



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
INGENIERÍA

FLUJO Y ANASTOMOSIS EN REDES
VASCULARES

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

INGENIERÍA QUÍMICA - PROCESOS
P R E S E N T A:

JOAQUÍN FLORES GERÓNIMO



TUTOR:
DRA. EUGENIA CORVERA POIRÉ

MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PROFESORES

Presidente: Dr. Chávez Castellanos Ángel Enrique
Vocal: Dr. Aguayo Vallejo Juan Pablo
Secretario: Dr. Vicente y Rodríguez William
1er. suplente: Dr. Del Río Portilla Jesús Antonio
2º suplente: Dra. Corvera Poiré Eugenia

Esta tesis fue desarrollada en:

Departamento de Física y Química Teórica
Cubículo F-210
Facultad de Química
Ciudad Universitaria
Universidad Nacional Autónoma de México

ASESORA

Dra. Eugenia Corvera Poiré

SUSTENTANTE

Joaquín Flores Gerónimo

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mi tutora la Dra. Eugenia Corvera Poiré por darme la oportunidad de participar en este proyecto de investigación, por sus consejos, por enseñarme a esforzarme y por creer en mi. Maestra he aprendido muchas cosas de usted y le agradezco todo el tiempo y esfuerzo invertidos en mi formación, es una gran persona y la admiro mucho.

Quiero agradecer también a mis profesores de la maestría por las excelentes clases impartidas. En especial al Dr. Enrique Chávez y a la Dra. María Eugenia Costas.

Agradezco a los miembros del jurado por el tiempo invertido en la revisión de la tesis, por sus consejos y correcciones.

Agradezco a DGAPA por la beca otorgada a través del proyecto DGAPA IN 101907.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por sus apoyos mediante el proyecto de investigación 83149.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca para estudios de maestría, número 4709.

Agradezco a los proyectos CONACyT 102414 y 83149; a la Facultad de Química de la UNAM; a la Red de Materia Condensada Blanda, por los apoyos proporcionados para asistir a las siguientes reuniones:

- *XXXIX Reunión de Invierno de Física Estadística* celebrada en Taxco, Guerrero del 5 al 8 de enero 2010.

- *XL Reunión de Invierno de Física Estadística* celebrada en Taxco, Guerrero del 4 al 7 de enero 2011.
- *Seminario Internacional Enzo Levi* celebrado en Morelia, Michoacán el 5 y 6 de mayo del 2011.
- *XLI Reunión de Invierno de Física Estadística* celebrada en Xalapa, Veracruz del 3 al 6 de enero 2012.
- *Primera reunión de la Red de Materia Condensada Blanda* celebrada en Juriquilla, Queretaro del 29 de enero al 2 de febrero de 2012.

A mis papás, Fidel y Silvia.

Papá te quiero mucho, eres un hombre ejemplar, no hay palabras para explicarte lo agradecido que estoy contigo. Eres un gran ejemplo para mi vida y me siento muy orgulloso de ti. Gracias por tu apoyo y respaldo.

Chivis siempre estarás presente en mis pensamientos y mi corazón. Gracias porque te esforzaste para que yo tuviera un buen futuro. Los frutos de ese esfuerzo se ven reflejados.

A mis hermanos, Fid, Mau y recientemente Rosbel, los quiero mucho, mi vida no sería tan plena sin ustedes. Gracias por su apoyo y amor incondicional.

A mis amigos del cubo, Alex, Boris, Bruno, Eugenio, Jose de Jesús, Oscar, Rodrigo y al Dr. Jesús Hernández Trujillo, gracias por su amistad y por hacer muy ameno y divertido el tiempo en el cubo.

A mi amiga Aimee, gracias por toda tu ayuda, consejos y por revisar mi tesis. Sabes lo mucho que te quiero.

A Vero, gracias por tu cariño, eres una persona especial en mi vida.

A mi familia, abuelos, tíos y primos, gracias por su apoyo y por preocuparse por mí.

AL DIOS NO CONOCIDO, por la maravilla de vivir.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	6
2. Antecedentes	11
2.1. Modelo geométrico para la red sin anastomosis	11
2.2. Modelo hidrodinámico para la sangre	12
3. Modelos de anastomosis	17
3.1. Modelo básico de anastomosis	17
3.2. Conexión entre vasos de un mismo nivel	19
3.3. Conexión entre vasos de diferentes niveles	21
4. Aplicación al sistema circulatorio del perro	23
4.1. Efecto de la geometría del sistema en la respuesta de la red	24
4.2. Análisis matemático y discusión.	29
5. Conclusiones	35
Referencias	36

INTRODUCCIÓN

La anastomosis en el contexto de vasculatura sanguínea se refiere a la conexión entre vasos que permiten la formación de circuitos o bucles. En mamíferos sanos existe anastomosis a diferentes niveles del árbol arterial, sin embargo, ésta se vuelve más frecuente cuanto más lejos están los vasos del corazón (en niveles cada vez más internos del árbol arterial) [1].

La anastomosis es particularmente relevante en enfermedades vasculares. Pacientes con enfermedades de isquemia vascular tienden a desarrollar vasos colaterales que evitan la obstrucción de una arteria mayor creando caminos alternativos para el flujo. Esto puede explicar porqué algunos de los pacientes presentan síntomas de isquemia mínimos o nulos [2]. Por ejemplo, las arterias colaterales son una respuesta adaptativa común en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria (CHD por sus siglas en inglés) y pueden prevenir la isquemia al miocardio tanto en individuos sanos como en pacientes con CHD [3].

La circulación colateral constituye un importante aspecto de la circulación cerebrovascular. Una red altamente interconectada de arteriolas recubre la corteza cerebral para dirigir la sangre al manto cerebral. Dicha red cortical de arterias presenta un alto grado de redundancia, manteniendo un flujo colateral para mitigar los efectos de la obstrucción vascular, y juega un papel fundamental en la fisiopatología de la isquemia cerebral [4]. Experimentalmente, se ha encontrado que un eficiente suministro de sangre colateral retrasa la lesión isquémica después de una obstrucción de la arteria cerebral media [5]. La

anatomía, función y hemodinámica de los vasos cerebrales anastomóticos son actualmente temas de intensa investigación. La razón es que estas vías de protección vascular pueden determinar la gravedad de una lesión isquémica [7, 6]. Además, entender el efecto de la anastomosis colateral podría explicar las diferencias en los resultados clínicos, permitir una estratificación del riesgo para cada individuo, y expandir las opciones de tratamiento para infarto agudo y para trastornos cerebrovasculares crónicos [6].

En los casos mencionados anteriormente, los circuitos formados por la anastomosis tienen la función de hacer más robusta la red, a través de hacerla redundante. Esto es para asegurar la conservación del flujo sanguíneo, y la entrega de nutrientes a un tejido a pesar de la presencia de obstrucciones locales [8, 9, 10]. Un incremento en el número de vasos anastomóticos también ocurre en varias patologías asociadas con microneovascularización, como en la retinopatía diabética [11] o en la enfermedad de Moyamoya [12].

La presencia de anastomosis es particularmente relevante alrededor de tumores cancerosos, ya que estos a menudo promueven la creación de una red vascular más profusa, esto sucede principalmente a nivel de arteriolas y capilares, donde la red está típicamente constituida por un sistema complejo de circuitos interconectados [13, 14]. En este caso, la función de robustez por redundancia también tiene sentido, sin embargo, se puede especular que existe además un incremento del flujo sanguíneo ya que los tumores requieren de nutrientes y sangre oxigenada para crecer. En otros casos, los tumores secuestran una arteria grande, la cual evita varios niveles y alimenta directamente al tumor [15], aquí también se puede pensar que el efecto de la anastomosis es incrementar el flujo.

En este trabajo estudiamos el efecto de la anastomosis desde un punto de vista hidrodinámico. Demostramos que, en términos generales, la anastomosis causa un aumento del flujo en la red. Sin embargo, los detalles de cómo la ubicación de los circuitos con anastomosis afectan al flujo sanguíneo dependen fuertemente de la geometría de la red subyacente. Esto es, incluso para una red muy idealizada -que consiste en circuitos integrados a una red ramificada en forma de árbol- la ubicación y el tamaño de los circuitos causados por la anastomosis pueden incrementar dramáticamente el flujo, tener un efecto mínimo en él o incluso ser despreciables dependiendo de la secuencia de radios y longitudes de los vasos que forman la red subyacente.

Nuestro modelo permite el estudio de redes de vasos a diferentes escalas. Se puede aplicar al sistema circulatorio de algún mamífero o a ciertas redes microvasculares. La topología de las redes en la microcirculación es muy compleja, sin embargo, existen algunos tejidos en los que la microcirculación ocurre en un árbol divergente de arteriolas que alimentan a los capilares, como sucede en el tejido mesentérico [1] o la red pial de la arteria cerebral media [8] -al menos a ciertas escalas espaciales-. En tales escenarios nuestro modelo puede ser aplicado.

La estructura del trabajo es la siguiente: en la sección 2.1 presentamos las características geométricas de una red en forma de árbol en ausencia de anastomosis. En la sección 2.2 describimos el modelo hidrodinámico que usamos para la sangre y mostramos cómo se relacionan el flujo y el gradiente de presión a través de una función de respuesta dinámica para la red de vasos. Ésta a su vez, se expresa en términos de la función respuesta dinámica de los vasos individuales que componen la red. La sección 3.1 presenta el modelo básico

de anastomosis a través de una analogía eléctrica. La sección 3.2 incorpora la anastomosis en una red cuando conecta ramas en un árbol al mismo nivel de bifurcación. Esto es, estudiamos puentes entre dos arterias (o venas) paralelas que constituyen los vasos anastomóticos. Encontramos que, para las redes de árbol subyacentes cuyos vasos tienen radios y longitudes iguales a todos los niveles, mientras más externo es el nivel en el que ocurre la anastomosis mayor es la respuesta. La sección 3.3, incorpora anastomosis en una red en forma de puentes que conectan vasos de distintos niveles de bifurcación, encontramos que, para redes cuyos vasos tienen radios y longitudes iguales a todos los niveles, la respuesta de la red es más grande mientras más lejanos estén entre sí los niveles que conecta el puente. En el capítulo 4 aplicamos el modelo a la información disponible para el sistema circulatorio del perro. Encontramos que el efecto que la anastomosis causa a diferentes niveles de bifurcación está fuertemente determinado por la estructura de la red subyacente sin anastomosis. Para entender mejor la dependencia de la respuesta con la geometría de la red introducimos dos modelos idealizados en la sección 4.1. Aproximamos los valores del sistema circulatorio del perro de dos diferentes maneras. Estos modelos idealizados nos permiten entender matemáticamente las cantidades relevantes de la red subyacente que determinan la respuesta dinámica de la red cuando la anastomosis está presente. En la sección 4.2 presentamos un análisis matemático y una discusión de nuestros resultados. Encontramos que, en gran medida, la respuesta dinámica es un efecto local. Notablemente, nuestros resultados indican que siempre que haya un salto en resistencias -de la red subyacente-, existirá también un salto en la respuesta de la red cuando la anastomosis está presente. Finalmente, el capítulo 5 presenta nuestras conclusiones. Sostenemos que, siempre que haya una red subyacente en forma de árbol en una vasculatura in vivo, nuestro modelo puede ser usado para interpretar el efecto de la anastomosis. Esto es particular-

mente relevante, ya que los progresos recientes en microscopia de alta resolución [16, 17] han permitido una mejor caracterización de la vasculatura en general y de la vasculatura asociada a tumores sólidos en particular, contribuyendo a mejorar la predicción de la progresión del cáncer. La conjunción de estos sofisticados sistemas de rastreo y modelos físicos, como el presentado en este trabajo, pueden proveer una herramienta importante para llevar a cabo predicción temprana y diagnósticos que puedan ayudar a definir las terapias adecuadas que deban ser seguidas. En este contexto, nuestro modelo es capaz de interpretar el efecto de la anastomosis en una clase particular de redes de vasos. Esto es, el modelo puede cuantificar el beneficio que un tumor sólido en particular extrae de su vascular local.

ANTECEDENTES

2.1. Modelo geométrico para la red sin anastomosis

Recientemente se desarrolló un modelo para estudiar el flujo de un fluido viscoelástico en una red de tubos [18]. El modelo consiste en una red de árbol en la que los vasos se bifurcan siempre de uno a dos vasos idénticos entre ellos, dando lugar a ramas idénticas de la red. En cada paso de bifurcación permitimos la posibilidad de cambios en el área de la sección transversal y en la longitud de los vasos. De esta manera, cada nivel (o generación) de la red está formada por vasos con la misma longitud y área de la sección transversal. De modo que, la red está caracterizada por el número de niveles, el área de la sección transversal y la longitud de los vasos en cada nivel. Consideramos una red simétrica para el flujo de regreso, de tal forma que la red se cierre en sí misma. Esto se ilustra en la figura 2.1, en donde mostramos también que los segmentos que se encuentran a la misma distancia de la rama principal -pertenecientes al mismo nivel- se etiquetan con el mismo índice. Nos referimos a niveles externos de la red como a aquellos cercanos a la rama principal y niveles internos como a aquellos que son el resultado de varias bifurcaciones sucesivas de la rama principal.

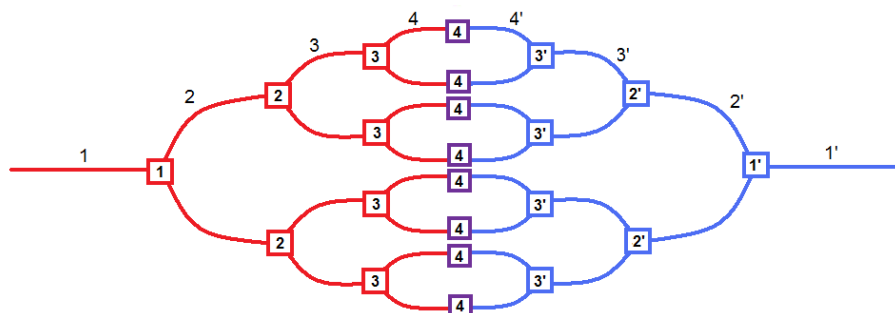


Figura 2.1: Modelo de una red de cuatro niveles sin anastomosis. Tomada de [18].

2.2. Modelo hidrodinámico para la sangre

Consideramos que la red contiene un fluido viscoelástico lineal [19] con las características reológicas de la sangre [20], y analizamos la respuesta hidrodinámica de la red ante un gradiente de presión periódico dependiente del tiempo [18]. Esto se hace considerando la ecuación linealizada de momento de la hidrodinámica¹ y una ecuación constitutiva para un fluido viscoelástico lineal.² Para cada vaso individual consideramos un cilindro rígido y obtenemos una relación entre la velocidad de flujo y la caída de presión en el dominio de frecuencias, esto es, conservamos la dependencia del tiempo de las ecuaciones y resolvemos en dominio de Fourier. Imponemos condiciones de no resbalamiento en las paredes, y promediamos en el área de la sección transversal para obtener una ley de Darcy generalizada válida para fluidos viscoelásticos lineales en situaciones dinámicas [21]. Ésta relaciona el flujo viscoelástico y la caída de presión en el dominio de frecuencias a través de la permeabilidad dinámica. Se reduce a la ley de Darcy de estado estacionario para

¹Para flujos en tubos cilíndricos se tiene flujo laminar cuando los números de Reynolds son menores a 2300. En el árbol circulatorio los números de Reynolds, en los vasos sanguíneos típicos de adultos, son siempre menores a este valor, excepto en la aorta [25]. Por ello consideramos que despreciar los términos no lineales en las ecuaciones es una aproximación razonable.

²Cuando nos referimos a fluidos viscoelásticos lineales consideramos una familia completa de fluidos viscoelásticos, la cual incluye como casos particulares los modelos de Maxwell, Kelvin-Voight, Jeffreys (linear Oldroyd-B), entre otros [21]. Todos ellos se reducen a la ecuación constitutiva de un fluido Newtoniano en el límite en el que los diferentes tiempos de relajación tienden a cero.

frecuencia cero. Para describir el flujo en la red, consideramos, al igual que en la referencia [18], que en cada vaso se cumple una ley de Darcy dinámica en dominio de frecuencias, esto es:

$$Q_i = -\frac{K_i(\omega)A_i\Delta P_i(\omega)}{\eta l_i} \quad (2.1)$$

en donde Q_i , $K_i(\omega)$, A_i , $\Delta P_i(\omega)$ y l_i son respectivamente el flujo, la permeabilidad dinámica, el área de la sección transversal, la caída de presión y la longitud de los vasos del i -ésimo nivel. Más aún, $\omega = 2\pi\nu$ es la frecuencia angular, ν es la frecuencia y η es la viscosidad del fluido. La permeabilidad dinámica es una medida de la resistencia a fluir y da la respuesta del fluido confinado a cada una de las frecuencias contenidas en el gradiente de presión impuesto [22]. Es una función de las propiedades reológicas del fluido, a través de su modulo de relajación [21], y de la geometría del medio confinante.

La sangre es un fluido complejo, pero en ciertos rangos de velocidad de corte, puede ser descrita experimentalmente por una viscosidad constante y un tiempo de relajación de Maxwell prácticamente constante [20]. Decidimos usar para nuestro estudio el modelo de Maxwell, que es el modelo más simple para un fluido viscoelástico. La permeabilidad dinámica para el modelo de Maxwell, en un segmento cilíndrico [23], está dada por:

$$K(\omega) = \frac{i\eta}{\omega\rho} \left[1 - \frac{2J_1(\beta R)}{\beta R J_0(\beta R)} \right], \quad (2.2)$$

en donde R es el radio del cilindro, $i = \sqrt{-1}$, J_0 y J_1 son funciones de Bessel de orden cero y uno respectivamente, y $\beta^2 = \frac{\rho}{\eta}(t_r\omega^2 + i\omega)$, en donde t_r es el tiempo de relajación del fluido de Maxwell (para conocer los detalles de la deducción de la permeabilidad dinámica véase el Apéndice). Cuando éste es cero, la ecuación 2.2 se reduce a la permeabilidad dinámica de un fluido Newtoniano. Las partes real e imaginaria de esta permeabilidad dinámica como función de la frecuencia, se muestran con propósitos de ilustración en la

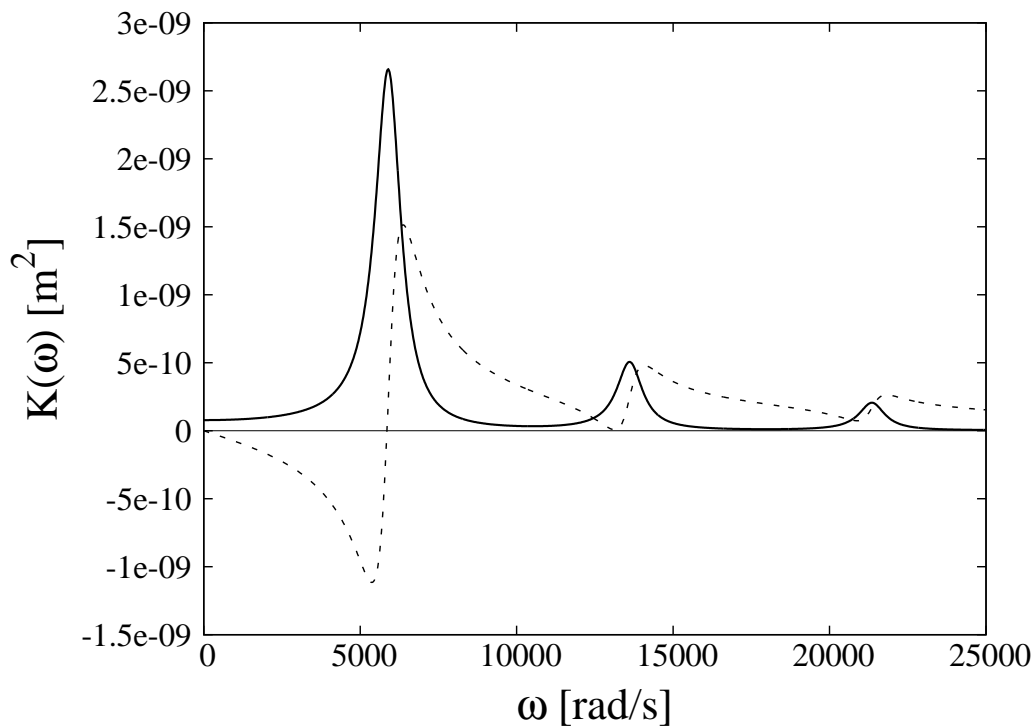


Figura 2.2: Partes real e imaginaria (líneas continua y punteada respectivamente) de la permeabilidad dinámica como función de la frecuencia para un vaso con el radio típico de las arteriolas del sistema circulatorio del humano $R = 0.025$ mm [24] y las propiedades reológicas de la sangre del humano tomadas de [20], los valores se encuentran en el texto.

figura 2.2 para un tubo con el radio típico de las arteriolas del sistema circulatorio humano [24, 25]. Los rangos para los radios y otras propiedades de los vasos en el sistema vascular humano están dados en la referencia [25]. La figura 2.2 ilustra que la parte real de la permeabilidad tiene máximos, y que, a la frecuencia que el primero ocurre la parte imaginaria de la permeabilidad dinámica es mucho menor que su parte real [26]. También muestra que, a frecuencias bajas, como las impuestas por el corazón en el sistema circulatorio del humano o del perro, la parte real de la permeabilidad es mucho más importante que la correspondiente parte imaginaria. Mencionamos esto para enfatizar que en ciertas situaciones se pueden obtener explicaciones a grosso modo considerando únicamente el comportamiento de la parte real de la permeabilidad.

Suponiendo conservación de masa y suponiendo que la caída de presión total es la suma de las caídas de presión individuales, la respuesta dinámica de la red χ [18] se expresa en términos de la permeabilidad dinámica de vasos individuales como

$$\frac{1}{\chi(\omega)} = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^n \frac{l_i}{2^{i-1} A_i K_i(\omega)}, \quad (2.3)$$

en donde L es la longitud total de la red.

La respuesta dinámica de la red χ hereda, de las permeabilidades dinámicas de los vasos individuales, el comportamiento no monótono como función de la frecuencia y consecuentemente presenta picos de resonancia a ciertas frecuencias. Esto se explica en detalle en la referencia [18] en donde este modelo fue propuesto.

Para el presente trabajo de redes con anastomosis, trabajaremos a frecuencias bajas, esto es, muy lejos de las resonancias de la respuesta de la red, ya que estamos interesados en describir el flujo en redes a frecuencias biológicamente relevantes, las cuales están impuestas por el corazón. Para aplicar la ecuación 2.3 a una red de vasos en particular, necesitamos especificar las características de la red, esto es, el número de niveles -que determina el número de vasos-, las longitudes y los radios. Las propiedades físicas que usamos para el fluido dentro de la red corresponden a la densidad, viscosidad y tiempo de relajación de Maxwell de la sangre humana, éstas son, $\rho = 1050 \text{ kg/m}^3$, $\eta = 4 \times 10^{-3} \text{ kg/(m s)}$, $t_r = 1 \times 10^{-3} \text{ s}$ en un rango de velocidad de corte en donde no hay adelgazamiento de corte³ [20].

³Los tiempos de relajación de la sangre del humano pueden cambiar varios órdenes de magnitud dependiendo del medio que confina y de las condiciones dinámicas [20]. Para el estudio del flujo en redes presentado en este trabajo, la respuesta dinámica es prácticamente independiente del tiempo de relajación ya que trabajamos a frecuencias bajas.

Como las ecuaciones son lineales, podemos obtener la respuesta del fluido a cualquier gradiente de presión dependiente del tiempo como una superposición lineal de modos sinusoidales. Esto se explica en la referencia [22]. Para una caída de presión consistente de un sólo modo como función del tiempo $\Delta p = \Delta p_0 \cos(\omega_0 t)$, el flujo volumétrico como función del tiempo está dado por

$$Q(t) = -\frac{1}{\eta} [Re\chi(\omega_0) \cos(\omega_0 t) + Im\chi(\omega_0) \sin(\omega_0 t)] \frac{\Delta p_0}{L}, \quad (2.4)$$

en donde la parte real e imaginaria de la función respuesta χ (Ec. 2.3), dan respectivamente el flujo en fase y fuera de fase con el gradiente de presión. La expresión equivalente para el flujo en un sólo tubo fue originalmente obtenida en la referencia [22]. La ecuación 2.4 subraya la importancia de la respuesta dinámica, es una medida de la resistencia a fluir, por ejemplo, en situaciones en las que la parte imaginaria de la respuesta es despreciable frente a su parte real, la parte real de la respuesta nos permite tener intuición en la dinámica del flujo ya que es el factor de proporcionalidad entre el gradiente de presión y el flujo, por tanto, para un gradiente de presión dado, mientras más grande es la función respuesta más grande será el flujo. Desde luego en situaciones dinámicas, este factor de proporcionalidad no es una constante que depende sólo de la geometría, como lo es en el estado estacionario, sino es una función de las propiedades del fluido, la geometría de la red confinante y la frecuencia.

MODELOS DE ANASTOMOSIS

3.1. Modelo básico de anastomosis

Anastomosis en el contexto de la vasculatura sanguínea se refiere a puentes entre vasos que llevan a la formación de circuitos. En este trabajo hicimos una analogía eléctrica con el puente de Wheatstone. Véase la figura 3.1. En la analogía eléctrica, la resistencia

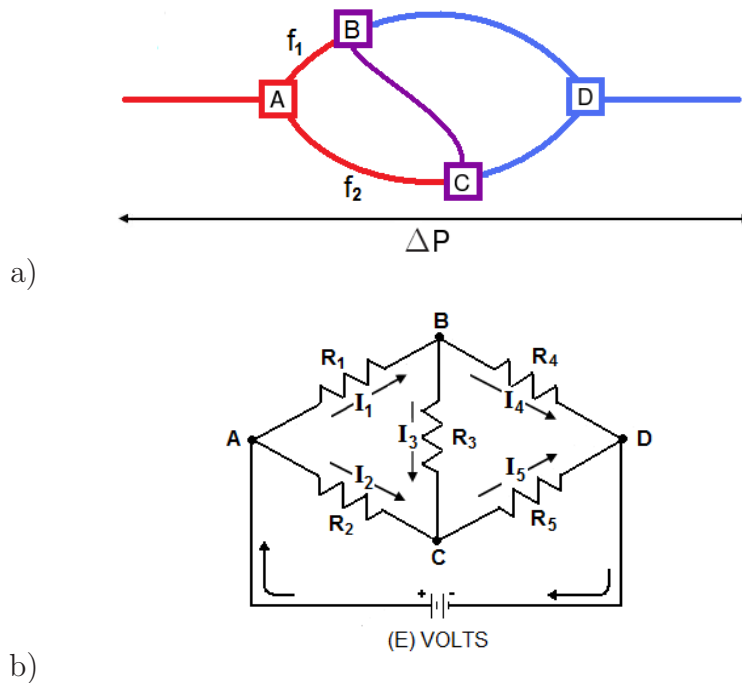


Figura 3.1: Analogía entre la anastomosis y un puente de Wheatstone.

de un vaso está dada por $R_i = \frac{l_i}{A_i K_i}$. Para el puente de Wheatstone la resistencia del circuito, en términos de las resistencias que lo componen es $\frac{1}{R_T} = \frac{1+R_2 \frac{a}{b}}{R_2+R_5} + \frac{1-R_1 \frac{a}{b}}{R_1+R_4}$, en

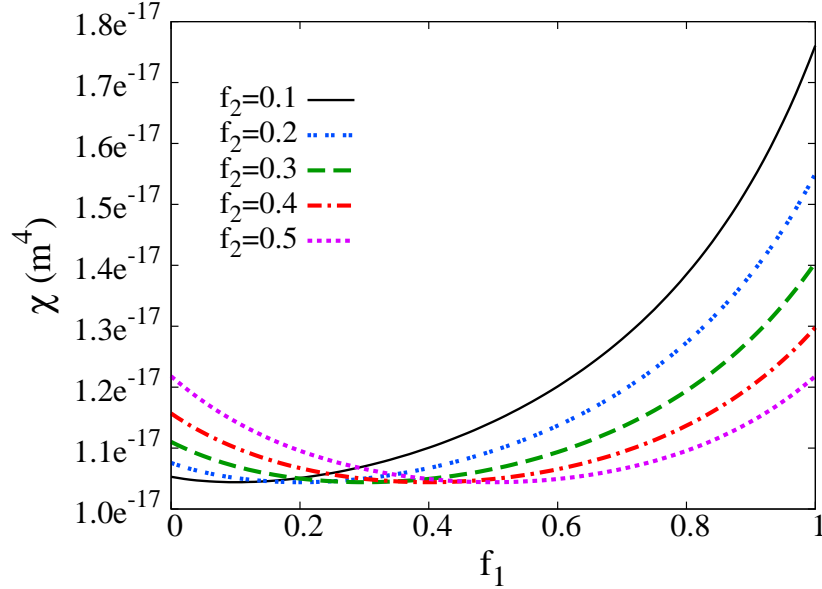


Figura 3.2: Respuesta del puente de Wheatstone como función de f_1 para diferentes valores de f_2 . Cualesquiera valores f_1 y f_2 para los que $f_1 \neq f_2$ producen un incremento en la respuesta de la red y por consiguiente un mayor flujo.

donde $a = R_2R_4 - R_1R_5$ y $b = (R_2 + R_5)(R_1R_3 + R_3R_4 + R_1R_4) + R_2R_5(R_1 + R_4)$. De esta expresión resulta claro que siempre que $a = 0$, la existencia de R_3 es irrelevante. Hay por tanto la necesidad de romper la simetría de la red para ver el efecto de la anastomosis. Decidimos romper esta simetría haciendo que el vaso que causa la anastomosis conecte los vasos superior e inferior a distintas distancias f_1 y f_2 , de la bifurcación, medidas como fracciones de las longitudes de los vasos superior e inferior, respectivamente. Esto se puede apreciar en la figura 3.1a). Estudiamos la respuesta, $\chi = L/R_T$ del puente de Wheatstone, como función de f_1 manteniendo f_2 constante. Donde L es la longitud total del puente. Fijamos la frecuencia como aquella que maximiza la respuesta en ausencia de anastomosis. En la figura 3.2, se puede ver que en presencia de anastomosis, la respuesta tiene un mínimo a un valor de $f_1 = f_2$. El valor en este mínimo corresponde al valor de la respuesta en ausencia de anastomosis. Cualquier otro par f_1, f_2 da una respuesta más grande y concomitantemente un aumento en el flujo. Un ejemplo de esto se muestra en la figura 3.3.

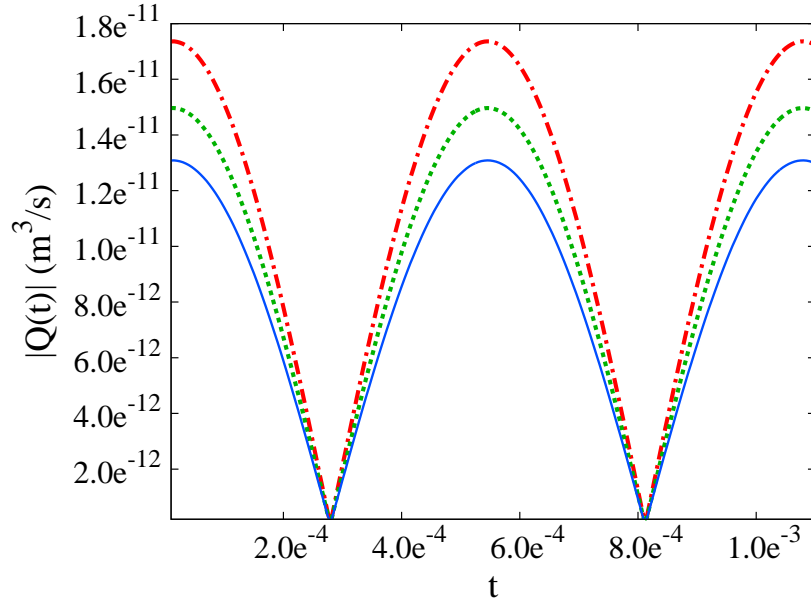


Figura 3.3: Flujo dependiente del tiempo para el puente de Wheatstone con $f_2 = 0.2$ y tres valores diferentes de f_1 : para la línea continua azul $f_1 = 0.2$, para la línea punteada verde $f_1 = 0.7$ y para la línea con puntos y rayas roja $f_1 = 0.9$. Es claro el incremento en el flujo con la diferencia entre f_1 y f_2 . Los radios y longitudes de todos los vasos son aquellos que tienen las arteriolas típicas, esto es, $R = 0.025$ mm y $l = 2$ mm. La amplitud del gradiente de presión es $\nabla p_0 = 5$ kPa/m y la frecuencia utilizada para el gradiente de presión dinámico es aquella que maximiza la respuesta en ausencia de anastomosis, es decir 5895 rad/s.

3.2. Conexión entre vasos de un mismo nivel

El modelo más simple para considerar anastomosis en una red de vasos, es imaginar que conecta diferentes ramas del árbol al mismo nivel, esto es, considerar vasos que forman puentes entre arterias paralelas, véase figura 3.4. Para mantener el modelo simétrico, consideramos anastomosis tanto en la parte arterial como en la parte venosa de la red. Para estudiar el efecto que tiene el lugar geométrico de la anastomosis, consideramos que la anastomosis ocurre en todos los vasos. Los radios y las longitudes de los vasos anastomóticos se fijan como a aquellos del nivel en el que ocurren. Mantenemos la analogía eléctrica a lo largo todo el trabajo, las suposiciones de conservación de flujo y caída de presión total igual a la suma de las caídas de presión individual se vuelven las ecuaciones clásicas de conservación de corriente y caída de potencial. Resolvemos estas ecuaciones

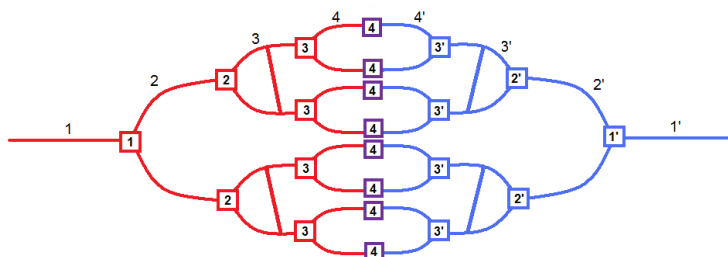


Figura 3.4: Modelo para una red de 4 niveles con anastomosis en el nivel $n = 3$.

para obtener la respuesta de la red. Estas ecuaciones se muestran en el apéndice y se resuelven para obtener la respuesta de la red.

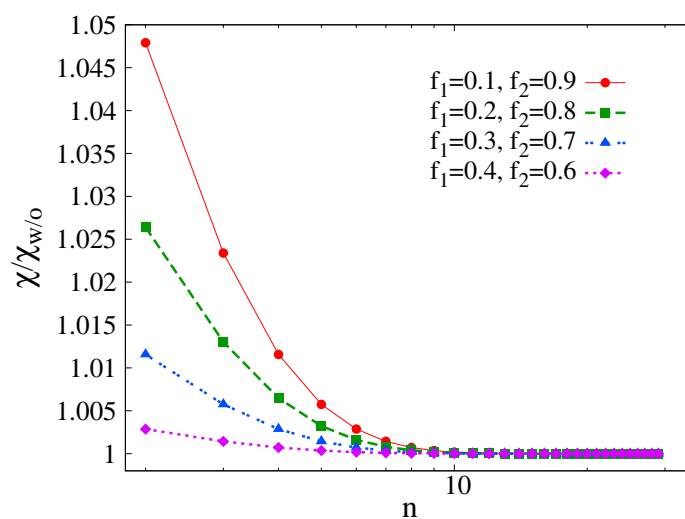


Figura 3.5: Respuesta dinámica para una red en la que todos los vasos tienen el mismo radio y longitud, como función del nivel n en el que ocurre la anastomosis. La respuesta es mayor cuando la anastomosis conecta vasos del árbol ramificado de pequeña generación (cerca de la rama principal). Los radios y longitudes de los vasos se escogieron como los típicos de una arteriola, esto es, $R = 0.025$ mm y $l = 2$ mm. El valor de la respuesta en ausencia de anastomosis es $\chi_{w/o} = 2.22 \times 10^{-18}$ m⁴.

Encontramos que para una red en la que todos los vasos tienen los mismos radios y longitudes, mientras más externo es el nivel de la red en el que ocurre la anastomosis, mayor es la respuesta. En otras palabras, el efecto que causa la anastomosis es relativamente pequeño cuando conecta vasos internos y es relativamente grande cuando conecta vasos más externos. La respuesta de la red decae monótonamente con el nivel n en el que ocurre

la anastomosis. Véase la figura 3.5. Para los vasos más externos (con n pequeña) la respuesta incrementa aproximadamente 5% con relación a la respuesta sin anastomosis. Físicamente, esto implica, que los circuitos creados por la anastomosis son más eficientes para el aumento del flujo cuando ocurren en niveles externos de la red.

3.3. Conexión entre vasos de diferentes niveles

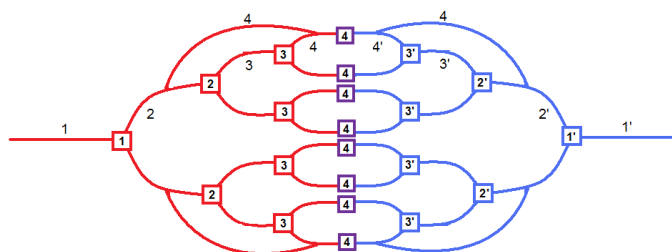


Figura 3.6: Modelo para una red de cuatro niveles con “extensión” de la anastomosis igual a 2.

En principio la anastomosis puede ocurrir entre cualesquiera dos niveles del árbol. Definimos la “extensión” de la anastomosis (S) como el número de niveles más uno que evita el vaso anastomótico (a modo de una carretera de circunvalación). Por ejemplo, si la anastomosis conecta vasos en el nivel n con vasos en el nivel $n+1$, decimos que la extensión es uno, si conecta vasos en el nivel n con vasos en el nivel $n+2$, decimos que la extensión es dos, y así sucesivamente. La figura 3.6 ilustra una red con anastomosis en la cual la extensión es igual a dos. Los radios y las longitudes de los vasos anastomóticos se fijan como aquellos de los vasos internos en la conexión, esto está indicado en el ejemplo de la figura 3.6, con un número 4 que etiqueta al vaso anastomótico. Primeramente, estudiamos la respuesta de una red como función del nivel en el que empieza el vaso anastomótico para tres diferentes valores de la extensión. Para esto consideramos una red en la que todos los vasos tienen el mismo radio y longitud, véase la figura 3.7. Encontramos que mientras más grande es la extensión, mayor es la respuesta. En términos físicos esto significa que cuando el puente o vaso anastomótico conecta regiones lejanas del árbol, el flujo total de

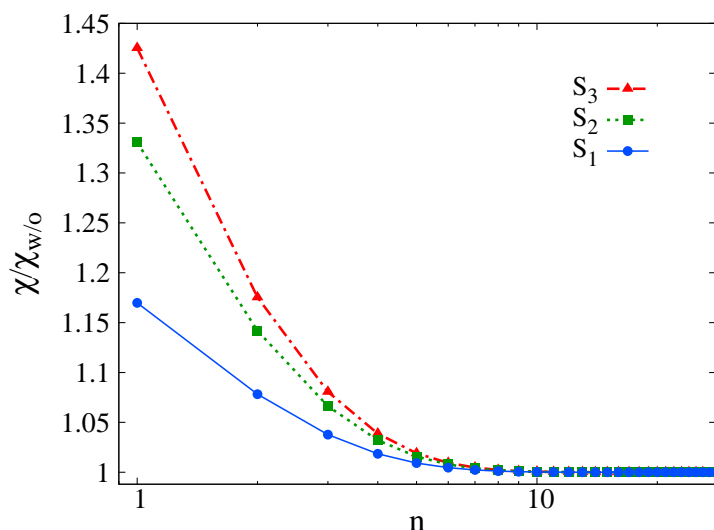


Figura 3.7: Respuesta de la red para tres diferentes extensiones de anastomosis. Mientras más grande es la extensión, mayor es la respuesta que observamos. Los radios y longitudes de los vasos se escogieron como los típicos de una arteriola, esto es, $R = 0.025$ mm y $l = 2$ mm.

la red aumenta. Esto se ilustra en la figura 3.8, en donde se observa un aumento de flujo de hasta el 42.5% relativo al flujo sin anastomosis. Vale la pena notar que un aumento en el flujo total, no excluye regiones localizadas en la red, en las que el flujo puede disminuir, como en las regiones justo después de que empieza el puente.

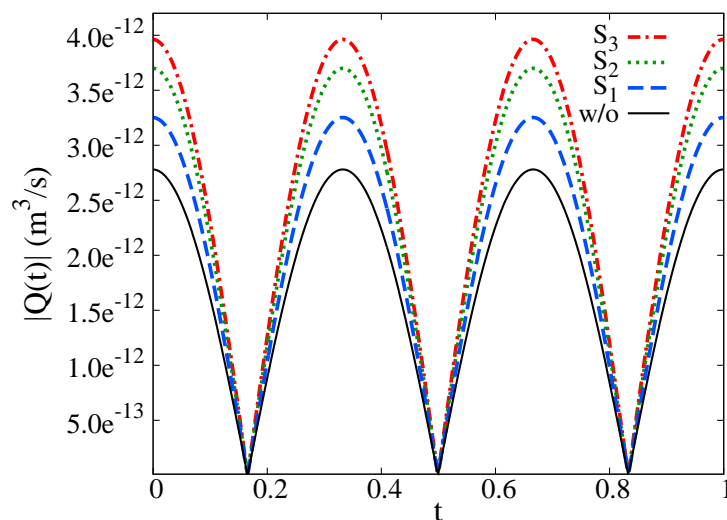


Figura 3.8: Flujo dependiente del tiempo para tres extensiones de anastomosis (S). Para la mayor extensión de anastomosis, se obtiene un incremento de aproximadamente 42.5% en la magnitud del flujo con relación al de la red sin anastomosis.

APLICACIÓN AL SISTEMA CIRCULATORIO DEL PERRO

Para aplicar nuestro modelo a una red particular de vasos, necesitamos las características geométricas de la red, esto es, el número total de vasos, sus longitudes y radios como función del número de nivel. En esta sección utilizamos la información del sistema circulatorio del perro, ya que se encuentra bien documentada en la literatura [27]. Debido a que nuestra red subyacente es simétrica para las partes arterial y venosa, y la manera en que se bifurcan los vasos, implica que el número de arterias (o venas) es una suma de potencias de dos, hemos aproximado la información para el perro a los números más próximos que satisfacen estos requerimientos. La Tabla 4.1 y la figura 4.1(a) muestran la información usada en nuestros cálculos. El efecto de la anastomosis en la respuesta de la red se obtiene implementando el modelo introducido en la sección 3.2. La respuesta de la red se muestra en la figura 4.1(b). En esta figura se puede ver que la parte real de la respuesta de la red como función del nivel n en el que ocurre la anastomosis, tiene un pico entre los niveles 11 y 12. Esto corresponde al último nivel de ramas terminales y el primer nivel de arteriolas (véase la Tabla 4.1). Como se puede observar de la Tabla 4.1, la caída en radio entre estos niveles es mucho más grande que en cualquier otro lugar de la red. Por tanto, tenemos la primera indicación de que la progresión de radios en la red subyacente (sin anastomosis) juega un papel central en la forma de la función respuesta de la red con anastomosis. La parte imaginaria de la función respuesta es al menos dos órdenes de magnitud menor que la parte real -esto también se muestra en la figura 4.1(b)-

Nivel	Radio (m)	Longitud (m)	Número	Niveles en el modelo
Aorta	0.005	0.4	1	1
Arterias grandes	0.0015	0.2	30	2-5
Ramas arteriales principales	0.0005	0.1	480	6-9
Ramas terminales	0.0003	0.01	1 536	10-11
Arteriolas	0.00001	0.002	33 552 384	12-25
Capilares	0.000004	0.001	503 316 480	26-29

Cuadro 4.1: Datos usados para el cálculo de la respuesta del sistema circulatorio del perro, los cuales fueron adaptados de la referencia [27].

y por tanto no juega un papel significativo. La figura 4.1(c) muestra la razón de dos resistencias secuenciales de la red subyacente $a_i = \frac{R_i}{R_{i-1}}$, en donde $R_i = \frac{l_i}{A_i K_i}$ (como se define en la sección 3.1). Comparando las figuras 4.1(b) y 4.1(c) podemos ver que el pico en la respuesta dinámica de la red coincide con el pico en la razón de resistencias. Es importante notar que en la figura 4.1(b) nos referimos a la respuesta que tiene la red cuando la anastomosis ocurre en el nivel n . Por el contrario, en la figura 4.1(c), la razón de dos resistencias secuenciales es función del nivel i de la red subyacente -sin anastomosis-. Esto será discutido en mayor detalle en la sección 4.2. En términos de flujo, podemos decir que la anastomosis incrementa el flujo cuando se coloca en regiones -de la red subyacente- en que hay grandes saltos en resistencia.

4.1. Efecto de la geometría del sistema en la respuesta de la red

Para entender los resultados obtenidos para la función respuesta utilizando los datos reales del perro, presentamos dos modelos a los que llamamos “Perros Ideales”. Aproximamos los valores para el sistema circulatorio del perro de dos modos diferentes y obtuvimos

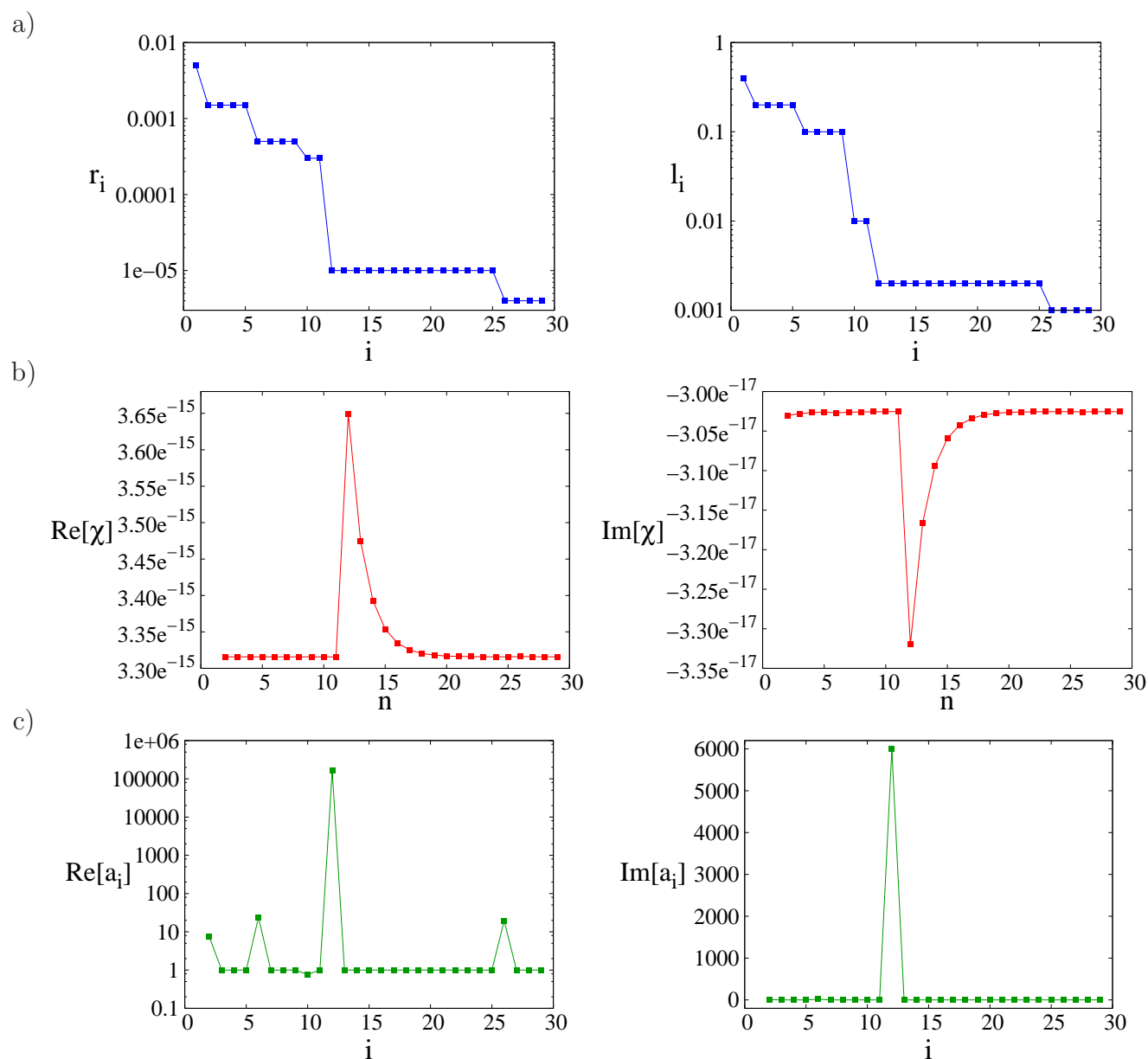


Figura 4.1: (a) Radios y longitudes (en metros) para los datos reales de perro. (b) Partes real e imaginaria de la respuesta de la red (en m^4) como función del nivel en el que ocurre la anastomosis. (c) Partes real e imaginaria de la relación entre dos resistencias secuenciales $a_i = \frac{R_i}{R_{i-1}}$, como función del nivel i de la red subyacente. Note que utilizamos el subíndice i cada vez que nos referimos a una propiedad de la red subyacente, usamos el subíndice n cada vez que nos referimos a la respuesta de toda la red cuando la anastomosis ocurre en el nivel n .

que las respuestas globales para estas dos aproximaciones son totalmente distintas. El Perro Ideal #1 considera un decaimiento de ley de potencias tanto para radios como para longitudes como función del nivel i de la red. Esto se ilustra en la figura 4.2(a) en donde los datos reales del perro se grafican como referencia. El modelo ajusta los parámetros de modo que la curva pase por el primer punto y el último de los datos reales del perro.

Con estas variaciones más suaves para radios y longitudes obtenemos una curva más suave para la respuesta (véase figura 4.2(b) izquierda) que crece y decae como función del nivel n en que ocurre la anastomosis, y tiene un máximo en el nivel $n = 10$, esto es ligeramente desfasada del máximo de la respuesta obtenida con los datos reales del perro. También en este caso, la parte imaginaria de la respuesta no juega un papel importante, ya que es al menos dos órdenes de magnitud menor que la parte real (véase figura 4.2(b) derecha).

El Perro Ideal #2 considera un decaimiento regular por escalones, tanto para el radio como para las longitudes, como función del nivel i . El tamaño del escalón fue escogido para que coincidiera con los datos de los vasos para arterias grandes. Esto se ilustra en la figura 4.3(a), en donde los datos reales para el perro se muestran como referencia.

Con estas variaciones tipo escalón, para los radios y longitudes, de la red subyacente, obtenemos una curva para la parte real de la respuesta de la red con anastomosis con una serie de picos (véase figura 4.3(b)). Cada pico en la respuesta de la red con anastomosis (figura 4.3(b) izquierda), corresponde a un escalón en la red subyacente sin anastomosis (figura 4.3(a)). Sin embargo, el comportamiento global es que la respuesta crece conforme el nivel n -en donde ocurre la anastomosis- aumenta. Esto constituye una respuesta radicalmente distinta a aquella obtenida con los datos reales del perro (figura 4.1(b)), y la respuesta del Perro Ideal #1 (figura 4.2(b)). Las figuras 4.2(c) y 4.3(c) se discutirán en

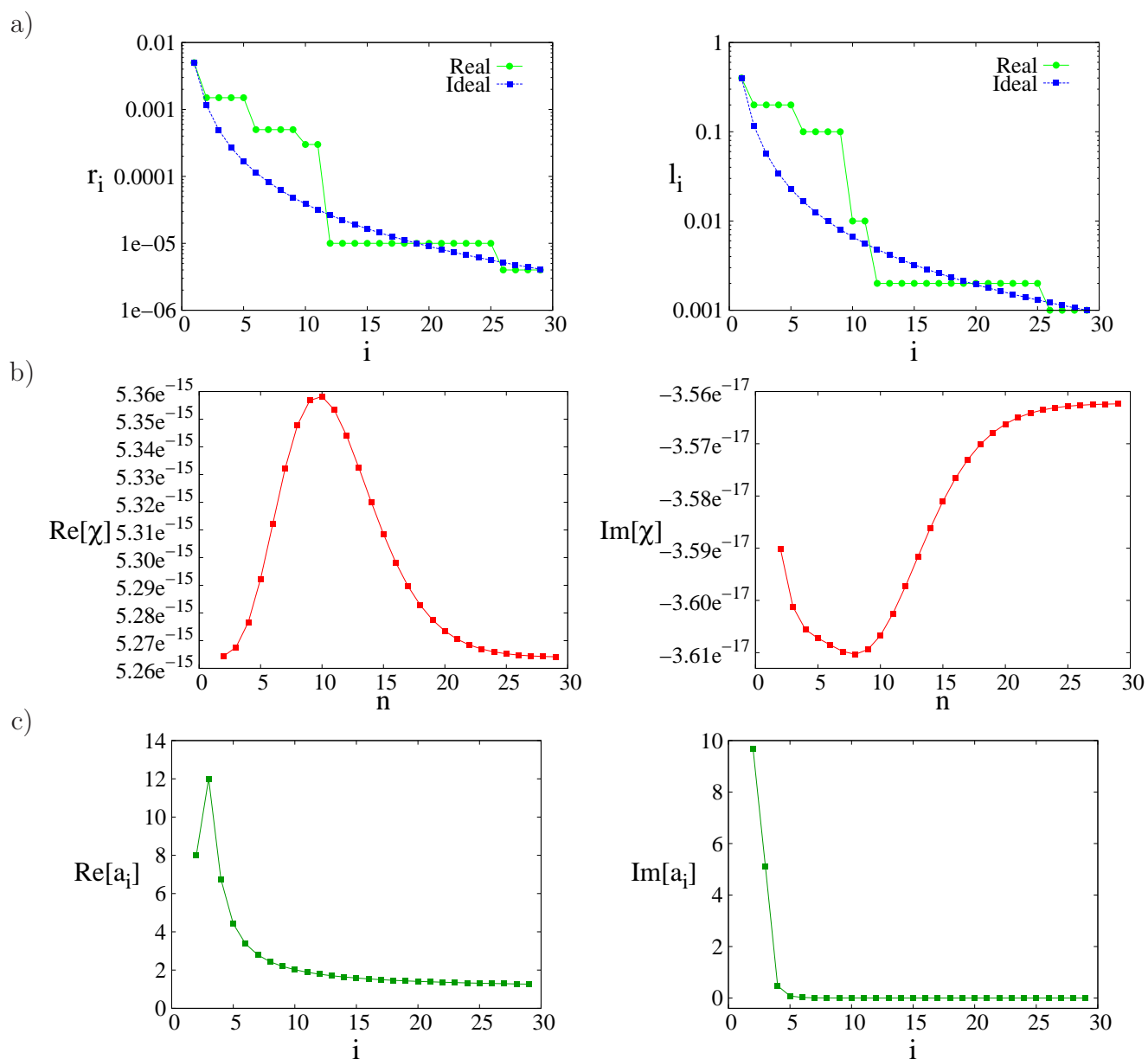


Figura 4.2: (a) Radios y longitudes (en metros) para el Perro Ideal #1. (b) Partes real e imaginaria de la respuesta de la red (en m^4) como función del nivel en el que ocurre la anastomosis. (c) Partes real e imaginaria de la relación entre dos resistencias secuenciales $a_i = \frac{R_i}{R_{i-1}}$, como función del nivel i de la red subyacente. Note que utilizamos el subíndice i cada vez que nos referimos a una propiedad de la red subyacente, usamos el subíndice n cada vez que nos referimos a la respuesta de toda la red cuando la anastomosis ocurre en el nivel n .

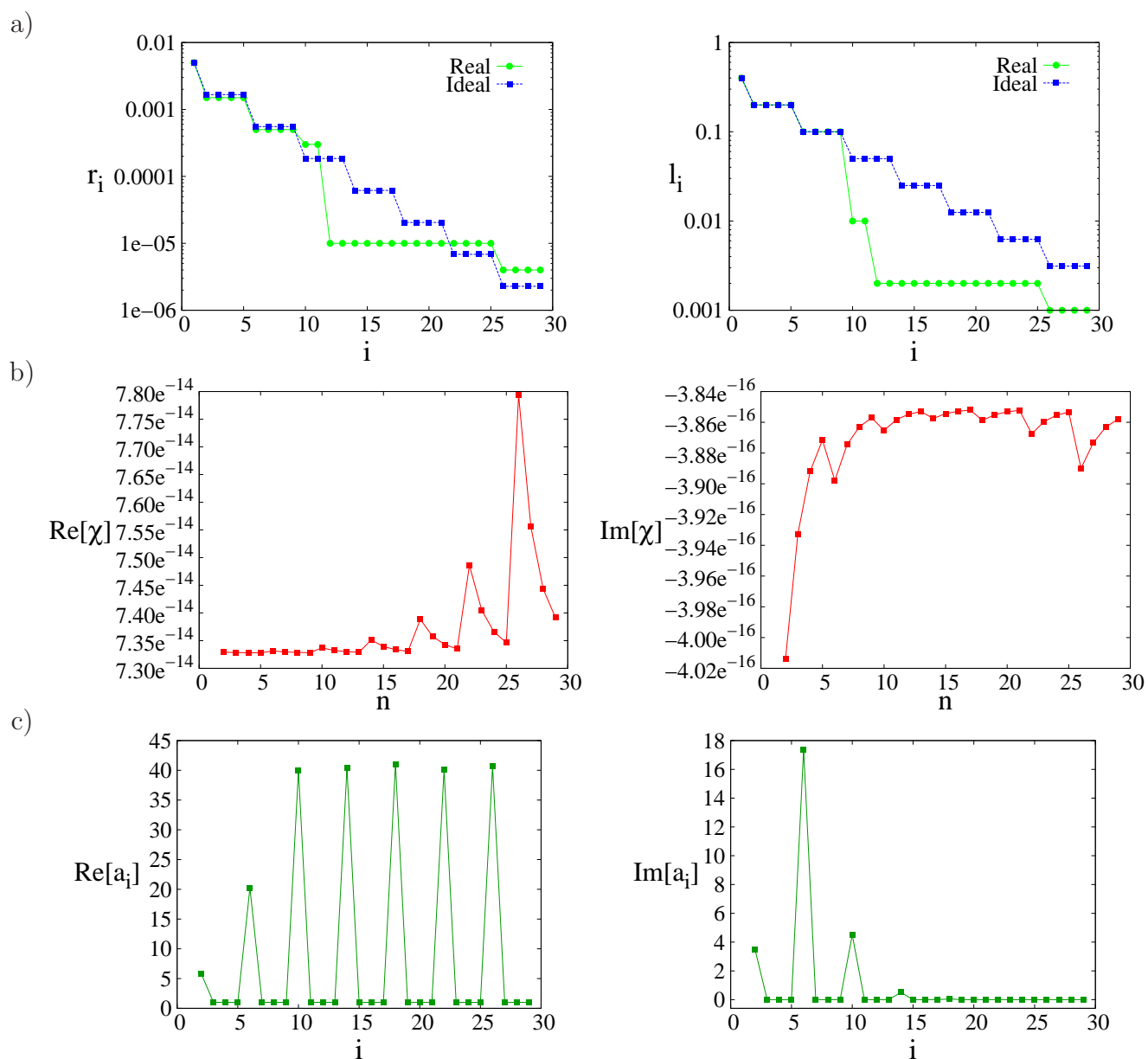


Figura 4.3: (a) Radios y longitudes (en metros) para el Perro Ideal #2. (b) Partes real e imaginaria de la respuesta de la red (en m^4) como función del nivel en el que ocurre la anastomosis. (c) Partes real e imaginaria de la relación entre dos resistencias secuenciales $a_i = \frac{R_i}{R_{i-1}}$, como función del nivel i de la red subyacente. Note que utilizamos el subíndice i cada vez que nos referimos a una propiedad de la red subyacente, usamos el subíndice n cada vez que nos referimos a la respuesta de toda la red cuando la anastomosis ocurre en el nivel n .

la siguiente sección.

4.2. Análisis matemático y discusión.

Hasta ahora hemos encontrado fuertes evidencias, de que en gran medida, el incremento en la respuesta de la red en presencia de anastomosis está en gran parte determinado por la estructura de la red subyacente sin anastomosis. Para sistematizar nuestros resultados encontramos aproximaciones analíticas que permiten discutir hasta qué punto esta afirmación es correcta. La ecuación 2.3 para la red subyacente -sin anastomosis-, puede ser escrita en términos de la resistencia de vasos individuales R_i como

$$\frac{1}{\chi(\omega)} = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^N \frac{R_i}{2^{i-1}}. \quad (4.1)$$

De esta expresión es claro que si la progresión crece con un factor 2^{i-1} , es decir, la resistencia de los vasos del nivel $i = 2$ es dos veces aquella de los vasos del nivel $i = 1$; la resistencia de los vasos $i = 3$ es dos veces aquella de los vasos del nivel $i = 2$, y así sucesivamente, de tal modo que $R_i = 2^{i-1}R_1$ (en donde R_1 es la resistencia del vaso en el primer nivel), la contribución a la suma en la ecuación 4.1 de las resistencias de cada nivel es independiente del número de nivel. La respuesta en este caso se vuelve $\chi(\omega) = \frac{L}{NR_1}$. Aún más la ecuación 4.1 nos dice dos cosas: primero, que la respuesta será dramáticamente distinta cuando la progresión de resistencias crezca con un factor a^{i-1} , con a mayor que dos que cuando a sea menor que dos; segundo, nos dice que para $a < 2$ los niveles que más contribuyen a la respuesta de la red son los niveles externos y para $a > 2$ los niveles que más contribuyen a la respuesta de la red son los niveles internos.

Para determinar si estos resultados son importantes cuando se agrega anastomosis a la red subyacente, estudiamos el efecto de la respuesta en presencia de anastomosis para diferentes valores de a . Hacemos esto para el modelo para el cual la anastomosis ocurre

en el mismo nivel de bifurcación (sección 3.2). Debido a que las resistencias involucran permeabilidades dinámicas de los niveles individuales, éstas son en general complejas, sin embargo hay muchas situaciones en las que la parte imaginaria de la respuesta es despreciable comparada a la parte real. Por simplicidad el siguiente análisis matemático está hecho para la parte real de a . Encontramos que el logaritmo de la diferencia de la parte real de la respuesta de la red con anastomosis y sin anastomosis ($\chi_{w/o}$) sigue la siguiente relación

$$\log(\chi - \chi_{w/o}) \approx n \log\left(\frac{a}{2}\right) + K. \quad (4.2)$$

Ésta nos dice que siempre que a sea constante en una red, el lado izquierdo de la ecuación 4.2 será una línea recta como función del nivel n en el que ocurre la anastomosis. El término K es independiente de n , pero dependiente de las características geométricas de la red subyacente. Por ejemplo, para una red con $a < 2$, $K = \frac{8R_1\chi_{w/o}^2(f_1-f_2)^2L}{(a+6)a}$. Hemos verificado esta dependencia lineal del $\log(\chi - \chi_{w/o})$ con n graficando la respuesta dinámica de la red con anastomosis para diferentes valores de a de la red subyacente (Fig. 4.4). Más aún el hecho de que la respuesta decaiga con el número de nivel en que ocurre la anastomosis cuando $a < 2$ y crezca cuando $a > 2$ muestra un resultado muy importante, esto es, la respuesta de la red con anastomosis está en gran parte determinada por la red subyacente sin anastomosis.

En este punto, es importante regresar y analizar la respuesta del Perro Ideal #1. La parte real de la respuesta (figura 4.2(b) izquierda), en donde se define una razón de resistencias local $a_i = \frac{R_i}{R_{i-1}}$, crece con n hasta un valor de $n = 10$ y después decae para valores mayores de n . Por otro lado, cuando se compara esto con la figura 4.2(c), podemos ver que siempre que la parte real de a_i es mayor que 2 la respuesta de la red con anastomosis crece y siempre que a_i es menor que 2 la respuesta de la red con anastomosis decrece. Esto nos da otra clara indicación de que la respuesta de la red con anastomosis

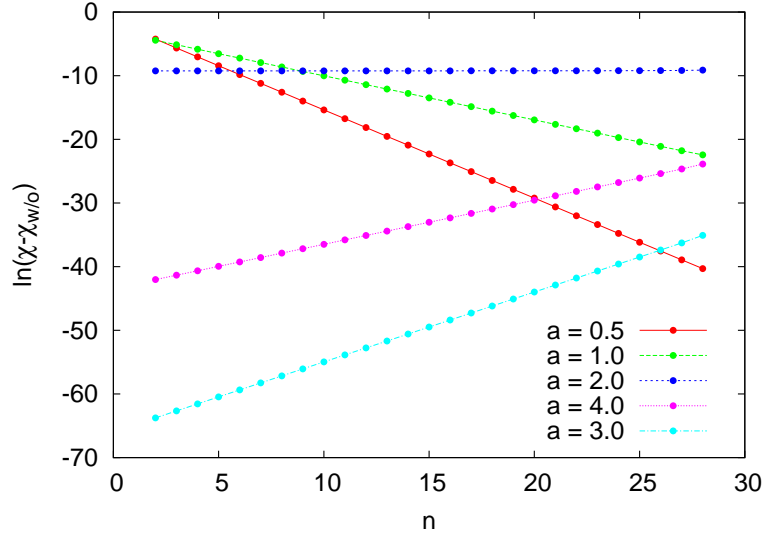


Figura 4.4: Respuesta de una red como función del nivel en el que ocurre anastomosis utilizando una progresión de la forma a^{n-1} para diferentes valores de a . Las tendencias radicalmente diferentes obtenidas con los distintos valores de a , demuestran que la respuesta de la red con anastomosis es determinada por la red sin anastomosis.

es determinada por la estructura de la red subyacente sin anastomosis.

En los datos reales del perro hay conjuntos de niveles con características geométricas repetidas -en radio y longitud- (véase tabla 4.1 o figura 4.1(a)), seguidos de caídas repentinas a otro conjunto de vasos con características distintas al conjunto previo a la caída. En estos casos tenemos que, dentro de un conjunto en el que los radios y longitudes no cambian $a_i = 1$, y cuando ocurre la caída entre dos conjuntos la parte real de a_i tiene un pico y regresa al valor de $a_i = 1$, (véase la figura 4.1(c) izquierda). Esto sucede también para el perro ideal #2 (véase figura 4.3(c) izquierda).

Encontramos que para una red en la que $a_i = 1$ en todos lados, excepto en un punto en el que la razón de dos resistencias secuenciales tiene un pico en el nivel j , esto es, $a_j = \frac{R_j}{R_{j-1}} \neq 1$, la respuesta de la red cuando la anastomosis ocurre en el nivel $n < j$ está dada por la ecuación 4.2 con $a = 1$. Esto nos dice en buena medida, que si la anas-

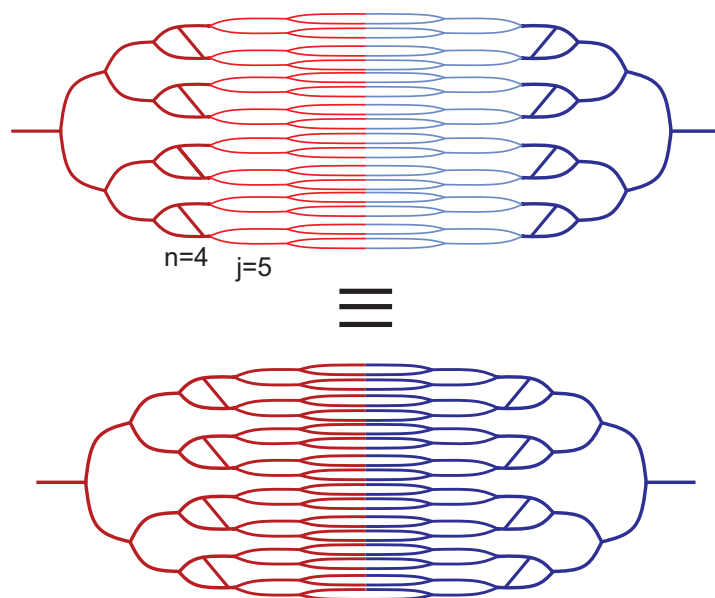


Figura 4.5: Red con anastomosis en el nivel $n = 4$ y un salto en la resistencia entre los niveles 4 y 5. Cuando la anastomosis ocurre en un nivel más externo al nivel en donde ocurre el salto en la resistencia, la respuesta de la red es casi independiente de la presencia de cambios en las resistencias de los vasos que se encuentran más adentro en el árbol. Esto se ejemplifica en el diagrama con una red en la que todos los vasos son del mismo radio y longitud (en la parte inferior).

tomosis se localiza en regiones más externas a la región en la que existe un salto en la resistencia, la respuesta de la red es prácticamente independiente de la presencia del salto en resistencia que ocurre más profundamente en el árbol (véase figura 4.5). Por otro lado, cuando la anastomosis ocurre en el nivel $n > j$ la respuesta sigue la expresión aproximada

$$\log(\chi - \chi_{w/o}) \approx K + n \log \frac{1}{2} + \log a_j. \quad (4.3)$$

Esta expresión analítica aproximada dice que cuando hay un salto en las resistencias -de la red subyacente- hay un salto en la respuesta de la red dado por el término $\log a_j$, que en forma práctica redefine la constante K para $n > j$ llevándonos a una expresión similar a la ecuación 4.2 con $a = 1$ y K remplazada por $K' = K + \log a_j$. La respuesta de la red es local de dos modos, la pendiente antes y después del brinco decae como $\log \frac{1}{2}$, esto nos dice que siempre que no haya saltos en resistencia en la red subyacente, la respuesta

de la red será mayor cuando la anastomosis ocurra en niveles más externos; y segundo, nos dice que el tamaño del brinco en la respuesta está determinado por la magnitud de la cantidad a_j de la red subyacente.

Generalizamos estos resultados para el caso cuando a_i tiene varios picos, y encontramos la expresión analítica aproximada

$$\log(\chi - \chi_{w/o}) \approx K + n \log \frac{1}{2} + \sum_{i=2}^n \log a_i. \quad (4.4)$$

Aquí n representa el nivel en el que ocurre la anastomosis y $a_i = \frac{R_i}{R_{i-1}}$. Es claro que siempre que $a_i = 1$ no habrá contribución a la suma en el último término de la ecuación 4.4, y que para una red en la que no haya saltos en resistencia, la ecuación 4.4 se reduce a la ecuación 4.2 con $a = 1$. La no localidad de esta expresión, dada por la suma en el último término, no nos impide interpretar localmente el efecto anastomótico. Esto es, en una red subyacente local podríamos no saber cual el valor de la constante K' redefinida, -determinada por los saltos en resistencia más externos al lugar en donde ocurre la anastomosis-, pero relativo a este valor, podemos decir cómo decaerá la respuesta como función del nivel n en el que ocurre la anastomosis cuando no hay cambios en resistencia, y podemos decir el tamaño del salto en la respuesta cuando la anastomosis se ubica en regiones de la red subyacente en donde la resistencia tiene saltos.

Graficamos la cantidad $\log(\chi - \chi_{w/o})$ en las formas exacta y aproximada como función del nivel n para los datos reales del perro y para los datos del Perro Ideal #2 en la figura 4.6, y verificamos los siguientes puntos: siempre que $a_i = 1$ la pendiente de $\log(\chi - \chi_{w/o})$ como función de n es igual a $\log(1/2)$, en acuerdo con la ecuación 4.4; siempre que haya un pico en la parte real de a_i , habrá un salto en la cantidad $\log(\chi - \chi_{w/o})$ también en acuerdo

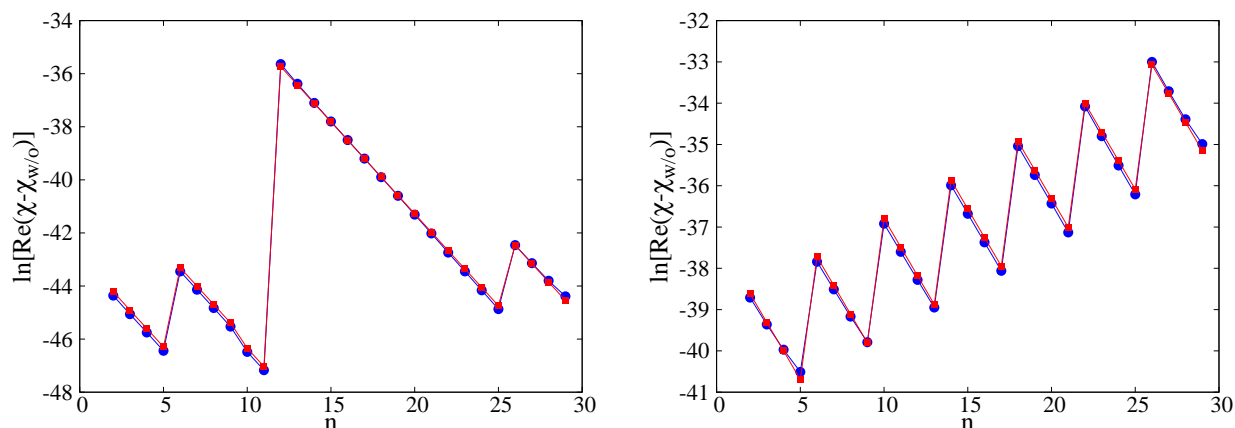


Figura 4.6: Valores exactos (azul) y aproximados (rojo) para la respuesta de la red con anastomosis con los datos reales del perro -adaptados a nuestro modelo para la red subyacente- y para el Perro Ideal #2.

con la ecuación 4.4. Nuestras aproximaciones analíticas son buenas para redes en las cuales grupos de vasos con $a_i = 1$ están separados de otro grupo de vasos (que también tienen $a_i = 1$) por picos repentinos con $a_i \neq 1$. Para los dos ejemplos que se muestran en la figura 4.6, nuestra expresión analítica aproximada da un error de menos del 15% para $\chi - \chi_{w/o}$.

Realizamos cálculos similares para los datos del perro real y para los dos “Perros Ideales” cuando la anastomosis crea puentes de acuerdo con el modelo planteado en la sección 3.2. Encontramos que el comportamiento global de las respuestas es similar al presentado para anastomosis al mismo nivel. El punto más importante a notar es que, para los valores de la “extensión” que hemos usado (1, 2 y 3) mientras más grande es la extensión mayor es la respuesta, en acuerdo con los resultados obtenidos para una red simplificada de vasos iguales (figura 3.7). Físicamente, esto implica que en general, mientras más grande sea la extensión de los circuitos creados por la anastomosis mayor será el flujo en la red.

CONCLUSIONES

Demostramos que en general, la anastomosis causa un aumento del flujo en una red. Sin embargo, los detalles en cómo el lugar geométrico de los circuitos afecta el flujo, dependen fuertemente de la geometría de la red. Esto es, aun para una red idealizada -que consistente en circuitos integrados en una estructura de árbol-, el lugar geométrico y la “extension” de los circuitos causados por la anastomosis pueden aumentar dramáticamente el flujo, tener un efecto mínimo en el mismo e incluso hacer que la anastomosis sea despreciable dependiendo de la secuencia de radios y longitudes de los vasos que forman la red subyacente. En otras palabras, los detalles de cómo la anastomosis afecta al flujo son fuertemente dependientes de la geometría de la red. Físicamente esto es importante ya que las redes de vasos reales tienen morfologías muy complejas.

Encontramos que, en gran medida, la respuesta de la red con anastomosis está determinada localmente, esto es, depende de la estructura que la red subyacente tiene en una pequeña vecindad alrededor del lugar donde ocurre la anastomosis. Notablemente, nuestros resultados indican que siempre que hay un salto en resistencia -de la red subyacente- habrá un salto en la respuesta dinámica de la red, y que siempre que no haya salto en resistencia de la red subyacente, la respuesta decaerá monótonamente con el nivel n en el que ocurre la anastomosis. Esto implica siempre que haya una vasculatura in vivo con una red subyacente de tipo árbol, nuestro modelo es capaz de predecir el efecto de la anastomosis. Esto es esencial cuando uno quiere saber si un tumor se está aprovechando o no de la vascular local.

Para nuestro análisis, consideramos que los cilindros son rígidos. Sin embargo, los vasos reales son tubos flexibles. Ha sido demostrado [33] que la estructura de picos de la permeabilidad dinámica permanece cualitativamente igual cuando se consideran oscilaciones longitudinales, el efecto de ondas transversales en la permeabilidad dinámica aún no se ha estudiado. Por otro lado la viscosidad de la sangre en tubos de radios pequeños puede decaer dramáticamente a medida que se incrementa la velocidad de corte [34], por dos razones, tanto al efecto de adelgazamiento de corte [20] como por el efecto Fahreus-Lindquist [35]. El estudio de todos estos efectos permitiría conocer la respuesta dinámica de la red con mayor realismo.

APÉNDICE

Permeabilidad dinámica para una geometría cilíndrica (tubo)

El movimiento de un fluido en una geometría confinada se puede describir completamente si las tres componentes de la velocidad \mathbf{v} , la presión p y la densidad ρ están definidas en cada punto en el espacio y en cada instante en el tiempo. Para poder hacer esta descripción necesitamos ecuaciones que relacionen estas variables.

La primera ecuación necesaria es la ecuación de continuidad, esta es:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho \mathbf{v}). \quad (1)$$

La segunda ecuación que necesitamos es la ecuación de balance de cantidad de movimiento, la cual expresa que el cambio con respecto al tiempo de la cantidad de movimiento en el fluido es igual a la suma de fuerzas actuando sobre él,

$$\rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \rho (\mathbf{v} \cdot \nabla) \mathbf{v} = -\nabla p - \nabla \cdot \tilde{\tau}, \quad (2)$$

aquí $\nabla \cdot \hat{\tau}$ represente la divergencia del tensor de esfuerzos.

Para nuestro estudio decidimos utilizar el modelo de Maxwell, el cual es el modelo más simple para un fluido viscoelástico. La ecuación para un fluido de Maxwell tiene la si-

guiente forma:

$$t_r \frac{\partial \tilde{\tau}}{\partial t} = -\eta \nabla \mathbf{v} - \tilde{\tau}. \quad (3)$$

Con estas ecuaciones (??, ?? y ??) podemos describir el estado de movimiento de un fluido de Maxwell.

Para escribir la ecuación de velocidad despreciamos los términos no lineales de la ecuación de balance de momento (Eq. ??) y aplicamos el operador $[t_r \frac{\partial}{\partial t} + 1]$, llegando a:

$$t_r \nabla \cdot \frac{\partial \tilde{\tau}}{\partial t} + \nabla \cdot \tilde{\tau} = -t_r \frac{\partial \nabla p}{\partial t} - \nabla p - \rho t_r \frac{\partial^2 \mathbf{v}}{\partial t^2} - \rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t}. \quad (4)$$

Aplicamos la divergencia a la ecuación constitutiva de Maxwell (Eq. ??)

$$t_r \nabla \cdot \frac{\partial \tilde{\tau}}{\partial t} + \nabla \cdot \tilde{\tau} = -\eta \nabla^2 \mathbf{v}. \quad (5)$$

Finalmente, combinado las ecuaciones (??) y (??) obtenemos la siguiente expresión,

$$t_r \rho \frac{\partial^2 \mathbf{v}}{\partial t^2} + \rho \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = -t_r \frac{\partial \nabla p}{\partial t} - \nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{v}, \quad (6)$$

que es la ecuación diferencial para la velocidad en el dominio del tiempo.

Solución en el Dominio de Fourier

La transformada de Fourier es una herramienta matemática que sirve para resolver algunas ecuaciones diferenciales de manera más sencilla. Tal es el caso de la ecuación ?. Una vez resuelta la ecuación en el dominio de Fourier se usa la transformada inversa para regresar la solución al dominio original. Utilizaremos la transformada de Fourier de acuerdo a la siguiente definición

$$\hat{f}(r, \omega) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} f(r, t) e^{i\omega t} dt, \quad (7)$$

en donde ω es la frecuencia y la función $\hat{f}(r, \omega)$ es la transformada de Fourier de $f(r, t)$.

La transformada de Fourier inversa está dada por

$$f(r, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{\infty} \hat{f}(r, \omega) e^{-i\omega t} d\omega. \quad (8)$$

En el dominio de Fourier la ecuación (??) tiene la siguiente forma:

$$\rho (t_r \omega^2 + i\omega) \hat{\mathbf{v}} + \eta \nabla^2 \hat{\mathbf{v}} = (1 - i\omega t_r) \nabla \hat{p}. \quad (9)$$

La red de vasos está formada por cilindros, debido a esto, utilizamos coordenadas cilíndricas para obtener la solución de la ecuación ???. Además, consideramos que la única componente diferente de cero de la velocidad es la axial, esto es,

$$\hat{\mathbf{v}} = \mathbf{k} \hat{v}_z(r). \quad (10)$$

Esta última consideración implica que $\hat{p} = \hat{p}(z)$ y por lo tanto la ecuación (??) se reduce a

$$\rho (t_r \omega^2 + i\omega) \hat{v}_z(r) + \eta \nabla^2 \hat{v}_z(r) = (1 - i\omega t_r) \frac{d\hat{p}}{dz}, \quad (11)$$

en donde,

$$\nabla^2 \hat{v}_z(r) = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial \hat{v}_z(r)}{\partial r} \right). \quad (12)$$

Para simplificar la notación podemos definir las siguientes relaciones $A^2 = \frac{\rho}{\eta} (t_r \omega^2 + i\omega)$ y $B = \left(\frac{1 - i\omega t_r}{\eta} \right) \frac{d\hat{p}}{dz}$. Utilizando las relaciones anteriores podemos reescribir la ecuación ?? de la forma

$$r^2 \frac{\partial^2 \hat{v}_z(r)}{\partial r^2} + r \frac{\partial \hat{v}_z(r)}{\partial r} + A^2 r^2 \hat{v}_z(r) = B r^2. \quad (13)$$

Esta es una ecuación diferencial de Bessel de orden cero, cuya solución general está dada por

$$\hat{v}_z(r) = aJ_0(Ar) + bN_0(Ar) + v_z^p, \quad (14)$$

en donde J_0 es la función de Bessel de orden cero de primera clase y N_0 es la función de Bessel de orden cero de segunda clase. La solución particular, v_z^p , es

$$v_z^p = \frac{B}{A^2} = \frac{1}{i\omega\rho} \frac{d\hat{p}}{dz}. \quad (15)$$

Por tanto la solución de la ecuación (??) está dada por

$$\hat{v}_z(r) = aJ_0(Ar) + bN_0(Ar) + \frac{1}{i\omega\rho} \frac{d\hat{p}}{dz}. \quad (16)$$

En la ecuación anterior la velocidad depende de la dirección radial. Sin embargo, nos interesa calcular el promedio de la velocidad en la sección transversal debido a que la velocidad promedio se puede relacionar con la cantidad de fluido transportado. El promedio de la velocidad tiene la siguiente forma

$$\langle \hat{v}_z \rangle = a \langle J_0(Ar) \rangle + b \langle N_0(Ar) \rangle + \frac{1}{i\omega\rho} \frac{d\hat{p}}{dz}, \quad (17)$$

en donde los paréntesis triangulares indican los promedios sobre el área de la sección transversal.

Las ecuaciones (??) y (??) son soluciones generales y se requieren de condiciones de frontera para determinar las constantes a y b . Las condiciones utilizadas son de no-deslizamiento en las paredes del tubo. En el caso de un tubo de radio R se tienen las

siguientes expresiones para estas condiciones

$$\hat{v}_z(0) = \textit{finita}, \quad (18)$$

$$\hat{v}_z(R) = 0. \quad (19)$$

A partir de la ecuación (??) podemos concluir que

$$b = 0, \quad (20)$$

ya que $N_0(0)$ diverge. De las ecuaciones (??) y (??) tenemos que

$$a = -\frac{1}{i\omega\rho J_0(AR)} \frac{d\hat{p}}{dz}. \quad (21)$$

Sustituyendo las constantes a y b en la ecuación (??) obtenemos la ecuación para la velocidad del fluido en la geometría de tubo, esto es

$$\hat{v}_z(r) = \frac{1}{i\omega\rho} \left[1 - \frac{J_0(Ar)}{J_0(AR)} \right] \frac{d\hat{p}}{dz}. \quad (22)$$

Para obtener la velocidad promedio sustituimos en la ecuación (??) las constantes a y b (ecuaciones (??) y (??)) con lo que obtenemos la siguiente expresión

$$\langle \hat{v}_z \rangle = \frac{1}{i\omega\rho} \left[1 - \frac{\langle J_0(Ar) \rangle}{J_0(AR)} \right] \frac{d\hat{p}}{dz}, \quad (23)$$

en la que el promedio de la función de Bessel de orden cero queda en términos de la

función de Bessel de primer orden J_1 y es

$$\begin{aligned}
 \langle J_0(Ar) \rangle &= \frac{1}{\pi(R^2)} \int_0^R 2\pi r J_0(Ar) dr \\
 &= \frac{2}{A^2(R^2)} \int_0^{AR} x J_0(x) dx \\
 &= \frac{2J_1(AR)}{AR}.
 \end{aligned} \tag{24}$$

Se puede ver de la ecuación (??) que la velocidad promedio en el dominio de frecuencias es proporcional a $\frac{d\hat{p}}{dz}$, y por lo tanto se tiene una ley de Darcy generalizada. La ley de Darcy generalizada es una relación lineal entre la velocidad y el gradiente de presión, ambos en el dominio de frecuencias según la ecuación

$$\langle \hat{v}_z \rangle = -\frac{\hat{K}(\omega)}{\eta} \frac{d\hat{p}}{dz}, \tag{25}$$

aquí, \hat{K} es la permeabilidad dinámica en el dominio de frecuencias.

De acuerdo a la ecuación (??) la permeabilidad dinámica para la geometría del tubo es

$$\hat{K}(\omega) = -\frac{\eta}{i\omega\rho} \left[1 - \frac{\langle J_0(Ar) \rangle}{J_0(AR)} \right]. \tag{26}$$

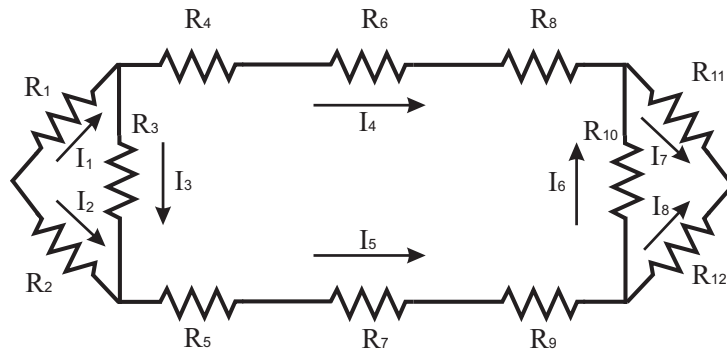
.1. Ecuaciones para los circuitos eléctricos

Con la analogía eléctrica, las suposiciones de conservación de flujo y caída de presión total igual a la suma de las caídas de presión individual se vuelven las ecuaciones clásicas de conservación de corriente y caída de potencial.

Ecuaciones para calcular la respuesta dinámica de la red con anastomosis al mismo nivel

El modelo más simple para considerar anastomosis en una red de vasos, es imaginar que conecta diferentes ramas del árbol al mismo nivel, esto es, considerar vasos que forman puentes entre arterias paralelas, véase figura 3.4.

Cuando la anastomosis ocurre en el nivel j , el circuito que se genera y que resolvemos se muestra en la siguiente figura.



Debido a la simetría de la red tenemos las siguientes relaciones: $I_1 = I_7$, $I_2 = I_8$, $I_3 = I_6$, $R_1 = R_{11}$, $R_2 = R_{12}$, $R_4 = R_8$ y $R_5 = R_9$. En esta figura $R_1 = f_1 R_j$, $R_2 = f_2 R_j$, $R_3 = R_j$, $R_4 = (1 - f_1) R_j$, $R_5 = (1 - f_2) R_j$ y $R_6 = R_7 = R_i$, en donde

$$R_i = \sum_{i=j+1}^N \frac{R_i}{2^{i-j-1}}$$

, aquí N es el número total de niveles de la red. El sistema de ecuaciones a resolver es

$$I_4 + I_3 = I_1$$

$$I_2 + I_3 = I_5$$

$$R_1 I_1 + R_3 I_3 - R_2 I_2 = 0$$

$$2R_1 I_1 + (2R_4 + R_i) I_4 = V$$

$$2R_2 I_2 + (2R_5 + R_i) I_5 = V$$

Con este sistema de ecuaciones obtenemos la resistencia equivalente de este circuito y la sumamos con el resto de las resistencias que forman la red. Esto lo hicimos implementando el siguiente código en Mathematica 7

```
SetDirectory@NotebookDirectory[];
```

```
(* Definición de radios, longitudes y características reológicas de la sangre *)
```

```
r = Table[0.00001, {i, 1, 29}];
```

```
l = Table[0.002, {i, 1, 29}];
```

```
Ar = Table[r[[i]]2(π), {i, 1, 29}];
```

```
η = 0.004;
```

```
ρ = 1050;
```

```
tr = 0.001;
```

```
n = 29;
```

```
LT = 2 * Sum[l[[i]], {i, 1, n}];
```

```
(* Respuesta de la red a la frecuencia impuesta sin anastomosis *)
```

```
Xwart = 5.694141106458058 × 10-20;
```

(* Permeabilidad dinámica *)

$$A[\omega_]:= \sqrt{\frac{\rho}{\eta} (\text{tr}\omega^2 + i\omega)};$$

$$K[\omega_ , r_]:= -\frac{\eta}{i\omega\rho} \left(1 - \frac{2(\text{BesselJ}[1, A[\omega]r])}{A[\omega]r\text{BesselJ}[0, A[\omega]r]} \right)$$

(* Resistencia de un vaso individual *)

$$\text{resis}[\omega_ , j_ \text{Integer}]:= \frac{l[[j]]}{A[r[[j]]K[\omega_ , r[[j]]]}$$

(* Resistencia total de una red sin anastomosis *)

$$\text{RT}[\omega_]:= \text{Sum} \left[\frac{2}{2^i-1} * \text{resis}[\omega, i], \{i, 1, n\} \right]$$

(* Respuesta de la red sin anastomosis *)

$$\text{Resred}:= \frac{LT}{RT}$$

(* Resistencia interna *)

$$\text{Rint}[\omega_ , j_]:= \text{Sum} \left[\frac{1}{2^i-j-1} * \text{resis}[\omega, i], \{i, j+1, n\} \right];$$

(* Resistencia externa *)

$$\text{Rext}[\omega_ , j_]:= \text{Sum} \left[\frac{2}{2^i-1} * \text{resis}[\omega, i], \{i, 1, j-1\} \right];$$

(* Solución del sistema de ecuaciones*)

FullSimplify[

$$\text{Solve} \left[\left\{ I4 + I3 == I1, I2 + I3 == I5, R1I1 + R3I3 - I2R2 == 0, R1I1 + \left(R4 + \frac{Ri}{2} \right) I4 == V/2, \right. \right. \\ \left. \left. R2I2 + \left(R5 + \frac{Ri}{2} \right) I5 == V/2 \right\}, \{I1, I2, I3, I4, I5\} \right];$$

FullSimplify[%[[1, 2, 2]] + %[[1, 4, 2]]];

$$Rw = V / \%;$$

(* Resistencias del circuito *)

$$f1 = 0.1;$$

$$f2 = 0.9;$$

$$Rw =$$

$$Rw/.R1 \rightarrow f1 * \text{resis}[\omega, j]/.$$

$$R2 \rightarrow f2 * \text{resis}[\omega, j]/.$$

$$R3 \rightarrow \text{resis}[\omega, j]/.$$

$$R4 \rightarrow (1 - f1)\text{resis}[\omega, j]/.$$

$$R5 \rightarrow (1 - f2)\text{resis}[\omega, j]/.$$

$$Ri \rightarrow \text{Rint}[\omega, j];$$

(* Resistencia total de la red con anastomosis al mismo nivel *)

$$\text{RTP} = \text{Rext}[\omega, j] + 2Rw / 2^{j-1} ;$$

(* Respuesta de la red con anastomosis *)

$$\text{RTPW} = \text{LT}/\text{RTP};$$

(*Frecuencia*)

$$\omega = 9.42;$$

(*Para visualizar la respuesta de la red con anastomosis*)

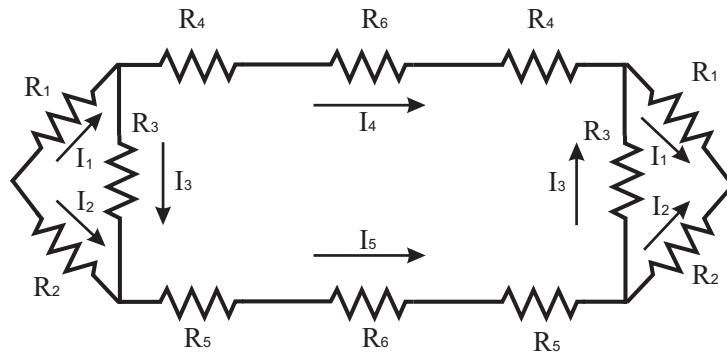
$$\text{ListPlot}[\text{Table}[\text{Re}[\text{RTPW}]/\text{Xwart}, \{j, 2, 28, 1\}], \text{PlotRange} \rightarrow \text{All}]$$

Ecuaciones para calcular la respuesta dinámica de la red con anastomosis de diferentes extensiones

En principio la anastomosis puede ocurrir entre cualesquiera dos niveles del árbol. Definimos la “extensión” de la anastomosis (S) como el número de niveles más uno que evita el vaso anastomótico (a modo de una carretera de circunvalación).

Extensión igual a 1

Para una red en la que la anastomosis comienza en el nivel j y conecta los vasos del nivel j con los vasos del nivel $j + 1$ se genera el siguiente circuito.



En esta figura $R_1 = R_{j+1}$, $R_2 = R_j/2$, $R_3 = R_{j+1}/2$, $R_4 = R_{j+1}/2$, $R_5 = R_{j+1}$ y

$$R_6 = R_i = \sum_{i=j+2}^N \frac{R_i}{2^{i-j-2}}$$

, aquí N es el número total de niveles de la red. Para asignar las etiquetas de las resistencias en la figura se consideró la simetría de la red. El sistema de ecuaciones a resolver es el mismo que en el caso de anastomosis al mismo nivel. Para obtener la resistencia de este circuito implementamos el siguiente código en Mathematica 7

(* Resistencia interna *)

```
RintS1[ω, j.]:=Sum [1/2^{i-j-2} * resis[ω, i], {i, j + 2, n}];
```

(* Resistencia externa *)

$\text{Rext}[\omega-, j-] := \text{Sum} \left[\frac{2}{2^{i-1}} * \text{resis}[\omega, i], \{i, 1, j-1\} \right];$

(* Solución del sistema de ecuaciones*)

$\text{FullSimplify}[\text{Solve}[\{I4 + I3 == I1, I2 + I3 == I5,$

$R1I1 + R3I3 - I2R2 == 0,$

$R1I1 + (R4 + \frac{Ri}{2}) I4 == V/2,$

$R2I2 + (R5 + \frac{Ri}{2}) I5 == V/2\}, \{I1, I2, I3, I4, I5\}]]$

$\text{FullSimplify}[\%[[1, 2, 2]] + \%[[1, 4, 2]]]$

$Rw = V / \%$

(* Resistencias del circuito *)

$R1S1[\omega-, j_Integer] := \text{resis}[\omega, j + 1]$

$R2S1[\omega-, j_Integer] := \text{resis}[\omega, j] / 2$

$R3S1[\omega-, j_Integer] := \text{resis}[\omega, j + 1] / 2$

$R4S1[\omega-, j_Integer] := \text{resis}[\omega, j + 1] / 2$

$R5S1[\omega-, j_Integer] := \text{resis}[\omega, j + 1]$

$RiS1[\omega-, j_Integer] := \text{RintS1}[\omega, j]$

(* Resistencia total de la red con anastomosis con extensión 1 *)

$\text{RTP}[\omega-, j_Integer] := \text{Rext}[\omega, j] + (\text{resis}[\omega, j] + \text{RwS1}[\omega, j]) / 2^{j-1};$

(* Respuesta de la red con anastomosis *)

$\text{RTPW}[\omega-, j_Integer] := \text{LT} / \text{RTP}[\omega, j];$

(* Para visualizar la respuesta de la red *)

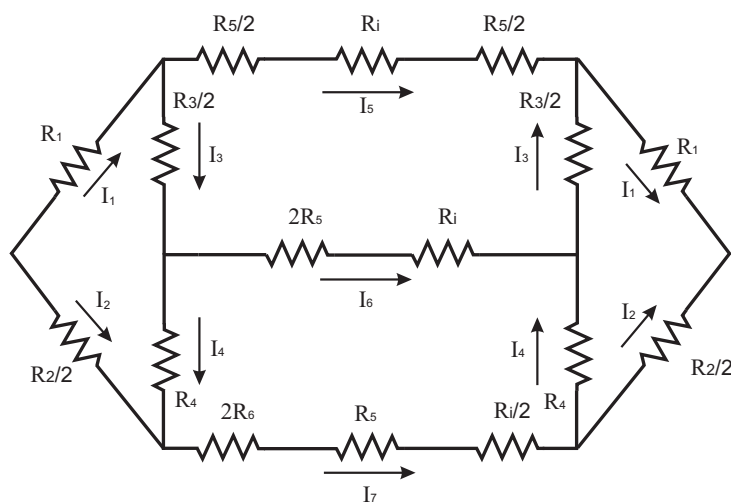
$\text{ListPlot}[\text{Table}[\text{Re}[\text{RTPW}[9.42, j]], \{j, 1, 28, 1\}], \text{PlotRange} \rightarrow \text{All}]$

Es importante aclarar que el código completo incluye las secciones que se encuentran

antes de la definición de la resistencia interna del código para una red con anastomosis al mismo nivel, es decir, desde que se definen las características de los vasos hasta que se obtiene la respuesta de la red sin anastomosis. No se vuelven a poner estas secciones para no ocupar más espacio.

Extensión igual a 2

Para una red en la que la anastomosis comienza en el nivel j y conecta los vasos del nivel j con los vasos del nivel $j + 2$ se genera el siguiente circuito.



En esta figura $R_1 = R_{j+2}$, $R_2 = R_j$, $R_3 = R_{j+2}$, $R_4 = R_{j+1}$, $R_5 = R_{j+2}$, $R_6 = R_{j+1}$ y

$$R_i = \sum_{i=j+3}^N \frac{R_i}{2^{i-j-3}}$$

, aquí N es el número total de niveles de la red. Para asignar las etiquetas de las resistencias en la figura se consideró la simetría de la red. El sistema de ecuaciones a resolver es el siguiente

$$I_3 + I_5 = I_1$$

$$I_4 + I_6 = I_3$$

$$I_4 + I_2 = I_7$$

$$R_1 I_1 + \frac{R_3}{2} I_3 + R_4 I_4 - \frac{R_2}{2} I_2 = 0$$

$$2R_1 I_1 + (R_5 + R_i) I_5 = V$$

$$(R_5 + R_i) I_5 - R_3 I_3 - (2R_5 + R_i) I_6 = 0$$

$$R_2 I_2 + (2R_6 + R_5 + \frac{R_i}{2}) I_7 = V$$

Para obtener la resistencia de este circuito implementamos el siguiente código en Mathematica 7

(* Resistencia interna *)

```
RintS2[ω-,j-]:=Sum [1/2i-j-3 * resis[ω, i], {i, j + 3, n}];
```

(* Resistencia externa *)

```
Rext[ω-,j-]:=Sum [2/2i-1 * resis[ω, i], {i, 1, j - 1}];
```

(* Solución del sistema de ecuaciones*)

```
FullSimplify[Solve[{I3 + I5 == I1,
```

```
I4 + I6 == I3,
```

```
I4 + I2 == I7,
```

```
R1I1 + R3/2 I3 + R4I4 - R2/2 I2 == 0,
```

```
2R1I1 + (R5 + Ri)I5 == V,
```

```
(R5 + Ri)I5 - R3I3 - (2R5 + Ri)I6 == 0,
```

```
R2I2 + (2R6 + R5 + Ri/2) I7 == V}, {I1, I2, I3, I4, I5, I6, I7}]]
```

```
FullSimplify[%[[1, 3, 2]] + %[[1, 6, 2]]]
```

```
Rw = V / %
```

(* Resistencias del circuito *)

```
R1S2[ω_, j_Integer]:=resis[ω, j + 2]
```

```
R2S2[ω_, j_Integer]:=resis[ω, j]
```

```
R3S2[ω_, j_Integer]:=resis[ω, j + 2]
```

```
R4S2[ω_, j_Integer]:=resis[ω, j + 1]
```

```
R5S2[ω_, j_Integer]:=resis[ω, j + 2]
```

```
R6S2[ω_, j_Integer]:=resis[ω, j + 1]
```

```
RiS2[ω_, j_Integer]:=RintS2[ω, j]
```

(* Resistencia total de la red con anastomosis con extensión 2 *)

```
RTPS2[ω_, j_Integer]:=Rext[ω, j] + (resis[ω, j] + Rws2[ω, j]) / 2j-1 ;
```

(* Respuesta de la red con anastomosis *)

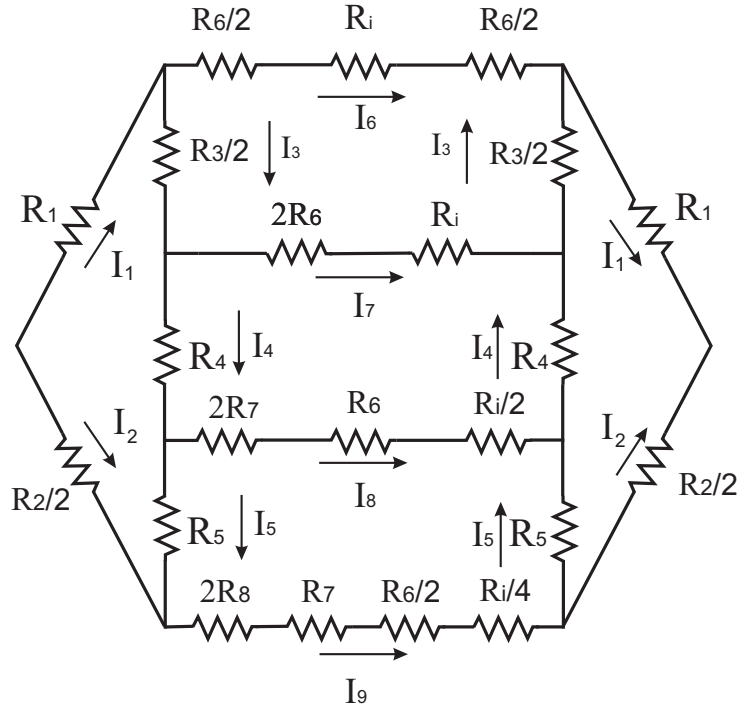
```
RTPWS2[ω_, j_Integer]:=LT/RTPS2[ω, j];
```

(* Para visualizar la respuesta de la red *)

```
ListPlot[Table[Re[RTPWS2[9.42, j]], {j, 1, 27, 1}], PlotRange → All]
```

Extensión igual a 3

Para una red en la que la anastomosis comienza en el nivel j y conecta los vasos del nivel j con los vasos del nivel $j + 3$ se genera el siguiente circuito.



En esta figura $R_1 = R_{j+3}$, $R_2 = R_j$, $R_3 = R_{j+3}$, $R_4 = R_{j+2}$, $R_5 = R_{j+1}$, $R_6 = R_{j+3}$, $R_7 = R_{j+1}$, $R_8 = R_{j+1}$ y

$$R_i = \sum_{i=j+4}^N \frac{R_i}{2^{i-j-4}}$$

, aquí N es el número total de niveles de la red. Para asignar las etiquetas de las resistencias en la figura se consideró la simetría de la red. El sistema de ecuaciones a resolver es el siguiente

$$I_6 + I_3 = I_1$$

$$I_4 + I_7 = I_3$$

$$I_5 + I_8 = I_4$$

$$I_2 + I_5 = I_9$$

$$R_1 I_1 + \frac{R_3}{2} I_3 + R_4 I_4 + R_5 I_5 - \frac{R_2}{2} I_2 = 0$$

$$2R_1I_1 + (R_6 + R_i)I_6 = V$$

$$(R_6 + R_i)I_6 - R_3I_3 - (2R_6 + R_i)I_7 = 0$$

$$(2R_6 + R_i)I_7 - 2R_4I_4 - (2R_7 + R_6 + \frac{R_i}{2})I_8 = 0$$

$$R_2I_2 + (2R_8 + R_7 + \frac{R_6}{2} + \frac{R_i}{4})I_9 = V$$

Para obtener la resistencia de este circuito implementamos el siguiente código en Mathematica 7

```

RintS3[ω-,j-]:=Sum [1/2i-j-4 * resis[ω, i], {i, j + 4, n}];
Rext[ω-,j-]:=Sum [2/2i-1 * resis[ω, i], {i, 1, j - 1}];
FullSimplify[Solve[{I6 + I3==I1,
I4 + I7 == I3,
I5 + I8==I4,
I2 + I5 == I9,
R1I1 + R3I3 + R4I4 + R5I5 - R2I2 == 0,
2R1I1 + (R6 + Ri)I6 == V,
(R6 + Ri)I6 - R3I3 - (2R6 + Ri)I7 == 0,
(2R6 + Ri)I7 - 2R4I4 - (2R7 + R6 + Ri/2) I8 == 0,
R2I2 + (2R8 + R7 + R6/2 + Ri/4) I9 == V}, {I1, I2, I3, I4, I5, I6, I7, I8, I9}]]
FullSimplify[%[[1, 2, 2]] + %[[1, 3, 2]]]
FullSimplify[Rw2 = V/%]
RTPS3[ω-,j_Integer]:=Rext[ω, j] + (resis[ω, j] + Rws3[ω, j]) / 2j-1;
RTPWS3[ω-,j_Integer]:=LT/RTPS3[ω, j];

```

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Secomb, T.W., Pries, A.R., 2011. The microcirculation: physiology at the mesoscale. *J. Physiol.* 589, 1047-1052.
- [2] Helisch, A., Schaper, W., 2003. Arteriogenesis: the development and growth of collateral arteries. *Microcirculation* 10, 83-97.
- [3] Berry, C., Balachandran, K.P., L'Allier, P.L., Lespérance, J., Bonan, R., Oldroyd, K.G., 2007. Importance of collateral circulation in coronary heart disease. *Eur. Heart J.* 28, 278-291.
- [4] Schaffer, C.B., Friedman, B., Nishimura, N., Schroeder, L.F., Tsai, P.S., Ebner, F.F., Lyden, P.D., Kleinfeld, D., 2006. Two-photon imaging of cortical surface microvessels reveals a robust redistribution in blood flow after vascular occlusion. *PLoS Biology* 4, e22.
- [5] Maeda, K., Hata, R., Bader, M., Walther, T., Hossmann, K.A., 1999. Larger anastomoses in angiotensinogen-knockout mice attenuate early metabolic disturbances after middle cerebral artery occlusion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 19, 1092-1098.
- [6] Liebeskind, D.S., 2003. Collateral circulation. *Stroke* 34, 2279-2284.
- [7] Brozici, M., van der Zwan, A., Hillen, B., 2003. Anatomy and functionality of leptomeningeal anastomoses: A review. *Stroke* 34, 2750-2762.

-
- [8] Blinder, P., Shih, A.Y., Rafie, C., Kleinfeld, D., 2010. Topological basis for the robust distribution of blood to rodent neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 12670-12675.
- [9] Goldman, D., Popel A.S., 2000. A computational study of the effect of capillary network anastomoses and tortuosity on oxygen transport. *J. Theor. Biol.* 206, 181-194.
- [10] Axelsson, M., Franklin, C. E., Fritsche, R., Grigg, G. C., Nilsson, S., 1997. The sub-pulmonary conus and the arterial anastomosis as important sites of cardiovascular regulation in the crocodile *Crocodylus porosus*. *J. Exp. Biol.* 200, 807-814.
- [11] Ashton, N., 1963. Studies of the retinal capillaries in relation to diabetic and other retinopathies. *Br. J. Ophthalmol.* 47, 521-538.
- [12] Czabanka, M., Peña-Tapia, P., Schubert, G.A., Woitzik, J., Vajkoczy, P., Schmiedek, P., 2003. Characterization of cortical microvascularization in adult moyamoya disease. *Stroke* 39, 1703-1709.
- [13] Pries, A.R., Höpfner, M., le Noble, F., Dewhirst, M.W., Secomb, T.W., 2010. The shunt problem: control on functional shunting in normal and tumour vasculature. *Nature Rev. Cancer* 10, 587-593.
- [14] Less, J.R., Skalak, T.C., Sevick, E.M., Jain R.K., 1991. Microvascular architecture in a mammary carcinoma: branching patterns and vessel dimensions. *Cancer Res.* 51, 265-273.
- [15] Yamada, H., Tsuzuki, T., Yokoi, K., Kobayashi, H., 2004. Solitary fibrous tumor of the kidney originating from the renal capsule and fed by the renal capsular artery. *Pathol. Int.* 54, 914-917.

- [16] Vakoc B.J., Lanning R.M., Tyrrell J.A., Padera T.P., Bartlett L.A., et al., 2009. Three dimensional microscopy of the tumor microenvironment in vivo using optical frequency domain imaging. *Nat. Med.* 15, 1219-1223.
- [17] Jung, Y., Zhi, Z., Wang R.K., 2010. Three-dimensional optical imaging of microvascular networks within intact lymph node in vivo. *J. Biomed. Opt.* 15(5), 050501.
- [18] Flores, J., Corvera Poiré, E., del Río, J.A., López de Haro, M., 2010. A plausible explanation for heart rates in mammals. *J. Theor. Biol.* 265, 599-603.
- [19] Morrison, F.A., 2001. *Understanding Rheology*, Oxford University Press, New York.
- [20] Thurston, G.B., Henderson, N.M., 2006. Effects of flow geometry on blood viscoelasticity. *Biorheology* 43, 729-746.
- [21] Bravo-Gutiérrez, M.E., Castro, M., Hernández-Machado, A., Corvera Poiré, E., 2011. Controlling Viscoelastic Flow in Microchannels with Slip. *Langmuir* 27, 2075-2079.
- [22] Collepardo Guevara, R., Corvera Poiré, E., 2007. Controlling viscoelastic flow by tuning frequency during occlusions. *Phys. Rev. E* 76, 026301.
- [23] del Río, J.A., López de Haro, M., Whitaker, S., 1998. Enhancement in the dynamic response of a viscoelastic fluid flowing in a tube. *Phys. Rev. E* 58, 6323-6327.
- [24] Mazumdar, N.J., 1992. *Biofluid Mechanics*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., EUA.
- [25] Thiriet, M., Parker, K.H., 2009. Physiology and pathology of the cardiovascular system: a physical perspective, in *Cardiovascular mathematics. Modeling and sim-*

- ulation of the circulatory system, Eds. Formaggia, L., Quarteroni, A., Veneziani, A., Springer-Verlag, Milan, Italy.
- [26] La forma con picos de la permeabilidad dinámica fue corroborada experimentalmente para un fluido viscoelástico particular en: Castrejón Pita, J.R., del Río, J.A., Castrejón Pita, A.A., Huelsz, G., 2003. Experimental observation of dramatic differences in the dynamic response of Newtonian and Maxwellian fluids. *Phys. Rev. E* 68, 046301.
- [27] Stuart, I.F., 2003. *Fisiología humana*, Interamericana McGraw-Hill, España, 7^a ed. (Spanish translation from *Human Physiology* McGraw-Hill N.Y. 7th Ed., 2002).
- [28] Carlson, B.E., Secomb, T.W., 2005. A theoretical model for the myogenic response based on the length-tension characteristics of vascular smooth muscle. *Microcirculation* 12, 327-338.
- [29] Carlson, B.E., Arciero, J.C., Secomb, T.W., 2008. Theoretical model of blood flow autoregulation: roles of myogenic, shear-dependent, and metabolic responses. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 295, H1572-H1579.
- [30] Yang, J., Clark Jr., J.W., Bryan, R.M., Robertson, C.S., 2003. The myogenic response in isolated rat cerebrovascular arteries: vessel model. *Med. Eng. Phys.* 25, 711-717.
- [31] Cornelissen, A.J., Dankelman, J., VanBavel, E., Spaan, J. A., 2002. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree: a model study. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 282, H2224-H2237.
- [32] Davis, M.J., Hill, M.A., 1999. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol. Rev.* 79, 387-423.

-
- [33] Tsiklauri, D., Beresnev, I., 2001. Enhancement in the dynamic response of a viscoelastic fluid flowing through a longitudinally vibrating tube. *Phys. Rev. E* 63, 046304.
- [34] Lipowski, H.H., 2005. Microvascular rheology and hemodynamics. *Microcirculation* 12, 5-15.
- [35] Fahraeus, R., Lindqvist, T., 1931. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes, *Am. J. Physiol.* 96, 562-568.