{O}}_L \left[e^{i\omega \cdot t} \right] \cdot e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z}$$
(11.2.10)

Teniendo en cuenta la definición (11.2.9 b) de $\tilde{O}_L[X]$ y las propiedades de la derivación fraccionaria (ecuaciones (11.1.9 a) y (11.1.9 b)) se deduce que $\tilde{O}_L[e^{i\cdot\omega\cdot t}] = \hat{O}_L(\omega) \cdot e^{i\cdot\omega\cdot t}$ donde, por definición: $\hat{O}_L(\omega) = \frac{\sqrt{\pi}h_0}{2\cdot A_0^{\frac{3}{2}}} \cdot \{-\omega^2 M + E^*(\omega)\}$ (11.2.11)

En (11.2.11) aparece el módulo complejo $E^*(\omega)$ cuya parte real (de almacenamiento de energía elástica) e imaginaria (de pérdida de energía elástica por disipación viscosa) vienen dadas por las ecuaciones (11.1.11 a) y (11.1.11 b).

Sustituyendo las soluciones tentativas $e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t}$ en el miembro a la derecha de la ecuación de ondas generalizada (la (11.2.9a) y (11.2.9b)):

$$\mathcal{R}_{0} \cdot \frac{\partial}{\partial t} \left(e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t} \right) + \mathcal{L}_{0} \cdot \frac{\partial^{2}}{\partial t^{2}} \left(e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t} \right) = (i \cdot \omega \cdot \mathcal{R}_{0} - \omega^{2} \cdot \mathcal{L}_{0}) \cdot e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t}$$
(11.2.12)

De (11.2.10) y de (11.2.12) se desprende que $e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t}$ son soluciones de la ecuación de ondas generalizada siempre y cuando el parámetro de propagación verifique la igualdad:

$$\gamma^{2}(\omega) = \frac{i\omega \cdot (\mathcal{R}_{0} + i\omega \cdot \mathcal{L}_{0})}{\hat{o}_{L}(\omega)}$$
(11.2.13)

Introduciendo un coeficiente de atenuación $\beta(\omega)$ y un número de ondas $k(\omega)$, el parámetro de propagación se expresa por $\gamma(\omega) = \beta(\omega) + i \cdot k(\omega)$ y las soluciones $e^{\pm \gamma(\omega) \cdot z} e^{i\omega \cdot t}$ adoptan la forma de ondas armónicas de frecuencia ω : una onda amortiguada $e^{-\beta(\omega) \cdot z} e^{i \cdot (\omega \cdot t - k(\omega) \cdot z)}$ que se propaga en sentido de las z crecientes y una onda amortiguada $e^{+\beta(\omega) \cdot z} e^{i \cdot (\omega \cdot t + k(\omega) \cdot z)}$ que se propaga en sentido de las z decrecientes.

Descomponiendo $\hat{O}_L(\omega)$ en sus partes real $L_r(\omega)$ e imaginaria $L_i(\omega)$, se obtienen funciones de las componentes del módulo complejo y del parámetro de inercia de la pared:

$$L_r(\omega) = \frac{\sqrt{\pi}h_0}{2 \cdot A_0^{\frac{3}{2}}} \cdot \left(-\omega^2 M + E_s(\omega)\right) \quad (11.2.14 \text{ a}) \qquad L_i(\omega) = \frac{\sqrt{\pi}h_0}{2 \cdot A_0^{\frac{3}{2}}} \cdot \left(E_l(\omega)\right) \quad (11.2.14 \text{ b})$$

Sustituyendo en (11.2.13) la decomposición de $\hat{O}_L(\omega)$ en sus partes real e imaginaria dadas por las ecuaciones (11.2.14), sacando $-\omega^2 \cdot \mathcal{L}_0$ de factor común en el numerador, multiplicando numerador y denominador por el módulo de almacenamiento $E_s(\omega)$ y teniendo en cuenta la fórmula (11.1.8) que define \mathcal{L}_0 , el cuadrado del parámetro de propagación puede ponerse de la

forma
$$\gamma^{2}(\omega) = -\frac{\omega^{2}}{v_{*}^{2}} \cdot \frac{\left(1 - i \cdot \frac{\mathcal{K}_{0}}{\omega \cdot \mathcal{L}_{0}}\right)}{\left(1 - \frac{\omega^{2} \cdot \mathcal{M}}{E_{s}}\right) + i \cdot \frac{E_{l}}{E_{s}}} = (\beta^{2} - k^{2}) + i \cdot (2 \beta k)$$
(11.2.15)

En esta expresión aparece una velocidad de propagación del pulso v_* dada por una modificación de la fórmula de Moens-Korteweg: $v_* = \sqrt{\frac{h_0}{2 \cdot \rho \cdot R_0} \cdot E_s(\omega)} \cdot \sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo})}$ (11.2.16)

En la fórmula modificada aparece el módulo de almacenamiento incremental circunferencial dinámico $E_s(\omega)$. Este módulo se expresa como suma de un término de elasticidad de impacto¹⁸ E_0 y un término de almacenamiento viscoelástico (la suma de los términos dependientes de la frecuencia en la ecuación (11.1.16 a)). El término de corrección $\sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo}(\omega))}$ involucra una de las dos funciones del número de Womersley $\alpha_{Wo}(\omega) = R_0 \cdot \sqrt{\frac{\rho \cdot \omega}{\mu}}$ introducidas por Bessems (Bessems, 2007). Este factor de corrección está comprendido entre 1 y 0,707, aumentando a medida que aumenta la frecuencia de pulsación¹⁹.

El número adimensionado $\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}$ que aparece en el factor $\left(1 - i \cdot \frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}\right)$ del numerador de (11.2.15), es el cociente entre las pérdidas de energía debidas a la viscosidad del fluído y el almacenamiento inercial de energía debido a la masa del fluído. De las fórmulas de definición $\mathcal{R}_0 = \frac{c_Q}{2 - c_P} \cdot \mathcal{R}_p$ y $\mathcal{L}_0 = \frac{\rho}{(2 - c_P) \cdot A_0}$, teniendo en cuenta que $\mathcal{R}_p = \frac{8 \cdot \mu}{\pi \cdot \mathcal{R}_0^4}$ resulta²⁰:

$$\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0} = \frac{8 \cdot \mu \cdot c_Q(\alpha_{Wo})}{\omega \cdot \rho \cdot R_0^2} \tag{11.2.17}$$

En (11.2.17) el efecto de la viscosidad del fluído aparece en ²¹ $\mu \cdot c_Q(\alpha_{Wo})$. La Figura 114 muestra cómo varía $\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}$ cuando la frecuencia aumenta.

¹⁹ De la definición (11.1.5 a) de c_P se obtiene $\sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo}(\omega))} = \sqrt{1 - \frac{\sqrt{2}}{\alpha_{Wo}} \cdot \left(1 - \frac{\sqrt{2}}{2 \cdot \alpha_{Wo}}\right)}$ si $\alpha_{Wo} > \sqrt{2}$ y $\sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo}(\omega))} = \frac{1}{\sqrt{2}}$ si $\alpha_{Wo} \le \sqrt{2}$

²⁰ De la definición (11.1.5 b) $c_Q = \frac{\frac{\alpha_{Wo}}{4\sqrt{2}}}{\left(1 - \frac{\sqrt{2}}{2 \cdot \alpha_{Wo}}\right)}$ cuando $\alpha_{Wo} > \sqrt{2}$ y es igual a $\frac{1}{2}$ cuando $\alpha_{Wo} \le \sqrt{2}$

- ²¹ $c_Q(\alpha_{Wo})$ crece, a partir de $\frac{1}{2}$, con el número de Womersley α_{Wo} , cuando éste supera $\sqrt{2}$.
- Pero $\alpha_{Wo} = R_0 \cdot \sqrt{\frac{\rho \cdot \omega}{\mu}}$ decrece al aumentar μ . Entonces, para $\alpha_{Wo} > \sqrt{2}$ la función $\mu \cdot c_Q(\alpha_{Wo}) = \mu \cdot \frac{\frac{\alpha_{Wo}}{4\sqrt{2}}}{\left(1 \frac{\sqrt{2}}{2 \cdot \alpha_{Wo}}\right)}$ crece aproximadamente como $\sqrt{\mu}$.

¹⁸ Para una pared ortotrópica E_0 viene dado por la fórmula $E_0 = E_{\theta,op} = \frac{E_{\theta}}{1 - v_{\theta z} \cdot v_{z\theta}}$ cuando la longitud del conducto no se modifica significativamente durante la propagación (sección 22.5, ecuación (22.5.11)).



Figura 114: Cociente entre las pérdidas de energía debidas a la viscosidad del fluído y el almacenamiento inercial de energía debido a la masa del fluído en función de la frecuencia

En el factor $\left(1 - \frac{\omega^2 \cdot M}{E_s}\right) + i \cdot \frac{E_l}{E_s}$ del denominador de (11.2.15) aparecen dos números adimensionados $\frac{\omega^2 \cdot M}{E_s}$ y $\frac{E_l}{E_s}$. El número $\frac{\omega^2 \cdot M}{E_s}$ es el cociente entre un esfuerzo asociado a la aceleración de la masa efectiva (que en el caso de una arteria in-vivo incluye pared, fluído adyacente y tejidos adyacentes) y un esfuerzo igual al módulo de almacenamiento. En general, para las arterias el cociente $\frac{\omega^2 \cdot M}{E_s(\omega)}$ se aproxima a 1 para frecuencias muchos órdenes de magnitud superiores a las fisiológicas (en Hardung, 1962, se encuentra una discusión para $\frac{\omega^2 \cdot M}{E_o}$, es decir cuando el módulo de almacenamiento coincide con el módulo de impacto). El componente inercial de la respuesta mecánica de la pared es en general despreciable (Armentano et al, 1995) de modo que lo despreciaremos en lo que sigue del análisis de la propagación.

La Figura 115 muestra el cociente $\frac{E_l}{E_s}$ en función de la frecuencia para el modelo de viscoelasticidad fraccionaria, empleando los valores numéricos obtenidos por Craiem y Armentano y las fórmulas (11.1.11 a) y (11.1.11 b) para los módulos de pérdida y de almacenamiento.



Figura 115: Relación entre la energía perdida y la energía almacenada, pre y post.

Las partes real e imaginaria del cuadrado del parámetro de propagación (fórmula (11.2.15)) se

pueden expresar así:

$$\beta^2 - k^2 = -\frac{\omega^2}{v_*^2} \cdot \frac{\left(1 - \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}\right) \cdot \left(\frac{E_l}{E_s}\right)\right)}{1 + \left(\frac{E_l}{E_s}\right)^2} = U(\omega)$$
(11.2.18 a)

$$2\beta k = \frac{\omega^2}{v_*^2} \cdot \frac{\left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \mathcal{L}_0} + \frac{\mathcal{E}_l}{\mathcal{E}_s}\right)}{1 + \left(\frac{\mathcal{E}_l}{\mathcal{E}_s}\right)^2} = V(\omega)$$
(11.2.18 b)

De (11.2.18 a) y de (11.2.18 b), se pueden deducir las siguientes expresiones para el coeficiente de amortiguamiento y para el número de ondas:

$$\beta(\omega) = \sqrt{\frac{\left(\sqrt{(U^2(\omega) + V^2(\omega))}\right) + U(\omega)}{2}} \quad (11.2.19 \text{ a}) \qquad k(\omega) = \sqrt{\frac{\left(\sqrt{(U^2(\omega) + V^2(\omega))}\right) - U(\omega)}{2}} \quad (11.2.19 \text{ b})$$

A partir de las ecuaciones (11.2.19 a) y (11.2.19 b) para el cálculo, respectivamente, del coeficiente de atenuación y del número de ondas, teniendo en cuenta las ecuaciones (11.2.18) y las fórmulas (11.1.16) para los módulos de almacenamiento y de pérdida, se puede describir la propagación de pulsos²² en un conducto semi-infinito de sección transversal uniforme y pared distensible, cuando la pared presenta viscoelasticidad fraccionaria.

Si el conducto es finito, es necesario definir las cargas mecánicas en sus extremos, como se hace en la teoría de líneas de transmisión. En el capítulo 24 se establece la relación entre la teoría de

²² Si se conoce el campo X(t, 0) a la entrada del conducto, se lo puede descomponer en armónicas, ya sea expresándolo como integral o como serie de Fourier. Si el conducto se supone de longitud infinita, una vez hallado el espectro continuo o discreto, el campo en cualquier otra posición se puede calcular mediante una integral o una serie.

líneas de transmisión de señales y los modelos globales unidimensionales de flujo pulsátil en conductos de paredes distensibles. Esas herramientas se utilizan en la sección 24.3 para analizar algunos aspectos de los efectos de los movimientos corporales sobre el flujo de sangre en un segmento de arteria. En la extremidad proximal del segmento se impone un flujo y en su extremidad distal se ubica una impedancia de carga que representa el efecto del los demás vasos situados aguas abajo.

Como $\frac{V(\omega)}{|U(\omega)|} = \frac{\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0} + \frac{E_l}{E_s}}{1 - (\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}) \cdot (\frac{E_l}{E_s})}$ es pequeño respecto de 1 (esto último se desprende de los valores de $\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}$ mostrados en la Figura 114 y de los valores de $\frac{E_l}{E_s}$ de la Figura 115) y $U(\omega) < 0$, se obtienen las siguientes fórmulas aproximadas:

$$k(\omega) \approx \sqrt{|U(\omega)|} \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{4} \cdot \left(\frac{V(\omega)}{U(\omega)}\right)^2}$$
 (11.2.20 a)

$$\beta(\omega) \approx \frac{V(\omega)}{2\sqrt{|U(\omega)|}}$$
 (11.2.20 b)

Consideremos un flujo pulsátil cuyas pérdidas viscosas en el fluído y en la pared del conducto son lo bastante pequeñas como para que, a la frecuencia del pulso y en una primera aproximación, se pueda despreciar $\left(\frac{V(\omega)}{U(\omega)}\right)^2$ respecto de 1. En ese caso el número de ondas se

$$k(\omega) \approx \sqrt{|U(\omega)|} \approx \frac{\omega}{v_*} \cdot \sqrt{\frac{\left(1 - \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}\right) \cdot \left(\frac{E_l}{E_s}\right)\right)}{1 + \left(\frac{E_l}{E_s}\right)^2}}$$
(11.2.21)

La velocidad de fase se expresa así: $v_f(\omega) = \frac{\omega}{k} \approx v_* \cdot \frac{\sqrt{1 + \left(\frac{E_l}{E_s}\right)^2}}{\sqrt{1 - \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}\right) \cdot \left(\frac{E_l}{E_s}\right)}}$ (11.2.22)

puede aproximar así:

El coeficiente de atenuación queda: $\beta(\omega) \approx \frac{\omega}{v_*} \cdot \frac{\left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0} + \frac{E_l}{E_S}\right)}{\left(1 - \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}\right) \cdot \left(\frac{E_l}{E_S}\right)\right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left(1 + \left(\frac{E_l}{E_S}\right)^2\right)^{\frac{1}{2}}}$ (11.2.23)

Si es posible despreciar $\left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}\right) \cdot \left(\frac{E_l}{E_s}\right)$ y $\left(\frac{E_l}{E_s}\right)^2$ respecto de 1, a partir de las fórmulas (11.2.21), (11.2.21) y (11.2.23) se obtienen expresiones aproximadas para el número de ondas, la velocidad de fase y para el coeficiente de atenuación:

$$k(\omega) \approx \sqrt{|U(\omega)|} \approx \frac{\omega}{\nu_*}$$
 (11.2.24)

$$v_f(\omega) = \frac{\omega}{k} \approx v_* = \sqrt{\frac{h_0}{2 \cdot \rho \cdot R_0} \cdot E_s(\omega)} \cdot \sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo})}$$
(11.2.25)

$$\beta(\omega) \approx \left(\frac{\omega}{\nu_*}\right) \cdot \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0} + \frac{E_l(\omega)}{E_s(\omega)}\right)$$
(11.2.26)

La velocidad de grupo $v_g(\omega) = \frac{v_f(\omega)}{1-\omega \cdot \frac{\partial \ln v_f(\omega)}{\partial \omega}}$ se puede hallar, en el mismo orden de aproximación, a partir de la fórmula (11.2.22) para la velocidad de fase. Teniendo en cuenta que $\omega \cdot \frac{\partial \ln v_f(\omega)}{\partial \omega} = \frac{1}{2} \cdot \left(\frac{\omega}{E_s} \cdot \frac{\partial E_s}{\partial \omega} - \frac{1}{2-c_P} \cdot \frac{dc_P}{d\alpha_{Wo}} \cdot \frac{\partial \alpha_{Wo}}{\partial \omega}\right)$ la velocidad de grupo en este nivel de aproximación vendría dada por la fórmula:

$$\nu_g(\omega) = \frac{\sqrt{\frac{h_0}{2 \cdot \rho \cdot R_0} \cdot E_s(\omega)} \cdot \sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo})}}{1 - \frac{1}{2} \cdot \left\{\frac{\omega}{E_s} \cdot \frac{\partial E_s}{\partial \omega} - \left(\frac{\omega}{2 - c_P}\right) \cdot \left(\frac{dc_P}{d\alpha_{Wo}}\right) \cdot \left(\frac{\partial \alpha_{Wo}}{\partial \omega}\right)\right\}}$$
(11.2.27)

La función $c_P(\alpha_{Wo})$ de Bessems depende de parámetros del fluído y su flujo a través del número de Womersley: no depende del modelo de pared. Las diferencias debidas al modelo de pared aparecen solamente asociadas a las difrencias en el comportamiento de los parámetros $E_l(\omega)$ y $E_s(\omega)$.

Así, para el modelo Voigt
$$E_s(\omega) = E_{0,V}$$
 y $E_l(\omega) = \eta \cdot \omega$ por lo cual $\frac{E_l(\omega)}{E_s(\omega)} = \frac{\eta \cdot \omega}{E_{0,V}}$

La velocidad de fase es:
$$v_{f,V}(\omega) = v_* = \sqrt{\frac{h_0}{2 \cdot \rho \cdot R_0} \cdot E_{0,V}} \cdot \sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo})}$$
 (11.2.28 a)

El parámetro de atenuación:

$$\beta_V(\omega) \approx \left(\frac{\omega}{v_{f,V}}\right) \cdot \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0} + \frac{\eta \cdot \omega}{E_{0,V}}\right)$$
 (11.2.28 b)



Figura 116: Velocidades de fase y de grupo, pre y post, para modelo de pared Voigt.



Figura 117: Coeficiente de atenuación, pre y post, para modelo de pared Voigt.

De las fórmulas (11.1.16) se desprende, para el modelo de Craiem y Armentano, las siguientes expresiones para la velocidad de fase y para el coeficiente de atenuación exponencial:

$$v_{f,CA}(\omega) = \sqrt{\frac{h_0}{2 \cdot \rho \cdot R_0} \cdot \left(E_0 + \eta_1 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}\right)} \cdot \sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo})}$$
(11.2.29 a)

$$\beta_{CA}(\omega) \approx \left(\frac{\omega}{v_{f,CA}}\right) \cdot \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0} + \frac{\eta_1 \cdot sen(\frac{\pi}{2}\alpha) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot sen(\frac{\pi}{2}\beta) \cdot (\omega)^{\beta}}{E_0 + \eta_1 \cdot cos(\frac{\pi}{2}\alpha) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot cos(\frac{\pi}{2}\beta) \cdot (\omega)^{\beta}}\right)$$
(11.2.29 b)



Figura 118: Velocidades de fase y de grupo, pre y post, para modelo de pared viscoelástico fraccionario.



Figura 119: Coeficiente de atenuación, pre y post, para modelo de pared viscoelástico fraccionario. Entonces el cociente entre las velocidades de fase correspondientes a los modelos de Craiem y Armentano $v_{f,CA}(\omega)$ y Voigt $v_{f,V}(\omega)$ viene dado por:

$$\frac{v_{f,CA}(\omega)}{v_{f,V}(\omega)} = \sqrt{\frac{E_0 + \eta_1 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}}{E_{0,V}}}$$
(11.2.30)

La Figura 120 muestra este cociente.



Figura 120: Cociente entre la velocidad de fase del modelo de Craiem y Armentano (CA) $v_{f,CA}(f)$ y del modelo Voigt (V) $v_{f,V}(f)$

Para el modelo Voigt $\frac{\omega}{E_s} \cdot \frac{\partial E_s}{\partial \omega} = 0$. La velocidad de grupo (11.2.27) se reduce a:

$$\nu_{g,V}(\omega) = \frac{\sqrt{\frac{h_0}{2 \cdot \rho \cdot R_0} \cdot v_{0,V}} \cdot \sqrt{2 - c_P(\alpha_{Wo})}}{1 - \frac{1}{2} \cdot \left\{ -\left(\frac{\omega}{2 - c_P}\right) \cdot \left(\frac{dc_P}{d\alpha_{Wo}}\right) \cdot \left(\frac{\partial \alpha_{Wo}}{\partial \omega}\right) \right\}}$$
(11.2.31)

Para el modelo de Craiem y Armentano: $\frac{\omega}{E_s} \cdot \frac{\partial E_s}{\partial \omega} = \frac{\alpha \cdot \eta_1 \cdot \cos(\frac{\pi}{2}\alpha) \cdot (\omega)^\alpha + \beta \cdot \eta_2 \cdot \cos(\frac{\pi}{2}\beta) \cdot (\omega)^\beta}{E_0 + \eta_1 \cdot \cos(\frac{\pi}{2}\alpha) \cdot (\omega)^\alpha + \eta_2 \cdot \cos(\frac{\pi}{2}\beta) \cdot (\omega)^\beta}$

La velocidad de grupo para este modelo de pared arterial viene dada por la fórmula:

$$v_{g,CA}(\omega) = \frac{\sqrt{\frac{h_0}{2 \cdot \rho \cdot R_0}} \cdot \left(E_0 + \eta_1 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}\right)}{1 - \frac{1}{2} \cdot \left\{ \left(\frac{\alpha \cdot \eta_1 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \beta \cdot \eta_2 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}}{E_0 + \eta_1 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot \cos\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}}\right) - \left(\frac{\omega}{2 - c_P}\right) \cdot \left(\frac{dc_P}{da_{W_0}}\right) \cdot \left(\frac{\partial a_{W_0}}{\partial \omega}\right) \right\}}$$
(11.2.32)

11.3 Discusión y Conclusiones

La linealización en torno de una presión y un radio de referencia posibilita la construcción de soluciones superponiendo contribuciones debidas a la frecuencia cardíaca y sus múltiplos, y a la frecuencia fundamental de la aceleración del cuerpo y sus múltiplos.

Las velocidades de fase y de grupo, predichas por el modelo de orden reducido del flujo en un conducto de pared distensible viscoelástica, construido en este capítulo, aumentan al aumentar la frecuencia, primero más rápidamente y luego cada vez más lentamente. En el caso de la propagación de ondas en un tubo cuya pared distensible se describe mediante un modelo viscoelástico de Voigt, y en el orden de aproximación utilizado para los cálculos, ese aumento se asocia con la variación de la función c_P de Bessems. En el caso de la propagación que se describe mediante un modelo de pared con viscoelasticidad fraccionaria, se añade un nuevo factor, debido al incremento del módulo de almacenamiento con el aumento en la frecuencia. Los resultados teóricos obtenidos son compatibles con los resultados experimentales hallados por Müller para propagación de ondas en conductos con paredes elastoméricas y graficados por Hardung (1962).

Utilizando los valores numéricos obtenidos por Craiem y Armentano, ambas velocidades predichas por el modelo de propagación, de fase y de grupo, son mayores para el modelo de pared de Voigt que para el modelo de pared con viscoelasticidad fraccionaria.

Ambas velocidades calculadas aumentan luego de aplicar el fármaco, pero las velocidades de fase y de grupo calculadas a partir del modelo de pared con viscoelasticidad fraccionaria aumentan menos luego de aplicado el vasoconstrictor local.

En una arteria in vivo (como la aorta), las perturbaciones de presión, flujo y diámetro vascular que se pueden medir provienen de la combinación de ondas directas (anterógradas) y retrógradas (reflejadas), que en general no pueden separarse completamente. Se puede determinar una velocidad de fase aparente. Para la frecuencia fundamental y su primera armónica la desviación de lo que predicen los diferentes modelos de propagación para la velocidad de fase es en general muy significativa (Noordergraaf, 2011). Para estas frecuencias bajas las ondas reflejadas llegan hasta la raíz de la aorta con una amplitud que no es despreciable. En esas condiciones, cuando se determina la velocidad aparente en la aorta y a esas frecuencias, esa velocidad puede resultar varias veces mayor que lo que las fórmulas matemáticas predicen. Por el contrario, las velocidades aparentes medidas para frecuencias más elevadas concuerdan razonablemente bien con las predicciones, debido a la atenuación de las correspondientes ondas reflejadas (Nichols et al, 2011) (Noordergraaf, 2011). En ese proceso de atenuación, la disipación viscosa en el fluído y en la pared arterial parecen tener un efecto mucho menor que las reflexiones múltiples en los diferentes niveles del árbol arterial (Hardung, 1962) (Nichols et al, 2011) (Noordergraaf, 2011) ²³.

Los coeficientes de atenuación exponencial aumentan con la frecuencia para ambos modelos de pared distensible, en concordancia cualitativa con resultados experimentales para tubos de pared polímera y para arterias (Hardung, 1962) (Noordergraaf, 2011).

El coeficiente β_V correspondiente al modelo Voigt, entre 0.30 Hz y 7.30 Hz aumenta más del doble de lo que aumenta en ese intervalo de frecuencias el coeficiente β_{CA} correspondiente al modelo de Craiem y Armentano. La concavidad de la curva que representa el incremento del coeficiente β_V con la frecuencia es opuesta a la concavidad de la curva que representa el incremento del coeficiente β_{CA} con la frecuencia. Además, mientras que β_{CA} disminuye, una vez aplicado el fármaco, respecto de su valor previo a la aplicación en todo el intervalo de frecuencias, β_V se mantiene prácticamente incambiado a frecuencias bajas y aumenta ligeramente luego de aplicado el fármaco para las frecuencias más elevadas.

Como los módulos incrementales de almacenamiento elástico y de disipación de la pared arterial pueden modificarse al variar el estado de referencia, hasta cierto punto algunas consecuencias de las no linealidades de la pared pueden describirse en forma indirecta.

Como se vió en el capítulo 5, el módulo de Young incremental E_0 aumenta con la presión de referencia y con el consiguiente estiramiento de la pared. En el caso del modelo de pared con viscoelasticidad fraccionaria, el módulo de almacenamiento $E_s(\omega)$ se expresa por la suma de un

²³ Como por lo general los pulsos de presión se reflejan tendiendo a reforzarse, esto combinado con las no linealidades explica el incremento de la amplitud de la onda de pulso que se observa al avanzar hacia las arterias de la periferia.

módulo incremental de impacto E_0 y un término que aparece como una combinación lineal de los parámetros de viscosidad con coeficientes que son funciones de la frecuencia: $\eta_1 \cdot cos\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot cos\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}$ Por su parte, el módulo de pérdidas $E_l(\omega) = \eta_1 \cdot sen\left(\frac{\pi}{2}\alpha\right) \cdot (\omega)^{\alpha} + \eta_2 \cdot sen\left(\frac{\pi}{2}\beta\right) \cdot (\omega)^{\beta}$ viene dado por otra combinación lineal de esos mismos parámetros de viscosidad. Existe evidencia acerca de que el módulo de disipación aumenta cuando aumenta el estiramiento de la pared (Hardung, 1962) y por tanto cuando aumenta la presión de referencia. En el caso del modelo de pared con viscoelasticidad fraccionaria, cabe esperar que esto acontezca debido a un incremento en los parámetros de viscosidad η_1 y η_2 . Si esto es así, no solo el módulo de impacto, sino también el término dependiente de la frecuencia del módulo de almacenamiento aumenta con el incremento en la presión de referencia. Como consecuencia, de las fórmulas (11.2.29 a) para la velocidad de fase y (11.2.32) para la velocidad de grupo, cabe esperar un aumento²⁴ en ambas velocidades para una pared con viscoelasticidad fraccionaria, cuando aumentan la presión de referencia o el estiramiento.

Para analizar el comportamiento del coeficiente de atenuación $\beta(\omega)$ con el incremento en la presión a partir de la fórmula (11.2.26) ($\beta(\omega) \approx \left(\frac{\omega}{v_*}\right) \cdot \left(\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0} + \frac{E_l(\omega)}{E_s(\omega)}\right)$) es preciso valorar las posibles modificaciones en $\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}$ y $\frac{E_l(\omega)}{E_s(\omega)}$ Por un lado $\frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0} = \frac{\vartheta \cdot \mu}{\omega \cdot \rho} \cdot \frac{c_Q(\alpha_{WO})}{R_0^2}$ Puesto que $\alpha_{WO} = R_0 \cdot \sqrt{\frac{\rho \cdot \omega}{\mu}}$, de la Figura 111 se desprende que $c_Q(\alpha_{WO})$ aumenta menos que linealmente con el radio de referencia, con lo cual $\frac{c_Q(\alpha_{WO})}{R_0^2}$ disminuye cuando R_0 aumenta o la presión aumenta. En cuanto al cociente $\frac{E_l(\omega)}{E_s(\omega)}$ tanto el numerador como el denominador aumentan con la presión o el estiramiento, pero si domina el comportamiento del módulo de impacto, el resultado es una disminución. Como hemos visto que v_* aumenta con la presión o el estiramiento del coeficiente de atenuación debe disminuir con el incremento de presión o con el estiramiento. Esta predicción cualitativa coincide con los resultados experimentales sobre el coeficiente de atenuación para conductos con paredes viscoelásticas no lineales (Hardung, 1962).

²⁴ En experimentos in vivo, efectuados en perros, Nichols y Mc Donald (Nichols et al, 2011) midieron la velocidad de fase aparente en la aorta ascendente a presiones comprendidas entre 60 y 160 mm Hg. Hallaron un aumento significativo en el promedio de las velocidades de fase aparentes, con el aumento en la presión de referencia, a partir de los 100 mm Hg (de 4 m×s⁻¹ hasta 6 m×s⁻¹).

Por supuesto estas consideraciones indirectas no son suficientes: las no linealidades en la propagación de ondas deben estudiarse con modelos no lineales y los efectos de las reflexiones sobre la propagación deben ser debidamente tenidos en cuenta.

11.4 Referencias Bibliográficas

Armentano RL, Barra JG, Levenson J, Simon A y Pichel RH (1995) Arterial wall mechanics in conscious dogs: assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior, *Circulation Research*, **76**(3): 468–47

Barnard A, Hunt W, Timlake W y Varley E (1966) A theory of fluid flow in compliant tubes, *Biophysical Journal* **6**:717-724

Bessems D (2007) On the propagation of pressure and flow waves through the patient specific arterial system, Tesis de doctorado, Eindhoven University of Tecnology, Eindhoven, Holanda

Courant R (1936) Infinitesimal Calculus, Volumen 2, Blackie & Sons, Glasgow, UK

Craiem D y Armentano RL (2007) A Fractional derivative model to describe arterial visoelasticity, *Biorheology* **44**:251-263

Craiem D, Rojo FJ, Atienza JM, Armentano RL y Guinea GV (2008) Fractional-order viscoelasticity applied to describe uniaxial stress relation of human arteries, *Physics in Medicine* and *Biology* **53**:4543-4554.

Demirici N y Tönük E (2014) Non-integer viscoelastic constitutive law to model soft biological tissues to in-vivo indentation, *Acta of Bioengineering and Biomechanics* 16 (4) DOI: 10.5277/ABB-00005-2014-03

Hardung V (1962) *Propagation of pulse waves in visco-elastic tubings*, Handbook of Physiology, Section 2: Circulation, Volumen 1, American Physiological Society, Washington D. C. USA

Hughes D, Babbs C, Geddes L, Bourland J (1979) Measurements of Young's modulus of elasticity of the canine aorta with ultrasound, Ultrasonic Imaging, 1(4):356-367.

Hodis S y Zamir M (2011) Mechanical events within the arterial wall under the forces of pulsatile flow: a review, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **4**:1595-1602.

Magin R (2010) Fractional calculus models of complex dynamics in biological tissues, *Computers and Mathematics with Applications* **59**:1586-1593.

Milnor WR y Nichols W (1975) A new method of measuring propagation coefficients and characteristic impedance in blood vessels, *Circulation Research* **36**:631-639

Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos Ch (2011) McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, Hodder-Arnold, London, UK

Noordergraaf A (2011) Blood in Motion, Springer, N Y

Palomares-Ruiz JE, Rodríguez-Madrigal M, Castro-Lugo JG y Rodríguez-Soto AA (2015) Fractional viscoelastic models applied to biomechanical constitutive equations, *Revista Mexicana de Física* **61**: 261–267

Perdikaris P y Karniadakis G (2014) Fractional-order viscoelasticity in one-dimensional blood flow models, *Annals of Biomedical Engineering*, DOI: 10.1007/s10439-014-0970-3

Ramo S, Whinnery J, y van Duzer T (1994) Fields and Waves in Telecommunication Electronics, Wiley, NY

Talbot SA y Gessner U (1973) Systems Physiology, Wiley, NY

Van de Vosse FN y Van Dongen MEH (1998) *Lecture notes in cardiovascular fluid mechanics*, Eindhoven University of Tecnology, Eindhoven, Holanda.

12 Aspectos de la remodelación y el daño en la pared arterial desde una perspectiva biofísica

12.1 El punto de vista biomecánico más aceptado sobre la localización y el desarrollo de lesiones ateroscleróticas

La aterosclerosis, formación patológica de placas fibrosas y ricas en lípidos en las paredes de las arterias grandes y medianas, es una enfermedad focal. Esto la diferencia de la arteriosclerosis, que es una enfermedad difusa consistente en un cambio en la composición de las paredes arteriales que se hacen más fibrosas y rígidas.

En la localización y el desarrollo de la aterosclerosis, el punto de vista biomecánico más aceptado en la actualidad da mayor importancia a la interacción fluido-estructura a nivel del endotelio. Se consideran las características del flujo y sus variaciones, poniendo énfasis en el rol del esfuerzo de cizalla que la sangre ejerce sobre el endotelio, cuantificando esta interacción con un conjunto de índices o métricas locales (que se introducen en la sección 23.4).

Las complejidades de la geometría del árbol arterial y las modificaciones en el flujo pulsátil de la sangre, junto con las modificaciones en las propiedades de las paredes arteriales (incluyendo el progresivo aumento en la rigidez de las paredes, comenzando en la aorta y continuando en las grandes arterias, que caracteriza a la enfermedad arterioesclerótica), conducen a que tanto las características del flujo como la distribución espacial y el curso temporal de los esfuerzos de cizalla sobre las paredes arteriales, varíen de una región a otra en un mismo instante, y durante el proceso de envejecimiento del organismo.

Existe evidencia sobre una asociación entre los patrones de esfuerzos de cizalla sobre las paredes arteriales (WSS) por un lado, y los procesos de formación y la estabilidad de las placas ateroescleróticas en las arterias por otro lado.

En investigaciones realizadas en aortas, carótidas y coronarias, se han encontrado asociaciones estadísticas que sugieren que las regiones con esfuerzos de cizalla disminuidos y cuyo sentido cambia durante el ciclo cardíaco (esfuerzos oscilantes en lugar de esfuerzos pulsátiles) son proclives a que se formen placas en las paredes arteriales allí ubicadas (Taylor y Humphrey, 2009). Un estudio utilizando modelos animales, alterando las características del flujo en las carótidas, muestra una asociación entre valores bajos del esfuerzo de cizalla sobre la pared y el desarrollo de placas vulnerables de riesgo elevado, mientras que índices de oscilación de esfuerzos elevados parecen inducir lesiones estables (Cheng et al, 2006).

Existe evidencia acerca de que el esfuerzo de cizalla sobre el endotelio vascular afecta la fisiología de las células endoteliales (capítulo 18). Las células del endotelio alteran su morfología y en general su fenotipo, en las regiones donde hay esfuerzos de cizalla bajos y oscilatorios respecto de su morfología en las regiones que no presentan estas características de esfuerzo de cizalla: adoptan formas más redondeadas, aumentan los espacios inter-célula y se modifica el anclaje a la membrana basal.

En las proximidades de la pared arterial el campo de velocidades de cizalla influye sobre el transporte de masa entre el fluido y el endotelio a través de una capa límite de difusión, adyacente al endotelio (Capítulo 19). Las regiones con baja velocidad de cizalla en las adyacencias del endotelio, presentan menores permeabilidades en la capa limítrofe convectivodifusiva. Esta influencia adquiere una gran importancia cuando el paso limitante al transporte de masa se encuentra en esta capa límite como parece ocurrir con el transporte de oxígeno, ATP, bradiquinina, angiotensina y otros efectores que son degradados o modificados desde el punto de vista químico en la superficie del endotelio (Caro 2001) (Ross-Ethier 2002) (Tarbell and Qiu 2006).

En relación con el aporte de oxígeno a la pared, una disminución de la permeabilidad de la capa límite puede causar hipoxia local en la íntima y en parte de la media proximal al lumen, que en general no recibe aporte a través de los vasa-vasorum.

Cuando las especies químicas son transportadas por las células de la sangre, como es el caso del oxígeno transportado por los eritrocitos, una disminución del hematocrito local cerca de la pared, debido a la migración axial de los elementos formes, puede disminuir el transporte fluido-pared con posibles consecuencias fisiológicas y fisiopatológicas (Biasetti et al, 2014) (Suárez-Bagnasco y Suárez-Ántola, 2016).

Como el paso limitante al transporte del LDL desde el lumen a la pared se encuentra en el endotelio vascular, la velocidad de cizalla en las adyacencias del endotelio no afecta el transporte de LDL. No obstante, el esfuerzo de cizalla sobre el endotelio modula dicho transporte (capítulo 19). La incorporación de LDL por la pared arterial es mayor en las regiones que presentan esfuerzos de cizalla bajos y oscilatorios, porque aumenta la permeabilidad del endotelio al LDL. Además, el esfuerzo de cizalla bajo tiene como consecuencia un aumento de la adherencia de los leucocitos (en especial los monocitos) a la superficie de las células endoteliales debido a las modificaciones en el fenotipo de estas últimas.

Por otra parte, las zonas con esfuerzos de cizalla elevados y pulsátiles (no oscilatorios) estarían en condiciones antiaterogénicas. No obstante, los esfuerzos de cizalla muy elevados pueden ser injuriosos para el endotelio y para los elementos formes de la sangre, facilitando la formación de trombos (como sugiere el esquema de esfuerzos de cizalla y sus posibles consecuencias fisiológicas de la Figura 99).

En suma, según la hipótesis hemodinámica sobre la localización y el desarrollo de la aterosclerosis, las modificaciones en el fenotipo de las células endoteliales, asociadas a esfuerzos de cizalla bajos y oscilatorios, se acompañan de la generación de señales que inducen la migración y proliferación de células musculares lisas provenientes de la túnica media. Estas células musculares lisas se organizan en torno a la acumulación de lípidos en interacción con los macrófagos que derivan de los monocitos que han atravesado el endotelio y que se transformaron en células espumosas por incorporación de lípidos.

12.2 Un punto de vista biofísico complementario

La interpretación que generalmente se hace de las asociaciones estadísticas y los resultados experimentales sobre la localización y el desarrollo de la aterosclerosis resumidos en la sección 12.1, asumiendo que son producto de una remodelación patológica regulada solo por la interacción fluido-estructura, enfatiza el punto de vista de la arteria como conducto y deja de lado posibles efectos debidos a la concentración de esfuerzos y deformaciones que se producen **en el interior** de la pared arterial.

En las paredes arteriales de bifurcaciones, ramificaciones y regiones de curvaturas elevadas (donde se suelen encontrar placas de aterosclerosis) se producen (además de las mencionadas alteraciones en los esfuerzos de la sangre sobre la superficie interna de la pared arterial) concentraciones de esfuerzos. Estas concentraciones de esfuerzos se acompañan de modificaciones en la estructura y función del músculo liso, la elastina y la matriz extracelular, modificaciones que se han podido relacionar con la enfermedad aterosclerótica (Thubrikar, 2007).

En una revisión reciente (Peiffer et al, 2013) los autores evalúan si el actual consenso sobre el rol de los esfuerzos de cizalla bajos y oscilatorios en la localización y el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas está justificado. Lo hacen a través de los resultados que aparecen en los trabajos publicados hasta marzo de 2012, donde se comparan las métricas calculadas por CFD con la distribución de las lesiones. Concluyen que la evidencia sobre la que se basa la hipótesis hemodinámica es menos robusta de lo que (por lo general) se asume.

Como se detalla en el capítulo18, sección 18.3.4, los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared aumentan con el aumento de la presión en el lumen y se concentran en ciertas zonas con geometrías específicas. Cuando se presta atención al comportamiento de los esfuerzos en el interior de la pared, se pone énfasis en la arteria considerada como un recipiente de presión.

La variación de presión en el lúmen asociada a la pulsatilidad del flujo somete a la pared a una variación cíclica en los niveles de deformación y esfuerzo. Como consecuencia de la solicitación cíclica, con el paso del tiempo se va produciendo la fractura de las láminas de elastina seguida de una remodelación fibrosa, porque a diferencia de otros elementos tisulares la elastina no se repone completamente (Nichols et al, 2011) (Safar et al., 2014). En condiciones de hipertensión, alta pulsatilidad y alta frecuencia cardíaca, este proceso se acelera en las regiones donde hay concentración de esfuerzos.

O'Rourke (Nichols et al, 2011) realizó un cálculo aproximado del tiempo hasta la fractura de las láminas de elastina en las paredes arteriales, basándose en lo que ocurre en la goma natural. Llegó a la conclusión que en el caso de la carótida y otras arterias elásticas centrales una cantidad significativa de fracturas deberían haber ocurrido al llegar a los 8×10^8 ciclos (aproximadamente a los 30 años a partir del nacimiento con una frecuencia cardíaca promedio de 70 latidos por minuto, suponiendo una distensión del 10% en cada ciclo de pulsación). En el caso de las arterias periféricas predominantemente musculares, obtuvo que la fractura deberia ocurrir a los 3×10^9 ciclos (aproximadamente 90 años de edad, para una distensión de 2 a 3% en cada ciclo de pulsación).

Pensandolo desde un punto de vista evolutivo (teniendo en cuenta las escalas de tiempo en las que habitualmente se producen adaptaciones evolutivas) y considerando que la expectativa de vida de un ser humano durante la mayor parte de la existencia de la humanidad no superaba los 40 años (por enfermedades infecciosas u otras no curables en la época, muerte violenta, accidentes, envenenamiento, etc), esta falla en la elastina en principio no sería una limitante a la vida.

De acuerdo con este enfoque, en igualdad de las demás condiciones, una frecuencia cardiaca más elevada y sostenida debe ser proaterogénica. También una hipertensión arterial sostenida en el tiempo, aumenta los esfuerzos en el interior de la pared y debe ser proaterogénica. Finalmente, en igualdad de las demás condiciones, los lugares de concentración de esfuerzos en el interior de la pared son proaterogénicos.

Existe evidencia de que el deterioro tisular no compensado en el interior de la pared se asocia con una reacción inflamatoria local. La solicitación cíclica y los esfuerzos concentrados afectan también a la matriz extracelular. Esto a su vez se asocia con modificaciones que sufren las células musculares lisas. Las células musculares lisas modificadas envían señales al endotelio desencadenando una respuesta de éste que consiste en una modificación de su fenotipo como el que se describe en la visión hemodinámica (Thubrikar, 2007).

Como se vió en el capítulo 19, la elevación de la presión en el lumen modifica la permeabilidad al LDL de las capas internas de la pared. Esta modificación se relaciona con un incremento de

los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared. Como se ve en la Figura 171, para el caso de una arteria predominantemente muscular, en ausencia de esfuerzos residuales y de actividad del músculo liso, el esfuerzo circunferencial disminuye apreciablemente desde el lumen hacia la adventicia. Esta variación se modera si entran en juego los esfuerzos residuales y se modera aun más si se añade el esfuerzo asociado a la contracción del músculo liso.

En las grandes arterias, predominantemente elásticas, el músculo liso no aporta tanto a la moderación de la variación radial del esfuerzo circunferencial. Debido a esto cabe esperar mayores aumentos en la permeabilidad de la íntima y las capas más internas de la media de las grandes arterias respecto a la situación con esfuerzo más uniformemente distribuído que se da en las arterias musculares. Esto podría favorecer la acumulación de LDL en la intima de las grandes arterias. En función de lo anterior, y analizando la situación desde el punto de vista de un recipiente de presión, cabría esperar que la incorporación de LDL por la pared arterial sea mayor en las regiones que presentan concentración de esfuerzos.

Desde el punto de vista de la respuesta de remodelación de la pared ante la solicitación cíclica, se observa que las células del musculo liso de la capa media proliferan cuando se las estira en forma cíclica. Estudios realizados en cultivos muestran que la orientación de las células y otras funciones celulares están influidas por el estiramiento cíclico (Wagenseil y Mecham, 2009) (Robertson y Watton, 2013).

Las observaciones sobre la localización y el desarrollo de las lesiones de aterosclerosis que se resumieron en la sección 3.1 aportan evidencias que respaldan el punto de vista que considera las arterias como recipientes de presión y enfatiza el rol de los esfuerzos en el interior de la pared en la localización y el desarrollo de las lesiones ateroscleróticas, puesto que en lugares en los que simultáneamente hay algún tipo de perturbación de flujo proaterogénica pero la diferencia de presión transmural se encuentra disminuída, en general no se observan placas.

Para tener en cuenta el daño acumulado localmente en la pared arterial, Thubrikar (Thubrikar, 2007) propone un diagrama cualitativo, motivado por los diagramas cuantitativos S - N que se utilizan en ciencia de materiales para representar el comportamiento de los metales sometidos a esfuerzos oscilantes reiterados (de amplitud de oscilación *S*) en torno a un esfuerzo promedio \overline{S} . Al alcanzar un número de ciclos crítico *N*, el material falla por fatiga.

Se dibuja un conjunto de curvas en un cuadrante, cuyo eje de abscisas representa el número de ciclos acumulados hasta alcanzar un cierto nivel de injuria en la pared arterial y cuyo eje de ordenadas representa la pulsación del pulso de presión (presión sistólica menos presión diastólica) (Figura 121).



Figura 121: Se esbozan dos curvas de daño, para presiones arteriales promedio de100 mm Hg y de 150 mm Hg. Se supone que se ha alcanzado un mismo nivel de daño para todos los puntos de esas curvas. Los puntos A (presión sistémica 120/80) y B (presión sistémica 140/60) corresponden a una misma presión arterial promedio, pero a pulstilidades diferentes. El punto C (presión sistémica 170/130) tiene la misma pulsatilidad que el punto A pero su presión arterial promedio es mayor. El nivel de daño se supone es el mismo para todas las curvas del diagrama. Tomada de Thubrikar, 2007

Se dibuja una curva para cada presión arterial local promedio. Para un mismo nivel de daño, cabe esperar que las curvas que corresponden a situaciones con mayor presión arterial promedio se dispongan por encima de las curvas que corresponden a situaciones con menor presión arterial promedio. Entonces, para un mismo valor de la pulsación en la presión, el número de ciclos hasta la falla será menor cuando la presión promedio sea mayor. Cuando la frecuencia cardíaca aumenta, el número de ciclos por unidad de tiempo aumenta, con lo cual se reduce el tiempo necesario para llegar al número de ciclos en el que se alcanza el nivel de injuria de referencia.

Cabe esperar que en los lugares donde hay concentración de esfuerzos (Figura 122) la ubicación de las curvas pulsación-número de ciclos se desplace paralelamente al eje de abscisas hacia la izquierda, respecto de las mismas curvas construidas en los lugares donde no hay concentración de esfuerzos.



Figura 122: Distribución de contornos de igual esfuerzo en la pared arterial, en torno a una ramificación. Los esfuerzos son mayores en los puntos D (labio distal) y P (labio proximal) del orificio. Tomada de Thubrikar, 2007

A continuación, se deduce una fórmula que relaciona la pulsatilidad $\Delta P_P = P_s - P_D$, el número de ciclos N_c y la presión arterial promedio \overline{P} , con un cierto nivel de daño a la pared arterial. La
idea básica es extender a la pared arterial la variable de acumulación continua de daño $\alpha(t)$ en el intervalo de tiempo [0, t] introducida por Miehe para describir una modalidad de daño en sólidos (Miehe, 1995): $\alpha(t) = \int_0^t \left| \frac{dW^0}{ds} \right| \cdot ds$ (12.2.1)

Aquí W^0 es la densidad de energía de deformación de un material hipotético no dañado. Como en (12.2.1) aparece el valor absoluto de la velocidad de variación de la densidad de energía de deformación, el nivel de daño asociado a la variable $\alpha(t)$ crece (o al menos no decrece) con el paso del tiempo. Originalmente este nivel de daño se introdujo para trabajar con materiales inertes en los que no hay remodelación o reparación por cuenta propia del material. Si se parte de la base de que la reparación de la elastina es despreciable, la variable de daño de Miehe se podría aplicar a las láminas de elastina de la pared.

Para un segmento cilíndrico de arteria cuya pared se deforma radialmente sometida a una presión pulsátil pero su deformación axial permanece constante, se tiene en términos de la deformación circunferencial λ_{θ} : $\frac{dW^{0}}{ds} = \frac{\partial W^{0}}{\partial \lambda_{\theta}} \cdot \frac{d\lambda_{\theta}}{ds} \qquad (12.2.2)$

La ecuación anterior considera al material como hiper elástico como se explica en el capítulo 22.

Para una pared delgada, el esfuerzo circunferencial σ_{θ}^{0} se puede relacionar con el estiramiento a través de la fórmula (22.4.4), sección 22.4: $\sigma_{\theta}^{0} = \lambda_{\theta} \cdot \frac{\partial W^{0}}{\partial \lambda_{\theta}}$ Asumiendo que se puede relacionar el esfuerzo en el interior de la pared con la presión *P* en el lumen mediante la fórmula de Laplace para una pared incompresible $\sigma_{\theta}^{0} \approx \frac{R_{0}}{h_{0}} \cdot \lambda_{\theta}^{2} \cdot P$ (aquí R_{0} y h_{0} son el radio y el espesor de la pared a presión transmural nula) y teniendo en cuenta la definición de la componente circunferencial de la deformación de Green $E_{\theta} = \frac{1}{2} \cdot (\lambda_{\theta}^{2} - 1)$ (sección 22.2, fórmula (22.2.23)), la fórmula (12.2.2) se puede re-escribir así: $\frac{dW^{0}}{ds} \approx \frac{R_{0}}{h_{0}} \cdot P \cdot \frac{dE_{\theta}}{ds}$

Entonces la fórmula (12.2.1) para la variable de acumulación continua de daño se puede reescribir, para $t = N_c \cdot T$: $\alpha(N_c \cdot T) \approx \frac{R_0}{h_0} \cdot \int_0^{N_c T} P(s) \cdot \left| \frac{dE_{\theta}(s)}{ds} \right| \cdot ds$ (12.2.3) Aquí *T* es el período del ciclo cardíaco y N_c es el número de ciclos considerado. Se supone que

Aqui T es el periodo del ciclo cardiaco y N_c es el número de ciclos considerado. Se supone que T permanece constante.

La presión en el lumen se puede descomponer en la suma de la presión arterial media \bar{P} con una componente oscilante $\Delta P(s) = \Delta P_P \cdot f(s)$ (donde ΔP_P es la pulsatilidad $P_s - P_D$ y $\int_0^T f(s) \cdot ds = 0$). Se supone que \bar{P} permanece constante.

Asumiendo que la deformación circunferencial de Green E_{θ} es función creciente de la presión en el lumen $E_{\theta} = E_{\theta}(P)$ resulta: $\frac{dE_{\theta}(s)}{ds} = \frac{dE_{\theta}(P)}{dP} \cdot \frac{dP}{ds} = \frac{dE_{\theta}(P)}{dP} \cdot \Delta P_P \cdot \frac{df(s)}{ds}$ (12.2.4) Entonces (12.2.3) se puede re-escribir así:

$$\alpha(N_c \cdot T) \approx \frac{R_0}{h_0} \cdot \int_0^{N_c T} \left(\bar{P} + \Delta P_P \cdot f(s) \right) \cdot \frac{dE_\theta(P)}{dP} \cdot \Delta P_P \cdot \left| \frac{df(s)}{ds} \right| \cdot ds$$
(12.2.5)

Aproximando, para simplificar el análisis, $\frac{dE_{\theta}(P)}{dP}$ por $\frac{dE_{\theta}(\bar{P})}{dP}$ y teniendo en cuenta que f(s) y su derivada son funciones periódicas de período T, se obtiene la fórmula buscada para estimar la variable de daño acumulado de Miehe en el caso de la pared arterial:

$$\alpha \approx \frac{R_0}{h_0} \cdot \bar{P} \cdot \frac{dE_{\theta}(\bar{P})}{dP} \cdot \left(1 + \frac{\Delta P_P}{\bar{P}} \cdot \frac{\int_0^T f(s) \cdot \left|\frac{df(s)}{ds}\right| \cdot ds}{\int_0^T \left|\frac{df(s)}{ds}\right| \cdot ds}\right) \cdot \Delta P_P \cdot (N_c T) \cdot \frac{1}{T} \int_0^T \left|\frac{df(s)}{ds}\right| \cdot ds$$
(12.2.6)

Como $\frac{\Delta P_P}{\bar{P}}$ y $\left|\frac{\int_0^T f(s) \cdot \left|\frac{df(s)}{ds}\right| \cdot ds}{\int_0^T \left|\frac{df(s)}{ds}\right| \cdot ds}\right|$ son ambos inferiores a 1 (si f(t) es una función armónica de período T se anula $\int_0^T f(s) \cdot \left|\frac{df(s)}{ds}\right| \cdot ds$), introduciendo la función creciente $g(\bar{P}) = \bar{P} \cdot \frac{dE_{\theta}(\bar{P})}{dP}$ de la presión promedio y teniendo en cuenta que $\Delta P_P = P_S - P_D$, la fórmula (12.2.6) para el nivel de daño acumulado α se puede aproximar mediante la fórmula siguiente:

$$\alpha \approx \frac{R_0}{h_0} \cdot g(\bar{P}) \cdot (P_s - P_D) \cdot (N_c T) \cdot \left(\frac{1}{T} \int_0^T \left|\frac{df(s)}{ds}\right| \cdot ds\right)$$
(12.2.7)

De (12.2.7) se deduce el comportamiento de las curvas pulsatilidad versus número de ciclos cardíacos esbozado en la Figura 121. Para un valor dado de la presión promedio y de la integral $\frac{1}{T} \int_0^T \left| \frac{df(s)}{ds} \right| \cdot ds$, un valor constante del producto $(P_s - P_D) \cdot (N_c T)$ corresponde a un mismo nivel de daño en la pared. Este es el caso de los puntos A y B sobre la misma curva en la Figura 121, para la misma frecuencia cardíaca (el mismo valor de T).

Para un valor dado del producto $(P_s - P_D) \cdot (N_c T)$ y de la integral $\frac{1}{T} \int_0^T \left| \frac{df(s)}{ds} \right| \cdot ds$, el nivel de daño crece con la presión arterial promedio. Entonces para un mismo valor de la pulsatilidad y del período del ciclo cardíaco (para una frecuencia cardíaca fija), un mismo nivel de daño se alcanza para un número de ciclos menor cuando la presión arterial promedio es mayor (caso de los puntos A y C en la Figura 121).

Finalmente, para un valor fijo del producto $g(\overline{P}) \cdot (P_s - P_D) \cdot (N_c T)$, el nivel de daño acumulado en el interior de la pared aumenta con la integral $\frac{1}{T} \int_0^T \left| \frac{df(s)}{ds} \right| \cdot ds$ Esa integral depende de la forma del perfil temporal f(t) de la onda de presión. Un aumento en las componentes de alta frecuencia en f(t) aumenta la integral: podría decirse entonces que la onda de pulso, en igualdad de las demás condiciones (incluyendo la frecuencia cardíaca), es más injuriosa cuanto mayor sea $\int_0^T \left| \frac{df(s)}{ds} \right| \cdot ds$

Los resultados de una búsqueda bibliográfica (hasta mediados de 2016), sugieren que la fórmula (12.2.6) para el daño acumulativo de la elastina, asociado a la variación de los esfuerzos en el interior de la pared, es original. Los modelos matemáticos de degradación de la elastina hallados

en la búsqueda bibliográfica vinculan los esfuerzos de cizalla en la interfase fluído-estructura con la degradación de la elastina, pero a diferencia del modelo presentado en esta sección no tienen en cuenta los esfuerzos en el interior de la pared. Lo mismo ocurre con los modelos de crecimiento, remodelación y daño del colágeno en la pared arterial. Un resumen de las ideas utilizadas en los modelos que involucran esfuerzos de cizalla puede encontrarse en un trabajo de revisión reciente (Robertson y Watton, 2013).

En la fisiología de la pared arterial, el intercambio de señales entre células de diverso tipo y entre células y matriz extracelular, es bidireccional. Puesto que hay evidencia que apoya la visión hemodinámica y evidencia que apoya la visión de la biomecánica de la pared, cabe preguntarse si es posible integrarlas en un marco conceptual único (Linssay, 2009) (Suárez Bagnasco, 2014).

Las mismas características geométricas de las curvaturas²⁵, ramificaciones y bifurcaciones arteriales que en general perturban el flujo y pueden transformarlo en proaterogénico de acuerdo a la hipótesis hemodinámica (la arteria como conducto), también producen una concentración de esfuerzos en el interior de la pared que puede resultar proaterogénica, de acuerdo con la hipótesis biomecánica (la arteria como recipiente de presión).

Una geometría desfavorable, por sí sola, puede no generar condiciones proaterogénicas. Si la presión promedio del pulso es baja, los esfuerzos se concentran en el interior de la pared en determinadas regiones asociadas a bifurcaciones, ramificaciones o curvaturas, pero en magnitud son menores que los esfuerzos que se asocian a esas regiones, en igualdad de las demás condiciones, con una presión promedio alta.

En el caso de los infantes y niños se observan curvas presión-tiempo cuyo espectro de frecuencias se asemeja al de los adultos envejecidos en vez de a los adultos jóvenes (Nichols et al., 2011), y a primera vista y paradójicamente podría parecer un perfil temporal proaterogénico. Pero no es así: las presiones promedio en las grandes arterias de los infantes y de los niños son muy inferiores a las presiones promedio en las grandes arterias endurecidas de los adultos envejecidos, y esto hace la diferencia.

Si se presta atención a lo que ocurre con el flujo, se advierte, como se vió en 18.4, que un ensanchamiento de la sección transversal al lumen, como el que se presenta cuando la carótida común se bifurca, por sí misma no conduce a una separación de flujo proaterogénica, a menos que las características del flujo lo permitan. Como se vió en la discusión del capítulo 9, un

²⁵ Como se vió en la sección 9.2, los cambios en las posiciones corporales, como los asociados al pasar de la vigilia al sueño, pueden alterar significativamente la geometría de arterias como las carótidas durante períodos de tiempo lo bastante extensos como para que deban ser tenidos en cuenta al estudiar las lesiones ateroscleróticas.

comportamiento reológico newtoniano con viscosidad independiente de la posición es desfavorable, en relación con la separación del flujo, en comparación con una reología nonewtoniana con adelgazamiento asociado a la velocidad de cizalla y viscosidad aparente independiente de la posición. Lo mismo ocurre cuando se compara esa reología newtoniana con una reología en la que influye la migración axial de los elementos formes (capítulo 10) (Biasseti et al., 2014).

Además de estas variables internas al sistema cardiovascular, las aceleraciones y desaceleraciones asociadas a los movimientos corporales pueden alterar significativamente la presión y el flujo en las grandes arterias. Noordergraaf estima que para un vaso como la aorta, una aceleración axial inferior a la mitad de la aceleración g de la gravedad puede duplicar la magnitud del flujo en el extremo distal del vaso (Noordergraaf, 2011).

La onda de pulso en una región y el caudal asociado dependen de propiedades globales, como el grado de rigidez en las grandes arterias previas a la zona considerada.

La aorta toráxica joven se dilata hasta un 20 % en su parte próxima al corazón, durante cada pulsación cardíaca. Su pared se rigidifica progresivamente, lo cual conduce en igualdad de las demás condiciones, a una elevación de la presión promedio, a un aumento en la velocidad de propagación de la onda de pulso y a una combinación de las ondas anterógradas con las ondas retrógradas reflejadas que modifica el espectro de frecuencias en forma desfavorable, proaterogénica: aumenta el peso relativo de las frecuencias elevadas.

Esta forma de onda de pulso modificada actúa sobre las ramificaciones de la aorta toráxica y afecta la aorta abdominal. A su vez se modifica el espectro de frecuencias del perfil temporal del flujo en el mismo sentido que se modifica el espectro del pulso de presión.

Podría pensarse que la combinación de esta onda de pulso injuriosa con su flujo asociado, en una zona con geometría que favorece la concentración de esfuerzos y las perturbaciones de flujo proaterogénicas, harían el resto (Kensey y Cho, 2007).

Pero esto es una descripción biomecánica. Cuando se pasa de la descripción biomecánica a la identificación y análisis de los mecanismos de señalización autócrina, parácrina e inmunoneuro-endócrina, con sus concomitantes metabólicas y de expresión fenotípica modificada, que acompañan y posibilitan el inicio y el desarrollo de la lesión aterosclerótica, las cosas son mucho más complicadas. Por ejemplo, en el caso de la aterosclerosis coronaria hay cierta evidencia que sugiere que las secreciones de hormonas (como la aldosterona) por el tejido cardíaco y la actividad de la red nerviosa asociada al corazón (red que algunos fisiólogos denominan el "pequeño cerebro en el corazón") influyen sobre el desarrollo de la enfermedad (White, 2003) (Armour, 2008) (Suárez-Bagnasco, 2014). Libby, Ridker y Hansson, en un artículo publicado en Nature (Libby et al, 2011), dicen que pese a todos los avances en la investigación de la enfermedad aterosclerótica (desde diferentes ópticas) falta evidencia definitiva para identificar cuales son los procesos cruciales en la aterosclerosis humana.

12.3 Referencias bibliográficas

Armour J (2008) Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart, *Exp. Physiol*, **93**(2):165-76

Biasetti J, Spazzini PG, Hedin U y Gasser T (2014) Synergy between shear-induced migration and secondary flows on red blood cells transport in arteries: considerations on oxygen transport, *J. R. Soc. Interface* **11**: 20140403.

Cabrera Fischer EI, Armentano RL, Pessana F, Graf S, Romero L, Christen AI, Simon A, y Levenson J (2002) Endothelium-dependent arterial wall tone elasticity modulated by blood viscosity, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **282**: H389–H394.

Cymberknop LJ, Armentano RL, Suarez Bagnasco D, Montini Ballarín F, Balay G, Negreira C y Abraham G (2015) A Biomechanical International Network for the Assessment of Tissue Engineered Blood Vessels, *10th Pan American Health Care Exchanges Conference*.

Heymans N y Bauwens J (1994) Fractal rheological models and fractional differential equations for viscoelastic behaviour, *Rheologica Acta*, **33**: 210-219

Hsiai T, Blackman B y Hanjoogn J (2010) *Hemodynamics and mechanobiology of endothelium*, World Scientific, Singapore

Jearanaisilawong P (2008) *A Continuum Model for Needlepunched Nonwoven Fabrics*, Tesis de Doctorado, MIT.

Kanaris A G, Anastasiou A D y Paras S V (2012) Modeling the effect of blood viscosity on hemodynamic factors in a small bifurcated artery, *Chemical Engineering Science* **71**: 202–211

Kensey K, Cho YI (2007) Origin of Atherosclerosis, 2da Ed., SegMedica, Summersville, USA

Libby P, Ridker PM y Hansson GK (2011) Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis, *Nature* **473** (7347):317-25

Linssay J (2009) Biomechanics of coronary artery and bypass graft disease, *Annals of Thoracic* Surgery **87**:331-338 Miehe C (1995) Discontinuous and continuous damage evolution in Ogden-type large-strain elastic materials, *Eur JMech A/Solids* **14**(5):697–720

Nichols W., O'Rourke M., Vlachopoulos Ch (2011) *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, Hodder-Arnold, London, UK

Noordergraaf A (2011) Blood in motion, Springer, N Y

Peiffer V, Sherwin S J, Weinberg P D (2013) Does low and oscillatory wall shear stress correlate spatially with early atherosclerosis? *Cardiovascular Research*, **99**: 242-250

Robertson AM y Watton P (2013) Mechanobiology of the Arterial Wall, Capítulo 8 en Becker S y Kuznetsov A (Eds) *Transport in BiologicalMedia*, Elsevier

Safar M, O'Rourke M, Frohlich E (Eds) (2014) *Blood pressure and arterial wall mechanics in cardiovascular diseases*, Springer, London, UK

Suárez-Bagnasco M (2014) Lesiones ateroscleróticas coronarias, niveles plasmáticos de aldosterona y depresión: un enfoque desde la psico-inmuno-neuro-endocrinología, Tesis de Doctorado en Medicina, Universidad Favaloro, Buenos Aires. ISBN: 978-9974-99-547-5.

Suárez-Bagnasco M y Suárez-Ántola R (2016) Contribuciones al estudio de las posibles consecuencias fisiológicas y fisiopatológicas de la acumulación axial de los elementos formes de la sangre. Segunda parte: discusión biomecánica ampliada, *Rev. SCP* **21**(1): 25-46

Talbot SA y Gessner U (1973) Systems Physiology, Wiley, NY

Thubrikar M y Robicsek F (1995) Pressure induced arterial wall stress and atherosclerosis, *Ann. Thorac. Surg* **59**:1594-1603

Thubrikar M J (2007) Vascular mechanics and pathology, Springer, N Y

Wagenseil J y Mecham R (2009) Vascular extracellular matrix and arterial mechanics, *Physiol Rev.* **89**: 957-989

White PC (2003) Aldosterone: direct effects on and production by the heart, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**(6):2376-2383.

13 Conclusiones finales y sugerencias para trabajos futuros

13.1 Conclusiones finales

La combinación de la simulación analógica in-vitro (banco HWBS) con la simulación in-silico, forma un sistema integrado analógico-digital. Esto permite la determinación de propiedades mecánicas de paredes arteriales y de tubos de nanofibras electrohiladas no tejidas, la determinación de los campos de velocidades en el lumen de arterias y de tubos electrohilados, el cálculo del campo de esfuerzos de cizalla en la interfase fluido estructura y la estimación de parámetros de transporte de masa entre el fluido y la pared.

En lo referente a la hemodinámica arterial, a partir de los resultados de simulación digital obtenidos y de la comparación con los resultados obtenidos por otros autores, se desprende que es importante utilizar un modelo reológico que tenga en cuenta las propiedades no newtonianas de la sangre cuando la intención es estimar las perturbaciones del flujo en las regiones próximas a la pared arterial, que se asocian con la enfermedad aterosclerótica o con aneurismas. Esto es aplicable inclusive en el caso de arterias grandes donde lo establecido es utilizar un modelo newtoniano con viscosidad constante para simular los detalles del flujo. Entre los motivos para usar modelos no-newtonianos se pueden destacar el adelgazamiento por cizalla (shear-thinning) y la acumulación axial de los elementos formes.

En general, un aumento en el flujo en un vaso sin cambios en la viscosidad de la sangre, trae aparejado un aumento del esfuerzo de cizalla sobre la pared (WSS) para todos los modelos estudiados. Asimismo, un aumento en la viscosidad de la sangre sin un cambio en el flujo, trae aparejado un aumento del WSS para todos los modelos estudiados.

En particular cuando la simetría y las escalas de tiempo del flujo lo permiten, como se hizo en el capítulo 8, se obtiene una expresión analítica para la velocidad de cizalla adyacente a la pared. Resulta proporcional al gasto pulsátil y a un parámetro que mide el apartamiento respecto de la reología newtoniana en condiciones de adelgazamiento por cizalla y eventual acumulación axial. En estas condiciones el adelgazamiento por cizalla para un mismo gasto pulsátil tiende a incrementar la permeabilidad de la capa límite de difusión adyacente a la pared en relación con la permeabilidad que se podría predecir utilizando un modelo newtoniano. Tanto de los resultados analíticos y como de los de simulación digital se desprende que tener en cuenta la reología no newtoniana de la sangre (y en particular las variaciones espaciales de la viscosidad) puede modificar en forma significativa la descripción de la hemodinámica local, la cuantificación de los procesos de transporte entre el fluido y la pared arterial, y la estimación de la potencia necesaria para mantener un flujo pulsátil en una arteria.

En lo referente a la caracterización biomecánica de tubos de nanofibras electrohiladas no tejidas, los resultados de las experiencias en el banco hemodinámico arrojan valores de módulos incrementales del material que son compatibles con los determinados para esos mismos materiales por otros métodos. Por este motivo parece factible utilizar el método propuesto para la caracterización de tubos electrohilados. Se confirma que la respuesta mecánica depende de los polímeros empleados y de la distribución de las fibras que componen la pared del tubo.

Como se vió en el capítulo 7, hay una diversidad de modelos aplicables a la descripción de las propiedades mecánicas de los tubos de nanofibras electrohiladas no tejidas. Los modelos matemáticos que se mencionaron en ese capítulo, incluido el propuesto en la presente memoria, poseen parámetros libres que se pueden ajustar de forma de aproximar dentro de ciertos límites la respuesta del modelo a la respuesta experimental. En general, en los modelos del primer grupo mencionado en 7, el efecto de las fibras queda implícito debido a que no hay ninguna relación establecida que permita vincular directamente los detalles de la microestructura con los parámetros del modelo. Si se tuviera el objetivo de producir industrialmente tubos electrohilados que tengan una respuesta mecánica específica (o se aproxime lo suficiente) para ser empleados como parte componente de un injerto vascular, parece necesario poder disponer de modelos de pared que posean parámetros los cuales se vinculen con parámetros del proceso de producción de los tubos. Los resultados obtenidos hasta el momento en los modelos del segundo grupo permiten ser optimista en cuanto a la posibilidad de construir modelos matemáticos de la pared que describan la respuesta mecánica en función de la distribución de las fibras y otras características constructivas. Una vez obtenido un modelo adecuado, se podría ajustar sus parámetros de forma que al construir un sustituto electrohilado su respuesta mecánica se asemeje a la respuesta mecánica normal del segmento arterial que debe reemplazar.

No obstante, hay ciertos aspectos que puede ser dificil describir adecuadamente mediante modelos matemáticos como los disponibles en la actualidad. Por ejemplo, para estructuras fibrosas no-tejidas en las cuales haya un bajo porcentaje de enlaces entre fibras, luego de fabricada la estructura, si se la somete a una carga que la distienda, esta distensión puede tener como consecuencia un reordenamiento irreversible de las fibras. Como consecuencia, en el caso de un tubo electrohilado con bajo porcentaje de enlaces entre fibras, al retirar la carga el estado de reposo de la estructura podría ser diferente al estado antes de cargarlo por primera vez (lo que se observa experimentalmente para los tubos ensayados en esta memoria). Esto se podría poner en evidencia si se analizaran los histogramas de distribución de fibras por ángulo antes y despues de aplicar la carga.

La solución de todos estos problemas requiere un trabajo que corta transversalmente varias especialidades y exige una visión holística.

En el modelo para estudiar efectos inerciales, construido en la sección 24.3 del capítulo 24, se impone un flujo como condición de entrada al segmento de arteria considerado. Esto presupone que el corazón opera como un análogo a una fuente de corriente, independiente del movimiento del cuerpo. En otros modelos (Belardinelli, 1991) se impone una presión a la entrada, asumiendo que el corazón actúa como un análogo a una fuente de voltaje independiente del movimiento del cuerpo. No obstante, el eflujo a partir del ventrículo izquierdo, la presión en el inicio de la aorta y la presión intraventricular se interrelacionan, de modo que el movimiento acelerado del cuerpo puede afectar el volumen de eyección ventricular. Esta interrelación debe tenerse en cuenta al construir modelos más abarcativos.

A diferencia de lo que ocurre con el paradigma hemodinámico sobre el rol de los factores biomecánicos de interacción fluído-estructura en localización y desarrollo de lesiones ateroscleróticas, no se han consensuado métricas o índices locales para poder aplicar en el caso en el que, desde la perspectiva de los recipientes de presión, se enfatiza el rol de los esfuerzos en el interior de la pared arterial en relación con la ubicación y desarrollo de las lesiones. No obstante, el producto de los factores que aparecen en la fórmula (12.2.7) obtenida en la sección 12.2, puede interpretarse, desde la perspectiva de la arteria como recipiente de presión, como un intento de métrica complementaria respecto de las basadas en el esfuerzo de cizalla sobre la cara interna de la pared arterial.

13.2 Sugerencias para trabajos futuros

Mejora de los modelos matemáticos del comportamiento de la pared de los tubos electrohilados. A partir de las inferencias que se puedan extraer de esos modelos, realizar extrapolaciones aplicables al diseño de los tubos.

En lo referente a la caracterización mecánica de tubos de nanofibras electrohiladas no tejidas monocapa y multicapa, podría avanzarse en la mejora de la precisión de las medidas obtenidas de diámetros mediante el uso exclusivamente de técnicas de ultrasonido de alta resolución en régimen de flujo pulsátil. Para llevar esto a cabo, es necesario efectuar aumentar la frecuencia de repetición de los pulsos de ultrasonido y la velocidad de procesamiento de los ecos. Esto requiere de modificaciones en el software empleado para adquisición y procesamiento de los ecos de ultrasonido o de efectuar parte del procesamiento mediante hardware específico. Otra de las modificaciones es introducir una ganancia variable con la profundidad (que actualmente no está implementada) de forma de mejorar la detección de la pared distal al transductor.

En relación con la enfermedad aterosclerótica y con la arterioesclerosis, parece conveniente desarrollar métricas locales basadas en variables asociadas con parámetros mecánicos de la

pared arterial, directamente relacionados con el proceso de fractura por la solicitación cíclica de las láminas de elastina. Teniendo en cuenta la evidencia resumida en el capítulo 12 sobre el rol de los esfuerzos en el interior de la pared arterial, en la localización y desarrollo del proceso de arterioesclerosis y de ateroesclerosis, parecería de interés investigar métricas complementarias a las basadas en el esfuerzo de cizalla sobre la interfase lumen-pared arterial y su interrelación con estas últimas. La fórmula (12.2.7) puede ser un punto de partida.

Una vez construídas las métricas locales para describir el proceso desde el punto de vista del recipiente de presión, parecería conveniente realizar una comparación espacio-temporal entre estas métricas y las métricas consensuadas del abordaje hemodinámico de la ateroesclerosis. Una vez hecha esta comparación cabe conjeturar que sea posible interrelacionarlas para formar un índice emergente más significativo que todos los demás (hemodinámicos y mecánicos) tomados por separado. En la construcción de este índice emergente podría ser necesario introducir parámetros relacionados con variables sistémicas como se menciona en el capítulo 12.

En viscoelasticidad las derivadas fraccionarias se pueden relacionar con estructuras jerárquicas compuestas de combinaciones de elementos elásticos y elementos viscosos lineales (Schiessel y Blumen, 1993) (Heymans y Bauwens, 1994). La relajación del esfuerzo mecánico en el parénquima del pulmón, siguiendo una ley potencial (ley relacionada con las derivadas fraccionarias), se puede describir mediante un modelo de reclutamiento progresivo en una jerarquía formada por elementos viscoelásticos de Maxwell (Bates, 2007). Para materiales compuestos por matrices viscosas con inclusiones elásticas organizadas en jerarquías fractales, se puede estimar el orden de las derivadas fraccionarias a partir de las dimensiones fractales (Suárez Ántola y Suárez Bagnasco, 2013) (Suárez Ántola, 2014). Parecería interesante investigar si el orden fraccionario de las derivadas en el modelo de Craiem y Armentano se puede relacionar con una estructura jerárquica en la pared arterial.

Al igual que en el caso de las velocidades de fase, de los parámetros de atenuación y de las velocidades de grupo calculadas en el capítulo 11, las fórmulas para la impedancia al flujo (ver capítulo 24, sección 24.2) se podrían calcular para el modelo de pared con viscoelasticidad fraccionaria y los resultados podrían compararse con los resultados que se obtienen para el modelo Voigt, utilizando los mismos datos experimentales que aparecen en el artículo de Craiem y Armentano (2007). Además, esas impedancias formuladas para un modelo de pared con viscoelasticidad fraccionaria, podrían combinarse en un modelo de árbol arterial con ramificaciones aleatorias, del tipo del cual MG Taylor fue pionero, teniendo en cuenta las modificaciones en los parámetros de viscoelasticidad fraccionaria que cabe esperar se produzcan al ir de las arterias centrales hacia las arterias periféricas. Se debería comenzar por

medir esos cambios en los parámetros, puesto que la transformación de una impedancia periférica sistémica elevada en impedancias al flujo reducidas a nivel central, para la aorta (fundamental para la eficiencia en el funcionamiento del ventrículo izquierdo) y en general para las grandes arterias, se produce asociada a dos tipos de no uniformidades espaciales, dimensionales y viscoelásticas, y se refleja en modificaciones en el parámetro de propagación. Todo esto podría motivar un trabajo futuro.

Finalmente, en relación con los resultados analíticos obtenidos en las secciones 8.5 y 8.6, y con los resultados numéricos presentados en el capítulo 10, sobre la distribución no uniforme de los elementos formes de la sangre, se podría comparar estos resultados con resultados de experimentos el los cuales se empleen partículas para simular elementos formes. Como los resultados obrtenidos son para tubos rígidos y no se discriminó entre las diferentes partículas, se podrían diseñar experimentos para efectuar medidas utilizando velocimetría de partículas por imágenes ópticas (Optical Particle Imaging Velocimetry, Brum et al, 2016), utilizando los equipos disponibles en el LAU. Entre las variables a tener en cuenta están: el tamaño, forma y grado de deformabilidad de las partículas, características del fluido suspensor, diámetro del conducto (tubo transparente) y características del flujo (estacionario o pulsátil, y si es pulsátil, frecuencia y amplitud de pulsación). Efectuando un seguimiento de partículas adyacentes a la pared, se podrían estimar parámetros relacionados con los regulares o con tubos que presenten estenosis o configuren bifurcaciones, ramificaciones o curvaturas.

13.3 Referencias Bibliográficas

Bates J (2007) A recruitment model of quasi-linear power law stress adaptation in lung tissue, Annals of Biomedical Engineering, 35 (7): 1165-1174

Brum J, Bernal M, Barrere N, Tesis A, Negreira C, Cabeza C, Pulsatile Flow Dynamics in Stenotic Aortic Models using Ultrasonic and Optical Particle Imaging Velocimetry, *IEEE International Ultrasonics Symposium*, 2016.

Craiem D y Armentano RL (2007) A Fractional derivative model to describe arterial visoelasticity, *Biorheology* **44**:251-263

Heymanms N y Bauwens J (1994) Fractal rheological models and fractional differential equations for viscoelastic behaviour, *Rheologica Acta*, **33**, 210-219

Schiessel H y Blumen A (1993) Hierarchical analogues to fractional relaxation equations, J Phys A: Math Gen 26:5057-5069

Schiessel H, Metzler R, Blumen A y Nonnemacher T (1995) Generalized viscoelastic models: their fractional equations with solutions, *J. Phys. A: Math. Gen.* 28, 6567-6584

Suárez Ántola R y Suárez Bagnasco D (2013) The viscoelastic properties of composite solids: a unified fractal model of power law and stretched exponential responses, *Actas de Trabajos Completos E-ICES 8*, 386-403, Comisión Nacional de Energía Atómica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Suárez Ántola R (2014) Power Law and Stretched Exponential Responses in Composite Solids, *Advanced Materials Research*, **853**:9-16

14 Anexo: Publicaciones científicas y presentaciones originadas en el trabajo de tesis. Participación en proyectos de investigación.

14.1 Publicaciones científicas en revistas internacionales

- Montini-Ballarin, F.§, Suarez Bagnasco, D.§, Cymberknop, L.J., Balay, G, Caracciolo, P., Negreira, C., Armentano, R.L., Abraham, G.A., Elasticity response of electrospun bioresorbable small-diameter vascular grafts: towards a biomimetic mechanical response, Enviado en mayo de 2017 a Materials Letters y aceptado para su publicación.
- Alfonso, M., Cymberknop, L.J., Suárez, D., Gabaldon Castillo, F., Armentano, R.L., 2016, Elastic mismatch between ePTFE and PLLA vascular grafts in relation to femoral and carotid arteries in humans: in vivo, in vitro and in silico assessment, Health and Technology. doi:10.1007/s12553-016-0143-5
- D. Suarez Bagnasco, F. Montini Ballarin, L. J. Cymberknop, G. Balay, C. Negreira, G. A. Abraham, R. L. Armentano, 2014, Elasticity assessment of electrospun nanofibrous vascular grafts: A comparison with femoral ovine arteries, Materials Science and Engineering C Journal, 45, 446–454, DOI: 10.1016/j.msec.2014.09.016
- D. Suárez-Bagnasco, G. Balay, L. Cymberknop, R. L. Armentano, C. Negreira, 2013, In-vitro hemodynamic measurements and in-silico simulation of a physical model of arterial bifurcation, J. Phys: Conf. Ser. 477 012005. doi:10.1088/1742-6596/477/1/012005.
- 5) D. Suárez-Bagnasco, R.L. Armentano, G. Balay, L. Cymberknop, C.A. Negreira, 2013, Measurement system for an in-vitro characterization of the biomechanics and hemodynamics of arterial bifurcations, J. Phys.: Conf. Ser. 421 012018 doi:10.1088/1742-6596/421/1/012018

14.2 Congresos internacionales

 Cymberknop LJ, Armentano RL, Suarez Bagnasco D, Montini Ballarín F, Balay G, Negreira C Abraham G, A Biomechanical International Network for the Assessment of Tissue Engineered Blood Vessels, 10th Pan American Health Care Exchanges Conference (PAHCE 2015).

- Suárez-Bagnasco D, Suárez-Antola R, "Effects of blood viscosity fields in hemodynamics and fluid-to-wall mass transport processes in arteries: a mathematical modeling and digital simulation approach", 2014 Annual Meeting of the German Biophysical Society (DGfB), Lübeck, Alemania.
- Suárez-Bagnasco D, Balay G, Cymberknop LJ, Armentano RL, Negreira C, "An in vitro set up for the assessment of electrospun nanofibrous vascular grafts", VI Latin American Congress on Biomedical Engineering CLAIB 2014, IFMBE Proceedings 49.
- R. L. Armentano, L. J. Cymberknop, D. Suárez-Bagnasco, F. Montini Ballarin, G. Balay, C. Negreira, G. A. Abraham, "Similarities of Arterial Collagen Pressure-Diameter Relationship Between Ovine Femoral Arteries and PLLA Vascular Grafts", 36th Annual International IEEE EMBS Conference 2014, Chicago, USA.
- 5) Montini Ballarin F., Suarez Bagnasco D., Cymberknop LJ., Balay G., Caracciolo P.C., Negreira C., Armentano RL., Abraham GA., "Mechanical characterization of nanofibrous small-diameter vascular grafts", COLAOB2014 (Congreso Latinoamericano de Órganos Artificiales, Biomateriales e Ingeniería de Tejidos), Rosario, Argentina.
- 6) R.L. Armentano, L.J. Cymberknop, F. Montini Ballarin, G. Balay, D. Suarez Bagnasco, C.A. Negreira, G.A. Abraham, "A novel approach for assessment of the mechanical properties of synthetic arterial grafts", 19th Congress of the European Society of Biomechanics (ESB2013), Patras, Grecia.
- 7) D. Suárez-Bagnasco, G. Balay, L. Cymberknop, R. L. Armentano, C. Negreira, "In vitro high resolution ultrasonography measurements of arterial bifurcations with and without stenosis as inputs for in-silico CFD simulations", XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013, MEDICON 2013, IFMBE Proceedings vol 41, pp 1049-1052, ISSN 1680-0737, DOI 10.1007/978-3-319-00846-2_260.
- 8) D. Suárez-Bagnasco, R. L. Armentano, G. Balay C. Negreira, "An hemodynamic work bench for in-vitro measurements in arterial bifurcations: experimental results and comparison with the output of a simplified CFD model", 35th Annual International Conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC2013.
- D. Suárez-Bagnasco, R.L. Armentano, G. Balay, L. Cymberknop, J. Brum, D.Bia, C.A. Negreira, "Multi-parameter measurement system for an in-vitro characterization of the

hemodynamics in carotid arterial bifurcations", invited paper, Ibersensor 2012, Puerto Rico.

14.3 Congresos nacionales

- Suárez-Bagnasco D, Balay G, Armentano RL, Negreira C, Determinación experimental de propiedades mecánicas de sustitutos vasculares artificiales mediante técnicas ultrasónicas, XIV Reunión Anual de la Sociedad Uruguaya de Física, 30 de Octubre al 1 de Noviembre de 2014, San José.
- 2) Suárez-Bagnasco D., Armentano RL, Negreira C, Estudio de la interacción pared arterial-fluido en arterias y su vinculación con las propiedades biomecánicas y hemodinámicas del vaso en condiciones normales y patológicas, XIV Reunión Anual de la Sociedad Uruguaya de Física, 30 de Octubre al 1 de Noviembre, San José.
- 3) D. Suárez-Bagnasco, G. Balay, R. L. Armentano, C. Negreira, "In-vitro mechanical characterization and border conditions estimation for CFD modeling of an arterial bifurcation", aceptado para presentación oral, II Congreso Interdisciplinario de Nanotecnología y Biomateriales (COSUE2013), 16-17 de Octubre 2013, Montevideo, Uruguay.
- 4) G. Balay, D. Suárez-Bagnasco, R. L. Armentano, C. Negreira, "Mechanical properties estimation of electrospun nanofibrous vascular grafts by ultrasound and hemodynamic work bench simulator", II Congreso Interdisciplinario de Nanotecnología y Biomateriales (COSUE2013), 16-17 de Octubre 2013, Montevideo, Uruguay.

14.4 Participación en proyectos de investigación vinculados con los trabajos de tesis

Proyecto "Dinámica de la interacción entre el flujo sanguíneo y la pared arterial", Fondo Clemente Estable - ANII, código FCE_1_2011_1_7172. Rol: investigador, becario ANII. Estado: Finalizado.

Proyecto de Fortalecimiento de Redes 35-83-357 "Red para el Desarrollo y Evaluación de Injertos Vasculares en Ingeniería de Tejidos". Convocatora Redes Internacionales VIII, Secretaría de Políticas Universitarias, Ministerio de Educación, Argentina. Rol: investigador. Estado: Activo.

PARTE 2 – APENDICES

15 Simulador hemodinámico

15.1 Circuito hidráulico del banco de simulación original

El HBWS originalmente desarrollado por el grupo de trabajo FCIEN-FMED posee un circuito hidráulico cerrado compuesto por (Figura 3)

- una bomba que impulsa el fluido
- un tramo de tubuladura de silicona entre la bomba y la muestra bajo estudio
- la muestra bajo estudio (segmento recto)
- un tramo de tubuladura de silicona entre la muestra bajo estudio y un reservorio
- una constricción variable
- un reservorio de fluido con ajuste de la presión media
- un tramo de tubuladura de silicona entre el reservorio y la bomba



Figura 123: Esquema del circuito hidráulico del HWBS para trabajo con segmentos rectos. Tomado de Suárez-Bagnasco et al. (2012).

15.2 Cubeta y sistema de sujeción de muestras del banco original

Además de los componentes del circuito hidráulico, el HWBS cuenta con un par de cubetas y un sistema para fijar las muestras.

En el diseño original del HWBS, las cubetas consisten en dos recipientes acrílicos, uno dentro del otro, que contienen fluido. La cubeta interna es la que aloja la muestra bajo estudio, y normalmente se llena con una solución fisiológica. La cubeta externa se llena habitualmente con agua destilada o agua potable y contiene al sistema de termoestatización (Figura 124). Este sistema consiste en un calentador con un sensor de temperatura y control electrónico que mantiene la temperatura del fluido en $37^{\circ}C \pm 1^{\circ}C$. De ser necesario, es factible también realizar

el control de temperatura a nivel del reservorio de fluido del circuito, adicionando un sistema de control de temperatura individual para el mismo (no implementado actualmente).

En caso de trabajar con muestras biológicas frescas (segmentos vasculares recién extraídos o sustitutos vasculares del tipo scaffold sobre los cuales se ha hecho crecer tejido, por ejemplo usando un biorreactor), se puede adicionar a la cubeta interna un sistema que barbote oxígeno (u otros gases) en la solución fisiológica termoestatizada que rodea a la muestra.

Para incorporar las muestras al circuito hidráulico del HWBS y para que puedan ser instrumentadas, las muestras son colocadas en un sistema de fijación. Su diseño original consistía en un par de placas paralelas con acoples integrados en la mitad de la placa (para conectar cada tubuladura a la muestra). La distancia entre placas se ajustaba de manera de adaptarse a la longitud del segmento recto bajo estudio (Figura 124)



Figura 124: Cubeta externa y cubeta interna con sistema de fijación para segmentos rectos. La figura muestra las placas ajustables (A y B) que deslizan sobre los laterales de la cubeta interna, un sistema de calentamiento (C) ubicado en la cubeta externa para mantener la temperatura del fluido y la muestra bajo estudio sumergida en solución fisiológica dentro de la cubeta interna. El segmento bajo estudio en la figura corresponde a un sustituto artificial de PLLA.

Para ubicar las sondas de ultrasonido (por ejemplo, para efectuar medidas de A-Scan) esta cubeta cuenta con un sistema de posicionamiento que permite ubicar un brazo suspendido mediante un mecanismo con movimiento sobre dos ejes. El brazo suspendido sujeta al transductor. Este brazo está montado sobre una platina que pivota permitiendo un ajuste del ángulo en dos planos perpendiculares y que se cortan en una recta vertical.



Figura 125: Fotografía del sistema de posicionamiento de sonda de ultrasonido. Izq.: Se puede observar una sonda Panametrics V313 fijada al brazo suspendido y una de las manivelas de ajuste de posición, durante medidas morfométricas de un segmento de aorta porcina. Tomado de Suárez-Bagnasco et al.
(2013 (a)). Der.: Vista superior donde se aprecian las platinas pivotantes (Edmund Optics) que permiten el ajuste del ángulo del brazo suspendido.

15.3 Otros montajes experimentales existentes

Existen otros tipos de montajes experimentales que son diseñados y operados exclusivamente para caracterizar las propiedades mecánicas de paredes arteriales o venosas y que no pueden ser usados para estudiar propagación de ondas o interacción entre fluido y estructura [7].

Un ejemplo de montaje experimental, el cual se puede emplear por ejemplo para aplicar modelos de cilindro de pared gruesa, es el presentado en la Figura 126 (Hayashi 2003).



Figura 126: Tomada de Hayashi 2003

Este banco emplea instrumental de medición de diámetros basado en un sistema óptico. Se trabaja en condiciones de flujo prácticamente nulo, aplicando una presión variable en el fluido

contenido en el circuito. La presión puede evolucionar cíclicamente en torno a un valor medio debido a la acción de un actuador externo o decaer monótonamente debido a un orificio de fuga en el circuito.

El flujo no puede ser estrictamente nulo en el segmento bajo estudio si hay un cambio en el diámetro del mismo, pero puede ser lo suficientemente pequeño como para despreciar sus efectos, en particular el esfuerzo de cizalla sobre el endotelio del segmento (o cara interna del cilindro en el caso del modelo).

Un ejemplo de banco de pruebas análogo al HWBS es el desarrollado por Bertram et al. (Bertram et al, 1999). El banco de Bertram permite estudiar y medir la propagación de ondas de presión en tubos elásticos (o viscoelásticos) y en segmentos arteriales, sometidos a patrones de flujo y presión cuasi-fisiológicos (Figura **127**). El montaje emplea tubuladuras rígidas. Posee dos reservorios de fluido con una cámara de aire dentro, que aportan compliance al sistema (C_1 y C_2). Un reservorio está ubicado entre la bomba y la muestra y el otro después de la muestra. El primero atenúa los transitorios de presión originados en el cierre de las válvulas de salida de la bomba a pistón. El segundo tiene como finalidad permitir ajustar la impedancia mecánica. Luego del segundo reservorio se encuentra una restricción hidráulica (R) del tipo de Darcy, la cual introduce una pérdida de carga lineal. Dado su diseño, esta resistencia no puede ser ajustada durante la operación.



Figura 127: Banco para medir la propagación de ondas en segmentos arteriales rectos y tubos. Tomado de Bertram et al.,1999.

Finalmente, existe un reservorio el cual se emplea para regular la presión de base del circuito hidráulico (reservorio de altura ajustable).

15.4 Instrumental para mediciones

En esta sección se presenta el instrumental empleado durante los experimentos in-vitro.

15.4.1 Medición de Diámetro - Sonomicrómetro

Las medidas de diámetro externo de las muestras son llevadas a cabo mediante una técnica estándar oro empleada en investigación fisiológica del sistema cardiovascular denominada sonomicrometría. Se basa en medir el tiempo de vuelo de un pulso ultrasónico corto entre dos cristales de ultrasonido, que son suturados/fijados diametralmente opuestos sobre la pared externa de la muestra bajo estudio (arteria, fantoma, sustituto vascular). Se empleó un mainframe Triton System 6 equipado con módulos de sonomicrometría Triton 201 y juegos de cristales (de 3 o 5MHz) fijados a parches de Dacron los cuales son suturados o adheridos a la muestra bajo estudio.



Figura 128: Izq.: Mainframe Triton System 6 cargado con dos módulos de sonomicrometria, un módulo de medición de presión y un módulo de medición de caudal. Der.: Cristal de 5MHz con lente y parche de Dacron.

15.4.2 Medición de Diámetro - A-Scan

15.4.2.1 Descripción del sistema

El sistema de A-Scan está compuesto por un módulo Lecoeur A-Scan (Figura 129). Opera en modo pulso-eco, emitiendo un pulso corto y escuchando luego los ecos recibidos (Figura 130).



Figura 129: Módulo Lecoeur con Sonda Panametrics



Figura 130: Ecos obtenidos de pared proximal y distal de una muestra arterial empleando módulo Lecoeur.

El módulo es controlado por un PC que corre un algoritmo desarrollado en Matlab por G Balay (Balay, 2012). A partir del procesamiento de las señales debidas a los ecos se distinguen las interfases entre el fluido y la pared (tanto internas como externas) de la muestra. Para esta detección se emplea un algoritmo que efectúa correlaciones con los ecos recibidos, logrando así un sistema de alta resolución (Balay, 2012). Los transductores de ultrasonido utilizados son marca Panametrics de 10, 15 y 25MHz (V312, V313 y V315 respectivamente).

Este sistema es empleado para obtener datos morfométricos (espesores parietales y diámetros) y para medir diámetros bajo régimen pulsátil. También puede ser usado para obtener datos morfométricos durante un ensayo de despresurización como muestra la Figura 131.



Figura 131: Medida de diámetro interno y externo de un segmento de aorta porcina sometida a despresurización monótona. Se observan las interfases correspondientes a fluido externo-adventicia proximal (azul), intima proximal-fluido interno (verde), fluido interno-intima distal (rojo), adventicia distal-fluido externo (celeste). El eje de las ordenadas representa la distancia respecto del transductor de US. El tiempo transcurre en el sentido de las presiones decrecientes (derecha a izquierda en el eje de absisas).

A partir de datos obtenidos en ensayos como el presentado en la Figura 131, se pueden estimar propiedades mecánicas de la muestra como el módulo de Young (a partir del software de A-Scan implementado por G. Balay), que se muestra en la Figura 132.



Figura 132: Izquierda: Módulo de Young estimado a partir de datos experimentales obtenidos en ensayo de despresurización de muestra arterial. Derecha: ampliación de la zona para presiones comprendidas entre 80 y 110 mmHg. Una descripción de la construcción de las rectas que aparecen en la figura y aproximan linealmente a cada conjunto de puntos experimentales se describe en Balay 2012.

15.4.3 Presión - Konigsberg

Las medidas de presión dentro de las muestras son llevadas a cabo mediante microtransductores de estado sólido Konigsberg. Estos transductores están diseñados para ser implantados en animales y estar en contacto directo con la sangre, pudiendo ser introducidos mediante la ayuda de un catéter. Poseen una superficie de sensado en la punta del transductor, la cual se ubica en el punto de medición (Figura 133).



Figura 133: Izq.: Sensores Konisgberg de distintas dimensiones. Se observa la cara sensible del transductor. Der.: Esquema eléctrico del transductor.

Para las experiencias se emplearon sensores modelo P2.5 los cuales o bien fueron introducidos por un puerto auxiliar en las tubuladuras principales del circuito hidráulico hasta las proximidades del punto de medida o bien fueron introducidos al vaso a través de una incisión y suturados de forma que la superficie sensible se encuentre expuesta solo a la componente hidroestática de la presión.

Estos transductores se caracterizan por una buena respuesta en frecuencia (1kHz), la cual en general no puede ser obtenida con sensores del tipo catéter-fluido, pero tienen como contrapartida que deben ser manipulados con cuidado para no dañarlos y presentan cierta sensibilidad a las variaciones de temperatura.

Los sensores Konigsberg fueron conectados a los módulos Dual Pressure del System6 los cuales están especialmente diseñados para trabajar con este tipo de transductor.

15.4.4 Presión - Statham

Adicionalmente a los sensores Konigsberg se cuenta con sensores de presión catéter-fluido tipo Statham. Estos sensores requieren del uso de un catéter lleno de fluido el cual debe introducirse hasta el punto de medida.



Figura 134: Izq: Sensor Beckton Dickinson con cable de conexión a amplificador. Der: Amplificador.

Estos sensores tienen la desventaja de que su ancho de banda es menor que el de los Konigsberg y que la presencia de burbujas en el catéter puede distorsionar significativamente el registro de la forma de onda de presión. Otro aspecto a tener en cuenta es que el sensor debe ubicarse a la misma altura que el extremo abierto del catéter. De otra forma, la medida tendrá un sesgo debido al efecto de la columna de fluido debida a la diferencia de alturas.

Se empleó uno de estos sensores durante los ajustes iniciales y como monitor del nivel de presión sobre la tubuladura principal a la salida de la bomba.

15.4.5 Caudal

Para la medición del caudal en una sección transversal de una muestra se dispone de un módulo Triton 206-ART² (active redirection transit time flow meter) instalado en el mainframe System6. A este módulo se le conecta un sensor de flujo perivascular, el cual puede ser de diferentes dimensiones. El módulo detecta automáticamente el diámetro del sensor, dato que necesita internamente para poder calcular el flujo instantáneo a través de una sección transversal.



Figura 135: Izq.: Sensor de flujo perivascular por transit time de 19mm de diámetro interno. Der: Detalle de las dos mitades del sensor perivascular antes de ser colocado en un vaso.

El transductor se coloca en torno al vaso que se desea medir. En los casos que el diámetro externo del vaso es menor que el diámetro interno del transductor se emplea un brazo de sujeción auxiliar para mantener el transductor en posición (como se aprecia en la Figura 136).



Figura 136: Izquierda: Sensor de flujo perivascular colocado en torno a un segmento de aorta torácica de cerdo. Se puede observar el brazo auxiliar de sujeción del sensor. Derecha: Forma de onda de flujo registrada en osciloscopio para un determinado ajuste del Cardiobot, de la presión media y de la resistencia periférica.

15.4.6 Perfil de velocidades DOP

Se emplea un velocimetro Doppler pulsado multigate marca Signal Processing DOP1000 con un transductor de ultrasonido para obtener perfiles de velocidad del fluido dentro del vaso.



Figura 137: Izq.: Equipo DOP1000. Der.: Fotografía de una medición de perfil de velocidad en una rama de un modelo de bifurcación. Se observa el transductor de ultrasonido del DOP1000 posicionado con un ángulo respecto al eje de la rama.

El equipo graba los perfiles de velocidad en un diskette y estos son descargados a un PC. No se dispone de una referencia temporal adecuada para vincular los perfiles de velocidad con el resto de las señales, por lo cual este equipo es utilizado solo para algunas de las medidas.



Figura 138: Señales crudas correspondientes a perfiles de velocidad (en mm/s) obtenidos por Doppler pulsado en un segmento arterial (señales sin filtrado). La pulsación del vaso (cambio de diámetro en el tiempo) puede ser vista a través de su efecto sobre la variación del ancho de los perfiles sobre el eje x.

En su salida (datos crudos) el equipo reporta la velocidad medida en un determinado instante a una determinada distancia respecto del transductor (en una recta sobre el eje del transductor). El transductor se ubica a 60 grados respecto del eje del vaso. Se debe introducir una corrección en las distancias que reporta el equipo (multiplicando por el seno de 60 grados) para obtener distancias que estén referidas radialmente respecto del eje del vaso (partiendo de la superficie emisora del transductor).

La frecuencia de emisión es de 10 MHz. El equipo trabaja con 128 gates, con una resolución de 0,5mm. Emite un pulso cada 64 μ s (profundidad de 42,6 mm para una velocidad de propagación de 1540 m/s). Permite medir velocidades de hasta 601 mm/s.

15.4.7 Medición de velocidad PDFM

Se dispone de un módulo Triton 202 - PDFM pulsed Doppler flow velocity para System 6 (Triton, Triton 202) el cual permite medir mediante ultrasonido la velocidad en un punto dentro del lumen del vaso. A este módulo se le conectan transductores tipo manguito (cuff) que contienen el cristal de ultrasonido (Figura 139).



Figura 139: Cuff con transductor de Doppler pulsado colocado sobre fantoma elaborado con latex. El transductor se conecta al módulo PDFM

El módulo entrega dos salidas de tensión: una proporcional al corrimiento Doppler del eco recibido desde el punto de medida (y cuyo signo depende del sentido del flujo) y otra proporcional a la distancia entre el punto de medición y el elemento transductor.

Al módulo se le conectan sensores perivasculares tipo manguito (que contienen el cristal emisor/receptor) los cuales se fijan al exterior del vaso en el punto donde se desea realizar la medida.

Este módulo y los sensores fueron adquiridos en el marco del proyecto FCE_1_2011_1_7172 Dinámica de la interacción entre el flujo sanguíneo y la pared arterial.

15.4.8 Osciloscopios digitales

Se dispone de dos osciloscopios digitales de cuatro canales Tektronix TDS2024B, 100MHz los cuales son empleados para monitorear las señales durante los ajustes iniciales y luego durante el desarrollo de las medidas experimentales (Figura 140).

Son imprescindibles durante la etapa de ajuste de Trigger, Balance y RF gain en los módulos de sonomicrometría luego de que se colocan los cristales en la muestra para poder obtener una señal de salida de diámetro estable.



Figura 140: Osciloscopios digitales para ajuste de instrumentos y monitoreo de señales. El osciloscopio superior presenta las señales de RF y de diámetro que produce el módulo de sonomicrometría, las cuales son monitoreadas durante los ajustes. El osciloscopio inferior presenta la señal de presión Konigsberg (trazo amarillo) y la señal de trigger generada por el Cardiobot (trazo verde).

15.4.9 Módulos de adquisición de señales

Las señales analógicas de salida que entrega el System 6 a partir de cada uno de sus módulos, la señal de trigger generada por el Cardiobot y la señal de presión de los amplificadores de los transductores Sthatam son digitalizadas mediante módulos de adquisición National Instruments NI USB-6009 (Figura 141).



Figura 141: Izquierda: Módulo USB NI-6009. Derecha: Notebook con software de Matlab.

El módulo NI USB-6009 posee un conversor A/D de 12-bit y hasta 8 entradas analógicas convencionales o 4 diferenciales. La frecuencia de muestreo es configurable.

Es operado desde un software que fue desarrollado en Matlab específicamente para esta aplicación experimental, en el marco de la modificación del banco HWBS realizado como parte de los trabajos de tesis. Se contó con la colaboración de L. Cymberknop para el desarrollo. Este

software permite seleccionar hasta 4 canales de adquisición diferenciales y definir la frecuencia de muestreo y el tiempo de adquisición.



Figura 142: Captura de la interfase del programa. A la derecha se puede ver la configuración para cada canal, y la selección de parámetros del muestreo.



Figura 143: Ejemplo de señales de diámetro, presión y caudal medidas sobre una muestra. En la parte inferior del gráfico se observa la señal de trigger del Cardiobot. El flanco ascendente coincide con el inicio del movimiento de avance del pistón para comenzar a eyectar (inicio de sístole).

Para las mediciones en regímenes periódicos, se emplea habitualmente una frecuencia de muestreo de 2kHz por canal y un tiempo de adquisición de entre 6 y 10 segundos. Para las mediciones de despresurización lenta (con Cardiobot apagado) se emplean frecuencias de muestreo de 100Hz por canal y un tiempo de adquisición que en general se toma entre 60 a 120 segundos.

15.4.10 Manómetro diferencial

Se emplea un manómetro diferencial Extech HD750 (con resolución de 0,1mmHg) como instrumento de referencia (patrón de trabajo) durante los ajustes iniciales de ganancia y offset de los módulos Dual Pressure.

Este manómetro se emplea también para la obtención de las curvas de calibración presiónvoltaje, tanto del sistema de medición por A-Scan como de los módulos Dual Pressure. Estas curvas son necesarias pues determinan la relación entre presión medida y tensión adquirida

15.4.11 Multimetro digital

Se emplea un multimetro digital Fluke 87 Series III como instrumento de referencia (patrón de trabajo) durante los ajustes iniciales de ganancia y offset de los módulos de Sonomicrometría.

Asimismo, se utiliza durante el proceso de obtención de las curvas de calibración (curvas presión-tensión) de los sistemas de medición de presión, caudal y velocidad.

15.5 Colocación de sensores y ajustes

15.5.1 Ajustes de instrumentos

Para el ajuste de cada uno de los módulos del Systemó se emplea el procedimiento indicado por el fabricante en el manual de usuario de cada módulo. Durante este proceso se emplea el manómetro de referencia y el multímetro digital. Como resultado se obtiene para cada módulo diferentes valores de tensión de salida para diferentes valores de la variable medida (por ejemplo valores de tensión correspondientes a diferentes diámetros medidos por el sonomicrometro al operarlo en modo Cal). A partir de estos puntos se construyen las curvas de calibración de diámetro, presión, caudal y velocidad, efectuando aproximaciones mediante rectas. Dadas las características de diseño de cada conjunto módulo-transductor, como se puede apreciar en la Figura **144**, es posible aproximar (con coeficiente R² muy cercano a 1) mediante una recta la relación entre la magnitud de la variable medida y la tensión de salida para cada módulo.



Figura 144: Valores obtenidos de tensión de salida de módulo Dual Pressure para tres presiones durante el proceso de ajuste del módulo y recta de ajuste. El eje de las ordenadas corresponde a presión en mmHg y el de las abscisas a tensión en V.

Si bien la figura corresponde a un caso particular, en la práctica se observa que al tomar diferentes valores para estos tres puntos, el ajuste por una recta da siempre un R^2 muy cercano a 1.

En el caso particular de los transductores de presión, los ajustes y obtención de la curva se pueden realizar previo a colocar la muestra. Esto puede hacerse así en caso que se ingrese el Konigsberg a través de un puerto auxiliar y no a través de una incisión en la muestra. El efectuar el ajuste antes de colocar la muestra permite someter al circuito hidráulico a altas presiones sin tener que someter a la muestra a este proceso. Debe conservarse si la altura de colocación y la temperatura del fluido.

Tanto los ajustes en diámetro y presión se efectúan a flujo nulo.

15.5.2 Colocación de cristales de sonomicrometría

Para poder efectuar la medida de diámetro externo de una muestra mediante sonomicrometría, se debe fijar sobre la pared externa de la muestra un par de cristales. Estos deben estar ubicados en el punto de medida seleccionado y diametralmente opuestos. En las arterias los cristales pueden fijarse suturando el parche de Dacron a la adventicia mediante sutura 7-0 o 10-0. La sutura debe hacerse de manera de no restringir la dilatación de la pared. Si las dimensiones del parche son similares al diámetro del segmento, pueden efectuarse dos puntos de sutura ubicados sobre una línea paralela al eje del segmento y normal al diámetro de medida.

Si la muestra es un tubo fabricado (como por ejemplo PLLA, gomas, etc) los cristales pueden fijarse en algunos casos mediante silicona. Se aplican dos pequeños puntos de manera de lograr un efecto análogo a los dos puntos de sutura mencionados anteriormente.

Para los experimentos in-vitro generalmente la fijación de los cristales se realiza antes de ubicar la muestra en el sistema de fijación.

15.5.3 Colocación de sensor Konigsberg en la pared de la muestra

El sensor Konigsberg puede ser introducido a través de un acople T o Y auxiliar ubicado en una de las tubuladuras e insertado hasta el punto de medida o puede ser directamente introducido en el vaso en el punto de medida a través de la pared arterial.

En este último caso, se efectúa una incisión en la pared de forma de permitir el ingreso de la punta del catéter y se fija mediante sutura, cerrando también la incisión. El transductor se posiciona de forma que su cara sensible quede aproximadamente ortogonal a la normal a la superficie interna del vaso en el punto de medida y al ras del endotelio vascular. De esta manera se mide únicamente la componente hidroestática de la presión. En caso que el segmento arterial presente alguna colateral, puede aprovecharse para introducir la punta del transductor

hasta quedar al ras con la superficie del endotelio. Se puede emplear hilo de algodón para hacer un nudo por encima de la colateral y así fijar el transductor.

15.5.4 Posicionamiento de muestras

Las muestras son posicionadas en el sistema de fijación empleando acoples de sección adecuada que permiten unir la muestra a las tubuladuras. El tamaño del acople depende del diámetro de la muestra.

En el caso de las muestras arteriales se procura mantener las longitudes y geometrías originales. Estas son medidas antes de extraer la muestra. En general se marcan los extremos con suturas y se miden las distancias y luego se extrae la muestra. Al colocar la muestra en el sistema de fijación se pretensa hasta su longitud original in-vivo. En el caso de muestras de sustitutos vasculares artificiales puede ser necesario someterlas a una pretensión inicial si el ensayo lo requiere.

Una vez colocada la muestra se puede llenar (o completar) el circuito hidráulico purgando las posibles burbujas en su interior.

15.5.5 Introducción del sensor Konigsberg en el circuito hidráulico

En caso que no se haya fijado el sensor a la pared de la muestra y que el mismo se introduzca a través de un acople auxiliar por las tubuladuras hasta la zona de medición, este paso se realiza una vez que la muestra ha sido fijada y conectada al circuito hidráulico.

Durante la introducción del sensor, se debe efectuar el purgado del acople auxiliar.

15.5.6 Ensayo de fugas

Una vez que la muestra está posicionada y que todos los sensores de medida están ubicados se procede a realizar una presurización (60 a 80mmHg) empleando la pera de goma acoplada al reservorio de forma de comprobar que no haya fugas en las suturas, nudos, uniones de acoples, etc. En caso que se detecten fugas se toman las medidas correctivas necesarias y se vuelve a ensayar. Una vez lograda la estanqueidad del circuito, se despresuriza y se está en condiciones de trabajar.

15.5.7 Mediciones morfológicas

Con la muestra colocada en el sistema de fijación y bajo condiciones de flujo nulo y presión transmural cercana a 0 mmHg (habitualmente 2 a 6 mmHg), se efectúan mediciones morfológicas de las muestras, obteniendo espesores parietales y diámetros internos y externos. Esto es llevado a cabo mediante el sistema de ultrasonido A-Scan. La presión en el circuito es

medida mediante el sensor Sthatham (ubicado a una altura igual a la muestra) o mediante el manómetro digital diferencial.

En el caso particular de algunas muestras de tubos fabricados con PLLA, SPU o Blends, se dificulta seriamente la medición de los espesores parietales con A-Scan. Los ecos provenientes de la pared distal son muy pequeños como para que el algoritmo pueda detectar las fronteras. Como posible solución, se debería probar modificando el algoritmo de forma que amplifique más los ecos provenientes de objetos distantes al transductor (ganancia variable con la distancia).

15.5.8 Colocación de sensor de caudal

Para la colocación del sensor se colocan y se encastran ambas mitades del sensor rodeando el vaso. Esto implica que mientras esté colocado el sensor de caudal no se podrá efectuar otra medida en la región ocupada por el mismo. En los casos que el diámetro externo de la muestra arterial es mucho menor que el diámetro del sensor, este se mantiene en la posición de medida mediante un brazo auxiliar de fijación.

15.5.9 Colocación de sensor de velocidad por Doppler Pulsado PDFM

Este sensor también se coloca alrededor del vaso. Al igual que con el sensor de caudal, mientras esté colocado el sensor de velocidad no se podrá efectuar otra medida en la región ocupada por el mismo.

15.5.10 Colocación de sonda de Doppler Pulsado DOP1000

La sonda del equipo DOP1000 se coloca por fuera del vaso, próximo al mismo, formando un ángulo de 60 grados con respecto al eje del lumen de la región bajo estudio. La sonda puede ser sostenida con la mano o mediante un brazo auxiliar.

15.5.11 Control de temperatura

Para regular la temperatura del baño se emplea el sistema de calefactor eléctrico con bomba incorporada. Este equipo posee una bomba que toma agua de la cubeta, la hace pasar por una resistencia y la devuelve a la cubeta. El control del encendido y apagado de la resistencia es efectuado por un controlador de temperatura Novus el cual tiene incorporado un sensor de temperatura PT100. El controlador permite seleccionar la temperatura objetivo.

15.6 Referencias Bibliográficas

Balay G (2012) Elasticity in arterial tissues, design of an in-vitro artificial heart and a new ultrasonic method of arterial elasticity assessment, Tesis de Maestría en Física, LAU-FCIEN-UdelaR.

Bertram CD, Pythoud F, Stergiopulos N y Meister JJ (1999) Pulse wave attenuation measurement by linear and nonlinear methods in nonlinearly elastic tubes, *Medical Engineering and Physics* **21**:155–166

Hayashi K, Mori K y Miyazaki H (2003) Biomechanical response of femoral vein to chronic elevation of blood pressure in rabbits, *Am J Physiol* **284**:H511–H518

Triton Technology Inc, 1997, System 6 Manual.

Triton Technology Inc, 1997a, System 6 ART² Module Manual, 206Man.

Triton Technology Inc, Sonomicrometer Manual, 201 Man.

16 Origen de las arterias empleadas para mediciones en el LAU y de datos experimentales de otros laboratorios

16.1 Mediciones efectuadas en el LAU

Para las mediciones que se efectuaron en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora (LAU) del Instituto de Física de la Facultad de Ciencias, UdelaR, Uruguay, se emplearon muestras de arterias porcinas las cuales fueron provistas por el matadero de un frigorífico.

Se concurrió al matadero de madrugada al momento de la faena para que inmediatamente luego de muerto el animal y extraídos los órganos y grandes vasos, se procediera a retirar segmentos de aorta toráxica y abdominal. Estos segmentos se colocaron en una bolsa plástica y dentro de una conservadora con hielo. Las muestras fueron trasladadas inmediatamente al LAU y se colocaron dentro de una heladera a 4°C. De acuerdo a lo manifestado por Hayashi (Hayashi et al, 2001) las propiedades mecánicas de los vasos sanguíneos no se modifican en un periodo de menos de 48 horas si se mantienen las muestras a una temperatura próxima a los 4°C.

Seis horas después se extrajeron las muestras de la heladera para instrumentar en el HWBS, y las medidas se realizaron durante no más de 4 horas posteriores a la colocación de la muestra en el HWBS.

En este caso no se aplica criterios de bioética debido a que las muestras son provistas por un frigorífico. Los vasos empleados son un subproducto de un proceso de faena habitual, no habiendo sido sacrificado ningún animal especialmente para estos experimentos.

16.2 Datos experimentales obtenidos en otros laboratorios

Se emplearon algunos resultados originados en experimentos in-vivo llevados a cabo en la Universidad Favaloro (Argentina). Estos datos experimentales fueron utilizados por el grupo de trabajo integrado por investigadores de la Univ. Favaloro, la UTN y la FCIEN. Los experimentos efectuados in-vivo en la Univ. Favaloro (en general en ovejas Merino) por personal de dicha universidad, se llevaron a cabo bajo protocolos aprobados por el Consejo de Invesrtigación y Desarrollo de la Univ. Favaloro y conducidos de acuerdo con los lineamientos del NIH para cuidado y uso de animales de laboratorio.

En dicha institución, poseen un equipo de sonomicrometría muy similar al del LAU y emplean los mismos transductores de ultrasonido (para sonomicrometría) y de estado sólido para presión.

16.3 Referencias Bibliográficas

Hayashi K, Stergiopulos N, Meister J, Greenwald S y Rachev A (2001) Techniques in the determination of the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls, capítulo 6 en C. Leondes (Ed) Cardiovascular Techniques, Biomechanical Systems Techniques and Applications, vol. II, 6-1 a 6-61, CRC, Boca Raton FL, USA
17 Mediciones sobre arterias efectuadas en el LAU

17.1 Materiales y métodos

Se efectuaron mediciones sobre muestras de arterias obtenidas como se detalla en la sección 16.1. Las mediciones se realizaron en el Laboratorio de Acústica Ultrasonora (LAU) del Instituto de Física de la Facultad de Ciencias, UdelaR, Uruguay.

Para el circuito hidráulico del HWBS se realizaron dos configuraciones, según se tratara de un segmento (Figura 145) o de una bifurcación (Figura 146).



Figura 145: Configuración del circuito hidráulico del HWBS para trabajar con segmento arterial



Figura 146: Configuración del circuito hidráulico del HWBS para trabajar con bifurcación arterial. Tomada de Suárez-Bagnasco et al., 2013a.

Como fluido para la cubeta y para el circuito hidráulico se utilizó suero fisiológico o solución Ringer (según disponibilidad). Cuando se efectuaron registros de perfiles de velocidad por Doppler pulsado, se introdujo un polvo de microesferas en el fluido circulante, para generar una suspensión de microdifusores (del orden de 10 micrones de diámetro).

La cubeta exterior se llena con agua. Esta agua puede ser calentada automáticamente por el sistema de termoestatización hasta un setpoint seleccionable (Figura 147). Dejando el pasar el tiempo suficiente se logra un equilibrio con la temperatura del agua en la cubeta interior, cuya temperartura puede ser verificada con un termómetro. El proceso se agilita mediante el movimiento del fluido en ambas cubetas.



Figura 147: Sistema de termoestatización. Izquierda: Calentador ubicado a la izquierda en la cubeta externa (corresponde a la versión original de la cubeta). Derecha: Calentador con bomba impulsora, correspondiente a la versión mejorada de la cubeta elaborada como parte del trabajo de tesis.

La Figura 148 y la Figura 149 presentan un esquema de la ubicación de los distintos sensores durante las medidas



Figura 148: Esquema de ubicación de sensores. En algunos casos se empleó también Doppler Pulsado



Figura 149 Esquema de ubicación de sensores (no figura flujímetro). Tomada de Suárez-Bagnasco et al., 2013d.

Las muestras se retiraron de la heladera, y se seleccionaron segmentos. En el caso de las muestras porcinas, fueron seccionados algunos segmentos del resto de la aorta y se les retiró el tejido en torno al vaso, dejando solamente la adventicia (Figura 150 y Figura 151)



Figura 150





La Figura 152 muestra los segmentos de aorta utilizados para elaborar un modelo físico de bifurcación arterial y la bifurcación ya construida.



Figura 152: Izquierda: Segmentos de aorta porcina empleados para construir un modelo de bifurcación. Centro: Bifurcación obtenida. Derecha: Detalle del interior de la bifurcación. Se observa parcialmente la zona del divisor de flujo.

Se midió el largo y diámetro externo de cada segmento y de cada rama de las bifurcaciones con un calibre y se estimó la suma de espesores parietales colapsando el vaso y midiendo el espesor resultante con un calibre. Las medidas se efectuaron en diferentes puntos y en distintas direcciones en una misma sección.



Figura 153: Medición de diámetro externo de segmento arterial

Las medidas de diámetro externo iniciales se emplearon para estimar el rango de medición del sonomicrómetro (dato necesario durante el proceso de ajuste del módulo de sonomicrometría). Uno de los segmentos de aorta utilizados se presenta en la Figura 155. En en el caso particular de esa muestra el diámetro externo medio es de 15mm. Se estimó también el espesor parietal mediante un calibre. Para ello se colapso el vaso obteniendo la medida de dos veces el espesor de la pared en promedio. Se realizó en tres puntos registrando los valores 3,3mm, 3,1mm y 2,9mm (de proximal a distal respecto del corazón. Este segmento fue medido posteriormente mediante A-Scan (ver 5.6).

Para cada muestra se seleccionaron los puntos de ubicación de los transductores de presión Konigsberg y de diámetro por sonomicrometría (Figura 154).



Figura 154: Esquema de puntos seleccionados para la ubicación de los cristales de sonomicrometría y del sensor Konigsberg para un segmento en particular. Los cristales se ubican al centro del tramo arterial. De esta forma el punto de medida se sitúa a una distancia de aproximadamente 3,5 diámetros del punto de fijación del acople (ligadura), que es la mejor configuración obtenible dado el largo de la muestra, teniendo en cuenta los requerimientos planteados en la sección 4.6.6

A cada muestra se le suturó las colaterales y acto seguido se le colocaron los acoples de fijación.



Figura 155: Segmento arterial con acoples colocados.

La colocación del sensor Konigsberg P2.5 se efectuó en general ingresando la punta del mismo por una de las colaterales que se dejó libre para tal fin. Luego se efectuó una ligadura para cerrar la colateral y mantener el sensor fijo (Figura 156 y Figura 157).



Figura 156: Colocación de sensor Konigsberg P2.5 a través de una colateral. Se observa la ejecución de la ligadura.



Figura 157: Izquierda: Sensor Konigsberg colocado. Derecha: Se observa la cara sensante del Konigsberg al ras del lumen del segmento arterial (punto oscuro)



Figura 158: Sensores Konigsberg colocados en el segmento principal y en una de las ramas de una bifurcación. Tomada de Suárez-Bagnasco et al., 2013c.

En otros casos se efectúa una incisura (con bisturí 11) en la pared, que permite ingresar la cara sensante del Konigsberg, quedando esta cara aproximadamente al mismo nivel (Figura 157) que el endotelio (en vasos como la aorta). Se realiza luego una jareta con hilo 5-0 (Figura 159)



Figura 159

Ambos arreglos permiten medir presión, próximo al punto donde se mide diámetro mediante ultrasonido, sin afectar significativamente el flujo.

Los cristales de sonomicrometría se suturaron sobre la adventicia con hilo 7-0 de forma de que sus centros quedaran enfrentados diametralmente y en un plano el cual contiene al eje axial del vaso (Figura 160, Figura 161, Figura 162). En general se busca ubicar el segmento de recta que une las caras de los cristales a aproximadamente 90 grados respecto al eje del sensor Konigsberg.



Figura 160: Sensores de sonomicrometría colocados sobre un segmento de arteria porcina



Figura 161 : Segmento de aorta ovina con cristales de sonomicrometria



Figura 162: Sensores de sonomicrometría colocados en el segmento principal y en una de las ramas de una bifurcación. Se observan también los sensores Konigsberg.

Cada muestra se colocó en el sistema de fijación del banco, se le conectaron las tubuladuras y se pretenso un 10% aproximadamente.

Se efectuó un purgado del circuito de forma de eliminar cualquier burbuja presente.

Una vez colocada la muestra en la posición final de medida y purgado el circuito, se fueron colocando los demás sensores (A-Scan, Doppler pulsado, flujímetro) (Figura 163, Figura 164, Figura 165, Figura 166, Figura 167).



Figura 163: Segmento de aorta porcina con cristales de sonomicrometria, sensor Konigsberg, A-Scan y flujimetro colocados.



Figura 164: Segmento de arteria aorta ovina con cristales de sonomicrometria y A-Scan colocados.



Figura 165: Modelo físico de bifurcación elaborada con arteria aorta porcina con cristales de sonomicrometria y A-Scan colocados.



Figura 166: Medidas de perfiles de velocidad con DOP1000 sobre bifurcación. Tomadas de Suárez-Bagnasco et al., 2012



Figura 167: Medición de perfiles de velocidad con DOP1000 en segmento de aorta ovina

Con los sensores colocados y la muestra en condición de trabajar, se obtuvieron puntos de las curvas de calibración de los distintos módulos y se efectuó un ajuste por mínimos cuadrados de forma de obtener rectas de calibración. Esas se utilizan durante el procesamiento de los datos, para convertir los voltajes registrados de cada módulo en las magnitudes físicas correspondientes.

Se procedió a configurar el Cardiobot y a ajustar las resistencias periféricas y la presión media (Figura 168) de forma de lograr las formas de onda de presión y los valores sistólico y diastólico deseados (Figura 169).



Figura 168: Izquierda: Ajuste de presión media. Centro: Ajuste de resistencia periférica en circuito con segmento arterial. Derecha: Ajuste de resistencias periféricas en circuito con bifurcación arterial



Figura 169: Monitoreo en tiempo real de señales. Se observan las señales provenientes del módulo de sonomicrometría (osciloscopio superior) y las de presión (trazo amarillo) y señal de trigger (trazo verde) (osciloscopio inferior).

Con todos los elementos ajustados y el sistema operativo, se procede a efectuar las medidas.

17.2 Referencias Bibliográficas

Suárez-Bagnasco D, Armentano RL, Balay G, Cymberknop L, Brum J, Bia D, Negreira CA, Power Point de Presentación Oral, invited paper, Sesión Biomedical Applications 1 "Multiparameter measurement system for an in-vitro characterization of the hemodynamics in carotid arterial bifurcations", Ibersensor 2012, Puerto Rico.

Suárez-Bagnasco D, Armentano RL, Balay G, Cymberknop L, Brum J, Bia D, Negreira CA, (2013a) "Measurement system for an in-vitro characterization of the biomechanics and hemodynamics of arterial bifurcations", *Journal of Physics*: Conf. Ser. 421 012018.

D. Suárez-Bagnasco, G. Balay, L. Cymberknop, R. L. Armentano, C. Negreira, (2013c) "Invitro hemodynamic measurements and in-silico simulation of a physical model of arterial bifurcation", 9th Argentinean Bioengineering Society Congress (SABI 2013), J. Phys: Conf. Ser. 477 012005. doi:10.1088/1742-6596/477/1/012005

D. Suárez-Bagnasco, G. Balay, L. Cymberknop, R. L. Armentano, C. Negreira, (2013d) "In vitro high resolution ultrasonography measurements of arterial bifurcations with and without

stenosis as inputs for in-silico CFD simulations", XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013, IFMBE Proceedings vol 41, pp 1049-1052, ISSN 1680-0737, DOI 10.1007/978-3-319-00846-2_260.

18 Generalidades sobre aspectos histológicos, fisiológicos, embriológicos y biomecánicos del sistema cardiovascular

18.1 Introducción

En este capítulo se resumen algunos aspectos histológicos, fisiológicos y embriológicos de sistemas circulatorios cerrados en vertebrados, que sirven como base biológica para el posterior estudio biomecánico de las arterias y su fisiopatología desde una perspectiva biomecánica. Asimismo estos aspectos son de interés en relación con el diseño, evaluación e implantación exitosa de prótesis vasculares.

El uso de mecanismos de difusión de sustancias a través de los tejidos biológicos presenta limitaciones relacionadas con el intervalo de tiempo asociado a los procesos de transporte. El arribo rápido de sustancias a una zona de interés por difusión solamente es viable a distancias cortas, del orden de la centena de micrómetros (Waite y Waite, 2007) (McClelland et al., 2012). Cuando es necesario transportar sustancias en regiones cuyas dimensiones son de al menos un orden de magnitud superior que las alcanzables por difusión en tiempos adecuados para integrar y permitir el control de los procesos bioquímicos, los organismos emplean otro mecanismo: el transporte por un sistema vascular. En un sistema compuesto por arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas, los procesos de difusión se producen fundamentalmente en la región de los capilares. Por lo tanto para poder intercambiar sustancias en un volumen determinado de tejido, es necesario disponer de una red local de capilares distantes entre sí menos de una centena de micrómetros. La solución evolutiva a este problema ha sido la estructura ramificada en árbol del sistema circulatorio.

Los vertebrados poseen un sistema vascular presurizado que consiste en una bomba cardíaca que impulsa el flujo de la sangre en una red cerrada de vasos sanguíneos. Las fuerzas mecánicas asociadas con el flujo de sangre son uno de los principales determinantes de la morfogénesis y la fisiología vascular. El flujo de la sangre es fundamental durante el desarrollo embriológico del aparato circulatorio y para la regulación del diámetro vascular y las características geométricas y mecánicas de la pared vascular en el organismo ya desarrollado (Gilbert, 2013).

Una consecuencia inevitable de la estructura ramificada del árbol arterial es la presencia de perturbaciones en el flujo y en los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared, en los lugares donde hay bifurcaciones, ramificaciones, curvaturas o configuraciones como el seno carotideo (Thubrikar, 2007). Hay evidencia de que en algunos de estos sitios se mantiene un nivel bajo de inflamación crónica, no solo en organismos adultos sino también en organismos en desarrollo (Hahn, 2009). Cuando en las personas se combina con factores de riesgo (como son la diabetes, obesidad, hiperlipidemia, sedentarismo, tabaquismo, estrés), se puede desarrollar una

enfermedad aterosclerótica, culminando en la formación de placas y eventualmente en un evento isquémico.

Cabe conjeturar que en el caso del hombre primitivo, el tiempo de desarrollo de una enfermedad aterosclerótica hasta conducir a un evento que implique riesgo de vida era mayor o a lo sumo del orden de la expectativa de vida, por lo cual la solución evolutiva que involucra ramificación del árbol arterial no implicaría una limitante para el organismo. A partir del estadio de desarrollo humano en el que la expectativa de vida aumentó significativamente, en un periodo mucho más corto que las escalas de tiempo evolutivas, las consecuencias que acarrean patologías asociadas a la solución mediante ramificación del árbol arterial, se transformaron en limitantes de la expectativa de vida.

Las paredes vasculares presentan siempre una capa de células endoteliales que separan la sangre del resto de la pared. La estructura del resto de la pared depende del tipo de vaso. Con excepción de los capilares, el resto de los vasos presenta músculo liso en mayor o menor medida, combinado con fibras elásticas y de colágeno.

Las arterias pueden considerarse a la vez como conductos y como recipientes de presión. Cuando se extrae de un donante una muestra consistente en un segmento de arteria, se observa que el segmento se contrae axialmente (Nadasy, 2012) y al despresurizarse su radio disminuye. Se puede introducir un concepto de radio morfológico local (o diámetro morfológico) de un vaso, correspondiente a una sección transversal, como el radio interno del vaso cuando la diferencia de presión transmural es nula, el musculo liso de la pared vascular se encuentra totalmente relajado y el vaso se encuentra liberado de los tejidos circundantes.

Si en esas circunstancias se corta un anillo (un segmento corto de ese mismo tubo) y se le hace luego un corte radial, se observa que por lo general al efectuar el corte el anillo se abre espontáneamente hasta alcanzar una configuración de equilibrio, libre de esfuerzos. Esta configuración depende de cuál sea el vaso y de qué lugar de haya tomado la muestra. Un ejemplo puede verse en la Figura 170, indicando la existencia de un sistema de esfuerzos residuales circunferenciales



Figura 170: Apertura de un anillo de arteria carótida común luego de practicar un corte radial. Tomada de van Leeuwen, 2003.

El ángulo de apertura local depende de factores como la especie, la edad, existencia de procesos patológicos a nivel de la pared, etc.

De este comportamiento se desprende que en las condiciones que permiten definir el radio morfológico local (mencionadas anteriormente) existe en el interior de la pared un sistema de esfuerzos residuales, en dirección circunferencial, cuya magnitud varía en dirección radial.

En general, las capas más internas (próximas al lumen) están sometidas a esfuerzos de compresión y las capas más externas (próximas a la adventicia) están sometidas a esfuerzos de tracción. Los esfuerzos varían entonces desde una compresión máxima en las capas adyacentes al lumen hasta una tracción máxima en las capas adyacentes a la adventicia, tomando un valor nulo en una capa intermedia (Thubrikar, 2007) (Hayash et al., 2001). El análisis de un cilindro de pared elastica gruesa, presurizado en su interior, muestra que los esfuerzos de tracción circunferenciales debidos a la carga externa disminuyen desde el lumen hacia la cara externa del cilindro (Laura y Maurizzi, 1979).

En el caso de la pared arterial, el sistema de esfuerzos residuales circunferenciales tiende a uniformizar los esfuerzos circunferenciales de tracción que se desarrollan en el interior de la pared de las arterias cuando hay una diferencia de presión transmural no nula (con mayor presión en el lumen que en los tejidos adyacentes al vaso) (Hayash et al., 2001) (Thubrikar, 2007). La Figura 171 muestra la variación calculada del esfuerzo circunferencial y del esfuerzo axial en un modelo matemático de un tramo de arteria, en función de la distancia al eje de un punto de la pared.



Figura 171: Resultados de cálculos a partir de un modelo matemático de pared arterial. a) Esfuerzo circunferencial en función de la distancia radial al eje del tubo para un punto de la pared referido a la pared descargada. b) Esfuerzo axial en función de esa misma distancia radial. Tomadas de Gleason et al, 2004.

Las tres curvas que aparecen en a) y en b) corresponden a cuando: 1) no se tienen en cuenta los esfuerzos residuales ni el tono basal debido a la contracción del músculo liso; 2) se tiene en cuenta los esfuerzos residuales pero no el tono basal; 3) se tienen en cuenta ambos factores. La distancia asignada a cada punto de la pared se refiere a la arteria sin presurizar (descripción Lagrangiana). De acuerdo a los resultados del cálculo numérico, los esfuerzos residuales y el tono basal parecen operar en conjunto para hacer más uniforme el campo de esfuerzos axial y circunferencial en el interior de la pared arterial. Esto pese a las variaciones que cabría esperar debido a la geometría y a las no linealidades en las relaciones constitutivas entre el estado de deformaciones y el estado de esfuerzos.

El sistema de esfuerzos residuales surge en los vasos durante el desarrollo del organismo, acompañando la aparición en el embrión de una circulación en régimen oscilatorio en un sistema presurizado.

Se ha observado que en el embrión una disminución en el flujo a valores lo suficientemente pequeños, conduce a un encogimiento y posterior regresión de los vasos (Hahn, 2009). Este efecto parece estar asociado a bajos esfuerzos de cizalla en la interfase entre la sangre embrionaria y la pared vascular. En el organismo desarrollado los fenómenos de remodelación vascular (variaciones en el diámetro del vaso, el espesor y la estructura de la pared vascular) se asocian también a los mencionados esfuerzos de cizalla. Asimismo hay evidencia de que estos fenómenos de remodelación se ven influidos por las modificaciones en los esfuerzos en el interior de las paredes vasculares (Thubrikar, 2007) (Nadasy, 2012) (Chien et al.., 2008).

Después que el corazón empieza a latir y las células sanguíneas entran en la circulación, el entramado proto-vascular primitivo se reorganiza en un árbol vascular típico en el cual las grandes arterias se ramifican en arterias menores y éstas en capilares que se reúnen para formar venas. En este desarrollo embrionario, los efectos de la presión del fluido contenido en los vasos y los esfuerzos de cizalla en la interfase entre el fluido y la estructura parecen tener un rol determinante, a través de los efectos de mecano-transducción que se producen en la pared vascular. Empleando manipulaciones genéticas, quirúrgicas y biomecánicas en un modelo animal, se ha aportado evidencia que el esfuerzo de cizalla es crucial para esta reorganización del plexo vascular primitivo en un verdadero sistema vascular jerárquico (Lucitti, 2007).

18.2 Las estructuras de la pared arterial

18.2.1 Introducción

La estructura de la pared arterial en los sistemas circulatorios cerrados le permite almacenar y liberar energía mecánica durante el ciclo cardíaco. Las paredes arteriales de las arterias de gran

y mediano calibre se componen de tres túnicas principales denominadas túnica interna, túnica media y túnica adventicia. La Figura 172 muestra la imagen de un corte de pared de aorta de ratón obtenida con una técnica de inmunofluorescencia, donde se señalan las tres túnicas y algunos detalles estructurales de cada una.



Figura 172 : Micrografía inmunofluorescente de una aorta de ratón. En verde aparece la elastina teñida por un anticuerpo verde. En rojo aparecen las células endoteliales. A la izquierda L indica el lumen arterial. La íntima, marcada con I, se ve como una sola capa de células endoteliales teñidas de rojo. La túnica media, indicada con M, contiene varias capas densas de elastina, mientras que la elastina en la túnica adventicia, indicada por Ad consiste solo en fibras finas. La vena que se observa arriba y a la derecha, indicada con V muestra la presencia de células endoteliales, pero no elastina. La pequeña arteria que se indica por Ar y se encuentra abajo a la derecha, muestra tanto endotelio como elastina. La barra de escala que se ve en el lumen, abajo y a la izquierda, corresponde a 100 μm. (Tomada de Wagenseil y Mecham, 2009).

El componente de la pared arterial que hace posible este comportamiento elástico es una red de fibras de elastina. Esta red se encuentra acompañada de una red de fibras colágenas. Ambas redes se encuentran vinculadas a las células del músculo liso de la pared arterial. Estas células producen las mencionadas fibras e interactúan con ambas redes y otros componentes de la matriz extracelular de la pared vascular. La matriz extracelular de la pared vascular cumple un rol mecánico estructural y un rol de señalización. Interviene en el intercambio de señales que inducen, definen y estabilizan los fenotipos de las células de la pared vascular (Wagenseil y Mecham, 2009).

Las propiedades mecánicas de la pared arterial se deben principalmente dos componentes: a las redes de fibras elásticas y de colágeno que se encuentran en las diferentes túnicas y al músculo liso de la túnica media. La túnica interna o íntima es la frontera entre el contenido (sangre) y el

continente (pared arterial). Entre la túnica interna y la túnica media existe una lámina elástica interna. La túnica externa o adventicia vincula mecánicamente la arteria a los tejidos circundantes y sus fibras colágenas le confieren cierta estabilidad mecánica ante rotura a altas presiones en el lumen arterial. En esta túnica se encuentran también fibras elásticas, fibroblastos, nervios y vasa vasorum que irrigan la pared arterial. Generalmente, entre la túnica externa y la túnica media existe una lámina elástica externa.

Cada túnica posee una estructura en red que integra la matriz extracelular, y esta matriz se extiende en toda la pared arterial. Debido a esta interconexión local, los cambios que se producen en una de las túnicas influyen sobre las otras.

18.2.2 Túnica interna o intima

Está compuesta de células endoteliales que entran en contacto con la sangre y una capa formada por matriz extracelular, separada de la túnica media por una lámina elástica interna formada por tejido elástico. A nivel de esta túnica se dan diversos procesos, entre ellos, procesos de transporte y de mecano-transducción.

La túnica interna comprende la monocapa de células endoteliales con su membrana basal (a la cual produce y sobre la cual se insertan), el material amorfo y la red de filamentos de conexión y anclaje (compuesta por microfibrillas de fibrilina y algunas fibras colágenas), hasta la cara proximal al lumen de la lámina elástica interna. La lámina elástica interna es una lámina fenestrada que separa la túnica intima de la túnica media. Si bien en histología se la denomina lámina y se dice que está fenestrada, su estructura es más bien parecida a una malla.

La superficie de las células endoteliales vasculares presenta numerosos mecanoreceptores capaces de detectar y responder a los estímulos mecánicos, en particular a los esfuerzos cortantes sobre la superficie del endotelio de la íntima (Hahn, 2009; Hsiai, 2010).

Los esfuerzos cortantes que el fluido que circula por el lumen ejerce sobre la pared, se trasmiten a través del endotelio al resto de la pared arterial. De las matrices extracelulares, la que en general se encuentra más afectada por estos esfuerzos de cizalla es la matriz extracelular subendotelial.

Hay evidencia que sugiere que en los efectos mecánicos sobre el endotelio se encuentra involucrada la matriz intracelular de las células endoteliales y los elementos de la matriz extracelular que conectan las células epiteliales entre sí y con la membrana basal (Jaalouk, 2009) (Alberts et al., 2014).

La matriz intracelular se compone de una matriz citoplasmática conectada con una matriz intranuclear. Como consecuencia las deformaciones en la matriz citoplasmática dan lugar a deformaciones en la matriz intranuclear. La Figura 173 esquematiza este proceso.



Figura 173 (Tomada de Jaalouk, 2009)

Esfuerzos cortantes más grandes se asocian con células endoteliales alargadas en el sentido del flujo. En cambio esfuerzo cortantes bajos se asocian con formas más compactas y modificaciones en su anclaje a la lámina basal (Jaalouk, 2009) (Alberts et al., 2014).

Si bien desde el punto de vista hemodinámico están relacionados, es necesario distinguir las deformaciones y esfuerzos (longitudinales y circunferenciales) que se producen en el interior de las paredes arteriales (sobre todo en la túnica media) de las deformaciones provocadas por los esfuerzos de corte que el flujo de sangre ejerce sobre la superficie de los endotelios vasculares (cuyo efecto se propaga hacia el interior de la pared).

18.2.3 Túnica media

La túnica media se encuentra comprendida entre la lámina elástica interna y la lámina elástica externa. Está compuesta por células musculares lisas y fibras de elastina y colágeno.

La elastina se dispone en forma de estructuras laminares fenestradas (similar a una malla) entre las cuales hay fibras de colágeno, finas capas de proteoglicanos, células musculares lisas y el resto de los componentes de la matriz extracelular. Existen otras fibras elásticas que conectan las láminas elásticas entre sí y con las células musculares lisas. Se forman así una red tridimensional que vincula todos los componentes.

La red de elastina funciona fundamentalmente como un reservorio elástico y como un distribuidor de esfuerzos mecánicos uniformes a través de la pared y hacia las fibras colágenas. Cuando la deformación de la pared es pequeña las fibras colágenas se disponen en forma laxa y no alineada. Cuando la deformación de la pared crece lo suficiente, las fibras colágenas comienzan a estirarse. Como son mucho más rígidas, una vez que empiezan a ser reclutadas, toman la carga progresivamente y la distensibilidad de la pared disminuye cada vez más.

Las células de músculo liso se vinculan con la elastina formando las denominadas unidades laminares (Wolinsky y Glagov, 1967) (Figura 174). Cada unidad laminar está formada células de

músculo liso (cuyos sus ejes mayores están orientados circunferencialmente), fibrillas de colágeno y fibras elásticas. Las células de músculo liso se encuentran ordenadas adyacentes entre sí en sentido axial. A su vez se encuentra una capa (alfombra) de fibrillas de colágeno por encima y por debajo (distal y proximal respecto al eje del vaso respectivamente) de la capa de células musculares lisas. Estas capas poseen por encima de ellas una capa de fibras elásticas (las cuales aparecen como láminas en la dirección transversal). Separando una unidad de otra se encuentran haces de fibras colágenas sinuosas (Wagenseil y Mecham, 2009).



Figura 174. Representación esquemática de fasciculo muscular elástico (unidad laminar). L está orientada según la dirección axial. C indica la dirección tagencial. Ce indica una célula de musculo liso vascular. Tomada de Leondes, 2001.

Algunos autores aportan evidencia que sugiere que el número de unidades laminares queda establecido en la segunda mitad del desarrollo embrionario y al parecer no cambiaría después del nacimiento aunque el esfuerzo hemodinámico se incremente (Shadwick, 1999).

En la unidad laminar, las fibras de elastina y las fibras de colágeno parecen estar ancladas a las células musculares lisas adyacentes, conectadas indirectamente a través de células musculares lisas. En el lugar donde se anclan ambas fibras en la membrana de las células musculares lisas se anclan también (pero desde adentro) filamentos contráctiles, internos del citoplasma (Wagenseil y Mecham, 2009; Nadasy, 2012).

La presencia de las unidades laminares suministran un mecanismo para la transmisión del esfuerzo mecánico y sugiere que la estructura de la pared arterial propende a distribuir uniformemente el esfuerzo de tracción tangencial al que está sujeta (Wagenseil y Mecham, 2009). Cuando hay un incremento de presiones sostenido en el tiempo, si el número de unidades laminares no aumenta, entonces las unidades laminares deben sufrir un engrosamiento.

Para una misma especie biológica, se ha encontrado que el número de unidades laminares que forman la túnica media dependen del producto de presión sanguínea promedio por el radio morfológico interno del vaso promedio (para la especie considerada). El número de unidades laminares varía de una especie a otra y aumenta cuando este producto aumenta (Shadwick, 1999).

Cuando la diferencia de presión transmural es nula, las láminas de elastina aparecen ondulantes y desorganizadas. Cuando la presión transmural aumenta hay un estiramiento progresivo de estas laminas junto con una disminución de la distancia intralaminar. Cuando se alcanza el extremo inferior del intervalo de presiones fisiológicas, las láminas están soportando carga de tracción y parecen cilindros concéntricos con un grosor y separación radial relativamente uniforme. Cuando la presión aumenta, las células musculares y las fibras de colágeno que se encuentran ubicadas dentro de los espacios entre láminas de elastina, se orientan en patrones helicoidales con paso de hélice muy pequeño respecto del radio de la arteria. Cuando algunas de estas condiciones (flujo, fuerza ejercida por los tejidos o presión) se alteran de forma permanente la pared responde con procesos de remodelación (Wagenseil y Mecham, 2009) (Nadasy, 2012).

Este proceso de remodelación se ve significativamente alterada cuando en un lugar en el interior de la pared progresa una lesión aterosclerótica.

La presencia de exceso de colágeno y la escasez de elastina en la pared vascular conduce a rigidez arterial y fibrosis vascular. La fibrosis vascular involucra la acumulación de matriz extracelular, especialmente de fibras de colágeno y fibronectina en la túnica media.

Las células musculares lisas de la capa media son del tipo denominado múltiple-unidad: son activadas por nervios motores. A diferencia de las eléctricamente acopladas que se encuentran en el aparato digestivo, estas células musculares se encuentran relativamente aisladas entre si desde el punto de vista eléctrico, lo cual permite un control más fino de la contracción a través del sistema nervioso.

En el caso de la estructura tridimensional de fibras elásticas en la pared arterial, existe cierta evidencia de que hay un daño mecánico asociado a los esfuerzos mecánicos producidos en la pared durante el ciclo cardíaco. Este daño parece ser no totalmente reversible y se acumula a lo largo de toda la vida (Thubrikar, 2007) (Nichols et al., 2011) (Nadasy, 2012).

Al disminuir la proporción de fibras elásticas y su capacidad para soportar carga, las fibras colágenas adquieren mayor importancia funcional. Esto se observa durante el proceso de envejecimiento arterial que acompaña al envejecimiento del organismo.

En respuesta a estímulos aterogénicos las células musculares lisas de la capa media pueden cambiar su fenotipo, del contráctil al de síntesis. El fenotipo de síntesis permite a las células musculares lisas migrar hacia la íntima. Con este nuevo fenotipo, las células musculares lisas poseen mayor capacidad de síntesis de componentes de la matriz extracelular como el colágeno, la elastina y los proteoglicanos (Hahn y Schwartz, 2009) (Hsiai et al., 2010).

18.2.4 Túnica externa o adventicia

La túnica externa o adventicia se encuentra comprendida entre la cara externa de la lámina elástica externa y los tejidos que rodean la arteria. Está formada por una matriz extracelular rica

en fibras colágenas producidas por una población heterogénea de fibroblastos. El elevado contenido de fibras colágenas previene la ruptura vascular a presiones elevadas y permite un anclaje mecánico de la pared arterial a los tejidos adyacentes.

El anclaje mecánico se relaciona con la pretensión en dirección axial que se constata en las paredes arteriales. Si la tensión longitudinal se hace demasiado grande, se produce una remodelación que tiende a alargar el tramo de la arteria. Si la tensión longitudinal disminuye mucho, por lo general, no se observa remodelación: el trayecto arterial tiende a hacerse más sinuoso cuando los tejidos que rodean a la arteria se contraen lo suficiente.

La adventicia está cruzada por una red vascular (arteriolas, capilares, vénulas y linfáticos) que nutren y eliminan los desechos de la pared arterial penetrando en la región externa de la túnica media, tanto más profundamente cuanto más gruesa sea la capa media.

La íntima y en general, la parte interna de la túnica media, se nutren y eliminan desechos a partir del lumen arterial.

La adventicia contiene terminales nerviosas simpáticas que al ser estimuladas liberan noradrenalina que se difunden por la capa o túnica media e induce contracción de las células musculares lisas. También contiene terminales parasimpáticas que liberan acetilcolina que se difunde por el endotelio, genera la liberación de óxido nítrico que luego relaja las células musculares lisas. Los fibroblastos de la adventicia también pueden producir óxido nítrico. (Barrett et al, 2012).

Los vasa vasorum de la adventicia contribuyen al desarrollo local de un proceso aterosclerótico mediante el aporte de células del sistema inmune que participan en procesos inflamatorios, mediante modificaciones en el suministro de nutrientes y oxígeno y alteraciones en el drenaje venoso.

Los vasos linfáticos también están presentes en la adventicia arterial. Al igual que lo que ocurre en el caso de los vasa vasorum, su número se incrementa localmente durante un proceso inflamatorio localizado en la pared arterial.

El flujo que filtración desde el lumen arterial, a través del endotelio y la matriz extracelular de la íntima y la media, en dirección a la adventicia, es tomado total o parcialmente por el componente venoso y linfático. Si esta circulación se interrumpe se produce acumulación de sustancias transportadas por el flujo de filtración.

18.3 La pared arterial como unidad mecánica local

18.3.1 Introducción

El hecho de que todas las células de la pared arterial se encuentren vinculadas por su propia estructura fibrilar interna a la matriz extracelular, a través de la membrana celular, hace que la pared se comporte como una unidad desde el punto de vista mecánico local. Los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared traen aparejadas deformaciones que actúan como señales mecánicas sobre las células musculares lisas. En particular, los esfuerzos de cizalla que el flujo de sangre ejerce sobre el endotelio producen deformaciones que se extienden hacia el interior de la pared y actúan como señales mecánicas para las células endoteliales.

Existe evidencia de que todas estas señales mecánicas desencadenan en el endotelio y en células del musculo liso modificaciones metabólicas e influyen sobre la construcción y el ajuste (remodelación) de la estructura de la pared arterial. El crecimiento no uniforme de la pared arterial conduce a la aparición de esfuerzos mecánicos residuales que no desaparecen cuando se eliminan la presión transmural y la fuerza de tracción debida a los tejidos.

18.3.2 Dimensiones, esfuerzos y parámetros fisiológicos

Las relaciones entre las dimensiones de los vasos, los esfuerzos mecánicos en la pared y los parámetros fisiológicos se pueden resumir mediante un modelo simplificado ilustrado en las tres partes de la Figura 175.



Figura 175 : Modelo geométrico simplificado de pared arterial. (Tomada de Wagenseil y Mecham, 2009)

El modelo idealiza un tramo recto de arteria mediante una cascara cilíndrica de radio interno r_i , espesor h y longitud L. Este modelo se suele utilizar en fisiología para obtener una estimación gruesa de los esfuerzos de cizalla sobre el endotelio y los esfuerzos promedio en el interior de la pared (Barrett et al, 2012) (Nadasy, 2012) (Wagenseil y Mecham, 2009).

Para una discusión preliminar el modelo que se describe a continuación parece adecuado por su simplicidad y su capacidad para interrelacionar varios fenómenos de relevancia fisiológica.

En la Figura 175 (a) se establecen las dimensiones del modelo de tramo de vaso recto asimilado a un tubo cilíndrico de longitud l, radio interno r_1 y espesor de pared h.

En la Figura 175 (b) se representan los esfuerzos más importantes que actúan en el interior de la pared y sobre la superficie del endotelio: el esfuerzo circunferencial promedio σ_{θ} , el esfuerzo longitudinal promedio σ_z y el esfuerzo de cizalla promedio τ_w .

En la Figura 175 (c) se resumen los parámetros fisiológicos fundamentales desde el punto de vista mecánico: la presión P en el lumen, el flujo Q a través de una sección transversal al lumen y la fuerza de tracción longitudinal debida a los tejidos $F_z(l)$.

La Figura 176 muestra el equilibrio de fuerzas en un sector de un tubo de pared homogénea en el sentido axial, de espesor h y sometido a una presión interna y a una presión externa cuasiestáticas.



Figura 176 : Equilibrio de fuerzas en un segmento de tubo donde se ponen en juego las fuerzas circunferenciales en la pared y las fuerzas debidas a la presión de la sangre.

La fuerza sobre un sector rectangular de pared de longitud l y espesor $h = (r_e - r_i)$ viene dada por $F_{\theta} = l \cdot \int_{r_i}^{r_e} \sigma_{\theta}(r) dr$ Se puede introducir un esfuerzo tangencial promedio $\bar{\sigma}_{\theta}$ a través de la relación $\int_{r_i}^{r_e} \sigma_{\theta}(r) dr = (r_e - r_i) \cdot \bar{\sigma}_{\theta}$ La fuerza debida a la presión interna es:

 $F_{p,i} = 2 \cdot r_i \cdot l \cdot P_i$ La fuerza debido a la presión externa es: $F_{p,e} = 2 \cdot r_e \cdot l \cdot P_e$ En condiciones de equilibrio: $F_{p,i} - F_{p,e} = 2 \cdot F_{\theta}$ A partir de esta igualdad y de las expresiones para las fuerzas de presión y de tracción sobre la pared se obtiene (independientemente de la distribución radial de σ_{θ}): $r_i \cdot P_i - (r_i + h) \cdot P_e = h \cdot \overline{\sigma}_{\theta}$ Si la pared del vaso es delgada $h \ll r_i$ Entonces se obtiene la Ley de Laplace:

$$r_i \cdot (P_i - P_e) \cong h \cdot \bar{\sigma}_\theta \tag{18.3.2.1}$$

Un razonamiento análogo aplicado a las fuerzas en dirección del eje del vaso permite estimar el esfuerzo longitudinal promedio σ_z relacionándolo con la fuerza de tracción axial total que se

ejerce sobre la pared mediante la fórmula
$$\sigma_z = \frac{F_z(l)}{\pi ((r_i + h)^2 - r_i^2)}$$
 (18.3.2.2)

Aquí $F_z(l)$ es la fuerza de tracción paralela al eje del vaso debida a los tejidos circundantes y crece cuando aumenta la longitud del vaso.

Para un modelo de tubo con flujo de Poiseuille (estacionario, fluido homogéneo), el esfuerzo de cizalla τ_w que el flujo de sangre Q ejerce sobre el endotelio se relaciona con dicho flujo través

de la formula
$$\tau_w = \frac{4 \mu Q}{\pi r_i^3}$$
, donde μ es la viscosidad aparente (viscosidad Newtoniana de un

fluido homogéneo, que en este modelo representa a la sangre) y r_i es el radio interno del tubo.

La sangre es un fluido heterogéneo no newtoniano. Para los fines de este modelo se considera homogénea y newtoniana.

Si se considera una bifurcación de tal forma que el flujo previo a la bifurcación Q se divide en dos flujos Q_1 y Q_2 entonces el flujo total es igual a la suma de los flujos en cada una de las ramas de la bifurcación $Q = Q_1 + Q_2$ (conservación del volumen en un modelo de tubos rígidos con fluido incompresible).

La relación $\tau_w = \frac{4\mu Q}{\pi r_i^3}$ entre el esfuerzo de cizalla (o de corte) sobre la pared y el flujo de

sangre en la arteria muestra que, para un flujo dado y un radio de vaso dado, el esfuerzo de cizalla sobre la pared es proporcional a la viscosidad aparente de la sangre. Todos los cambios en este último parámetro, en igualdad de las demás condiciones, se acompañarán de modificaciones en el esfuerzo de cizalla. El esfuerzo de cizalla sobre la pared aumenta al aumentar la velocidad de cizalla, independientemente de si el fluido es newtoniano o no. Para una misma velocidad de cizalla, un fluido más viscoso ejerce un mayor esfuerzo de cizalla sobre la pared. Toda modificación que disminuya la viscosidad del plasma disminuye el esfuerzo de cizalla en la pared a través de la disminución de la viscosidad de la capa límite de plasma.

En general el flujo de sangre en las arterias no es turbulento (Nichols, 2011). No obstante un flujo laminar que encuentra una restricción, como puede ser una reducción relativamente brusca en la sección del vaso debida a una estenosis, sufre una aceleración al pasar por la estenosis y una posterior desaceleración luego de pasada la estenosis. Estas aceleraciones y desaceleraciones se acompañan de un patrón de flujo muy complejo que es consecuencia de la desestabilización del flujo laminar.

18.3.3 Leyes de Murray y Thoma

Si se asume que en una región (por ejemplo un segmento, con o sin bifurcación o ramificación), el esfuerzo de cizalla sobre el endotelio debe mantenerse relativamente constante dentro de valores fisiológicos correspondientes a esa región, entonces en un modelo de bifurcación consistente en tres tubos cilíndricos de radios internos R, R₁ y R₂ y suficientemente largos, los esfuerzos de corte en las regiones donde el flujo se encuentra establecido (previo a la bifurcación y cada una de las dos ramas) deben ser iguales entre sí.

De la fórmula $\tau_w = \frac{4 \mu Q}{\pi R^3}$ que relaciona el esfuerzo de cizalla con el flujo y el radio, de la conservación del volumen $Q = Q_1 + Q_2$, y de la igualdad de esfuerzos de cizalla $\tau_w = \tau_{w,1} = \tau_{w,2}$, se desprende que el cubo del radio interno del vaso antes de bifurcarse debe ser

igual a la suma de los cubos de los radios internos de las ramas $R^3 = R_1^3 + R_2^3$. Esta relación

se conoce como ley de Murray de los radios arteriales y se ha visto, a partir de medidas in-vivo y en cadáveres, que se cumple aproximadamente (Wagenseil y Mecham, 2009) en arterias de mediano calibre y sobre todo en arteriolas. En todo caso no se cumple en todo el árbol arterial, en particular no se cumple para las bifurcaciones o ramificaciones de las grandes arterias (Nichols et al., 2011).

La constancia del esfuerzo de cizalla se puede deducir a partir de un principio de extremo, minimizando la suma de la energía consumida por unidad de tiempo (potencia) para mantener el flujo de Poiseuille más la energía consumida por unidad de tiempo por los tejidos. A partir de la

ley de Poiseuille $Q = \frac{\pi R^4}{8\mu} \frac{\Delta P}{l}$ la diferencia de presión a través de un tramo de vaso de

longitud *l* viene dada por: $\Delta P = \frac{8 \cdot \mu \cdot l}{\pi R^4} Q$ Entonces la potencia en ese tramo de vaso para

mantener el flujo estacionario es $\dot{E}_{flujo} = Q \cdot \Delta P = \frac{8 \cdot \mu \cdot l}{\pi R^4} \cdot Q^2$ Suponiendo como hizo Murray (Lubashevsky y Gafiychuk, 1999) que la potencia disipada asociada al metabolismo en ese segmento ($\dot{E}_{metabólica}$) es proporcional al volumen del segmento considerado $\dot{E}_{metabólica} = m \cdot \pi \cdot R^2 \cdot l$, siendo *m* un parámetro metabólico, la potencia total consumida asociada al segmento sometido a un flujo Q es: $\dot{E}_{total}(R) = \frac{8 \cdot \mu \cdot l}{\pi R^4} \cdot Q^2 + m \cdot \pi \cdot R^2 \cdot l$

Minimizando esta potencia total respecto al radio, se obtiene que se debe cumplir $Q = k \cdot R^3$, con $k = \frac{4}{\pi} \sqrt{\frac{m}{\mu}}$ A partir de la expresión para el esfuerzo de cizalla de la sangre sobre la

pared para un flujo de Poiseuille $\tau_w = \frac{4 \mu Q}{\pi R^3}$, sustituyendo la relación entre el gasto y el radio del vaso que surge de la minimización de la potencia disipada, se obtiene para el esfuerzo de cizalla óptimo un valor constante que no depende del radio ni del flujo $\tau_w = \frac{4 \mu k}{\pi} = \sqrt{m \cdot \mu}$

La ley de Murray original para los radios en una bifuración o ramificación ($R^3 = R_1^3 + R_2^3$) se basa en asumir un flujo de Poseuille (fluido newtoniano en tubo rígido) completamente desarrollado, y en minimizar la potencia consumida en mantener el flujo y el metabolismo. En las arterias la sangre es un fluido no newtoniano, el flujo es pulsátil y se acompaña de la deformación de la pared arterial. Las implicancias de esto último ha motivado varias investigaciones recientes. (Lubashevsky y Gafiychuk, 1999) (Painter et al., 2006) (Revellin et al., 2009). Como se vio en 18.2, existe evidencia de que todos los parámetros mecánicos como el esfuerzo y la deformación longitudinal y circunferencial, el esfuerzo de cizalla sobre la pared endotelial y los esfuerzos y las deformaciones residuales, actúan como estímulos para el crecimiento y remodelación de las arterias. Como todos estos parámetros actúan en forma interrelacionada es difícil discriminar que parámetros inducen que respuesta a nivel celular.

Pero en líneas generales parece que las propiedades geométricas y mecánicas de los vasos se regulan para mantener los esfuerzos y las deformaciones dentro de los valores fisiológicos. Thoma, a partir del estudio anatómico de los vasos en cadáveres, formuló en 1893 tres leyes, denominadas leyes de Thoma (Wagenseil y Mecham, 2009).

Estas son: 1) el tamaño del lumen depende del flujo de sangre transportado, 2) la longitud del vaso depende de la fuerza longitudinal ejercida por los tejidos conectivos que lo rodean, 3) el espesor de la pared del vaso depende de la presión de la sangre.

Si el flujo que atraviesa un vaso sufre un incremento considerable y sostenido en el tiempo, su radio va a aumentar de modo que el esfuerzo de cizalla se mantenga dentro de niveles fisiológicos.

La longitud de un vaso va a depender de la fuerza longitudinal que ejerce el tejido conjuntivo adyacente, de modo que el esfuerzo axial se mantenga dentro de límites fisiológicos. Esta relación es asimétrica pues aplica al incremento en la longitud de los vasos en respuesta a un aumento sostenido de la fuerza longitudinal, que en general se debe al crecimiento del resto de los tejidos.

Por ultimo un vaso sometido a presiones transmurales mayores, en igualdad de las demás condiciones (radio, flujo y fuerza longitudinal), tendrá una pared más gruesa que uno sometido a menores presiones transmurales. Esto tiene como consecuencia que el esfuerzo circunferencial promedio permanece dentro de valores fisiológicos.

Wolinsky y Glagov extendieron la tercera ley de Thoma al establecer la hipótesis que el número de unidades laminares en la pared arterial depende del producto de la presión transmural por el radio interno del vaso. Este producto se denomina tensión en la pared. Ellos encontraron que la tensión por unidad laminar se encuentra comprendida entre 1 y 3 MPa×m, para diferentes especies de mamíferos (por ejemplo, ratones y ovejas) (Wolinsky y Glagov, 1967) (Wagenseil y Mecham, 2009).

18.3.4 Esfuerzos mecánicos en el interior de la pared

Como se vio en 18.2, sobre la superficie del endotelio de un tramo de arteria actúan las fuerzas de presión y esfuerzos de cizalla asociados al flujo de sangre en el lumen. Sobre la superficie de la adventicia actúan las fuerzas debidas a los tejidos que rodean la arteria y que se transmiten a través del anclaje de la red colágena de la túnica externa con la estructura reticular de los tejidos conjuntivos adyacentes.

Esta fuerza debida a los tejidos se puede descomponer en una presión tisular generalmente mucho menor que la presión de la sangre en el lumen y un esfuerzo de cizalla que tiende a estirar la pared arterial.

Como se dijo previamente, las arterias cumplen dos funciones básicas: conducir el flujo de sangre desde el corazón a los tejidos y contener un fluido a presión. Desde este último punto de vista la pared arterial se puede considerar como integrante de un recipiente a presión.

Aunque la primera función, hemodinámica, ha sido muy estudiada, la segunda función no lo ha sido de la misma manera.

Lo que se ha estudiado con mayor detalle son los tramos arteriales rectos con geometrías asimilables a las de un cilindro circular. Pese a que esta geometría no es la que presenta mayor interés en relación con procesos patológicos como la aterosclerosis, permite introducir e interrelacionar las variables mecánicas fundamentales y constituye una base para abordar geometrías más complejas. Por este motivo fue considerada en 18.3.2.

Además de los esfuerzos axial σ_z y circunferencial σ_{θ} , existe un esfuerzo en dirección radial σ_r que es de compresión y disminuye desde la íntima a la adventicia. Este esfuerzo es de un orden de magnitud inferior a los esfuerzos tangencial y longitudinal. El esfuerzo radial está comprendido entre la presión en el lumen y la presión sobre la adventicia producida por los tejidos.

Algunas veces se estiman en forma aproximada el esfuerzo radial y el esfuerzo circunferencial en el interior de la pared en función de la distancia r al eje del vaso (Armentano y Cabrera-Fischer, 1994) mediante la solución de Lamé para los esfuerzos en un cilindro elástico grueso (Laura y Maurizzi, 1979)²⁶: $\sigma_r(r) = C_1 - \frac{C_2}{r^2}$ $\sigma_\theta(r) = C_1 + \frac{C_2}{r^2}$

En estas fórmulas: $C_1 = \frac{(r_1^2 P_i - r_2^2 P_e)}{r_2^2 - r_1^2}$ $C_2 = \frac{r_1^2 r_2^2 (P_i - P_e)}{r_2^2 - r_1^2}$ donde r_1 y r_2 son los radios interno y externo del cilindro y P_i y P_e son las presiones sobre sus caras interna y externa.

Si se supone que en una primera aproximación este resultado es aplicable, el esfuerzo radial en la pared arterial disminuye en forma hiperbólica, en forma inversa al cuadrado de la distancia entre el punto considerado (dentro de la pared) y el eje del vaso. Cuando la presión que ejercen los tejidos es despreciable o es pequeña respecto a la presión en el lumen, el esfuerzo radial disminuye desde la presión en el lumen hasta un valor prácticamente cero, a medida que aumenta la distancia al eje del vaso. La caída de presión es más rápida por unidad de distancia cerca del lumen que cerca de la adventicia. Esto es importante cuando se discute la irrigación de

²⁶ Como la pared arterial es no homogénea, anisótropa y se comporta como no lineal, una descripción más realista requiere emplear modelos multicapa basados en la teoría de la hiperelasticidad (ver la sección 22.3).

la pared arterial por los vasa vasorum y la neovascularización que se observa durante procesos inflamatorios en el interior de la pared como el proceso aterosclerótico.

Pese a la importancia del esfuerzo de compresión radial en impedir la penetración del flujo de los vasa vasorum, generalmente posee un orden de magnitud inferior al de los otros dos esfuerzos de tracción, el circunferencial y el longitudinal.

Para ver esto conviene partir de la ley de Laplace aplicable a un cilindro de pared delgada²⁷:

$$\frac{\Delta P_{trans}}{h} = \frac{\sigma_{\theta}}{R}$$
 A partir de la ley de Laplace se obtiene $\Delta P_{trans} = \frac{h}{R} \cdot \sigma_{\theta}$ La magnitud de la

presión transmural es igual al producto de la magnitud del esfuerzo de tracción circunferencial σ_{θ} por el cociente entre el espesor de la pared y el radio de vaso. En el caso de las arterias medianas o grandes, este último cociente es pequeño respecto de uno. Por este motivo, la diferencia de presión transmural resulta pequeña respecto de la magnitud del esfuerzo de tracción circunferencial.

El esfuerzo de compresión radial está comprendido entre la presión que los tejidos ejercen sobre la adventicia y la presión transmural. Cuando la presión de los tejidos es pequeña respecto a la presión en el lumen la diferencia de presión transmural prácticamente coincide con la presión en el lumen, la cual resulta pequeña respecto del esfuerzo de tracción circunferencial. Como la magnitud del esfuerzo de compresión es siempre menor que la magnitud de la presión en el lumen, el esfuerzo de compresión en el interior de la pared resulta pequeño respecto del esfuerzo de tracción circunferencial.

Los esfuerzos mecánicos en el interior de la pared se asocian con deformaciones correspondientes. El esfuerzo tangencial se asocia con el aumento del radio interno de la arteria debido a un estiramiento en dirección circunferencial. El esfuerzo longitudinal se asocia con un estiramiento de la pared arterial paralelamente al eje de la arteria.

En los recipientes de presión con geometrías complejas, como los sistemas arteriales, se produce un fenómeno conocido como concentración de esfuerzos. En las arterias se manifiesta en el nacimiento de las ramas a partir de un tronco, en las bifurcaciones y en las zonas curvadas.

La Figura 177 en su izquierda muestra una placa agujereada sometida a esfuerzos de tracción. La grafica de esfuerzos en función de la distancia entre los puntos considerados y el centro del agujero muestra que en las proximidades del orificio los esfuerzos mecánicos de tracción

²⁷ La fórmula de Laplace resulta como aproximación, a partir de $\sigma_{\theta}(r) = C_1 + \frac{C_2}{r^2}$. Se introduce un radio medio $R = \frac{1}{2} \cdot (r_1 + r_2)$ y se supone que el espesor de la pared $h = (r_2 - r_1)$ es muy pequeño respecto de ese radio. También se puede deducir directamente, sin pasar por la solución de Lamé, como se hizo en la sección 18.3.2.

aumentan significativamente (se multiplican por tres respecto de los valores que toman lejos del agujero).

La Figura 177 en su parte media muestra un esquema de tronco arterial que da origen a una rama.



Figura 177 Tomada de Thubrikar, 2007

Los puntos A y B en el nacimiento de la rama corresponden a los puntos A y B en el material de la placa adyacente al agujero. La analogía con la placa sugiere que en el nacimiento de la rama los esfuerzos de tracción deben sufrir un aumento significativo respecto a los valores que toman en la pared del tronco arterial lejos de la ramificación.

La Figura 177 derecha muestra las intensidades de esfuerzos de tracción para este modelo geométrico de arteria calculadas mediante métodos de cálculo numérico que confirman la concentración de tensiones.

Aplicando la teoría de cascaras de la resistencia de materiales (Den Hartog, 1987) los esfuerzos en el interior de la pared se relacionan con la diferencia de presión transmural mediante una generalización de la ley de Laplace que tiene en cuenta la existencia de dos curvaturas. Una de ellas está asociada con el radio R del cilindro y la otra curvatura está asociada con un radio de curvatura R_z . En el punto de medida de ambas curvaturas, las curvas correspondientes son perpendiculares entre sí. La ley de Laplace generalizada se puede escribir así:

$$\frac{\sigma_{\theta}}{R} \pm \frac{\sigma_z}{R_z} = \frac{\Delta P_{trans}}{h}$$
(18.3.4.1)

En esta fórmula σ_z es el esfuerzo de tracción longitudinal en la pared curvada.

La Figura 178 ilustra lo que ocurre en la zona curvada de un tubo de presión como una arteria.



Figura 178 Tomada de Thubrikar, 2007

La Figura 178 muestra dos partes de la pared. Una de ellas es externa o distal. Este tipo de superficie curvada con las curvaturas en el mismo sentido se llama superficie sinclástica.

En este caso la relación entre los esfuerzos y la presión transmural es del tipo $\frac{\sigma_{\theta}}{R} + \frac{\sigma_z}{R_z} = \frac{\Delta P_{trans}}{h}$ Como ambas esfuerzos son positivos, se equilibra la presión transmural

con tensiones menores que las necesarias para equilibrarla en un tramo de cilindro recto. En este último caso, R_z es infinito y la ley se reduce a la fórmula clásica. Cuando el tubo se curva se añade un término positivo en la zona distal de la pared con lo cual se necesitan esfuerzos menores para que su suma sea el mismo valor del cociente entre la presión transmural y el espesor de la pared.

La otra parte de la pared que aparece en la Figura 178 es interna o proximal (respecto del centro de curvatura). Este tipo de superficie con curvatura con sentidos opuestos se denomina superficie anticlástica. En este caso la relación entre los esfuerzos y la presión transmural es del

tipo $\frac{\sigma_{\theta}}{R} - \frac{\sigma_z}{R_z} = \frac{\Delta P_{trans}}{h}$ Ahora se necesita un esfuerzo circunferencial mayor para equilibrar la

diferencia de presión transmural. Si R_z disminuye (o sea, si la arteria se encuentra más curvado) el esfuerzo circunferencial aumenta.

La Figura 179 muestra cómo se combinan los efectos de la curvatura en una bifurcación arterial.



Figura 179 Tomada de Thubrikar, 2007

La superficie de la arteria se puede dividir en tres sectores. Un primer sector recto, un segundo sector que comprende la bifurcación con superficies anticlásticas (doble curvaturas con centros de curvatura situados en lados opuestos de la pared) y con secciones transversales de mayor radio en la parte ubicada en el tronco. Y tercer sector, ubicado en las ramas donde se retoman las características de un tramo de arteria recta. En general, las zonas anticlásticas son proaterogénicas (Thubrikar, 2007).

Las relaciones entre tensiones y radios de curvatura consideradas previamente asumen que el tramo de arteria se curva en un mismo plano, como primera aproximación. No obstante es común encontrar que las arterias se curvan con torsión, apartándose de un plano inicial. Los esfuerzos y deformaciones asociados a este tipo de torsión, son más difíciles de analizar y requieren de la utilización de modelos computacionales avanzados.

Otro fenómeno que ocurre en los recipientes de presión, cuando están sometidos a numerosos ciclos de presión, como ocurre en las arterias a lo largo de la vida, es el denominado fenómeno de fatiga. En el caso de las arterias, en los lugares donde se produce concentración de esfuerzos y estos aumentan y disminuyen acompañado el curso del pulso de presión, se producen deterioros más rápidos e intensos en la estructura de la pared, especialmente en la red de fibras estructurales (Thubrikar, 2007). Existe evidencia de que este daño no es totalmente reversible (Nichols et al, 2011).

18.4 Perfiles de velocidad en condiciones de flujo periódico y esfuerzo de cizalla en la interfase sangre-pared

Puesto que el patrón de flujo influye sobre los esfuerzos y deformaciones de la pared vascular y a su vez la pared condiciona algunas propiedades del flujo, en lo que sigue se resumen algunas características importantes del flujo de sangre en las arterias. El patrón de flujo característico de los tramos rectos de las arterias grandes y medianas es por lo general pulsátil y laminar. Este tipo de flujo periódico se caracteriza por una distribución de velocidades que varía en el tiempo a lo largo del ciclo cardiaco y varía con la distancia al eje del vaso.

La Figura 180 muestra perfiles de velocidad obtenidos en una aorta abdominal por velocimetría basada en resonancia magnética.



Figura 180: Tomada de Ku 1997

En esta figura, el cuadro 3 corresponde a un flujo positivo en todos los puntos de una sección transversal de la arteria. Se puede observar un perfil cuasi-parabólico de velocidad con un máximo en el eje del vaso y velocidades nulas sobre la pared arterial. La velocidad de cizalla en las proximidades de la pared depende de cómo varía radialmente la componente axial de la velocidad contra la pared. El esfuerzo de cizalla sobre el endotelio depende de esta tasa de variación y de la viscosidad local de la sangre: aumenta (disminuye) cuando aumentan (disminuyen) la tasa de cizalla y la viscosidad.

En el cuadro 7 se puede observar una inversión de la velocidad en las adyacencias de la pared. La velocidad promedio es negativa. La inversión de la velocidad en las proximidades de la pared está asociada a un cambio de signo del esfuerzo de cizalla sobre el endotelio. La inversión en el signo implica un pasaje previo por cero.

El cuadro 13 corresponde al fin de la diástole. Se puede observar todavía una pequeña inversión de flujo pero la velocidad promedio es positiva aunque significativamente menor que la velocidad promedio del cuadro 3.

A la derecha del cuadro 13 se presenta un gráfico del flujo para cada cuadro (del 0 al 15) en función del tiempo, para un conjunto discreto de instantes (cuadros). Se observa un ciclo

completo de flujo abarcando la sístole y la diástole cardiacas, el cual se repite aproximadamente en los ciclos sucesivos.

En las bifurcaciones, curvaturas o ramificaciones los patrones de flujo difieren de los de los tramos rectos.

Según las características geométricas del vaso en cuestión, en las bifurcaciones, curvaturas o ramificaciones se producen alteraciones en la simetría de los perfiles de velocidad. Aparecen flujos secundarios y se producen regiones de separación y regiones de re-inserción de los flujos. Esto se da tanto para flujos estacionarios como para flujos pulsátiles.

Cuando el área transversal de un conducto aumenta lo suficientemente rápido en el sentido del flujo, este último puede desestabilizarse produciéndose la mencionada separación del flujo en las adyacencias de la pared del conducto. Ku (Ku, 1997) propuso la siguiente fórmula simplificada (en una dimensión y despreciando la dilatación del conducto) para describir el efecto del cambio de sección transversal y de la aceleración del flujo sobre su estabilidad:

$$\frac{\partial p}{\partial x} = -\frac{\rho}{A} \cdot \frac{dQ}{dt} + \frac{\rho \cdot Q^2}{A^3} \cdot \frac{dA}{dx}$$
(18.4.1)

En esta ecuación p es la presión en un punto de abscisa x, A es el área en un punto x, ρ la densidad del fluido y Q es el flujo función del tiempo.

Ku señala que un gradiente de presión negativo (favorable para estabilizar el flujo) se presenta en un punto donde el flujo se está acelerando y el área de la sección transversal del conducto viene disminuyendo. Por el contrario, si en un punto el flujo viene desacelerándose y el área de la sección transversal del conducto viene aumentando, se produce un gradiente de presión positivo que puede desestabilizar el flujo por efecto de separación en las adyacencias de la pared. En última instancia el que el gradiente de presión sea o no favorable para estabilizar o desestabilizar el flujo va a depender de las magnitudes de cada uno de los términos del miembro de la derecha de la fórmula propuesta por Ku. En la sección 9.4;**Error! No se encuentra el rigen de la referencia.** se ven dos casos en los cuales $\frac{dQ}{dt}$ es positivo por lo cual el primer término es estabilizante (negativo) pero el incremento de área es lo suficientemente grande como para que el segundo término (positivo) sea mayor en valor absoluto que el primero y como consecuencia se tenga un $\frac{\partial p}{\partial x}$ positivo.

La Figura 181 muestra en forma idealizada lo que ocurre con los perfiles de velocidad en una zona curvada de una arteria. Si se asume que previamente a la curva el flujo está establecido y los perfiles son parabólicos, al ingresar a la región curvada se observa que se rompe la simetría inicial del flujo y se generan flujos secundarios transversales en torbellino (denominados

vórtices de Dean). Esto trae aparejado un patrón de magnitudes y direcciones de los esfuerzos y las velocidades de cizalla diferentes a los del tramo recto previo a la curva.



Figura 181 Tomada de Elad y Einav, 2009

Los flujos no estacionarios periódicos se pueden clasificar en dos grandes grupos: oscilatorios (cuando cambian de signo en el curso del tiempo) y pulsátiles (cuando solo cambian de magnitud en el tiempo). Esta clasificación se puede aplicar también a otras variables hemodinámicas como la velocidad de cizalla, el esfuerzo de cizalla, el gradiente de presión, etc.

En la Figura 182 se visualiza el flujo en un modelo de bifurcación carotidea mediante una técnica de burbujas de hidrógeno.



Figura 182 Tomada de Ku, 1997

Las burbujas siguen las líneas de flujo del fluido. Se observa la separación del flujo a nivel de la pared posterior del seno carotídeo. Entre la región de separación y la región de re-inserción del
flujo, se observa una región contra la pared del bulbo en la cual aparecen vórtices y direcciones de flujo invertidas respecto del flujo principal²⁸.

Como ya se mencionó, en general, la irrigación de la pared se hace a través de una red vascular cuyo componente arterial penetra desde la adventicia en dirección a la íntima. La resistencia hemodinámica en los vasa vasorum es elevada porque estos vasos poseen radios pequeños. La red del componente arterial de los vasa vasorum se compone de vasos orientados en todas direcciones, longitudinalmente, tangencialmente y radialmente, con radios cada vez menores cuando más distales se encuentren los vasos de su origen. Como consecuencia, la presión en los vasa vasorum distales respecto a la adventicia, es bastante menor que la presión en el lumen de la arteria. Como la presión en los tejidos se aproxima a la presión en el lumen a medida que nos acercamos a la íntima y la presión en los vasa vasorum va disminuyendo a medida que se dirigen de la adventicia al lumen (por la caída de presión asociada a la resistencia hemodinámica mencionada), a cierta distancia desde la adventicia se igualan las presiones en los tejidos con las presiones en los vasa vasorum allí situados. Entonces, la perfusión de un componente radial que continuara hacia el lumen se vería interrumpida. En cambio, las ramas de los componentes arteriales de los vasa vasorum que se dirigen tangencial o longitudinalmente respecto del lumen, no tendrían flujo de sangre impedido por este motivo. Según Rachev y Greenwald (2003) la irrigación a través de los vasa vasorum se ve facilitada por la combinación de los esfuerzos residuales con los esfuerzos debidos a la carga externa sobre la pared arterial (asociada a la uniformización de esfuerzos en dirección radial, presentada en Figura 171).

A partir de la solución de Lamé para la distribución de los esfuerzos en la pared de un cilindro se puede estimar la distancia de penetración δ_{perf} del flujo de los vasa vasorum medida a partir de la adventicia (Gossl et al, 2003).

Para el caso de una arteria con pared de espesor pequeño respecto al radio arterial, se obtiene

$$\delta_{perf} \approx \frac{P_{VV}}{P_{LUM}} \cdot h \tag{18.4.2}$$

La distancia de penetración es proporcional al espesor h de la pared arterial y al cociente entre la presión en el vaso vasorum P_{VV} y la presión en el lumen P_{LUM} .

²⁸ En todos los casos considerados previamente el flujo y el gradiente de presión se consideran provocados por la actividad cardíaca con el cuerpo en reposo. No obstante, además de la bomba cardíaca, además de las modificaciones en el tono muscular de la pared arterial en respuesta a cambios en la presión y a estímulos nerviosos y endócrinos, y además de los inevitables movimientos respiratorios, la contracción y relajación de los músculos esqueléticos y las aceleraciones y desaceleraciones de parte o de todo el sistema cardiovascular influyen sobre el flujo de la sangre.

Si esta fórmula se aplicara a las presiones promedio resultaría un valor constante para la distancia de penetración. Pero la presión en el lumen es pulsante, al igual que en los tejidos de la pared y en el lumen del componente arterial de los vasa vasorum. Entonces habría que estimar la profundidad teniendo en cuenta la pulsación en las presiones. Debido al retardo en la propagación del pulso, las presiones que aparecen en la formula no pulsan en fase: P_{VV} pulsa con cierto retardo respecto de P_{LUM} (Gossl et al., 2003). Esto hace variar la profundidad desde la adventicia a partir de la cual el flujo de irrigación de los vasa vasorum radiales es impedido por la presión en los tejidos que rodean la pared de los vasa vasorum.

18.5 Referencias Bibliográficas

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K y Walter P (2014) *Molecular Biology of the Cell*, 6^a Ed., Garland Science, N Y

Barrett K, Brooks H, Boitano S y Barman S (2012) *Ganong's Review of medical physiology*, 24th Ed., McGraw-Hill

Bronzino J. (Ed) (2006) *The biomedical engineering handbook*, Vol. 1, 3rd Ed., CRC Caro C.G., Pedley T, Schroter R y Seed WA (2012) *The mechanics of circulation*, Cambridge University Press, Cambridge, UK

Chandran K, Rittgers S, Yoganathan A (2012) *Biofluid mechanics: the human circulation*, CRC Press, Boca Raton, Fla, USA

Chesler N, Thompson J y Millburne K (2004) Measurements of mouse pulmonary artery biomechanics, *J. of Biomechanical Engineering* **126**: 309-314

Chien S, Chen PCY y Fung YC (2008) *An Introductory Text to Bioengineering*, Advanced Series in Biomechanics Volume 4, World Scientific Co, Singapur

Elad D y Einav S (2009) Physical and flow properties of blood, Cap 3 en Kutz M (Ed.) *Biomedical Engineering and Design Handbook* Vol 1, Mc Graw Hill, NY

Gilbert S (2013) Developmental Biology, 10ª Ed., Sinauer Associates, N Y

Gleason R, Jin-Jia Hu JJ, Humphrey J D (2004) Building a functional artery: issues from the perspective of mechanics, *Frontiers in Bioscience* **9**: 2045-2055

Gossl M, Rosol M, Malyar N, Fitzpatrick L, Beighley P, Zamir M, Ritman E (2003) Functional anatomy and hemodynamic characteristics of vasa vasorum in the walls of porcine coronary arteries, *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol Biol* **272**(2):526-537

Hahn C, Schwartz M (2009) Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis, *Nat Rev Mol Cell Biol* **10** (1): 53-62.

Hsiai T, Blackman B, Jo H (Eds) (2010) *Hemodynamics and mechanobiology of endotelium*, World Scientific, Singapore

Jaalouk D.E., 2009, Nature Reviews of Molecular Cell Biology, Vol 10, 63.

Kritharis E, Kakisis J, Giagini A, Manos, T, Stergiopulos N, Tsangaris S y Sokolis D (2010) Biomechanical, morphological and zero-stress state characterization of jugular vein remodeling in arteriovenous fistulas for hemodialysis, *Biorheology* **47** (5-6) **DOI:** 10.3233/BIR-2011-0578.

Ku D.N (1997) Blood flow in arteries, Annu Rev Fluid Mechanics 29:399-434

Lubashevsky IA y Gafiychuk VV (1999) Analysis of the optimality principles responsible for vascular network architectonics, *Am. J. Physiol* **1**:209–213

Lucitti JL et al (2007) Vascular remodeling of the mouse yolk sac requires hemodynamic force. *Development* **134**: 3317-3326

Mc Clelland RE, Dennis R, Reid LM, Stegemann JP, Palsson B y Mac Donald JM (2012) Tissue Engineering, capítulo 6 en Enderle J y Bronzino J (Editores) "*Introduction to biomedical engineering*", 3^a Ed., Academic Press, N Y

Nadasy G (2012) Elements of vascular mechanics, en Goswami T (Ed.) *Human Musculoskeletal biomechanics*, InTech Europe, Rijeka, CR

Nichols W., O'Rourke M., Vlachopoulos Ch (2011) *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, Hodder-Arnold, London, UK

Painter P, Edén P, Bengtsson HU (2006) Pulstile blood flow, shear force, energy dissipation and Murray's law, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, **3**:31-40

Rachev A, Hayashi K (1999) Theoretical study of the effects of vascular smooth muscle contraction on strain and stress distribution in arteries, *Annals of Biomedical Engineering* **27**: 458-468

Rachev A, Greenwald S (2003) Residual strains in conduit arteries, *Journal of Biomechanics* **36**: 661-670

Revellin R, Rousset F, Baud D, Bonjour J, Extension of Murray's law using a non-Newtonian model of blood flow (2009) *Theoretical Biology and Medical Modelling*, **6**: 7-20

Shadwick R (1999) Mechanical design in arteries, J. Exp. Biol. 202: 3305-3313

Thubrikar M J (2007) *Vascular mechanics and pathology*, Springer, NY. Van de Vosse F N, Stergiopolus N (2011) Pulse wave propagation in the arterial tree, *Annual Reviews of Fluids Mechanics* **43**: 467-499

Wagenseil J y R. Mecham (2009) Vascular extracellular matrix and arterial mechanics, *Physiol Rev.* **89**: 957-989

Waite G y Waite L (2007) Applied Cell and Molecular Biology for Engineers, McGraw-Hill, NY

Wolinsky H, Glagov S (1967) A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals, *Circ Res* **20**: 99-111

19 Aspectos fisicoquímicos, señales y respuestas

Desde una perspectiva fisiológica y fisiopatológica de mediano (minutos a horas) y largo plazo (en las escalas de tiempo de la remodelación y el crecimiento), los aspectos mecánicos y fluidodinámicos relacionados con las fuerzas en y sobre la pared, y las deformaciones en la pared, no se pueden desvincular de los procesos de transporte de agua, iones y moléculas entre la sangre y el endotelio, a través de la pared misma y entre la matriz extracelular de la pared y los vasa vasorum y el inicio de la circulación de linfa en la pared. Estos procesos de transporte y señalización celular establecen un ambiente fisicoquímico local, propio de la pared arterial y sus adyacencias. Este ambiente se puede alterar debido a procesos locales generados en los tejidos de la pared (incluyendo señales autócrinas y parácrinas) y a procesos de interacción de los tejidos de la pared con señales asociadas a la actividad del sistema nervioso, del sistema endócrino y del sistema inmunitario. En particular, en relación con los temas investigados en esta tesis, es necesario analizar los procesos de transporte de masa entre el fluido y la estructura que lo contiene. Esta estructura puede ser una pared arterial en la que se desarrolla un proceso aterosclerótico, o la pared de un scaffold que, una vez implantado, está destinado a suministrar una matriz para el crecimiento del tejido de una nueva pared arterial y eventualmente a liberar en forma controlada ciertos fármacos hacia el lumen o hacia los tejidos circundantes (Shen et al., 2009) (Snyder y Helmus, 2009).

Es conveniente distinguir tres tipos de moléculas para analizar las interacciones en un tejido biológico: nutrientes solubles, moléculas señalizadoras solubles y moléculas asociadas con la matriz extracelular (Hughes, 2007). Mientras que los nutrientes atraviesan las membranas celulares o reaccionan en su superficie, las moléculas señalizadoras interactúan con las células y con la matriz extracelular a través de receptores presentes en la superficie celular y en la matriz extracelular respectivamente.

19.1 Mecanismos de transporte pasivo en la pared arterial

Las sustancias disueltas en la sangre y en la matriz extracelular de la pared arterial son transportadas por dos mecanismos pasivos principales: arrastre convectivo y difusión pasiva. Cuando el fluido esta en movimiento tiende a arrastrar las sustancias disueltas en él. Este mecanismo se denomina arrastre convectivo (o advectivo).

En el caso de la convección a través de la matriz extracelular el movimiento se produce en el espacio libre en la red de fibras que compone la matriz. Las sustancias de mayor tamaño presentan mayor resistencia al arrastre y tienden a retrasarse respecto del movimiento del agua.

El mayor tamaño está asociado a un mayor peso molecular. Otro de los factores importantes es la forma de la molécula y su orientación respecto al flujo.

En general, la densidad de flujo de masa por arrastre convectivo $J_{s,conv}$ se puede expresar así:

$$J_{s,conv} = (1 - \sigma_s) C_s J_V \tag{3.1.1}$$

En esta expresión C_s es la concentración local de la sustancia y J_v es la densidad de flujo de volumen de la totalidad del medio continuo considerado. El parámetro σ_s se conoce como coeficiente de reflexión de Stavermann (Cooney, 1976) (Hobbie y Roth, 2007). Para el transporte convectivo en la sangre vale 0. Para el transporte de una molécula, a través de un medio poroso, cuando las dimensiones de la molécula superan el diámetro de los poros el coeficiente de reflexión vale 1. En este último caso el arrastre convectivo se anula y en el primer caso el arrastre convectivo es máximo.

En el caso de flujo de volumen en un medio poroso, como es el caso de la filtración desde el lumen a través de la pared arterial, J_V viene dado por la ley de Darcy, cuando el efecto de una posible diferencia de presión osmótica se puede despreciar (Hobbie y Roth, 2007).

La densidad de flujo J_V de volumen que filtra a través de una barrera es proporcional al la diferencia de presión ΔP entre la entrada y la salida de la barrera, siendo el coeficiente de proporcionalidad la conductancia hidráulica L_p : $J_V = L_p \cdot \Delta P$ (3.1.2)

Cuando un flujo de volumen se produce en estado estacionario, a través de una combinación de barreras en serie, las diferencias de presión de cada una se suman dando la caída de presión de la combinación, mientras que las recíprocas de las permeabilidades se suman para obtener la recíproca de la permeabilidad de la combinación.

El otro mecanismo de transporte pasivo es el difusivo que viene descripto por la ley de difusión de Fick. Según esta ley, la densidad del flujo difusivo $J_{s,dif}$ es proporcional al gradiente de concentración con independencia si el medio está o no en movimiento.

El coeficiente de proporcionalidad D_s (coeficiente de difusión) depende de las propiedades del soluto y de su interacción en la solución. El coeficiente de difusión en una solución acuosa es inversamente proporcional a la viscosidad dinámica del medio en que se produce la difusión y a una dimensión característica de la partícula que difunde. Esta dimensión característica es a su vez proporcional a la raíz cubica de la masa de la partícula. Debido a esta dependencia de la raíz cubica de la masa, cuando el peso molecular aumenta, el coeficiente de difusión disminuye relativamente poco. El coeficiente de difusión en la matriz extracelular o en el citoplasma, considerados como medios porosos, es generalmente inferior al coeficiente de difusión del mismo tipo de partículas en solución acuosa. La viscosidad del fluido en el que difunde es mayor y el trayecto es más tortuoso porque la partícula que difunde encuentra un impedimento cada vez que choca contra una frontera del espacio de poros.

La densidad de flujo de difusión $J_{s,dif}$ de una sustancia a través de una barrera de permeabilidad P_s (proporcional al coeficiente de difusión e inversamente proporcional al espesor de la barrera) para esa sustancia, cuando la diferencia de concentración entre el punto de entrada y el punto de salida es ΔC_s viene dada por: $J_{s,dif} = P_s \cdot \Delta C_s$ (3.1.3)

Hay cierta evidencia acerca de que las modificaciones en el esfuerzo de cizalla sobre en endotelio y en la presión en el lumen pueden modificar las permeabilidades de algunas sustancias, siendo el LDL una de ellas.

Cuando el esfuerzo de cizalla sobre la pared aumenta, la permeabilidad del LDL primero aumenta, pero luego disminuye. Esto podría tener relación con el efecto ateroprotector de los esfuerzos de cizalla elevados (siempre que no sean demasiado elevados).

Cuando hay movimiento de la solución y el gradiente de concentración de soluto no es nulo, el flujo de soluto J_s es la combinación del flujo convectivo $J_{s,conv}$ con el flujo difusivo $J_{s,dif}$:

$$J_{s} = (1 - \sigma_{s}) C_{s} J_{V} + P_{s} \cdot \Delta C_{s}$$
(3.1.4)

Cuando la diferencia de presión transmural aumenta, la permeabilidad al LDL aumenta tanto en el endotelio como en la túnica íntima, mientras que la permeabilidad en la túnica media parece que se modifica poco. Asumiendo que el incremento en el arrastre convectivo (clearance) del LDL, debido al aumento de la presión en el lumen, es menor que el incremento del flujo difusivo a través del endotelio y de la túnica íntima, se podría inferir que la hipertensión, sobre todo cuando se acompaña de hipercolesterolemia, favorecería la acumulación de LDL en la túnica íntima y en la capa interna de la túnica media y aceleraría el proceso aterosclerótico.

Si la sustancia transportada posee una carga eléctrica neta, es necesario tener en cuenta, además, la influencia del campo eléctrico local sobre su movimiento. En ese caso se añade una componente de origen eléctrico a la densidad de flujo de soluto, proporcional a la concentración local de la sustancia, a la movilidad de la sustancia y a la intensidad del campo en el punto considerado. Si la molécula no posee carga eléctrico posee un gradiente significativo la fuerza sobre el dipolo puede resultar lo bastante intensa como para afectar el movimiento de la molécula.

Las sustancias pueden atravesar la membrana celular en forma pasiva, en forma activa o por ambas, dependiendo de cuál sea la sustancia: moviéndose en el interior de canales de difusión pasiva de la membrana, disolviéndose en fosfolípidos de la membrana o uniéndose a macromoléculas transportadoras (activas o pasivas). Algunas sustancias de peso molecular elevado atraviesan la membrana incorporándose en vesículas que se desplazan por el espacio intracelular y pueden abandonarlo habiendo atravesado la célula (endocitosis). Como el aumento de la presión en el lumen tiende a adelgazar el endotelio, cabe esperar, en igualdad de las demás condiciones, que la hipertensión acelere el transporte por vesículas acortando el tiempo de tránsito a través del endotelio.

Los procesos de transporte y reacción pueden ocurrir en serie, en paralelo o en una combinación de ambos.

En el caso de procesos en serie el más lento actúa como paso limitante y determina la velocidad del proceso total. En estado estacionario, la velocidad de los distintos procesos en serie es la misma. Pero cuando un proceso es más rápido que el que le sigue en la cadena se produce acumulación de sustancia. Cuando un proceso es menos rápido que el que le sigue en la cadena se produce se produce depleción de sustancia.

La Figura 183 muestra un esquema del transporte de una sustancia desde la sangre en el lumen hasta el interior de la pared arterial.



Figura 183: Tomada de Tarbell y Qiu 2006

La densidad de flujo de una sustancia a través de la sangre en movimiento, hasta alcanzar la superficie del endotelio se puede expresar en una primera aproximación y en condiciones cuasiestacionarias, mediante la fórmula $J_s = k_L (C_b - C_s)$.

En esta ecuación J_s representa el flujo de sustancia en la sangre en dirección radial hacia o desde el epitelio. k_L es un coeficiente de transporte de masa entre la sangre y el epitelio, y resume la combinación procesos de transporte de convección diferencial (asociada a diferencias en la velocidad del fluido a diferentes distancias del endotelio) y difusión. k_L es proporcional al

coeficiente de difusión molecular e inversamente proporcional al espesor de la denominada capa límite difusiva δ (adyacente a la pared del vaso) : $k_L \propto \frac{D}{\delta}$

Por otra parte, C_b representa la concentración de sustancia en la sangre, fuera de la capa límite de difusión y C_s representa la concentración de la sustancia en la interfase entre el endotelio y la sangre, como se representa en la Figura 183. El espesor δ de esta capa límite disminuye al aumentar la velocidad de cizalla $\dot{\gamma} = \frac{\partial u}{\partial r}\Big|_{r=R}$ del fluido sobre el endotelio. Un modelo simplificado del transporte convectivo-difusivo (Tarbell y Qiu, 2006) (Caro et al. 2012) permite

establecer que el espesor de la capa límite difusiva verifica: $\delta \propto \left(\frac{D}{\dot{\gamma}}\right)^{\frac{1}{3}}$

Según esto, dependiendo de su coeficiente de difusión molecular D, cada sustancia tendrá un espesor de capa límite de difusión δ . Cuanto menor sea la velocidad de cizalla (que para el caso de un flujo de Poiseuille viene dada por $\dot{\gamma} = \frac{\tau_w}{\mu} = \frac{4 Q}{\pi R^3}$) mayor será el espesor de la capa límite difusiva y menor será la permeabilidad k_L de transporte de masa entre la sangre y el

epitelio.

Si el fluido es no newtoniano, la relación entre la velocidad de cizalla y el esfuerzo sobre la pared ya no es de simple proporcionalidad. Entonces para un mismo flujo en una misma geometría de arteria, las velocidades de cizalla adyacentes a la pared pueden ser diferentes (Anastasiou et al, 2012), y por tanto los coeficientes de transporte de masa entre la sangre y el epitelio para una misma sustancia pueden ser diferentes, según que el fluido se comporte como newtoniano o como no newtoniano. A esto se añade que la distribución de los eritrocitos puede ser no uniforme, y que esa no uniformidad puede variar dependiendo de las características del flujo y afectando las propiedades reológicas de la sangre (Biasetti et al., 2014) y en consecuencia pudiendo modificar el coeficiente de transporte de masa entre la sangre y el endotelio.

Una vez que la sustancia llegó a la pared del endotelio puede reaccionar localmente (como le ocurre al ATP que se hidroliza) o atravesarla (como le ocurre al oxígeno y al LDL).

El transporte a través de la pared se puede aproximar en estado estacionario mediante la fórmula $J_s = P_E(C_s - C_w)$. Aquí P_E representa la permeabilidad del epitelio y C_w la concentración de sustancia en la íntima, entre el epitelio y la matriz extracelular. Para describir la importancia relativa del transporte a través de la sangre y del transporte a través del epitelio se utilizan dos números adimensionados: el número de Sherwood (Sh) y el número de Damkhoeler (Da). (Ross-Ethier, 2003) (Tarbell y Qiu, 2006) (Coppola y Caro, 2007).

El número *Sh* es un coeficiente de transporte de masa y se define en términos del radio interno R_i del vaso, del coeficiente de difusión de la sustancia en sangre D_s y del coeficiente de

transporte de masa entre la sangre y el epitelio k_L , de la siguiente manera: $Sh = \frac{k_L 2R_i}{D_s}$

A su vez k_L depende del espesor de la capa límite de difusión.

El número *Da* está asociado a la permeabilidad del endotelio y se define así: $Da_E = \frac{P_E 2R_i}{D_s}$

Cuando Da es mucho mayor que Sh el paso limitante del transporte se encuentra a nivel de la sangre. Mientras que si Da es mucho menor que Sh el paso limitante del transporte se encuentra en el endotelio (Tarbell y Qiu, 2006).

En el caso del LDL, el número Da es siempre mucho menor que el número Sh, por lo cual, el paso limitante para el transporte de las lipoproteínas de baja densidad desde la sangre a la pared, se encuentra a nivel del endotelio vascular. Esto se observa, en general, para el transporte de partículas de peso molecular elevado (Tarbell y Qiu, 2006).

En el caso del oxígeno, el número Da es siempre mucho mayor que el número Sh, por lo cual, el paso limitante del transporte del oxígeno desde la sangre al interior de la pared se encuentra dominado por la hemodinámica (Ross-Ethier, 2003) (Tarbell y Qiu, 2006).

En la Figura 184 y la Figura 185 se observa la variación del número Sh en dos situaciones de interés en relación con los procesos fisiopatológicos en la pared arterial y con la localización de los procesos ateroscleróticos en particular.



Figura 184: Tomada de Tarbell y Qiu, 2006



Figura 185: Tarbell y Qiu, 2006

En la Figura 184 se observa la perturbación en el flujo de sangre que se produce debido a una bifurcación. Dibujada por encima de la rama superior de la bifurcación, se observa una gráfica que muestra la variación de Sh en la cara opuesta al divisor de flujo (donde se producen variaciones significativas en la velocidad de cizalla sobre el endotelio) en función de la distancia a lo largo de la rama. El coeficiente de transporte de masa entre la sangre y el epitelio, depende de esta velocidad de cizalla. Cuando la velocidad de cizalla decrece (crece), el coeficiente de transporte de masa entre la sangre y.

Puesto que se definió $Sh = \frac{k_L 2R}{D_s}$, en los sitios donde *Sh* está muy disminuido, el transporte

de la sustancia hacia la pared se ve dificultado.

En la Figura 185, se observa la perturbación en el flujo de sangre que se produce debido a una estenosis. Por encima al esquema del vaso estenosado, se observa una gráfica que muestra la variación de Sh en función de la distancia a lo largo del vaso. Después de la estenosis se observa una perturbación del flujo causado por la estenosis. El número Sh primero aumenta acompañando el aumento de la velocidad de cizalla en la sangre adyacente a la pared en el estrechamiento de la estenosis. Luego, el Sh disminuye bruscamente cuando se inicia la región de separación de flujo y después aumenta paulatinamente al aproximarse a la zona de reinserción de flujo. Este comportamiento se asocia con un transporte aumentado en la región más estrecha del vaso donde Sh es máximo, y un transporte disminuido donde Sh es mínimo.

19.2 Balance de masa con reacciones químicas en el interior de la pared

Las sustancias disueltas en la sangre o en la matriz extracelular de la pared arterial, además de sufrir los procesos de transporte pasivos mencionados pueden reaccionar químicamente en lugares apropiados (donde hay receptores o sustancias que permitan la reacción), como las membranas celulares o las estructuras reticulares de la matriz extracelular.

Se produce así un proceso combinado de convección, difusión y reacción que determina la distribución de concentraciones de las sustancias en el espacio y su variación en el tiempo.

Supongamos que una sustancia es consumida con una velocidad de reacción constante Q en una capa de pared de espesor e. Esta capa puede ser la íntima.

Si la sustancia atraviesa muy rápidamente el endotelio, el balance de masa se puede establecer teniendo en cuenta solamente el proceso de flujo de la sustancia a través de la sangre hacia la pared y el proceso de reacción de la sustancia en el interior de la pared: $k_L(C_b - C_s) = \dot{Q} e$

Para analizar cuál es el paso limitante en este caso se utiliza el mismo número Sh para cuantificar la facilidad de transporte desde la sangre al endotelio y un nuevo número de

Damkhoeler Da_w definido como $Da_w = \frac{Q \ e \ 2R}{C_b \ D_s}$.

A partir de las definiciones de Sh, Da_w y de $k_L(C_b - C_s) = \dot{Q} e$ se desprende que $\frac{C_s}{C_b} = 1 - \frac{Da_w}{Sh}$. Como el cociente de concentraciones siempre es positivo, el cociente $\frac{Da_w}{Sh}$ debe ser siempre inferior a 1. Cuando este número es muy pequeño respecto de 1 la cinética viene limitada por la reacción en la pared (a través de \dot{Q} y e). Como Da_w es siempre menor que Sh, cuando Da_w se aproxima a Sh (y lo hace por abajo) la cinética viene limitada por la hemodinámica. Esto último se da por ejemplo para el oxígeno. En los lugares donde Sh esta disminuido, el transporte de oxigeno se ve dificultado facilitando la hipoxia y la posterior generación de factor de crecimiento del endotelio vascular (óxido nítrico), el cual aumenta la permeabilidad del endotelio y produce un incremento en el transporte de LDL desde la sangre hacia el interior de la pared. Esto ocurre en regiones con baja velocidad de cizalla o con velocidades de cizalla oscilatorias (de signo cambiante) (Coppola y Caro, 2007) (Biasetti et al. 2014).

19.3 Señales celulares

Las células utilizan señales mecánicas, eléctricas y químicas para comunicarse.

La señalización mecánica requiere de contacto cercano o conexión a través de la matriz extracelular, que permita transmitir una deformación.

Las señales químicas pueden ser utilizadas por una célula para regularse a sí misma (señales autócrinas), a células vecinas (señales parácrinas) o a células distantes a través del medio sanguíneo (señales endócrinas). Algunas señales químicas también requieren proximidad entre el emisor y el receptor de la señal (caso de las autócrinas y las parácrinas) pero otras actúan a

grandes distancias (caso de hormonas y sustancias que ingresen al torrente sanguíneo, como venenos, drogas, etc.)

La mayoría de los mensajeros químicos se unen a receptores en la membrana celular.

Para ligar a estos denominados primeros mensajeros, la membrana celular contiene familias de receptores de membrana (canales iónicos, receptores acoplados a proteínas G, así como una variedad de receptores vinculados con enzimas). Otros mensajeros químicos (como las hormonas esteroides) penetran la membrana y ejercen sus efectos en el interior celular (el núcleo celular en el caso de las hormonas esteroideas).

La activación de los receptores conduce a cambios en el funcionamiento de la célula que incluyen modificaciones en el potencial transmembrana, activación de proteínas G, aumentos en la concentración de moléculas que actúan como segundos mensajeros o comienzo de la transcripción del ADN a nivel del núcleo. Los segundos mensajeros se pueden considerar como señales químicas intracelulares compuestas por moléculas cuyas concentraciones se alteran rápidamente como consecuencia de la unión de los primeros mensajeros con sus receptores. Entre estos segundos mensajeros se encuentran Ca²⁺, cAMP, cGMP, IP₃, NO (Barrett et al., 2012).

La señalización eléctrica es la forma más rápida de enviar una señal de una parte de la célula a otra parte y a células adyacentes. Las células nerviosas utilizan las señales eléctricas a lo largo de axones que terminan generando liberación de señales químicas en las sinapsis con la(s) célula(s) blanco. También las neuronas son capaces de generar señales neuroendocrinas (señales químicas liberadas por las neuronas en la sangre).

Para las secreciones parácrinas se ha estimado que la distancia máxima a la que todavía se produce una respuesta se halla entre 100 y 200 micrómetros, y un intervalo de tiempo del orden de 20 minutos para que la molécula señalizadora alcance ese límite espacial con una concentración capaz de desencadenar una respuesta en la célula blanco o matriz extracelular (Enderle y Bronzino, 2012) (Lanza et al., 2013). Esta estimación de tiempo y distancia varían dependiendo de la velocidad de secreción de la molécula señalizadora y del valor de la constante de enlace en el receptor. En muchos casos el complejo molécula señalizadora receptor es internalizado con constantes de tiempo de internalización comprendidas entre 15 y 30 minutos (Enderle y Bronzino, 2012) (Lanza et al., 2013). Cuando el efecto (respuesta celular) que interesa presupone esta internalización entre el estímulo producido por la molécula señalizadora y la respuesta celular aparece un retardo de por lo menos ese orden de magnitud.

De acuerdo a lo dicho antes, las limitaciones de espacio y tiempo implicadas en la secreción, transporte, reacción y respuesta a las moléculas señalizadoras definen una unidad funcional cuyas dimensiones no superan generalmente los 200 micrómetros. Cuando la interacción tiene que producirse a distancias mayores se hace indispensable involucrar otro sistema de transporte. Aquí entra en juego el sistema circulatorio (arterio-venoso y linfático). Para valorar este tamaño

de la unidad funcional puede tenerse en cuenta que las células típicas de mamíferos poseen diámetros comprendidos entre 10 y 50 micrómetros y que los organelos poseen dimensiones de un micrómetro de diámetro (igual tamaño que células procariotas). Las limitaciones que conlleva el transporte de las señales a través de la matriz extracelular se evitan por medio de las denominadas unidades funcionales microcirculatorias centradas cada una de ellas en un capilar y dispuestas aproximadamente en paralelo. A través de los capilares llegan las señales sistémicas a las células que integran la unidad funcional conocida como cilindro de Krogh (Barrett et al., 2012) (Feher, 2012). Ver figura Figura 186.



Figura 186: Tomada de Middleman., 1972

Sus dimensiones promedio son las siguientes: 180 micrómetros de largo, 30 micrómetros de radio, con un capilar de 3 micrómetros de radio situado en el eje del cilindro. El diámetro del cilindro (60 micrómetros) es bastante menor que el alcance de la mayoría de las señales solubles que difunden a través de la matriz extracelular. Esto permite operar al sistema de señalización y de intercambio de metabolitos entre las células y la sangre cuando el tejido se encuentra en un estado de actividad metabólica mínima y no todos los capilares se encuentran abiertos.

Una característica importante de las señales producidas por las células y que difunden a través de la matriz extracelular es la distancia máxima a partir de la célula secretora a la que todavía pueden producir una respuesta en una célula blanco o en la propia estructura reticular de la matriz extracelular. Otra característica importante es el tiempo, contado a partir del inicio del proceso de libración de moléculas señalizadoras en la matriz extracelular, a partir del cual en un sitio determinado se alcanza una concentración suficiente para que produzca un efecto significativo.

En general, se observa que cuando la fracción ν del total de receptores que se halla combinada con las moléculas señalizadoras supera 0,25 o 0,50 el efecto de la señal es significativo.

Cuando el proceso de combinación entre la molécula señalizadora y su receptor se describe por medio de la isoterma de Langmuir, se encuentra que ν supera 0,50 cuando el valor local de la concentración de la molécula señalizadora supera el valor de la constante de disociación de la reacción (supuesta reversible) entre la molécula S y su receptor R para formar un complejo S-R. La constante de disociación posee unidades de concentración y en general toma valores muy pequeños, comprendidos entre 10 y 100 pM.

Entonces, en una primera aproximación, el valor de la constante de disociación puede utilizarse como umbral de concentración que debe ser superado para que la molécula señalizadora produzca una respuesta en la célula diana en la matriz extracelular. A partir de esta suposición se puede estimar el alcance de un campo de señales producido por una célula y la duración del intervalo de tiempo, a partir del inicio de la liberación de las moléculas señalizadoras, luego del cual en un sitio de la matriz extracelular se supera la concentración umbral.

Las estimaciones de los alcances para distintas moléculas señalizadoras dan como resultado distancias que en general no superan los 200 µm (Enderle y Bronzino, 2012) (Lanza et al., 2013), como se mencionó anteriormente. O sea, las distancias a partir de las cuales la concentración de molécula señalizadora es inferior a un umbral estimado a través de la constante de disociación, usualmente no superan los 200 µm.

Las estimaciones de los tiempos para distintas moléculas señalizadoras dan como resultado duraciones que pueden alcanzar los 20 minutos (Enderle y Bronzino, 2012) (Lanza et al., 2013), como también se mencionó anteriormente. En consecuencia el alcance de las secreciones parácrinas, transportadas por mecanismos difusivos en la matriz extracelular, no es muy grande (no supera los diez diámetros celulares con referencia a la célula secretora) y el tiempo en el que cabe esperar produzcan respuestas en sus sitios blancos puede ser llegar a ser relativamente grande. En el Apéndice de este capítulo se presenta un modelo matemático simplificado que permite una estimación gruesa de alcances y tiempos.

Otro mecanismo que actúa en el interior de la pared arterial es el arrastre convectivo producido por el flujo de volumen desde el lumen hacia la adventicia. Como vimos previamente la densidad de flujo de una sustancia arrastrada por convección es $J_{s,conv} = (1 - \sigma_s) C J_V$ Este flujo convectivo se combina con el flujo difusivo resultando del efecto de ambos un campo de concentraciones en el interior de la pared arterial. No obstante, la pequeña magnitud del flujo de volumen no mejora significativamente el alcance de las moléculas señalizadoras estimado a partir del mecanismo difusivo (Caro et al., 2012) (Lanza et al., 2013).

Hay un segundo mecanismo de arrastre asociado con el flujo sanguíneo local. Cuando las moléculas señalizadoras se introducen en el flujo arteriolar, capilar o venular, son arrastradas por este. El tiempo que tarda una señal en recorrer una distancia a lo largo de un vaso se puede estimar mediante el cociente de esa distancia y la velocidad promedio del flujo en ese vaso. Estos tiempos para una misma distancia, resultan mucho menores que los tiempos asociados a los mecanismos de difusión y arrastre a través de la matriz extracelular.

Los solutos arrastrados por el flujo sanguíneo pueden abandonar el vaso por un mecanismo de difusión radial. Cuando el tiempo promedio de residencia del soluto en el vaso es mayor que el tiempo característico de difusión en dirección radial, si la concentración del soluto en los tejidos

peri-vasculares es pequeña respecto de su concentración en el vaso, la corriente sanguínea puede descargar una parte significativa de su carga de soluto en la pared vascular y en los tejidos adyacentes. Esta relación entre tiempos se cumple en arteriolas, capilares y vénulas pero no en arterias y venas. Entonces, el intercambio de señales humorales se produce fundamentalmente a nivel de arteriolas, capilares y vénulas. Si la concentración en los tejidos peri-vasculares está próxima a la concentración en el vaso, el flujo difusivo resulta muy pequeño o prácticamente nulo puesto que es proporcional a la diferencia de concentraciones. Si la concentración en los tejidos peri-vasculares es mayor que la concentración en el vaso y no hay un mecanismo de transporte contra-gradiente, el soluto abandona la circulación local y se integra en la circulación sistémica. Cuando el soluto es producido en varios sitios, la concentración en sangre resultante depende de la totalidad de los aportes.

In-vivo, en la pared arterial, las células parenquimatosas (epiteliales y musculares lisas) están en interacción química constante entre ellas y con células mesenquimatosas (fibroblastos, adipocitos) de la pared y con la matriz extracelular.

En el caso de la pared arterial una de las interacciones fundamentales se da entre células epiteliales y células musculares lisas que coordinan sus actividades intercambiando señales locales (autócrinas y parácrinas) y recibiendo la influencia de señales sistémicas.

En esta interacción el rol de la matriz extracelular es fundamental. La matriz no solo cumple un rol mecánico uniendo entre si células en arreglos específicos, sino que es un regulador fundamental de las funciones celulares y tisulares. A su vez, la matriz extracelular es producida por las mismas células.

El intercambio de señales entre las células del endotelio, las células del músculo liso de la pared arterial y las células del sistema inmune es fundamental cuando se produce un proceso inflamatorio que se instala en la pared arterial, como la aterosclerosis.

19.4 Señales y respuesta inmune

19.4.1 Inflamación y ateroesclerosis

El desarrollo de una placa de aterosclerosis tiene las características de una respuesta tisular inflamatoria-proliferativa a un daño localizado (Ross, 1999). Ya en 1856 Rudolph Virchov concibió la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria del tejido más que como una acumulación pasiva de lípidos o la incrustación de restos de un trombo en la túnica intima de la pared arterial (Thubrikar, 2007) (Libby, 2012).

El primer signo de la lesión son las estrías grasas formadas por células espumosas cargadas de lípidos que se acumulan adyacentes al endotelio, se observan tempranamente y no siempre

progresan hacia las etapas siguientes. Las células espumosas se forman a partir de macrófagos que han incorporado lípidos. Estos lípidos se acumulan localmente y se modifican por oxidación u otro proceso.

Cuando la lesión progresa, se observa una secuencia de modificaciones tisulares involucrando leucocitos, plaquetas, endotelio, túnicas intima y media, factores de crecimiento y mediadores inflamatorios que interactúan produciendo lesiones proliferativas en forma de placa.

En esta interacción las citoquinas, una familia de moléculas señalizadoras (generalmente parácrinas) que regulan las respuestas inmunes, son fundamentales (Libby et al., 2002). Un linfocito T responde a un antígeno en las células del endotelio vascular segregando citoquinas. Estas actúan sobre monocitos que atraviesan el endotelio, proliferan, segregan señales parácrinas hacia las células endoteliales y las células musculares lisas de la región interna de la túnica media, que a su vez intercambian señales entre sí y con las células del sistema inmune próximas. Los monocitos se transforman en macrófagos capaces de captar lipoproteínas modificadas. Las células musculares lisas migran hacia la túnica íntima, modifican su fenotipo y proliferan alrededor de los acúmulos de células espumosas. Al crecer lo suficiente estos acúmulos, se forma un corazón necrótico a partir de los macrófagos internos, en un proceso que puede presentar similitudes con la apoptosis (Libby, 2012). Mientras tanto la envoltura se fibrosa. Las placas que resultan pueden eventualmente romperse, ulcerarse hacia el lumen o calcificarse.

Aun en ausencia de los factores de riesgo tradicionales (hiperlipidemia, hipertensión, obesidad, etc.) las personas que reciben un aloinjerto vascular pueden desarrollar una arteriopatía aterosclerótica, a partir de una respuesta inmune a ciertos antígenos del donante (Libby, 2012).

19.4.2 Sustitutos vasculares y respuesta inmune

En el caso de los sustitutos vasculares sintéticos es fundamental la evaluación de la respuesta inmune como parte del estudio de biocompatibilidad, así como la implementación de mecanismos para controlarla (Smith et al., 2007) (Boehler et al., 2011).

Según Smith et al., una de las dificultades que se presentan en la investigación de los efectos de los biomateriales sobre el sistema inmune es la falta de estándares que normalicen ensayos. Además la atención de los estudios se centra en la respuesta inflamatoria. En relación con los materiales electrohilados, hasta hace poco no se había prestado mucha atención a las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas, necesarias para una mejor caracterización de los procedimientos de inmunomodulación para estos materiales (Smith et al., 2007). Mientras que algunos materiales no biodegradables (con un grado adecuado de biocompatibilidad) por lo general son recubiertos por el organismo con tejido fibroso y luego de eso parece cesar la respuesta inmune, los materiales biodegradables interactúan de forma más compleja con los

tejidos y con el sistema inmune durante todo el proceso de absorción, degradación y crecimiento tisular (Smith et al, 2007).

En las estructuras implantables elaboradas con fibras de polímero, se observa que el díametro de las fibras (para fibras micrométricas) condiciona la formación y el espesor de cápsulas fibrosas sobre la estructura (Sanders et al, 2003).

19.5 Referencias Bibliográficas

Anastasiou A.D., Spyrogianni A.S., Koskinas K.C., Giannoglou G.D., Paras S.V. (2012) Experimental investigation of the flow of a blood analogue fluid in a replica of a bifurcated small artery, *Medical Engineering & Physics* **34**, 211–218

Barrett K, Brooks H, Boitano S, Barman S (2012) *Ganong's Review of medical physiology*, 24rd Ed., McGraw-Hill, NY

Biasetti J., Spazzini P.G., Hedin U., Gasser T.C. (2014) Synergy between shear-induced migration and secondary flows on red blood cells transport in arteries: considerations on oxygen transport, *J R Soc Interface*, **11**(97):20140403. doi: 10.1098/rsif.2014.0403

Boehler RM, Graham JG, Shea LD (2011) Tissue engineering tools for modulation of the immune response, *Biotechniques*, **51**(4): 239–258

Caro C.G., Pedley T, Schroter R, Seed WA (2012) *The mechanics of circulation*, Cambridge University Press, Cambridge, UK

Coppola G, Caro C (2006) Arterial geometry, flow pattern, wall shear and mass transport: potential physiological significance, *J. R. Soc. Interface*, 6: 519-528

Cooney D.O. (1976) Biomedical engineering principles, Marcel Dekker, NY

Feher J, (2012) Quantitative human physiology, Elsevier, NY

Hobbie R y Roth B (2007) Intermediate physics for medicine and biology, 4^a Ed, Springer, NY

Hughes JP (2007) Cellular signal transduction, en Waite G y Waite L (Eds), *Applied Cell and Molecular Biology for Engineers*, McGraw-Hill, N Y

Lanza R, Langer R y Vacanti J (Eds) (2013) *Principles of Tissue Engineering*, 4^a Ed., Academic Press, NY

Libby P, Ridker PM y Maseri A (2002) Inflammation and atherosclerosis, *Circulation*, **105**:1135-1143

Libby P (2012) History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **32**: 2045-2051

Mc Clelland RE, Dennis R, M. Reid LM, P. Stegemann JP, Palsson B, M. Mac Donald JM (2012) Tissue Engineering, capítulo 6 en Enderle J y Bronzino J (Editores) *Introduction to biomedical engineering*, 3^a Ed., Academic Press, NY

Middleman S, (1972) Transport phenomena in the cardiovascular system, Wiley-Interscience

Nichols W, O'Rourke M y Vlachopoulos Ch (2011) *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, Hodder-Arnold, London, UK

Ross R (1999) Atherosclerosis an inflammatory disease, *The New England Journal of Medicine*, 340(2):115-123.

Ross-Ethier C (2002) Computational modeling of mass transfer and links to atherosclerosis, Annals of Biomedical Engineering, **30**: 461-471

Sanders JE, Cassisi DV, Neumann T, Golledge SL, Zachariah SG, Ratner BD y Bale SD (2003) Relative influence of polymer fiber diameter and surface charge on fibrous capsule thickness and vessel density for single-fiber implants. *J Biomed Mater Res* (A) **65**(4):462-467.

Shen S, Battacharia S, Baskhara RJ y Li X (2009) Cap 6: Design of controlled-release drug delivery systems, en Kutz M (Ed.) *Biomedical Engineering and Design Handbook* Vol 2, Mc Graw Hill, NY

Smith MJ, Smith DC, White KL, Bowlin GL (2007) Immune Response Testing of Electrospun Polymers: An Important Consideration in the Evaluation of Biomaterials, *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, **2**(2): 41-47.

Snyder R, Helmus M (2009) Cap 16: Cardiovascular Materials, en Kutz M (Ed.) *Biomedical Engineering and Design Handbook* Vol 1, Mc Graw Hill, NY

Tarbell J y Qiu Y (2006) Arterial wall mass transport, in Bronzino J. (Ed), *The biomedical engineering handbook*, Vol. 2, 3rd Ed., CRC

20 Sustitutos vasculares

20.1 Introducción

La ingeniería de tejidos es una disciplina relativamente nueva que ofrece el potencial de crear estructuras de reemplazo a partir de células y de andamios biodegradables. Dado que estos constructos contienen células vivas, tienen el potencial de crecer, auto-remodelarse y auto-repararse, lo cual hace que sean de interés como sustitutos para vasos de pequeño calibre (Campbell y Campbell, 2007).

Los tejidos bioartificiales están compuestos por una matriz de soporte poblada con células la cual puede ser luego implantada en un organismo de forma de reemplazar tejidos perdidos o dañados. Para la construcción de estos sustitutos es necesario cultivar células en la mencionada matriz. Pueden utilizarse células madre o progenitoras, células diferenciadas o hasta células manipuladas genéticamente. La matriz de soporte debe permitir el mantenimiento de la función especializada de las células diferenciadas o debe promover la diferenciación de células madre o progenitoras (King, 2007).

La matriz ideal debería ser biodegradable de tal forma que sea reemplazada finalmente por matriz natural generada luego que el sustituto es implantado en el organismo anfitrión y se produzca la integración de las células (King, 2007).

Las matrices de soporte basadas en colágeno son una de las más comunes para tejidos bioartificiales y para la promoción de la regeneración in-vivo. Los colágenos son las proteínas más abundantes en las matrices extracelulares de los humanos. Por lo general se distinguen 16 clases de colágeno, numerados con números romanos (Siegel, 1996). En la **Tabla 27** se presenta un resumen de los distintos tipos de colágeno presentes en los vasos humanos. El colágeno tipo I es muy común y su extracción y purificación es relativamente sencilla, presentando además la característica de ser biodegradable y de poder ser moldeado en diferentes formas (King, 2007).

Vessel type (diameter)	Elastic artery (30 mm to 5 mm)	Muscular artery (6 mm)	Vein (I–5 mm)	Arteriole (>50 μm)	Veinule (20–100 μm)	Capillary (<20 μm)
ECM	Elastin,	Elastin,	Elastin,	Elastin, collagen I,	Laminin, collagen IV,	Collagen IV,
components	fibronectin, fibrillin,	fibronectin, fibulin,	fibronectin, collagen type l,	III, fibrillin	fibronectin	laminin
	fibulin, collagen type l,	collagen type I, III,	II, III, IV, VI, XII, XIV			fibronectin,
	II, III, IV, V, VI,	IV, V,VI,	proteoglycans			HSPG
	proteoglycans	proteoglycans				

Tabla 27 Componentes de la matriz extracelular de distintos vasos (tomada de Thottappillil y Nair, 2015)

Abbreviations: ECM, extracellular matrix; HSPG, heparan sulfate proteoglycan.

Otros polímeros sintéticos biodegradables empleados en la construcción de matrices son: poli (ácido láctico), poli (ácido glicólico), polidioxanona, policaprolactona. También se emplean polímeros naturales tales como colágeno, elastina, alginato, gelatina y otros.

Si bien los tejidos bioartificiales permiten recuperar tejidos dañados o perdidos, no siempre el sustituto reemplaza completamente al tejido dañado (o perdido) en todas sus características y funciones. Por ejemplo, la piel artificial (matriz con fibroblastos dérmicos) que es muy útil para tratar quemados, una vez que regenera la zona dañada, la piel resultante en general no es perfecta pues carece de pelos y glándulas (King, 2007).

Los sustitutos para reemplazar o reparar tejidos u órganos pueden clasificarse en dos categorías: sustitutos biológicos y sustitutos fabricados por el hombre.

La

Tabla 28 presenta algunos sustitutos biológicos de uso clínico y sus ventajas y desventajas.

Tabla 28 Sustitutos vasculares biológicos (Tomada de Chlupac et. atl, 2009)

	Biological vascular grafts									
	Autografts		Allografts (hom	ografts)	Xenografts (heterografts)					
	Arterial	Venous	Arterial	Venous						
Advantages	Closest approximation, less diameter mismatch, internal mammary artery anatomically nearby, excellent function	Durable and versatile, good results, infection resistance, relative availability	Off the shelf availab transplant-recipient p	ility, better resistance to patients	o infection,					
Disadvantages	Availability, vasospasm (radial artery), donor site morbidity	Availability, harvest injury, vein graft disease	Antigenicity, graft de rejection, intake of d	eterioration, early occlu rugs, infection risk	isions, chronic					
Healing	Intimal thickening, myointimal hyperplasia (radial artery)	Endothelial desquamation, vein dilation, wall thickening, arterialization, re-endothelialization	Endothelial denudati	on, immune response, i	fibrotization					
First use	Jaboulay and Briau 1896	Goyannes 1906	Gross et al. 1948	Linton 1955						
Review e.g.	Nezic et al. 2006	Cooper et al. 1996	Fahner et al. 2006	Dardik et al. 2002	Schmidt and Baier 2000					

Table 2. Biological vascular grafts in clinical use.

Los sustitutos biológicos se clasifican en tres tipos, según el origen del sustituto respecto del receptor: autoinjerto, aloinjerto y xenoinjerto.

El autoinjerto consiste en la extracción de tejidos sanos de un determinado lugar del paciente para trasplantarlos a otra parte del mismo paciente. Este tipo de injertos generalmente logran los mejores resultados clínicos y habitualmente no producen rechazo inmune. No obstante presentan problemas, como posibles infecciones, dolor en la zona de extracción, etc. A esto se le suma la posibilidad de que no haya disponibilidad. En el caso de los bypass vasculares, el autoinjerto es considerado el estándar oro (Chlupac et al.., 2009). En general todos los otros tipos de sustitutos (biológicos o fabricados) presentan cierto grado de riesgo de infección y problemas de reducción del grado de abertura (o apertura) (Baguneid et al.., 2006).

El aloinjerto (u homoinjerto) implica transplantar órganos o tejidos de un individuo de una misma especie a otro. Dos de los principales problemas para este tipo de injertos son el rechazo por parte del sistema inmunológico del receptor y la escasez de donantes (hay sustitutos que solo se pueden obtener de pacientes recientemente fallecidos, como por ejemplo el corazón). En el caso de los aloinjertos vasculares estos pueden ser frescos (conservados frios) o criopreservados (Chlupac et al.., 2009).

Los xenoinjertos involucran el implante de tejidos de una especie en otra. Este tipo de implante requiere que se efectúe un tratamiento para reducir reacciones de rechazo, trombosis, etc.

En el caso particular de los sustitutos vasculares fabricados por el hombre, estos pueden clasificarse en tres tipos: sintéticos, biosintéticos/biohíbridos e injertos vivos (living vascular grafts TEGV - totally engineered blood vessels) (Chlupac et al, 2009).

La.

Tabla 29 presenta algunos sustitutos vasculares sintéticos y sus ventajas y desventajas.

Tabla 29 Sustitutos vasculares sintéticos (Tomada de Chlupac et. atl, 2009)

			Synthetic vascular grafts					
	PET (Dacron	, Terylen)	ePTFE (Teflon,	Gore-Tex)	Polyurethane			
	Woven	Knitted	Low-porosity	High-porosity	Fibrillar	Foamy		
			(<30 µm IND)	(>45 µm IND)				
Advantages	Better stability, lower permeability and less bleeding	Greater porosity, tissue ingrowth and radial distensibility	Biostability, no dilation over time	Biostability, better cell ingrowth	Compliance, good hemo- and biocompatibility, less thrombogenicity			
Disadvantages	Reduced Dilation over time, compliance and infection risk tissue incorporation, low porosity, fraying at edges, infection risk		Stitch bleeding, Late neointimal limited desquamation in 90 incorporation, µm IND, infection ri infection risk, perigraft seroma formation		Biodegradation in first generation, infection risk, k carcinogenic?			
Healing	Inner fibrinous capsule, outer collagenous capsule, scarce endothelial islands	Fibrin luminal coverage, very sporadic endothelium, transanastomotic endothelialization in animals	Luminal fibrin and platelet carpet, connective tissue capsule with foreign body giant cells, no transmural tissue ingrowth	Macrophages and polymorphonuclear invasion, capillary sprouting, fibroblast migration, certain angiogenesis, thicker neointima, endothelialization in animals	Thin inner fibrin layer, outside foreign body cells, limited ingrowth	Better ingrowth with bigger pores		
First use	Ku et al. 1957		Norton and Eiseman	1975	Boretos and Pierce 1967			
Review e.g.	Xue and Greisler	2003	Nishibe et al. 2004	Tiwari et al. 2002				

 Table 3. Synthetic vascular grafts in clinical use.

IND (internodal distance).

Entre los sustitutos sintéticos vasculares se encuentran los elaborados a partir de los polimeros polietileno tereftalato (PET/Dacron), politetrafluoroetileno (PTFE o Teflon y ePTFE o Gore-

Tex) y poliuretanos (PU) (con estructura fibrilar y esponjosa). La superficie interna de estos sustitutos puede ser tratada con el fin de disminuir la formación de trombos (por ejemplo Dacron con heparina ligada). En algunos casos estos injertos sintéticos se aplican en combinación con segmentos de venas (injerto compuesto) (Chlupac et al.., 2009). Esta práctica mejora el acople de compliances y reduce la hiperplasia de la intima (Cabrera Fischer et al.., 2005).

Los injertos biosintéticos/híbridos surgen como intento para lograr sustitutos más biocompatibles que los puramente sintéticos. En este tipo de injerto se introducen componentes biológicos en un sustrato o estructura fabricada (scaffold o andamio). Por ejemplo este tipo de injertos se siembra con células endoteliales en su lumen de forma de promover una superficie antitrombótica.

Los injertos vivos TEGV implican cierta capacidad de remodelación, crecimiento, auto reparación y respuesta al medio. La Figura 187 muestra la evolución de la distensibilidad de un cierto tipo de TEGV a lo largo de un período de tiempo posterior a su implante.



Figura 187 Variación del diámetro en función de la presión para muestras vasculares TEVG extraídas a distintos instantes posteriores a su implantación. La curva correspondiente a IVC corresponde al vaso nativo. Se observa la evolución de la respuesta en la cual se produce un aumento de la distensibilidad desde el valor inicial hasta valores cercanos a la respuesta del vaso nativo. Se puede ver la evolución entre una respuesta mecánica inicial mayormente dominada por el scaffold y una respuesta mecánica a las 24 semanas mayormente dominada por el neotejido formado (Naito et. alt, 2014). Tomada de Naito et. alt, 2014

La construcción de TEGV en general requiere de la existencia de un andamio o estructura que le confiera forma inicial y resistencia, una matriz adhesiva y células vivas. Existen habitualmente cuatro modalidades para obtener TEGV: sintética permanente, tejidos descelularizados, biodegradable y sin andamio (Chlupac et al., 2009) (Campbell y Campbell, 2007).

La aptitud de los distintos sustitutos biológicos o fabricados va a depender de la región vascular en la cual deba injertarse. La **Tabla 30** presenta un resumen de algunos sustitutos clasificados según la región donde deban injertarse.

Tabla 30 Sustitutos vasculares de uso clínico según región del cuerpo (Tomada de Chlupac et. atl, 2009).

	Vascular regions									
VascularLarge-calibersubstitutearterieschoice(≥ 8 mm)		Medium-caliber arteries (6-8 mm)	Small-caliber arteries (≤ 6 mm)	Venous reconstructions	Hemodialysis arterio- venous access					
	Aorta, arch vessels, iliac and common femoral arteries	Carotid, subclavian, common femoral, visceral and above- the-knee arteries	Coronary, below- the-knee, tibial and peroneal arteries	Superior and inferior vena cava, ilico- femoral veins, portal vein, visceral veins	Upper > lower extremity					
1 st choice	Prosthesis (Dacron, ePTFE)	Prosthesis or autograft (equal)	Arterial or venous autograft	Saphenous spiral vein graft, deep venous autograft	Native material					
2 nd choice	Allograft, deep venous autograft	Prosthesis or autograft	Composite graft, vein interposition, prosthesis (ePTFE, Dacron), allograft, biosynthetic	Allografts, ePTFE, Dacron, biografts	ePTFE, PU, xenografts, biografts, TEBV (clinical trial)					



ePTFE (expanded polytetrafluoroethylene), PU (polyurethane), TEBV (totally-engineered blood vessels).

A nivel mundial hay una gran necesidad de injertos vasculares, principalmente para realizar bypass vasculares. También son necesarios injertos vasculares arteriovenosos para permitir acceso para diálisis en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal

En general los sustitutos vasculares autólogos son los preferidos por los cirujanos debido a que poseen un endotelio vivo el cual es antitrombogénico, es biocompatible y posee ventajas de manejo durante la implantación (Rocco K. et elt., 2014). Algunos de los vasos de los cuales se extraen segmentos para ser empleados como sustitutos en bypass coronarios son: arteria mamaria interna, vena safena mayor, arteria radial.

Algunos pacientes no poseen tejidos adecuados para ser usados como sustitutos, debido a enfermedades o a que fueron ya extraídos en operaciones previas. En estos casos se pueden emplear conductos vasculares sintéticos como ser politetrafluoroetileno (ePTFE), poli(etilenotereftalato) (PET), que vienen siendo usados desde mediados de la década del 50 y han sido exitosos para sustituir arterias de gran calibre en las cuales el alto flujo y la baja resistencia traen aparejado bajas tasas de trombosis y grados elevados de apertura a largo plazo (Rocco K. et elt., 2014).

En el caso de los sustitutos vasculares artificiales de arterias de pequeño calibre (menor a 6mm), los resultados de su uso en bypass arrojan en algunos casos valores de apertura de 40% a los 6 meses y 25% a los 3 años (referidos al estado inicial) (Sayers, 1998). Son más vulnerables a falla debida a formación de trombos o a hiperplasia de la intima. Asimismo estos sustitutos artificiales no poseen la capacidad de crecer y presentan un riesgo crónico de infección. En

particular en el caso de los pacientes pediátricos y jóvenes, la incapacidad de estos sustitutos de acompañar el crecimiento tiene como consecuencia que deban volverse a efectuar con el tiempo nuevas cirugías aumentando los riesgos de morbilidad y mortalidad (Rocco K. et elt., 2014).

El sustituto ideal debería integrarse con el tejido nativo del paciente y debería poseer la misma función fisiológica que el vaso a sustituir en condiciones normales. Estas funciones abarcan la capacidad de crecimiento, de remodelación, respuesta estímulos químicos y nerviosos y reconstrucción ante daño. Adicionalmente debe ser resistente a la formación de trombos, no debe presentar fugas de sangre (pero debe tener porosidad adecuada para permitir angiogénesis), debe ser no tóxico, no inmunogénico, no carcinogénico, no debe destruir las células de la sangre o las enzimas, no debe alterar las proteínas del plasma o causar depleción de iones y debe ser resistente a la formación de aneurismas y a la ruptura al ser sometido a las presiones sistémicas (Campbell y Campbell, 2007). Desde el punto de vista mecánico debe presentar compliance (distensibilidad) adecuada, resistencia a las presiones a las cuales será sometido y resistencia a la torsión y el doblado. Debe soportar suturas bajo condiciones de esfuerzo circunferencial y longitudinal. Debe finalmente poder producirse fácilmente con las especificaciones que se requieran para cada paciente en cuestión, a un costo razonable y en un periodo de tiempo corto (Campbell y Campbell, 2007).

La capacidad de generar sustitutos a demanda y adaptados a las necesidades de cada paciente en particular es uno de los objetivos que persigue el campo de trabajo de la ingeniería de tejidos de los sustitutos vasculares (TEVG - tissue-engineered vascular grafts).

En los sustitutos sintéticos no biodegradables se ha observado que las diferencias en las compliances elásticas (debidas a diferentes propiedades del material y características geométricas) entre el sustituto y la arteria nativa, ya sea pre o post implantación tienen consecuencias desfavorables, como promover la hiperplasia de la túnica íntima. Entre todos los aspectos a tener en cuenta, el buen acoplamiento de compliances desde la implantación debería ser uno de los objetivos del diseño. Es posible elaborar sustitutos que dentro de ciertos límites reproduzcan la respuesta mecánica de las arterias. Recientemente Rachev, Felden y Ku (Rachev et al.., 2011) emplearon un gel isótropo y elásticamente no lineal (Salubria cryogel) cuyas propiedades mecánicas se pueden modificar (alterando la composición del polímero y la cantidad de ciclos de congelado-descongelado) para construir un tubo cuya respuesta presión-diámetro (Figura **188**) sea tangente a la de una arteria en un modelo animal y constituya una buena aproximación en el intervalo de presiones de 80 a 120mmHg.



Pressure–inner diameter relationship of the host artery (\Box) and the optimal graft (—)

Figura 188: Respuesta presión diámetro de arteria carótida canina versus conducto de Salubria Cryogel. Tomada de Rachev et al., 2011

En la sección 7 de esta memoria se presentan dos modelos matemáticos de las propiedades mecánicas para un tubo elaborado por electrohilado, uno de los cuales tiene en cuenta en forma explícita la anisotropía de la pared. Adicionalmente, sobre la base de un modelo genérico, se porpone un método para el diseño de una estructura que aproxime la respuesta presión-diámetro no lineal de una arteria real. Este método es aplicable también a otros modelos que describan la respuesta mecánica de una pared.

Los sustitutos vasculares producidos ex-vivo a nivel de biorreactores pueden requerir tiempos de producción variados según sea su diseño y el contexto en el que se produzcan (Catto et al., 2014).

Los sustitutos elaborados a partir de la ingeniería de tejidos se pueden clasificar en dos tipos: los que están basados en un andamio (o scaffold) y los que no.

Dentro de los substitutos que no emplean matrices poliméricas porosas, se encuentran los elaborados a partir de láminas celulares autoensambladas (denominados cell-sheet tissue). Esto requiere del cultivo in-vitro de células de musculo liso y fibroblastos. A partir de estas se generan láminas las cuales se enrollan luego sobre un mandril de diámetro adecuado, para finalmente proceder a hacer un recubrimiento con células endoteliales. Generalmente se confeccionan enrollando la lámina de músculo liso y luego encima la de fibroblastos (Catto et al., 2014). La Figura 189 presenta un esquema del proceso.



Figura 189 Proceso de fabricación de tissue-engineered vascular media (TEVM) por sistema cell-sheet. Tomada de Catto et al., 2014.

Otra posible solución es recurrir al procedimiento denominado cell-ring en el cual, mediante moldes de agarosa en los cuales se ubican agregados de células y matriz extracelular, se obtienen anillos de tejido, los cuales luego se fusionan entre sí para generar elementos tubulares (Catto et al., 2014).

Un scaffold puede ser definido como una plataforma tridimensional a la cual se le requiere que sea capaz de realizar acciones que van desde la interacción célula-biomaterial, la adhesión celular, hasta presentar tasas controladas de biodegradación equivalentes a las tasas de regeneración tisular (Thottappillil y Nair, 2015).

La matriz polimérica porosa es reemplazada con el tiempo por neotejido de característica similar al tejido de los vasos nativos. Los sustitutos que no se basan solo en una matriz polimérica porosa son producidos a partir de cultivos celulares in-vitro. Ambas soluciones buscan lograr un implante que sea capaz de tener las mismas funciones fisiológicas que el vaso a ser reemplazado si no presentara patologías.

Los sustitutos basados en matrices poliméricas porosas deben poseer una estructura similar a la matriz extracelular nativa, reflejando las propiedades biomecánicas del vaso a la vez que deben servir de plataforma para la fijación y proliferación de células.

En general las características que son deseables para las matrices poliméricas porosas son: capacidad de mantener la apertura, compliance, porosidad, esterilidad, resistencia a la torsión y al curvado localizados, resistencia al estiramiento y a la deformación circunferencial, suturabilidad y perfil de biodegradación adecuado.

La estrategia principal de TEGV basada en matrices poliméricas porosas consiste en el diseño y producción de matrices poliméricas porosas apropiadas para la adhesion de células vasculares, proliferación, diferenciación y elección del tipo de célula. Hay dos aproximaciones principales: a) cultivo en un biorreactor de matrices poliméricas porosas sembradas con células sometidas a estímulos similares a los fisiológicos para su maduración in-vitro previa a la implantación, b) implantación directa en el organismo del huésped de matrices poliméricas porosas sembradas y

uso del organismo como bioreactor (Catto et al., 2014). Recientemente algunos estudios se han enfocado en la necesidad de disponer de sustitutos vasculares acelulares para implanteción directa en cirugías de emergencia (Catto et al., 2014).

En 1986 Weinberg y Bell (Weinberg y Bell, 1986) crearon uno de los primeros sustitutos vasculares in-vitro empleando ingeniería de tejidos. Incubaron células de músculo liso en geles de colágeno. Este sustituto presentó problemas mecánicos limitando la experimentación in-vivo. En 1982 Greisler implanto matrices poliméricas porosas de polimero biodegradable en conejos, logrando fijación celular e infiltración del scaffold. Observó que doce meses después de la implantación el scaffold había sido completamente degradado y reabsorbido, dejando en su lugar tejido biológico similar al de la arteria nativa. Este trabajo demostró que era posible emplear una estructura porosa, biocompatible y degradable para formar in-vivo a partir de ella un tejido biológico funcional (Thottappillil y Nair, 2015).

De los años 80 a nuestros días, se ha realizado investigación acerca del uso de distintos tipos de materiales en la construcción de matrices poliméricas porosas y la mejora de sus propiedades. Entre los materiales empleados podemos encontrar los polimeros sintéticos, mezclas de polímeros sintéticos y estructuras construidas a partir de tejidos descelularizados.

Actualmente el diseño y construcción de sustitutos artificiales presenta varios problemas abiertos. Entre estos problemas se encuentra: el desacople mecánico entre la arteria nativa y el sustituto (en general para menos de 6mm de diámetro), el desfase entre la absorción del material del injerto y el crecimiento de la pared arterial sobre la zona sustituida, la insuficiencia de los modelos para predecir la performance de los injertos in-vivo.

Entre las técnicas existentes de fabricación de matrices poliméricas porosas se encuentra: Gas foaming, Salt leaching, Phase separation, Freeze drying, Electrospinning y 3D printing (Thottappillil y Nair, 2015).

20.2 Electrohilado

Como en este trabajo de tesis se investigaron propiedades mecánicas de matrices poliméricas porosas elaborados por electrospinning, nos centraremos en esta técnica.

El electrospinning es un proceso electrohidrodinámico. Dentro de esta categoría se encuentra tambien el electrospraying (electropulverizado).

La técnica de electrospinning (electrohilado) consiste en hacer pasar una solución cargada eléctricamente mediante una bomba de infusión a través de una boquilla o tobera capilar hacia un blanco puesto a tierra. Entre la boquilla y el blanco se desarrolla una diferencia de potencial

(en general entre 10 y 30kV). La **Figura 190** presenta un esquema de un sistema de electrohilado.



Figura 190 Izquierda: Esquema de sistema de electrohilado. Derecha: Sistema de electrohilado con colector de mandril rotatorio (INTEMA, Mar del Plata)

A una determinada tensión crítica, la repulsión electrostática de la gota de solución polimérica supera la tensión superficial de la misma, dando lugar a la formación de un micro jet (micro chorro) de solución polimérica. El jet se acelera en el campo eléctrico sufriendo diversas inestabilidades y evaporando el solvente, depositándose en forma de fibra micro/nanométrica en el colector.

La Figura 191 muestra un esquema de la trayectoria del microchorro.



Figura 191 Izquierda: Esquema de generación de filamento y generación de inestabilidades (Adaptada de Renecker et al., 2005). Derecha: Región de inestabilidad de un jet líquido a partir de una solución acuosa de poli(etileno-óxido). El cuadro A corresponde a una frecuencia de captura de imagen de 4ms y el cuadro B a 18ns (Tomado de Xia y Li 2004) Uno de los primeros reportes de fenómenos eletrohidrodinámicos relacionados con el electrohilado fue realizado por J. Zeleny en 1914, el cual intentó modelar matemáticamente el comportamiento de fluidos en campos eléctricos. En 1934 A. Fromhals obtuvo una patente del proceso electrohilado denominada Process and apparatus for preparing artificial threads (Patente US1975504 A). En la década del 60 G.I. Taylor introdujo modelos matemáticos que se consideran que fueron los que permitieron comenzar a comprender el electrohilado. Posteriormente, al inicio de los 90, D.H. Reneker popularizó el termino electrospinning (Montini Ballarin, 2015).

El proceso de electrospinning se caracteriza por varios parámetros que pueden ser modificados en función de las necesidades. Estos son: tipo de polímero y peso molecular, solvente, concentración y viscosidad de la solución, flujo, voltaje, distancia entre boquilla y colector (blanco), diseño del colector (Rocco et al.., 2014). En general, la producción de fibras uniformes se logra a partir de cierta concentración crítica de la solución, siendo el voltaje uno de los parámetros que controla su diámetro. Por debajo de esa concentración se pueden obtener fibras con perlas, esferas o partículas colapsadas (Zamani et al., 2013).

Además de los polímeros existe una amplia variedad de materiales procesables (en solución o fundido) como ser nanocompuestos y cerámicos (Abraham, 2013).

La Figura 192 presenta algunas geometrías posibles para el colector.



Figura 192 Diferentes tipos de geometrías de colector para electrospinning: A) de placa, B) electrodos paralelos, C) disco rotatorio, D) mandril rotatorio, E) rejilla. (Tomado de Zander, 2013)

Hay otros factores que influyen en el proceso como ser la temperatura ambiente, la humedad y la velocidad del aire. Esta técnica permite obtener nanofibras que pueden llegar a ser tan finas como 20 a 50nm de diámetro. La **Figura 193** muestra algunas matrices obtenidas a partir de nanofibras electrohiladas.



Figura 193 Fotografías obtenidas mediante SEM de matrices electrohiladas de PLLA a partir de soluciones al a) 7%, b) 10% y c) 15% p/v. (Tomada de Montini Ballarin, 2015)

20.3 Fibras y nanofibras

Una fibra es un filamento con longitud de al menos 100 veces su diámetro. Los filamentos de seda de araña (3,6 μ m), de seda de gusano (13 μ m), de lana merino (25 μ m), de algodón (10-27 μ m), de poliéster (12-25 μ m) y de nylon (16-24 μ m) son distintos tipos de fibras. En relación con el electrohilado, se habla de nanofibras para referirse a fibras con diámetros que se sitúan generalmente por debajo de 1 μ m. En la Figura 194 se puede ver una comparativa de dimensiones entre las nanofibras y otros elementos como el colágeno y células.



Figura 194 Comparativa de dimensiones entre nanofibras y otros elementos. Tomada de Abraham 2013

Las estructuras elaboradas a partir de de nanofibras poseen una relación superficie/volumen extremadamente alta y sus dimensiones de entre 20 y 100 nm de diámetro son similares a las de las estructuras fibrilares de colágeno tipo I y III. Esta similitud de escala y arquitectura con la matriz extracelular natural resulta propicia para la fijación y proliferación celular, lo cual hace que este tipo de material tenga especial interés en la ingeniería de tejidos vasculares (Li y Xia, 2004).

Asimismo las estructuras nanofibrosas cuentan con una alta relación área superficial/masa (100 nm ~ 80 m²/g), permitiendo generar materiales de alta porosidad, con tamaño de poro pequeño y variable y con interconectividad. Actualmente las técnicas de electrospinning permiten la formación de una amplia variedad de fibras y arreglos: orientadas al azar, altamente alineadas, fibras huecas, fibras con núcleo, fibras porosas, cintas, partículas. A partir de estas fibras se pueden obtener membranas hiladas no tejidas (non-woven mats) y estructuras tridimensionales. Las estructuras nanofibrosas dan la posibilidad de encapsular agentes bioactivos, nanopartículas o generar recubrimientos, y su factibilidad de modificación superficial da lugar a la posibilidad de funcionalización de esas superficies (Abraham, 2013).

Se han empleado diversos homopolimeros, copolímeros y polimeros y mezclas de los mismos para construir estructuras variando el diámetro de las fibras, tamaño de los poros (espacio libre entre fibras), resistencia mecánica y tasa de degradación. Asimismo se han elaborado configuraciones particulares de los equipos de electrospinning de forma de producir distintas alineaciones de las fibras y morfologías topográficas (Li y Xia, 2004).

20.4 Matrices poliméricas porosas elaboradas por electrohilado

Según manifiesta Rocco et. alt (Rocco et al., 2015) no hay resultados publicados a la fecha acerca de matrices poliméricas porosas construidos únicamente por electrospinning que hayan demostrado completa degradación y desarrollo de neotejido adecuado in-vivo.

La Tabla 31 presenta un resumen de diversas publicaciones acerca de estudios in-vivo de sustitutos vasculares elaborados mediante la técnica de electrospinning.

Tabla 31 Publicaciones de estudios in-vivo con sustitutos vasculares construídos mediante electrospinning. Tomada de Rocco K. et al, 2014.

Polymer	TEVG design	Cell seeding	Graft ID (mm)	Animal model	<i>Weeks</i> in vivo	Patency	Endothelium (weeks)	Intimal neolayer	Cellular infiltration	Fiber diameter (µm)	Complete degradation	Year	Ref
PCL	ES graft as-spun	Ν	2.0	AA (Rat)	12	_	12	Y	Y	1.9	Ν	2009	51
	ES graft as-spun	N	2.0	AA (Rat)	24	100%	6	Y	Y	1.9	N	2008	49
	ES graft as-spun	N	2.0	AA (Rat)	78	100%	13	Y	Ŷ	2.2	N	2012	50
	ES graft bilayer	N	2.0	AA (Rat)	12	100%	12	Y	Y	2.21	N	2013	52
	ES graft w/paclitaxel surface	N	2.0	AA (Rat)	24	100%	24	Ν	Y	1.6	N	2009	73
	ES graft w/CAG surface	N	0.7	CCA (Rat)	6	77%	2		Y		N	2012	79
	ES graft w/RGD surface	N	2.2	CCA (Rabbit)	4	100%	4	Y	Y	0.5 - 3.0	N	2012	81
	ES PCL w/heparin surface	N	2.0	FA (Dog)	4	100%	4	_	Y	_	N	2012	74
	ES PCL/collagen blend (1:1)	N	4.75	AIB (Rabbit)	4	87.5%	_	_	N	0.52	N	2009	54
	ES PCL/chitosan blend (1:1)	OECs	3.0	CCA (Dog)	13	83%	Y	Y	Y	0.2 - 0.8	N	2014	55
	ES PCL/chitosan/pNSR32 blend	Ν	1.2	AA (Rat)	8	_	—	-	Y	-	Ν	2013	56
	ES PCL/heparin and PU layer	N	2.5	FA (Dog)	8	87.5%	Y	_	_	0.15	N	2013	75
	ES elastin w/ES PCL layer	N	2.8	CCA (Rabbit)	4	_	_	_	_	1.67	N	2011	53
	PGS graft w/ES PCL sheath	N	1	AA (Rat)	13	81.0%	Y	Y	Y	_	N^{a}	2012	92
PLLA	Rolled ES sheet	MSCs	0.7	CCAB (Rat)	7.5	_	5	Y	Y	0.5 - 1.0	Ν	2007	46
	ES graft w/hirudin surface	N	1.0	CCA (Rat)	26	83%	5	Ν	Y	2	N	2010	47
	ES PLLA and PLCG/PCL layer	N	1.0	CCA (Rat)	4.5	100%	4.5	Y	Ŷ	1.5	N	2014	48
PCLA	ES graft w/collagen surface	N	1.0	EGV (Rabbit)	7	100%	Ν	Ν	N	0.47	Ν	2009	57
	ES coaxial fiber w/heparin surface	ECs	_	FA (Dog)	4.5	25%	Y	Ν	_	_	N	2013	58
	ES coaxial fiber w/heparin surface	ECs	4.0	FA (Dog)	24	85%	Y	_	—	<1.0	Ν	2013	59
	ES coaxial fiber w/heparin surface	ECs	4.0	FA (Dog)	24	75%	Y	_	—	0.32	Ν	2013	60
PU	ES PEUU/PMBU blend (85:15)	Ν	1.3	AA (Rat)	8	67%	Y	Y	Ν	0.5	Ν	2009	70
	ES PEUU w/PMA surface	N	1.3	AA (Rat)	24	92%	8	Y	N	1	N	2011	71
	PEUU TIPS w/ES layer	MDSCs	1.2	AA (Rat)	8	65%	Y	Y	Y	0.5	N	2010	91
	ES Pellethane as-spun (ND)	N	1.5	AA (Rat)	26	95%	Y	Y	Y	0.88	N	2011	68
	ES Biomer as-spun (ND)	N	3.7	CCA (Dog)	104	65%	Y	_	_	1.5	N	1985	66
Silk	ES graft as spun	Ν	1.5	AA (Rat)	1	_	Y	Y	_	0.45	Ν	2013	98

^aN, PGS graft completely degraded but evidence of PCL sheathing remained. AA, abdominal artery interposition; AIB, aortoiliac bypass; CCA, common carotid artery interposition; CCAB, common carotid artery bypass; ECS, endothelial cells; ES, electrospun; FA, fem artery interposition; IEV, inferior epigastric vein interposition; MDSCS, muscle-derived stem cells; MSCs, mesenchymal stem cells; ND, nondegradable; OECS, outgrowth endothelial cells; F poly-ε-caprolactone; PCLA, poly(ε-caprolactone-co-t-lactic acid); PLLA, poly(t-lactic acid); PU, polyurethane; TEVG, tissue-engineered vascular grafts.

Según Rocco (Rocco et al., 2015) la implantación ortotopica (injerto de un tejido u órgano en una posición natural o anatómicamente normal) es el estándar oro para la evaluación de la complejidad de la viabilidad de los sustitutos vasculares obtenidos por ingeniería de tejidos, incluyendo variación del porcentaje de apertura, presencia de endotelio, desarrollo de neotejido o de una neocapa, degradación, y remodelación del neovaso. Mientras que se han generado estructuras y fibras mediante electrospinning de diversos polímeros naturales y sintéticos y se han caracterizados in-vitro, relativamente pocas de ellas han sido empleados para construcción de matrices poliméricas porosas e investigación in-vivo. La mayoría de los implantes vasculares con los que se ha investigado in-vivo a la fecha han sido construidos con poliésteres y poliuretanos (Rocco et al., 2015).

20.5 Referencias Bibliográficas

Abraham G (2013) Presentación: Producción de nanofibras y nanopartículas mediante procesos electrohidrodinámicos, *INTEMA*, Mar del Plata.

Anliker M, Raman K (1966), Korotkoff sounds at diastole: a phenomenon of dynamic instability of fluid-filled shells, *International Journal of Solid Structures*, **2**: 467-491.

ANSI/AAMI/ISO, ANSI/AAMI/ISO7198:1998/2001/(R) 2010 Cardiovascular implants-Tubular vascular prostheses. 2010, Association for the Advancement of Medical Instrumentation: Arlington, VA.

Baguneid MS, Seifalian AM, Salacinski I HJ, Murray D, Hamilton G y Walker MG (2006) Tissue engineering of blood vessels. *Br J Surg* **93**: 282-290

Balay, G., Brum J, Bia D, Armentano RL y Negreira CA (2010) Improvement of artery radii determination with single ultra sound channel hardware & in vitro artificial heart system, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010*: 2521-2524

Catto V, Farè S, Freddi G y Tanzi MC (2014) Vascular Tissue Engineering: Recent Advances in Small Diameter Blood Vessel Regeneration, ISRN Vascular Medicine, Volume 2014, Article ID 923030, 27 pages, http://dx.doi.org/10.1155/2014/923030

Cabrera Fischer EI, Bia Santana D, Cassangelo GL, Zócalo Y, Crawford EV, Casas RF y Armentano RL (2005) Reduced elastic mismatch achieved by interposing vein cuff in expanded polytetrafluoroethylene femoral bypass decreases intimal hyperplasia, *Artif Organs* **29**: 122-130

Campbell GR y Campbell JH (2007) Development of tissue engineered vascular grafts, *Curr Pharm Biotechnol* **8**: 43- 50

Caracciolo PC, Cortez Tornello PR, Buffa F, Montini Ballarin F, Cuadrado TR y Abraham GA, Pequeñas fibras, grandes aplicaciones, *Ciencia Hoy*, **20**, 121

Chlupac J, Filova E y Bacakova L (2009) Blood Vessel Replacement: 50 years of Development and Tissue Engineering Paradigms in Vascular Surgery, *Physiol. Res.* **58** (Suppl. 2): S119-S139

Cullen R, Singh MM y Summerscales J (2012) Characterization of natural fibre reinforcements and composites, *Journal of Composites*, **2013**, ID416501.

King M (2007) Cellular Development, en Waite G y Waite R (Eds), *Applied Cell and Molecular Biology for Engineers*, McGraw Hill, NY

Li D y Xia Y, Electrospinning of nanofibers: reinventing the wheel? (2004) Adv Materials **16**(14):1151 - 1170

McClure J, Sell SA, Simpson DG, Walpoth BH, Bowlin GL (2010) A three-layered electrospun matrix to mimic native arterial architecture using polycaprolactone, elastin, and collagen: A preliminary study, *Acta Biomaterialia* **6**: 2422–2433

McClure, M.J., D.G. Simpson, and G.L. Bowlin (2012) Tri-layered vascular grafts composed of polycaprolactone, elastin, collagen, and silk: Optimization of graft properties, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, **10**: 48-61.

Montini Ballarin, F., Calvo D, Caracciolo PC, Rojo F, Frontini PM, Abraham GA, Guinea-Totuero G (2015) Mechanical behaviour of bilayered small-diameter nanofibrous structures as biomimetic vascular grafts. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, **Enviado.**

Naito Y, Lee YU, Yi T, Church SN, Solomon D, Humphrey JD, et al (2014) Beyond burst pressure: initial evaluation of the natural history of the biaxial mechanical properties of tissueengineered vascular grafts in the venous circulation using a murine model, *Tissue Eng Part A* **20**: 346-355

Rachev A, Felden L y Ku D (2011) Design and Fabrication of a Mechanically Matched Vascular Graft, *Journal of Biomechanical Engineering* **133**(9) doi:10.1115/1.4004533

Renecker DH, Fong H. Polymeric nanofibers (2015) American Chemical Society

Rocco KA, Maxfield MW, Best CA, Dean EW y Breuer CK (2014) In Vivo Applications of Electrospun Tissue-Engineered Vascular Grafts: A Review, 2014, *Tissue Engineering: Part B*, DOI: 10.1089/ten.teb.2014.0123

Sayers RD, Raptis S, Berce M y Miller JH (1998) Longterm results of femorotibial bypass with vein or polytetrafluoroethylene, *Br J Surg* **85** (7): 934-938

Siegel G (1996) Connective tissue: more than just a matrix for cells, Cap 9 en Greger R. y Windhorst (Eds) *Comprehensive human physiology*, Vol 1, Springer Verlag, Berlin

Thottappillil N, Nair PD (2015) Scaffolds in vascular regeneration: current status, *Vascular Health and Risk Management* **11**: 79–91

Weinberg CB, Bell E (1986) A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells, *Science*, **231**(4736):397–400

Zander NE, Hierarchically Structured Electrospun Fibers (2013) *Polymers* **5**:19-44 doi:10.3390/polym5010019

Zamani M, Prabhakaran MP, Ramakrishna S (2013) Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials, *International Journal of Nanomedicine*, **8**: 2997-3017
21 Parámetros empíricos para expresar la elasticidad arterial

21.1 Introducción

Debido a que las paredes arteriales son distensibles, el volumen de eyección ventricular sistólico comienza por distender el inicio de la aorta en el caso de la circulación sistémica y de la arteria pulmonar en el caso de la circulación pulmonar. Esto inicia la propagación de una onda de pulso de presión y flujo que viaja, cambiando de forma como sugiere la Figura 195, reflejándose y transmitiéndose en las bifurcaciones y ramificaciones del árbol arterial.



Figura 195: Tomada Caro et al., 2012

En la práctica se han venido empleando para resumir los datos experimentales relacionados con la distensibilidad de la pared arterial, además de la velocidad de propagación del pulso, la distensibilidad (compliance), el módulo de Peterson, el módulo incremental y el coeficiente de rigidez beta.

21.2 Distensibilidad (compliance) y velocidad de propagación de pulso

La velocidad de propagación de la onda de pulso V_p se puede estimar por medio de la fórmula

$$V_p = \frac{1}{\sqrt{\rho_s C_a}} \tag{21.2.1}$$

En esta fórmula ρ_s es la densidad de la sangre y C_a es la distensibilidad (compliance) arterial definida como (Hayashi et al, 2001) (Hayashi, 2006):

$$C_a \approx \frac{1}{A_0} \cdot \frac{\Delta A}{\Delta P_a} \tag{21.2.2}$$

En esta expresión A_0 es el área de una sección transversal de arteria a una presión arterial de referencia, ΔP_a representa un pequeño incremento de la presión arterial local respecto del valor de referencia y ΔA es el incremento de área de la sección transversal de la arteria que acompaña ese incremento de presión²⁹. Experimentalmente se observa que la distensibilidad (compliance) disminuye al aumentar la presión de referencia. Como consecuencia de la Ecuación 2.5.1, V_p aumenta con la presión.

21.3 Módulo de Peterson

Además de la compliance (distensibilidad) elástica C_a y de la velocidad de la onda de pulso V_p se utiliza un módulo elástico incremental presión-diámetro (de Peterson, Peterson et al., 1960) para describir la elasticidad arterial en forma cuantitativa pero lo bastante simple como para ser empleada en la práctica médica (Hayashi, 2006). Si D el diámetro externo y ΔD su incremento asociado a un incremento de presión arterial ΔP este módulo se define como:

$$E_{P,N} \approx \frac{D}{\Delta D} \cdot \Delta P$$
 (21.3.1)

Si *L* es la longitud del conducto, cuando $\Delta D \rightarrow 0$ se obtiene

²⁹ Si en la ecuación de balance de la cantidad de movimiento (11.1.7) se desprecian el término disipativo y el término correspondiente al campo gravitatorio o a las fuerzas inerciales, si se asume que el área es una función de la presión A = A[P], se sustituye esta última relación en (11.1.1), se linealizan las ecuaciones en torno a una presión P_0 y un flujo Q_0 de referencia y se introducen los incrementos ΔP y ΔQ respecto de los valores de referencia, se obtiene finalmente este par de ecuaciones entre las perturbaciones en la presión y en el flujo: $\left(\frac{\partial A}{\partial P}\right)_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} \Delta P \cong -\frac{\partial}{\partial z} \Delta Q$ $\frac{\partial}{\partial t} \Delta Q \cong -\left(\frac{A}{\rho}\right)_0 \cdot \frac{\partial}{\partial z} \Delta P$

Eliminando ΔQ entre estas dos ecuaciones se obtiene la ecuación de ondas clásica en términos de la perturbación en la presión: $\frac{\partial^2}{\partial t^2} \Delta P \cong V_p^2 \cdot \frac{\partial^2}{\partial z^2} \Delta P$ La velocidad V_p de propagación de los pulsos de presión viene dada en función de la densidad del fluido y una medida de la distensibilidad elástica $C_a(P_0) = \frac{1}{A(P_0)} \cdot \frac{\partial}{\partial P} A(P_0)$ a través de la fórmula (2.5.1), utilizada a menudo en la práctica: $V_p = \sqrt{\frac{1}{\rho \cdot c_a}}$

$$E_{P,N} = D\left(\frac{\partial P}{\partial D}\right)_L = \left(\frac{\partial P}{\partial \varepsilon_{\theta,N}}\right)_{\varepsilon_{Z,N}}$$
(21.3.2)

Donde $\varepsilon_{\theta,N} = \ln \frac{D}{D_0}$ es la deformación natural circunferencial variable y $\varepsilon_{z,N} = \ln \frac{L}{L_0}$ es la deformación natural axial, que se mantiene constante. El diámetro a presión transmural nula se representa por D_0 y la longitud del conducto a carga axial nula se representa por L_0 . Las deformaciones naturales se definen en las secciónes 5.3 y 22.2.

También se suele utilizar, basada en la deformación de ingeniería o de Lagrange $\varepsilon_{\theta,L} = \frac{D}{D_0} - 1$, otra definición del módulo incremental de Peterson, donde $\varepsilon_{z,L} = \frac{L}{L_0} - 1$:

$$E_{P,L} = D_0 \left(\frac{\partial P}{\partial D}\right)_L = \left(\frac{\partial P}{\partial \varepsilon_{\theta,L}}\right)_{\varepsilon_{Z,L}}$$
(21.3.3)

A una misma presión de referencia (presión de operación) los tres parámetros de elasticidad se

relacionan entre sí: $E_P \cong \frac{2}{C_a} \cong 2 \cdot \rho_s \cdot V_p^2$ (21.3.4)

Estos parámetros son parámetros estructurales que combinan propiedades del material de la pared con propiedades geométricas de la arteria. Además, dependen de la presión de operación porque la elasticidad de la pared arterial es no lineal.

21.4 Módulos incrementales para paredes gruesas de Bergel y Hudetz

Puesto que en condiciones fisiológicas el cociente entre el espesor de la pared y el radio interno de una arteria se encuentra entre 0.06 y 0.16 (Nichols et alt, 2011) el modelo de pared delgada resulta por lo general aplicable, al menos en una primera aproximación.

Una interpretación más precisa de los resultados experimentales presión-diámetro requiere estimar un módulo elástico incremental E_{inc} utilizando un modelo de pared gruesa.

21.4.1 El módulo de Young para una pared gruesa. Relación con los módulos circunferenciales incrementales para una pared delgada

En la práctica se suele utilizar la fórmula propuesta por Bergel (Bergel, 1961 (a)) basándose en la teoría lineal de la elasticidad para una pared gruesa, incompresible e isótropa (Nichols et al,

2011):
$$E_{inc} = \frac{3}{2} \frac{r_1^2 \cdot r_2}{(r_2^2 - r_1^2)} \cdot \frac{\Delta P}{\Delta r_2}$$
(21.4.1.1)

En esta expresión ΔP representa el incremento de presión transmural respecto de una presión transmural de referencia establecida previamente, Δr_2 representa el incremento en el radio externo asociado a ese incremento de presión transmural, mientras que r_1 y r_2 representan los radios interno y externo de la pared arterial a la presión transmural de referencia. A

continuación resumimos la deducción de esta fórmula y examinamos la conexión entre E_{inc} y los módulos circunferenciales incrementales introducidos en la sección 5.3.

Los estados de deformación durante los experimentos a presión variable pero a longitud del tubo constante son estados denominados de deformación plana. En este caso el cálculo de las deformaciones y esfuerzos, si se asume una pared homogénea, linealmente elástica e isótropa, se reduce a utilizar la solución, debida a Lamé, de un problema clásico estudiado en el siglo XIX en un marco de teoría lineal elástica (Laura y Maurizzi, 1979).

En lo que se refiere al cálculo de los esfuerzos, los desplazamientos se suponen despreciables respecto de los radios interno a y externo b del tubo para una diferencia de presión transmural nula: se asume lo que se denominaba deformaciones infinitesimales. Entonces, en la solución de Lamé para el desplazamiento y los esfuerzos en puntos de la pared de un cilindro grueso en un estado de deformación plano, los esfuerzos mecánicos se refieren a la geometría de la pared tal como se encuentran antes de aplicar las presiones p_i (sobre la cara interna de la pared) y p_e (sobre la cara externa).

Si *r* es la distancia de un punto de la pared al eje del cilindro, la solución del problema de Lamé para una pared compresible da un desplazamiento radial incremental, escrito en términos de los módulos de Young E_0 y de Poisson v_0 , que viene dado por las siguientes fórmulas:

$$u(r, p_i, p_e) = A_1 r + \frac{A_2}{r}$$
 (21.4.1.2 a)

$$A_1 = \frac{(1+\nu_0)(1-2\nu_0)}{E_0} \cdot \frac{(a^2p_i - b^2p_e)}{b^2 - a^2} \qquad (21.4.1.2 \text{ b}) \qquad A_2 = \frac{(1+\nu_0)}{E_0} \cdot \frac{a^2b^2(p_i - p_e)}{b^2 - a^2} \qquad (21.4.1.2 \text{ c})$$

A partir de las deformaciones, se pueden calcular los esfuerzos radial y tangencial:

$$\sigma_r = C_1 - \frac{C_2}{r^2} \qquad \sigma_\theta = C_1 + \frac{C_2}{r^2} \qquad C_1 = \frac{(a^2 p_i - b^2 p_e)}{b^2 - a^2} \qquad C_2 = \frac{a^2 b^2 (p_i - p_e)}{b^2 - a^2}$$

Los esfuerzos no dependen de los módulos de elasticidad, pero sí de las dimensiones de la pared del tubo antes de la deformación y de las presiones incrementales interna p_i y externa p_e . Los módulos de Young y de Poisson, empleados en ingeniería como parámetros de la ley de Hooke para un material lineal, homogéneo e isótropo, se relacionan con las constantes de Lamé λ (vinculada con el grado de compresibilidad del material, el cual disminuye cuando λ aumenta) y μ (coincidente con el módulo de cizalla *G*) comúnmente utilizadas en teoría de la elasticidad a través de las ecuaciones: $E_0 = \mu \cdot \frac{(3\cdot\lambda + 2\cdot\mu)}{(\lambda+\mu)}$ (21.4.1.3) $\nu_0 = \frac{\lambda}{2\cdot(\lambda+\mu)}$ (21.4.1.4) Si la pared es incompresible $\nu_0 = 0,5$ y en consecuencia: $A_1 = 0$ y $A_2 = \frac{3}{2E_0} \cdot \frac{a^2 \cdot b^2(p_i - p_e)}{b^2 - a^2}$ Teniendo en cuenta que $P = p_i - p_e$, de las ecuaciones (21.4.1.2) resulta:

$$u(r,P) = \frac{3}{2} \cdot \frac{b^2 \cdot a^2}{(b_2{}^2 - a^2)} \cdot \frac{1}{r} \cdot \frac{1}{E_0} \cdot P$$
(21.4.1.5)

El módulo de Young, según este modelo, viene dado por la fórmula:

$$E_0 = \frac{3}{2} \cdot \frac{b^2 \cdot a^2}{(b^2 - a^2)} \cdot \frac{1}{r} \cdot \frac{P}{u(r, P)}$$
(21.4.1.6)

Un punto de la pared situado inicialmente a una distancia r del eje se ubica a una distancia r + u(r, P) al someter al segmento a una diferencia de presión P a través de la pared del tubo. El radio externo del tubo sufre un incremento $\Delta b = u(b, P)$. Si se miden los radios interno y externo en el punto de operación, así como el incremento en el radio externo Δb debido la diferencia de presión ΔP a través de la pared, resulta:

$$E_0 = \frac{3}{2} \cdot \frac{b^2 \cdot a^2}{b^2 - a^2} \cdot \frac{P}{\Delta b}$$
(21.4.1.7)

Si la hipótesis de linealidad elástica se elimina, pero se mantienen las hipótesis de isotropía y de homogeneidad, la solución de Lamé se puede aplicar para hallar un **módulo de Young** incremental. Para ello se genera un pequeño incremento ΔP en la diferencia de presión P preexistente través de la pared. Esta presión pre-existente P corresponde a un estado de referencia que se puede denominar punto de operación, en el cual los radios interno y externo son r_1 y r_2 respectivamente.

Luego de producido el incremento ΔP , un punto de la pared situado inicialmente a una distancia r del eje se reubica a una distancia $r + u(r, \Delta P)$ donde $u(r, \Delta P)$ es ahora un desplazamiento incremental radial que sufre una partícula del material ubicada en r antes del incremento de presión ΔP . Este último incremento se supone es lo bastante pequeño como para que se pueda asumir que el material se comporta en forma lineal. Entonces, si Δr_2 es el incremento que sufre el radio externo debido al incremento en la presión, aplicando la fórmula para E_0 con r_1 en lugar de a, r_2 en lugar de b y Δr_2 en lugar de Δb , se puede estimar un módulo de Young incremental para cada estado de referencia:

$$E_{inc} = \frac{3}{2} \cdot \frac{r_2 \cdot r_1^2}{r_2^2 - r_1^2} \cdot \frac{\Delta P}{\Delta r_2}$$
(21.4.1.8)

Ahora, si $h = r_2 - r_1$ es el espesor de la pared en el estado de referencia, el desplazamiento incremental de una partícula de material de la pared, situada a una distancia r del eje, se relaciona con el módulo de Young incremental a través de la fórmula:

$$u(r,\Delta P) = \frac{3}{2} \cdot \frac{((r_1 + h)^2 \cdot r_1^2)}{((r_1 + h)^2 - r_1^2)} \cdot \frac{1}{r} \cdot \frac{1}{E_{inc}} \cdot \Delta P$$

El incremento relativo $\frac{\Delta h}{h}$ que sufre el espesor de la pared debido al incremento de presión viene dado por: $\Delta \epsilon = \frac{\Delta h}{h} = \frac{u(r_1, \Delta P) - u(r_1 + h, \Delta P)}{h} = \frac{3}{2} \cdot \frac{\left(1 + \frac{h}{r_1}\right)}{\left(\left(1 + \frac{h}{r_1}\right)^2 - 1\right)} \cdot \frac{1}{E_{inc}} \cdot \Delta P$

Entonces, definiendo un módulo incremental de presión $E_P^* = \frac{\Delta P}{\Delta \epsilon}$ se relaciona con el módulo de Young incremental a través de la ecuación (Hasegawa et al, 1998) (Brum, 2009):

$$E_P^* = \frac{\Delta P}{\Delta \epsilon} = \frac{2}{3} \cdot \frac{\left(\left(1 + \frac{h}{r_1}\right)^2 - 1\right)}{\left(1 + \frac{h}{r_1}\right)} \cdot E_{inc}$$
(21.4.1.9)

Cuando la pared es delgada la relación entre E_P^* y E_{inc} se reduce a

$$E_P^* \cong \frac{4}{3} \cdot \frac{h}{r_1} \cdot E_{inc} \tag{21.4.1.10}$$

Como en este caso, siendo *R* un valor representativo del radio en el punto de operación (a partir del cual se introduce una pequeña perturbación en la presión), de la incompresibilidad del material de la pared resulta $\frac{\Delta h}{h} \cong \frac{\Delta R}{R}$, el módulo E_P^* se reduce al módulo de Peterson (sección 21.3) $E_P = \frac{\Delta P}{\Delta \epsilon_{\theta,L}} = R \cdot \frac{\Delta P}{\Delta R}$ y el módulo de Peterson se relaciona con el módulo de Young incremental a través de la fórmula: $E_P \cong \frac{4}{3} \cdot \frac{h}{R} \cdot E_{inc}$ (21.4.1.11)

Para una pared delgada e isótropa, el módulo circunferencial incremental natural $E_{\theta,inc,N}$ se relaciona con el módulo de Peterson a través de la ecuación $E_{\theta,inc,N} = \frac{R}{h} \cdot E_P$ de modo que resulta finalmente la siguiente relación entre el módulo de Young incremental E_{inc} para una pared homogénea e isótropa y el módulo circunferencial incremental natural $E_{\theta,inc,N}$, cuando la pared arterial se puede tratar como delgada: $E_{\theta,inc,N} = \frac{4}{3} \cdot E_{inc}$ (21.4.1.12) A su vez, para una pared delgada el módulo circunferencial incremental de Lagrange se relaciona con el módulo incremental natural a través de la ecuación $E_{\theta,inc,L} = \frac{R_0}{R} \cdot E_{\theta,inc,N}$

siendo R_0 el radio en un estado fijo tomado como referencia (generalmente el de la pared no

presurizada y pretensada en dirección axial). Teniendo esto último en cuenta resulta:

$$E_{\theta,inc,L} = \frac{R_0}{R} \cdot \frac{4}{2} \cdot E_{inc} \tag{21.4.1.13}$$

Los módulos circunferenciales incrementales, natural y de Lagrange, no presuponen la isotropía de la pared delgada a la que se aplican. Por el contrario, el módulo de Young incremental E_{inc} que aparece en la solución del problema clásico de Lamé, se aplica a una pared gruesa homogénea e isótropa. Como la fórmula que se utiliza para estimar E_{inc} se basa en la mencionada solución, el empleo de este módulo de Young para parametrizar la respuesta mecánica de la pared arterial debe ser reconsiderado cuando las hipótesis de homogeneidad y la isotropía de la pared no resulten aplicables.

21.4.2 El módulo de Hudetz

Hudetz (Hudetz, 1979) propuso utilizar la siguiente expresión para determinar un módulo incremental a partir de un modelo de pared arterial no lineal y anisótropa:

$$H = \frac{2 \cdot r_1^2 \cdot r_2}{(r_2^2 - r_1^2) \cdot \Delta r_2} \cdot \left(\Delta P + P \cdot \frac{\Delta r_2}{r_2} \right)$$
(21.4.2.1)

K. Hayash, N. Stergiopulos, J.J. Meister, S. Greenwald y A. Rachev señalan que el módulo incremental H de Hudetz, debido a que se introdujo para ser aplicable a una relación no lineal entre esfuerzo y deformación en una pared gruesa, incompresible y anisótropa, constituye una mejora respecto del módulo elástico incremental propuesto por Bergel basándose en una

relación lineal entre esfuerzo y deformación para una pared gruesa, incompresible e isótropa (Hayash et alt, 2001).

El módulo H ha sido utilizado en varias investigaciones experimentales. Entre ellas se encuentran las siguientes: Kwak, 2002; Zulliger et alt, 2003; Chesler et alt., 2004; Roy et alt., 2005; Kritharis et alt, 2010, Le et alt, 2011. También aparece mencionado en algunas investigaciones teóricas sobre biomecánica de la pared arterial (Demiray y Erbay, 1987) y utilizado en trabajos de simulación digital (Tierney et alt, 2012). No obstante, hay una tendencia creciente a caracterizar la no linealidad y la anisotropía de la pared utilizando los parámetros de modelos hiperelásticos, algunos de los cuales se resumen en la sección 22.3.

21.5 Coeficiente de rigidez beta

La rigidez arterial es una magnitud reciproca de la compliance (distensibilidad). Para caracterizar la rigidez, en lugar del módulo de Peterson E_P se puede utilizar el denominado coeficiente de rigidez β . A diferencia del módulo E_P que esta definido localmente en torno a un punto de operación, hay cierta evidencia sobre la aplicabilidad del coeficiente β para describir con un único valor numérico la rigidez arterial en todo el intervalo fisiológico de presiones (Hayashi, 2006), suministrando una descripción simplificada del comportamiento elástico no lineal de la pared. En la práctica clínica β se determina a partir de mediciones del diámetro diastólico D_D , el diámetro sistólico D_S , la presión diastólica P_D y la presión sistólica

$$P_{S}$$
 en una arteria: $\beta = \frac{D_{D}}{D_{S} - D_{D}} \cdot \log_{e} \left(\frac{P_{S}}{P_{D}}\right)$ (21.5.1)

La Figura 196 muestra la evolución de la rigidez β con la edad.



Figura 196. Cambios en la rigidez de la pared de las arterias humanas asociados con la edad. Resultados de estudios in-vitro. Tomada de Hayashi, 2006.

Tanto en la arteria carótida común como en la arteria vertebral intracraneana se puede observar un incremento notorio de la rigidez con la edad. En el caso de las arterias coronarias este patrón no se observa.

21.6 Referencias Bibliográficas

Bergel D (1961 a) Static elastic properties of the arterial wall, J. Physiol. 156: 445-457

Bergel D (1961b) Dynamic elastic properties of the arterial wall, J. Physiol. 156:458-469

Brum J, *Métodos para la evaluación de la elasticidad del tejido arterial*, Tesis de maestría en Física, PEDECIBA, Universidad de la República, 2009.

Caro C.G., Pedley T, Schroter R, Seed WA, The mechanics of circulation, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 2012.

Chesler N, Thompson J y Millburne K, Measurements of mouse pulmonary artery biomechanics, J. of Biomechanical Engineering, 126: 309-314, 2004.

Chien S, Chen PCY, Fung YC, Advanced Series in Biomechanics Volume 4: An Introductory Text to Bioengineering, 2008, World Scientific Co, Singapur.

Demiray H, Erbay H. An orthotropic elastic model for rat abdominal aorta, Mathematical Modelling, 9 (8): 651-658, 1987

Hasegawa H, Kanai H, Hoshimiya N, Chubachi N y Koiwa Y, Measurement of local elasticity of human carotid arterial walls and its relationship with risk index of atherosclerosis, *IEEE Ultrasonic Symposium*, 1998.

Hayashi K, Elastic properties of arteries, en Webster J (Ed.) Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation, Vol1, 2^a Ed, Wiley Interscience, NY, 2006.

Hayashi K. Stergiopulos N, Meister JJ, Greenwald S, Rachev A, Techniques in the determination of the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls, capítulo 6 en

C. Leondes (Ed) Cardiovascular Techniques, Biomechanical Systems Techniques and Applications, vol. II, 6-1 a 6-61, CRC, Boca Raton FL, USA, 2001

Hudetz AG, Incremental elastic modulus for orthotropic incompressible arteries, J. Biomechanics, 12: 651-655, 1979.

Kritharis E, Kakisis J, Giagini A, Manos, T, Stergiopulos N, Tsangaris S, y Sokolis D, Biomechanical, morphological and zero-stress state characterization of jugular vein remodeling in arteriovenous fistulas for hemodialysis, Biorheology, vol. 47, no. 5-6, 2010 **DOI:** 10.3233/BIR-2011-0578.

Kwak N, The Effects of Elongation on Vascular Smooth Muscle Cells of Porcine Carotids, Ph D. Thesis, EPFL Lausanne, Switzerland, 2002.

Laura P y Maurizi (1979) Introducción a la mecánica de los sólidos, Eudeba, Buenos Aires

Le V, Knutsen R, Mecham R, y Wagenseil J, Decreased aortic diameter and compliance precedes blood pressure increases in postnatal development of elastin-insufficient mice, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 301: H221-H229, 2011.

Mc Clelland RE, Dennis R, M. Reid LM, P. Stegemann JP, Palsson B, M. Mac Donald JM, Tissue Engineering, capítulo 6 en Enderle J y Bronzino J (Editores) "Introduction to biomedical engineering", 3^a Ed., Academic Press, N. Y. 2012.

Nichols W., O'Rourke M., Vlachopoulos Ch., McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, Hodder-Arnold, London, UK, 2011.

Peterson LH, Jensen RE, Parnell J, Mechanical properties of arteries in vivo, Circulation Research, 8:622-639, 1960.

Roy S, Silacci P y Stergiopulos N, Biomechanical properties of decellularized porcine common carotid arteries, AJP Heart and Circulatory Physiology, 289(4):H1567-76, 2005.

Tierney A, Callanan A, M. y McGloughlin T, 2012,Use of Regional Mechanical Properties of Abdominal Aortic Aneurysms to Advance Finite Element Modeling of Rupture Risk, J. Endovasc. Ther **19**:100–114.

Van de Vosse F N, Stergiopolus N, 2011, Pulse wave propagation in the arterial tree, Annual Reviews of Fluids Mechanics, **43**: 467-499.

van Leeuwen MY, Effect of Decellularisation on Mechanica Properties of Porcine Left Carotid Arteries, Report number: BMT 03-12 TUE, Eindhoven, The Netherlands, 2003

Zulliger M, Kwak N, Tsapikoni Th y Stergiopulos N, Effects of longitudinal stretch on VSM tone and distensibility of muscular conduit arteries, AJP Heart and Circulatory Physiology, 283(6):H2599-605, 2003

22 Fundamentos de mecánica no-lineal de sólidos y modelos matemáticos de paredes de conductos distensibles

22.1 Introducción

Las paredes de conductos construidos con materiales distensibles blandos, como es el caso de las paredes vasculares y en menor grado las paredes obtenidas a partir de nano fibras electrohiladas no tejidas, responden a las cargas con deformaciones cuyas magnitudes pueden no ser pequeñas respecto de la unidad. En ese caso la teoría elástica lineal, construída para describir deformaciones muy pequeñas, puede no resultar aplicable en forma directa. Para una deformación dada, la aplicabilidad de la teoría lineal depende del material. Los materiales para los cuales se desarrolló la teoría lineal de la elasticidad, sufren deformaciones del orden del 1% o menor (por ejemplo, tubos de acero o de fundición de hierro, que son rígidos) en las condiciones de carga habituales. Algo similar sucede con materiales compuestos rígidos (por ejemplo tubos elaborados con fibras de vidrio y matriz epoxi). No obstante, si la deformación aumenta lo suficiente, estos materiales presentan relaciones esfuerzo-deformación no lineal antes de la ruptura.

Pero una arteria elástica (grandes arterias), al ser sometida a una presión interna puede sufrir una variación del radio interno de 15% o superior y ya manifiesta un comportamiento elástico no lineal.

Como respuesta a los problemas de ingeniería mecánica que involucraban pequeñas deformaciones sobreimpuestas a un estado de deformaciones significativas debidas a cargas estáticas (como por ejemplo, soportes de grandes motores o turbinas) se desarrolló la denominada teoría linealizada clásica de la elasticidad (Renton, 1987). Uno de los principales autores de esta teoría fue Maurice Biot (con sus primeros aportes entre los años 1934 y 1940), pero se encuentran antecedentes dispersos en el siglo XIX (Biot, 1965). En esta teoría los esfuerzos mecánicos se expresan como suma de dos términos: una pre-tensión correspondiente al estado deformado de referencia y una tensión sobreimpuesta expresada como combinación lineal de deformaciones respecto al estado de referencia, cuyos coeficientes forman una matriz de rigidez incremental. Los valores de estos coeficientes dependen del estado de carga y deformación (punto de operación) sobre el cual se sobreimponen las pequeñas deformaciones. Cuando cambia el punto de operación, cambia la matriz de rigidez incremental. Esta teoría fue

adoptada luego para caracterizar desde el punto de vista mecánico las paredes de arterias y venas, teniendo en cuenta su ortotropía³⁰ (Bergel, 1961) (Nichols et al, 2011).

Posteriormente se desarrolló una teoría global de la elasticidad no-lineal, conocida como teoría hiper-elástica, basada en la densidad de energía de deformación. Igual que en el caso de la teoría linealizada, se encuentran antecedentes dispersos en el siglo XIX. La teoría de la hiper-elasticidad viene siendo aplicada para caracterizar desde el punto de vista mecánico las paredes de arterias y venas sometidas a cargas que producen grandes deformaciones (Holzapfel y Odgen, 2010).

En la década pasada se estableció una conexión detallada entre ambas teorías, la incremental y la global, especialmente formulada para estudiar estudiar interacciones fluido-estructura en arterias, usando como marco de referencia la teoría global de la elasticidad (Baek et al., 2007).

22.2 Deformaciones y esfuerzos

La Figura 197 muestra a la izquierda una barra descargada de longitud l_0 y sección transversal de área A_0 . A la derecha se puede ver esa misma barra cargada por una fuerza axial K. Como consecuencia de la deformación, la nueva longitud es l y el nuevo valor del área de la sección transversal es A.



Se define el estiramiento de la barra respecto del estado inicial tomado como referencia

$$\lambda = \frac{l}{l_0} \tag{22.2.1}$$

La deformación de ingeniería (o de Lagrange) se define como el cociente entre el incremento de longitud y la longitud en el estado inicial

³⁰ Un material ortotrópico presenta tres ejes de simetría ortogonales. En un punto de una pared vascular, representada por un cilindro hueco, esos ejes adoptan las direcciones radial, circunferencial y axial.

$$\varepsilon_L = \frac{l - l_0}{l_0} = \lambda - 1 \tag{22.2.2}$$

La deformación de Euler se define como el cociente entre el incremento de longitud y la longitud en el estado deformado

$$\varepsilon_E = \frac{l-l_0}{l} = 1 - \frac{1}{\lambda} \tag{22.2.3}$$

Además, se introduce una tercera definición de la deformación denominada deformación natural:

$$\varepsilon_N = \ln\left(\frac{l}{l_0}\right) = \ln(\lambda)$$
 (22.2.4)

Cuando el estiramiento toma valores próximos a 1, estas tres definiciones de la deformación son en valor absoluto muy pequeñas respecto de la unidad y prácticamente coinciden. Esto es lo que ocurre habitualmente en las aplicaciones clásicas de la resistencia de materiales. En el caso de los materiales biológicos blandos, en algunos casos puede haber deformaciones que no son pequeñas (estiramientos que no se encuentran próximos a 1). En ese caso las tres definiciones de deformación ya no son equivalentes.

En forma análoga se define un esfuerzo de ingeniería (o de Lagrange) referido al área de la sección transversal en estado inicial

$$S = \sigma_L = \frac{\kappa}{A_0} \tag{22.2.5}$$

Se introduce un esfuerzo de Cauchy-Euler

$$\sigma = \sigma_E = \frac{\kappa}{A} \tag{22.2.6}$$

Nuevamente, cuando el estiramiento toma valores próximos a 1, estas dos definiciones del esfuerzo prácticamente coinciden, y se pueden utilizar indistintamente como en resistencia de materiales.

Consideremos ahora una deformación axisimétrica de un tubo recto de sección transversal uniforme, debida a una presurización. En el estado despresurizado (correspondiente a una diferencia de presión transmural nula), el tubo se puede representar mediante un cilindro ahuecado de radio interno A, radio externo B y longitud L. Un punto cualquiera en la pared del cilindro no deformado posee coordenadas cilíndricas R, Θ, Z . Una vez deformado el tubo, ese punto se traslada a un punto de coordenadas cilíndricas r, θ, z . En este caso de deformación axisimétrica $r = r(R), \theta = \Theta$ y z = z(Z).

Se definen tres estiramientos locales, en direcciones radial, circunferencial y axial. Se toma un punto de referencia P_0 , de coordenadas R, Θ, Z , en la pared del tubo no presurizado y tres puntos próximos. Un punto P_R de coordenadas $R + \Delta R, \Theta, Z$, ubicado en el radio que pasa por el punto de referencia. Otro punto P_{Θ} , de coordenadas $R, \Theta + \Delta \Theta, Z$, ubicado sobre la circunferencia de radio igual al radio del punto de referencia y centro en el eje del tubo. Un

tercer punto P_Z , de coordenadas $R, \Theta, Z + \Delta Z$, ubicado en una recta paralela al eje del tubo y que pasa por el punto de referencia.

Durante la deformación los puntos iniciales se transforman en:

$$P_{0} = (R, \Theta, Z) \xrightarrow{se \ transforma \ en} P = (r, \theta, z)$$

$$P_{R} = (R + \Delta R, \Theta, Z) \xrightarrow{se \ transforma \ en} P_{r} = (r + \Delta r, \theta, z)$$

$$P_{\Theta} = (R, \Theta + \Delta \Theta, Z) \xrightarrow{se \ transforma \ en} P_{\theta} = (r, \theta + \Delta \theta, z)$$

$$P_{Z} = (R, \Theta, Z + \Delta Z) \xrightarrow{se \ transforma \ en} P_{Z} = (r, \theta, z + \Delta z)$$

Se define un estiramiento radial: $\lambda_r = \lim_{\Delta R \to 0} \frac{\Delta r}{\Delta R} = \frac{\partial r}{\partial R}$ (22.2.7) Un estiramiento circunferencial, teniendo en cuenta que para esta deformación axisimétrica

$$\Delta \theta = \Delta \Theta : \qquad \qquad \lambda_{\theta} = \lim_{\Delta \Theta \to 0} \frac{r \Delta \theta}{R \Delta \Theta} = \frac{r}{R} \qquad (22.2.8)$$

$$\lambda_{\rm Z} = \lim_{\Delta \rm Z \to 0} \frac{\Delta z}{\Delta \rm Z} = \frac{\partial z}{\partial \rm Z}$$
(22.2.9)

Los estiramientos son siempre positivos (acortamientos si son inferiores a 1 y alargamientos si son superiores a 1) debido a que el numerador y el denominador en cada estiramiento poseen el mismo signo. Para este tipo de deformación (de una pared solida y axisimétrica), por la impenetrabilidad de la materia que se asume en mecánica de sólidos, los puntos que están sobre un mismo radio mantienen su orden luego de la deformación. Lo mismo sucede con los puntos que están sobre una circunferencia centrada en el eje y con los puntos que están en una misma recta paralela al eje del tubo.

Cuando el material es incompresible:
$$\lambda_r \lambda_{\theta} \lambda_z = 1$$
 (22.2.10)

Si se estudian deformaciones en un cuerpo, que no presentan una simetría en particular, conviene relacionar la posición de un punto en el cuerpo en el estado de referencia con la posición de ese punto en el cuerpo en un estado deformado mediante la relación

$$\vec{r} = \vec{r} \left(\vec{R} \right) \tag{22.2.11}$$

Se considera un punto con vector de posición $\vec{R} + \Delta \vec{R}$ próximo al punto de vector de posición \vec{R} . En el estado deformado este punto se transforma en el punto de vector de posición $\vec{r} + \Delta \vec{r} = \vec{r}(\vec{R} + \Delta \vec{R}) = \vec{r}(\vec{R}) + \hat{F} \cdot \Delta \vec{R} + o(\Delta \vec{R})$. Entonces $\Delta \vec{r} = \hat{F} \cdot \Delta \vec{R} + o(\Delta \vec{R})$. Si $||\Delta \vec{R}||$ es lo suficientemente pequeña, se puede aproximar

$$\Delta \vec{r} = \hat{F} \cdot \Delta \vec{R} \tag{22.2.12}$$

En forma matricial

Se define un estiramienro axial:

$$\left[\Delta \vec{r}\right] = \left[F\right] \left[\Delta \vec{R}\right] \tag{22.2.13}$$

Trasponiendo la ecuación matricial (4.2.13):

$$[\Delta \vec{r}]^T = \left[\Delta \vec{R}\right]^T [F]^T \tag{22.2.14}$$

De (22.2.13) y (22.2.14) se obtiene para el cuadrado de la distancia $\|\Delta \vec{r}\|$:

$$|\Delta \vec{r}||^2 = [\Delta \vec{r}]^T [\Delta \vec{r}] = [\Delta \vec{R}]^T [F]^T [F] [\Delta \vec{R}] = [\Delta \vec{R}]^T [C] [\Delta \vec{R}]$$
(22.2.15)

Donde la representación matricial del tensor de deformación de Cauchy-Green por la derecha, \hat{C} , se expresa a partir de la representación matricial del tensor de gradiente de deformación \hat{F} :

$$[C] = [F]^T[F]$$
(22.2.16)

En el caso de la deformación axisimétrica de la pared, eligiendo en el punto de referencia las direcciones correspondientes a las coordenadas cilíndricas, se obtiene para la matriz que

representa el gradiente de deformación:
$$[F] = \begin{bmatrix} \lambda_r & 0 & 0\\ 0 & \lambda_\theta & 0\\ 0 & 0 & \lambda_z \end{bmatrix}$$
(22.2.17)

Para la matriz que representa el tensor de Cauchy-Green por la derecha se obtiene:

$$[C] = \begin{bmatrix} \lambda_r^2 & 0 & 0\\ 0 & \lambda_{\theta}^2 & 0\\ 0 & 0 & \lambda_z^2 \end{bmatrix}$$
(22.2.18)

El tensor de Cauchy-Green por la derecha permite calcular el estiramiento de un pequeño segmento que conecta el punto de referencia con otro punto próximo del cuerpo en el estado antes de la deformación. Dicho estiramiento es igual a $\frac{\|\Delta \vec{r}\|}{\|\Delta \vec{R}\|}$. A partir de (4.2.15) se obtiene

$$\left(\frac{\|\Delta\vec{r}^{*}\|}{\|\Delta\vec{R}\|}\right)^{2} = \left[\vec{M}\right]^{T} [C] \left[\vec{M}\right] = \lambda^{2} \left(\vec{M}\right)$$
(22.2.19)

En (22.2.19) $\vec{M} = \frac{1}{\|\Delta\vec{R}\|} \Delta \vec{R}$ es un versor que apunta del punto de referencia al punto próximo considerado, previo a la deformación. Por tanto $\lambda(\vec{M})$ es el estiramiento en la dirección del versor \vec{M} . Por este motivo el tensor de Cauchy-Green por la derecha puede denominarse *tensor de estiramiento local*.

Retornemos al caso del tubo ya considerado, con deformación axisimétrica. La Figura **198** muestra un versor sin componente radial y contenido entonces en el plano definido por las direcciones circunferencial y axial.



Figura 198

La representación de ese vector como vector columna es:

$$\left[\vec{M}\right] = \begin{bmatrix} 0\\\cos\varphi\\\sin\varphi\end{bmatrix} \qquad (22.2.20)$$

Entonces el cuadrado del estiramiento en dirección de este versor se obtiene sustituyendo (22.2.20) en (22.2.19): $\lambda^2(\vec{M}) = \lambda_{\theta}^2(\cos \varphi)^2 + \lambda_z^2(\sin \varphi)^2$ (22.2.21) A partir de (4.2.19) se obtiene:

$$\frac{1}{2} \left\{ \left(\frac{\|\Delta\vec{r}\|}{\|\Delta\vec{R}\|} \right)^2 - 1 \right\} = \left[\vec{M} \right]^T \frac{1}{2} \{ [C] - [I] \} \left[\vec{M} \right] = \left[\vec{M} \right]^T [E] \left[\vec{M} \right] = \frac{1}{2} \{ \lambda^2 \left(\vec{M} \right) - 1 \}$$
(22.2.22)

En (4.2.22) $[E] = \frac{1}{2} \{ [C] - [I] \}$ es la representación matricial del tensor de deformación de Green \hat{E} .

Cuando el estiramiento $\lambda(\vec{M})$ toma valores muy próximos a 1, la función $\frac{1}{2} \{\lambda^2(\vec{M}) - 1\}$ se puede aproximar por $\lambda(\vec{M}) - 1$, que es la deformación de ingeniería (Lagrange) local $\varepsilon_L(\vec{M})$ de un pequeño segmento que une el punto de referencia con un punto próximo del cuerpo antes de la deformación ³¹: $\varepsilon_L(\vec{M}) \cong [\vec{M}]^T [E] [\vec{M}]$

En el caso de un tubo con deformación axisimétrica, la matriz que representa al tensor de deformacion de Green es

$$[E] = \frac{1}{2} \begin{bmatrix} \lambda_r^2 - 1 & 0 & 0\\ 0 & \lambda_{\theta}^2 - 1 & 0\\ 0 & 0 & \lambda_z^2 - 1 \end{bmatrix}$$
(22.2.23)

Al igual que en el caso de la barra examinado al comienzo de esta sección, los esfuerzos mecánicos en el interior de un sólido, representados también por tensores, se pueden obtener a partir de las fuerzas referidas ya sea al área previa a la deformación (tensor de deformación de ingeniería o nominal \hat{S}), ya sea al área deformada (tensor de deformación de Cauchy $\hat{\sigma}$) (Odgen, 2011).

Este último tensor de deformación se puede descomponer así: $\hat{\varepsilon} = \frac{1}{2}e\hat{I} + \hat{\varepsilon}_D$

³¹ Cuando las deformaciones son pequeñas, es conveniente descomponer el tensor \hat{F} del gradiente de deformación así: $\hat{F} = \hat{I} + \delta \hat{F}$ Como $\hat{C} = \hat{F}^T \hat{F}$, el tensor de deformación de Green se puede reescribir en términos de $\delta \hat{F}$: $\hat{E} = \frac{1}{2} \{ \hat{C} - \hat{I} \} = \frac{1}{2} \{ (\hat{I}^T + \delta \hat{F}^T) (\hat{I} + \delta \hat{F}) - \hat{I} \} = \frac{1}{2} \{ \delta \hat{F}^T + \delta \hat{F} + \delta \hat{F}^T \delta \hat{F} \}$

Cuando las deformaciones son pequeñas el término $\delta \hat{F}^T \,\delta \hat{F}$ se puede despreciar en comparación con $\delta \hat{F}^T + \delta \hat{F}$, de modo que el tensor de Green se puede aproximar por un nuevo tensor de deformación $\hat{\varepsilon}$ que se utiliza en la teoría lineal de la elasticidad: $\hat{E} \simeq \frac{1}{2} \{\delta \hat{F}^T + \delta \hat{F}\} = \hat{\varepsilon}$

Por definición $e = traza(\hat{\varepsilon})$ mide la dilatación cúbica local del material (el cambio relativo de volumen), mientras que el tensor desviador $\hat{\varepsilon}_D$ mide la distorsión local debida a la deformación. Si el material es incompresible, e = 0 y $\hat{\varepsilon} = \hat{\varepsilon}_D$

22.3 Hiper-elasticidad

22.3.1 Deformaciones, esfuerzos y densidades de energía hiper-elástica

En mecánica no lineal de sólidos blandos (Odgen, 2011), para conectar los esfuerzos mecánicos con las deformaciones asociadas a dichos esfuerzos mediante una relación constitutiva local, característica de las propiedades elásticas del material, se comienza por la introducción de una densidad de energía de deformación en función de los estiramientos y luego se relacionan las componentes del tensor de tensiones con las componentes del tensor de deformaciones a través de las derivadas de la densidad de energía respecto de los estiramientos.

En lo que sigue se resume este procedimiento para un caso simplificado, que no considera en forma explícita los esfuerzos de cizalla, pero que permite obtener los resultados necesarios para la construcción de modelos matemáticos de la deformación de las paredes de los tubos electrohilados y de las arterias.

La Figura 199 muestra un pequeño paralelepípedo rectangular centrado en un punto del sólido y sometido a tres fuerzas ortogonales a sus caras.



Figura 199

Las longitudes de sus lados son a_1, a_2, a_3 . El trabajo realizado durante un pequeño desplazamiento de componentes da_1, da_2, da_3 es $K_1 da_1 + K_2 da_2 + K_3 da_3$.

Si el proceso es isotérmico y reversible, este trabajo es igual a la variación en la energía libre de Helmholtz F = U - TS donde U es la energía interna del material del pequeño cuerpo considerado, T es su temperatura absoluta y S es su entropía ³² :

$$d_T F = K_1 da_1 + K_2 da_2 + K_3 da_3 \tag{22.3.1.24}$$

En este caso el material se denomina hiper-elástico³³.

³² Cuando el proceso es adiabático y reversible, el trabajo es igual a la variación de la energía interna.

³³ Un modelo matemático que relaciona el estado local de esfuerzos con el estado local de deformaciones se denomina hiperelástico cuando esa relación entre esfuerzos y deformaciones se deprende de una densidad de energía libre de deformación.

Si antes de deformarse, el paralelepípedo tenía dimensiones a_{01} , a_{02} , a_{03} , el cambio de energía libre por unidad de volumen del medio no deformado es

$$d_T\left(\frac{F}{a_{01}a_{02}a_{03}}\right) = \frac{K_1 da_1}{a_{01}a_{02}a_{03}} + \frac{K_2 da_2}{a_{01}a_{02}a_{03}} + \frac{K_3 da_3}{a_{01}a_{02}a_{03}}$$
(22.3.1.25)

Introduciendo los estiramientos $\lambda_1 = \frac{a_1}{a_{01}}$, $\lambda_2 = \frac{a_2}{a_{02}}$, $\lambda_3 = \frac{a_3}{a_{03}}$ la ecuación (22.3.1.25) toma la forma: $d_T W = S_1 d\lambda_1 + S_2 d\lambda_2 + S_3 d\lambda_3$ (22.3.1.26) Donde $W = \frac{F}{a_{01}a_{02}a_{03}}$ es la densidad de energía libre por unidad de volumen del medio antes

de la deformación considerada, mientras que $S_1 = \frac{K_1}{a_{02}a_{03}}$, $S_2 = \frac{K_2}{a_{01}a_{03}}$ y $S_3 = \frac{K_3}{a_{01}a_{02}}$ son los esfuerzos de ingeniería (Lagrange). De (22.3.1.26) se desprenden los esfuerzos de ingeniería como derivadas parciales de la densidad de energía respecto de los estiramientos:

$$S_1 = \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_1}\right)_{T, \lambda_2, \lambda_3}$$
(22.3.1.27 a)

$$S_{2} = \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_{2}}\right)_{T, \lambda_{1}, \lambda_{3}}$$
(22.3.1.27 b)

$$S_3 = \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_3}\right)_{T, \lambda_1, \lambda_2}$$
(22.3.1.27 c)

Cada uno de los esfuerzos de ingeniería se relaciona con un esfuerzo de Cauchy-Euler:

$$\sigma_1 = \frac{K_1}{A_1} = \frac{A_{01}}{A_1} \frac{K_1}{A_{01}} = \frac{A_{01}}{A_1} S_1$$
(22.3.1.28)

Teniendo en cuenta que $A_{01} = a_{02}a_{03}$, $A_1 = a_2a_3$ y $\frac{A_1}{A_{01}} = \frac{a_2}{a_{02}}\frac{a_3}{a_{03}} = \lambda_2\lambda_3$, a partir de (22.3.1.27) resulta: $\sigma_1 = \frac{1}{\lambda_2\lambda_3}S_1$ (22.3.1.29 a)

En forma análoga: $\sigma_2 = \frac{1}{\lambda_1 \lambda_3} S_2$ (22.3.1.29 b) $\sigma_3 = \frac{1}{\lambda_1 \lambda_2} S_3$ (22.3.1.29 c) De las ecuaciones (22.3.1.29) y de las (22.3.1.27) se obtienen las componentes de esfuerzo de Cauchy-Euler: $\sigma_1 = \frac{1}{\lambda_2 \lambda_3} \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_1} \right)_{T, \lambda_2, \lambda_3}$ (22.3.1.30 a)

$$\sigma_2 = \frac{1}{\lambda_1 \lambda_3} \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_2} \right)_{T, \lambda_1, \lambda_3}$$
(22.3.1.30 b)

$$\sigma_3 = \frac{1}{\lambda_1 \lambda_2} \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_3} \right)_{T, \lambda_1, \lambda_2}$$
(22.3.1.30 c)

Si el medio es incompresible $\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = 1$. Entonces, $d\lambda_3 = -\frac{\lambda_3}{\lambda_1} d\lambda_1 - \frac{\lambda_3}{\lambda_2} d\lambda_2$ de modo que la variación de la densidad de energía se expresa así:

$$d_T W^* = \left(S_1 - \frac{\lambda_3}{\lambda_1} S_3\right) d\lambda_1 + \left(S_2 - \frac{\lambda_3}{\lambda_2} S_3\right) d\lambda_2$$
(22.3.1.31)

En esta última ecuación, por definición $W^*(\lambda_1, \lambda_2) = W\left(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 = \frac{1}{\lambda_1 \lambda_2}\right)$ De (4.2.31) se desprende que: $S_1 - \frac{\lambda_3}{\lambda_1} S_3 = \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_1}\right)_{T, \lambda_2}$ (22.3.1.32 a)

$$S_2 - \frac{\lambda_3}{\lambda_2} S_3 = \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_2}\right)_{T, \lambda_1}$$
(22.3.1.32 b)

Teniendo en cuenta las ecuaciones (22.3.1.29) y $\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3 = 1$, se obtiene

$$\sigma_1 - \sigma_3 = \lambda_1 \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_1}\right)_{T, \lambda_2}$$
(22.3.1.33 a)

$$\sigma_2 - \sigma_3 = \lambda_2 \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_2}\right)_{T, \lambda_1}$$
(22.3.1.33 b)

Si se conoce la densidad de energía de deformación en términos de los estiramientos independientes λ_1 y λ_2 , se puede calcular la diferencia entre los esfuerzos correspondientes σ_1, σ_2 y el esfuerzo σ_3^{34} .

Para hallar la relación entre la densidad de energía de deformación y los estiramientos se emplea el principio de objetividad y si el material no es isótropo, consideraciones relacionadas con el tipo de anisotropía que presenta.

De acuerdo con el principio de objetividad la densidad de energía de un medio deformado no debe variar cuando al medio se le impone una rotación de cuerpo rígido. Entonces la relación entre la densidad de energía y los estiramientos tiene que permanecer invariante frente a las rotaciones. Puesto que el estiramiento local en una dirección cualquiera del material viene determinado por el tensor \hat{C} , se postula que la relación entre la densidad de energía y el estiramientos de este tensor:

$$I_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \tag{22.3.1.34}$$

$$I_2 = \lambda_1^2 \lambda_2^2 + \lambda_2^2 \lambda_3^2 + \lambda_3^2 \lambda_1^2$$
(22.3.1.35)

$$I_3 = \lambda_1^2 \lambda_2^2 \lambda_3^2 \tag{22.3.1.36}$$

Si el material es incompresible, el tercer invariante vale siempre 1, y los dos primeros se pueden re-escribir asi: $I_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \frac{1}{\lambda_1^2 \lambda_2^2}$ (22.3.1.37)

$$I_2 = \lambda_1^2 \lambda_2^2 + \frac{1}{\lambda_2^2} + \frac{1}{\lambda_1^2}$$
(22.3.1.38)

El escalar -p corresponde a una presión local y se define así: $-p = \frac{1}{3}traza(\hat{\sigma})$ En el ejemplo que venimos considerando: $-p = \frac{1}{3}(\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3)$ El tensor $\hat{\sigma}_D$ se conoce como el tensor de desviación de tensiones. Cuando el medio es compresible y las deformaciones son pequeñas, la presión p y la dilatación cúbica e (introducida en la Nota 2) se relacionan a través de un módulo de incompresibilidad B_v : $-p = B_v e$ A medida que se consideran materiales cada vez menos compresibles, para una misma presión la dilatación cúbica se anula, el módulo de incompresibilidad se hace infinito y la presión queda indeterminada. En el caso de un material incompresible la presión no se puede determinar a partir de relaciones locales. Es necesario conocer las condiciones en la frontera del cuerpo al que pertenece el punto en el cual se están estudiando los esfuerzos y deformaciones (Odgen, 2011). Entonces, para una sólido incompresible (Odgen, 2011): $\sigma_1 = -p + \lambda_1 \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_1}\right)$ $\sigma_2 = -p + \lambda_2 \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_2}\right)$ $\sigma_3 = -p + \lambda_3 \left(\frac{\partial W}{\partial \lambda_3}\right)$

³⁴ El tensor de tensiones de Cauchy $\hat{\sigma}$ se puede expresar como suma de dos términos: $\hat{\sigma} = -p \cdot \hat{l} + \hat{\sigma}_D$

22.3.2 Modelos para materiales isótropos

Para un material isótropo e incompresible, la densidad de energía se supone es una función de los primeros dos invariantes: $W_{iso} = W(I_1, I_2)$

En el modelo Neo-Hookeano, si G representa un módulo elástico de cizalla, se supone que

$$W_{iso} = \frac{G}{2}(l_1 - 3) = \frac{G}{2}\left(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \frac{1}{\lambda_1^2 \lambda_2^2} - 3\right)$$
(22.3.2.1)

En el modelo de Mooney-Rivlin la densidad de energía viene dada por:

$$W_{iso} = \frac{G}{2}(I_1 - 3) + \frac{\beta}{2}(I_2 - 3) = \frac{G}{2}\left(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \frac{1}{\lambda_1^2\lambda_2^2} - 3\right) + \frac{\beta}{2}\left(\lambda_1^2\lambda_2^2 + \frac{1}{\lambda_2^2} + \frac{1}{\lambda_1^2} - 3\right) \quad (22.3.2.2)$$
Para el modelo exponencial se supone que:

$$W_{iso} = \frac{G}{2}\left(e^{\gamma(I_1 - 3)^n} - 1\right) \quad (22.3.2.3)$$

Para el modelo exponencial se supone que:

$$V_{iso} = \frac{G}{2\gamma} \left(e^{\gamma (l_1 - 3)^n} - 1 \right)$$
 (22.3.2.3)

Para n = 1 se obtiene la densidad de energía de deformación del modelo de Demiray, utilizado para representar el incremento en la rigidez de la pared arterial en un intervalo de presiones elevadas (Delfino et al, 1997) (Rodríguez et al, 2002) (Gabaldon, 2013).

22.3.3 Modelos para materiales anisótropos

Para un material anisótropo, la densidad de energía en un punto depende de una o más direcciones locales. Al cambiar de punto en el cuerpo no deformado, esas direcciones pueden variar. En el caso de los tubos electrohilados, estas direcciones son las direcciones de las nanofibras que componen la pared. En el caso de las paredes arteriales estas direcciones se asocian a las direcciones de las fibras de colágeno, mientras que el resto de la estructura se modela como si fuera un material isótropo (Robertson y Watton, 2013).

La densidad de energía de deformación se puede descomponer en un término isótropo W_{iso} y otro anisótropo Waniso. El término anisótropo depende de invariantes relacionados con la o las direcciones locales que caracterizan la anisotropía. Estos invariantes se forman a partir de las direcciones locales dadas a través de sus versores \vec{M} y del tensor \hat{C} : $I_4 = [\vec{M}]^T [\hat{C}] [\vec{M}]$ $I_5 = \left[\vec{M}\right]^T \left[\hat{C}\right]^2 \left[\vec{M}\right]$ y otras expresiones similares (Odgen, 2011). El invariante I_4 es igual al cuadrado del estiramiento local en la dirección del versor \vec{M} .

En la Figura 200 (Holzapfel, 2002) se representa una capa de una pared arterial en la cual las fibras de colágeno forman un ángulo φ y $\pi - \varphi$ con la dirección circunferencial en cada punto P. El espesor de la capa descargada es H, el radio interno es A y la altura es L.



Figura 200: Modificado de Holzapfel, 2002.

El invariante $I_4 = \begin{bmatrix} \vec{M} \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} \hat{C} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \vec{M} \end{bmatrix}$ para el caso de una dilatación axisimétrica de un tubo como el de la Figura **200** tiene la forma $I_4 = \lambda^2 (\vec{M}) = \lambda_{\theta}^2 (\cos \varphi)^2 + \lambda_z^2 (\sin \varphi)^2$. Esta expresión fue calculada previamente en (4.2.21). Para las fibras que forman un ángulo $\pi - \varphi$, el invariante correspondiente, generalmente denominado I_6 , toma el mismo valor. El invariante I_5 para las fibras que forman un ángulo φ , toma el valor $\lambda_{\theta}^4 (\cos \varphi)^2 + \lambda_z^4 (\sin \varphi)^2$, mientras que el invariante correspondiente para las fibras que forman un ángulo $\pi - \varphi$, generalmente denominado I_7 , toma el mismo valor que I_5 .

La forma más simple de una función de densidad de energía de deformación para un sólido incompresible (Badel et al, 2011), con una componente isótropa neo-hookeana y una componente anisótropa exponencial (de Holzapfel) es:

$$W^* = \frac{G}{2}(I_1 - 3) + \frac{k_1}{2k_2} \left[e^{\left(k_2(I_4 - 1)^2\right)} - 1 \right] + \frac{k_1}{2k_2} \left[e^{\left(k_2(I_6 - 1)^2\right)} - 1 \right]$$
(22.3.3.1)

Donde G es un módulo de cizalla correspondiente a la parte isótropa de la deformación, y k_1 y k_2 son parámetros de la componente anisótropa exponencial. Esta relación es de tipo semiempírico.

El primer término representa la respuesta isótropa del medio relacionada con las estructuras de elastina, células de la pared y el resto de la matriz extracelular excluyendo las fibras de colágeno. Los otros dos términos representan la respuesta de la red de fibras de colágeno, distribuídas como en la Figura **200**.

Como en este caso $I_4 = I_6$, la densidad de energía se reduce a

$$W^* = \frac{G}{2}(I_1 - 3) + \frac{k_1}{k_2} \left[e^{\left(k_2(I_4 - 1)^2\right)} - 1 \right]$$
(22.3.3.2)

Como las estructuras de elastina, colágeno y de células en las túnicas media y adventicia son diferentes, una descripción más detallada de las propiedades elásticas pasivas de la pared requiere introducir una función de densidad de energía de deformación, análoga a la (22.3.3.1), para cada túnica por separado. Un paso más en esta dirección conduce a trabajar con las distribuciones espaciales de las fibras de colágeno en el interior de cada túnica, teniéndolas en cuenta en forma explícita al construir el modelo hiperelástico de pared (Gasser et al, 2006)

(Holzapfel et al, 2015). Esto se puede combinar con la introducción de una energía de deformación y una longitud de reclutamiento para la toma de carga, asignada a cada fibra (Robertson y Watton, 2013).

Otro modelo de densidad de energía de deformación, para un material incompresible, que tiene en cuenta el tipo de anisotropía que se encuentra en los tejidos biológicos blandos, y que resulta aplicable a la deformación axisimétrica de un vaso cilíndico por presurización, es el modelo anisótropo de Ogden (Odgen, 2011):

$$W^* = \frac{1}{n} \left[\mu_{\theta}(\varphi) (\lambda_{\theta}^n - 1 - \ln \lambda_{\theta}^n) + \mu_z(\varphi) (\lambda_z^n - 1 - \ln \lambda_z^n) + \mu_r \left(\frac{1}{\lambda_{\theta}^n \lambda_z^n} - 1 + \ln \lambda_{\theta}^n \lambda_z^n \right) \right]$$
(22.3.3.3)

Donde *n* es un número positivo (en general un número natural) y μ_{θ} y μ_z son funciones del ángulo φ que las fibras forman con la dirección circunferencial. Estas funciones μ_{θ} y μ_z tienen en cuenta las fibras con ángulo φ y $\pi - \varphi$, y se puede interpretar que miden la rigidez de la pared en sentido circunferencial y axial respectivamente. El parámetro μ_r esta asociado a la deformación radial y se puede interpretar que mide la rigidez en esa dirección. Esta relación para la densidad de energía de deformación es semi-empírica.

22.3.4 Relación general entre los tensores de esfuerzos de Caucy, las presiones, las energías de deformación y el tensor de deformación de Cauchy-Green

La relación que vincula entre sí el tensor de esfuerzos de Cauchy-Green $\hat{\sigma}$ con la presión p, la densidad de energía de deformación $W_{iso} + W_{aniso}$ y el tensor de deformación \hat{C} , para un material incompresible, es la siguiente (Robertson y Watton, 2013):

$$\hat{\sigma} = -p\,\hat{I} + 2\,\hat{F}\,\frac{\partial W_{iso}}{\partial\hat{c}}\,\hat{F}^T + 2\,\hat{F}\,\frac{\partial W_{aniso}}{\partial\hat{c}}\,\hat{F}^T \tag{22.3.4.1}$$

Para una deformación axisimétrica de la pared, eligiendo en el punto de referencia las direcciones correspondientes a las coordenadas cilíndricas, teniendo en cuenta las expresiones (22.2.17) y (22.2.18) para las representaciones matriciales de los tensores de gradiente de deformación y de deformación de Cauchy-Green por la derecha, respectivamente, se obtienen las relaciones que aparecen mencionadas en la Nota 34 :

$$\begin{bmatrix} \sigma_r & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_\theta & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_z \end{bmatrix} = -p \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \lambda_r \frac{\partial W_{iso}}{\partial \lambda_r} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_\theta \frac{\partial W_{iso}}{\partial \lambda_\theta} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \frac{\partial W_{iso}}{\partial \lambda_z} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \lambda_r \frac{\partial W_{aniso}}{\partial \lambda_r} & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_\theta \frac{\partial W_{aniso}}{\partial \lambda_\theta} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_z \frac{\partial W_{aniso}}{\partial \lambda_z} \end{bmatrix}$$
(22.3.4.2)

22.4 Relaciones cuasi-estáticas a partir de la teoría de la hiperelasticidad: ecuaciones constitutivas globales presión-diámetro y fuerza axialalargamiento para un conducto presurizado.

A partir de la densidad de energía de deformación para la presurización de un conducto cilíndrico de pared gruesa, y de la ecuación de equilibrio de esfuerzos para una deformación axisimétrica y uniforme en sentido axial, se puede obtener una relación entre la presión P en el lumen y los diámetros del tubo, aplicable a la interpretación de los resultados de experimentos

de presurización cuasi-estática³⁵:
$$P = \int_{\lambda_{\theta,b}}^{\lambda_{\theta,a}} \left(\frac{1}{\lambda_{\theta}^2 \lambda_z - 1}\right) \frac{\partial W^*}{\partial \lambda_{\theta}} d\lambda_{\theta}$$
(22.4.1)

Los límites de integración son $\lambda_{\theta,b} = \frac{b}{B}$ y $\lambda_{\theta,a} = \frac{a}{A}$, el estiramiento axial λ_z es constante y W^* es la densidad de energía hiper-elástica de deformación que describe el comportamiento del material de la pared del tubo. Las constantes *A* y *B* son respectivamente el radio interno y el radio externo del tubo en el estado previo a la presurización. *a* y *b* son respectivamente el radio interno y el radio externo del tubo bajo una diferencia de presión transmural *P*.

De la relación de incompresibilidad $\lambda_r \lambda_{\theta} \lambda_z = 1$, teniendo en cuenta que en este caso $\lambda_r = \frac{\partial r}{\partial R}$, $\lambda_{\theta} = \frac{r}{R}$ y λ_z se supone constante, se obtiene: $r dr = \frac{1}{\lambda_z} R dR$

Integrando esta ecuación y teniendo en cuenta que cuando R = B debe ser r = b, resulta:

$$r^{2} = b^{2} + \frac{1}{\lambda_{z}} (B^{2} - R^{2})$$
(22.4.2)
$$\lambda_{\theta} = \frac{r}{R} = \frac{\sqrt{b^{2} + \frac{1}{\lambda_{z}} (B^{2} - R^{2})}}{R}$$

De esta fórmula se obtiene:

Se utilizan los radios externos no deformado B y deformado b porque son los radios externos son los que se miden habitualmente. De modo que en función de conocer A, B y b se obtiene el

estiramiento del radio interno:

$$\lambda_{\theta,a} = \frac{a}{A} = \frac{\sqrt{b^2 + \frac{1}{\lambda_z}(B^2 - A^2)}}{A}$$
De (22.4.2) se deduce también $\lambda_{\theta} = \frac{r}{\sqrt{B^2 + \lambda_z(b^2 - r^2)}}$ y de aquí sale la relación $r \frac{d\lambda_{\theta}}{dr} =$

 $-\lambda_{\theta} (\lambda_{\theta}^2 \lambda_z - 1)$ utilizada en la Nota 35.

A partir de la relación $r \frac{d\lambda_{\theta}}{dr} = -\lambda_{\theta} (\lambda_{\theta}^2 \lambda_z - 1)$, cambiando la variable de integración de r a λ_{θ} resulta la ecuación (22.4.1) del texto (Odgen, 2011).

³⁵ La ecuación para el movimiento radial de la pared del conducto es $\rho_w \frac{\partial^2 \xi}{\partial t^2} = \frac{\partial \sigma_r}{\partial r} + \frac{\sigma_r - \sigma_\theta}{r}$ donde ξ es el desplazamiento radial a partir del estado de referencia y ρ_w es la densidad del material. En condiciones cuasi-estáticas: $\frac{\partial \sigma_r}{\partial r} + \frac{\sigma_r - \sigma_\theta}{r} = 0$ Entonces $\int_a^b \frac{\partial \sigma_r}{\partial r} dr = \sigma_r(b) - \sigma_r(a) = \int_a^b \frac{(\sigma_\theta - \sigma_r)}{r} dr$ Teniendo en cuenta que $\sigma_r(b) - \sigma_r(a) = P$ y que (22.3.1.33 a) se puede re-escribir $\sigma_\theta - \sigma_r = \lambda_\theta \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_\theta}\right)_{T,\lambda_z}$, se obtiene $P = \int_a^b \left(\frac{\lambda_\theta}{r}\right) \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_\theta}\right)_{T,\lambda_z} dr$ (Thubrikar, 2007).

Introducimos ahora la relación entre el espesor de la pared en estado no deformado y el radio interno de la pared en estado no deformado $\epsilon = \frac{B-A}{A}$. Cuando este parámetro es pequeño respecto a la unidad, es decir cuando la pared es delgada, se obtiene la siguiente relación entre la presión y el estiramiento, tomando un valor intermedio $\bar{\lambda}_{\theta}$ para el estiramiento circunferencial

(Odgen, 2011):
$$P \approx \epsilon \left(\frac{1}{\overline{\lambda}_{\theta} \lambda_{z}}\right) \frac{\partial W^{*}(\overline{\lambda}_{\theta}, \lambda_{z})}{\partial \lambda_{\theta}}$$
(22.4.3)

En esta expresión el estiramiento circunferencial $\bar{\lambda}_{\theta}$ es un valor intermedio que puede tomarse igual a $\frac{1}{2}(\lambda_{\theta,a} + \lambda_{\theta,b})$.

A partir de (22.4.3), poniendo $\lambda_z = 1$, teniendo en cuenta que $\bar{\lambda}_{\theta} = \frac{\bar{r}}{R}$, $\bar{r} \cdot h \cong A \cdot H$ y que en la ecuación (22.3.1.33a), que ahora se escribe $\sigma_{\theta} - \sigma_r = \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{T,\lambda_r}$ se puede despreciar el esfuerzo radial, se puede obtener la ley de Laplace: $\bar{r} \cdot P = \sigma_{\theta} \cdot h$

Para las cáscaras, cuando los cocientes entre los espesores de las paredes y los radios de curvatura son pequeños respecto de 1, los esfuerzos radiales (en este caso del mismo orden numérico que la presión P en el lumen del tubo) se pueden despreciar respecto de los esfuerzos circunferenciales (Laura y Maurizzi, 1979).

Cuando se desprecia el esfuerzo radial:

$$\overline{\sigma}_{\theta} \approx \overline{\lambda}_{\theta} \left(\frac{\partial W^*}{\partial \overline{\lambda}_{\theta}}\right)_{T, \lambda_z}$$
(22.4.4)

Si se especifica la $W^*(\bar{\lambda}_{\theta}, \lambda_z)$ mediante un modelo de pared isótropa (como los presentados en 22.3.2) o de pared anisótropa (como los presentados en 22.3.3), la fórmula (22.4.4) permite obtener una relación entre la presión, el estiramiento y los parámetros de la densidad de energía de deformación correspondientes al modelo de pared seleccionado. Los parámetros del modelo se pueden estimar entonces empleando datos experimentales presión-diámetro, obtenidos en experimentos estáticos o cuasi-estáticos (variaciones lentas de la presión en el lumen).

La ecuación (22.4.1) que relaciona la presión con la deformación para un tubo de pared gruesa, así como el caso particular constituído por la aproximación (22.4.3) a la relación presióndeformación aplicable a un tubo cuya pared es delgada, representan relaciones constitutivas globales entre la presión, el diámetro y la longitud del tubo de pared distensibles.

En forma análoga se puede deducir una relación constitutiva que relaciona la fuerza axial sobre la pared con el diámetro y la longitud del tubo. Para la fuerza axial $F_z = 2\pi \int_a^b \sigma_z r \, dr$ se obtiene la siguiente fórmula que la relaciona con los estiramientos axial y circunferencial (Odgen, 2011)³⁶: $\frac{F_z}{\pi A^2} = \lambda_a^2 P + \int_{\lambda_{\theta,b}}^{\lambda_{\theta,a}} \left(2 \lambda_z \frac{\partial W^*}{\partial \lambda_z} - \lambda_\theta \frac{\partial W^*}{\partial \lambda_\theta}\right) \left(\lambda_\theta^2 \lambda_z - 1\right)^2 \lambda_\theta d\lambda_\theta$ (22.4.5) Donde $\lambda_{\theta,a} = \frac{a}{A}$ y $\lambda_{\theta,b} = \frac{b}{B}$ son los estiramientos del radio interno y del radio externo, respectivamente.

Para una pared delgada respecto del radio interno, con $\epsilon = \frac{B-A}{A}$ pequeño respecto de 1, se obtiene la ecuación para una cáscara:

$$\frac{F_z}{\pi A^2} \approx \overline{\lambda_{\theta}}^2 P + \epsilon \left(2 \; \frac{\partial W^*(\overline{\lambda_{\theta}}, \lambda_z)}{\partial \lambda_z} - \frac{\overline{\lambda_{\theta}}}{\lambda_z} \frac{\partial W^*(\overline{\lambda_{\theta}}, \lambda_z)}{\partial \lambda_{\theta}} \right)$$
(22.4.6)

Donde $\overline{\lambda}_{\theta}$ es un estiramiento circunferencial intermedio entre $\lambda_{\theta,a}$ y $\lambda_{\theta,b}$.

La ecuación (22.4.5) o la (22.4.6) permiten estimar la fuerza axial que, bajo una condición axial isométrica (λ_z constante), debe ser capaz de soportar el sistema de fijación mientras la presión interna tenga un determinado valor.

22.5 Teoría de lo pequeño en lo grande: linealización en torno a un punto de operación. Matrices de rigidez y distensibilidad para la pared arterial considerada como un material ortotrópico.

Como dijimos en la introduccion al presente capitulo, en esta teoría los esfuerzos mecánicos se expresan como suma de dos términos: una pre-tensión correspondiente al estado deformado de referencia y una combinación lineal de deformaciones respecto al estado de referencia cuyos coeficientes forman una matriz de rigidez incremental.

³⁶ La ecuación (22.4.5) se puede obtener a partir de la relación $\sigma_z = \lambda_z \left(\frac{\partial W^*}{\partial z}\right)_{T,\lambda_{\theta}} + \sigma_r$, de la ecuación de equilibrio de esfuerzos $\frac{\partial \sigma_r}{\partial r} + \frac{\sigma_r - \sigma_{\theta}}{r} = 0$ y de la relación $\sigma_{\theta} - \sigma_r = \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{T,\lambda_r}$. Resulta: $F_z = 2\pi \int_a^b \sigma_z r \, dr = 2\pi \int_a^b \lambda_z \left(\frac{\partial W^*}{\partial z}\right)_{T,\lambda_{\theta}} r \, dr + 2\pi \int_a^b \sigma_r r \, dr$ Por otra parte, $\int_a^b \frac{\partial \sigma_r}{\partial r} r^2 \, dr = \int_a^b (\sigma_{\theta} - \sigma_r) r \, dr = \int_a^b \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{T,\lambda_r} r \, dr$, mientras que, integrando por partes $\int_a^b \frac{\partial \sigma_r}{\partial r} r^2 \, dr = a^2 p - 2 \int_a^b \sigma_r r \, dr$ Entonces $\int_a^b \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{T,\lambda_r} r \, dr = a^2 p - 2 \int_a^b \sigma_r r \, dr$, de modo que

$$2\pi \int_{a}^{b} \sigma_{z} r \, dr = 2\pi \int_{a}^{b} \lambda_{z} \left(\frac{\partial W^{*}}{\partial z}\right)_{T, \lambda_{\theta}} r \, dr + \pi a^{2} p - \pi \int_{a}^{b} \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^{*}}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{T, \lambda_{r}} r \, dr$$

o sea: $F_{z} = \pi a^{2} p + \pi \int_{a}^{b} \left[2\lambda_{z} \left(\frac{\partial W^{*}}{\partial z} \right)_{T, \lambda_{\theta}} - \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^{*}}{\partial \lambda_{\theta}} \right)_{T, \lambda_{T}} \right] r dr$

Finalmente cambiando de variable de integración, de r a λ_{θ} se obtiene la ecuación (22.4.5).

Para obtener esta descomposición, consideremos un tubo cilíndrico con una pared incompresible delgada, que se deforma con simetría axial. Tomamos como referencia un estado ya deformado con estiramiento circunferencial $\lambda_{\theta,0}$ y axial $\lambda_{z,0}$ y pre-tension circunferencial $\sigma_{\theta,0}$ y pre-tension axial $\sigma_{z,0}$. Una pequeña perturbación en la carga produce una pequeña perturbación en los estiramientos: $\Delta \lambda_{\theta}$ y $\Delta \lambda_{z}$. Esto lleva a los esfuerzos circunferencial y radial a los valores $\sigma_{\theta} (\lambda_{\theta,0} + \Delta \lambda_{\theta}, \lambda_{z,0} + \Delta \lambda_{z})$ y $\sigma_{z} (\lambda_{\theta,0} + \Delta \lambda_{\theta}, \lambda_{z,0} + \Delta \lambda_{z})$.

Desarrollando los esfuerzos en serie de Taylor en torno a $(\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0})$ hasta el primer orden en los incrementos de los estiramientos, y definiendo $\Delta \sigma_{\theta} = \sigma_{\theta} (\lambda_{\theta,0} + \Delta \lambda_{\theta}, \lambda_{z,0} + \Delta \lambda_{z}) - \sigma_{\theta} (\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0})$ y $\Delta \sigma_{z} = \sigma_{z} (\lambda_{\theta,0} + \Delta \lambda_{\theta}, \lambda_{z,0} + \Delta \lambda_{z}) - \sigma_{z} (\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0})$ se obtiene:

$$\Delta \sigma_{\theta} \approx \Delta \lambda_{\theta} \frac{\partial}{\partial \lambda_{\theta}} \sigma_{\theta} \Big(\lambda_{\theta,0} , \lambda_{z,0} \Big) + \Delta \lambda_{z} \frac{\partial}{\partial \lambda_{z}} \sigma_{\theta} \Big(\lambda_{\theta,0} , \lambda_{z,0} \Big)$$
(22.5.1a)
$$\Delta \sigma_{z} \approx \Delta \lambda_{\theta} \frac{\partial}{\partial \lambda_{\theta}} \sigma_{z} \Big(\lambda_{\theta,0} , \lambda_{z,0} \Big) + \Delta \lambda_{z} \frac{\partial}{\partial \lambda_{z}} \sigma_{z} \Big(\lambda_{\theta,0} , \lambda_{z,0} \Big)$$
(22.5.1b)

Introduciendo en (22.5.1a) y (22.5.1b) las expresiones $\sigma_{\theta} \approx \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_{\theta}}\right)_{T, \lambda_z} y \quad \sigma_z \approx \lambda_z \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_z}\right)_{T, \lambda_{\theta}}$ para los esfuerzos en función de la energía de deformación para el caso de una pared delgada pretensada en dirección circunferencial y axial, se obtiene:

$$\Delta \sigma_{\theta} \approx \Delta \lambda_{\theta} \left[\frac{\partial}{\partial \lambda_{\theta}} \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^{*}}{\partial \lambda_{\theta}} \right)_{T, \lambda_{z}} \right]_{(\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0})} + \Delta \lambda_{z} \left[\frac{\partial}{\partial \lambda_{z}} \lambda_{\theta} \left(\frac{\partial W^{*}}{\partial \lambda_{\theta}} \right)_{T, \lambda_{z}} \right]_{(\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0})}$$
(22.5.2a)
$$\Delta \sigma_{z} \approx \Delta \lambda_{\theta} \left[\frac{\partial}{\partial \lambda_{\theta}} \lambda_{z} \left(\frac{\partial W^{*}}{\partial \lambda_{z}} \right)_{T, \lambda_{\theta}} \right]_{(\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0})} + \Delta \lambda_{z} \left[\frac{\partial}{\partial \lambda_{z}} \lambda_{z} \left(\frac{\partial W^{*}}{\partial \lambda_{z}} \right)_{T, \lambda_{\theta}} \right]_{(\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0})}$$
(22.5.2b)

Introduciendo los incrementos en las deformaciones naturales circunferencial $\Delta \varepsilon_{N,\theta} \approx \frac{\Delta \lambda_{\theta}}{\lambda_{\theta,0}}$ y axial $\Delta \varepsilon_{N,z} \approx \frac{\Delta \lambda_z}{\lambda_{z,0}}$ en las ecuaciones (22.5.2), se obtiene:

$$\Delta \sigma_{\theta} \approx c_{\theta\theta} \left(\lambda_{\theta,0} , \lambda_{z,0} \right) \cdot \Delta \varepsilon_{N,\theta} + c_{\theta z} \left(\lambda_{\theta,0} , \lambda_{z,0} \right) \cdot \Delta \varepsilon_{N,z}$$
(22.5.3a)

$$\Delta \sigma_{z} \approx c_{z\theta} (\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0}) \cdot \Delta \varepsilon_{N,\theta} + c_{zz} (\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0}) \cdot \Delta \varepsilon_{N,z}$$
(22.5.3b)

Los coeficientes de rigidez $c_{\theta\theta}$, $c_{\theta z}$, $c_{z\theta}$, c_{zz} vienen dados en función de la densidad de energía de deformación a través de las fórmulas:

$$c_{\theta\theta}\left(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0}\right) = \left[\lambda_{\theta}\frac{\partial}{\partial\lambda_{\theta}}\lambda_{\theta}\left(\frac{\partial W^{*}}{\partial\lambda_{\theta}}\right)_{T,\lambda_{z}}\right]_{\left(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0}\right)} = \frac{\partial^{2}W^{*}}{\partial\varepsilon_{N,\theta}^{2}}\left(\varepsilon_{N,\theta,0},\varepsilon_{N,z,0}\right)$$
(22.5.4a)

$$c_{\theta z} \left(\lambda_{\theta,0} , \lambda_{z,0} \right) = \left[\lambda_z \frac{\partial}{\partial \lambda_z} \lambda_\theta \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_\theta} \right)_{T, \lambda_z} \right]_{\left(\lambda_{\theta,0} , \lambda_{z,0} \right)} = \frac{\partial^2 W^*}{\partial \varepsilon_{N,z} \partial \varepsilon_{N,\theta}} \left(\varepsilon_{N,\theta,0} , \varepsilon_{N,z,0} \right)$$
(22.5.4b)

$$c_{z\theta}(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0}) = \left[\lambda_{\theta}\frac{\partial}{\partial\lambda_{\theta}}\lambda_{z}\left(\frac{\partial W^{*}}{\partial\lambda_{z}}\right)_{T,\lambda_{z}}\right]_{(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0})} = \frac{\partial^{2}W^{*}}{\partial\varepsilon_{N,\theta}\partial\varepsilon_{N,z}}(\varepsilon_{N,\theta,0},\varepsilon_{N,z,0}) \quad (22.5.4c)$$

$$c_{zz}(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0}) = \left[\lambda_z \frac{\partial}{\partial \lambda_z} \lambda_z \left(\frac{\partial W^*}{\partial \lambda_z}\right)_{T,\lambda_z}\right]_{(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0})} = \frac{\partial^2 W^*}{\partial \varepsilon_{N,z^2}} (\varepsilon_{N,\theta,0},\varepsilon_{N,z,0})$$
(22.5.4d)

De (22.5.4b) y (22.5.4c) se desprende que los coeficientes de rigidez cruzados son siempre iguales. De (22.5.4 a) y (22.5.4 d) se desprende que los módulos de rigidez directos se pueden expresar como suma de dos términos, uno de los cuales es la pre-tensión circunferencial o axial según lo sea el módulo considerado, correspondiente al punto de operación en cuyo entorno se efectúa la linealización:

$$c_{\theta\theta}(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0}) = \sigma_{\theta}(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0}) + \left[\lambda_{\theta}\left(\frac{\partial^2 W^*}{\partial \lambda_{\theta}^2}\right)_{T,\lambda_z}\right]_{(\lambda_{\theta,0},\lambda_{z,0})}$$
(22.5.5a)

$$c_{zz}(\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0}) = \sigma_z(\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0}) + \left[\lambda_z \frac{\partial}{\partial \lambda_z} \left(\frac{\partial^2 W^*}{\partial \lambda_z^2}\right)_{T, \lambda_z}\right]_{(\lambda_{\theta,0}, \lambda_{z,0})}$$
(22.5.5b)

Cuando se tiene en cuenta el efecto los esfuerzos de cizalla que el flujo de sangre ejerce sobre la cara interna de la pared vascular y que los tejidos ejercen sobre la cara externa de la túnica adventicia, aparecen esfuerzos y deformaciones de cizalla en el interior de la pared, pared que ahora no debe modelarse como membrana, sino como pared gruesa. Generalizando las relaciones entre los incrementos en las deformaciones y los incrementos en los esfuerzos para tener en cuenta esfuerzos y deformaciones de cizalla en un material ortotrópico, resulta:

(1) Los pequeños incrementos en la desviación de los esfuerzos normales respecto de la presión en el punto considerado se pueden expresar como combinación lineal de los pequeños incrementos en las deformaciones naturales normales, a través de una matriz de rigidez incremental de 3×3, simétrica. Cada esfuerzo normal depende en general de todas las deformaciones normales. Debido a su simetría, la matriz de rigidez $[c_{ij}]_{3\times3}$ posee 6 coeficientes independientes.

(2) Los pequeños incrementos en las deformaciones naturales se pueden expresar como combinaciones lineales de los pequeños incrementos en las desviaciones de los esfuerzos normales, a través de una matriz de distensibilidad incremental de 3×3 , simétrica. Cada deformación normal depende en general de todos los esfuerzos normales. Debido a su simetría, la matriz de distensibilidad $[s_{ij}]_{3\times3}$ posee 6 coeficientes independientes que se pueden calcular a partir de los coeficientes de la matriz de rigidez incremental.

(3) Cada pequeño incremento en un esfuerzo de cizalla es proporcional al incremento de su correspondiente deformación de cizalla y no depende de los incrementos en las otras deformaciones. Las relaciones entre los incrementos en los esfuerzos y en las deformaciones de cizalla se describen mediante tres módulos, en general independientes. La predicción de la respuesta elástica de una pared ortotrópica gruesa requiere entonces 9 módulos (6 de rigidez y 3 de cizalla).

La relación entre los incrementos en los esfuerzos normales y los correspondientes incrementos en las deformaciones se puede escribir, expresando los coeficientes de la matriz de rigidez incremental en términos de los tres módulos de Young circunferencial E_{θ} , axial E_z y radial E_r , y de los seis módulos de Poisson cruzados $v_{\theta z}$, $v_{z\theta}$, $v_{\theta r}$, $v_{r\theta}$, v_{zr} , v_{rz} :

$$\begin{bmatrix} \Delta \varepsilon_{\theta,N} \\ \Delta \varepsilon_{z,N} \\ \Delta \varepsilon_{r,N} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{E_{\theta}} & -\frac{\upsilon_{\theta z}}{E_{\theta}} & -\frac{\upsilon_{\theta r}}{E_{\theta}} \\ -\frac{\upsilon_{z\theta}}{E_{z}} & \frac{1}{E_{z}} & -\frac{\upsilon_{zr}}{E_{z}} \\ -\frac{\upsilon_{r\theta}}{E_{r}} & -\frac{\upsilon_{rz}}{E_{r}} & \frac{1}{E_{r}} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta \sigma_{\theta} \\ \Delta \sigma_{z} \\ \Delta \sigma_{r} \end{bmatrix}$$
(22.5.6)

Estos módulos se encuentran restringidos por tres ecuaciones que resultan de la simetría de la matriz de rigidez: $\frac{v_{\theta z}}{E_{\theta}} = \frac{v_{z\theta}}{E_z}$ (22.5.7a) $\frac{v_{\theta r}}{E_{\theta}} = \frac{v_{r\theta}}{E_r}$ (22.5.7b) $\frac{v_{zr}}{E_z} = \frac{v_{rz}}{E_r}$ (22.5.7c)

Además, cuando el material es incompresible, los módulos de Poisson se encuentran restringidos por relaciones adicionales.

Para una pared delgada, $|\Delta\sigma_r|$ se puede despreciar respecto de $|\Delta\sigma_\theta|$ y $|\Delta\sigma_z|$ por lo cual, de (22.5.6) se puede escribir: $E_\theta \cdot \Delta\varepsilon_{\theta,N} = \Delta\sigma_\theta - v_{\theta z} \cdot \Delta\sigma_z$ (22.5.8 a)

$$E_z \cdot \Delta \varepsilon_{z,N} = \Delta \sigma_z - \upsilon_{z\theta} \cdot \Delta \sigma_\theta \tag{22.5.8 b}$$

Si el incremento en la deformación axial es nulo, de (22.5.8b) se obtiene:

$$\Delta \sigma_z = v_{z\theta} \cdot \Delta \sigma_\theta \tag{22.5.9}$$

Entonces, sustituyendo esta última igualdad en (22.5.8a) resulta una proporcionalidad entre los incrementos en el esfuerzo y la deformación circunferenciales:

$$\Delta \sigma_{\theta} = \frac{E_{\theta}}{1 - v_{\theta z} v_{z\theta}} \cdot \Delta \varepsilon_{\theta,N} \tag{22.5.10}$$

En situaciones como el ensayo de tubos por presurización interna a longitud de tubo constante, el coeficiente de proporcionalidad puede considerarse como un módulo circunferencial operacional: $E_{\theta,op} = \frac{E_{\theta}}{1 - v_{\theta z} v_{z \theta}}$ (22.5.11) Para la determinación de los módulos de Poisson $v_{\theta z}$ y $v_{z\theta}$ es necesario poder modificar la longitud del tubo bajo cargas axiales controladas.

Si la pared se asume isótropa, hay un único módulo de Young incremental E y un único módulo de Poisson v. Entonces $E_{\theta} = E$ y $v_{\theta z} = v_{z\theta} = v$. Si además el material es incompresible, v = 0.5 y de (22.5.10) se desprende: $E = 0.75 E_{\theta,op}$ (22.5.12)

22.6 Ecuación de movimiento de la pared arterial basada en la teoría no lineal de cáscaras anisótropas viscoelásticas. Viscoelasticidad casi-lineal de Fung.

La ecuación del movimiento de un conducto con pared delgada (arteria o tubo electrohilado) se puede obtener aplicando la teoría de cáscaras. La pared de un tramo recto de conducto cilíndrico se representa por una cáscara distensible, no sometida a momentos flectores (membrana), de espesor h pequeño respecto del radio R (interno, externo o intermedio, indistintamente) de la sección transversal del conducto. Con ρ_w se representa la densidad promedio del material de la pared, mientras que σ_{θ} y σ_z representan los esfuerzos promedio tangencial y longitudinal, respectivamente, en el interior de la pared. El radio de curvatura de la pared en dirección del eje z se representa mediante la función $R_z(t,z)$ del instante de tiempo t y de la coordenada z de posición. Por otra parte R(t, z) representa el radio de curvatura de la pared en dirección transversal (es el radio de la sección transversal). La Figura **201** muestra los radios de curvatura, uno en sentido longitudinal $R_z(t,z)$ y el otro en sentido transversal R(t,z), para una deformación axisimétrica (no dependiente del ángulo θ en sentido circunferencial)



Figura 201.

El desplazamiento radial de la pared $\xi(t,z)$ respecto de un radio de equilibrio $R_0(z)$ es $\xi(t,z) = R(t,z) - R_0(z)$ El radio de equilibrio corresponde a una diferencia de presión transmural Δp_0 que se toma como referencia. Esa presión de referencia puede ser cero para el estado descargado o ser un valor de presión correspondiente a un punto de operación respecto del cual se introduzcan pequeñas perturbaciones de presión.

Al considerar el radio de equilibrio $R_0(z)$ como función de la coordenada axial se tiene en cuenta la posibilidad de una variación del radio de las secciones transversales del conducto. En el caso de que el conducto representa a una arteria, esa variación puede ser normal (por ej., "tappering") o patológica (por ej., aneurisma).

Si $\Delta p(t, z)$ representa la diferencia de presión a través de la pared, en el instante y en la posición axial considerada, de la teoría de cáscaras (Anliker y Raman, 1966) (Talbot y Gessner, 1973) se obtiene la ecuación de la pared:

$$\rho_{w} \cdot h(t,z) \cdot \frac{\partial^{2}}{\partial t^{2}} \xi(t,z) = \Delta p(t,z) - \frac{h(t,z)}{R(t,z)} \sigma_{\theta} - \frac{h(t,z)}{R_{z}(t,z)} \sigma_{z}$$
(22.6.1)

En general $\Delta p(t, z)$ varía de un punto a otro y de un instante a otro durante la propagación de un pulso. Es igual a la diferencia entre la presión p(t, z) del fluido en el interior de una sección dada y la presión del medio p_T que rodea a la pared para ese mismo valor de z:

$$\Delta p(t,z) = p(t,z) - p_T(t,z)$$
(22.6.2)

En la ecuación (4.6.1) se puso el espesor h de la pared como función del instante de tiempo y de la posición axial para tener en cuenta el caso de una pared que se deforma dependiendo de los esfuerzos mecánicos locales. En la aplicación a los vasos sanguíneos importa en particular el caso en el que el material de la pared se comporta como incompresible. Si h_0 es el espesor de la pared en un estado de referencia en el que el conducto tiene un radio R_0 , entonces de la incompresibilidad para una pared delgada se desprende (fórmula (5.3.2) de la sección 5.3):

$$h_0 R_0 \cong h(t, z) R(t, z)$$
 (22.6.3)

Si el medio que rodea exteriormente al tubo se comporta como un medio elástico, cuando se dilata la sección transversal del tubo el medio responde con un esfuerzo de compresión aplicado a la cara externa de la pared del tubo. Ademas el medio que rodea al tubo puede ejercer un esfuerzo de cizalla sobre la cara externa del tubo.

Cuando la pendiente del desplazamiento radial $\frac{\partial}{\partial z} \xi(t, z)$ es pequeña, en valor absoluto, respecto de la unidad, el radio de curvatura en dirección longitudinal, que se muestra en la Figura 201 se puede aproximar así: $\frac{1}{R_z(t,z)} \approx -\frac{\partial^2}{\partial z^2} \xi(t,z)$ (22.6.4)

En ese caso la ecuación de la pared adopta la forma:

$$\rho_{w} \cdot h(t,z) \cdot \frac{\partial^{2}}{\partial t^{2}} \xi(t,z) = \Delta p(t,z) - \frac{h(t,z)}{R(t,z)} \cdot \sigma_{\theta} + h(t,z) \cdot \sigma_{z} \cdot \frac{\partial^{2}}{\partial z^{2}} \xi(t,z)$$
(22.6.5)

Cuando no se tiene en cuenta el desplazamiento axial de la pared a partir del estado de referencia, el factor σ_z representa una tracción longitudinal que presentan las arterias y las venas en dicho estado (como se encuentran in-vivo o como pueden encontrase in-vitro si se les aplica un pretensado).

Si la longitud de onda de la perturbación en el sentido del eje z es larga respecto de la longitud del tramo de tubo bajo estudio, el término $\frac{\partial^2}{\partial z^2}\xi(t,z)$ se puede despreciar. Si se supone que $\Delta p(t,z)$ y R(t,z) son independientes de z, la ecuación de la pared se reduce a:

$$\Delta p(t) = \rho_W \cdot h(t) \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \xi(t) + \frac{h(t)}{R(t)} \cdot \sigma_\theta(t)$$
(22.6.6)

La deformación incremental circunferencial de ingeniería, definida respecto del estado de referencia, viene dada por: $\varepsilon_{\theta,L}(t) = \frac{R(t) - R_0}{R_0} = \frac{\xi(t)}{R_0}$ (22.6.7)

En consecuencia, el radio instantáneo del conducto se relaciona con la deformación de ingeniería: $R(t) = R_0 \left(1 + \varepsilon_{\theta,L}(t)\right)$ (22.6.8)

Entonces teniendo en cuenta (22.6.3), (22.6.7) y (22.6.8), la ecuación (22.6.6) se puede re escribir así: $\Delta p(t) = \frac{h_0}{R_0(1+\varepsilon_{\theta,L}(t))} \cdot \left(\rho_w \cdot R_0^2 \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \varepsilon_{\theta,L}(t) + \frac{1}{(1+\varepsilon_{\theta,L}(t))} \cdot \sigma_{\theta}(t)\right) \quad (22.6.9)$

Introduciendo el parámetro inercial $M = \rho_w \cdot R_0^2$ se obtiene la siguiente versión de la ecuación de movimiento de la pared del vaso:

$$\Delta p(t) = \frac{h_0}{R_0 \left(1 + \varepsilon_{\theta,L}(t)\right)} \cdot \left(M \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \varepsilon_{\theta,L}(t) + \frac{1}{\left(1 + \varepsilon_{\theta,L}(t)\right)} \sigma_{\theta}(t) \right)$$
(22.6.10)

En esta ecuación, el término de esfuerzo circunferencial $\sigma_{\theta}(t)$ se puede descomponer en una componente elástica y una viscosa (disipativa). La componente elástica del esfuerzo circunferencial se puede expresar en función de la energía de deformación aplicando las formulas de la hiper-elasticidad obtenidas en la sección 22.3.1 y despreciando la componente radial del esfuerzo en el interior de la pared como se explicó en la sección 22.4.

De las ecuaciones (22.5.8a) y (22.5.8b) se obtiene, para el caso de pequeñas deformaciones:

$$\Delta \sigma_{\theta} = \frac{E_{\theta}}{1 - v_{\theta z} v_{z\theta}} \cdot \Delta \varepsilon_{\theta,N} + \frac{v_{\theta z} E_z}{1 - v_{\theta z} v_{z\theta}} \cdot \Delta \varepsilon_{z,N}$$
(22.6.11a)

$$\Delta \sigma_{z} = \frac{\upsilon_{z\theta} E_{\theta}}{1 - \upsilon_{\theta z} \upsilon_{z\theta}} \cdot \Delta \varepsilon_{\theta,N} + \frac{E_{z}}{1 - \upsilon_{\theta z} \upsilon_{z\theta}} \cdot \Delta \varepsilon_{z,N}$$
(22.6.11b)

Si la longitud del tubo se mantiene constante, a partir de (2.6.11a) se obtiene nuevamente la fórmula (22.5.10). La deformación natural circunferencial se relaciona con la correspondiente deformación de ingeniería: $\varepsilon_{\theta,N}(t) = \ln\left(\frac{R(t)}{R_0}\right) = \ln\left(1 + \varepsilon_{\theta,L}(t)\right)$ (22.6.12a)

Para pequeñas deformaciones: $\varepsilon_{\theta,N}(t) \cong \varepsilon_{\theta,L}(t)$ (22.6.12b)

La componente viscosa se puede expresar de diversas formas según el modelo viscoelástico utilizado. El modelo más simple es el de viscosidad newtoniana³⁷. Si η es un coeficiente de viscosidad representativo de la pared, se tiene: $\sigma_{\theta,Visc} = \eta \frac{\partial}{\partial t} \varepsilon_{\theta,L}$ (22.6.13)

De sus definiciones resulta:
$$\frac{\partial}{\partial t} \varepsilon_{\theta,L} = \frac{1}{R_0} \frac{\partial}{\partial t} \xi$$
 (22.6.14)

El modelo viscoelástico de pared se puede expresar mediante derivadas fraccionarias como se hace en el capítulo 11 de esta memoria o mediante combinaciones en paralelo de un elemento elástico con varios elementos de Maxwell como plantean Holzapfel, Gasser y Stadler (Holzapfel et al, 2002) para describir la respuesta disipativa lentamente variable con la frecuencia que se encuentra en las paredes arteriales.

Un método para la construcción de modelos viscoelásticos de pared arterial y en general de tejidos biológicos blandos, a partir de modelos elásticos no lineales, propuesto por Fung (Fung, 1993) es el denominado viscosidad casi-lineal. Para el caso de una deformación circunferencial en ausencia de deformación axial, Fung asume que entre el esfuerzo Lagrangiano $\sigma_{\theta,L}(t)$ en un punto de un material viscoelástico no lineal en un instante t y la historia $\{\sigma_{\theta,L}^e(t)\}$ del esfuerzo elástico, se verifica la relación:

 $\Delta P_a(t) = E_e \cdot \frac{\Delta D_0(t)}{D_0} + \eta_v \cdot \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\Delta D_0(t)}{D_0} \right) \quad \text{En esta fórmula } \eta_v \text{ es un módulo viscoso y } E_e \text{ es un módulo viscoso y } E_e$

³⁷ La pared arterial presenta un cierto grado de histéresis. Bergel (Bergel, 1961) describió la histéresis relacionada con las propiedades visco-elásticas de la pared arterial en forma muy simplificada, introduciendo un término viscoso adicional al término elástico mediante la relación (Bergel, 1961 (b))

elástico incremental presión-diámetro. En experimentos in-vivo con modelos animales se puede generar una presión arterial $\Delta P_a(t)$ que oscila con amplitud pequeña en torno de un valor de referencia y produce una pulsación $\Delta D_0(t)$ en el diámetro (Chandran et alt, 2012). En general la componente viscosa η_v es poco importante en comparación con la componente elástica, aunque es más significativa que una posible componente inercial proporcional a $\frac{\partial^2}{\partial t^2} \left(\frac{\Delta D_0(t)}{D_0} \right)$, componente que en la relación anterior no se explicita.

$$\sigma_{\theta,L}(t) = \int_{-\infty}^{t} G(t-u) \frac{d\sigma_{\theta,L}^{e}(u)}{du} \cdot du = \sigma_{\theta,L}^{e}(t) - \int_{-\infty}^{t} K(t-u) \cdot \sigma_{\theta,L}^{e}(u) \cdot du \quad (22.6.15 a)$$

Donde G(t) es una función monótona decreciente (o en el límite elástico, constante) que se denomina función reducida de relajación del esfuerzo. Se verifica G(0) = 1, $K(t - u) = -\frac{d}{dt}G(t - u)$ y se asume que $\lim_{u \to -\infty} G(t - u) \cdot \sigma_{\theta,L}^e(u) = 0$

Cuando el esfuerzo elástico $\sigma_{\theta,L}^e(t)$ se asocia a una deformación variable $\varepsilon_{\theta,L}(t)$ a través de una función $\sigma_{\theta,L}^e = \phi(\varepsilon_{\theta,L})$: $\sigma_{\theta,L}(t) = \int_{-\infty}^t G(t-u) \cdot \frac{d\phi(\varepsilon_{\theta,L})}{d\varepsilon_{\theta,L}} \cdot \frac{d\varepsilon_{\theta,L}(u)}{du} \cdot du$ (22.6.15 b)

Cuando el material presenta una respuesta elástica instantánea sin manifestaciones ulteriores de comportamiento viscoelástico, G(t) = 1 para todo instante y entonces $\sigma_{\theta,L}(t) = \sigma_{\theta,L}^e(t)$.

Si
$$\sigma_{\theta,L}^e(t) = 0$$
 cuando $t < 0$, $\sigma_{\theta,L}(t) = \sigma_{\theta,L}^e(t) - \int_0^t K(t-u) \cdot \sigma_{\theta,L}^e(u) \cdot du$ (22.6.15 c)

Si para $t \ge 0$ la deformación se mantiene constante e igual a $\varepsilon_{\theta,L}^*$, la componente elástica del esfuerzo también permanece constante $\sigma_{\theta,L}^e = \phi(\varepsilon_{\theta,L}^*)$. Suponiendo que la deformación se anula cuando t < 0, de (22.6.15 b) se desprende la siguiente expresión para la relajación del esfuerzo viscoelástico total: $\sigma_{\theta,L}(t) = \phi(\varepsilon_{\theta,L}^*) \cdot \left(1 - \int_0^t K(u) \cdot du\right)$ (22.6.15 d)

En la fórmula (22.6.15 d) se supone que $\int_0^t K(u) \cdot du < 1$ para todo instante a partir del inicial. El esfuerzo completamente relajado (asintótico) viene dado por:

$$\sigma_{\theta,L}^{\infty}(t) = \phi(\varepsilon_{\theta,L}^*) \cdot \left(1 - \int_0^{+\infty} K(u) \cdot du\right) \quad (22.6.15 \text{ e})$$

El estiramiento se relaciona con la deformación de Lagrange $\varepsilon_{\theta,L}$ (de ingeniería) como se vió en la sección 22.2. Si el estiramiento se refiere al estado de referencia seleccionado:

$$\lambda_{\theta} = \frac{R}{R_0} = 1 + \varepsilon_{\theta,L} \tag{22.6.16}$$

Como consecuencia la ecuación (22.6.10) se puede re-escribir así:

$$\Delta p(t) = \frac{h_0}{R_0 \lambda_{\theta}^2(t)} \cdot \left(\lambda_{\theta}(t) \cdot M \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \lambda_{\theta}(t) + \sigma_{\theta}(t) \right)$$
(22.6.17)

Cuando el término inercial $\lambda_{\theta}(t) \cdot M \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \lambda_{\theta}(t)$ se puede despreciar, se obtiene una versión cuasi-estática de la conocida ecuación de equilibrio entre la presión, el esfuerzo circunferencial, el espesor de la cáscara y el radio del tubo (ley de Laplace):

$$\Delta p(t) = \frac{h_0}{R_0 \lambda_\theta^2(t)} \cdot \sigma_\theta(t) = \frac{h(t)}{R(t)} \cdot \sigma_\theta(t)$$
(22.6.18)

En general el esfuerzo circunferencial que aparece en las ecuaciones (22.6.17) y (22.6.18) se relaciona con el estiramiento o con la deformación circunferencial mediante una relación constitutiva viscoelástica no lineal, a menudo obtenida aplicando el método propuesto por Fung.

Asumiendo que el desplazamiento radial es lo suficientemente pequeño respecto del radio en reposo del tubo, se puede despreciar $\varepsilon_{\theta,L}(t)$ respecto de 1. Entonces la ecuación del movimiento

(22.6.17) se puede linealizar:
$$\Delta p(t) = \frac{h_0}{R_0} \cdot \left(M \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \lambda_{\theta}(t) + \sigma_{\theta}(t) \right)$$
(22.6.19)

La ecuación del movimiento de la pared delgada deformada en forma axisimétrica se puede generalizar para tener en cuenta el desplazamiento axial ζ , el efecto del esfuerzo de cizalla τ_w del fluido sobre la pared y el efecto de la respuesta elástica de los tejidos al desplazamiento radial y axial de la pared (Talbot y Gessner, 1973).

Si se tienen en cuenta la respuesta elástica de los tejidos y un posible efecto inercial de la masa de los tejidos adyacentes, a través de una densidad de masa efectiva $\rho_{w,efec}$ asignada a la pared, se obtienen las dos ecuaciones siguientes (que generalizan las presentadas por Talbot y Gessner) para poder tener en cuenta el comportamiento hiper-elástico y disipativo a través de σ_{θ} y de σ_{z} :

$$\rho_{w,efec} \cdot h(t,z) \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \zeta(t,z) = h(t,z) \frac{\partial \sigma_z(t,z)}{\partial z} + \Delta \tau_w(t,z) - \rho_w h \Omega_{axial}^2 \left(\zeta(t,z) + o(\zeta) \right)$$

(22.6.20 a)

$$\rho_{w,efec} \cdot h(t,z) \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} \xi(t,z) = \Delta p(t,z) - \frac{h(t,z)}{R(t,z)} \sigma_{\theta} - h(t,z) \sigma_z \frac{\partial^2 \xi}{\partial z^2} - \rho_w h \Omega_{radial}^2 \left(\xi(t,z) + o(\xi)\right)$$
(22.6.20 b)

Donde Ω_{axial} y Ω_{radial} son las frecuencias a las que oscilaría la pared en sentido axial y radial si no estuviera cargada y sufriera una pequeña perturbación en forma de desplazamiento axial o radial respectivamente. Los términos no lineales $o(\zeta)$ y $o(\xi)$ son de orden superior al desplazamiento axial ζ y al desplazamiento radial ξ , respectivamente.

22.7 Respuesta mecánica activa en paredes arteriales

Una descripción más completa del comportamiento mecánico de la pared arterial requiere distinguir, además del aporte de la elastina, colágeno, viscosidad e inercia, el aporte del músculo

liso. Este aporte se puede tener en cuenta dividiendo el esfuerzo circunferencial en un componente pasivo y un componente activo debido a la contracción muscular.

En el caso del modelo de Armentano (Armentano et al., 1995) el componente activo debido al músculo liso se expresa en función de la deformación circunferencial de ingeniería como

$$\sigma_{\theta,Activo} = E_{ml} \cdot f_{act} (\varepsilon_{\theta,L}) \cdot \varepsilon_{\theta,L} \qquad (22.7.1)$$

Donde E_{ml} representa el módulo elástico del músculo liso en condiciones de máxima contracción, $f_{act}(\varepsilon_{\theta,L})$ es la función de activación del músculo liso arterial, dada por la fórmula $f_{act}(\varepsilon_{\theta,L}) = \frac{m_1 \cdot \varepsilon_{\theta,L} + m_2}{m_3 + m_4 \cdot (\varepsilon_{\theta,L} - m_5)^2}$ (una función asimétrica que, a medida que la deformación aumenta, crece, pasa por un máximo igual a 1 y decrece nuevamente, siendo empíricos y ajustables los cinco parámetros m_i).

Posteriormente, Rachev y Hayashi (Rachev y Hayashi, 1999) introdujeron la siguiente fórmula para la función de activación del músculo liso arterial en términos del estiramiento circunferencial:

$$f_{act}(\lambda_{\theta}) = \left(1 - \left(\frac{\lambda_M - \lambda_{\theta}}{\lambda_M - \lambda_0}\right)^2\right)$$
(22.7.2)

En esta expresión λ_M y λ_0 representan los estiramientos para los cuales se asume que la función toma los valores 1 (máximo) y 0 (mínimo) respectivamente. La correspondiente fórmula para la tensión circunferencial activa es

$$\sigma_{\theta,Activo} = T_0([Ca^{++}]) \cdot \left(1 - \left(\frac{\lambda_M - \lambda_\theta}{\lambda_M - \lambda_0}\right)^2\right) \cdot \lambda_\theta \tag{22.7.3}$$

Donde $T_0([Ca^{++}])$ es una función de activación para el músculo liso dependiente de la concentración de calcio y que toma valores entre 0 y 100 kPa (Gleason et al., 2004). Esta ultima expresión para $\sigma_{\theta,Activo}$ se puede deducir de una densidad de energía de deformación (Baek et al., 2007). Como consecuencia, para una pared arterial la densidad de energía de deformación hiperelástica se puede descomponer en un término pasivo isótropo, un término pasivo anisótropo (debido a fibras de colágeno) y un término activo asociado a la contracción del músculo liso. A nivel de la formulación de la relación esfuerzo-deformación hay que agregar además un termino disipativo debido a la viscosidad.

22.8 Referencias bibliográficas

M. Anliker y Raman K (1966) Korotkoff sounds at diastole: a phenomenon of dynamic instability of fluid-filled shells, *International Journal of Solid Structures*, **2**:467-491

Badel P, Avril S, Lessner S, Sutton M, (2011) Mechanical identification of hyperelastic anisotropic properties of mouse carotid arteries, en Proulx T (Ed), *Mechanics of biological systems and materials*, **2**:11-17

Baek S, Gleason R, Rajagopal K y Humphrey J (2007) Theory of small on large: Potential utility in computations of fluid-solid interactions in arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering* **196** (31-32):3070–3078

Bergel D (1961) The dynamic elastic properties of the arterial wall, J. Physiol. 156:458-469

Biot MA (1965) Mechanics of incremental deformations: theory of elasticity and viscoelasticity of initially stressed solids and fluids, including thermodynamic foundations and applications to finite strain, Wiley, NY

Chandran K, Rittgers S, Yoganathan A (2012) *Biofluid mechanics: the human circulation*, 2nd ed, CRC Press, Boca Raton, FL

Craiem D y Armentano R (2007) A fractional derivative model to describe arterial viscoelasticity, *Biorheology*, **44**:251-263

Delfino A, Stergiopolus N, Moore J, Meiste J (1997) Residual strain effects on the stress field in a thick wall finite element model of the human carotid bifurcation, *J. Biomech.*, **30**(8): 777–786

Fung Y (1993) Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues, Springer, NY

Gabaldon F (2013) Modelos de Interaccion Flujo Sanguineo-Pared Arterial, *Curso de Modelado en Biomecánica y en Mecanobiología*, Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires.

Gasser T, Ogden R, Holzapfel G (2006) Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations, *J. R. Soc. Interface* **3**: 15-35 doi:10.1098/rsif.2005.0073

Gleason R, Jin-Jia Hu JJ, Humphrey J D, (2004) Building a functional artery: issues from the perspective of mechanics, *Frontiers in Bioscience*, **9**: 2045-2055

Hodgen R (2011) *Lectures on nonlinear mechanics of soft solids including biological tissues*, The Fifth Winter School of Applied Mathematics, City University of Hong Kong

Holzapfel GA (2002) Biomechanics of soft tissues with application to arterial walls, en Martins JAC y Borges Pires EAC (Eds.), *Mathematical and Computational Modeling of Biological Systems*, Capítulo 1, Centro Internacional de Matemática CIM: Coimbra, Portugal, 1-37.

Holzapfel GA, Gasser TC y Stadler M (2002) A structural model for the viscoelastic behavior of the arterial walls, *European Journal of Mechanics A-Solids* **21**:441-463
Holzapfel GA y Ogden RW (2010) Constitutive modelling of arteries, *Proceedings of the Royal* Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences **466**(2118):1551–1597.

Holzapfel G, Niestrawska J, Ogden R, Reinisch A y Schriefl A (2015) Modelling nonsymmetric collagen fibre dispersion in arterial walls, *J. R. Soc. Interface* **12**: 20150188

Laura P y Maurizi (1979) Introducción a la mecánica de los sólidos, Eudeba, Buenos Aires

Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos Ch (2011) McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, Hodder-Arnold, London, UK

Rachev A, Hayashi K (1999) Theoretical study of the effects of vascular smooth muscle contraction on strain and stress distribution in arteries, *Annals of Biomedical Engineering* **27**: 458-468

Renton J (1987) Applied Elasticity, Wiley, NY

Robertson AM, Watton P (2013) Mechanobiology of the Arterial Wall, Capítulo 8 en Becker S y Kuznetsov A (Eds) *Transport in BiologicalMedia*, Elsevier.

Rodríguez J, Goicolea J, Gabaldón F, García J (2002) Modelos constitutivos para paredes arteriales y su implementación mediante elementos finitos, en Goicolea J, Mota Soares C, Pastor M y Bugeda G (Eds.) *Métodos numéricos en ingeniería*, SEMNI, España 2002

Talbot SA y Gessner U (1973) Systems Physiology, Wiley, NY

Thubrikar M J (2007) Vascular Mechanics and Pathology, Springer, NY

23 Mecánica de fluidos y procesos de transporte

23.1 Ecuaciones de la dinámica de fluidos monofásicos aplicables al estudio reológico de la sangre.

Pese a su complejidad, el flujo de sangre en las arterias se puede modelar, con suficiente aproximación para estudiar muchos problemas hemodinámicos, mediante un fluido monofásico, incompresible e isótropo (Baskurt et al., 2007).

En cada punto \vec{r} y en cada instante t, la velocidad local del fluido viene dada por el correspondiente vector $\vec{u}(t, \vec{r})$ de un campo de velocidades.

El estado de deformación se describe mediante un tensor $\widetilde{D}(t, \vec{r}) = \frac{1}{2} \cdot (\nabla \vec{s} + \nabla \vec{s}^T)$ donde \vec{s} es el campo de desplazamientos de los puntos del medio.

En el caso de los fluidos, se describe el flujo mediante un campo de velocidades $\vec{u}(t, \vec{r})$. A partir de este campo de velocidades se construye un tensor de velocidades de deformación $\tilde{D}(t, \vec{r})$ definido mediante la relación: $\tilde{D} = \frac{1}{2} \cdot (\nabla \vec{u} + \nabla \vec{u}^T)$ (23.1.1)

El estado de esfuerzo se describe mediante un tensor de esfuerzos $\tilde{\sigma}(t, \vec{r})$ que se expresa como suma de un término asociado a la presión local $P(t, \vec{r})$ con el tensor $\tilde{\tau}_D(t, \vec{r})$ de las desviaciones de los esfuerzos respecto de la presión local: $\tilde{\sigma} = -P \cdot \tilde{I} + \tilde{\tau}_D$ (23.1.2)

Como es usual, ∇ representa el operador gradiente, ()^{*T*} representa el operador de transposición y \tilde{I} representa al tensor unitario.

Las ecuaciones de la mecánica de fluidos para un fluido monofásico e incompresible, si ρ es la densidad del fluido (en el caso de la sangre una combinación de densidades de plasma y de elementos formes multiplicados por sus correspondientes fracciones de peso) y si $\rho \cdot \vec{F}$ es un término debido a las fuerzas externas (campo gravitatorio u otras), son (Slattery, 1972):

Conservación de la cantidad de movimiento:

$$\rho \cdot \left(\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \vec{u} \bullet \nabla \vec{u}\right) = -\nabla P + \nabla \cdot \vec{\tau}_D + \rho \cdot \vec{F}$$
(23.1.3)

Para resolver estas ecuaciones en un conducto se necesita (además de condiciones de borde y condiciones iniciales adecuadas) una relación constitutiva que vincule el estado local de esfuerzos con el estado local de velocidad de deformación. Esta relación define las propiedades reológicas del fluido. Si es una relación lineal, se dice que el fluido es newtoniano. Si es no lineal, se dice que el fluido es no-newtoniano.

Para continuar se introducen dos campos escalares denominados el esfuerzo de cizalla escalar y la velocidad de cizalla escalar, definidos como sigue a partir de los tensores de desviación de esfuerzos y de velocidades de deformación (Slattery 1972):

$$\tau = \sqrt{\frac{1}{2} \cdot traza \ \left(\tilde{\tau}_D \bullet \tilde{\tau}_D\right)} \qquad (23.1.5 \text{ a}) \qquad \dot{\gamma} = \sqrt{2 \cdot traza \left(\tilde{D} \bullet \tilde{D}\right)} \qquad (23.1.5 \text{ b})$$

Entonces una ecuación constitutiva bastante general, apropiada para los fines del presente trabajo porque es aplicable al flujo de la sangre considerada como un fluido incompresible e isótropo, es la siguiente: $\tilde{\tau}_D = 2 \cdot \mu (H_t, \dot{\gamma}) \cdot \tilde{D}$ (23.1.6)

La función $\mu(H_t, \dot{\gamma})$ es una viscosidad generalizada. Debido a que puede depender de la velocidad de cizalla escalar $\dot{\gamma}$ permite describir un fluido no-newtoniano. Como se postula su dependencia del hematocrito H_t permite tener en cuenta la influencia de este último sobre la dinámica de la sangre.

Despreciando el término debido a las fuerzas externas y teniendo en cuenta la relación constitutiva que se acaba de proponer, la ecuación de conservación de la cantidad de movimiento queda así:

$$\rho \cdot \left(\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \vec{u} \bullet \nabla \vec{u}\right) = -\nabla P + \nabla \bullet \left(\mu \left(H_{t}, \dot{\gamma}\right) \cdot \left[\nabla \vec{u} + \nabla \vec{u}^{T}\right]\right)$$
(23.1.7)

A partir de la ecuación constitutiva (23.1.6), contrayendo los tensores y teniendo en cuenta las ecuaciones (23.1.5 a) y (23.1.5 b), se obtienen las ecuaciones constitutivas escalares, en términos del esfuerzo escalar y de la velocidad de deformación escalar:

$$\tau = \mu(H_t, \dot{\gamma}) \cdot \dot{\gamma} \qquad (23.1.8) \qquad \dot{\gamma} = \varphi(\tau, H_t) \cdot \tau \qquad (23.1.9)$$

Para poder resolver las ecuaciones de la mecánica de fluidos es necesario especificar un dominio espacial que en este caso representará un tramo de arteria o bifurcación. En la frontera del dominio que representa la pared arterial se asume que el fluido moja la pared. Esto se

especifica igualando la velocidad del fluido \vec{u} a la velocidad de la pared $\frac{\partial}{\partial t}\vec{s}$ en un punto $\vec{r_0}$ la interfase para todo t: $\vec{u}(t, \vec{r_0}) = \frac{\partial}{\partial t}\vec{s}(t, \vec{r_0})$ (23.1.10)

Si la pared permanece en reposo esta condición en la frontera se simplifica a:

$$\vec{u}(t, \vec{r_0}) = 0 \tag{23.1.11}$$

En el resto de la frontera (entrada y salida de fluido) se pueden especificar presiones o caudales.

Si el modelo utilizado corresponde a un fluido newtoniano para un hematocrito que no depende de la posición ni del tiempo, conociendo la relación entre la viscosidad y el hematocrito global o asumiendo una viscosidad ya se está en condiciones de encarar el cálculo numérico. Este tipo de modelo se ha venido utilizando para describir el flujo en las grandes arterias.

Si el hematocrito depende de la posición (o del tiempo), entonces o bien es necesario postular una distribución de hematocrito o bien es necesario obtenerla al mismo tiempo que se resuelven las ecuaciones de mecánica de fluidos.

23.2 Ecuaciones de transporte para los eritrocitos

Si no se puede conjeturar la distribución espacial del hematocrito se debe añadir ecuaciones adicionales a las ecuaciones de la mecánica de fluidos para clausurar el problema de cálculo.

La primera ecuación que es necesario añadir es una ecuación de continuidad para el

hematocrito:
$$\frac{\partial H_t}{\partial t} + \vec{u} \bullet \nabla H_t = -\nabla \bullet \vec{J}_{no-conv}$$
(23.2.1)

Se ve que esta ecuación se acopla con la ecuación de la dinámica de fluidos a través del término $\vec{u} \cdot \nabla H_i$ donde aparece el campo de velocidades del fluido que arrastra los elementos formes en su movimiento. El campo vectorial $\vec{J}_{no-conv}$ (Davis, 1996) (Phillips et al, 1992) es una densidad de flujo no-convectiva de elementos formes (fundamentalmente eritrocitos) respecto de la velocidad \vec{u} del fluido monofásico que representa la sangre. Esta densidad de flujo $\vec{J}_{no-conv}$ se debe a fuerzas que actúan sobre los elementos formes (en el caso de hematocritos superiores al 20%, pueden ser fuerzas debidas a choques inelásticos entre elementos formes que se mueven en capas adyacentes con un gradiente no-lineal de velocidad entre capas).

Para especificar este campo vectorial, de densidad de flujo no convectivo (migración) de elementos formes, es necesario introducir una segunda ecuación.

Para suspensiones concentradas como la sangre, la migración de los elementos formes se puede describir mediante la denominada teoría de la difusión hidrodinámica (Davis, 1996), empleando el modelo de Phillips (Phillips et al., 1992) (van Dinter et al, 2013).

Es posible demostrar que la densidad de flujo no-convectivo de migración debida al mecanismo de difusión hidrodinámica se puede llevar a la forma (Suárez-Bagnasco y Suárez-Antola, 2014):

$$\vec{J}_{no-conv} = H_t \cdot \vec{u}_m - D \cdot \nabla H_t \tag{23.2.2}$$

Introduciendo una dimensión característica de los eritrocitos *a*, un parámetro $\lambda = \frac{K_{\mu}}{K_c}$ que se

define como el cociente de dos parámetros positivos sin dimensiones, que tienen en cuenta fuerzas de fricción y electroestáticas durante la colisión entre elementos formes, la viscosidad local del medio, el hematocrito y el campo escalar de velocidades de deformación, resultan las fórmulas (Suárez-Bagnasco y Suárez-Antola, 2014):

$$\vec{u}_m = -K_c \cdot H_t \cdot a^2 \cdot \left(1 + \lambda \cdot \frac{\partial \ln \mu}{\partial \ln \dot{\gamma}}\right) \cdot \nabla \dot{\gamma} \qquad D = K_c \cdot H_t \cdot a^2 \cdot \dot{\gamma} \cdot \left(1 + \lambda \cdot \frac{\partial \ln \mu}{\partial \ln H_t}\right)$$

Si se busca un enfoque analítico de la migración, se pueden incorporar las curvaturas de las líneas de corriente a la ecuación que describe la migración de los elementos formes (Shauly et al, 2000).

Para soluciones diluidas la difusión hidrodinámica pierde importancia como mecanismo responsable de la migración de los elementos formes. No obstante, aunque con un significado diferente de la velocidad de migración \vec{u}_m y del coeficiente de difusión D, la densidad de flujo de elementos formes se puede expresar también así: $\vec{J}_{no-conv} = H_t \cdot \vec{u}_m - D \cdot \nabla H_t$ (Scott 2005).

De la ecuación de continuidad para los elementos formes y de la expresión para el flujo por

migración se obtiene:
$$\frac{\partial H_t}{\partial t} = -\nabla \bullet \left(\left(\vec{u} + \vec{u}_m \right) \cdot H_t \right) + \nabla \bullet \left(D \cdot \nabla H_t \right)$$
(23.2.3)

Los mecanismos que se encuentran en la base de las otras manifestaciones de la tendencia a la auto-lubricación de la sangre en movimiento, producen la orientación de los eritrocitos (ya desagregados) a velocidades de cizalla intermedias y la deformación de los eritrocitos a velocidades de cizalla elevadas, incluyendo el desplazamiento de la membrana (solidaria con la corteza citoplasmática adyacente) respecto del citoplasma.

23.3 Transporte de masa en la capa límite adyacente a la pared

Como se dijo en la introducción a este capítulo, en el caso del oxígeno tanto el campo de velocidades de cizalla como el campo de hematocrito pueden influir sobre el transporte de masa en la capa límite de difusión adyacente al endotelio. Como se vio en el Capítulo 19, en una primera aproximación la densidad de flujo de una sustancia J_s a través de la capa límite se puede describir mediante la fórmula (Tarbell y Qiu, 2006): $J_s = k_{F-W} \cdot (C_B - C_E)$ (23.3.1)

Aquí C_B es la concentración en el lumen justo fuera de la capa límite, C_E es la concentración en la superficie del endotelio y k_{F-W} es el coeficiente de transporte de masa. Suponiendo un flujo de entrada bien mezclado y una capa límite de difusión en desarrollo, se puede aplicar la siguiente relación de proporcionalidad para estimar variaciones en el coeficiente de transporte de masas asociadas a modificaciones relativas en la velocidad de cizalla adyacente a la pared

(Tarbell y Qiu 2006, Caro et al, 2012): $k_{F-W} \propto \sqrt[3]{\dot{\gamma}_{W}}$ (23.3.2)

Tomando en cuenta que $\dot{\gamma} = h(\tau, H_t) = \varphi(\tau, H_t) \cdot \tau$, donde $\dot{\gamma}$ es el campo escalar derivado del tensor de velocidades de cizalla, τ es el campo escalar derivado del tensor desviador de esfuerzos en el fluido y H_t es el hematocrito local, la permeabilidad de la capa limite verifica:

$$k_{F-W} \propto \sqrt[3]{h(\tau_w, H_{t,w})}$$
(23.3.3)

23.4 Métricas locales de interacción fluido-estructura

Si \vec{n} es el vector unitario normal a un punto de la pared arterial, dirigido desde la pared hacia el lumen, el esfuerzo que el fluido ejerce sobre la pared en ese punto viene dado por la suma de un esfuerzo normal debido a la presión local $-P \cdot \vec{n}$ y un esfuerzo de cizalla sobre la pared (WSS) $\vec{\tau} = \tilde{\tau}_D \bullet \vec{n}$, tangencial y de origen viscoso: $\tilde{\sigma} \bullet \vec{n} = -P \cdot \vec{n} + \tilde{\tau}_D \bullet \vec{n}$ (23.4.1)

El esfuerzo de cizalla sobre la pared puede descomponerse (Figura 202) a su vez en la suma de un esfuerzo de cizalla circunferencial $\vec{\tau}_{circ}$ (WSS_{circ}) y un esfuerzo de cizalla axial $\vec{\tau}_{axial}$ (WSS_{axial}).



Figura 202: Modficado de Stalder 2009.

Como desde el punto de vista biomecánico interesa describir las variaciones temporales de los esfuerzos de cizalla sobre un punto de la pared arterial, se introdujeron varios índices (denominados métricas locales). Estos índices se basan en el curso temporal $\vec{\tau}(t, \vec{r})$ del esfuerzo de cizalla en el punto \vec{r} considerado de la pared, en la variación espacial de la magnitud de ese esfuerzo de un punto de la interfase fluido-estructura a otro próximo o en la variación del ángulo que forma el esfuerzo de cizalla con el eje del vaso. Algunos de estos índices son (Chandran et al., 2012): OSI (índice de oscilación del esfuerzo de cizalla), valor mínimo y valor máximo de la magnitud del WSS, WSS promedio respecto del tiempo (AWSS o TAWSS), WSSg (gradiente del WSS), WSSA (ángulo del WSS), tiempo de residencia relativo (RRT).

El índice de oscilación del esfuerzo de cizalla axial se define como:

$$OSI_{axial} = \frac{1}{2} \cdot \left(1 - \frac{\left| \int_0^T \tau_{axial}(t) \cdot dt \right|}{\int_0^T \left| \tau_{axial}(t) \right| \cdot dt} \right)$$
(23.4.2)

Las integrales se extienden a la duración del ciclo cardíaco. El OSI axial está acotado entre 0 y 0.5. No tiene en cuenta los cambios de dirección del vector $\vec{\tau}(t, \vec{r})$ de esfuerzo de cizalla durante el ciclo cardíaco, por lo cual se introdujo una versión modificada de esta métrica local de la interacción fluido-pared arterial, también acotado ente 0 y 0.5:

$$OSI = \frac{1}{2} \cdot \left(1 - \frac{\left\| \int_{0}^{T} \vec{\tau} (t, \vec{r}) \cdot dt \right\|}{\int_{0}^{T} \|\vec{\tau} (t, \vec{r})\| \cdot dt} \right)$$
(23.4.3)

Donde || || es la norma del vector considerado.

El gradiente del esfuerzo de cizalla mide la variación de la magnitud $\tau = \|\vec{\tau}(t, \vec{r})\|$ del esfuerzo de cizalla, en un mismo instante, por unidad de longitud entre un punto y otro en la superficie

del endotelio:
$$WSSg = \sqrt{\left(\frac{\partial \tau}{\partial s_{circ}}\right)^2 + \left(\frac{\partial \tau}{\partial s_{axial}}\right)^2}$$
 (23.4.4)

En esta expresión s_{circ} y s_{axial} representan longitudes de arco en la superficie del endotelio, en dirección circunferencial y axial, respectivamente.

El gradiente promediado (repectos del tiempo) del esfuerzo de cizalla se define así:

$$AWSSg = \frac{1}{T} \int_{o}^{T} \sqrt{\left(\frac{\partial \tau}{\partial s_{circ}}\right)^{2} + \left(\frac{\partial \tau}{\partial s_{axial}}\right)^{2}} . dt \qquad (23.4.5)$$

El promedio temporal del esfuerzo de cizalla (AWSS o TAWSS) en un punto de la pared se define como: $AWSS = \frac{1}{T} \cdot \int_0^T ||\vec{\tau}(t,\vec{r})|| \cdot dt$ (23.4.6)

Himburg et al (Himburg et al, 2004) propusieron una medida del tiempo de residencia relativo, que se obtiene a partir de la distancia que recorre una partícula (ubicada próxima a la pared) en un ciclo cardíaco. El tiempo de residencia relativo se toma proporcional a la recíproca de esa distancia. El tiempo de residencia relativo (RRT) es proporcional al recíproco de una expresión que involucra el AWSS y el OSI: $RRT \propto [(1 - 2 \cdot OSI) \cdot AWSS]^{-1}$ (23.4.7)

El ángulo que forma el esfuerzo de cizalla $\vec{\tau}(t, \vec{r})$ con la dirección del eje del vaso \vec{e}_z viene dado en función del producto escalar de los versores $\left(\frac{\vec{\tau}(t, \vec{r})}{\|\vec{\tau}(t, \vec{r})\|}\right)$ y \vec{e}_z por:

$$WSSA = \arccos\left(\left(\frac{\vec{\tau}(t,\vec{r})}{\|\vec{\tau}(t,\vec{r})\|}\right) * \vec{e}_z\right)$$
(23.4.8)

En principio las métricas locales pueden estimarse a partir de mediciones o a partir de resultados de simulación digital del flujo de la sangre en los vasos. Para realizar una simulación digital es necesario disponer de un modelo matemático del sistema bajo estudio, construido a partir de las ecuaciones de la mecánica de fluidos y de las ecuaciones que describen la interacción fluido-estructura de la pared del vaso.

23.5 Modelos reológicos: ley potencial, Bingham, Casson y Newton

Se comparan los modelos reológicos newtoniano y de Casson, utilizados en la sección 8.4, con otros dos modelos muy utilizados en reología: el modelo reológico de ley potencial y el modelo reológico de Bingham. Las consecuencias del modelo de ley potencial sobre el perfil de velocidades en condiciones de flujo pulsátil se estudian mediante herramientas de CFD, en el capítulo 9.

Los cuatro modelos a considerar son: Newtoniano: $\tau = \mu \cdot \dot{\gamma}$ Ley potencial: $\tau = K_{LP} \cdot (\dot{\gamma})^n$

Plástico de Bingham: $\tau = \tau_y + K_B \cdot \dot{\gamma}$ Fluido de Casson: $\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_y} + K_C \cdot \sqrt{\dot{\gamma}}$

En estos modelos reológicos el esfuerzo de cizalla τ y la velocidad de cizalla $\dot{\gamma}$ se consideran no negativos. La Figura 203 muestra la relación entre el esfuerzo de cizalla y la velocidad de cizalla para los 4 modelos mencionados.



Figura 203: Relación entre el esfuerzo de cizalla y la velocidad de cizalla para modelo newtoniano, ley potencial y Bingham. Tomada de Chandran et al. 2012.

En el caso de la ley potencial cabe destacar el comportamiento a bajas y altas velocidades de cizalla en comparación con el modelo newtoniano según que el parámetro n tome valores mayores o menores a la unidad. En caso de ser n=1 coincide con el modelo newtoniano.

Los modelos de Bingham y Casson presentan esfuerzo de cesión τ_y : el fluido no se mueve si τ no supera en módulo a τ_y . Para que el flujo pueda producirse el gradiente de presión debe superar un valor crítico: $\frac{\Delta P}{L} > \frac{2 \cdot \tau_y}{R} = \left(\frac{\Delta P}{L}\right)_{crítico}$

Los parámetros μ K_B K_{LP} K_C y τ _y dependen del hematocrito, que ahora se considera uniforme en todo el lumen.

Para los modelos con esfuerzo de cesión, en los casos en los que hay flujo, un cilindro central se mueve en bloque (denominado flujo pistón). El radio del pistón se puede hallar sustituyendo el esfuerzo de cizalla por el de cesión, resultando: $r_{pistón} = \frac{2L \cdot \tau_y}{\Delta P}$

El radio del pistón depende del hematocrito a través del esfuerzo de cesión. Asumiendo la relación $\tau_y = A \cdot (H_t - H_c)^3$ se obtiene $r_{pistón} = \frac{2L \cdot A \cdot (H_t - H_c)^3}{\Delta P}$ donde H_t es el hematocrito y H_c es el valor del hematocrito por debajo del cual el esfuerzo de cesión se puede considerar despreciable. En general H_c toma valores de 4 a 8 % (0.04 a 0.08) para sangre

normal, mientras que A es una constante que se toma valores entre 0.6×10^{-7} y 1.2×10^{-7} Pa (Kanaris et al, 2012).

Para cada modelo reológico se puede definir una viscosidad aparente $\mu_{ap} = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$:

$$\mu_{ap} = \mu$$
 (Fluído Newtoniano) $\mu_{ap} = K_{LP} \cdot (\dot{\gamma})^{n-1}$ (Fluído con ley potencial)

$$\mu_{ap} = \frac{\tau_y}{\dot{\gamma}} + K_B \quad (Fluído de Bingham) \qquad \qquad \mu_{ap} = \left(\frac{\sqrt{\tau_y}}{\sqrt{\dot{\gamma}}} + K_C\right)^2 \quad (Fluído de Casson)$$

La Figura 204 muestra el comportamiento de la viscosidad aparente en función de la velocidad de cizalla para 3 de los 4 modelos mencionados.



Figura 204: Viscosidad aparente en función de la velocidad de cizalla para los modelos newtoniano, de ley potencial y Bingham. Tomada de Chandran et al, 2012.

Estas viscosidades aparentes μ_{ap} dependen del hematocrito a través de los parámetros del modelo reológico. Habitualmente para la sangre humana, con cualquier hematocrito dentro de rangos no extremos, en el modelo de ley potencial se aproxima n por 0.75, para $\dot{\gamma}$ entre 10 y 1000 s-1 (Chandran et al, 2012). La influencia del hematocrito aparece en K_{LP}. Estos modelos se aplican para hematocritos variables pero distribuido uniformemente en el lumen.

Los perfiles de velocidades estacionarios v(r) para la reología newtoniano y para la reología de Casson resultan (Chandran et al., 2012): a) *Newtoniano*: v(r) = $\frac{\Delta P}{4 \cdot L \cdot \mu} \cdot (R^2 - r^2)$ cuando $0 \le r \le R$ y b) *Casson*: v(r) = $\frac{\Delta P}{4 \cdot L \cdot K_C^2} \cdot (R^2 - r^2) + \frac{\tau_y}{K_C^2} \cdot (R - r) - \frac{4}{3 \cdot K_C^2} \cdot \sqrt{\frac{\tau_y \cdot \Delta P}{2 \cdot L}} \cdot (R^{(3/2)} - r^{(3/2)})$ cuando $r_{\text{pistón}} \le r \le R$; mientras que v(r) = $\frac{\Delta P}{4 \cdot L \cdot K_C^2} \cdot (R^2 - r_{\text{pistón}}^2) + \frac{\tau_y}{K_C^2} \cdot (R - r_{\text{piston}}^2) + \frac{\tau_y}{K_C^2} \cdot (R - r_{\text{piston}}^2) + \frac{\tau_y}{K_C^2} \cdot (R - r_{\text{piston}}^2) + \frac{\tau_y}{K_C^2$

Para las reologías newtoniana, de ley potencial y de Casson, en ausencia de acumulación axial de los elementos formes, el flujo estacionario Q resulta (Chandran et al, 2012):

$$Q = \frac{\pi \cdot R^4}{8 \cdot L \cdot \mu} \cdot \Delta P \qquad \text{(Newtoniano)} \qquad Q = \frac{n \cdot \pi \cdot R^3}{3 \cdot n + 1} \cdot \left(\frac{R \cdot \Delta P}{2 \cdot L \cdot K_{LP}}\right)^{\frac{1}{n}} \qquad \text{(Ley potencial)}$$
$$Q = \frac{\pi \cdot R^4 \cdot \Delta P}{8 \cdot L \cdot K_C^2} \cdot \left[1 - \frac{1}{21} \cdot \left(\frac{2 \cdot \tau_y}{R \cdot (\Delta P/L)}\right)^4 + \frac{4}{3} \cdot \left(\frac{2 \cdot \tau_y}{R \cdot (\Delta P/L)}\right) - \frac{16}{7} \cdot \left(\frac{2 \cdot \tau_y}{R \cdot (\Delta P/L)}\right)^{\frac{1}{2}}\right] \qquad \text{(Casson)}$$

Variando el hematocrito global, varían los valores de los parámetros de los modelos y como consecuencia varían los flujos dados por las cuatro fórmulas precedentes, para una misma caída de presión, longitud de tubo y radio. La potencia disipada se calcula como se vió en 8.3.1 multiplicando la caida de presión en los extremos de tubo por el caudal calculado en función del perfil de velocidad.

23.6 Modelo global unidimensional del flujo pulsátil de la sangre en las arterias

Los modelos globales unidimensionales constituyen la clase de modelos de orden espacial reducido más simple para describir el flujo de sangre en las arterias. Un modelo global unidimensional se construye a partir de dos leyes (la conservación de la masa y la conservación de la cantidad de movimiento) y una ecuación del movimiento para la pared, que puede formularse como una relación constitutiva que relaciona la presión en el lumen con el área de una sección transversal del conducto y sus derivadas parciales respecto del tiempo. Se emplean dos variables independientes: el instante de tiempo t y la coordenada de posición z a lo largo del eje del conducto.

Una forma de construir un modelo de orden espacial reducido a la dimensión axial del conducto consiste en efectuar una integración de las ecuaciones de la mecánica de fluidos en tres dimensiones espaciales como hacen Barnard et al (Barnard et al, 1966) o van de Vosse y Van Dongen (van de Vosse y Van Dongen, 1998). La otra forma es establecer las ecuaciones de balance sobre un segmento de conducto cuya longitud se hace luego tender a cero, como hacen Hardung (1962) o van de Vosse y Stergiopolus (van de Vosse y Stergiopolus, 2011).

Adoptando este último punto de vista, si se supone que la sangre se puede considerar como un fluido incompresible, de la ley de consevación de la masa (que se reduce a la conservación del volumen) se deduce la siguiente relación entre el área A(t,z) de la sección transversal ubicada en el punto de abscisa z sobre el eje del tubo en el instante t y el flujo de volumen Q(t,z) a través de esa sección en ese mismo instante (van de Vosee y Stergiopolus, 2011):

$$-\frac{\partial}{\partial z}Q = \frac{\partial}{\partial t}A \tag{23.6.1}$$

Si ρ es la densidad del fluido, la aplicación de la conservación de la cantidad de movimiento permite deducir la siguiente ecuación (van de Vosee y Stergiopolus, 2011):

$$\rho \cdot \frac{\partial}{\partial t}Q + \rho \cdot \frac{\partial}{\partial z} \left(\vartheta \cdot \frac{Q^2}{A}\right) = -A \cdot \frac{\partial}{\partial z}P + \tau_w \cdot l_p + \rho \cdot f_z \tag{23.6.2}$$

Aquí $\frac{\partial}{\partial z} P(t, z)$ es el gradiente de presión, τ_w es un esfuerzo de cizalla promedio en la interfase fluido-pared y l_p es el perímetro de la sección de área A, situada en el punto de coordenada z y considerada en el instante t. Los efectos de la gravedad y posibles fuerzas inerciales se tienen en cuenta en el término $\rho \cdot f_z$.

El parámetro ϑ aparece vinculado con el perfil de velocidades en el lumen (van de Vosee y Stergiopolus, 2011). Si $v_z(t, x, y, z)$ representa el campo de velocidades paralelas al eje del tubo y el símbolo () representa el promedio espacial tomado sobre la sección transversal³⁸:

$$\vartheta = \frac{\overline{(v_z^2)}}{(\overline{v_z})^2} \tag{23.6.3}$$

Trabajando a partir de un perfil de velocidad aproximado, se puede deducir una fórmula que vincula el esfuerzo de cizalla en la interfase fluido-estructura con el flujo y el gradiente de presión (Bessems, 2007):

$$\tau_w(t,z) \approx -\frac{R}{2} \cdot \left[c_Q(\alpha_{Wo}) \cdot R_p \cdot Q(t,z) - (c_P(\alpha_{Wo}) - 1) \cdot \frac{\partial P(t,z)}{\partial z} \right]$$
(23.6.4)

Donde $R_p = \frac{8 \cdot \mu}{\pi \cdot R^4}$ es el parámetro de disipación asignado a la unidad de longitud del tubo en un flujo de Poiseuille (μ es la viscosidad de la sangre cuando se comporta en forma newtoniana), $\alpha_{Wo} = R \cdot \sqrt{\frac{\rho \cdot \omega}{\mu}}$ es el número de Womersley para la frecuencia fundamental de oscilación del flujo, $c_Q(\alpha_{Wo})$ y $c_P(\alpha_{Wo})$ son las siguientes funciones adimensionadas de α_{Wo} (Bessems, 2007):

Para
$$\alpha_{Wo} > \sqrt{2}$$
 $c_Q = \frac{\alpha_{Wo}}{4\sqrt{2}} \cdot \left(1 - \frac{\sqrt{2}}{2 \cdot \alpha_{Wo}}\right)^{-1}$ y si $\alpha_{Wo} \le \sqrt{2}$, entonces $c_Q = \frac{1}{2}$ (23.6.5 a)

Para
$$\alpha_{Wo} > \sqrt{2}$$
 $c_P = 1 + \frac{\sqrt{2}}{\alpha_{Wo}} \cdot \left(1 - \frac{\sqrt{2}}{2 \cdot \alpha_{Wo}}\right)$ y si $\alpha_{Wo} \le \sqrt{2}$, entonces $c_P = \frac{3}{2}$ (23.6.5 b)

³⁸ Si se asume un perfil de velocidades q-ádico como el utilizado en la sección 8.5.1, a partir de la definición (11.1.3) se halla ϑ como función del parámetro q: $\vartheta(q) = \frac{q+2}{q+1}$

El radio R de la sección transversal del tubo se puede estimar así: $R = \sqrt{\frac{A}{\pi}}$ Entonces el perímetro mojado por la sangre se puede estimar por $l_p \approx 2 \cdot \pi \cdot R \approx 2 \cdot \sqrt{\pi \cdot A}$. Como consecuencia, a partir de (23.6.4), la fuerza de cizalla que la pared ejerce sobre el fluido en la interfase fluido-pared en una unidad de longitud del conducto queda de la forma:

$$\tau_{w} \cdot l_{p} \approx -A \cdot \left[c_{Q} \cdot R_{p} \cdot Q - (c_{P} - 1) \cdot \frac{\partial P}{\partial z} \right]$$
(23.6.6)

Asumiendo que en (23.6.2) se puede despreciar el término $\frac{\partial}{\partial z} \left(\vartheta \cdot \frac{Q^2}{A} \right)$ (van de Vosee y Stergiopolus, 2011), a partir de (11.1.2) y (11.1.6) se deduce:

$$-\frac{\partial}{\partial z}P = \mathcal{R}_0 \cdot Q + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t}Q - \mathcal{L}_0 \cdot f_z$$
(23.6.7)

Por definición:
$$\mathcal{R}_0 = \frac{c_Q}{2-c_P} \cdot R_p$$
 (23.6.8 a) $\mathcal{L}_0 = \frac{\rho}{(2-c_P) \cdot A}$ (23.6.8 b)

Finalmente, la relación constitutiva entre P(t,z) y A(t,z) se puede resumir así (donde \tilde{O} representa un operador que se supone es invertible, con operador inverso \tilde{C} y P_T es la presión aplicada sobre la cara externa de la pared por el ambiente que rodea al conducto (presión de los tejidos en el caso de un segmento de arteria in vivo o presión del fluído que rodea a la muestra in vitro en el banco de ensayo hemodinámico):

$$P - P_T = \tilde{\mathcal{O}}[A]$$
 (23.6.9 a) $A = \tilde{\mathcal{C}}[P - P_T]$ (23.6.9 b)

Se supone que P_T no varía con z y permanece constante en la escala de tiempo característica de la propagación de los pulsos.

A partir de las ecuaciones (23.6.1), (23.6.4), (23.6.7) y (23.6.9), una vez que se especifica el operador \tilde{O} o su inverso \tilde{C} , se dispone de un modelo global unidimensional de flujo de un fluido incompresible en un tramo de tubo distensible que permite describir la propagación de ondas de pulso en arterias y el esfuerzo de cizalla que la pared ejerce sobre el fluído, como se realiza en el capítulo 11 para conductos cuyas paredes presentan viscoelasticidad fraccionaria.

23.7 Referencias bibliográficas

Barnard A, Hunt W, Timlake W y Varley E (1966) A theory of fluid flow in compliant tubes, *Biophysical Journal* **6**:717-724

Belardinelli E, Ursino M y Fabbri G (1991) A linear propagation model adapted to the study of fast perturbations in arterial hemodynamics, *Comp. Biol. Med.* **21**: 97-100

Bessems D (2007) On the propagation of pressure and flow waves through the patient specific arterial system, Tesis de doctorado, Eindhoven University of Tecnology, Eindhoven, Holanda

Chandran K, Rittgers S, Yoganathan A (2012) *Biofluid mechanics: the human circulation*, 2nd ed, CRC Press, Boca Raton, FL.

Himburg H, Grzybowski D, Hazel AL, LaMack JA, Li XM y Friedman MH (2004) Spatial comparison between wall shear stress measures and porcine arterial endothelial permeability, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **286**: H1916-H1922

Kanaris A G, Anastasiou A D, Paras S V (2012) Modeling the effect of blood viscosity on hemodynamic factors in a small bifurcated artery, *Chemical Engineering Science* **71**: 202–211

Stalder A (2009) *Quantitative analysis of blood flow and vessel wall parameters using 4D flowsensitive MRI*, PhD Thesis, University of Freiburg, Germany

Van de Vosse F N y Stergiopolus N (2011) Pulse wave propagation in the arterial tree, *Annual Reviews of Fluids Mechanics*, **43**: 467-499.

van de Vosse FN y Van Dongen MEH (1998) *Lecture notes in cardiovascular fluid mechanics*, Eindhoven University of Tecnology, Eindhoven, Holanda

Zamir (2003) The physics of pulsatile flow, AIP Press, NY

24 Herramientas de la teoría de líneas de transmisión aplicables al análisis de la propagación de ondas en modelos globales unidimensionales de conductos con paredes distensibles

24.1 Introducción

La impedancia longitudinal

El abordaje de la propagación de pulsos en modelos unidimensionales de arterias utilizando las herramientas desarrolladas en la teoría de líneas de transmisión de señales eléctricas es clásico en la investigación del flujo de sangre en las arterias (Hardung, 1962) (Nichols et al, 2011) (Noordergraaff, 2011) (Zamir, 2003).

El par de ecuaciones lineales (11.1.5 a) y (11.1.5 b), que repetimos aquí para mayor comodidad del lector ($-\frac{\partial}{\partial z}Q = \tilde{C}_L\left[\frac{\partial P}{\partial t}\right]$ y $-\frac{\partial}{\partial z}P = \mathcal{R}_0 \cdot Q + \mathcal{L}_0\frac{\partial}{\partial t}Q - \mathcal{L}_0 \cdot f_z$) relacionan la presión (análogo del voltaje) con el flujo (análogo de la corriente eléctrica) mediante un par de ecuaciones similares a las de una línea de transmisión (Ramo et al, 1994).

Sustituyendo las soluciones tentativas $Q(t,z) = \hat{Q}(\omega,z) \cdot e^{i\omega t}$, $P(t,z) = \hat{P}(\omega,z) \cdot e^{i\omega t}$ y $\tau_w(t,z) = \hat{\tau}(\omega,z) \cdot e^{i\omega t}$ en las ecuaciones (11.1.5) y teniendo en cuenta que el radio R_0 y por ende el área A_0 de la sección transversal del conducto pueden depender de la coordenada z (lo que permite describir la progresiva disminución del radio que en general se observa en las arterias y que en inglés se denomina tappering) se obtiene, siendo $\hat{C}_L(\omega,z) = \frac{1}{\hat{Q}_L(\omega,z)}$:

$$-\frac{d\hat{Q}(\omega,z)}{dz} = i\omega \cdot \hat{C}_L(\omega,z) \cdot \hat{P}(\omega,z)$$
(24.1.1 a)

$$-\frac{d\hat{P}(\omega,z)}{dz} = \left(\mathcal{R}_0(z) + i\omega \cdot \mathcal{L}_0(z)\right) \cdot \hat{Q}(\omega,z) - \mathcal{L}_0(z) \cdot \hat{f}_z(\omega,z)$$
(24.1.1 b)

$$\hat{\tau}_{w}(\omega, z) \approx R_{0}(z) \cdot \left[c_{Q}(\alpha) \cdot R_{p}(z) \cdot \hat{Q}(\omega, z) - (c_{P}(\alpha) - 1) \cdot \frac{d\hat{P}(\omega, z)}{dz} \right]$$
(24.1.1 c)

24.2 Conducto uniforme asumiendo fuerzas de volumen despreciables

Supongamos ahora que el radio R_0 y por tanto el área A_0 no dependen de la coordenada axial, y que $\hat{f}_z(\omega, z)$ es nula. Entonces las ecuaciones (24.2.6 a) y (24.2.6 b) se reducen a las siguientes:

$$-\frac{d\hat{\varrho}(\omega,z)}{dz} = i\omega \cdot \hat{\mathcal{C}}_L(\omega) \cdot \hat{P}(\omega,z)$$
(24.2.1 a)

$$-\frac{d\hat{P}(\omega,z)}{dz} = (\mathcal{R}_0 + i\omega \cdot \mathcal{L}_0) \cdot \hat{Q}(\omega,z)$$
(24.2.1 b)

A partir de estas ecuaciones se pueden calcular dos impedancias asociadas a la unidad de longitud.

$$\hat{Z}_{L}(\omega) = \frac{-\frac{d\hat{P}(\omega,z)}{dz}}{\hat{Q}(\omega,z)} = \mathcal{R}_{0} + i\omega \cdot \mathcal{L}_{0} \qquad (24.2.2 \text{ a})$$

La impedancia transversal:

$$\hat{Z}_T(\omega) = \frac{-\hat{P}(\omega, z)}{\frac{d\hat{Q}(\omega, z)}{dz}} = \frac{1}{i\omega \cdot \hat{C}_L(\omega)}$$
(24.2.2 b)

Las ecuaciones (11.1.10) poseen soluciones consistentes en la suma de un término anterógrado y un término retrógrado, que cuando se multiplican por $e^{i\omega \cdot t}$ describen una onda amortiguada que se mueve en el sentido de las *z* crecientes (anterógrada) y otra onda amortiguada que se mueve en sentido de las *z* decrecientes³⁹:

$$\hat{P}(\omega, z) = P_a \cdot e^{-\gamma \cdot z} + P_r \cdot e^{+\gamma \cdot z}$$
(24.2.3 a)

$$\hat{Q}(\omega, z) = Q_a \cdot e^{-\gamma \cdot z} + Q_r \cdot e^{+\gamma \cdot z}$$
(24.2.3 b)

Un segmento de arteria de longitud *L* termina en una carga mecánica, que en general refleja en parte las ondas anterógradas y en parte las transmite. Cuando alcanzan el inicio del segmento, las ondas reflejadas pueden a su vez ser reflejadas parcialmente allí, pasando a moverse en forma anterógrada, siendo reflejadas en la terminación del segmento y generando nuevas componentes retrógradas. El término $P_a \cdot e^{-\gamma \cdot z}$ representa la superposición de todas las ondas anterógradas de presión, mientras que $P_r \cdot e^{+\gamma \cdot z}$ representa la superposición de todas las ondas retrógradas.

En las ecuaciones (11.2.9) aparece el parámetro de propagación $\gamma(\omega)$:

$$\gamma^{2}(\omega) = \frac{\hat{z}_{L}(\omega)}{\hat{z}_{T}(\omega)} = i\omega \cdot \hat{C}_{L}(\omega) \cdot (\mathcal{R}_{0} + i\omega \cdot \mathcal{L}_{0})$$
(24.2.4)

A su vez, las amplitudes de las ondas de presión P_a y P_r se relacionan con las correspondientes amplitudes de las ondas de flujo Q_a y Q_r mediante la impedancia característica $\hat{Z}_0(\omega)$ de la arteria: $P_a = \hat{Z}_0 \cdot Q_a$ (24.2.5 a) $P_r = -\hat{Z}_0 \cdot Q_r$ (24.2.5 b) La impedancia característica depende de las impedancias longitudinal y transversal a través de la fórmula: $\hat{Z}_0(\omega) = \sqrt{\hat{Z}_L(\omega) \cdot \hat{Z}_T(\omega)} = \sqrt{\frac{\mathcal{R}_0 + i\omega \cdot \mathcal{L}_0}{i\omega \cdot \hat{\mathcal{C}}_L(\omega)}}$ (24.2.6)

Si se conoce el gasto en el extremo proximal z = 0: $\hat{Q}(\omega, 0) = Q_a + Q_r$ (24.2.7) Entonces, si se conoce la impedancia de carga $\hat{Z}_L(\omega) = \frac{\hat{P}(\omega,L)}{\hat{Q}(\omega,L)}$ en el extremo distal z = L de la arteria y se tienen en cuenta las ecuaciones (24.2.5) para expresar las amplitudes de las ondas de presión en función de las amplitudes de las ondas de gasto, resulta:

$$\frac{\hat{Z}_{L}(\omega)}{\hat{Z}_{0}(\omega)} = \frac{Q_{a} \cdot e^{-\gamma \cdot L} - Q_{r} \cdot e^{+\gamma \cdot L}}{Q_{a} \cdot e^{-\gamma \cdot L} + Q_{r} \cdot e^{+\gamma \cdot L}}$$
(24.2.8)

Teniendo en cuenta que $\hat{Z}_L(\omega) = \frac{\hat{P}(\omega,L)}{\hat{Q}(\omega,L)}$, de (24.2.5) (24.2.7) y (24.2.8) se desprende:

³⁹ La distinción entre propagación anterógrada y propagación retrógrada se hace relativa al sitio donde se supone se encuentra la fuente del movimiento: en un segmento de arteria, es el extremo proximal al corazón (o al cardiobot en el caso de un segmento montado en el banco hemodinámico) y la onda anterógrada avanza desde allí hacia el extremo distal del segmento.

$$Q_a = \frac{P_a}{\hat{Z}_0} = \frac{\hat{Q}(\omega, 0)}{1 + e^{-2\gamma L} \cdot \left(\frac{\hat{Z}_0(\omega) - \hat{Z}_L(\omega)}{\hat{Z}_0(\omega) + \hat{Z}_I(\omega)}\right)}$$
(24.2.9 a)

$$Q_r = -\frac{P_r}{\hat{Z}_0} = \frac{\hat{Q}(\omega, 0) \cdot e^{-2\gamma L} \cdot \left(\frac{\hat{Z}_0(\omega) - \hat{Z}_L(\omega)}{\hat{Z}_0(\omega) + \hat{Z}_L(\omega)}\right)}{1 + e^{-2\gamma L} \cdot \left(\frac{\hat{Z}_0(\omega) - \hat{Z}_L(\omega)}{\hat{Z}_0(\omega) + \hat{Z}_L(\omega)}\right)}$$
(24.2.9 b)

Cuando la impedancia de carga es igual a la impedancia característica del segmento de arteria, de (24.2.9 b) se desprende que la amplitud de la onda retrógrada se anula (no hay onda reflejada en la terminación del segmento) y de (24.2.9 a) se deduce que la amplitud de la onda anterógrada de flujo coincide con la amplitud del flujo impuesta en el extremo proximal del segmento: $\hat{Q}(\omega, 0) = Q_a$

De las ecuaciones (24.2.5) y de las ecuaciones (24.2.9) resulta:

$$\frac{P_r(\omega)}{P_a(\omega)} = -\frac{Q_r(\omega)}{Q_a(\omega)} = e^{-2\gamma(\omega)L} \cdot \left(\frac{\hat{Z}_0(\omega) - \hat{Z}_L(\omega)}{\hat{Z}_0(\omega) + \hat{Z}_L(\omega)}\right)$$
(24.2.10)

La impedancia $Z(\omega, z)$ al flujo que el conducto presenta en el punto de abscisa z se define como el cociente entre $\hat{P}(\omega, z)$ y $\hat{Q}(\omega, z)$, teniendo en cuenta las ecuaciones (24.2.5):

$$Z(\omega, z) = \frac{P_a \cdot e^{-\gamma \cdot z} + P_r \cdot e^{+\gamma \cdot z}}{Q_a \cdot e^{-\gamma \cdot z} + Q_r \cdot e^{+\gamma \cdot z}} = Z_0(\omega) \cdot \frac{\left(1 - \left(\frac{Q_r}{Q_a}\right) \cdot e^{2\gamma \cdot z}\right)}{\left(1 + \left(\frac{Q_r}{Q_a}\right) \cdot e^{2\gamma \cdot z}\right)} = Z_0(\omega) \cdot \frac{\left(1 - \Gamma_Q(L) \cdot e^{-2\gamma \cdot (L-z)}\right)}{\left(1 + \Gamma_Q(L) \cdot e^{-2\gamma \cdot (L-z)}\right)} \quad (24.2.11)$$

Donde el coeficiente de reflexión del flujo en la carga $\Gamma_0(L)$ se define así:

$$\Gamma_Q(L) = e^{-2\gamma(\omega)L} \cdot \left(\frac{\hat{Z}_0(\omega) - \hat{Z}_L(\omega)}{\hat{Z}_0(\omega) + \hat{Z}_L(\omega)}\right)$$
(24.2.12)

Conociendo el parámetro de propagación, la impedancia característica, el flujo en el extremo proximal y la impedancia de carga en el extremo distal del segmento de arteria, las ecuaciones (24.2.3) y (24.2.9) permiten una investigación analítica de la propagación de pulsos a través del segmento. Las ecuaciones (24.2.4) para el parámetro de propagación y (24.2.6) para la impedancia característica muestran que ambos dependen de los parámetros del fluido \mathcal{R}_0 y \mathcal{L}_0 y de la ecuación de movimiento de la pared, que aparece a través de la función $\hat{C}_L(\omega)$.

24.3 Modelo global unidimensional aplicado a la descripción de los efectos debidos a los movimientos corporales: resultados de investigación preliminares.

24.3.1 Introducción

El propósito de esta sección es desarrollar, empleando el modelo global unidimensional de la sección 11.1, algunos aspectos de un marco teórico que permita estudiar la influencia de los movimientos corporales sobre el flujo y la presión pulsátiles en las arterias.

Los movimientos acelerados del cuerpo están implícitos en el término $-\mathcal{L}_0 \cdot f_z$ en la ecuación linealizada (11.1.5 b) correspondiente al balance de la cantidad de movimiento (repetimos esa ecuación a continuación para mayor comodidad del lector):

$$-\frac{\partial}{\partial z}P = \mathcal{R}_0 \cdot Q + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t}Q - \mathcal{L}_0 \cdot f_z$$
(24.3.1)

Como f_z es una fuerza por unidad de masa, puede interpretarse como una aceleración paralela al eje del conducto arterial provocada por un movimiento acelerado de los tejidos adyacentes.

El balance de masa combinado con el movimiento de la pared distensible se describe mediante la ecuación linealizada (11.1.5 a): $-\frac{\partial}{\partial z}Q = \tilde{C}_L \left[\frac{\partial P}{\partial t}\right]$ (24.3.2)

Derivando parcialmente respecto de z ambos miembros de la ecuación (24.3.1), recordando que \tilde{O}_L es el operador inverso del operador \tilde{C}_L y teniendo en cuenta la ecuación (24.3.2) se obtiene la ecuación que permite describir la propagación del pulso de presión:

$$\frac{\partial^2}{\partial z^2} \tilde{\mathcal{O}}_L[P] = \mathcal{R}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} P + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} P + \mathcal{L}_0 \cdot \tilde{\mathcal{O}}_L \left[\frac{\partial f_z}{\partial z} \right]$$
(24.3.3)

En general la aceleración f_z puede depender de la coordenada axial: por ejemplo, si el cuerpo rota en torno a un eje la aceleración es proporcional a la distancia al eje de la sección transversal de la arteria considerada. Pese al interés que posee esta dependencia de z, en lo que sigue, para simplificar el análisis, asumimos que la aceleración f_z no depende de la coordenada de posición a lo largo del conducto: $\frac{\partial f_z}{\partial z} = 0$ Esta simplificación es adecuada para modelar experimentos como los efectuados por el grupo de Berdinelli (Berdinelli et al, 1991) y el grupo de Noordergraaf (Noordergraaf, 2011)). Al desaparecer el término dependiente de f_z en la (24.3.3), la ecuación de la presión, a diferencia de la ecuación del flujo (11.2.8) de la sección 11.2, no presenta ya términos forzantes debidos a la aceleración del organismo: es una ecuación a derivadas parciales⁴⁰ homogénea, un caso particular de la ecuación (11.2.9), poniendo X = P.

La ecuación del flujo (11.2.8) presenta un término forzante, es no homogénea. La repetimos para mayor comodidad del lector: $\frac{\partial^2}{\partial z^2} \tilde{\mathcal{O}}_L[Q] = \mathcal{R}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} Q + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} Q - \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} f_Z$ (24.3.4)

Para simplificar el análisis, consideramos una pulsación armónica de frecuencia angular ω_c generada por el corazón y una aceleración armónica del cuerpo, paralelamente al eje de la arteria, con una frecuencia angular ω_I . Esto permite aplicar las herramientas de la teoría de líneas de transmisión que se resumieron en la sección 24.2 de este mismo capítulo, trabajando con funciones complejas de las variables reales t, z y tomando al final de los cálculos la parte real para obtener los campos de presión, flujo y radio arterial.

⁴⁰ Es una ecuación a derivadas fraccionarias si es fraccionaria la viscoelasticidad del modelo de la pared.

24.3.2 Resultados

Suponemos entonces una expresión compleja para la aceleración: $\hat{f}_z = \hat{f}_{z,0} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t}$ En términos del desplazamiento de los tejidos (junto con la arteria) $\hat{\delta}_{z,o} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t}$, paralelamente al eje de un segmento de arteria, la aceleración adopta la forma: $\hat{f}_z(t) = -\omega_I^2 \cdot \hat{\delta}_{z,o} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t}$ (24.3.5)

Cuando el movimiento acelerado del cuerpo se produce a una frecuencia ω_I próxima a la frecuencia fundamental de resonancia mecánica del organismo, la amplitud $\hat{\delta}_{z,o}$ del desplazamiento oscilatorio de los tejidos va a ser mayor, en igualdad de las demás condiciones, que la amplitud de dicho movimiento cuando esas frecuencias difieren significativamente. En las proximidades de la resonancia mecánica cabe esperar efectos apreciables de la aceleración del cuerpo sobre la presión y el flujo en las grandes arterias, dependiendo de la relación de fases entre el ciclo cardíaco y la oscilación mecánica forzada.

Para estudiar estos posibles efectos, consideramos un segmento de arteria comprendido entre z = 0 y z = L. Suponemos que en el extremo proximal se impone un flujo:

$$\hat{Q}(t,0) = \hat{Q}_0 \cdot e^{i \cdot \omega_c \cdot t} \tag{24.3.6}$$

Representamos mediante $\hat{Q}(t, z; \omega)$ el flujo pulsátil complejo y mediante $\hat{P}(t, z; \omega)$ la correspondiente presión compleja asociada, en un punto del segmento y en un instante de tiempo, correspondientes a una pulsación de frecuencia angular ω . En el extremo distal del segmento de arteria se ubica una impedancia de carga que es igual al cociente entre las pulsaciones armónicas de presión y de flujo a la frecuencia ω :

$$Z_{L}(\omega) = \left(\frac{\hat{P}(t,L;\omega)}{\hat{Q}(t,L;\omega)}\right)$$
(24.3.7)

Puesto que en la ecuación del flujo pulsátil aparece un término forzante asociado con una aceleración armónica de frecuencia ω_I provocada por el movimiento del organismo, y puesto que en el extremo proximal se impone un flujo que oscila con la frecuencia cardíaca ω_c , se puede plantear las siguientes soluciónes para el flujo y la presión complejos:

$$\hat{Q}(t,z) = \hat{Q}_h(t,z;\omega_c) + \hat{Q}_h(t,z;\omega_I) + \hat{Q}_p(t;\omega_I)$$
(24.3.8)

$$\hat{P}(t,z) = \hat{P}_{h}(t,z;\omega_{c}) + \hat{P}_{h}(t,z;\omega_{I})$$
(24.3.9)

Los términos $\hat{Q}_h(t, z; \omega_c)$ y $\hat{P}_h(t, z; \omega_c)$ son soluciones de la ecuación de ondas homogénea del flujo $\frac{\partial^2}{\partial z^2} \tilde{\mathcal{O}}_L[Q] = \mathcal{R}_0 \cdot \frac{\partial}{\partial t} Q + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{\partial^2}{\partial t^2} Q$ y de la ecuación de ondas (de por sí homogénea) de la presión, respectivamente, para una pulsación correspondiente a la frecuencia cardíaca ω_c :

$$\hat{Q}_h(t,z;\omega_c) = \hat{Q}_a(\omega_c) \cdot e^{-\gamma(\omega_c)\cdot z} \cdot e^{i\cdot\omega_c\cdot t} + \hat{Q}_r(\omega_c) \cdot e^{+\gamma(\omega_c)\cdot z} \cdot e^{i\cdot\omega_c\cdot t}$$
(24.3.10)

$$\hat{P}_h(t,z;\omega_c) = \hat{P}_a(\omega_c) \cdot e^{-\gamma(\omega_c)\cdot z} \cdot e^{i\cdot\omega_c\cdot t} + \hat{P}_r(\omega_c) \cdot e^{+\gamma(\omega_c)\cdot z} \cdot e^{i\cdot\omega_c\cdot t}$$
(24.3.11)

El parámetro de propagación $\gamma(\omega)$ cuyo cuadrado viene dado por la ecuación (11.2.15) del capítulo 11, se puede re-escribir así: $\gamma(\omega) = \beta(\omega) + i \cdot k(\omega) = i \cdot \frac{\omega}{v_*} \cdot \frac{\sqrt{\left(1 - i \cdot \frac{\mathcal{R}_0}{\omega \cdot \mathcal{L}_0}\right)}}{\sqrt{\left(1 + i \cdot \frac{E_l}{E_s}\right)}}$ (24.3.12)

Los términos $\hat{Q}_h(t, z; \omega_I)$ y $\hat{P}_h(t, z; \omega_I)$ son soluciones de las ecuaciones homogéneas del flujo y de la presión, correspondientes a la frecuencia ω_I de la aceleración del organismo:

$$\hat{Q}_h(t,z;\omega_I) = \hat{Q}_a(\omega_I) \cdot e^{-\gamma(\omega_I) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t} + \hat{Q}_r(\omega_I) \cdot e^{+\gamma(\omega_I) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t}$$
(24.3.13)

$$\hat{P}_h(t,z;\omega_I) = \hat{P}_a(\omega_I) \cdot e^{-\gamma(\omega_I) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t} + \hat{P}_r(\omega_I) \cdot e^{+\gamma(\omega_I) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t}$$
(24.3.14)

El último término de la ecuación (24.3.8) para el flujo es una solución particular de la ecuación no homogénea (24.3.4): $\hat{Q}_p(t;\omega_I) = \hat{Q}_{p,0}(\omega_I) \cdot e^{i\cdot\omega_I \cdot t}$ (24.3.15)

Como $\hat{Q}_p(t;\omega_I)$ no depende de z, es la solución oscilante estacionaria de la ecuación diferencial ordinaria, no homogénea, para el flujo complejo $\hat{Q}(t)$, donde $\hat{f}_z(t) = \hat{f}_{z,0} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t}$:

$$\mathcal{R}_0 \cdot \frac{d}{dt}\hat{Q} + \mathcal{L}_0 \cdot \frac{d^2}{dt^2}\hat{Q} = \mathcal{L}_0 \cdot \frac{d}{dt}\hat{f}_z$$
(24.3.16)

Teniendo en cuenta la relación (24.3.5) entre la aceleración y el desplazamiento de los tejidos (de amplitud $\hat{\delta}_{z,o}$) resulta de (24.3.16) que la amplitud compleja $\hat{Q}_{p,0}(\omega_I)$ viene dada por la

expression:
$$\hat{Q}_{p,0}(\omega_I) = \omega_I \cdot \frac{\frac{\omega_I \cdot L_0}{\mathcal{R}_0}}{\sqrt{\left(1 + \left(\frac{\omega_I \cdot L_0}{\mathcal{R}_0}\right)^2\right)}} \cdot \left|\hat{\delta}_{z,o}\right| \cdot e^{i \cdot \left(\varphi_\delta + \varphi(\omega_I) - \frac{\pi}{2}\right)}$$
(24.3.17 a)

Donde φ_{δ} es la fase de $\hat{\delta}_{z,o}$ mientras que: $tg\{\varphi(\omega_I)\} = \frac{\omega_I \cdot \mathcal{L}_0}{\mathcal{R}_0}$ (24.3.17 b))

Para cada frecuencia de oscilación, la amplitud de la onda directa (anterógrada) de presión se relaciona con la amplitud de la onda directa de flujo como se explica en la sección 24.2:

$$\hat{P}_a(\omega) = Z_0(\omega) \cdot \hat{Q}_a(\omega) \tag{24.3.18 a}$$

Las amplitudes correspondientes de presión y flujo para la onda inversa (retrógrada) se relacionan así: $\hat{P}_r(\omega) = -Z_0(\omega) \cdot \hat{Q}_r(\omega)$ (24.3.18 b) En las ecuaciones (24.3.18) aparece la impedancia característica del segmento de arteria⁴¹:

$$\hat{Z}_{0}(\omega) = \sqrt{\frac{\mathcal{R}_{0} + i\omega\cdot\mathcal{L}_{0}}{i\omega\cdot\hat{\mathcal{C}}_{L}(\omega)}} = \frac{\rho\cdot v_{*}}{A_{0}\cdot(2-c_{P})} \cdot \sqrt{\left(1 - i\frac{\mathcal{R}_{0}}{\omega\cdot\mathcal{L}_{0}}\right)\cdot\left(1 + i\frac{E_{l}}{E_{s}}\right)}$$
(24.3.19)

Una vez halladas las amplitudes de pulsación del flujo $\hat{Q}_a(\omega_c)$ $\hat{Q}_a(\omega_I)$ $\hat{Q}_r(\omega_c)$ $\hat{Q}_r(\omega_I)$, las ecuaciones (11.3.18) permiten calcular las amplitudes de pulsación del flujo $\hat{P}_a(\omega_c)$ $\hat{P}_a(\omega_I)$ $\hat{P}_r(\omega_c)$ $\hat{P}_r(\omega_I)$.

Las amplitudes del flujo se determinan a partir de la condición en la entrada (24.3.6): $\hat{Q}(t,0) = \hat{Q}_h(t,0;\omega_c) + \hat{Q}_h(t,0;\omega_l) + \hat{Q}_p(t;\omega_l) = \hat{Q}_0 \cdot e^{i \cdot \omega_c \cdot t}$

De esta última relación se desprenden dos ecuaciones:

$$\hat{Q}_a(\omega_c) + \hat{Q}_r(\omega_c) = \hat{Q}_0$$
 (24.3.20 a) $\hat{Q}_a(\omega_I) + \hat{Q}_r(\omega_I) = -\hat{Q}_{p,0}(\omega_I)$ (24.3.21 a)

La condición (24.3.7) que impone la carga en el extremo del segmento de arteria conduce a las

ecuaciones:
$$\frac{\hat{Z}_L(\omega_c)}{\hat{Z}_0(\omega_c)} = \frac{\hat{Q}_a(\omega_c) \cdot e^{-\gamma(\omega_c) \cdot L} - \hat{Q}_r(\omega_c) \cdot e^{+\gamma(\omega_c) \cdot L}}{\hat{Q}_a(\omega_c) \cdot e^{-\gamma(\omega_c) \cdot L} + \hat{Q}_r(\omega_c) \cdot e^{+\gamma(\omega_c) \cdot L}}$$
(24.3.20 b)

$$\frac{\hat{z}_{L}(\omega_{I})}{\hat{z}_{0}(\omega_{I})} = \frac{\hat{Q}_{a}(\omega_{I}) \cdot e^{-\gamma(\omega_{I}) \cdot L} - \hat{Q}_{r}(\omega_{I}) \cdot e^{+\gamma(\omega_{I}) \cdot L}}{\hat{Q}_{a}(\omega_{I}) \cdot e^{-\gamma(\omega_{I}) \cdot L} + \hat{Q}_{r}(\omega_{I}) \cdot e^{+\gamma(\omega_{I}) \cdot L} + \hat{Q}_{p,0}(\omega_{I})}$$
(24.3.21 b)

Definiendo: $\Delta(\omega) = \left(1 - \frac{\hat{z}_L(\omega)}{\hat{z}_0(\omega)}\right) \cdot e^{-\gamma(\omega) \cdot L} + \left(1 + \frac{\hat{z}_L(\omega)}{\hat{z}_0(\omega)}\right) \cdot e^{+\gamma(\omega) \cdot L}$ (24.3.22 a)

$$\Delta_{+}(\omega) = \left(1 - \frac{\hat{z}_{L}(\omega)}{\hat{z}_{0}(\omega)}\right) \cdot e^{-\gamma(\omega) \cdot L} \quad (24.3.22 \text{ b}) \qquad \Delta_{-}(\omega) = \left(1 + \frac{\hat{z}_{L}(\omega)}{\hat{z}_{0}(\omega)}\right) \cdot e^{+\gamma(\omega) \cdot L} \quad (24.3.22 \text{ c})$$

A partir de las ecuaciones (24.3.20) se obtiene:

$$\hat{Q}_a(\omega_c) = \frac{\Delta_-(\omega_c)}{\Delta(\omega_c)} \cdot \hat{Q}_0 \qquad (24.3.23 \text{ a}) \qquad \qquad \hat{Q}_r(\omega_c) = \frac{\Delta_+(\omega_c)}{\Delta(\omega_c)} \cdot \hat{Q}_0 \qquad (24.3.23 \text{ b})$$

A partir de las ecuaciones (24.3.21) se obtiene:

$$\hat{Q}_{a}(\omega_{I}) = \frac{\left[\frac{\hat{Z}_{L}(\omega_{I})}{\hat{Z}_{0}(\omega_{I})} - \Delta_{-}(\omega_{I})\right]}{\Delta(\omega_{I})} \cdot \hat{Q}_{0p} \quad (24.3.24 \text{ a}) \qquad \hat{Q}_{r}(\omega_{I}) = -\frac{\left[\frac{\hat{Z}_{L}(\omega_{I})}{\hat{Z}_{0}(\omega_{I})} + \Delta_{-}(\omega_{I})\right]}{\Delta(\omega_{I})} \cdot \hat{Q}_{0p} \quad (24.3.24 \text{ b})$$

⁴¹ Si la viscosidad del fluído y la de la pared se desprecian, el número de Womersley $\alpha_{Wo}(\omega) = R_0 \cdot \sqrt{\frac{\rho \cdot \omega}{\mu}}$ se toma con valor infinito. Entonces la función de Bessems $c_P(\alpha_{Wo})$ vale 1, el módulo de almacenamiento E_s es igual al módulo elástico de impacto E_0 , v_* se reduce a la expresión de Moens-Korteweg para la velocidad de fase de los pulsos $v_{MK} = \sqrt{\frac{h_0 \cdot E_0}{2 \cdot \rho \cdot R_0}}$ y la impedancia característica se reduce a la forma más utilizada en la práctica: $\hat{Z}_0(\omega) = \frac{\rho \cdot v_{MK}}{A_0}$

El flujo en el segmento de arteria viene dado por:

$$\hat{Q}(t,z) = \left[\frac{\Delta_{-}(\omega_{c})}{\Delta(\omega_{c})} \cdot \hat{Q}_{0} \cdot e^{-\gamma(\omega_{c})\cdot z} \cdot e^{i\cdot\omega_{c}\cdot t} + \frac{\left[\frac{\hat{Z}_{L}(\omega_{I})}{\hat{Z}_{0}(\omega_{I})} - \Delta_{-}(\omega_{I})\right]}{\Delta(\omega_{I})} \cdot \hat{Q}_{0p} \cdot e^{-\gamma(\omega_{I})\cdot z} \cdot e^{i\cdot\omega_{I}\cdot t}\right]_{a} + \left[\frac{\Delta_{+}(\omega_{c})}{\Delta(\omega_{c})} \cdot \hat{Q}_{0} \cdot e^{+\gamma(\omega_{c})\cdot z} \cdot e^{i\cdot\omega_{c}\cdot t} - \frac{\left[\frac{\hat{Z}_{L}(\omega_{I})}{\hat{Z}_{0}(\omega_{I})} + \Delta_{-}(\omega_{I})\right]}{\Delta(\omega_{I})} \cdot \hat{Q}_{0p} \cdot e^{+\gamma(\omega_{I})\cdot z} \cdot e^{i\cdot\omega_{I}\cdot t}\right]_{r} + \hat{Q}_{p,0}(\omega_{I}) \cdot e^{i\cdot\omega_{I}\cdot t}$$

$$(24.3.25)$$

De las ecuaciones (24.3.18) y de (24.3.25) se obtiene la correspondiente onda de pulso de presión:

$$\hat{P}(t,z) = \left[\frac{\Delta_{-}(\omega_{c})}{\Delta(\omega_{c})} \cdot Z_{0}(\omega_{c}) \cdot \hat{Q}_{0} \cdot e^{-\gamma(\omega_{c}) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_{c} \cdot t} + \frac{\left[\frac{\hat{Z}_{L}(\omega_{I})}{\hat{Z}_{0}(\omega_{I})} - \Delta_{-}(\omega_{I})\right]}{\Delta(\omega_{I})} \cdot Z_{0}(\omega_{I}) \cdot \hat{Q}_{0p} \cdot e^{-\gamma(\omega_{I}) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_{I} \cdot t}\right]_{a} + \left[-\frac{\Delta_{+}(\omega_{c})}{\Delta(\omega_{c})} \cdot Z_{0}(\omega_{c}) \cdot \hat{Q}_{0} \cdot e^{+\gamma(\omega_{c}) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_{c} \cdot t} + \frac{\left[\frac{\hat{Z}_{L}(\omega_{I})}{\hat{Z}_{0}(\omega_{I})} + \Delta_{-}(\omega_{I})\right]}{\Delta(\omega_{I})} \cdot Z_{0}(\omega_{I}) \cdot \hat{Q}_{0p} \cdot e^{+\gamma(\omega_{I}) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_{I} \cdot t}\right]_{r}$$
(24.3.26)

Supongamos ahora que $\hat{Z}_L(\omega) = \hat{Z}_0(\omega)$. En ese caso: $\Delta_+(\omega) = 0$ $\Delta_-(\omega) = 2 \cdot e^{+\gamma(\omega) \cdot L}$

 $\Delta(\omega) = 2 \cdot e^{+\gamma(\omega) \cdot L}$ Como consecuencia de esta hipótesis restrictiva, la propagación de la pulsación del flujo se expresa como superposición de una onda directa compuesta de un término con la frecuencia ω_c de pulsación del corazón sumado a un término con la frecuencia ω_I de la aceleración del cuerpo, y una onda inversa con la frecuencia ω_I :

$$\hat{Q}(t,z) = \left[\hat{Q}_{0} \cdot e^{-\gamma(\omega_{c}) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_{c} \cdot t} - \hat{Q}_{0p} \left(1 - \frac{1}{2} \cdot e^{-\gamma(\omega_{I}) \cdot L}\right) \cdot e^{-\gamma(\omega_{I}) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_{I} \cdot t}\right]_{directa} - \left[\hat{Q}_{0p} \left(\frac{1}{2} \cdot e^{-\gamma(\omega_{I}) \cdot L}\right) \cdot e^{+\gamma(\omega_{I}) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_{I} \cdot t}\right]_{inversa}$$
(24.3.27)

La onda de pulso de presión asociada viene dada por:

$$\hat{P}(t,z) = \left[Z_0(\omega_c) \cdot \hat{Q}_0 \cdot e^{-\gamma(\omega_c) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_c \cdot t} - Z_0(\omega_I) \cdot \hat{Q}_{0p} \cdot \left(1 - \frac{1}{2} \cdot e^{-\gamma(\omega_I) \cdot L}\right) \cdot e^{-\gamma(\omega_R) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t} \right]_{directa} + \left[Z_0(\omega_I) \cdot \hat{Q}_{0p} \cdot \left(\frac{1}{2} \cdot e^{-\gamma(\omega_I) \cdot L}\right) \cdot e^{+\gamma(\omega_I) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_I \cdot t} \right]_{inversa}$$

(24.3.28)

Cuando la aceleración del cuerpo es nula para todo instante de tiempo, $\hat{Q}_{0p} = 0$ y la ecuación (24.3.25) para el flujo se reduce a una onda directa, sin onda reflejada, como cabe esperar cuando la impedancia en el extremo final del segmento de arteria es la impedancia característica: $\hat{Q}(t,z) = \hat{Q}_0 \cdot e^{-\gamma(\omega_c) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_c \cdot t}$

Es la aceleración del cuerpo, paralela al eje del segmento de arteria, la que produce la onda retrógrada de flujo posee amplitud $\frac{\frac{1}{2} \cdot \frac{L_0}{R_0}}{\left[\left(1 + \left(\frac{\omega_I \cdot L_0}{R_0}\right)^2\right)^2\right]}$.

 $(\omega_I^2 | \hat{\delta}_{z,o} |) \cdot e^{+\beta(\omega_I) \cdot L}$ y fase $\varphi_{\delta} + \varphi(\omega_I) - \frac{\pi}{2}$ (como se desprende de las ecuaciones 11.3.17 y de $|e^{+\gamma(\omega_I) \cdot L}| = e^{+\beta(\omega_I) \cdot L}$). La amplitud de la onda retrógrada de presión es igual al producto de la amplitud de la onda de flujo dividida por el módulo $|Z_0(\omega_I)|$ de la impedancia característica. Su fase viene dada por $\varphi_{\delta} + \varphi(\omega_I) - \frac{\pi}{2} - \varphi_{Z_0}(\omega_I)$ donde $\varphi_{Z_0}(\omega_I)$ es la fase de la impedancia característica a la frecuencia de la aceleración del cuerpo.

Si $\omega_c = \omega_I = \omega_R$, el perfil de flujo queda así:

$$\hat{Q}(t,z) = \left[\left\{ \hat{Q}_0 - \hat{Q}_{0p} \cdot \left(1 - \frac{1}{2} \cdot e^{-\gamma(\omega_R) \cdot L} \right) \right\} \cdot e^{-\gamma(\omega_R) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_R \cdot t} \right]_{directa} - \left[\hat{Q}_{0p} \left(\frac{1}{2} \cdot e^{-\gamma(\omega_R) \cdot L} \right) \cdot e^{+\gamma(\omega_R) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_R \cdot t} \right]_{inversa}$$
(24.3.29)

La onda de pulso de presión, por su parte, queda así:

$$\hat{P}(t,z) = Z_0(\omega_R) \cdot \left[\left\{ \hat{Q}_0 - \hat{Q}_{0p} \cdot \left(1 - \frac{1}{2} \cdot e^{-\gamma(\omega_R) \cdot L} \right) \right\} \cdot e^{-\gamma(\omega_R) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_R \cdot t} \right]_{directa} + \left[\hat{Q}_{0p} \left(\frac{1}{2} \cdot e^{-\gamma(\omega_R) \cdot L} \right) \cdot e^{+\gamma(\omega_R) \cdot z} \cdot e^{i \cdot \omega_R \cdot t} \right]_{inversa}$$

$$(24.3.30)$$

Entonces, cuando la frecuencia del ciclo cardíaco coincide con la frecuencia del movimiento impuesto por la aceleración del cuerpo, el flujo y el pulso de presión en el segmento de arteria se reducen a la superposición de dos ondas armónicas amortiguadas de igual frecuencia, número de ondas y coeficiente de atenuación, pero sentidos opuestos.

En ausencia de aceleración externa, la impedancia $Z(\omega, z)$ al flujo que el conducto presenta en el punto de abscisa z, definida como el cociente entre $\hat{P}(\omega, z)$ y $\hat{Q}(\omega, z)$ viene dada por la fórmula (24.2.11) de la sección 24.2 precedente: $Z(\omega, z) = Z_0(\omega) \cdot \frac{(1-\Gamma_Q(L) \cdot e^{-2\gamma(\omega) \cdot (L-z)})}{(1+\Gamma_Q(L) \cdot e^{-2\gamma(\omega) \cdot (L-z)})}$

El coeficiente de reflexión del flujo en la carga $\Gamma_Q(L)$ se define por la fórmula (24.2.12) de esa misma sección: $\Gamma_Q(L) = e^{-2\gamma(\omega)L} \cdot \left(\frac{\hat{Z}_0(\omega) - \hat{Z}_L(\omega)}{\hat{Z}_0(\omega) + \hat{Z}_L(\omega)}\right)$

Cuando es necesario tener en cuenta una aceleración del cuerpo, a partir de las ecuaciones (24.2.11) y (24.2.12) se puede definir una impedancia al flujo para cada una de las frecuencias, la cardíaca y la de la aceleración armónica: $Z(\omega_c, z) = \frac{\hat{p}(\omega_c, z)}{\hat{q}(\omega_c, z)}$ y $Z(\omega_I, z) = \frac{\hat{p}(\omega_I, z)}{\hat{q}(\omega_I, z)}$

24.3.3 Conclusiones

En el marco de un modelo lineal como el desarrollado en esta sección, se puede descomponer el flujo pulsátil y la aceleración externa en sus componentes armónicas (especificando la frecuencia de oscilación y su amplitud compleja), para cada una de las cuales en esta sección se ha construido la correspondiente solución oscilatoria para la presión y el gasto. Superponiendo esas soluciones y tomando la parte real se construyen los patrones de presión y flujo asociados al gasto impuesto en el extremo proximal del segmento de arteria y a la aceleración externa axial que este segmento sufre debido a los movimientos corporales.

Como el eflujo a partir de ventrículo izquierdo, la presión en el inicio de la aorta y la presión intraventricular se interrelacionan, el movimiento acelerado del cuerpo puede afectar el volumen de eyección ventricular. Junto con las dificultades para transmitir la aceleración del soporte al cuerpo sin que éste se acelere más lentamente que el soporte y entre en vibración con su propia frecuencia, puede contribuir a explicar parte de las inconsistencias en los resultados de experimentos sobre efectos inerciales realizados con humanos. Cuando la frecuencia del ciclo cardíaco coincide con la frecuencia del movimiento impuesto por la aceleración del cuerpo, cabe esperar que tanto el perfil de flujo como el pulso de presión resultantes sean particularmente sensibles a la relación de fases entre la onda directa y la onda inversa. Esto se observa en los experimentos en modelos biológicos animales y en humanos (Noordergraaf, 2011).

24.4 Referencias bibliográficas

Belardinelli E, Ursino M y Fabbri G (1991) A linear propagation model adapted to the study of fast perturbations in arterial hemodynamics, *Comp. Biol. Med.* **21**: 97-100

Hardung V (1962) *Propagation of pulse waves in visco-elastic tubings*, Handbook of Physiology, Section 2: Circulation, Volumen 1, American Physiological Society, Washington D. C. USA

Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos Ch (2011) McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, Hodder-Arnold, London, UK

Noordergraaf A (2011) Blood in Motion, Springer, N Y

Ramo S, Whinnery J, y van Duzer T (1994) *Fields and Waves in Telecommunication Electronics*, Wiley, NY

van de Vosse FN y Van Dongen MEH (1998) *Lecture notes in cardiovascular fluid mechanics*, Eindhoven University of Tecnology, Eindhoven, Holanda

Zamir (2003) The physics of pulsatile flow, AIP Press, NY

25 Aspectos generales de cálculo numérico y simulación digital aplicadas al estudio de la hemodinámica

25.1 Introducción

El método de cálculo numérico de las soluciones de las ecuaciones a derivadas parciales basado en **diferencias finitas** permite aproximar, en una retícula, las ecuaciones que describen campos (Press et al, 2007) como los que se emplean en hemodinámica y reología de la sangre. Para hacer esto, se construye un sistema de ecuaciones algebraicas discretizando tanto el dominio como los operadores involucrados (derivadas parciales). Este método resulta más eficiente cuando la retícula es regular.

Si la naturaleza del problema hace que sea natural trabajar con una retícula espacialmente no homogénea, el método de **elementos finitos** resulta más adecuado para un cálculo numérico más eficiente. Una de las herramientas para aumentar la eficiencia del cálculo es hacer coincidir la ubicación de los nodos obtenidos por el proceso de discretización con la forma del dominio espacial (el cuerpo) en el que se desea calcular los campos. Esto es particularmente relevante cuando la descripción geométrica de la superficie del cuerpo es complicada, como es el caso de las bifurcaciones arteriales, aún si se simplifica la geometría de la bifurcación conectando segmentos cilíndricos como se verá más adelante en el capítulo Simulación Digital Parte 1.

El método de elementos finitos permite obtener un sistema finito de ecuaciones a partir de un problema de ecuaciones a derivadas parciales discretizando el espacio de soluciones. La solución aproximada que se construye en este caso es una combinación finita de funciones conocidas de las variables espaciales, adecuadamente seleccionadas para este propósito.

Para hallar los coeficientes se utiliza el método de los residuos ponderados, en alguna de sus versiones.

En la solución de los problemas dinámicos, los coeficientes que se utilizan para combinar las funciones conocidas de las coordenadas espaciales son funciones desconocidas del tiempo. El método de residuos ponderados permite construir un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con el tiempo como variable independiente. Este sistema se puede resolver con alguno de los algoritmos bien conocidos (por ejemplo, basados en desarrollos del método de Rünge-Kutta).

El método empleado en esta tesis para la simulación numérica de los flujos y de los esfuerzos sobre la pared de los conductos y bifurcaciones, se puede dividir en dos etapas: en la primera etapa se utiliza el método de los residuos ponderados como forma de construir una aproximación a la solución utilizando una base de funciones que se combinan. En una segunda etapa se concretan las funciones de la base de tal forma que cada una sea nula fuera de un pequeño elemento del dominio considerado (elementos finitos). El software utilizado para la simulación (COMSOL) realiza todos los procesos de ambas etapas mediante operaciones internas, con una (relativamente) mínima intervención del usuario.

25.2 Método de los residuos ponderados de Galerkin

El método de los residuos ponderados se utiliza para convertir una ecuación o sistema de ecuaciones a derivadas parciales con el tiempo t y la posición espacial \vec{x} como variables independientes, en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con el tiempo t como única variable independiente.

Supongamos que $u(t, \vec{x})$ es un campo que es solución de la ecuación a derivadas parciales

$$\hat{O}[u(t,\vec{x})] = f(t,\vec{x})$$
 (25.2.1)

Aquí \hat{O} es un operador dado, que en principio depende tanto del tiempo como de la variable de posición espacial (involucra derivadas parciales respecto del tiempo y de las coordenadas espaciales, así como funciones conocidas del instante y la posición). La función $f(t, \vec{x})$ es un término fuente dado. Tanto el operador como el término fuente están definidos en un dominio espacial D para $0 \le t < +\infty$. Se establecen condiciones iniciales y en la frontera adecuadas, tales que exista una y solo una solución de la ecuación en derivadas parciales que las satisfaga.

Supongamos que $\tilde{u}(t, \vec{x})$ es una solución aproximada del problema planteado. El residuo que corresponde a esta solución aproximada se define: $R(t, \vec{x}) = \hat{O}[\tilde{u}(t, \vec{x})] - f(t, \vec{x})$ (25.2.2)

Podríamos pensar que una buena aproximación a la solución que buscamos es una solución aproximada que hace que el residuo sea pequeño. Si el residuo es cero en todos los puntos del dominio D y para todos los instantes de tiempo entonces $\tilde{u}(t, \vec{x})$ sería la solución del problema. Pero en general no será la solución exacta que estamos buscando por lo cual es necesario definir qué es lo que se quiere decir cuando se dice que un residuo es pequeño.

Ahora, consideremos un conjunto numerable, infinito y completo de funciones de la variable espacial $\{\varphi_k(\vec{x})\}\$ en el espacio de funciones al que pertenece la solución $u(t, \vec{x})$ que buscamos en cada instante fijo. Estas funciones $\varphi_k(\vec{x})$ se conocen como funciones de base y se seleccionan de tal forma que satisfagan las condiciones en la frontera correspondientes al problema

planteado. No necesitan formar un conjunto ortogonal. Como el conjunto de funciones de base es completo, se sabe que la solución se puede expresar como una serie

$$u(t,\vec{x}) = \sum_{k=1}^{\infty} A_k(t) \cdot \varphi_k(\vec{x})$$
(25.2.3)

En general no podemos construir la serie infinita completa. Solo podemos construir una aproximación finita a la solución: $\tilde{u}(t, \vec{x}) = \sum_{k=1}^{N} A_k(t) \cdot \varphi_k(\vec{x})$ (25.2.4)

El método de **Bubnov-Galerkin** (o simplemente método de **Galerkin**) que se encuentra implementado en el software COMSOL, es un procedimiento específico para minimizar el residuo que se obtiene sustituyendo (25.2.4) en (25.2.2).

En este método las proyecciones del residuo sobre cada una de las funciones $\varphi_k(\vec{x})$ se restringen de modo que sean nulas: $\int_D R(t, \vec{x}) \cdot \varphi_k(\vec{x}) \cdot d\vec{x} = 0 \qquad k = 1, 2, ..., N \qquad (25.2.5)$

Obtenemos así **N** ecuaciones en las **N** funciones desconocidas $A_1(t), A_2(t), ..., A_N(t)$.

Si el operador \hat{O} implica tomar derivadas parciales del campo $\tilde{u}(t, \vec{x})$ respecto del tiempo, entonces debido a que este campo (ver (25.2.4)) es una suma de productos de funciones del tiempo por funciones de la variable espacial, esto significa que las derivadas respecto al tiempo se toman sobre las funciones $A_1(t), A_2(t), ..., A_N(t)$. Como consecuencia de la integración sobre las coordenadas espaciales, involucrada en la restricción (25.2.5), estas variables espaciales desaparecen y solo las funciones $A_1(t), A_2(t), ..., A_N(t)$ y sus derivadas respecto al tiempo permanecen: se obtiene así un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. Los valores iniciales de las funciones $A_1(t), A_2(t), ..., A_N(t)$ y, si fuera necesario, los valores iniciales de sus derivadas de orden inferior, se deducen a partir de las condiciones iniciales que se establecieron para el campo original $u(t, \vec{x})$ cuya aproximación está siendo construida.

25.3 Elementos finitos

El método de residuos ponderados en general y el método de Galerkin en particular, se puede aplicar con cualquier familia de funciones de base, para construir tanto aproximaciones analíticas como numéricas. El método de cálculo numérico de elementos finitos se basa en dividir el dominio espacial en un conjunto de pequeñas regiones (los elementos) y construir las funciones de la base de modo tal que: a) cada una de ellas sea diferente de cero solo en un

elemento y b) que las funciones $A_1(t), A_2(t), ..., A_N(t)$ que aparecen en la solución aproximada $\tilde{u}(t, \vec{x}) = \sum_{k=1}^{N} A_k(t) \cdot \varphi_k(\vec{x})$ coincidan en cada punto de la retícula con el valor del campo en cada uno de los puntos requeridos. Si estos puntos son $\vec{x}_1, \vec{x}_2, ..., \vec{x}_N$, las funciones de base se construyen de modo tal que $\varphi_k(\vec{x}_l) = \delta_{k,l}$ Esto asegura que $\tilde{u}(t, \vec{x}_j) = \sum_{k=1}^{N} A_k(t) \cdot \varphi_k(\vec{x}_j) = A_j(t)$ como se quería. En una dimensión espacial los elementos son segmentos de recta, en dos dimensiones suelen ser triángulos y en tres dimensiones suelen ser tetraedros.

La Figura 205 muestra un ejemplo en un dominio que es un segmento de recta.



Figura 205

Una partición de ese segmento define los nodos de la retícula y los elementos. Como sugiere la figura, las funciones de base se pueden definir de tal forma que valen 1 en un nodo y disminuyen linealmente hasta anularse en los nodos adyacentes y fuera del segmento cuyos por segmentos de recta que interpolan los valores que toma en los nodos.

En general se emplean polinomios definidos en elementos en lugar de funciones sombreros para poder derivar respecto de las variables espaciales tantas veces como exija el problema que se intenta resolver. En muchos casos se puede rebajar esta exigencia transformando el problema a resolver en lo que se denomina una forma débil (Bodnár et al, 2014), integrando por partes las integrales que se obtienen del empleo del método de Galerkin y teniendo en cuenta las condiciones en la frontera.

25.4 Técnicas de estabilización numérica

Las soluciones numéricas de las ecuaciones de transporte (de mecánica de fluídos y de transferencia convectiva de calor) pueden presentar a veces oscilaciones incluso cuando las soluciones exactas no las posean. Estas oscilaciones espúreas son causadas por inestabilidades numéricas.

El software Comsol emplea el método de Galerkin de disctretización para elementos finitos. Cuando se discretizan ecuaciones de transporte convectivo-difusivo empleando el método de Galerkin, el problema numérico resultante se vuelve inestable. Se puede definir un número de Péclet asociado al tamaño de un elemento de la malla de cálculo, el cual es una medida de la importancia relativa de los efectos convectivos comparados con los difusivos. La inestabilidad aparece para un número de Péclet numérico del elemento, cuando su valor es mayor que 1 y además se da alguna de las siguientes condiciones: a) una condición en la frontera de Dirichlet que conduce cerca de la frontera a valores muy elevados de los gradientes de los campos formando una capa límite (si la malla no puede resolver la capa límite esto puede crear una perturbación local cuya consecuencia es que la solución numérica se aleje de la solución buscada), b) una condición inicial dependiente del espacio que la malla no puede resolver puede causar una perturbación local que se propaga en el resto del dominio de cómputo, c) un término inicial de difusión pequeño próximo a un término fuente no constante o a una condición de frontera de Dirichlet no constante puede dar como resultado una perturbación local. Si la ecuación a resolver presenta términos difusivos, en teoría, siempre se podría hallar un tamaño de mallado por debajo del cual la discretización es estable. Esto significa que las oscilaciones espúreas se podrían evitar refinando la malla. En la práctica este método puede no ser factible va que puede requerir una malla demasiado densa para las posibilidades de cómputo disponibles. En su lugar, habitualmente se utilizan métodos de estabilización numérica.

El software Comsol utilizado para las imulaciones de CFD incluye dos métodos de estabilización consistentes (Streamline diffusion y Crosswind diffusion) y dos métodos inconsistentes (Isotropic diffusion y Anisotropic diffusion). El software por defecto habilita los dos métodos consistentes (Figura **206**), debido a que no perturban la ecuación de transporte original. De acuerdo al fabricante (COMSOL, 2011), cuando se aplica el método de estabilización Streamline diffusion en Comsol a una ecuación genérica de transporte por convección-difusión del tipo $\frac{\partial u}{\partial t} + \vec{\beta} \cdot \nabla u = \nabla \cdot (c\nabla u) + F$ (donde $\vec{\beta}$ es un vector de velocidad de convección, *c* es un coeficiente de difusión, *u* es un escalar transportado y *F* es un término fuente), el software recupera el método Streamline Upwind Petrov-Galerkin (SUPG) y también puede recuperar funcionalidad del método de Galerkin Least-Squares (GLS).

Además, presenta por defecto el valor 1 para el parámetro de sintonización C_k que controla la cantidad de Crosswind diffusion introducida. Comsol recomienda utilizar valores de C_k próximos a 1.

File Edit View Options Help				
008898604*=				
1 Model Builder		Q. 7 = et	Graphics	ବଳଙ୍କ କ୍ର୍ର୍ଯାନ∰ ାଳ ଅଧାର କ୍ରିଆରେ
blood_vessel.mph (root)	Laminar Flow			
 Global Definitions Parameters 	- Interface Identifier			Mutt
Model 1 (mod1)	Identifier: spf			
Definitions	Domain Selection			
∧ Geometry 1	Some Section			
Import 1 (imp1)	Selection: Blood	~		
Scale 1 (scal)	3	3.1		
■ Form Union (fin)		10 A		
 Materials 				
Laminar Flow (spf)	Fourtien			
Solid Mechanics (solid)				
d Size	* Physical Model		60	
# Free Tetrahedral 1	Compressibility:			
Study 1	Incompressible flow	~		
N Step 1: Time Dependent	Turbulence model type:			
Solver Configurations	None	~	×10 ⁻³ 40	
≪ Study 2	Turbulence model:		/ 🤍 /	
Parametric Sweep	k a			
Step 1: Stationary				
Solver Configurations	I I Neglect Inertial term (stokes how)		20	
Results	 Consistent Stabilization 			
E Data Sets	-Navier Stokes equations			50
4 Derived Values	Streamline diffusion			
 Tables Malazita (an 0) 	Crosswind diffusion		2	×10 ⁻³
··· velocity (spf)	Tuning parameter:		V 10	×10
Strees (colid)	C _v 1	1		0
= Suess (solid)			×10 ⁻¹ .10	
- subarr	 Inconsistent Stabilization 			



Los métodos de estabilización inconsistentes equivalen a agregar un término al coeficiente de difusión de forma de amortiguar los efectos de las oscilaciones. Por defecto estos métodos no están habilitados, debido a que el fabricante del software enfatiza que no conducen a resolver el problema original.

25.5 Software para CFD

Campos de velocidades, de presiones, de velocidades de cizalla y de esfuerzos de cizalla se obtienen empleando el software para simular flujos en modelos con geometrías simplificadas de segmentos de arteria y de bifurcaciones arteriales. La Figura 207 muestra una imagen de una bifurcación carotidea en la que los esfuerzos de cizalla sobre la pared aparecen en escala de grises.



Figura 207: Esfuerzo de cizalla sobre pared arterial. Tomada de Chatziprodromoua et al, 2007

El software COMSOL transforma las ecuaciones de la dinámica de fluidos en una forma débil (Bodnár et al., 2014). Luego las resuelve utilizando un preedimiento de discretización por elementos finitos, basado en la versión de Galerkin del método de los residuos. Posibles oscilaciones espúreas se controlan mediante técnicas de estabilización numérica disponibles en el código de simulación digital, sin necesidad de tener que recurrir a una retícula muy densa que sería impracticable debido a limitaciones del hardware (COMSOL 2011).

El efecto de la acumulación axial de los elementos formes se introduce en esta memoria a través de modelos newtonianos generalizados que permiten vincular las viscosidades locales con los hematocritos locales en las ecuaciones de la dinámica de fluidos.

25.6 Implementación de simulaciones en Comsol

En esta sección se presenta una breve guía de los pasos a dar para llevar a cabo las simulaciones en Comsol. Para mayor información se recomienda consultar el manual del fabricante (COMSOL 2012).

Cuando se comienza con una simulación nueva, lo primero que se debe seleccionar es la dimensión del espacio sobre el cual se va a trabajar. Esto aparece en Model Wizard (Figura 208). En todos los casos se seleccionó la opción 3D.





En el caso de simulación de tubos rectos, en la cual el problema presente simetría en torno al eje del tubo puede utilizarse la opción 2D axisymmetric.

El siguiente paso es seleccionar los módulos que se van a emplear. Para los fines de este trabajo se selecciona Fluid flow/Single phase flow/Laminar flow (Figura 209). Puede seleccionarse más de un módulo, según el tipo de simulación que se vaya a llevar a cabo. Cada módulo se agrega marcándolo en la lista y luego haciendo click en +.

 Recently Used AC/DC Chemical Species Transport Electrochemistry Fluid Flow Single-Phase Flow Laminar Flow (spf) Turbulent Flow Selected physics 	Add Physics	
 Recently Used AC/DC Acoustics Chemical Species Transport Electrochemistry Fluid Flow Single-Phase Flow Laminar Flow (spf) Turbulent Flow Selected physics 	Add T Hysics	(¢ ¢)
 AC/DC Acoustics Acoustics Electrochemistry Fluid Flow Single-Phase Flow Laminar Flow (spf) Turbulent Flow Selected physics 	> Secently Used	-
 Acoustics Chemical Species Transport Electrochemistry Fluid Flow Single-Phase Flow Laminar Flow (spf) Turbulent Flow Selected physics 	> 🔧 AC/DC	
 * Chemical Species Transport Electrochemistry Fluid Flow Single-Phase Flow Laminar Flow (spf) Turbulent Flow Cooping Flow (spf) Selected physics 	> Acoustics	
 J Electrochemistry Fluid Flow Single-Phase Flow Laminar Flow (spf) Turbulent Flow Cooping Elow (spf) Selected physics 	> ** Chemical Species Transport	
 Fluid Flow Selected physics 	> 🖬 Electrochemistry	
	✓ Fluid Flow	
Laminar Flow (spf) Turbulent Flow Selected physics	Single-Phase Flow	
> Turbulent Flow	Laminar Flow (spf)	
Craning Elew (cnt) Selected physics	> == Turbulent Flow	
selected physics	- Crooping Elow (cof)	`
Selected physics	★ ※	
	Selected nhysics	
Add Selected	Add Selected	

Figura 209

Posteriormente se selecciona el tipo de estudio (Figura 210). Para este trabajo se empleó Time Dependent.

Select Study Type	A •
Studies	
∽ [≈] Preset Studies	
🗵 Stationary	
🗠 Time Dependent	
> 🛎 Custom Studies	
Selected physics	
Selected physics Caminar Flow (spf)	
Selected physics Claminar Flow (spf)	

Figura 210

Finalmente se hace click en la bandera de largada. Con esto de completan la configuración básica inicial.

Se está ahora en condiciones de construir el modelo. Se debe trabajar ahora sobre el panel denominado Model Builder (Figura 211) en el cual se van a hacer todas las definiciones y ajustes necesarios para la simulación.



Figura 211

En Global Definitions/Parameters se pueden realizar definiciones de parámetros que tendrá el modelo, así como asignarles valores numéricos y magnitudes. Para poder ingresar parámetros debe hacerse previamente click con botón derecho del mouse sobre Global Definitions, y seleccionar Parameters. Por ejemplo, en el caso del radio de un tubo se puede definir Rtubo y asignarle un valor determinado en el campo Expression. Al lado del valor se escribe la unidad entre paréntesis rectos (Figura 212).

File Edit View Options Help									
	Cottings								
Untitled.mph (root)	Parameters								
 Global Definitions Parameters 	* Parameters								
Model 1 (mod1)	Name	Expression	Value	Description					
 Definitions Geometry 1 Materials Laminar Flow (spf) Mesh 1 Study 1 Results 	Rtubo	3 [mm]	Radio interno del tubo						
	 Name: Rtubo Expressio [mm] Description Radio interpretention 	en: on: terno del tubo							

Figura 212

Durante la construcción del modelo es necesario usar el botón derecho del mouse para habilitar o agregar elementos que luego deben ser configurados. Para mayor información se recomienda consultar el manual del fabricante (COMSOL 2012).

Las variables del modelo se pueden definir en Model/Definitions/Variables (Figura 213). En el caso de este trabajo, en Variables se escriben las funciones que se emplean como condición de borde. En el campo Name se ingresa el nombre de la variable y en el campo Expression se define la variable.

0.00 00 00 00 00 00						
Model Builder	이 문 별 방 함 봐 우 다	- Settings				
Global Definitions	^	"Variab	es			
Parameters		C	number national sectors			
Model 1 (mod1)		Geometric	Entity Selection			
Definitions		Geometric	entity level: Entire model			\sim
** Variables 1a		• Variables				
Boundary System 1 (sys1)		variables				
View 1		Name	Expression	Unit	Description	
A Geometry 1		Pf	(140[Pa]*cos(t[1/s]*7.666))	Pa		
Materials						
Laminar Flow (spf)						
Mesh 1						
Study 1						
M Parametric Sweep						
Step 1: Stationary						
Step 2: Time Dependent						
Solver Configurations		*****				
= Job Configurations		Name:				
Results		Df				
Data Sets		Europeanie au				
 Views Derived Values 		Expression:				
Tables		(140[Pa]*c	os(t[1/s]~/.666))			
		Description	n:			
= 1 Plot Group 3						
E Parfil value ideal						



Por ejemplo, una presión de entrada que varía en el tiempo puede escribirse como 133.32[Pa]*(70-35*cos(t[1/s]*7.666))

Luego se debe construir el dominio en el cual se va a hacer la simulación. Para ello se pueden emplear las herramientas contenidas en Model/Geometry. En la Figura 214 se presenta el caso muy sencillo de un tubo recto. Comsol permite crear diversos cuerpos (cilindros, esferas, conos, etc) que sumado a una serie de transformaciones (desplazamiento, rotación) y operaciones (adición, sustracción, intersección, etc) permite construir dominios. Para construcciones más complejas es posible importar archivos provenientes de programas CAD, Solidworks y otras herramientas de diseño.

File Edit View Options Help		
0000 50 00 1		
1: Model Builder 🔹 🗢 🖜	19 TH TH T - Settings	E 🕷 🖫 🐃 🐃 Progress 🗈 Results 🗉 Log 🌢 Graphics 💉 Material Browser
Global Definitions	^ Cylinder	**************************************
Parameters		Covisol 🐔
~ • Model 1 (mod1)	*Object Type	
 E Definitions 	Type: Solid	v
 Variables 1a 	· Size and Shape	
Boundary System 1 (sys1)	a to and	
> Hd View 1	Radius: Rtubo	
	Height: Ltubo	m
Cylinder 1 (cy(1)	- Position	
4 Form Union (fin)		
Materials	x. 0	
> ~ Laminar Flow (spf)	y: 0	m 1200 20
Mesh 1	z: 0	m
× ≈ Study 1	- Axis	-20
Parametric Sweep	1.1.1. A.1.1	0
Step 1: Stationary	Axis type: Cartesian	7.25
Step 2: Time Dependent	х: О	
Solver Configurations	y: 0	60
> 🚔 Job Configurations	7 1	
Results		
> H Data Sets	* Rotation Angle	40
> - Views	Rotation: 0	deg
# Derived Values	Lavers	
ter Tables		×10 ⁻⁴
Velocity (spt)	- selections or Resulting Entities	20 20
Pressure (spt)	Create selections	
> TD Plot Group 3		
 Pertil velocidad 		
≅ Perfil velocidad		0

Figura 214

Una vez definido el dominio, se debe asignar materiales a cada parte de dominio. En el caso de este trabajo, como las paredes son rígidas, el dominio coincide con el fluido. Por lo tanto, todo el dominio es un fluido. Se puede emplear el Material Browser de Materials para elegir un material de los que ya están pre definidos (Figura 215).



Figura 215

Por ejemplo, se puede seleccionar agua. Luego si se quiere, se puede modificar sus propiedades (como la viscosidad dinámica y la densidad) (Figura 216).

File Edit View Options Help										
	-	Catting							n - C Maaaanaa - Daamaaa (m Daawika (m Laamida	
 Model Builder Global Definitions Parameters Model 1 (mod1) Definitions Variables 1a Boundary System 1 (sys1) Wiew 1 Coginder 1 (cyl1) Cylinder 1 (cyl2) 	^	Material						100	I i i Messages - Progress i Results - Log Cl	araphics
		Geometric Entity Sele Geometric entity level Selection:	Domain All dom	ains				№ €	× × *	
 Materials Material 1 		 Override Material Properties 								
> 🛰 Laminar Flow (spf)) Material Contents									
Mesh 1 Wesh 1 Warametric Sweep Step 1: Stationary Step 2: Time Dependent Solver Configurations A bob Configurations		Property Density Dynamic viscosity	N. rh m	a o u	Value 1060 0.0035	Unit kg/ Pa*s	Property group Basic Basic			
 ■ Results ■ Data Sets → Views 15 Derived Values ■ Tables ■ Velocity (spf) ■ Pressure (spf) > > 10 To K Group 3 > > Perfil velocidad 		• Appearance								



Una vez definidos los materiales en el dominio, se pasa a la sección Laminar Flow donde se definen las condiciones de borde, las condiciones iniciales y la reología (Figura 217).

🛿 Model Builder 🛛 🗢	⇒ "≣ '≅ 'III III ⊂	🖽 Settings 📃 🖱 🗖
Global Definitions	^	- Fluid Properties
Parameters		
Model 1 (mod1)		Domain Selection
Definitions		Selection: All domains
Variables 1a		1
🐱 Boundary System 1 (sys1)	1 I I I I I I I I I I I I I I I I I I I
🛛 View 1		÷
🗡 Geometry 1		
Cylinder 1 (cyl1)		Override and Contribution
Form Union (fin)		→ Equation
Materials		
Material 1		• Model Inputs
■Laminar Flow (spf)		- Fluid Properties
© Fluid Properties 1		Density:
🖙 Wall 1		2 From motorial
🔤 Initial Values 1		
@Inlet 1		Dynamic viscosity:
@ Outlet 1		μ User defined $$
[⊚] Mesh 1		$0.0012[Pa*s]/(1_(\Delta)/(2*(1_exp(-\Delta))))*0.45*exp(-\Delta*(cart(x*x+y*y))) Pa*s$
🏽 Study 1		
🏼 Parametric Sweep		
🖾 Step 1: Stationary		
🕒 Step 2: Time Depend	ent	

Figura 217

En Fluid Properties puede cambiarse la densidad y la viscosidad dinámica. Se puede introducir una ecuación que represente la reología del fluido. En la sección Wall se define no-slip sobre toda la superficie que representa la interfase entre la pared y el fluido. En las secciones Inlet y Outlet, se debe seleccionar que parte del modelo es la entrada al conducto y que parte es la salida. Es esas secciones también se pueden determinar diferentes condiciones de borde (Figura 218).
File Edit View Options Help			
t Model Builder	** Settings		🗆 Messages 🖛 Progress 🖩 Results 🕮 L
Global Definitions Parameters Model 1 (mod 1) Definitions " Variables 1a Boundary System 1 (sys1) Q View 1	Inlet Boundary Selection Selection: Manual 3	× 9 + 10 4 +	
 Getinieury 1 Cylinder 1 (cyl1) Form Union (fin) Materials Material 1 Laminar Flow (spf) 	Override and Contribution Equation Boundary Condition Boundary condition:		
 □ Fluid Properties 1 □ Wall 1 □ Initial Values 1 □ Inite 1 ○ Outlet 1 ○ Mesh 1 ◎ Study 1 	Pressure, no viscous stress Velocity Pressure, no viscous stress Laminar inflow Normal stress Mass flow Fan	~	
Parametric Sweep Step 1: Stationary Step 2: Time Dependent Solver Configurations Job Configurations Results Data Sets Views Sprived Values	Grin		

Figura 218

Por ejemplo, se puede invocar una función definida en Model/Definitions (Figura 219).

e settings	2
"Inlet	
Boundary Selection	
Selection: Manual	~
3	Ga 10 4
• Override and Contribution	
• Equation	
- Boundary Condition	
Boundary condition:	
Pressure, no viscous stress	~
- Pressure, No Viscous Stress	
Pressure:	
Do Df	Pa



Posteriormente se debe seleccionar el tipo de mallado en Mesh. Se empleó un seteo de usercontrolled mesh. En Size/Element size se seleccionó la opción de tamaño de elemento calibrado para dinámica de fluidos (fine).

Finalmente se debe definir el intervalo de tiempo para la simulación y el incremento de tiempo. Esto se define en Study/Time Dependent/Study settings/Times (Figura 220).

Model Builder 🔷 🗢 📹 🐨	11t 11t ⁻	- Settings				🖳 🗆
 Global Definitions 	^	Time Deper	ndent			
 Parameters Model 1 (mod1) ■ Definitions • Variables 1a ■ Boundary System 1 (sys1) > ₩ View 1 < A Geometry 1 ■ Cylinder 1 (cyl1) 		- Study Settings Times: Relative tolerance • Results While So - Mesh Selection	range(0,0.05,2)		5
Form Union (fin)		Geometry		Mesh		
 Materials Material 1 Laminar Flow (spf) 		- Physics Selectio	n	Mesh	I	
Fluid Properties 1 Wall 1		Physics interface		Use	Discretization	
의 National Values 1 @ Inlet 1		Laminar Flow (sp	f)	~	Physics settings	-
@ Outlet 1		• Extension				
 Mesh 1 ✓ Study 1 ⊯ Parametric Sweep ☑ Step 1: Stationary ☑ Step 2: Time Dependent ▷ Solver Configurations ⇒ Dob Configurations 		• Values of Deper	ndent Variables			



Por ejemplo una definición range(0,0.01,10) significa que el intervalo de tiempo para la simulación es de 0 a 10 segundos y el paso de tiempo de 0,01 segundos.

En caso que se requiera variar algún parámetro durante la simulación, debe agregarse la opción Parametric Sweep haciendo click con el botón derecho sobre Study (Figura 221).

File Edit View Options Help								
t Model Builder		Settings						
 Global Definitions 	^	Parametric Swe	ер					
Parameters		- Study Settings						
~ 💀 Model 1 (mod1)		Study Settings						
 Definitions 		Parameter names:						
* Variables 1a		A						
Boundary System 1 (sys1)								
> 🛂 View 1		2 8 🗷 🕈						
∽ ≻ Geometry 1		Parameter values:	0.1 0.5 1	lead of				
Cylinder 1 (cyl1)			E:\ Provecto Doct\Trabai					
In Form Union (fin)		Load parameter values:	F. CFIOyect	O DOCI (ITADA)				
∽ ♥ Materials			Browse	Read File				
> 🖲 Material 1		Output While Solving						
∽ [™] Laminar Flow <i>(spf)</i>		Plot						
Fluid Properties 1			0					
@ Wall 1		Plot group: Velocity (sp	ot)	× 33				
Initial Values 1		Probes:	All	~				
Inlet 1			table					
@ Outlet 1			lable					
Mesh 1 Stude 1		Output table: New		~ 型				
v ≪ Study I		Use all probes						
Parametric Sweep		Memory conservation	settings for	iohs				
Step 1: Stationary		Wennory conservation settings for jobs						
Step 2: Time Dependent		Keep solutions in memo	ory: All	~				
Solver Configurations		• Extension						
		1						

Figura 221

En el caso de la Figura 221, el parámetro se denomina A y los valores que va a tomar se ingresaron manualmente en Parameter Values.

En Results/Data Sets se pueden efectuar definiciones de planos de corte, segmentos, etc., sobre los cuales efectuar cálculos. Por ejemplo, si se simula el flujo en un tubo recto, se puede definir un segmento que sea perpendicular al eje del tubo y que tenga el largo de un diámetro (Figura 222).

TModel Builder 🛛 🗢 🗉 🖬 🖽 🤅	<u> </u>	ettings			🥖 💷	- 0
🏭 Parametric Sweep	^ 🕞 🤇	Cut Line 3D				
🖾 Step 1: Stationary) a fa				
🔌 Step 2: Time Dependent	1	ata				
> In Solver Configurations	Da	ata set: Solution	5		~ 1	1
> 🗄 Job Configurations	-1	ine Data				
🗸 🖻 Results			_			
🗸 🗏 Data Sets	Lii	ne entry method	Two points		`	~
Solution 1		x:	y:	Z:		
Surface 1	Po	int 1: 0	Rtubo	Ltubo/2	1	m
🖻 Segmento	Pc	int 2: 0	-Rtubo	Ltubo/2	,	m
4 Maximum 1		Bounded by po	ints			
🖻 Cut Point 3D 1	Ľ	Dounded by po	into			
🖻 Surface 2						
🖻 Linea de corte a lo largo						
Solution 3						

Figura 222

Luego se puede agregar un gráfico bajo Results (del tipo 1D Plot Group/Line Graph) en el cual se grafique la velocidad del fluido sobre ese segmento. De esa forma se obtiene el perfil de velocidad en función del tiempo en los puntos correspondientes a ese segmento de recta (Figura 223). Para mayor información se recomienda consultar el manual del fabricante (COMSOL 2012).

ti Model Builder 🔷 🗢 🖷 🖙 🖽 🖱 🗆	H Settings		🚽 🔍 🖻 🖬	🗠 Messages 🔤 P	rogress 🗵 Results 💷 Log 🏕 Gr
H Parametric Sweep	Line Graph				
Step 1: Stationary	v Data				
Step 2: Time Dependent	Data				
> In Solver Configurations	Data set:	Segmento	~ 3		
> Job Configurations	Parameter selection (A): From list	~		
~ © Results	Parameter values:			0.2	
• II Data Sets	0.1				
Solution 1	0.5				
Surface 1	1			0.15	
Segmento				0.15	
Cut Print 2D 1	Time selection:	Interpolated	~		
© Cut Point SD 1	Times:	0.8 0.9 1.0 1.1 1.2	kal		
Surface 2	vy-Avic Data	L	4. 4.	0.1	
Solution 3	y Akis Data			(s)	
Surface 3	Expression:			È	
Solution 5	w			겉 0.05	
Surface 4	Unit:			one	
Solution 6	m/s		~	ä.	
Entrada al tubo	Description:			δ 0 - 4	
🖷 mitad del tubo	Velocity field, z com	ponent		<u>N</u>	
® Cut Plane 2				ed	
Surface 6	• Title			5	
Solution 7	- x-Axis Data		41.81	-0.05	
> - Views	Parameter			/el	
5 Derived Values	Ang law with			-	
> 🗉 Tables	Arc length		~	-0.1	
Velocity (spf)	· Coloring and Style				
Pressure (spf)	Legends				
> 🗠 1D Plot Group 3	a lli			-0.15	
∽ № Perfil velocidad	Quality			0.15	
b Perfil velocidad	1				

Figura 223

Finalizados todos estos ajustes básicos, se puede proceder a iniciar la corrida de cálculo. Para ello, se puede realizar click con el botón derecho del mouse sobre Study y se selecciona Compute.

Una vez finalizado el cálculo, en la sección Results aparecerán los resultados. Dentro de los resultados se encuentran algunos gráficos por defecto (como Velocity y Pressure) y los gráficos que hayan definidos por el usuario.

25.7 Referencias Bibliográficas

Ames, W (1992) Numerical Methods for Partial Differential Equations, Academic Press, Boston

Aristokleous N, Seimenis I, Papaharilaou Y, Khozeymeh MI, Georgiou GC, Brott BC, y Anayiotos AS (2012) Head Posture Influences the Geometric and Hemodynamic Features on the Healthy Human Carotid Bifurcation, *Proceedings of the 13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, 727-731

Biasetti J, Spazzini PG, Hedin U, y Gasser TC (2014) Synergy between shear-induced migration and secondary flows on red blood cells transport in arteries: considerations on oxygen transport, *J R Soc Interface*, **11**(97):20140403. doi: 10.1098/rsif.2014.0403.

Bodnár T, Galdi GP y Ne^{*}casová S (Editors) (2014) *Fluid-Structure Interaction and Biomedical Applications*, Springer Verlag, Basilea

Chatziprodromoua I, Poulikakosa D y Ventikos Y (2009) On the influence of variation in haemodynamic conditions on the generation and growth of cerebral aneurysms and atherogenesis: A computational model, *Journal of Biomechanics*, **40**:3626–3640

COMSOL Multiphysics Reference Guide, Version: 4.2a, 2011.

COMSOL Multiphysics User's Guide, Version: 4.3a, 2012.

Gershenfeld, N (1999) The nature of mathematical modeling, Cambridge University Press, Cambridge, UK

Rikhtegar F, Knight JA, Olgac U, Saur SC, Poulikakos D,Marshall W, Cattin PC, Alkadhi H y Kurtcuoglu V (2012) Choosing the optimal wall shear parameter for the prediction of plaque location—A patient-specific computational study in human left coronary arteries,

Atherosclerosis **221**: 432–437.

Thomas JB, Milner JS, Rutt BK y Steinman DA (2003) Reproducibility of Image-Based Computational Fluid Dynamics Models of the Human Carotid Bifurcation, *Annals of Biomedical Engineering*, **31**: 132–141.

Press W, Teukolsky S, Vetterling W y Flannery B (2007) *Numerical recipes: the art of scientific computing*, 3rd Ed., Cambridge Univ. Press, NY