

## INFLUENCIA DE LAS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS Y NO ESTACIONARIAS DEL FLUJO SANGUÍNEO EN UN MODELO DE CRECIMIENTO DE PLACAS ATEROSCLERÓTICAS

Valeria C. Gessaghi<sup>a</sup>, Marcelo A. Raschi<sup>b</sup>, Axel E. Larreteguy<sup>b</sup> y Carlos A. Perazzo<sup>c</sup>

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

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

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

**Palabras clave:** Aterosclerosis, ateroma, crecimiento, hemodinámica.

**Resumen.** La primer causa de muerte hoy en día en los países desarrollados es la aterosclerosis. Ésta es una enfermedad vascular que afecta las arterias de mediano y gran tamaño y puede obstruir parcial o totalmente el paso del flujo sanguíneo. Si se produce la falta de irrigación sanguínea al corazón o al cerebro puede causar un infarto, la muerte o un accidente cerebro-vascular con consecuencias fatales o secuelas permanentes. La aterosclerosis consiste en la proliferación de células y acumulación de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho de las células y calcio en la pared arterial. Dicha acumulación resulta en la formación de placas ateroscleróticas, también llamadas ateromas, que son las causantes de la obstrucción del flujo sanguíneo.

Existen varias hipótesis que sugieren que las fuerzas hemodinámicas a las que está sometido el endotelio, la capa que recubre internamente la pared arterial, influyen en el comienzo de la formación de los ateromas, especialmente en su localización. Además existen otros factores determinantes en el comienzo y avance de la enfermedad, como la concentración de colesterol en la sangre y la presión arterial.

En este trabajo se estudia la influencia de las propiedades no newtonianas de la sangre, así como también los efectos de la naturaleza pulsátil del flujo arterial en el mecanismo de formación y crecimiento de los ateromas, según predice un modelo desarrollado anteriormente por los autores. Por otra parte, dicho modelo fue mejorado introduciendo el drenaje hacia el sistema linfático, el cual se encarga de evacuar el excedente de moléculas de la pared arterial.

## 1 INTRODUCCIÓN

*Atherosclerosis* o *aterosclerosis* es una enfermedad que afecta las arterias de mediano y gran tamaño y que consiste en un proceso inflamatorio por el cual se produce la acumulación y proliferación de células, la acumulación de sustancias grasas, principalmente colesterol, productos de desecho de las células, y calcio en la pared arterial. Esto produce la formación de *placas ateroscleróticas* o *ateromas*, los cuales pueden evolucionar y crecer hacia el interior de la arteria, disminuyendo y hasta impidiendo el flujo de sangre (Ross, 1999). Si se produce la falta de irrigación sanguínea al corazón o al cerebro, esto puede causar la muerte, infarto o accidente cerebro-vascular con secuelas permanentes. Y son éstas las principales causas de muerte en los países desarrollados (AHA, 2003a, AHA, 2003b).

Las placas se forman en la llamada *túnica íntima* (Fung, 1993, Cabrera Fisher, 2003), ésta es la capa más interna de la pared arterial y está separada del lumen por una capa unicelular denominada *endotelio*. El endotelio recubre internamente toda la vasculatura y por lo tanto tiene un papel preponderante en la regulación del paso hacia la íntima, de moléculas transportadas por el torrente sanguíneo.

Se sabe que la localización de los ateromas en las arterias está determinada por los patrones de flujo sanguíneo, ya que se forman preferentemente en zonas donde las arterias se dividen, se unen o tienen curvas pronunciadas (Ku, 1997, Friedman and Giddens, 2005, Zarins et al., 1983, Friedman, 2002, Carallo et al., 1999). Los patrones de flujo definen las fuerzas hemodinámicas sobre el endotelio, además de transportar las moléculas en el torrente sanguíneo.

Las primeras teorías (Fry, 1969) proponían que las tensiones de corte altas causaban daño a la pared arterial y era en esas regiones donde se formaban las placas ateroscleróticas. Luego, en la década del '70, Caro fue el primero en proponer una teoría de transporte de masa dependiente de la tensión de corte (Caro et al., 1971). En los '80, otros autores (Friedman, 1989, Ku et al., 1985, Stary, 1984) mostraron que la formación de lesiones ateroscleróticas se produce mayormente en regiones donde la tensión de corte en la pared es baja y oscilante, e incluso se cree que los gradientes de la tensión de corte pueden ser importantes.

Los trabajos más recientes tienden a simular numéricamente el transporte de macromoléculas, como lipoproteínas de baja densidad (*low density lipoproteins*, LDL), que es el comúnmente llamado *colesterol malo*, por convección y difusión en el flujo sanguíneo (Lutostansky et al., 2003) y a través del endotelio (Nielsen, 1996, Ma et al., 1997, Kwangdeok et al., 2002, Kaazempur-Mofrad and Ethier, 2001, Tarbell, 2003). Algunos autores hicieron modelos acoplados del lumen y de la pared arterial (Stangeby and Ethier, 2002) mientras otros se concentraron en estudiar la influencia de los efectos no-Newtonianos de la sangre en las fuerzas sobre la pared arterial (Leiva, 2003, Ishikawa et al., 1998).

Los autores de este trabajo realizaron, en base al mecanismo de formación y crecimiento de los ateromas estudiado, un modelo simple y preliminar del transporte y acumulación de moléculas de LDL en la arteria carótida común, para obtener un valor estimativo del crecimiento de la placa aterosclerótica basado en la acumulación de colesterol en la íntima (Gessaghi et al., 2005). El modelo presentado fue mejorado para incluir el drenaje de moléculas de colesterol hacia el sistema linfático, el cual cumple la función de evacuar las macromoléculas que ingresan a la pared arterial y no son necesarias para las células que la forman. Se simuló el flujo sanguíneo utilizando un código de cálculo desarrollado en el departamento de Mecánica Computacional del Instituto Balseiro (ParGpfep) (Buscaglia et al., 1997).

Se estudiaron los patrones de flujo y su influencia sobre el crecimiento, considerando a la sangre como un fluido no-Newtoniano. Se compararon el caso estacionario Newtoniano

corrido anteriormente, (Gessaghi et al., 2005) con el no Newtoniano estacionario y pulsátil.

## 2 MODELO TEÓRICO

En el lumen arterial se obtuvieron los patrones de flujo sanguíneo resolviendo las ecuaciones de conservación de masa y momento para un fluido incompresible y no-Newtoniano y sin fuerzas volumétricas. Si bien el endotelio actúa como una membrana semipermeable, tanto el flujo de solvente como el de LDL es despreciable respecto del que circula por el lumen, por lo que, como un primer modelo simple, se utilizó como condición de contorno en el endotelio la velocidad normal y tangencial nula. En el caso estacionario se utilizó a la entrada un perfil parabólico de velocidad y a la salida una condición de tensión normal libre y se describe en la sección del modelo numérico las condiciones de entrada y salida utilizadas en el caso pulsátil.

A continuación se describe la ecuación constitutiva utilizada para la sangre.

### 2.1 Modelo No-Newtoniano

La sangre tiene propiedades viscoelásticas asociadas con las propiedades elásticas de la membrana de las células rojas y la viscosidad de los fluidos internos y externos a las células. Tanto el plasma sanguíneo como la hemoglobina, que es la sustancia dentro de las células rojas, se comportan como un fluido Newtoniano incompresible. En trabajos recientes se encontró que los efectos no Newtonianos son importantes principalmente en el caso de formación de flujos secundarios y, en menor medida, donde existe recirculación de flujo como es el caso en las zonas de grandes curvaturas y bifurcaciones de arterias donde se forman las placas ateroscleróticas (Basombrio et al., 2002, Ishikawa et al., 1998). Por esta razón se decidió modelar a la sangre como un fluido homogéneo y no Newtoniano.

Según estudios realizados la viscosidad de la sangre varía con la velocidad de deformación de la sangre,  $\dot{\gamma}$ , y presenta una tensión de fluencia por debajo de la cual, la sangre no fluye. Se ha demostrado que el modelo de Casson aproxima relativamente bien el comportamiento no Newtoniano de la sangre para velocidades de deformación bajas,  $\dot{\gamma} < 10s^{-1}$  (Fung, 1993). Dicho modelo está definido por la siguiente ecuación:

$$\sqrt{\tau} = \sqrt{\tau_y} + \sqrt{\mu_\infty \dot{\gamma}} \quad (1)$$

donde  $\tau$  es la tensión de corte,  $\tau_y$  es la tensión de fluencia o tensión umbral y  $\mu_\infty$  es la viscosidad asintótica también llamada coeficiente de viscosidad de Casson (Fung, 1993). La tensión de fluencia y la viscosidad asintótica varían con el hematocrito, que es el porcentaje en volumen de glóbulos rojos en la sangre.

### 2.2 Transporte de Colesterol

Las moléculas de colesterol, en particular las de LDL, son transportadas en el plasma sanguíneo (Nielsen, 1996, Steinberg, 1987) en forma convectiva y difusiva. No hay reacciones de ningún tipo que las hagan aparecer o desaparecer. Los parámetros relevantes involucrados en el proceso de transporte son: el número de Womersley,  $\alpha = d(\omega/\nu)^{1/2}$ , que depende del diámetro arterial,  $d$ , de la viscosidad cinemática de la sangre,  $\nu$ , y de una frecuencia característica,  $\omega$ ; el número de Schmidt,  $Sc = \nu / D_{LDLsangre}$ , que depende de la viscosidad de la sangre y del coeficiente de difusión del LDL en la sangre,  $D_{LDLsangre}$ ; y el número de Reynolds. Se puede ver un análisis del orden de magnitud de dichos parámetros en el trabajo presentado anteriormente por los autores (Gessaghi et al., 2005), donde se muestra

que, como el número de  $Pe = Re.Sc$  para el flujo sanguíneo en la arteria carótida es muy grande, se puede despreciar el transporte difusivo de LDL frente al convectivo. Considerando esto junto con el hecho de que es el endotelio el que realmente limita el pasaje de colesterol hacia la íntima, se asumió a la concentración de LDL en la sangre como constante y con una distribución uniforme en la sección arterial. Esto simplifica en gran medida el cálculo, ya que no es necesario resolver la ecuación de convección-difusión en el lumen arterial.

El transporte y acumulación de colesterol en la pared arterial está representado por la ecuación de convección-difusión, al igual que en el lumen, pero en este caso sí ocurren reacciones que harán desaparecer el LDL en la íntima. Las moléculas de LDL que llegan a la íntima se oxidan y son ingeridas por otras moléculas denominadas *macrófagos*. Son éstos los que forman las células espumosas que, junto con *células de músculo liso* que migran desde la *túnica media*, que es la capa de la pared arterial inmediatamente externa a la íntima, y se proliferan forman el ateroma. Por lo tanto, es el término sumidero el que proporciona la información sobre la acumulación de colesterol en la íntima y el que se quiere obtener en este trabajo.

Dado que las dimensiones en la dirección radial, el espesor inicial de la íntima es de  $\mu\text{m}$  para una arteria del diámetro de la arteria carótida común, son varios órdenes de magnitud menores que las dimensiones en las direcciones axial y circunferencial, se decidió despreciar los gradientes en éstas dos direcciones frente a la radial. Por otro lado, como el objeto del trabajo es estimar la acumulación de colesterol en la íntima, se despreció la distribución radial de concentración por lo que el modelo se simplifica, (Gessaghi et al., 2005).

En el trabajo presentado por los autores (Gessaghi et al., 2005), se puede ver el detalle del modelo utilizado para la permeabilidad del endotelio, lo que actúa como una de las condiciones de contorno de la íntima. Se representa al endotelio como una membrana semipermeable al plasma y al colesterol. Las fuerzas que controlan flujo de plasma que atraviesa el endotelio son los gradientes de presión hidrodinámica y osmótica, y el flujo de colesterol está dominado por el gradiente de concentración a través de la membrana y por el transporte convectivo debido al flujo de plasma. Existen también dos coeficientes que influyen el flujo de plasma y colesterol: el coeficiente de permeabilidad del endotelio al colesterol, que depende de la tensión de corte y de la concentración de colesterol en la sangre, y la conductividad hidráulica, que depende de la tensión de corte.

En el modelo presentado por los autores anteriormente, se asumió que no se acumulaba el plasma en la pared y que las partículas de LDL no salían hacia la *túnica media*. En este caso, se consideró el drenaje de moléculas de colesterol a través de las *túnicas media* y *adventicia* hacia el sistema linfático. Ésto se hizo agregando un flujo de colesterol saliente en dirección radial, compuesto por dos términos: uno que representa la difusión y es proporcional al coeficiente de difusión de LDL en la íntima, a la concentración en la íntima e inversamente proporcional al espesor de la íntima; y otro que representa las moléculas que son arrastradas por el flujo de plasma, y que es proporcional a dicho flujo y a la concentración en la íntima.

### 2.3 Crecimiento del ateroma

Se simuló el crecimiento inicial de la placa utilizando el mismo modelo que en el trabajo presentado anteriormente, (Gessaghi et al., 2005), donde se tuvo en cuenta el aumento de espesor debido a la acumulación de LDL oxidado, sin considerar otros volúmenes que están involucrados como puede ser el del macrófago en sí. Otro factor considerado es el del volumen de las células de músculo liso, cuya proliferación y migración en la íntima depende de la concentración de LDL oxidado (Taylor et al., 2006). Es importante aclarar que se asumió que inicialmente no hay partículas de LDL ni de CML en la íntima.

Como una célula espumosa puede estar formada por un macrófago que ingiere muchas moléculas de LDL oxidado y en este caso se asumió que todas las moléculas de LDL oxidado; pasan a formar parte de alguna célula espumosa y la concentración de LDL oxidado en la íntima será igual al término sumidero que se tiene de la ecuación de concentración de LDL en la íntima.

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

$$\Delta e = \Delta N_{LDL} \frac{V_{LDL}}{A_{celda}} + \Delta N_{CML} \frac{V_{CML}}{A_{celda}} \quad (2)$$

donde  $\Delta N_{LDL}$  y  $\Delta N_{CML}$  son las variaciones en el número de moléculas de LDL y de células de músculo liso respectivamente, entre los tiempos  $t$  y  $t + \Delta t$ ,  $V_{LDL}$  es el volumen de la molécula de LDL,  $V_{CML}$  es el volumen de la célula de músculo liso y  $A_{celda}$  es el área de la celda donde se está calculando el aumento de espesor. En este sentido se varió levemente el modelo respecto del modelo presentado anteriormente. En el modelo anterior se consideraba sólo el diámetro de las moléculas LDL y el alto de las CML, por lo que se estaba asumiendo que las moléculas se apilaban una encima de la otra, todas las moléculas contribuían a aumentar el espesor. En este caso se considera el volumen dividido en el área de la celda, lo que tiene en cuenta la posibilidad de las moléculas llenen la celda antes de comenzar a aumentar el espesor.

Luego, como se mantiene la concentración constante, el aumento de moléculas de LDL será proporcional al aumento de concentración, mediando el número de Avogadro y el peso molecular del LDL.

Además se asumió que el endotelio no ofrece resistencia al crecimiento, por lo se asumió que la concentración en la íntima se mantiene constante y aumentará el espesor al aumentar la cantidad de moléculas de colesterol.

### 3 MODELO NUMÉRICO

La Figura 1 muestra la geometría del modelo numérico tridimensional de la carótida analizada en este trabajo. La malla fue generada en GID v7.2 y está compuesta por 278213 tetrahedros. Se resolvieron por el método de elementos finitos utilizando un código de cálculo desarrollado en el departamento de Mecánica Computacional del Instituto Balseiro (ParGpfep) (Buscaglia et al., 1997). La forma y dimensiones del modelo se eligieron de tal manera de poder comparar con los resultados experimentales obtenidos por (Ding et al., 2001). Las dimensiones utilizadas fueron de 15 mm diámetro a la entrada, 51 grados el ángulo de bifurcación, 32 mm es distancia entre los centros de la carótida externa y la interna y sus diámetros son 11mm y 8mm, respectivamente. El largo total del modelo utilizado es de 122 mm.

Como se mencionó anteriormente, las condiciones de contorno en la pared arterial son la de no deslizamiento e impermeabilidad.

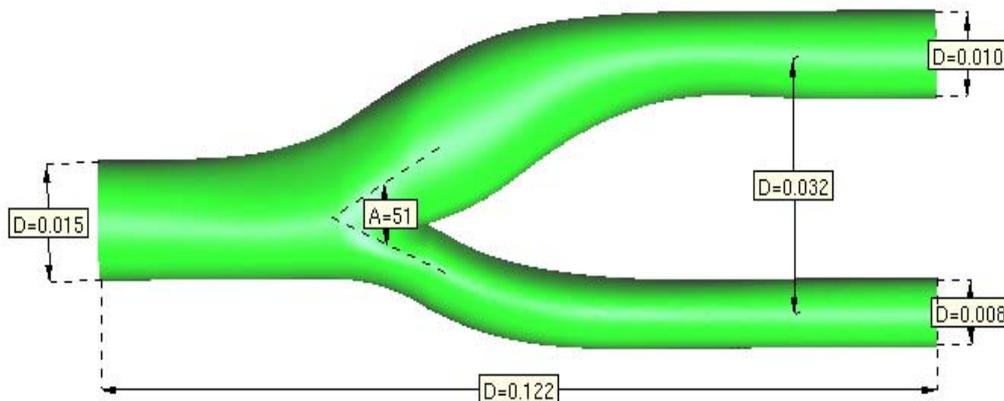


Figura 1: Geometría utilizada para simular la bifurcación de la arteria carótida. Dimensiones en mm.

Como condición de borde en el caso no estacionario, se utilizó una onda de presión a la entrada de manera de obtener una onda de velocidad fisiológica. En la Figura 2 se muestra la curva de velocidad máxima obtenida a la entrada de la carótida común, como resultado de la onda de presión impuesta. A la salida se utilizó la condición natural, por lo que los caudales de salida por cada rama de la bifurcación se regulan naturalmente en función de su resistencia. Se utilizó una frecuencia del ciclo cardíaco de 60 latidos por minuto y la amplitud de la presión se eligió de tal manera de obtener a la entrada un número de Reynolds medio de 400.

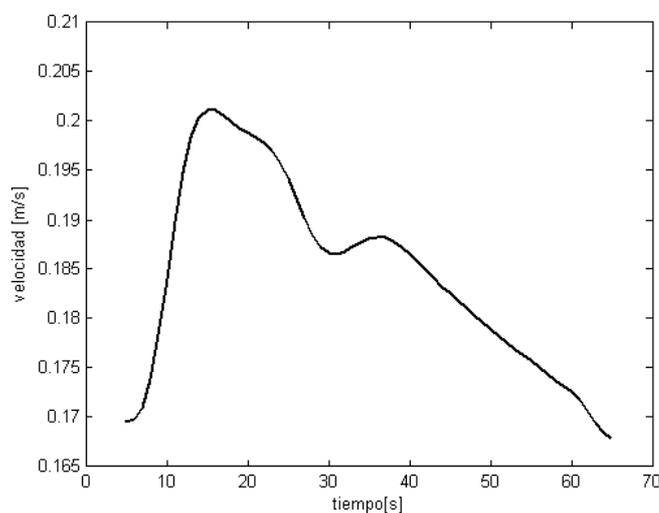


Figura 2: Onda de velocidad máxima resultante en la entrada. Re medio 400.

Como el modelo de Casson predice un crecimiento de la viscosidad al disminuir la tensión de corte, esto produce problemas numéricos en la zona donde el perfil de velocidad se aplana, por ello es que se utilizó un modelo de Casson con corte. Ha sido demostrado que las diferencias obtenidas con este modelo respecto del modelo de Casson sin corte son despreciables (Leiva, 2003).

Como el modelo de crecimiento aún no incluye variaciones temporales de la tensión de corte, la concentración y la presión arterial, se promediaron los valores obtenidos en todo el ciclo cardíaco para obtener el valor RMS, es decir la raíz de los cuadrados en todo el ciclo. Se

hizo el promedio de esta forma porque como la tensión de corte oscila en dirección en la zona del sinus, si se promediara directamente los valores se cancelarían y se tendrían problemas numéricos que no representan la situación real.

Como se describió en la sección anterior y en (Gessaghi et al., 2005), la íntima se discretizó axial y circunferencialmente con la misma malla superficial que el lumen, y con un espesor inicial uniforme de 50  $\mu\text{m}$ . Se obtuvo en cada uno de éstos volúmenes un balance entre el colesterol entrante y saliente, que define el LDL que se oxida y por lo tanto su acumulación.

#### 4 RESULTADOS

La Figura 3 muestra la comparación entre los resultados del caso estacionario y no Newtoniano obtenidos por (Ding et al., 2001), mediante técnicas experimentales de visualización de flujo (Fig. 3-a), y las líneas de corriente obtenidas numéricamente por los autores de este trabajo (Figs. 3-b y 3-c). Los resultados numéricos fueron obtenidos con mallas de 57504 nodos y 278213 tetraedros (3b) y de 160803 nodos y 828919 tetraedros (3c).

Se puede observar que los flujos secundarios obtenidos en el sinus son cualitativamente similares, aunque los flujos cruzados son más pronunciados en el trabajo de Ding et al. Estudiando los resultados en detalle encontramos que las mallas utilizadas no alcanzan para capturar correctamente los altos gradientes de velocidad cercanos a las paredes en las zonas externas de las curvas a ambos lados de la división de flujo de la “Y”. Debido a esto, la vorticidad predicha por la simulación en esas zonas es más débil que la esperada en el caso real. Como esta vorticidad es justamente la responsable de la magnitud del flujo secundario, creemos que es esta la causa principal de la discrepancia entre experimento simulación.

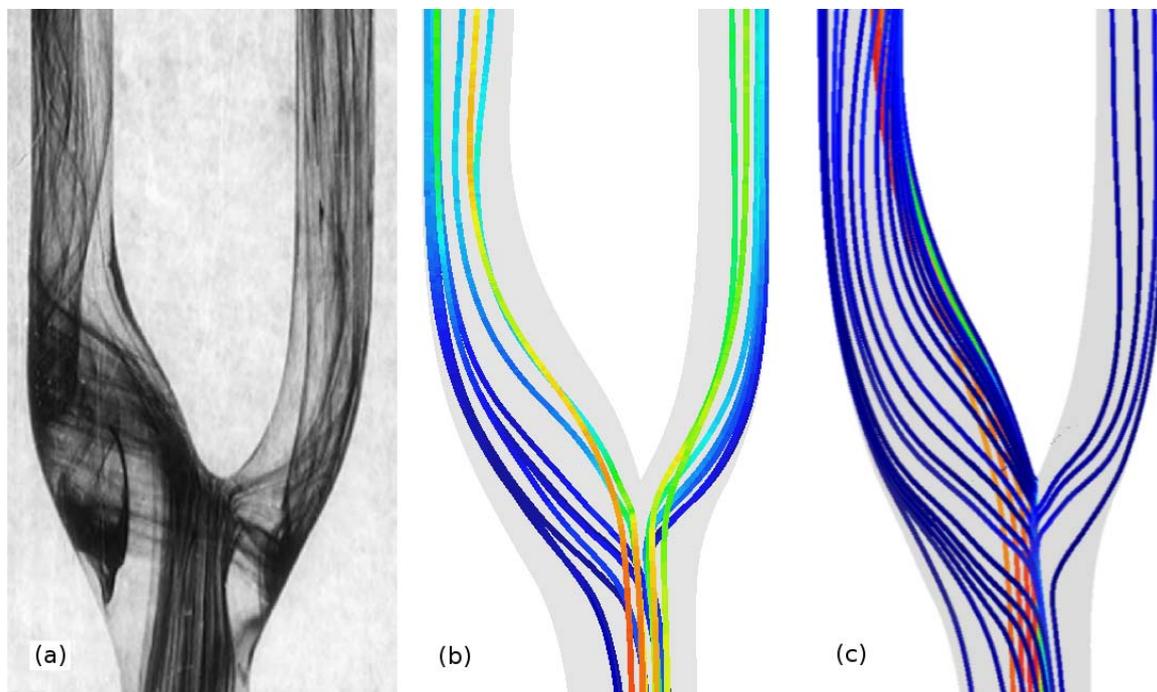


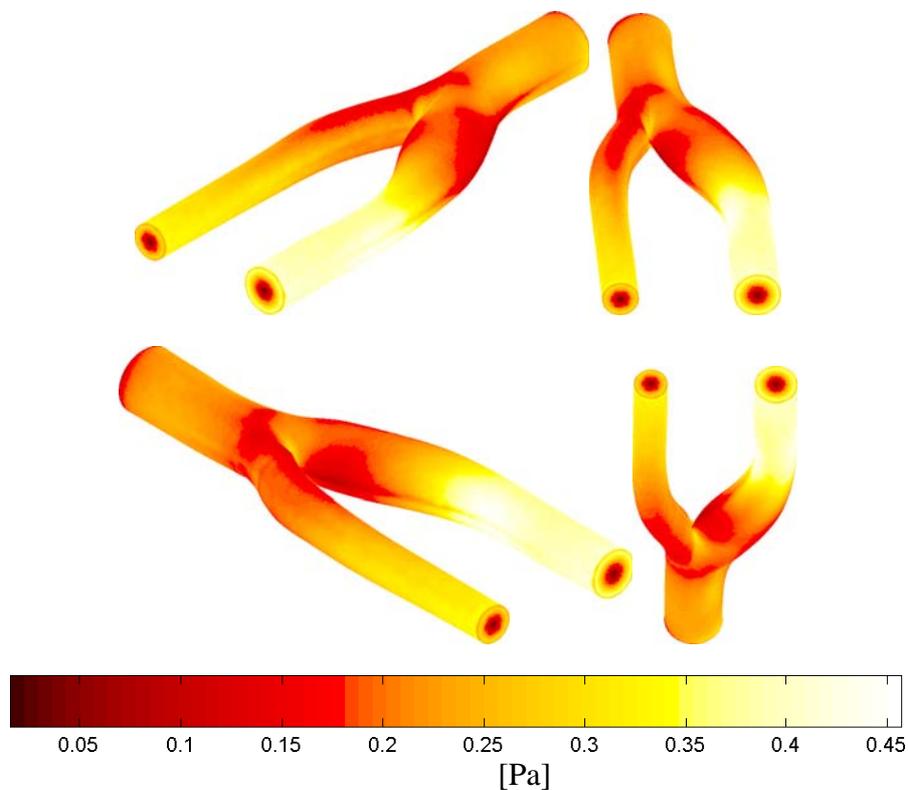
Figura 3: Comparación cualitativa de líneas de corriente para el caso estacionario y  $Re = 400$ .

a) Experimental (Ding. et al 2001), b) y c) numéricas.

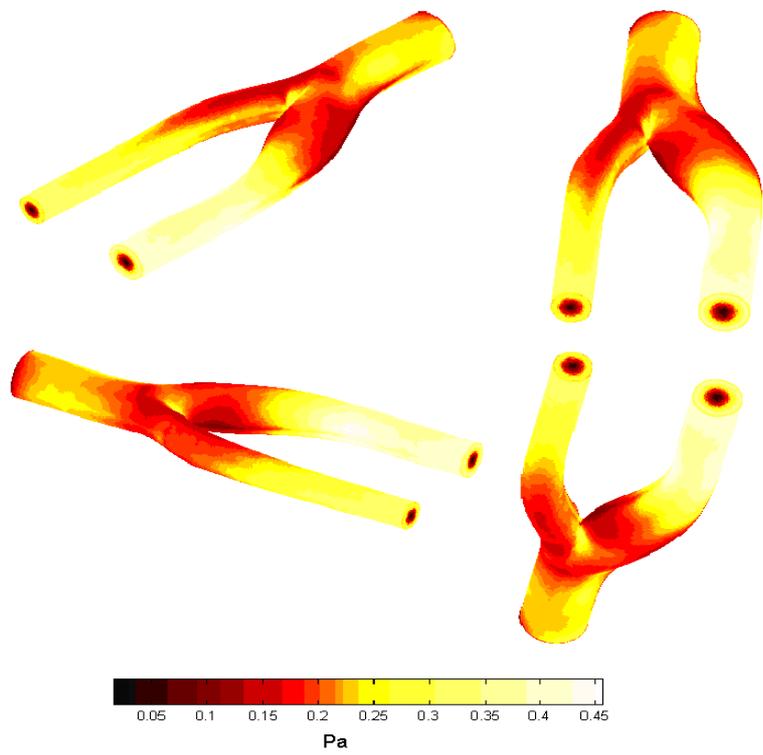
Cabe aclarar además que Ding et al utilizaron como fluido experimental una mezcla de

agua y glicerol, para obtener los índices de refracción del vidrio, que tiene una viscosidad cinemática levemente inferior a la de la sangre y que posiblemente tampoco tenga el mismo comportamiento no Newtoniano. También debe considerarse que los dominios real y simulado, si bien similares, no son exactamente iguales.

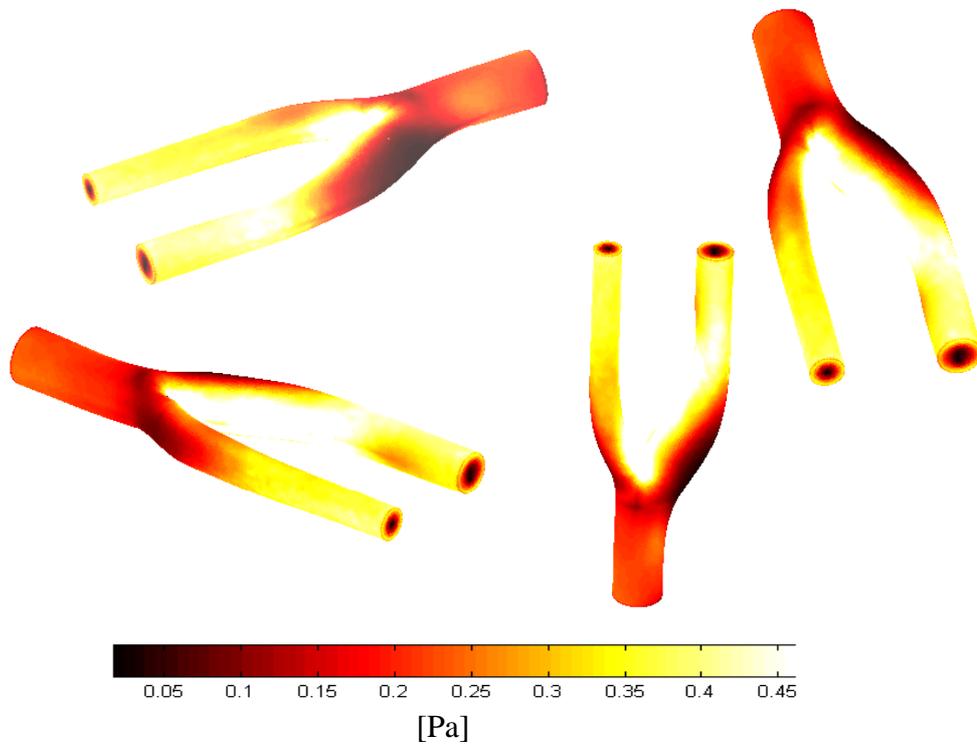
La Figura 4 muestra resultados obtenidos con la malla menos densa, en particular la tensión de corte para los casos estacionario Newtoniano y no Newtoniano, y la raíz de la media de los cuadrados, *root mean square* (RMS), de las tensiones de corte a lo largo de un ciclo cardíaco, para una frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto. Este es el valor de tensión de corte que se utilizó como dato de entrada al modelo de crecimiento, ya que un promedio aritmético anularía las tensiones de corte en las zonas donde se producen oscilaciones en la dirección de la misma.



(a)



(b)



(c)

Figura 4: (a) Tensión de corte obtenida para el caso estacionario y Newtoniano, (b) estacionario y no Newtoniano y (c) RMS de la tensión de corte en un ciclo para el caso no estacionario, con 60 latidos por minuto. En los tres casos  $Re = 400$ .

Se puede ver que, en el caso pulsátil, el valor RMS de la tensión de corte en las zonas de recirculación de flujo, es decir en las cara caras externas de la bifurcación donde se suelen formar las placas, es marcadamente más baja que en el resto de la bifurcación. En los dos casos estacionarios, tanto el Newtoniano como el no Newtoniano, la diferencia no sólo no es tan marcada, sino que también la zona donde esto ocurre es cualitativamente diferente. También es importante destacar que los valores obtenidos de tensión de corte están dentro de los valores fisiológicos que figuran en la literatura (Ding et al., 2001).

La tasa de crecimiento en la pared, normalizada respecto del mínimo crecimiento, para el caso pulsátil se muestra en la Figura 5. Se puede ver que la zona donde el modelo predice el crecimiento del ateroma se encuentra más concentrada que en el caso Newtoniano y estacionario mostrado anteriormente por los autores (Gessaghi et al., 2005). Además, según predice el modelo, el crecimiento en la zona del sinus es más de setenta veces el crecimiento en el resto de la arteria; mientras que el modelo presentado anteriormente predecía un crecimiento relativo en la zona del sinus mayor a cinco veces, para el caso estacionario y Newtoniano.

La Figura 6 representa el crecimiento de la placa en la zona del sinus, que es donde se obtiene la tasa de crecimiento máxima con el modelo desarrollado. Según se observa, ésta es bastante más importante en el caso Newtoniano, mientras que no se nota gran diferencia entre los casos estacionario y pulsátil no Newtonianos. Esto podría ser nuevamente el reflejo de la malla utilizada que no captura correctamente los altos gradientes de velocidad cercanos a las paredes en las zonas externas de las curvas a ambos lados de la división de flujo de la “Y” en el caso estacionario.

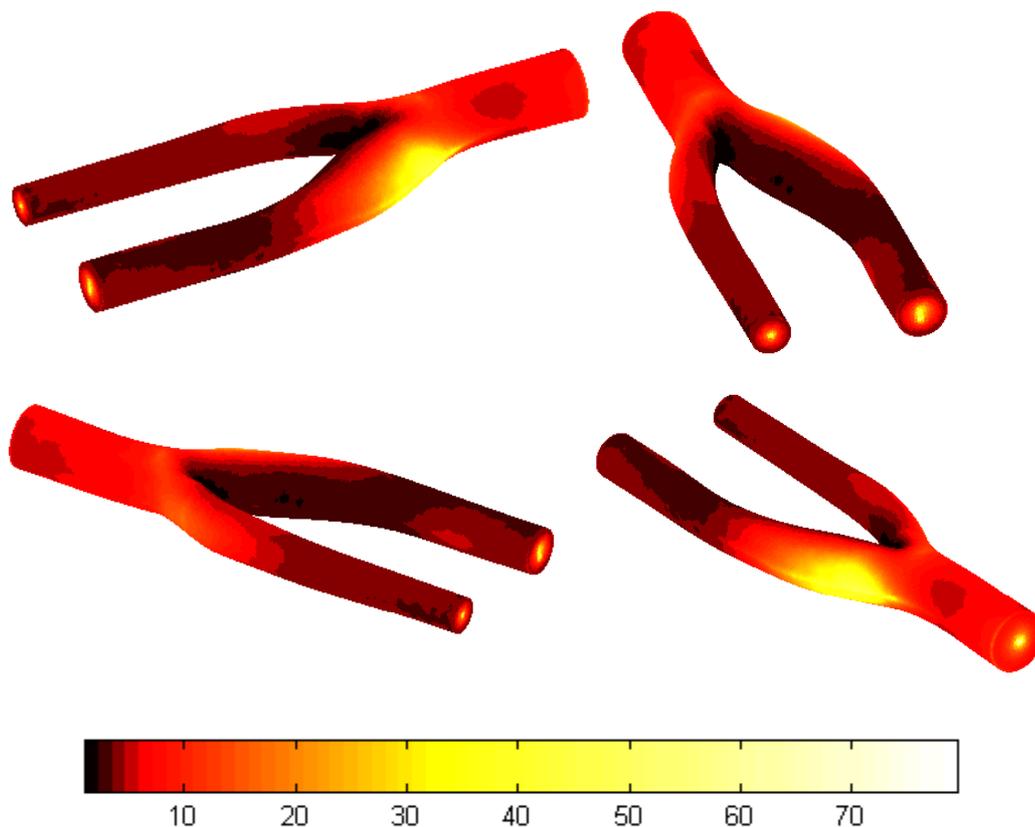


Figura 5: Tasa de crecimiento normalizada de la íntima para el caso no estacionario, con 60 latidos por minuto y un Reynolds promedio de 400.

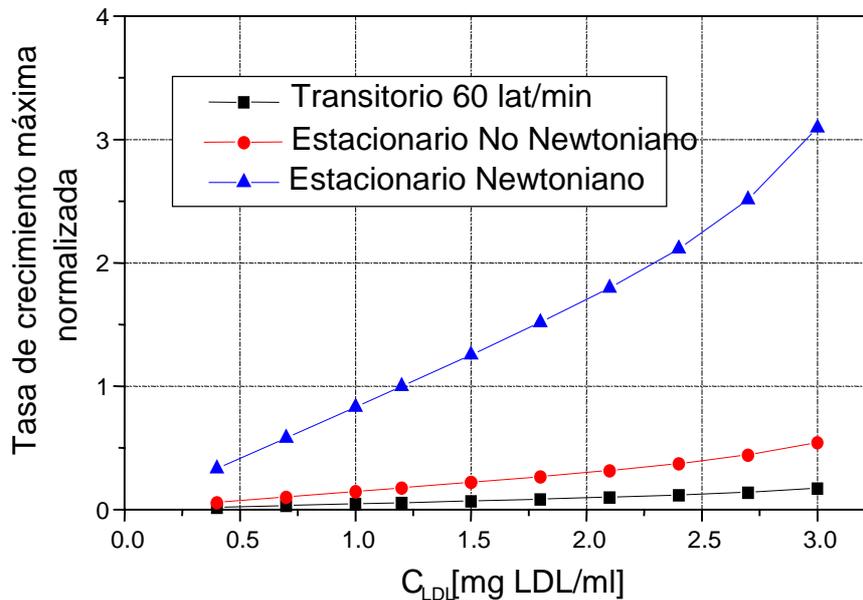


Figura 6: Comparación de los valores máximos de tasa de crecimiento en la íntima para los casos estacionarios y no estacionario.

## 5 CONCLUSIONES

En los resultados mostrados se encuentran varios efectos importantes. Por un lado se puede ver que la raíz cuadrática media de la tensión de corte en la pared para el caso no estacionario es marcadamente menor en la zona del sinus, lo cual concuerda con valores encontrados con otros autores. Sin embargo, es evidente que el modelo numérico no está prediciendo del todo bien por falta de discretización los altos gradientes de velocidad generados en la zona de la bifurcación y por lo tanto los flujos cruzados que allí se generan.

Por otro lado, la inclusión de un flujo saliente atravesando la media y la adventicia y hacia el sistema linfático, sumado a la marcada disminución de la tensión de corte en el caso Newtoniano estacionario, causan que la tasa de crecimiento predicha por el modelo aumente notablemente para éste caso respecto de los casos estacionario y pulsátil no Newtonianos. Sin embargo, sigue siendo un modelo simple y preliminar ya que faltan incluir efectos como por ejemplo la influencia del llamado *colesterol bueno*, o high density lipoproteins (HDL). Éstas moléculas actúan protegiendo a la pared arterial de dos formas. Por un lado previenen la oxidación del LDL por lo que aumenta el flujo saliente, y por otro favorecen la reacción de reducción por la cual el LDL oxidado, que es el que permanece en la pared arterial y forma las placas, se desprende de los átomos de oxígeno y vuelve a su estado normal (von Eckardstein et al., 2001). Además, los órdenes de magnitud absolutos predichos por el modelo descrito son aún poco realistas, lo cual confirma la necesidad de incluir otros efectos que tenderían a disminuir el crecimiento de la placa.

Cualitativamente, sin embargo, el modelo se aproxima a la realidad, en cuanto a las zonas donde predice el crecimiento y a la notable diferencia entre el crecimiento en esta zona respecto del resto de la arteria.

Es cuanto a trabajos futuros, es evidente que antes de continuar tratando de mejorar el modelo de crecimiento, es menester lograr una simulación del flujo de sangre que capture

correctamente la presencia y magnitud de los flujos secundarios en el caso estacionario, y luego intentar simular transitorios poniendo mucho cuidado en discretizar adecuadamente las zonas con alta vorticidad.

## 6 REFERENCIAS

- AHA (2003a). Heart diseases and stroke statistics - 2003 update *American Heart Association website*.
- AHA (2003b). International cardiovascular disease statistics, Vol. 2003 *American Heart Association website*.
- Basombrio, F. G., Dari, E. A., Buscaglia, G. C. and Feijoo, R. A. (2002). Numerical experiments in complex hemodynamic flows. Non-newtonian effects. *International Journal of Computational Fluid Dynamics*.
- Buscaglia, G. C., Dari, E. A., A., L. and Raschi, M. A. (1997). Un programa general de elementos finitos en paralelo *Instituto Balseiro, Bariloche*, pp. 1-10.
- Cabrera Fisher, E. (2003). Fisiopatología arterial((Ed), SAC), pp. 1-6.
- Carallo, C., Irace, C., Pujia, A., De Franceschi, M. S., Crescenzo, A., Motti, C., Cortese, C., Mattioli, P. L. and Gnasso, A. (1999). Evaluation of Common Carotid Hemodynamic Forces : Relations With Wall Thickening. *Hypertension*, **34**, 217-221.
- Caro, C., Fitz-Gerald, J. and Schroter, R. (1971). Atheroma and arterial wall shear. Observation, correlation and proposal of a shear dependent mass transfer mechanism for atherogenesis. *Proc. Roy. Soc. London. Series B*, **177**, 109-159.
- Ding, Z., Wang, K., Li, J. and Cong, X. (2001). Flow field and oscillatory shear stress in a tuning-fork-shaped model of the average human carotid bifurcation. *Journal of Biomechanics*, **34**, 1555-1562.
- Friedman, M. (1989). A biologically plausible model of thickening of arterial intima under shear. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **9**, 511-522.
- Friedman, M. and Giddens, D. (2005). Blood Flow in Major Blood Vessels: Modeling and Experiments, **33**, 1710-1713.
- Friedman, M. H. (2002). Editorial: Biomechanical Approaches to Atherosclerosis. *Annals of Biomedical Engineering*, **30**, 417-418.
- Fry, D. (1969). Certain histological and chemical responses of the vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog. *Circ Res*, **24**, 93-108.
- Fung, Y. C. (1993) *Mechanical properties of living tissue*, Springer-Verlag, New York.
- Gessaghi, V. C., Raschi, M. A., Larreteguy, A. E. and Perazzo, C. A. (2005). Simulación del Efecto del LDL en el Crecimiento de una Placa Aterosclerosa, Vol. XXIV ((Ed), Larreteguy, A. E.) Ciudad Autónoma de Bs.As.
- Ishikawa, T., Guimaraes, L. F. R., Oshima, S. and Yamane, R. (1998). Effect of non-Newtonian property of blood on flow through a stenosed tube. *Fluid Dynamics Research*, **22**, 251-264.
- Kaazempur-Mofrad, M. R. and Ethier, C. R. (2001). Mass Transport in an Anatomically Realistic Human Right Coronary Artery. *Annals of Biomedical Engineering*, **29**, 121-127.
- Ku, D., Giddens, D., Zarins, C. and Glagov, S. (1985). Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **5**, 293-302.
- Ku, D. N. (1997). Blood flow in arteries. *Annual Review of Fluid Mechanics*, **29**, 399-434.

- Kwangdeok, L., Gerald, M. and SP, M. (2002). Macromolecular transport through arterial wall: elastic barrier permeabilities 2° Joint BMES/ EMBS Conference ((Ed), IEEE) Houston, TX, pp. 538.
- Leiva, J. L. (2003). Análisis computacional de los efectos no Newtonianos de la sangre sobre la pared arterial *Instituto Balseiro, Comisión Nacional de Energía Atómica, Universidad Nacional de Cuyo, Bariloche*.
- Lutostansky, E. M., Karner, G., Rappitsch, G., Ku, D. N. and Perktold, K. (2003). Analysis of hemodynamic fluid phase mass transport in a separated flow region. *Journal of Biomechanical Engineering*, **125**, 189-196.
- Ma, P., Li, X. and Ku, D. N. (1997). Convective mass transfer at the carotid bifurcation. *Journal of Biomechanics*, **30**, 565-571.
- Nielsen, L. B. (1996). Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **123**, 1-15.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis -- An Inflammatory Disease. *N Engl J Med*, **340**, 115-126.
- Stangeby, D. and Ethier, C. (2002). Computational analysis of coupled blood-wall arterial LDL transport. *Journal of Biomechanical Engineering*, **124**, 1-8.
- Stary, H. (1984). Location and development of atherosclerotic lesions in coronary arteries. *Atherosclerosis*, **50**, 237-9.
- Steinberg, D. (1987). Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation*, **76**, 508-514.
- Tarbell, J. (2003). Mass transport in arteries and the localization of atherosclerosis. *Annual Review of Biomedical Engineering*, **5**, 79-118.
- Taylor, A. M., Li, F., Thimmalapura, P., Gerrity, R. G., Sarembock, I. J., Forrest, S., Rutherford, S. and McNamara, C. A. (2006). Hyperlipemia and Oxidation of LDL Induce Vascular Smooth Muscle Cell Growth: An Effect Mediated by the HLH Factor Id3. *Journal of Vascular Research*, **43**, 123-130.
- von Eckardstein, A., Nofer, J.-R. and Assmann, G. (2001). High Density Lipoproteins and Arteriosclerosis : Role of Cholesterol Efflux and Reverse Cholesterol Transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **21**, 13-27.
- Zarins, C. K., Giddens, D. P., Bharadvaj, B. K., Sottiurai, V. S., Mabon, R. F. and Glagov, S. (1983). Carotid bifurcation atherosclerosis. Quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress. *Circulation Research*, **53**, 502-514.