



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA
INGENIERÍA QUÍMICA – INGENIERÍA DE PROCESOS

**LA ATEROSCLEROSIS MODELADA COMO UN PROCESO SIMULTÁNEO DE
TRANSFERENCIA DE MASA Y MOMENTUM ACOPLADAS MEDIANTE UN
FUNCIONAL ASOCIADO A LA DISIPACIÓN VISCOSA.**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN INGENIERÍA

PRESENTA:
MI. LUIS GUILLERMO VIRUES DELGADILLO.

TUTOR PRINCIPAL
DR. ÁNGEL ENRIQUE CHÁVEZ CASTELLANOS, F.Q.
COMITÉ TUTOR
DR. RAFAEL HERRERA NÁJERA, F.Q.
DR. PEDRO ROQUERO TEJEDA, F.Q.

MÉXICO, D. F. Marzo 2013



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:

Presidente: Dr. Francisco Javier Solorio Ordaz.

Secretario: Dr. Rafael Herrera Nájera.

Vocal: Dr. René Osvaldo Vargas Aguilar.

1er. Suplente: Dr. Martín Salinas Vázquez.

2do. Suplente: Dr. Ángel Enrique Chávez Castellanos.

Lugar o lugares donde se realizó la tesis:

Facultad de Química, Departamento de Ingeniería Química. Conjunto E, Edificio de Ingeniería Química, ex Sala de Estudios.

TUTOR DE TESIS:

Angel Enrique Chávez Castellanos.

FIRMA

Agradecimientos:

Doy gracias y mi enorme reconocimiento a todos los que se esforzaron por ayudarme a completar esta tarea que decidí comenzar y, con la defensa de este trabajo concluye, no sin notar que cada etapa de mis estudios ha llevado a este punto. Son tantos que simplemente se tendría que escribir un anecdotario para mencionarlos.

Doy gracias a toda mi familia, en especial a Jorge Virues Vega y Rosa Ma. Gertrudis Delgadillo, por impulsarme tan lejos como les fue posible desde el momento en que nací hasta la culminación de este trabajo y, yo sé, que más lejos aún. Gracias a Mario Valdés Vega y Lourdes Vega, que cabalmente han cumplido su compromiso de ser mis segundos padres, así como a Luis Carlos Valdés Vega que ha sido todo un hermano. También debo agradecer a Ángeles Vega, que siempre ha tenido alguna forma de ayudarme. A Jorge Octavio Virues Delgadillo, gracias por ser un modelo a seguir incluso antes de tener que serlo, a Karina Lozada Santillán y a Jorge Virues Lozada por ayudarme a ver que todos entramos y salimos de la escena, pero la obra continúa y sólo por eso siempre hay que dar lo mejor de uno mismo. Gracias Carmen Vega Hernandez, que siempre tuviste una frase que nadie que te conoció podría olvidar, incluyendo historias de un hombre ejemplar, Octavio Blancas Camarillo. A Ma. Gertrudis Tiburcio Alcalá porque siempre me presentó una sonrisa e historias para recordar a Guillermo Delgadillo Cercado y a ambos les agradezco el darme la enorme familia que siempre tiene historias para reír, reflexionar y reunir. De manera muy especial, agradezco a Georgette Rebollar Pérez por darme ánimos, motivo y fuerzas para seguir adelante. Doy gracias a Aileen Virues Rebollar, que me ha acompañado del mismo modo que Georgette durante tiempos difíciles.

Gracias Dr. Herrera, sus comentarios siempre llevaron a pulir este trabajo.

Gracias Ángel Enrique, te volviste más un amigo que un maestro.

Un especial agradecimiento debe ser expresado para la Dra. Ángeles Vega, tus conocimientos como anesestióloga me han llevado a entender mejor cómo se pueden aplicar los fenómenos de transporte en la anesestesiología.

El mayor agradecimiento, aunque arriba mencionado es para el Dr. Jorge Virues Vega y la Dra. Rosa Ma. Gertrudis Delgadillo Tiburcio. Sin ustedes nada de este trabajo hubiera podido plantearse, y sin tu apoyo resolverse en absoluto. Estimado Dr. Virues Vega, este trabajo es un tributo a su esfuerzo y dedicación como médico.

Hija, impulsaste este trabajo más que cualquier comentario que alguna vez haya escuchado.

Papá, Abuelita, nos vemos cuando alcancemos las estrellas.

Agradecimientos:

Se extienden los agradecimientos para hacer constar que el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) apoyó durante siete semestres este trabajo por medio de la beca número 303165 al becario con número de CVU: 230451. Beca otorgada con el fin de que el becario (Luis Guillermo Virues Delgadillo, L.G.V.-D.) obtuviera el grado de doctor en Ingeniería Química en la institución 0002390640230000 cuyo nombre es Universidad Nacional Autónoma de México / Coordinación de Investigación Científica / Facultad de Química, con el ID de programa: 001486.

Índice

Resumen.....	1
Abstract.....	2
1.- Introducción.....	3
2.- Hipótesis.....	12
3.- Planteamiento general y simplificaciones del problema de aterosclerosis desde un punto de vista de fenómenos de transporte.....	13
4.- Dualidad del funcional propuesto.....	28
5.- Solución con flujo inicial hasta estado estacionario.....	31
5.1.- Soluciones paramétricas del flujo inicial hasta estado estacionario.....	35
6.- Soluciones con flujo en estado transitorio.....	39
6.1.- Solución aproximada método “minimax”.....	40
6.1.1.- Soluciones paramétricas del método “minimax”.....	47
6.2.- Solución aproximada correspondiente al método de propuestas lineales.....	50
6.2.1.- Soluciones paramétricas del método lineal aproximado.....	59
6.3.- Solución aproximada por ecuaciones diferenciales con retardo.....	62
6.3.1.- Soluciones paramétricas de las ecuaciones diferenciales con retardo.....	77
7.- Comparación general de los resultados.....	81
8.- Conclusiones.....	82
9.- Trabajo futuro.....	83
10.- Nomenclatura.....	84
11.- Lista de figuras.....	87
12.- Bibliografía y referencias.....	95

Resumen

La aterosclerosis es una enfermedad definida como la acumulación de células grasosas que resultan en una reducción del área transversal de flujo. Esta patología ha adquirido más importancia desde los últimos sesenta años y, causado por el sedentarismo, ya que los problemas de peso aceleran la patología estudiada. La importancia de entender esta enfermedad significa la posibilidad de predecir ataques cardiacos, aneurismas y otras patologías relacionadas.

En este trabajo, los componentes ateroscleróticos de la sangre se transportan a la pared arterial usando un coeficiente de transferencia de masa por medio de un funcional que relaciona al flujo sanguíneo con la acumulación de masa en la pared arterial. Se lograron resultados teóricos acoplando ecuaciones ampliamente conocidas para la transferencia de momentum y masa. Una descripción cualitativa del proceso patológico conocido como aterogénesis, en términos del esfuerzo cortante producido por el flujo sanguíneo, concentraciones y especies aterogénicas como el colesterol y los glóbulos blancos y la reducción del radio provocado por la acumulación de masa en la pared, se puede obtener para distintos casos de flujo volumétrico a partir del sistema mencionado anteriormente. Este coeficiente efectivo de transferencia de masa demuestra la importancia de acoplar los fenómenos antes mencionados a pesar de seguir siendo un modelo sencillo.

Abstract

Atherosclerosis is a disease process defined as artery clogging caused by fatty cells accumulation that result in transversal flow area reduction. This pathology has acquired more importance since the last sixty years and, caused by sedentary way of life, since weight problems further triggers the pathology studied in this work among other related health problems, the importance of acquiring understanding of the disease means the possibility to predict heart stroke, aneurisms and other related pathologies.

In this work, atherosclerotic blood components are transported to the artery wall using an effective mass coefficient transfer through the proposition of a functional that correlates blood flow with mass transfer. Some theoretical results are achieved coupling both momentum and mass transfer process widely known equations. A qualitative description of the pathological process known as atherogenesis, in terms of blood shear stress, concentrations of atherosclerotic mass species such as cholesterol and white blood cells and radius reduction, can be obtained for different volumetric flow rate cases by using the system stated herein. This flow dependent effective mass coefficient transfer shows the importance of coupling these previously stated phenomena while remaining as a fairly simple model.

1.- Introducción:

Antes de comenzar con el tratamiento del tema, se aclara que este no es un trabajo común en el estudio de la patología conocida como aterosclerosis, teniendo en cuenta que casi todos los trabajos existentes están muy enfocados al proceso bioquímico que ocurre tratando de encontrar una proteína o alguna otra especie que limite su avance. Se le recomienda al lector revisar la literatura existente [1-20] por si tiene interés en este tipo de enfoque. Por otro lado, estudios menos abundantes en el enfoque bioquímico, pero que tienen en cuenta los procesos físicos y químicos involucrados donde se realiza el modelado del flujo a través de un tubo con una reducción [21,22], la formación de las especies involucradas y su distribución en una zona especial de la arteria [23] tienen un enfoque más similar al que durante este trabajo es tratado, ya que este trabajo consiste en acoplar ambos tipos de transferencias de momentum y masa para avanzar en el desarrollo teórico de la patología.

La **ateroesclerosis** es un proceso inflamatorio en la pared de las grandes arterias que ocurre en respuesta a una agresión sobre el **endotelio** [24]. El desarrollo de este proceso tiene lugar fundamentalmente en la **capa íntima** de la arteria donde se desarrolla la placa de **ateroma**. La placa de ateroma tiene su origen en la placa lipídica que se transforma con el transcurso del tiempo en la placa de ateroma, que inicialmente no provoca síntomas, pero que suele manifestarse por las enfermedades del síndrome de **arteroesclerosis** cuando se asocian los factores de riesgo de la aterosclerosis.

Los factores de riesgo provocan desgarres en la luz de las arterias en los que se depositan sustancias grasas, que junto con el proceso de inflamación provocan el estrechamiento de la luz de las arterias y obstrucción al flujo sanguíneo. El colesterol se deposita dentro de las placas de ateroma cuando la concentración en sangre es alta. Las células de la pared arterial interpretan este depósito como una invasión y excitan al **sistema inmune** que provoca una respuesta **autoinmune** [25]. Las células inmunitarias excitadas son los monocitos circulantes que penetran en la pared de la arteria, se transforman en **macrófagos** y comienzan a fagocitar **lipoproteínas de baja densidad conocidas como LDL**, por sus siglas en inglés, convirtiéndose en **células esponjosas** [26-31]. La inflamación forma también una cápsula de tejido fibroso entre la placa de ateroma y la arteria. Conforme avanza la placa de ateroma, se produce un estrechamiento o estenosis de la arteria,

inicialmente parcial, hasta evolucionar a una completa obstrucción. Además la placa de ateroma es frágil y puede romperse, sangrar y formar un trombo o desprenderse de la pared de la arteria y provocar una embolia. Esto deviene en un aumento de la presión sanguínea y si ocurre en el corazón o en el cerebro podría provocar la muerte [32-33].

Dicha patología es una enfermedad **crónico degenerativa** [34] caracterizada por el depósito e infiltración de sustancias producto de reacciones entre **sustancias reactivas con el oxígeno** [35] y el **colesterol** en las paredes de las arterias mayores [36]. Se considera actualmente como una **reacción inflamatoria** que ocurre en el **epitelio** de las arterias afectadas, seguido por la multiplicación de **células esponjosas** y la migración de las células del **músculo liso** de la pared, que van produciendo estrechamientos del **lumen arterial**. Los engrosamientos concretos son denominados placa de **ateroma**.

La definición de la patología proviene de athéro- ('pasta') y sklerós ('duro'), dando la idea de que es una pasta la que endurece a la arteria, dicha definición es acorde con la descripción visual de la patología al comúnmente presentar un núcleo central blando, grumoso y amarillento, formado por **lípidos**, cubierto por una capa fibrosa. Normalmente sólo se presentan ocupando una parte de la circunferencia de la pared arterial a lo largo del **vaso** afectado. Inicialmente los ateromas se encuentran esparcidos, pero aumentan en número a medida que la enfermedad avanza [37].

En los primeros tratamientos se intentaba remover dicha placa. Ahora se sabe que el realizar tal procedimiento causa complicaciones que se pudiesen presentar posteriormente de manera natural como por ejemplo: la ruptura de la placa, su **ulceración** o erosión, que es causa de la exposición de agentes **trombogénicos** y puede generar la aparición de un trombo y bloquear un vaso situado por delante de la zona de la placa, lo que produciría una carencia de aporte sanguíneo en la zona irrigada por la arteria correspondiente, que puede ser mortal si el bloqueo tiene lugar en una arteria que irrigue el cerebro o el corazón, de ahí que sea una enfermedad de alta importancia. Cabe resaltar que, por lo general, una vez que se presenta la patología en un paciente, puede estar avanzando en distintas zonas del cuerpo de manera distinta.

Esta enfermedad es una de las principales causas de muerte de los países desarrollados, siendo también frecuente en países en vías de desarrollo donde sea común un estilo de vida poco saludable considerado por los médicos como el sedentarismo. Los factores de riesgo para el

desarrollo de aterosclerosis se pueden agrupar en dos categorías, según la posibilidad de actuar sobre ellos.

Como factores **no modificables** se pueden agrupar los siguientes:

Tiempo de vida del paciente [38]. La edad del paciente tiene una influencia muy importante, pues las tasas de fallecimiento por enfermedades relacionadas con el corazón (por ejemplo, infartos) aumentan a lo largo de la vida, incluso a edad (mayor a 40 años para los hombres y mayor a 60 para las mujeres). La aterosclerosis no es fácil de detectar normalmente hasta la mitad de la esperanza de vida de cada raza en adelante, cuando las lesiones arteriales provocan daños en los órganos. Entre los 40 y los 60 años la incidencia de infarto es mucho mayor.

Género del paciente [39]. La causa de que el sexo sea relevante para la patología se debe a las hormonas características. Las hormonas masculinas, como la testosterona, son aterogénicas, mientras que los estrógenos protegen de la aterosclerosis, por eso en las mujeres la tasa de enfermedades relacionadas con aterosclerosis aumenta después de la menopausia.

Antecedentes familiares y alteraciones genéticas [40]. La predisposición a aterosclerosis debida a la herencia genética familiar está bien definida y es probablemente poligénica (intervienen varios genes propiciando o evitando su avance de acuerdo a cada paciente). En realidad los genes involucran de forma directa a otros factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes, que son altamente relacionados con el endurecimiento de las arterias. Por otro lado, aunque con menos frecuencia, alteraciones en el metabolismo de niveles de colesterol en sangre, como ocurre en la hipercolesterolemia familiar, también están asociados a la herencia genética.

A continuación se presentan los factores **modificables**:

Hiperlipidemia [41]. Es, hasta el momento, identificado como el mayor factor de riesgo para la aterosclerosis. La mayoría de las evidencias indican que los niveles elevados de colesterol en sangre llevan al proceso de aterosclerosis. El principal componente del suero Colestérico asociado con un aumento del riesgo de que se presente la patología son las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)**. Dichos componentes de la sangre tienen un papel fisiológico fundamental en el transporte de colesterol hacia los tejidos periféricos. Sin embargo, las **lipoproteínas de alta**

densidad (HDL) protegen de la aterosclerosis, pues de acuerdo a la literatura retiran el colesterol de los tejidos y los ateromas para llevarlo al hígado, donde se excreta con la bilis: cuanto más alto el HDL, menor es el riesgo, y viceversa. El ejercicio y un consumo moderado de alcohol aumentan el nivel de HDL, mientras que la obesidad y el tabaquismo lo disminuyen. Una dieta rica en colesterol y ácidos grasos saturados (presentes en la yema de huevo, grasas animales y mantequilla) aumenta los niveles de LDL. A la inversa, una dieta baja en colesterol y baja en la relación entre ácidos grasos saturados e insaturados, provoca una reducción de los niveles de LDL. Se considera que los ácidos grasos de tipo omega-3, abundantes en los aceites de pescado, son probablemente beneficiosos, mientras que grasas transaturadas producidas por hidrogenación artificial de aceites vegetales (utilizadas en productos horneados y margarinas) pueden afectar negativamente los niveles de colesterol. Los fármacos denominados estatinas disminuyen los niveles de colesterol circulante, al inhibir una enzima clave de la biosíntesis de colesterol en el hígado.

Hipertensión arterial [42]. Factor responsable del incremento del 60% de riesgo de enfermedades cardiovasculares. La hipertensión es la causa principal de **hipertrofia ventricular** (aumento del tamaño de los ventrículos del corazón) que se relaciona con infarto cardíaco. Hombres entre 45 y 62 años cuya **presión arterial** está por encima de 169/95 mmHg tienen cinco veces más riesgo de accidente cardiovascular que aquéllos con una presión de 140/90 mmHg o menor. Tanto un aumento de la presión sistólica como de la diastólica son importantes en el incremento de riesgo, pero de acuerdo a la literatura [42] el aumento de presión diastólica es más peligroso que el de la presión sistólica. Un incremento de la presión arterial provoca el rompimiento del endotelio que recubre la superficie interior de las arterias. Los tratamientos antihipertensivos reducen la incidencia de enfermedades relacionadas con la aterosclerosis anteriormente mencionadas.

Tabaquismo [43]. Las sustancias tóxicas que contiene el tabaco, como la nicotina, tienen un efecto tóxico directo sobre el epitelio, provocando una respuesta inflamatoria. Fumar un paquete de cigarrillos o más al día dobla la tasa de fallecimiento por enfermedad cardiovascular, por lo que se considera que disminuye el riesgo de forma significativa la supresión de la adicción.

Inflamación [44]. La presencia de inflamación está íntimamente ligada al desarrollo de la aterosclerosis, siendo uno de los principales agentes causales de la patogenia. Por ello, la determinación de la presencia de inflamación se ha convertido en un elemento importante de la estratificación del riesgo. Uno de los métodos más simples y sensibles es la determinación de los

niveles de **proteína C reactiva (PCR)**. Esta es una proteína de la fase aguda sintetizada primariamente en el hígado, producida al final de las cascadas de diferentes procesos inflamatorios. En el caso de la aterosclerosis, se sintetiza por las células endoteliales dañadas y los niveles de PCR en sangre predicen con exactitud el riesgo de infarto de miocardio, evento vascular cerebral, enfermedad arterial periférica o fallecimiento cardíaco súbito, incluso en individuos en buena salud aparente. Aunque todavía no hay evidencia directa de que la reducción de los niveles de PCR llevan a un decrecimiento del riesgo cardiovascular, el cambio en los muchos factores antes mencionados reducen los niveles de PCR; asimismo, el tratamiento con estatinas también reducen la cantidad de PCR en sangre.

Síndrome metabólico. Caracterizado por un conjunto de anormalidades asociadas con la resistencia a la insulina. Además de intolerancia a la glucosa, los pacientes presentan hipertensión y obesidad. En conjunto, se induce hiperlipidemia, que genera daño endotelial.

Lipoproteína (a). Una forma alterada de LDL que contiene un fragmento de la apolipoproteína B-100 de la LDL unida a la apolipoproteína A. Sus niveles en sangre están asociados con riesgo coronario y cerebrovascular, independientemente de los niveles totales de colesterol o LDL.

Factores que afectan la hemostasis. Algunos marcadores de la función hemostática o fibrinolítica (como un nivel elevado de inhibidor del activador del **plasminógeno**) son predictivos de sucesos ateroscleróticos mayores, como infarto de **miocardio** o derrame cerebral. La **trombina**, tanto como procoagulante como proinflamatorio, y los factores derivados de **plaquetas**, son contribuyentes fundamentales de la patología vascular.

De forma esquemática, los elementos centrales de la aterogénesis son los siguientes [41]:

Daño crónico del endotelio [45]. Que se produce habitualmente de forma sutil y progresiva, hasta terminar con la disfunción del mismo, lo que genera un aumento de la permeabilidad, la adhesión de los leucocitos circulantes (inicialmente monocitos) y aparición de un potencial trombogénico.

Acumulación de lipoproteínas [46]. Fundamentalmente LDL, con alto contenido en colesterol, en la pared del vaso sanguíneo afectado (generalmente, en la capa íntima de una gran arteria).

Modificación de las lipoproteínas acumuladas en la lesión por oxidación.

Adhesión de los monocitos [47] (y otros leucocitos) al endotelio, seguido por su migración hacia la íntima y su transformación en macrófagos y en células esponjosas.

Adhesión de las plaquetas. Una vez que el proceso de aterosclerosis se encuentra muy avanzado, las plaquetas se comportan de modo similar al observado en una lesión expuesta, tratando de delimitar en su totalidad zonas expuestas entre la arteria y el flujo sanguíneo, pero en este caso, agudizan el problema al ayudar a la formación de trombos y aneurismas.

Migración de las células musculares lisas [48] de la capa media de la arteria hacia la capa íntima, causada por la liberación de plaquetas activadas, los macrófagos o las células vasculares.

Producción de la cubierta fibrosa de la placa de ateroma causada por la proliferación de las células musculares lisas en la capa íntima de la arteria; estas células se modifican y elaboran componentes de la matriz extracelular, como colágeno y proteoglicanos, que se acumulan en dicha capa.

Aumento en la acumulación de lípidos [49], tanto intracelularmente (en los macrófagos y en las células musculares lisas) como extracelularmente.

Las placas de ateroma pueden permanecer estables, con una densa capa fibrosa y un componente inflamatorio y lipídico poco importante. Estas placas, aunque pueden reducir de forma considerable la luz del vaso, generalmente no producen una lesión aguda.

Una placa puede romperse si presenta una capa fibrosa fina, un gran núcleo lipídico con una zona de alta muerte celular (**apoptosis**) y un proceso inflamatorio importante. La ruptura de la placa puede generar un trombo o causar un **aneurisma** [50].

Las causas específicas de la disfunción endotelial en la aterogénesis aún no se comprenden en su totalidad. Los posibles factores culpables han sido mencionados anteriormente, siendo las más probables la hipercolesterolemia y las perturbaciones hemodinámicas.

En cuanto a las perturbaciones hemodinámicas [51], una observación frecuente es que las placas de ateroma se acumulan en las entradas de flujo de los vasos; en las zonas de ramificación y en la pared posterior de la aorta abdominal, siendo comúnmente sitios donde se observa un flujo sanguíneo aún no desarrollado en su totalidad. Estudios in vitro han mostrado que la presencia de un flujo laminar favorece la existencia de factores protectores frente a la aterosclerosis (por ejemplo, la enzima antioxidante superóxido dismutasa).

Los mecanismos [41] por los que la hiperlipidemia contribuye a la aterogénesis incluyen: la hiperlipidemia crónica (sobre todo hipercolesterolemia) que puede inducir directamente la disfunción endotelial al aumentar la producción local de especies reactivas de oxígeno (ERO); los radicales libres del oxígeno pueden dañar los tejidos y acelerar la desaparición del óxido nítrico (NO), reduciendo su actividad vasodilatadora; en la hiperlipidemia crónica, las lipoproteínas se acumulan dentro de la íntima. Estos lípidos se oxidan por efecto de los ERO generados por los macrófagos o las células endoteliales. Los LDL oxidados son detectados por los receptores "carroñeros", diferentes de los receptores para LDL, los cuales son ingeridos por éstos y se acumulan en los fagocitos, que pasan a denominarse "células esponjosas". Los LDL oxidados, además, estimulan la liberación de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas por las células endoteliales, que reclutan más monocitos a la lesión. Finalmente, los LDL oxidados son tóxicos para las células endoteliales y células musculares lisas y pueden inducir su funcionamiento anormal.

Por otro lado, aunque existen evidencias de que las infecciones pueden desencadenar el proceso inflamatorio subyacente en la aterosclerosis, esta hipótesis aún tiene que probarse de forma concluyente. En placas ateroscleróticas se pueden detectar virus de herpes, citomegalovirus [52] o *Chlamydia pneumoniae* [53,54], y estudios epidemiológicos han detectado niveles más altos de anticuerpos contra clamidia en pacientes con aterosclerosis severa. Sin embargo, puede deberse al hecho de que la bronquitis por *Chlamydia pneumoniae* es frecuente en fumadores, una población de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La proliferación de las células musculares lisas y la deposición de una matriz extracelular por parte de éstas convierte una línea de grasa (la lesión inicial) en un ateroma maduro, lo que contribuye a la progresión de la enfermedad. Las células musculares lisas pueden provenir de la capa media de la arteria, pero también de precursores circulantes, cuya capacidad de proliferación y de síntesis es diferente a las anteriormente mencionadas, principalmente en los factores de crecimiento implicados en la proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de la matriz extracelular. Las células musculares lisas reclutadas secretan sobre todo colágeno, que estabiliza la placa, sin embargo, las células inflamatorias activadas de los ateromas pueden inducir la apoptosis de las células musculares lisas (liberándose así el calcio acumulado en su interior, favoreciendo la calcificación de la placa) y aumentar el catabolismo de la matriz extracelular, lo que aumentaría la inestabilidad de la placa [55].

Las enfermedades que forman el síndrome de aterosclerosis y que se caracterizan por afectación de las arterias por placas de ateroma y en consecuencia obstrucción al flujo sanguíneo son, dependiendo de la arteria del órgano afectado [56,57]:

Cardiopatía isquémica. Con su máximo representante el infarto agudo de miocardio, en el corazón. **Accidente Vascular Cerebral**, en forma trombosis cerebral o hemorragia cerebral, en el sistema nervioso central. **Claudicación intermitente**, con su máxima gravedad de isquemia arterial aguda de miembros inferiores. **Colitis isquémica**, es un área de inflamación (irritación e hinchazón) causada por interferencia con el flujo sanguíneo al colon (intestino grueso), en las arterias de los intestinos. **Aneurisma de aorta**, con su máxima gravedad en la disección de aorta. **Disfunción eréctil**; es la principal causa de impotencia en personas mayores de 40 años.

Los distintos niveles de prevención [2] de la patología son:

Prevención primaria: Consiste en la promoción de estilos de vida saludables como una dieta correcta, aumentar la actividad física y evitar el consumo de tabaco, cuyo fin es evitar que aparezcan los factores de riesgo como la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial.

Prevención secundaria: Consiste en la administración de fármacos o volver a un estilo de vida saludable cuando los factores de riesgo han aparecido.

Prevención terciaria: Es el tratamiento específico de las zonas afectadas por la aterosclerosis, por ejemplo, el uso de dispositivos vasoreformadores (stents) para reabrir el lumen de una arteria con una estenosis que limita el flujo sanguíneo considerablemente.

Con lo anterior se concluye la introducción del presente trabajo. De este punto en adelante no se hará más énfasis en los procesos bioquímicos involucrados, aunque son muy importantes, pues se propondrá un planteamiento que permita la obtención de soluciones que, aunque sean muy simplificadas, puedan ser capaces de ser comparativas, al menos cualitativamente, con el proceso que es observado en los pacientes que sufren de esta enfermedad silenciosa, siguiendo esquemas de cinética de reacciones químicas, cambios en el área transversal de flujo inicial y en la superficie del sistema que equivaldrá a una simplificación del epitelio.

2.- Hipótesis:

Un modelo de aterosclerosis que considere transferencia de momentum y masa puede ser planteado por medio de un funcional que permita la acumulación de masa en la superficie de la arteria hasta donde la transferencia de momentum lo permita, de acuerdo a la disipación viscosa que sea producida en la pared del sistema y su comparación con una cantidad de referencia.

3.- Planteamiento general y simplificaciones del problema de aterosclerosis desde un punto de vista de fenómenos de transporte.

Las ecuaciones que rigen los fenómenos de transferencia de masa y momentum pueden ser consultadas en libros de fenómenos de transporte [58-63] son la base para entender el presente trabajo. Las simplificaciones que se aceptan para que el sistema se pueda analizar como un medio continuo, donde las ecuaciones de continuidad para transferencia de masa para ciertas especies en términos de su flux, pueden ser expresadas para cantidades de fracción de masa, fracción mol y concentración llevan a plantear el problema en una geometría cilíndrica. Las ecuaciones correspondientes a dichas coordenadas para describir tanto al flujo sanguíneo como el transporte de masa que se lleva a cabo del seno del fluido a la pared arterial, es muy similar al que fue postulado por Krogh [64] para transporte de masa en las arterias.

Por otro lado es necesario plantear una propiedad que tienen las células epiteliales; permitir el paso de sustancias aterogénicas cuando el esfuerzo en la pared es bajo (menor a 4 dinas/cm²) [65] y evitarlo cuando el flujo es considerablemente mayor al reportado. Para ello se presenta una ecuación que contiene el principio de mínima energía por medio del cálculo de variaciones, la cual será introducida como parte del coeficiente de transferencia de masa, ya que el funcional debe ayudar o impedir la transferencia de masa, pero es el esfuerzo cortante la propiedad física del sistema que evalúa la facilidad de transportar la masa entre interfases.

Se considera que las reacciones involucradas son heterogéneas, en cuanto a que sólo se llevan a cabo en la superficie de la arteria y es ahí donde se realiza el análisis de transferencia de masa, por lo que la relación superficial está dada por la constante de transferencia de masa, el área transversal a la longitud y su diferencia entre la sangre y la arteria se toma como válida también.

El volumen de control al que se le aplican las ecuaciones para la transferencia de cantidad de movimiento y masa es el siguiente:

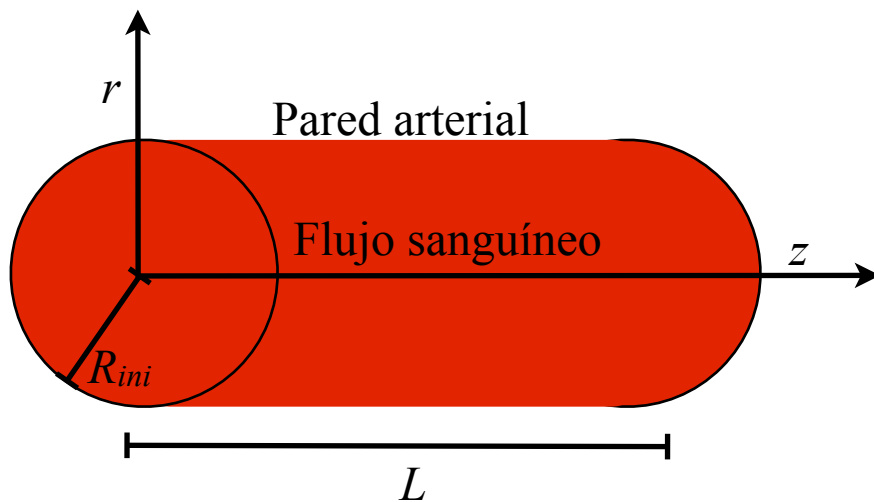


Figura 1.- Esquema del sistema que sufrirá el proceso de aterosclerosis, donde se presentan a las variables geométricas del sistema.

Las suposiciones que deben ser propuestas para que el modelo sea aplicable son las siguientes:

- La sangre se comporta como un fluido newtoniano. Aunque se sabe que la sangre en general se comporta como un fluido **viscoelástico** [66]; si se divide el sistema vascular en arterias mayores y menores, el primer tipo es donde se presenta el proceso de aterosclerosis; y el comportamiento de la sangre se considera newtoniano debido a que una descripción puramente viscosa puede tomarse como aceptable en dicha región.
- El sistema cumple con las condiciones de la **aproximación de lubricación de Reynolds** [67] (el flujo es está dado prácticamente en una dirección); en especial las analogías entre transferencia de masa y cantidad de movimiento donde los números adimensionales relacionados (que serán presentados posteriormente) tienen una importancia fundamental para evaluar la relación entre los fenómenos de transporte que se llevan a cabo.
- En la superficie, se consideran **despreciables** los cambios de la concentración con respecto a la posición, por lo que las derivadas espaciales no se toman en cuenta y las reacciones involucradas se consideran de primer orden por simplicidad, pero son fácilmente intercambiables por las cinéticas de reacción correctas una vez que sean identificadas.

- La reducción del área de flujo es debida al producto de las reacciones que ocurren en la superficie de la arteria, lo que se modelará utilizando la ecuación de continuidad de masa que se va acumulando mediante una reacción lineal que se presentará posteriormente.
- Sólo se toma en cuenta el proceso de aterogénesis, se ha identificado que cuando se modifican los factores que provocan el avance de la patología, en ocasiones se consigue que el sistema regrese a estados donde el lumen de la arteria es recuperado al menos en alguna medida. La apoptosis y formaciones de trombos [68] se encuentran fuera del alcance de este trabajo.

Es evidente que con las suposiciones anteriores, las ecuaciones correspondientes para la transferencia de cantidad de movimiento son las ecuaciones de Navier-Stokes y para la transferencia de masa se usan ecuaciones donde la acumulación de las especies involucradas está en función de cuánto, y cómo las especies son alimentadas por el torrente sanguíneo y cómo reaccionan o se producen una vez que se encuentran en la superficie de la arteria. Para ello, primero se exponen las variables involucradas en el sistema modelado:

t que representa el **tiempo**.

r es la **eje radial** del sistema.

z es el **eje longitudinal** del sistema.

R_{ini} es el **radio inicial** de la arteria antes de sufrir el proceso aterosclerótico.

R es el **radio máximo** de lumen de la arteria (depende del tiempo), de modo que $R(t)$.

ν **Coefficiente de difusión de momentum (viscosidad cinemática)** de la sangre.

D_{eff} **Difusividad efectiva** de la sangre.

ω **Periodo** entre cada pulso cardiaco.

ρ **Densidad** de la sangre.

μ **Viscosidad dinámica** de la sangre.

L **Longitud axial** de la arteria.

v_z **Velocidad** de la sangre del sistema sin obstrucciones.

u_z **Velocidad** de la sangre del sistema con aterosclerosis.

ΔP_{\max} **Diferencia de presión máxima** del sistema.

Q_{\max} **Flujo volumétrico** arterial máximo posible.

Q_{sano} **Flujo volumétrico** correspondiente al sistema que no sufre aterosclerosis.

Q_{enf} **Flujo volumétrico** de un sistema que padece aterosclerosis.

Φ_{sano} **Disipación viscosa** generada por el esfuerzo cortante en la pared arterial correspondiente a la velocidad v_z .

Φ_{enf} **Disipación viscosa** generada por el esfuerzo cortante en la pared arterial correspondiente a la velocidad u_z .

k_i **Constante cinética de la velocidad de reacción** de la especie i .

A partir de las variables arriba definidas se adimensionaliza el sistema de la siguiente manera para que pueda ser aplicable a distintas arterias al menos de forma aproximada:

$$\tau = \omega t, \xi = \frac{r}{R(t)}, R^* = \frac{R(t)}{R_{ini}}, v_z^* = \frac{v_z (R_{ini})^2}{2Q_{\max}}, u_z^* = \frac{u_z (R(t))^2}{2Q_{\max}}, Q_{\max}^* = \frac{\pi R_{ini}^4 \Delta P_{\max}}{8\mu L}$$

$$C_i = \frac{\omega_i}{\rho}, k^* = \frac{k_i \rho}{\omega_T}, Q_{\text{sano}}^* = \frac{Q_{\text{sano}}}{Q_{\max}}, Q_{\text{enf}}^* = \frac{Q_{\text{enf}}}{Q_{\max}}$$

Donde las variables adimensionales correspondientes se definen a continuación:

τ representa el **tiempo adimensional**.

ξ es la **coordenada radial adimensional**.

R^* es **R adimensional** máximo que puede ser menor o igual a la unidad, por lo que también depende del tiempo adimensional, así que $R^*(\tau)$.

v_z^* **Velocidad adimensional** de la sangre del sistema sin obstrucciones.

u_z^* **Velocidad adimensional** de la sangre del sistema con aterosclerosis.

Q_{sano}^* **Flujo volumétrico adimensional** correspondiente al sistema que no sufre aterosclerosis.

Q_{enf}^* **Flujo volumétrico adimensional** de un sistema que padece aterosclerosis.

τ_{sano}^* **Esfuerzo cortante adimensional en la pared** arterial que **evita** el proceso de aterosclerosis.

τ_{enf}^* **Esfuerzo cortante adimensional en la pared** arterial que es **insuficiente** para evitar la aterosclerosis.

Φ_{sano}^* **Disipación viscosa adimensional en la pared** correspondiente a la velocidad v_z^* .

Φ_{enf}^* **Disipación viscosa adimensional en la pared** correspondiente a la velocidad u_z^* .

k_i^* **Constante cinética de la velocidad de reacción adimensional** de la especie i .

n **coeficiente de reacción** que relaciona la cantidad de células oxidadas y colesterol.

Se considera que no es necesario expresar el sistema en forma dimensional puesto que dichas ecuaciones sólo se resolverán en su forma adimensional. Si se requiriese alguna de las propiedades citadas anteriormente, basta con la sustitución de las propiedades que la definen para obtener su valor, incluso para propiedades que dependen del tiempo.

Por lo anterior el modelo sigue el siguiente esquema: la ecuación de Navier-Stokes describe el cambio de cantidad de movimiento de la sangre en arterias mayores de acuerdo a observaciones reportadas en la literatura [62] donde el gradiente de presión queda englobado como parte del flujo volumétrico:

$$Wo \frac{\partial v_z^*(\xi, \tau)}{\partial \tau} - \frac{1}{\xi} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[\xi \frac{\partial v_z^*(\xi, \tau)}{\partial \xi} \right] = Q_{\text{sano}}^*(\tau) \quad (1)$$

$$Wo(R, \tau) \frac{\partial u_z^*(\xi, \tau)}{\partial \tau} - \frac{1}{\xi} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[\xi \frac{\partial u_z^*(\xi, \tau)}{\partial \xi} \right] = Q_{\text{enf}}^*(\tau) \quad (2)$$

Donde el número de Womersley Wo está definido como una comparación entre la fuerza inercial pulsátil y la viscosidad del sistema, lo que es presentado como $Wo = \sqrt{\frac{\omega R_{ini}^2}{\nu}}$ para el **caso**

sano y $Wo(t) = \sqrt{\frac{\omega R^2(t)}{\nu}}$ para el caso **aterosclerótico**. Las condiciones de frontera con que se

resuelven las ecuaciones (1) y (2) son las siguientes: las condiciones de adherencia en la pared son $v_z^*(1, \tau) = 0$ y $u_z^*(R^*, \tau) = 0$ y por último las condiciones de **simetría** se representan como

$$\left. \frac{\partial v_z^*}{\partial \xi} \right|_{\xi=0} = 0 \quad \text{y} \quad \left. \frac{\partial u_z^*}{\partial \xi} \right|_{\xi=0} = 0 .$$

Por otro lado, como condiciones iniciales se tienen $v_z^*(\xi, 0) = 0$ y

$$u_z^*(\xi, 0) = 0 .$$

Ya que se tienen dos números de Womersley; uno para el caso sano donde todas sus variables involucradas no cambian y, por otro lado, en el caso donde se presenta la aterosclerosis; R cambia con el tiempo, por lo que genera un Womersley variable que es una fracción del Womersley presentado en el caso sano. Por lo anterior, debido a que la propiedad del número adimensional en estudio es atenuar los pulsos del sistema cuando aumenta y, en caso contrario, hacer que los pulsos sean más pronunciados, es previsible que un sistema aterosclerótico tendrá pulsos con máximos y mínimos de mayor y menor valor según sea el caso que el caso del flujo sano.

Para modelar el flujo sanguíneo arterial es muy importante el gradiente de presión, pues es la fuente del movimiento del flujo sanguíneo [69], pero al observar las ecuaciones de Navier-Stokes, se identifica que dicho término se encuentra incluido en cada flujo volumétrico respectivo. Para este trabajo, el flujo volumétrico es ya conocido, pues es el dato experimental más sencillo de obtener por medio de procedimientos no invasivo (como el ultrasonido).

A partir de la solución de (1) y (2), donde por lo menos la correspondiente a la ecuación (1) está ampliamente reportada [58-63] y (2) puede ser equivalente tomando en cuenta que el radio cambia con el tiempo, es posible calcular el esfuerzo, y de manera más específica, la cantidad de esfuerzo que se aplica en la pared del cilindro ($\xi = 1$ y $\xi = R^*$ según el caso evaluado) de donde es fácil obtener la disipación viscosa generada a través de:

$$\Phi_{\text{sano}}^* = \left(\frac{\partial v_z^*}{\partial \xi} \right)^2 \Big|_{\xi=1} \quad (3)$$

$$\Phi_{\text{enf}}^* = \left(\frac{\partial u_z^*}{\partial \xi} \right)^2 \Big|_{\xi=R^*} \quad (4)$$

Es con la información dada por las disipaciones viscosas presentadas en las ecuaciones (3) y (4) con las que se evaluará un funcional que permita o impida, según sea el caso, el transporte de masa. Se puede observar que la disipación viscosa, al ser para fluidos newtonianos, corresponde al cuadrado de la rapidez de deformación, por lo que se pudiera pensar que es suficiente realizar esta evaluación con dicha propiedad del flujo, pero la ventaja de la disipación viscosa sobre el esfuerzo cortante es que siempre es positiva. Sin embargo, se considera que es mejor presentar las ecuaciones de transferencia de masa a resolver antes de que se haga la modificación que permita modelar el proceso de aterosclerosis para que se entienda la necesidad de la propuesta.

Como especies celulares involucradas en el proceso de aterosclerosis se toman en cuenta:

A Concentración de **glóbulos blancos**.

B Concentración de **colesterol**.

C Concentración de **células oxidadas**.

D Concentración de **células esponjosas**.

Además se define el coeficiente de transferencia de masa [63] como:

$$k_{SA} = 0.93 D_{eff} \sqrt{\Phi_{\text{enf}}^*} Sc^{1/3} = 1.86 \frac{Wo \sqrt[3]{Sc}}{\sqrt{St}} \quad (5)$$

Los números adimensionales que aparecen en el coeficiente de transferencia de masa expresado en (5) son el número de Womersley variable que es el mismo antes definido en las ecuaciones de Navier-Stokes, donde existe la transferencia de masa. El número adimensional representado por Sc es el **número de Schmidt**, que relaciona las difusividad de la transferencia de

cantidad de movimiento con la difusividad efectiva de la transferencia de masa $Sc = \frac{v}{D_{eff}}$. El otro

número adimensional involucrado en el término de alimentación es el **número de Strouhal**, que es una comparación de los tiempos del proceso y los pulsos que se llevan a cabo durante el proceso,

por lo que le corresponde como expresión $St = \frac{8\omega\mu L}{R\Delta P_{max}}$.

La transferencia de masa para cuatro especies en una superficie, donde las analogías de Reynolds para la transferencia de cantidad de movimiento y masa son válidas. Estas ecuaciones se expresan a continuación:

$$Wo(\tau, R^*)\sqrt{Sc} \frac{dA}{d\tau} = 1.86 \frac{Wo(\tau, R^*)\sqrt[3]{Sc}}{\sqrt{St}} (A_0 - A) - Da_1^n A \quad (6)$$

$$Wo(\tau, R^*)\sqrt{Sc} \frac{dB}{d\tau} = 1.86 \frac{Wo(\tau, R^*)\sqrt[3]{Sc}}{\sqrt{St}} (B_0 - B) - Da_2^n B \cdot (C)^n \quad (7)$$

$$Wo(\tau, R^*)\sqrt{Sc} \frac{dC}{d\tau} = Da_1^n A - Da_2^n B \cdot (C)^n \quad (8)$$

$$Wo(\tau, R^*)\sqrt{Sc} \frac{dD}{d\tau} = Da_2^n B \cdot (C)^n \quad (9)$$

De las ecuaciones (6) a (9), sólo los glóbulos blancos A y el colesterol B son alimentados desde el torrente sanguíneo, mientras que las células oxidadas C son el producto de la descomposición de los leucocitos que tratan de eliminar el colesterol infiltrado en la superficie, lo que da lugar a que el colesterol oxidado sea identificado como las células esponjosas D que son responsables de la obstrucción del lumen de la arteria. Los números adimensionales de **Damköhler** del segundo tipo son los términos que rigen la velocidad de reacción que están también asociados a

la interfase sólido fluido, por lo que el número se expresa como $Da_i^n = \sqrt{\frac{k_i D_{eff}}{R^2}}$. El exponente n

representa la relación entre los coeficientes de reacción entre las células oxidadas y el colesterol, de manera que si $n > 1$, para formar células esponjosas, se requiere una mayor concentración de

células oxidadas; para el caso donde $n = 1$ por cada célula oxidada, se requiere la misma cantidad de colesterol y el caso donde $n < 1$ entonces la concentración de colesterol requerida es mayor que la de las células oxidadas. Por otro lado, las condiciones requeridas para las concentraciones serán fijadas a cero, ya que al inicio no deberían existir concentraciones de especies que favorecen la aterosclerosis en la superficie de la arteria.

Si se utilizaran la ecuación (2) para el flujo y el conjunto de ecuaciones del (6) al (9) para el aumento de masa en el sistema, se puede observar que la alimentación de glóbulos blancos y colesterol se llevaría a cabo hasta que se obstruyera la arteria totalmente; sin embargo, se ha observado que en la realidad, ese no es el caso, pues mientras algunos ateromas terminan en una etapa temprana [70], sólo en ocasiones que resultan en casos patológicos graves la ruptura e integración de la parte aterosclerótica de la arteria al flujo sanguíneo genera un trombo y todas las consecuencias anteriormente mencionadas [4-7]. Es por eso que se requiere proponer una variable que permita al flujo modificar las concentraciones de las especies involucradas, y también evitar que la transferencia de masa continúe cuando la cantidad de disipación viscosa sea igual a la del caso sano y así, poder identificar cómo la reducción del radio causada por la transferencia de masa afectó al flujo sanguíneo.

La modificación a los términos de alimentación de las ecuaciones (6) y (7) que se propone en este trabajo, es un **funcional** [71], que tiene todas las propiedades requeridas por el cálculo de variaciones [72]

$$\inf \left\{ F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) = \int_{\tau} G(\tau, R^*, \Phi_{\text{sano}}^*, R', \Phi_{\text{enf}}^*) d\theta \right\} \quad (10)$$

Donde el término \inf es una expresión donde se le llama el “ínfimo” [73], pues no se conoce hasta éste punto si las soluciones de (10) son todas mínimas, sean locales o absolutas y G representa la propiedad a la que se le intenta encontrar los extremos.

La evaluación de (10) requiere **restricciones**, tal como las ecuaciones diferenciales requieren condiciones. La más importante para poder utilizar la ecuación (10) es que $F(\Phi^*) \geq 0$, lo

que implica que $\Phi_{\text{sano}}^* \geq \Phi_{\text{enf}}^*$ ya que el radio decrece y no se tiene información sobre los cambios que ocurren en su derivada.

El funcional descrito en la ecuación (10) tiene una naturaleza **dual** (lo que se demostrará posteriormente) y varias formas de ser evaluado; donde una de las más directas es por el método conocido como **minimax** [74], que corresponde a encontrar valores máximos de $G(\tau, R^*, \Phi_{\text{sano}}^*, R^*, \Phi_{\text{enf}}^*)$ y a esos valores minimizarlos (de ahí que se le de el nombre minimax). De forma que se puede pensar, para entender más fácilmente que primero se evalúa la parte “max” y posteriormente la parte “min”.

Otra forma de evaluar el funcional es utilizar su analogía con las ecuaciones diferenciales [75]; esto quiere decir que la expresión (10) será cambiada por las ecuaciones diferenciales propuestas, que tienen que cumplir no sólo con las condiciones que requiera, sino también con las restricciones que el funcional debe satisfacer. En este trabajo se presentan tres sustituciones para la ecuación (10); la primera es la evaluación por el método minimax antes descrito, la segunda corresponde a la sustitución por ecuaciones diferenciales ordinarias lineales y por último la sustitución por una ecuación diferencial con retardo. Cada una de las propuestas serán evaluadas en su respectivo capítulo.

Por otro lado ya que se plantea modificar el coeficiente de transferencia de masa utilizando la ecuación (10), se propone un coeficiente de transferencia de masa efectivo:

$$k_{\text{eff}}^* = k_{SA}^* \cdot F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) \quad (11)$$

En la ecuación (11) se observa que $F(\tau, \Phi^*)$ debe cumplir con la condición de que cuando no hay flujo, se debe alcanzar el valor de k_{SA} y cuando la disipación viscosa es igual a la del caso sano entonces debe tomar el valor de cero, por lo que desde este punto es previsible que una diferencia entre Φ_{sano}^* y Φ_{enf}^* puede funcionar para (11).

Utilizando la ecuación (11), las ecuaciones definidas en (6) y (7) son modificadas para contener el funcional definido en (10) y así permite alimentar la superficie cuando la disipación viscosa es menor que la de referencia que no permite el progreso de la aterosclerosis.

$$Wo(\tau, R^*)\sqrt{Sc} \frac{dA}{d\tau} = 1.86 \frac{Wo(\tau, R^*)\sqrt[3]{Sc}}{\sqrt{St}} F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) (A_0 - A) - Da_1'' A \quad (12)$$

$$Wo(\tau, R^*)\sqrt{Sc} \frac{dB}{d\tau} = 1.86 \frac{Wo(\tau, R^*)\sqrt[3]{Sc}}{\sqrt{St}} F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) (B_0 - B) - Da_2'' B \cdot (C)^n \quad (13)$$

Por último, escribiendo de forma diferencial la ecuación que se utiliza comúnmente en depósito de cristales [76] y adaptándola al modelo de aterosclerosis, se obtiene una ecuación que describe cómo se reduce el radio conforme se acumulan células esponjosas y el funcional lo permite:

$$\frac{d \ln(R^*)^2}{d\tau} = -Da^P \cdot F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) \cdot D \quad (14)$$

La ecuación (14) contiene otro número adimensional asociado a la constante de acumulación de las células esponjosas y los pulsos que se presentan en el proceso, por lo que su comportamiento es muy similar al número adimensional del Damköhler del primer tipo, pero con la modificación de que no es el tiempo de residencia del proceso lo que permite obtener el número adimensional, sino que es la frecuencia lo que permite obtener dicho número. Expresado matemáticamente $Da^P = \frac{k}{\omega}$.

Para realizar comparaciones directas entre las soluciones encontradas en este trabajo, se propone parametrizar [77] las ecuaciones anteriormente presentadas utilizando el radio del área transversal de flujo, de lo que resultan las siguientes ecuaciones, que resultan de hacer un cambio de

variable, $\frac{\partial g}{\partial \tau} = \frac{\partial g}{\partial (R^*)^2} \frac{\partial (R^*)^2}{\partial \tau}$, donde g es cualquiera de las variables estudiadas de las ecuaciones

presentadas anteriormente, lo que lleva a sustituir el radio por el tiempo por el radio.

$$-Da^P \cdot F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) \cdot D \cdot (R^*)^2 Wo \frac{\partial v_z^*}{\partial (R^*)^2} - \frac{1}{\xi} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[\xi \frac{\partial v_z^*}{\partial \xi} \right] = Q_{\text{sano}}^*(\tau) \quad (15)$$

$$-Da^P \cdot F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) \cdot D \cdot (R^*)^2 Wo(R^*, \tau) \frac{\partial u_z^*(\xi, \tau)}{\partial (R^*)^2} - \frac{1}{\xi} \frac{\partial}{\partial \xi} \left[\xi \frac{\partial u_z^*(\xi, \tau)}{\partial \xi} \right] = Q_{\text{enf}}^*(\tau) \quad (16)$$

$$Wo(\tau, R^*) \sqrt{Sc} \frac{dA}{d(R^*)^2} = \frac{A_0 - A}{Da^P \cdot D \cdot (R^*)^2} + \frac{Da_1^H A}{Da^P \cdot F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) \cdot D \cdot (R^*)^2} \quad (17)$$

$$Wo(\tau, R^*) \sqrt{Sc} \frac{dB}{d(R^*)^2} = \frac{B_0 - B}{Da^P \cdot D \cdot (R^*)^2} + \frac{Da_2^H B(C)^n}{Da^P \cdot F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) \cdot D \cdot (R^*)^2} \quad (18)$$

$$Wo(\tau, R^*) \sqrt{Sc} \frac{dC}{d(R^*)^2} = \frac{Da_2^H B(C)^n - Da_1^H A}{Da^P \cdot F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) \cdot D \cdot (R^*)^2} \quad (19)$$

$$Wo(\tau, R^*) \sqrt{Sc} \frac{dD}{d(R^*)^2} = \frac{-Da_2^H B(C)^n}{Da^P \cdot F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) \cdot D \cdot (R^*)^2} \quad (20)$$

Se menciona nuevamente que la ecuación (15), la ecuación de Navier-Stokes del flujo sano, **no tiene ninguna reducción** de área transversal de flujo, por lo que físicamente no hay razón para que esta ecuación sea presentada, pero por motivos de comparación con los resultados dados por la ecuación (16), se prefiere hacer uso de ella al generar un valor de referencia para un flujo sano a diferentes tiempos de la patología, así se podrá apreciar, sobre todo gráficamente, cuánto esfuerzo cortante es requerido para generar la disipación viscosa que detiene al proceso.

Se selecciona el radio como variable de referencia para las ecuaciones paramétricas porque es la información que más fácilmente se puede obtener experimentalmente. Observando la ecuación (14) con mayor detenimiento, es fácil de identificar que **la relación lineal entre el volumen** (recuérdese que el volumen es $Vol = \pi LR^2$ y π junto con L son constantes) y la concentración de células esponjosas, por lo que si se opta por usar dicha concentración, dado que en el diseño de reactores es común parametrizar con alguna concentración, se obtendría la **misma información** (aunque no mismas ecuaciones exactamente), pero en dirección contraria (en lugar de que el

sistema se evalúe en pequeños decrecimientos, tendría que ser en aumentos) y en lugar de parametrizar la ecuación (9) se tendría que parametrizar la ecuación (14) en su lugar.

Cabe resaltar que en el esquema expresado anteriormente es muy complicado suponer correctamente el cambio con respecto al tiempo de cualquiera de las variables sin conocer la **dependencia** del cambio a cada momento de la reducción del lumen de la arteria, pues no hay forma de identificar dicha información sin resolver las ecuaciones que explícitamente incluyen el tiempo.

Con la información anterior ya es posible definir el sistema de ecuaciones que **modela el proceso** de aterosclerosis de dos maneras, uno es por medio de las ecuaciones autónomas haciendo uso de las ecuaciones (1), (2), (12), (13), (8), (9), (10) y (14) utilizando sus condiciones antes expuestas y mediante las ecuaciones paramétricas definidas desde la ecuación (15) hasta (20).

El problema del sistema autónomo [77] es que **requiere mucho tiempo** para su evaluación, mientras que el sistema paramétrico tiene otras limitaciones, como por ejemplo la dependencia del flujo volumétrico que a su vez dependen del tiempo para las ecuaciones (15) y (16) y más grave aún que no es posible definir la concentración de células esponjosas con el valor de cero al inicio del proceso (es claro que las ecuaciones del caso paramétrico no pueden ser integradas sin variar el tamaño de R^*) así que se le darán a las concentraciones valores muy cercanos a cero.

Por último, los flujos volumétricos estarán dados dependiendo de cada caso estudiado de acuerdo a avances en la descripción del flujo sanguíneo. Existen varias series de fourier propuestas [78,79], las cuales serán utilizadas tomando en cuenta que **el flujo pulsátil enfermo es una fracción del flujo pulsátil sano**, el utilizado durante este trabajo es $Q_{enf}^* = 0.8Q_{sano}^*$, pero el sistema está planteado de tal manera que los flujos volumétricos son independientes entre sí y lo único que debe de cumplirse son las condiciones anteriormente expuestas. Para el caso del flujo en estado estacionario, se usa:

$$Q_{sano}^* = 1 \tag{21}$$

Para el flujo en estado transitorio se proponen la siguientes **series de Fourier**:

$$Q_{\text{sano}}^* = \frac{1}{\pi} + \frac{\cos(\tau) + \text{sen}(\tau)}{3\pi} + \frac{\text{sen}(2\tau)}{2} + \frac{\text{sen}(3\tau) - \cos(3\tau)}{5\pi} - \frac{2\cos(4\tau)}{6\pi} - \frac{4[\text{sen}(5\tau) + \cos(5\tau)]}{21\pi} + \frac{4[\text{sen}(7\tau) - \cos(7\tau)]}{45\pi} \quad (22)$$

$$Q_{\text{sano}}^* = 4 \left[\begin{array}{l} 0.1 + 0.194 \cos(2.64 - 4\tau) + 0.2 \cos(1.01 - 2\tau) \\ + 0.094 \cos(2.16 + 6\tau) + 0.028 \cos(0.85 + 8\tau) \end{array} \right] \quad (23)$$

Se proponen 2 tipos de flujo pulsátil debido a que (22) es similar a la serie de Fourier presentada en [78] ya que la sístole y la diástole tienen tiempos diferentes, y por otro lado la expresión (23) puede parecerse más a un caso patológico donde hay contraflujo [79].

A continuación se presentan gráficamente los **flujos volumétricos propuestos** en la figura 2:

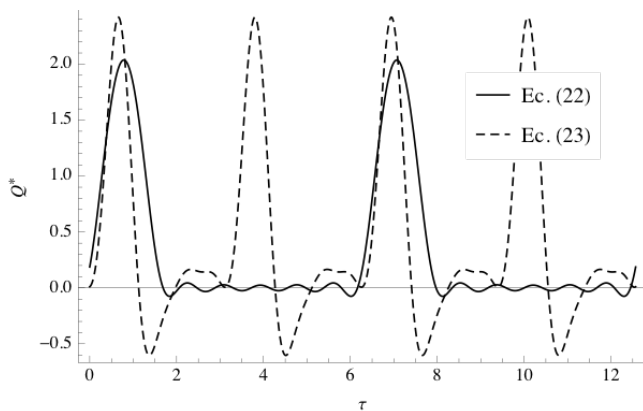


Figura 2.- Gráfica de los flujos volumétricos dados en las ecuaciones (22) y (23) en función del tiempo adimensional.

En resumen, el sistema real es simplificado al considerar que un conducto sanguíneo se representa como un cilindro que **sufre una reducción** debido a la acumulación de masa que se introduce a la superficie por el flujo que ocurre en el área transversal y ésta a su vez causa un crecimiento o decrecimiento, según sea el caso en los números adimensionales que representan el proceso y causan un cambio en el comportamiento del flujo. Para poder tomar en cuenta cuánto puede avanzar la reducción, se presenta una relación de **mínima energía por medio de un**

funcional asociado a la cantidad de disipación viscosa que debe de ocurrir en la pared para que el sistema evite que más masa sea introducida a la superficie del cilindro. Para evaluar dicho modelo, se proponen dos conjuntos de ecuaciones que describen el mismo sistema desde puntos de vista diferente; el primero consiste en un sistema autónomo que depende del tiempo de manera explícita y el segundo es un conjunto de ecuaciones que tiene como referencia para sus cambios la reducción del radio que define el área transversal de flujo.

4.- Dualidad del funcional propuesto:

En este capítulo se presenta la razón del por qué el funcional $F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*)$ tiene una naturaleza dual, lo que permite entender la razón que hace que no sea posible resolver dicho funcional de manera analítica ni obtener una expresión que pueda ser evaluada numéricamente sin ser una aproximación planteada.

Debido a la cantidad de dependencias que tiene el sistema, por el momento se omitirán los paréntesis que indican dependencia y la diferencia entre Φ_{sano}^* y Φ_{enf}^* será **agrupada** en el término Φ y sea su **derivada** con respecto del tiempo Φ' . De la misma manera $F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*)$ será abreviado a F o a $F(\Phi^*)$ según convenga.

Partiendo de la ecuación de Euler-Lagrange del cálculo de variaciones:

$$\frac{\partial F}{\partial \Phi} - \frac{\partial}{\partial \tau} \frac{\partial F}{\partial \Phi'} = 0 \quad (24)$$

Con el fin de obtener todas las derivadas parciales en una forma más directa se obtiene, al expandir (24):

$$\frac{\partial F}{\partial \Phi} - \frac{\partial^2 F}{\partial \tau \partial \Phi'} - \frac{\partial^2 F}{\partial \Phi \partial \Phi'} \Phi' - \frac{\partial^2 F}{\partial (\Phi')^2} \Phi'' = 0 \quad (25)$$

Reescribiendo la ecuación (14) se puede obtener una expresión para $F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*)$ que contiene la dependencia con la reducción, la **velocidad de aglomeración** del material que causa la reducción (una forma sencilla de entender a Da^P) y la **cantidad del producto** que causa la patología estudiada (se debe aclarar que $(R^1)^2 \neq (R^2)'$ en el caso general):

$$F = -\frac{[\ln(R^*)]^2}{Da^P D} = -\frac{(R^{*2})'}{Da^P \cdot D \cdot (R^*)^2} \quad (26)$$

la expresión de la **derivada del funcional** con respecto del tiempo es presentada en la ecuación (27):

$$\frac{\partial F}{\partial \tau} = -\frac{1}{Da^P R^{*2} D^2} \left[R^* DR^{*''} - D \cdot (R^{*'})^2 - R^* \cdot R^{*'} \cdot D' \right] \quad (27)$$

Así, (26) y (27) corresponden a expresiones que se necesitan para los dos primeros términos de la ecuación, mientras que los otros términos que son posibles de obtener son las siguientes dos ecuaciones:

$$\frac{\partial F}{\partial \Phi} = -\frac{1}{\Phi' \cdot Da^P \cdot R^{*2} \cdot D^2} \left[R^* \cdot D \cdot R^{*''} - D \cdot (R^{*'})^2 - R^* \cdot R^{*'} \cdot D' \right] \quad (28)$$

$$\frac{\partial F}{\partial \Phi'} = \frac{\Phi'}{\Phi''} \frac{\partial F}{\partial \Phi} \quad (29)$$

Sin embargo, no es posible conocer cómo cambia la derivada del funcional con respecto a la derivada del cambio en el tiempo de la disipación viscosa, que es el segundo término de la ecuación (25), $\frac{\partial^2 F}{\partial \tau \partial \Phi'}$, ni la segunda derivada del funcional con respecto del cambio en el tiempo de la

disipación viscosa, que es el último término de la izquierda de la misma ecuación $\frac{\partial^2 F}{\partial (\Phi')^2}$. Por lo

anterior se presenta la ecuación (25) con la información que está disponible del lado derecho de la ecuación y del lado izquierdo lo que no es posible conocer sin hacer más suposiciones:

$$\frac{\partial}{\partial \Phi'} \left(\frac{\partial F}{\partial \Phi} \right) \Phi' + \frac{\partial^2 F}{\partial \Phi'^2} \Phi'' = \frac{\partial F}{\partial \Phi} - \frac{\partial^2 F}{\partial \tau \partial \Phi'} \quad (30)$$

Cabe señalar que, aunque exceptuando al tiempo y a los flujos volumétricos, de una u otra manera todas las variables e incluso, para el caso patológico, todas las relaciones entre propiedades del sistema (entiéndase los números adimensionales) **dependen tanto de los cambios que existen debido al acoplamiento de la transferencia de masa y cantidad de movimiento**, y como no es una dependencia tan fácil de expresar de manera explícita; puesto que si no se es suficientemente cuidadoso, las definiciones involucradas llevan a obtener expresiones que sólo se sustituyan entre si y eventualmente permitan obtener una comprobación de (30). Para evitar dicha situación, se debe proponer el comportamiento de Φ' tal que permita obtener una expresión de $F(\tau, \Phi^*)$ que dependa del tiempo, pero para ello se requiere una suposición más. Esto hace que **sea preferible suponer** la forma de F y validarla conforme cumpla con las restricciones ya antes mencionadas, pues aunque todas sean aproximaciones, si se plantea continuar desarrollando a Φ' entonces lo que se obtendría es un un funcional que sólo serviría para casos especiales [73].

Como recapitulación, se señala que la información obtenida acerca del funcional propuesto es que requiere tener al menos dos derivadas temporales, pues se requiere definir una derivada de la cual no se tiene información y podría hacer que el modelo sea aún más restringido de lo que ya es.

5.- Solución con flujo inicial hasta estado estacionario:

En el caso del flujo en estado estacionario, es identificable que la solución de Navier-Stokes termina dando una **velocidad constante** después de cierto tiempo de proceso[58], lo que indica que la reducción del área transversal de flujo ocurre para poder generar la disipación viscosa que genera el caso del flujo saludable. Por otro lado, en el caso de la transferencia de masa, se observa que si bien la cantidad de masa transferida desde el seno de la sangre a la superficie de la arteria no es constante, si **es continua** mientras el proceso se lleva a cabo.

Las soluciones siguientes consideran que la sangre transporta concentraciones de glóbulos blancos y colesterol de 0.1 y 0.2 unidades adimensionales respectivamente, lo que se espera corresponda a una persona sin problemas de leucemia u otro tipo de deficiencia de glóbulos blancos, y la cantidad de colesterol se espera sea similar a las 200 unidades de colesterol en sangre que corresponden a una cantidad limítrofe [25].

Los números adimensionales de los cuales no se tiene información, incluyendo a n , serán fijados a la **unidad** y para los que si se tienen valores reportados, se escoge el caso de $Wo = 2$ y $St = 0.5$, lo que indica que la arteria está lejos de la aorta (la arteria de mayor tamaño) pero la ecuación constitutiva del fluido newtoniano sigue siendo aceptable, para que el ejemplo evalúe la capacidad del sistema de generar resultados cuando tiene más posibilidades de fallar.

La ecuación correspondiente a (10) es sustituida por la siguiente:

$$F(\Phi^*) = 1 - \frac{\Phi_{enf}^*}{\Phi_{sano}^*} \quad (31)$$

A continuación se presentan gráficas del cambio del esfuerzo con el tiempo. El cambio es producto de la reducción del radio, pues la velocidad es la misma en cada momento una vez alcanzado el estado estacionario, y al tener en cuenta que el cambio del radio también afecta al gradiente de presión del sistema, entonces se explica el hecho de que el aumento de la presión arterial está directamente relacionado con el proceso de aterogénesis.

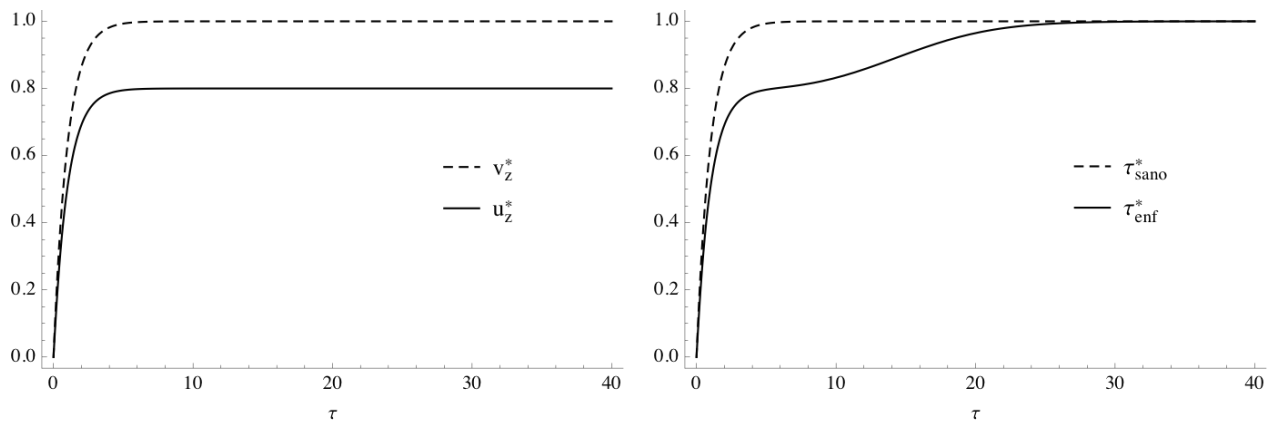


Figura 3.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo a estado estacionario.

Una vez que el sistema llega al estado estacionario, la velocidad del sistema siempre es la misma, sin embargo en la cantidad del esfuerzo en la pared, se observa claramente que el proceso continúa hasta un tiempo adimensional casi de 30 unidades, donde los esfuerzos y por ello las disipaciones viscosas son iguales; en la siguiente gráfica se presenta la evaluación de la ecuación (31) para el sistema de este capítulo:

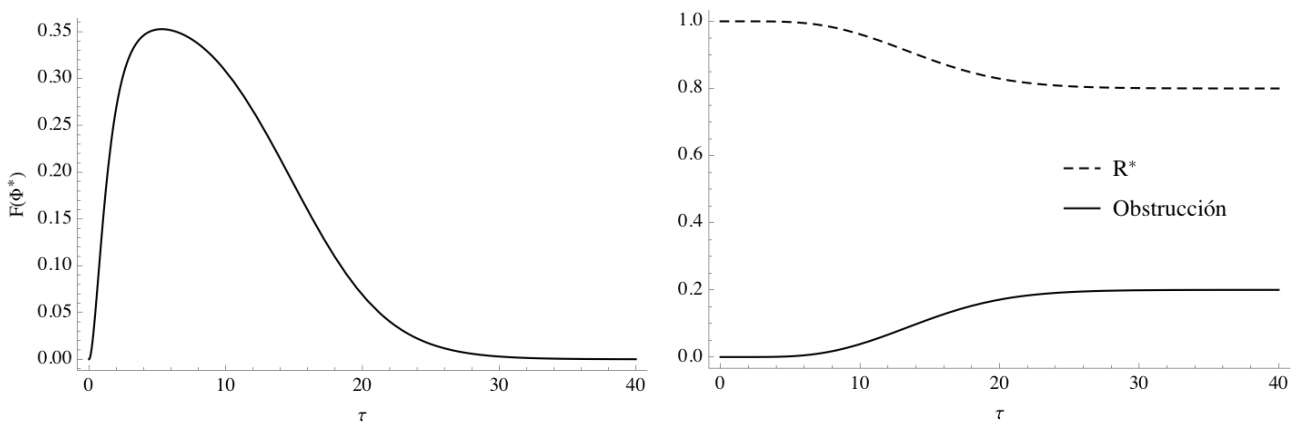


Figura 4.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo a estado estacionario y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) para el mismo sistema.

Claramente, el aumento y disminución del funcional no es lineal (como se esperaría al ver la ecuación 14), pero la reducción del radio, que tiene un comportamiento similar al de la ley de la potencia para fluidos no newtonianos, debido a que el cambio está asociado al logaritmo de sí mismo, presenta una reducción máxima una vez que se alcanzan los tiempos adimensionales mayores a 30, dejando un área de flujo menor que permite explicar la gráfica del esfuerzo.

En cuanto al transporte de masa, es posible observar un comportamiento típico de sistemas cinéticos de reacciones heterogéneas donde los reactivos son alimentados a un reactor donde la geometría no es relevante (por ejemplo, un reactor ideal de producción por lotes), pero se debe tomar en cuenta que la alimentación se mantiene hasta que se alcanza el punto donde la disipación viscosa aumenta hasta el valor de referencia que corresponde a una arteria sana.

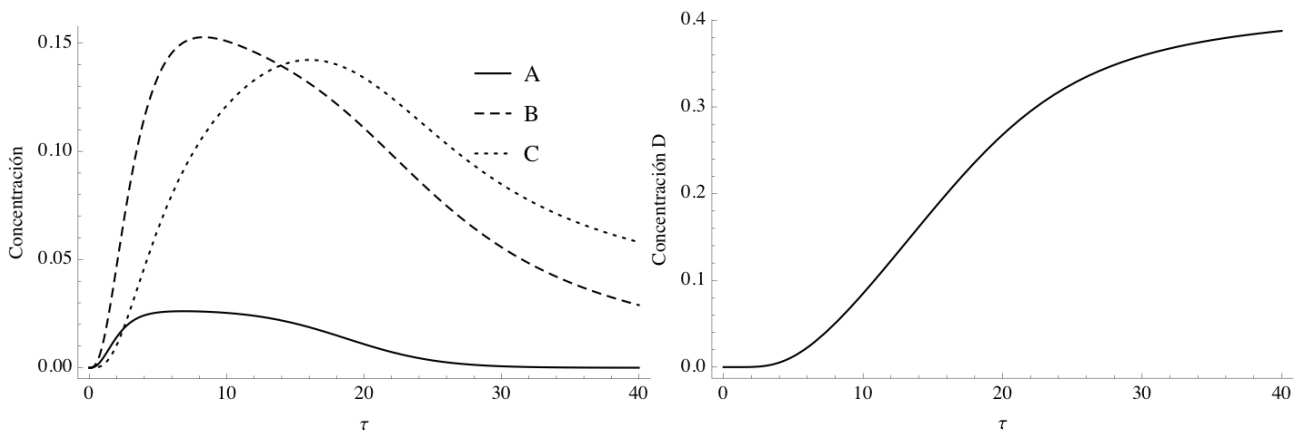


Figura 5.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y células esponjosas D (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo a estado estacionario.

Las concentraciones de especies que reaccionan son transformadas en concentraciones de células esponjosas, incluso después de que la reducción del radio ha alcanzado su estado estacionario. Suponiendo que la continua producción de células esponjosas sea el motivo por el cual las lesiones que tienen mucho más tiempo que las lesiones que recién se presentan son menos propensas a convertirse en trombos se explica y justifica el hecho de que se incremente la concentración de células esponjosas en la pared arterial a pesar de el radio ya no decrece. Desafortunadamente, lo que no es posible visualizar con este modelo es, si esta acumulación posterior a la reducción del área de flujo deviene en un engrosamiento de la arteria y aumento de la longitud entre el radio interior y exterior de la arteria una vez que el radio interior está fijo y si es que la parte exterior de la arteria continúa creciendo.

Por último, con el conocimiento de que la **hipertensión** es uno de los **principales síntomas** en los padecimientos cardiovasculares, se presenta la figura 6 que contiene el gradiente de presión para el caso del flujo inicial que alcanza un estado estacionario:

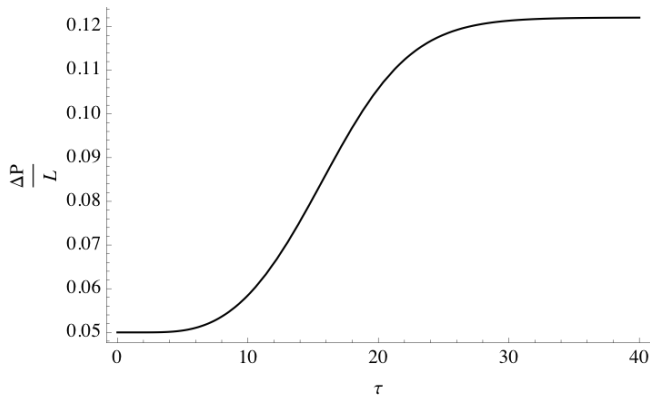


Figura 6.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para el flujo inicial hasta estado estacionario.

El gradiente de presión aumenta 2.4 veces una vez que se estabiliza la reducción del área transversal de flujo, esto quiere decir que la fuente del movimiento del sistema circulatorio, el corazón, requiere aumentar considerablemente la fuerza con la que realiza el bombeo para que la disipación viscosa sea suficiente como para detener el problema de acuerdo al modelo planteado en este trabajo.

Por otro lado, el transporte de masa a la superficie de la arteria se puede visualizar de dos maneras: una es tal como se hace en la figura 5 y la otra es por medio de ecuaciones paramétricas, que en lugar de tener la variable independiente como referencia, se tiene una variable dependiente de interés, que permite analizar qué tanto cambia el comportamiento de las variables estudiadas conforme la variable de referencia indica cuánto falta para que se termine el proceso, con esto se hace referencia a las ecuaciones paramétricas resultantes de expresar como funciones del radio las ecuaciones de transferencia de masa y cantidad de movimiento.

5.1.- Soluciones paramétricas del flujo a estado estacionario:

El objetivo de utilizar estas gráficas como parte de la solución del sistema es identificar el comportamiento de las variables involucradas con respecto a otra de las variables **que no sea el tiempo**, por ejemplo, la concentración de células esponjosas o bien, el valor del radio (que puede pensarse como área transversal disponible para el flujo sanguíneo). En este trabajo se propone hacer las comparaciones del **comportamiento con respecto al radio** debido a que se considera que es más fácil comparar estos datos generados teóricamente con los datos experimentales que se puedan obtener por algún método experimental disponible.

En cuanto a la velocidad y el esfuerzo presentados, cabe resaltar que, debido a que estas soluciones son obtenidas del sistema descrito por las ecuaciones (15) a (20) y presentadas de acuerdo al cambio con el radio, para el transporte de cantidad de movimiento, no se puede cambiar la dependencia del flujo volumétrico, por lo que se presentarán los valores correspondientes a la reducción del radio.

Para el flujo que llegará al estado estacionario se observan comportamientos más o menos predecibles de acuerdo a la teoría del diseño de reactores químicos; la especie A (glóbulos blancos) está presente mientras el proceso se desarrolla, pero cada vez en menor concentración. Algo similar se puede decir de B (colesterol involucrado) ya que al inicio su concentración aumenta, alcanza un máximo y después disminuye justo como la concentración de A . En cuanto a la información de C (células oxidadas), su concentración es considerable una vez que el proceso avanza cerca de la mitad de la reducción del radio, debido a que para el caso presentado, la concentración de las células oxidadas pasa a ser mayor que la concentración de colesterol y por último, el comportamiento de la concentración de células esponjosas es similar a un crecimiento dado por el modelo logístico, comúnmente utilizado en modelos de **balances poblacionales**, a pesar de que la ecuación (20) no tiene el esquema de dicho modelo, pero al haber tantas variables involucradas se explica que pueda existir dicho comportamiento. La gráfica de la izquierda de la figura 5 contiene la información arriba mencionada. Por otro lado, en cuanto al esfuerzo cortante, se hace una comparación entre los resultados del esfuerzo en la pared para los casos sano y enfermo, pero debe recordarse que el único que sufre una constricción es el caso del esfuerzo enfermo, el esfuerzo sano

siempre está en $R^*=1$, pero por fines de comparación se prefiere incluir ambos esfuerzos, el sano y el enfermo, para el mismo tiempo, ya que (15) y (16) siguen teniendo una dependencia explícita con el tiempo a pesar de estar referidos a la reducción del radio, lo que genera la percepción de cuánto esfuerzo falta aún para que se detenga el proceso patológico.

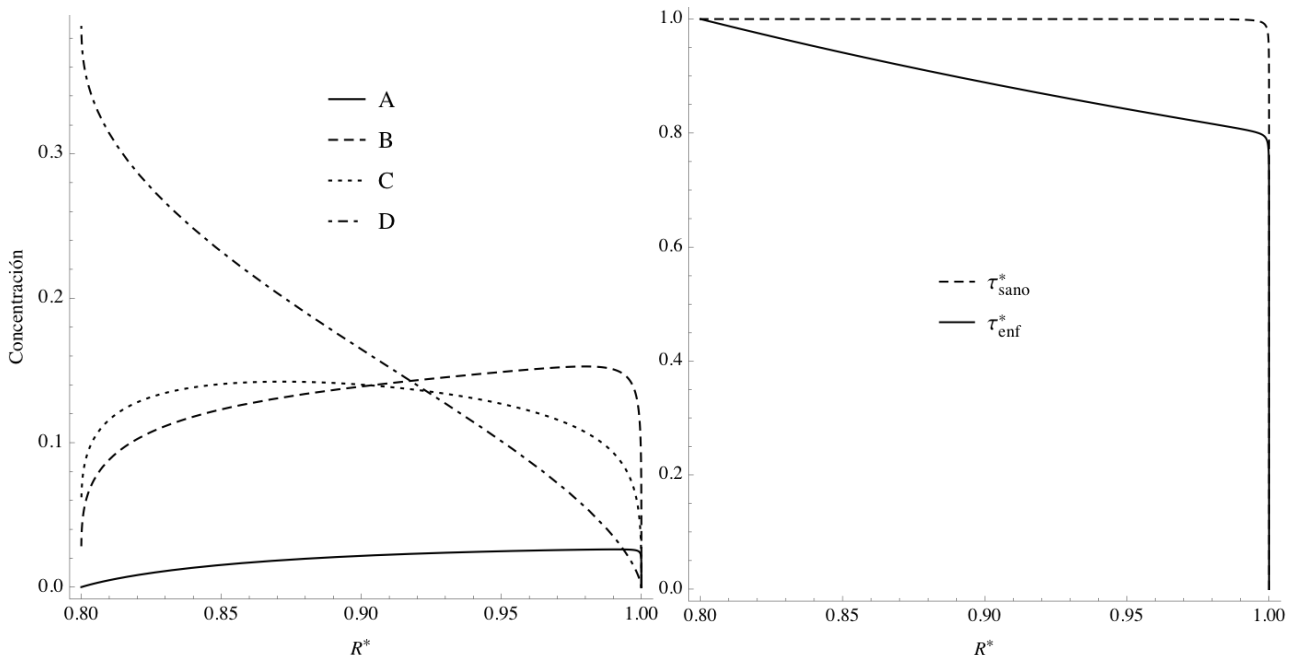


Figura 7.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional (derecha) para el flujo en estado estacionario.

La información proporcionada por la gráfica de la derecha de la figura 7 es que el esfuerzo en la pared del caso patológico, de manera lineal comienza a alcanzar el valor del esfuerzo en la pared del caso de referencia, por lo que la relación entre la ecuación (14) y las ecuaciones (15) y (16) generan un cambio lineal en el sistema para el esfuerzo, lo que no es tan fácil de ver en las figuras (3) y (4) respectivas al esfuerzo y al radio. Por ello se demuestra la importancia de utilizar las ecuaciones paramétricas del sistema.

Por otro lado nada se ha mencionado sobre el cociente n , que **rige la producción de células esponjosas**; por lo que a continuación se presenta la figura 8 en la gráfica de la izquierda que contiene el efecto de dicha variable sobre el sistema:

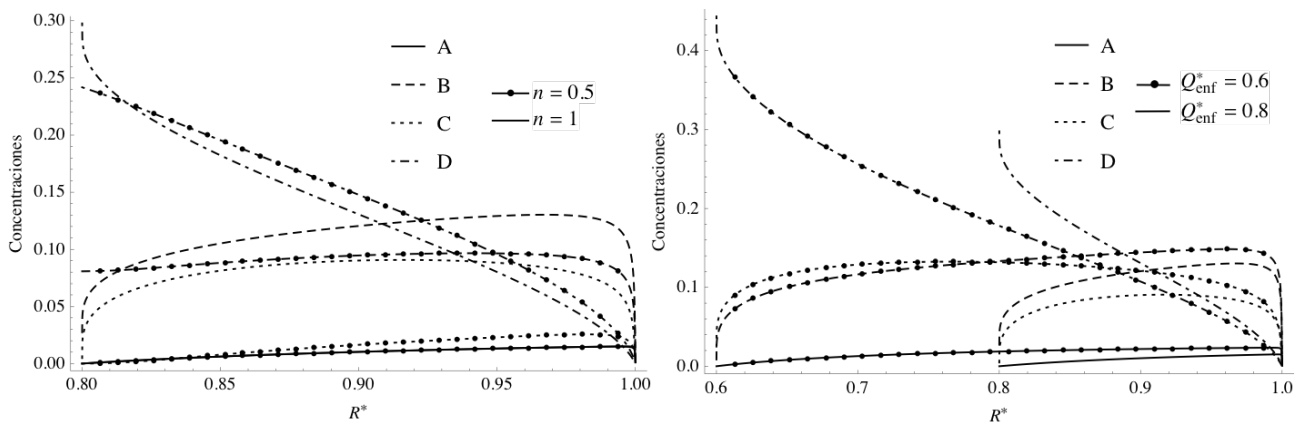


Figura 8.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D , para n variable y flujo volumétrico enfermo fijo en 0.8 (izquierda) y para el esfuerzo cortante variable y n fija en la unidad (derecha) todas comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo en estado estacionario.

Es posible identificar que los valores más afectados por el cambio en el valor de n son B , C , y D pues son las concentraciones directamente involucradas. La concentración de A parece no verse afectada, aunque en valores cercanos a R^* son diferentes, en realidad la diferencia es menor a 0.01 y rápidamente se vuelven valores semejantes después de que la reducción pasa el valor de 0.95. La concentración de B para el caso de $n=0.5$ aunque al inicio es menor que el caso de $n=1$ no decae e incluso pudiera ser considerada como constante después de que el radio reducido tiene un valor de 0.92. La concentración de C también parece ser más lineal para el caso de $n=0.5$, pero esto es debido a que rápidamente se convierte en células esponjosas, lo que provoca que se comporte como la especie del proceso que es el reactivo limitante, pero teniendo en cuenta lo que el coeficiente de reacción representa, se puede saber que **si se propone** una $n > 1$ entonces el reactivo limitante pasa a ser el colesterol y las células oxidadas serían más abundantes. Por último la concentración de D parece cambiar más suavemente para el caso de $n=0.5$ que para el caso de $n=1$, pero este suavizado no cambia apreciablemente e incluso puede ser el mismo comportamiento si se propone un valor de $n > 1$ ya que su producción está acotada porque siempre hay un reactivo limitante involucrado en la obtención de células esponjosas.

En cuanto a la variación causada por el valor del flujo volumétrico, se puede pensar que sólo se requiere y acumula más cantidad de todas las especies involucradas. Lo anterior da como resultado una reducción mayor para el flujo volumétrico menor, incluso se presenta un cruce entre la concentración del colesterol y las células oxidadas, que es algo que no ocurre para un flujo

volumétrico menos reducido. Por otro lado, algo que resulta sorprendente es que **la trayectoria no sea la misma para ambos casos**, lo que indica que para tener una simulación que pretenda ser realista, no es posible suponer el flujo volumétrico enfermo como una simple fracción del flujo volumétrico sano, más bien se requieren tener ambos flujos volumétricos con comportamientos bien reportados, lo que implica una labor que **requiere mucha dedicación y sería exclusiva de cada paciente** para tener una predicción realista. Por otro lado, el modelo planteado en este trabajo no tiene problemas en evaluar diferentes tipos de flujos volumétricos siempre y cuando se cumplan las condiciones y restricciones para que tenga sentido realizar la evaluación.

Las gráficas presentadas en la figura 8 no serán comparadas con las soluciones en estado transitorio explícitamente, porque la reducción en el radio es la misma a pesar de que las concentraciones no sean las mismas, y comportamiento reportado en cada evaluación, sólo se requiere observar y hacer una comparación con las gráficas de la figura 8 y el comportamiento para $n=1$ que es reportado en los casos del estado transitorio para tener una buena idea sobre el comportamiento correspondiente al caso específico deseado.

6.- Soluciones con flujo en estado transitorio.

Durante la siguiente parte del trabajo se encuentran los resultados más interesantes sobre el **flujo sanguíneo pulsátil modificado por una reducción en el lumen de la arteria**; además de que se demostrará que el sistema requiere modificaciones a las ecuaciones de transferencia de masa y también una aproximación al funcional definido anteriormente como $F(\Phi)$, debido a que resulta muy complicado obtener una ecuación diferencial parcial que cumpla con las propiedades requeridas por el término que permite la alimentación de las concentraciones involucradas en la aterosclerosis, por lo que se procederá a aproximarla mediante las suposiciones de:

- **una diferencia** donde se encuentran máximos y mínimos locales para cada tiempo, se comparan y se escoge el caso que cumpla con la dualidad del funcional,
- la sustitución del funcional por una aproximación de **ecuaciones diferenciales ordinarias lineales** entre las disipaciones viscosas y su aumento con respecto al tiempo y,
- la sustitución del funcional por una aproximación de una **ecuación diferencial con retardo**.

De los puntos anteriores, también se presentarán las **soluciones paramétricas** correspondientes, pues las mayores comparaciones entre comportamientos se pueden realizar por medio de estas gráficas, ya que aunque en las gráficas donde la variable independiente es el tiempo se observa toda la información, es en las gráficas paramétricas donde se observan cambios en una escala totalmente similar.

6.1.- Solución aproximada método "minimax"

Del planteamiento realizado en el **capítulo 3**, se seleccionan las ecuaciones correspondientes a un sistema transitorio para el flujo sanguíneo y, por supuesto, también para el transporte de masa; donde la evaluación del funcional se realizará de la manera más sencilla: por medio de una comparación donde el valor máximo encontrado de ambas disipaciones viscosas sea minimizado en cada tiempo. Ya que las soluciones son numéricas y no es posible (al menos hasta ahora) encontrar una solución analítica, el sistema incide en todos los problemas que una solución numérica padece, como por ejemplo: el tamaño del paso de la variable independiente, la estabilidad de un sistema explícito (que es el esquema aquí utilizado) y otros importantes tópicos que se deben tomar en cuenta como los tipos de errores generados.

Si se plantea la ecuación correspondiente al funcional y se le aproxima como una comparación que sigue el esquema de buscar máximos cuya diferencia sea mínima, la ecuación que representa el funcional que permite o impide el paso de las especies reactivas es la siguiente:

$$F(\Phi) = \min \max \left(1 - \frac{\Phi_{\text{enf}}^*}{\Phi_{\text{sano}}^*} \right) \quad (32)$$

Aunque las ecuaciones (31) y (32) parecen ser totalmente iguales en términos de las variables y forma de dichas ecuaciones, los términos min y max, que indican obtener primero el valor máximo disponible del cociente de las disipaciones viscosas y posteriormente el mínimo de diferencia entre ellas, cambian totalmente la forma de los comportamientos; si se realiza la evaluación de las series propuestas con la simple diferencia se generan **valores negativos** mayores a 0.1 de la concentración de glóbulos blancos, por lo que **no representan un sistema real**.

Las figuras que se presentan a continuación contienen las gráficas que resultan de usar los mismos valores que se usados en el caso del flujo en estado estacionario con el fin de que sean comparables y sea posible apreciar los efectos del flujo pulsátil tanto para la ecuación (22) como para la ecuación (23).

La ecuación (22) genera las siguientes soluciones para el flujo:

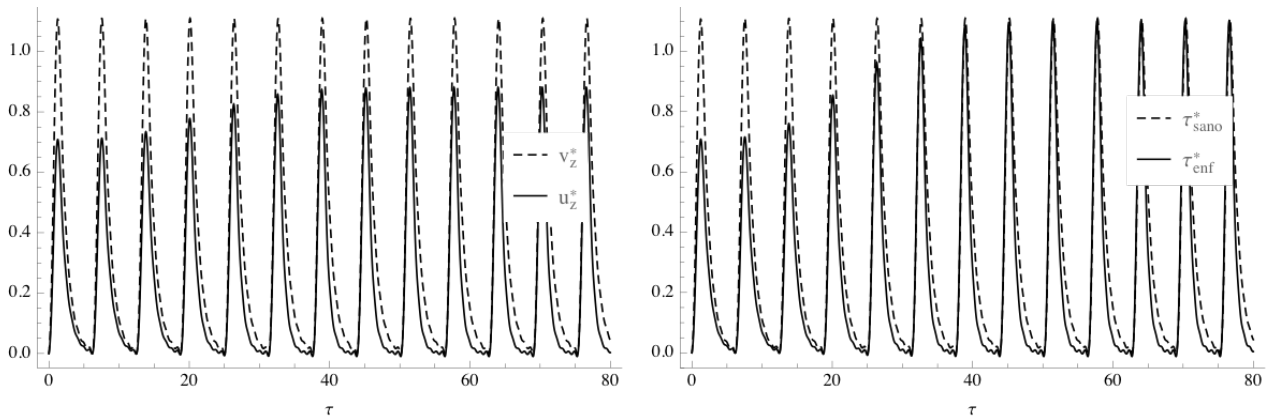


Figura 9.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método minimax.

En la gráfica de la derecha de la figura 9 es posible observar que si sólo se toman los máximos valores de cada esfuerzo reportado, se obtendrían gráficas similares a las reportadas para el flujo que llega al estado estacionario, pero no pasa lo mismo en el caso de las velocidades, pues hay un aumento en la velocidad del caso enfermo que no se presenta al resolver el flujo volumétrico permanente. Por ello, lo interesante de la evaluación en estado transitorio es que la reducción del área transversal de flujo causa la existencia de un cambio de comportamiento en el sistema, ya que los valores máximos son mayores a los anteriores de la reducción, pero también los mínimos valores de las mismas variables son alcanzados en menor tiempo que el caso del flujo sano, por lo que si no fuese por la reducción del radio disponible para el flujo sanguíneo, parecería que la viscosidad de la sangre es mayor, reduciendo el número de Womersley y causando que la velocidad sea aún más similar al comportamiento propuesto del flujo volumétrico. También es importante observar que aunque mínimos, se comienzan a apreciar velocidades negativas, pero esto será mucho más claro cuando se analice el **gradiente de presión**.

En cuanto al funcional F , aunque se tiene un comportamiento similar al del flujo a estado estacionario, se debe notar que rápidamente se obtiene el valor máximo y por ello se transfiere la mayor cantidad de masa al inicio del proceso y decae conforme avanza el tiempo adimensional del mismo modo que el caso del flujo a estado estacionario. Esto puede ser corroborado en la gráfica de la izquierda de la figura 10. En cuanto dicha parte de la misma figura, aunque llega a los mismos

valores de F , que la gráfica correspondiente de la figura 4, se aclara que considerar el caso del estado transitorio hace que el sistema tarde mucho más tiempo que el estado estacionario. Si se toma en cuenta que el proceso requiere mucho tiempo en llevarse a cabo, esto parece ser una mejora más que un problema. Esto demostraría que se debe tener mucha cautela con el uso del flujo volumétrico constante.

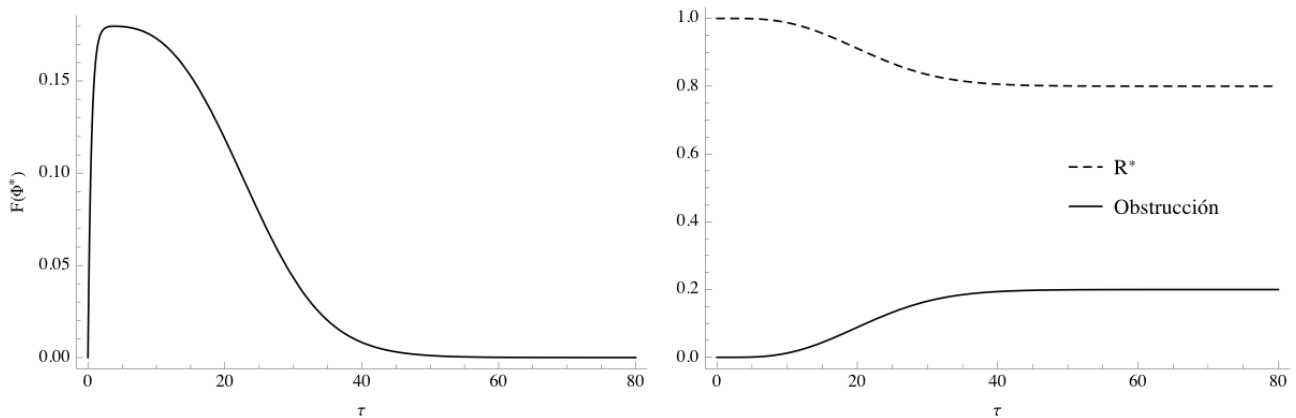


Figura 10.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico, dado en (22), resuelto por el método minimax.

Las concentraciones de las especies involucradas se ven reducidas (a excepción de las células esponjosas) con respecto al ejemplo reportado en la figura 5, por lo que se debe intuir que el flujo pulsátil evita la transferencia de masa que produce la estenosis del vaso sanguíneo; esta información es verificable al observar el número de Womersley involucrado en el término de alimentación de las ecuaciones (12) y (13). En general, aunque toman más tiempo, los comportamientos son los mismos que los calculados del flujo a estado estacionario; esto se debe a que el tomar los valores máximos de las disipaciones viscosas, cuyos valores siempre son positivos, lleva a que el funcional tenga un comportamiento similar al del caso presentado en el capítulo anterior. Siendo más específicos, las concentraciones de B y C tienen distintos comportamientos y terminan en valores distintos al caso reportado en la figura 5, puesto que al final del proceso, en este caso existe más colesterol que células oxidadas que es al contrario de lo reportado en la figura correspondiente al capítulo anterior. La figura 11 contiene las observaciones arriba descritas.

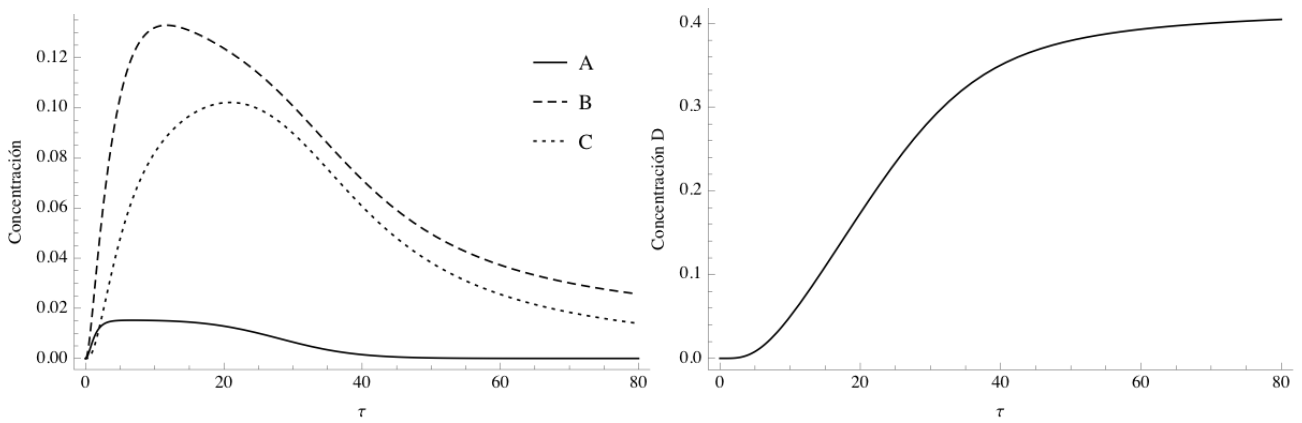


Figura 11.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y colesterol D (derecha) con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) y resuelto por el método minimax.

En cuanto al aumento del gradiente de presión, si se toman los puntos máximos, se obtiene una gráfica similar a la del caso graficado en la figura 6, pero para el caso en desarrollo, es importante observar las oscilaciones cuando no debería haber bombeo; mientras más se reduce el área transversal de flujo, más importante es tener exactamente el comportamiento del término fuente, en este caso el flujo volumétrico, ya que las que al principio eran pequeñas oscilaciones después del pulso, al **verse magnificadas**, generan gradientes de presión con valores negativos cercanos a -0.01 . Con la información anterior se puede afirmar para este modelo que, **el flujo en sentido inverso puede estar asociado a un flujo sanguíneo donde hay alguna patología en la arteria.**

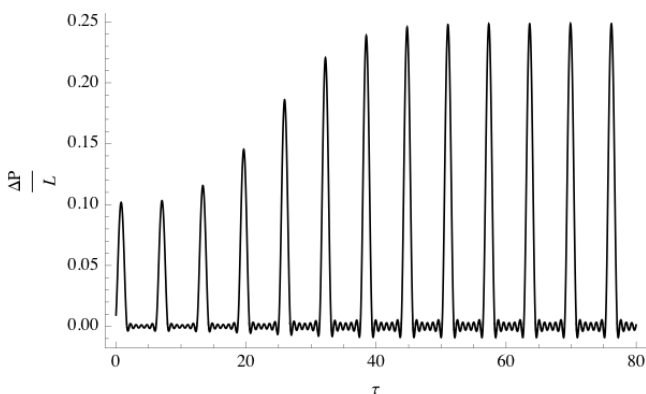


Figura 12.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático y el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método minimax.

Por otro lado, antes de presentar las figuras correspondientes a la soluciones paramétricas del caso anterior, se presentan las figuras que contienen el comportamiento causado por el flujo volumétrico de la ecuación (23), ya que las soluciones del sistema son similares y así es más fácil realizar una comparación.

Continuando con las descripciones de las soluciones, la figura 13 contiene la misma información que la figura 9. Las diferencias que no son tan importantes en la primera inspección es que el cambio del tipo de pulso causa un comportamiento diferente, tanto en la velocidad mínima como la máxima; sin embargo, se sigue observando un proceso donde una velocidad y esfuerzos están bien definidos, cambian no sólo en sus máximos y mínimos, sino que por el segundo flujo negativo generado por el bombeo dado en (23), las diferencias al final de cada pulso son mayores que en el caso de la figura 9, en especial la gráfica del esfuerzo (figura 2 a la derecha) donde se obtienen máximos ligeramente mayores al caso de referencia.

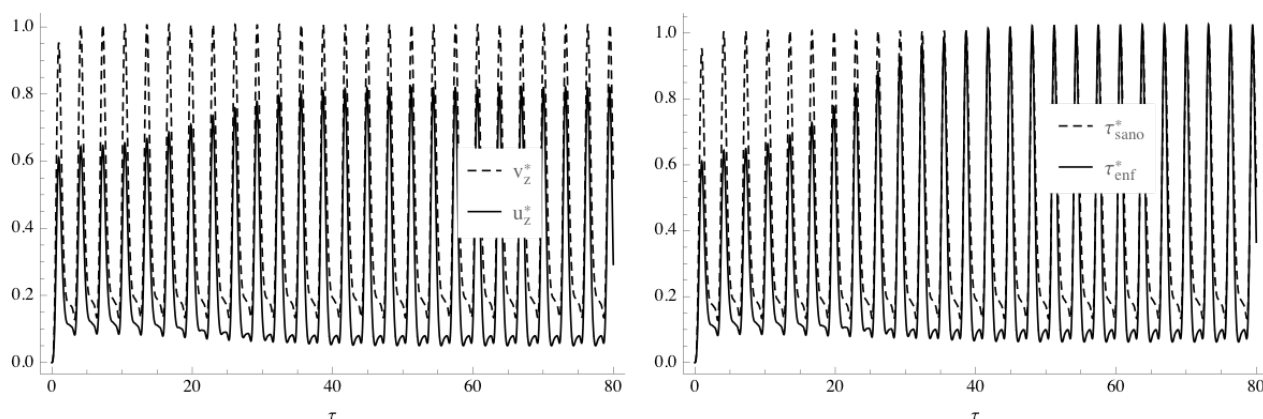


Figura 13.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método minimax.

El comportamiento del funcional y la reducción y obstrucción del radio son totalmente similares con las figuras 10 y 14, lo que indica que aunque el valor máximo del esfuerzo sano es rebasado, su valor **no corresponde a la mínima diferencia** de la disipación viscosa entre el caso de referencia y el caso que sufre la aterosclerosis.

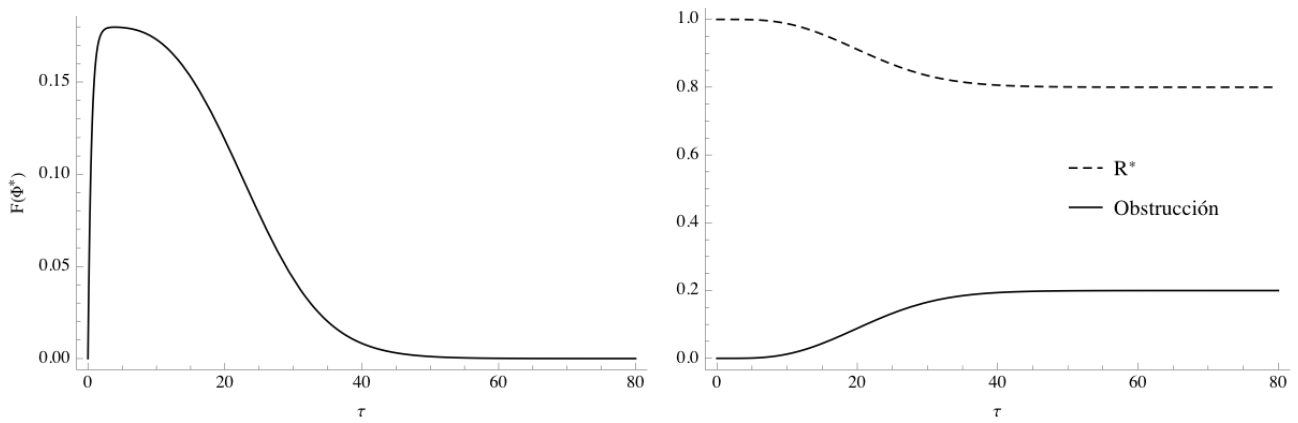


Figura 14.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método minimax.

El hecho de que el funcional sea igual, hace que la transferencia de masa también sea muy similar a lo observado en la figura 11 en sus dos gráficas. A continuación, la figura 15 es presentada para que sea comparada con la figura correspondiente para la solución dada para el flujo volumétrico descrito en la ecuación (22).

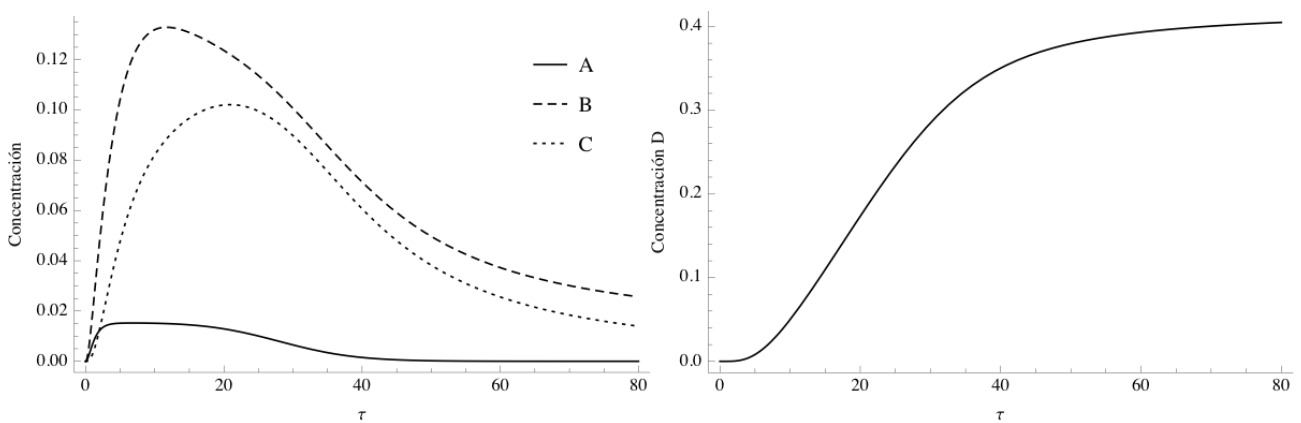


Figura 15.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y células esponjosas D (derecha) con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método minimax.

Por último, así como el flujo, el gradiente de presión cambia de manera considerable con la contraparte presentada en la figura 12. Los valores del gradiente de presión negativos se presentan después del bombeo inicial desde el inicio del proceso, pero su magnitud aumenta alrededor de 1.4 veces, ya que el gradiente de presión aumenta a más del doble en su valor máximo positivo, la

velocidad no alcanza a ser negativa; sin embargo, para el estudio de la enfermedad eso no es tan importante como el hecho de que **el gradiente de presión se ve aumentado** más que el caso de la figura 6 y 12, por lo que si el flujo volumétrico tiene zonas negativas considerables, es posible relacionarlo con una alta presión arterial a través del aumento del gradiente de presión reportado en la figura 16.

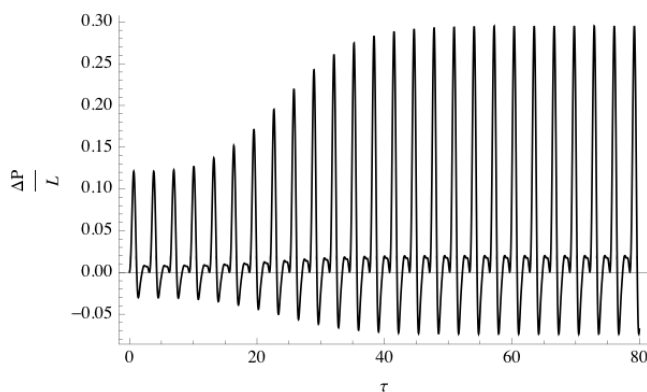


Figura 16.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático y el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método minimax.

Los resultados obtenidos por el método **minimax** son bastante parecidos a los resultados reportados en el flujo que alcanza un estado estacionario, pero si se requiere tener información muy detallada, la diferencia en el flujo que causa la reducción, genera comportamientos muy distintos para la velocidad, el esfuerzo cortante y el gradiente de presión, lo que demuestra **la necesidad de no sobresimplificar el problema** [80]; de igual manera, si en lugar de cuatro especies involucradas en la transferencia de masa, sólo se toman en cuenta dos, una que reacciona y otra que se produce, se corre el riesgo de perder información en el comportamiento del producto final de las reacciones: si se supusieran sólo dos especies, la gráfica de D (células esponjosas) correspondería a la reacción de primer orden, mientras que para cuatro especies las gráficas de las células esponjosas permiten observar un comportamiento similar a una reacción de Langmuir-Hinselwood [81] o tal vez a una reacción del tipo Michaelis-Menten [82] que es ampliamente reportada como una ecuación que modela sistemas biológicos.

6.1.1.- Soluciones paramétricas del método minimax

Ya que se observa que no hay diferencias relevantes en el comportamiento de las concentraciones, tampoco se esperan muchos cambios al comparar las ecuaciones paramétricas resulta conveniente no mostrarlas, pero se considera importante que se identifiquen las diferencias entre las soluciones generadas por los distintos flujos volumétricos, ya que en este tipo de gráficas es más fácil identificar **cómo se alcanza un estado oscilatorio igual al intervalo anterior**.

Cabe resaltar que al sustituir el funcional $F(\tau, \Phi^*)$ por la ecuación (32) no hay mayor complicación que realizar el procedimiento numérico desde el radio inicial hasta encontrar el radio final, donde los valores de las concentraciones son negativas, lo que hace que el sistema pierda su sentido físico. En otras palabras, se realiza la integración numérica de las ecuaciones (15) a (20) iniciando desde $R^*=1$ con un paso en dirección a cero y pequeño, usando un decremento menor a 0.0001, hasta alcanzar el mínimo valor de dicho radio.

Para la ecuación del flujo volumétrico dada en (22), se obtiene una descripción similar a la dada en la figura 7 para las concentraciones, a excepción de que se requiere más masa en general (derecha), pero el esfuerzo cortante (izquierda) tiene un comportamiento sólo similar en cuanto a que si sólo se toman los valores máximos dados en la figura 17 también con valores mayores que en el caso a estado estacionario. A pesar de ello, esta descripción es muy diferente a la figura 7 ya que el esfuerzo se vuelve negativo cuando el lumen se acerca a su reducción máxima para ese caso, lo que indica que los máximos se vuelven los generados por el caso estacionario, pero los mínimos se vuelven menores que los valores mínimos iniciales.

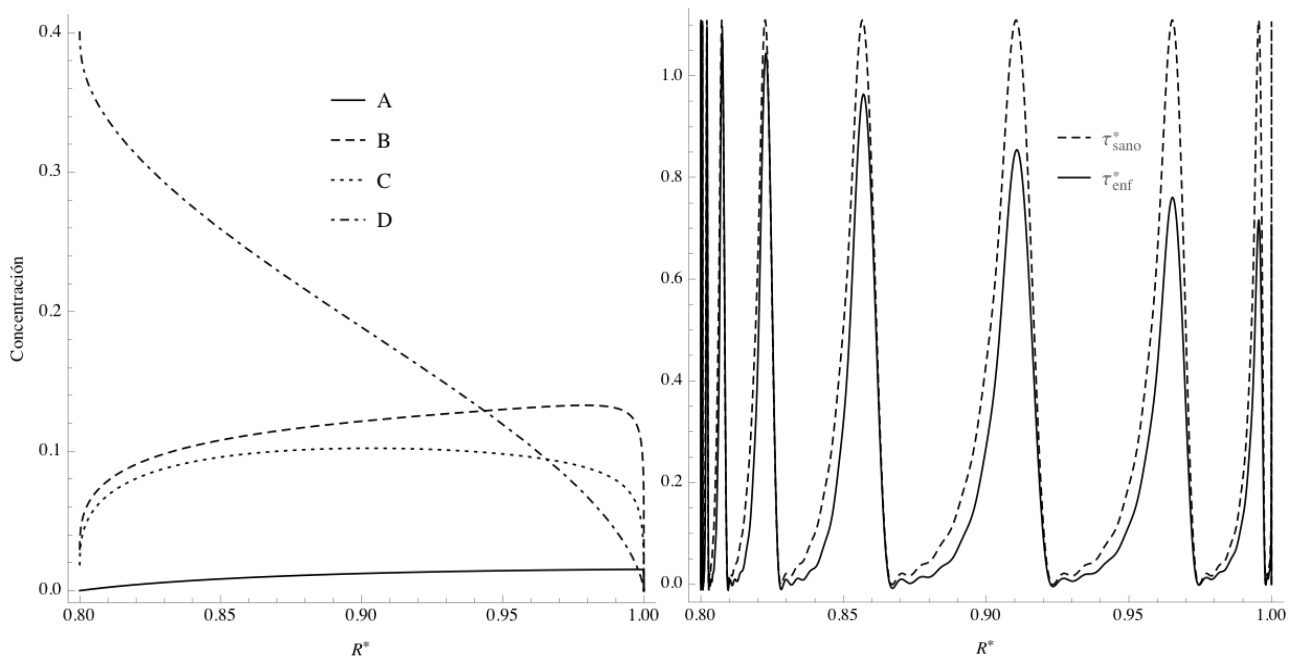


Figura 17.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente a su reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (22) resuelto por el método minimax.

Por lo que respecta al flujo volumétrico dado en (23), las concentraciones son exactamente las mismas que el caso reportado en la figura 17, pero la gráfica del esfuerzo a la derecha demuestra la importancia de tener un bombeo que tiene más pulsos (ver figura 2) puesto que el valor máximo del esfuerzo cortante para el caso enfermo es ligeramente mayor al caso sano, sin embargo, para la ecuación (32) esto no tiene importancia debido a su naturaleza dual (la parte mínima del “minimax”). Otra observación importante es que los pulsos se magnifican, sean los mayores que llegan al valor máximo, los intermedios que cada vez más parecen pequeños picos y **los mínimos son menores que los mínimos iniciales del proceso así como en el caso de la figura 17.**

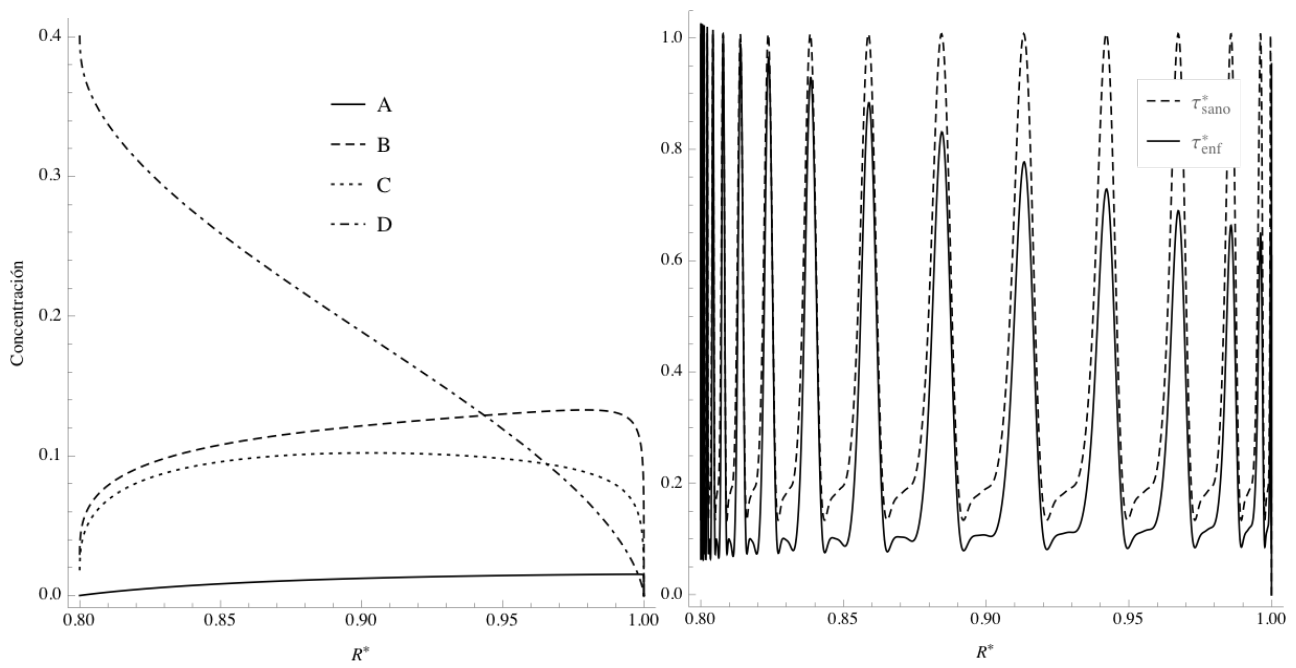


Figura 18.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (23) resuelto por el método minimax.

6.2.- Solución aproximada correspondiente al método de propuestas lineales.

Aunque no se realice la evaluación directa del funcional que permite la transferencia de masa del seno de la sangre a la pared de la arteria, **en lugar de aplicar el cambio por una aproximación a fin de cuentas numérica, se propone hacer una sustitución por dos aproximaciones lineales**, tales que minimicen la diferencia de las disipaciones viscosas y maximicen su valor, que es justo lo que el funcional debe cumplir al tener una naturaleza dual.

El esquema de ecuaciones lineales que completa el sistema en estudio y le permite tener un comportamiento que puede ser estudiado mediante la teoría lineal y autónoma que es definido por las ecuaciones (32) a (34):

$$H(\Phi_{\text{sano}}^*) = e^{\int_0^\tau -Pe_{\text{sano}} d\theta} \int_0^\tau (Pe \cdot \Phi_{\text{sano}}^*) e^{\int_0^\tau -Pe_{\text{sano}} d\theta} d\theta \quad (32)$$

$$H(\Phi_{\text{enf}}^*) = e^{\int_0^\tau -Pe_{\text{enf}} d\theta} \int_0^\tau (Pe \cdot \Phi_{\text{enf}}^*) e^{\int_0^\tau -Pe_{\text{enf}} d\theta} d\theta \quad (33)$$

Debe tenerse en cuenta que el número de Péclet de masa está definido como $Pe = \frac{Wo^2 Sc}{St}$,

por lo que en el caso sano, su valor está definido y no varía, pero para el caso patológico su valor es variable conforme se reduce el lumen de la arteria al haber un Womersley variable.

Por otro lado, esta información sólo es correspondiente al efecto de las disipaciones viscosas sobre el sistema, todavía se debe hacer la comparación de las disipaciones viscosas para saber cuándo se detendrá el progreso de la patología:

$$F(\Phi^*) = e^{\int_0^\tau -m d\theta} \int_0^\tau \frac{L}{R} (H(\Phi_{\text{sano}}^*) - H(\Phi_{\text{enf}}^*)) e^{\int_0^\tau -m d\theta} d\theta \quad (34)$$

Cabe resaltar que en esta ecuación m es una **propiedad asociada a una resistencia**, cuyo sentido físico es similar a la viscosidad para la transferencia de cantidad de movimiento, pero al ser

la energía del sistema la involucrada en el funcional en estudio, se requeriría realizar un balance de energía para clarificar de qué número adimensional está comprendida en esta propiedad, y así saber con detalle qué propiedades tiene este número m .

Las ecuaciones (32) a (34) se pueden expresar fácilmente en una ecuación diferencial de **matrices** (pues es la ventaja de usar sistemas lineales o linealizados en su defecto), dicha ecuación corresponde a la expresada a continuación:

$$\frac{d}{dt} \underline{S} = \underline{A} \cdot \underline{S} + \underline{f} \quad (35)$$

Donde \underline{S} y \underline{f} son vectores y \underline{A} es una matriz que contiene la información del sistema:

$$\underline{S} = \begin{bmatrix} \mathbf{H}(\Phi_{\text{sano}}^*) \\ \mathbf{H}(\Phi_{\text{enf}}^*) \\ F \end{bmatrix}, \quad \underline{A} = \begin{bmatrix} -Pe_{\text{sano}} & 0 & 0 \\ 0 & -Pe_{\text{enf}} & 0 \\ L/R & -L/R & -m \end{bmatrix} \text{ y } \underline{f} = \begin{bmatrix} Pe_{\text{sano}} \Phi_{\text{sano}}^* \\ Pe_{\text{enf}} \Phi_{\text{enf}}^* \\ 0 \end{bmatrix} \quad (36)$$

Si se linealizan las ecuaciones de Navier-Stokes, todo el sistema puede ser expresado como una expansión del esquema anterior y la solución recae en en la solución general de los sistemas lineales autónomos. Ya que por ahora el mayor interés es el del comportamiento que las definiciones dadas desde la ecuación (32) hasta la ecuación (34) se presenta la **solución** para el sistema dado en (35):

$$\underline{S} = e^{-\underline{A}\tau} \cdot \underline{S}_0 + e^{-\underline{A}\tau} \cdot \int_0^\tau e^{-\underline{A}\theta} \cdot \underline{f} d\theta \quad (37)$$

Donde la matriz exponencial de \underline{A} está definida como:

$$e^{\underline{A}t} = \begin{bmatrix} e^{-Pe_{\text{sano}}^{-1}} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-Pe_{\text{enf}}^{-1}} & 0 \\ -\frac{L e^{-m-Pe_{\text{sano}}} (-e^{-m} + e^{Pe_{\text{sano}}})}{R (m - Pe_{\text{sano}})} & \frac{L e^{Pe_{\text{enf}}} (-e^m + e^{Pe_{\text{enf}}})}{R (m - Pe_{\text{enf}})} & e^{-m} \end{bmatrix} \quad (38)$$

Es claro que cada parte de la matriz presentada en la ecuación (38) tiene importancia para el sistema, pero la tercera fila es la correspondiente al funcional y es la que contiene los efectos tanto de las propuestas presentadas en (32) y (33) como del efecto que tiene m .

Los valores propios que rigen el comportamiento del sistema son:

$$\lambda_1 = e^{-m}, \quad \lambda_2 = e^{-Pe_{\text{enf}}} \quad \text{y} \quad \lambda_3 = e^{-Pe_{\text{sano}}} \quad (39)$$

Todos los valores propios reportados indican que el sistema es estable cuando $\Phi_{\text{sano}}^* \geq \Phi_{\text{enf}}^*$, por lo que cumple con lo requerido por el lema de mínima energía, pero falta aún observar la dirección del sistema, que es dada por los vectores propios:

$$L_1 = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}, \quad L_2 = \begin{bmatrix} 0 \\ \frac{L}{R}(m - Pe_{\text{enf}}) \\ 1 \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad L_3 = \begin{bmatrix} \frac{L}{R}(m - Pe_{\text{sano}}) \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix} \quad (40)$$

Donde se puede identificar que m está en una competencia con los números de Péclet involucrados, donde, mientras más grande sea m , menos importarán las oscilaciones presentes en el flujo pero más tiempo se tardará el sistema en llegar a un estado oscilatorio estable y cuando m comienza a tener números menores a la unidad, las oscilaciones son tan importantes que el esquema numérico no puede soportar tantas oscilaciones y el proceso no se puede calcular por **errores de convergencia**.

Las soluciones usando la ecuación (22) del sistema linealizado, con los mismos valores de los números adimensionales de los casos anteriormente presentados, están graficados en la figuras siguientes:

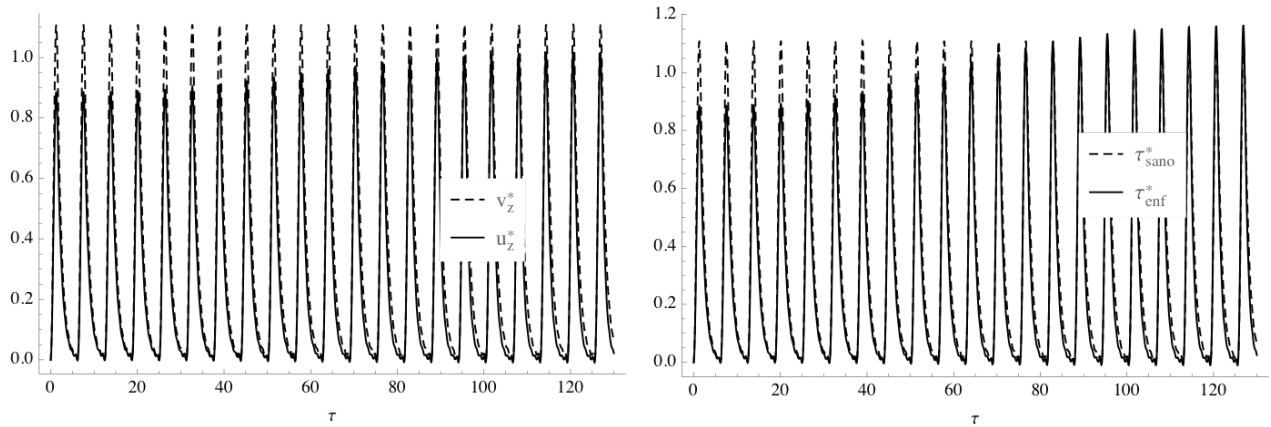


Figura 19.- Gráficas adimensionales del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) con respecto al tiempo para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

En cuanto a las gráficas de velocidad y esfuerzo presentadas en la figura 19, se observa son similares a las presentadas por la figura 9 con la enorme diferencia del tiempo que toma el proceso para alcanzar el otro estado estable con radio reducido y todos los valores, incluso los máximos y mínimos han aumentado con respecto a la figura 9. Otro aspecto que se debe identificar es que los valores del esfuerzo máximo producidos por la patología es mayor que el esfuerzo máximo ideal, lo que indica que todas las oscilaciones son mucho mayores.

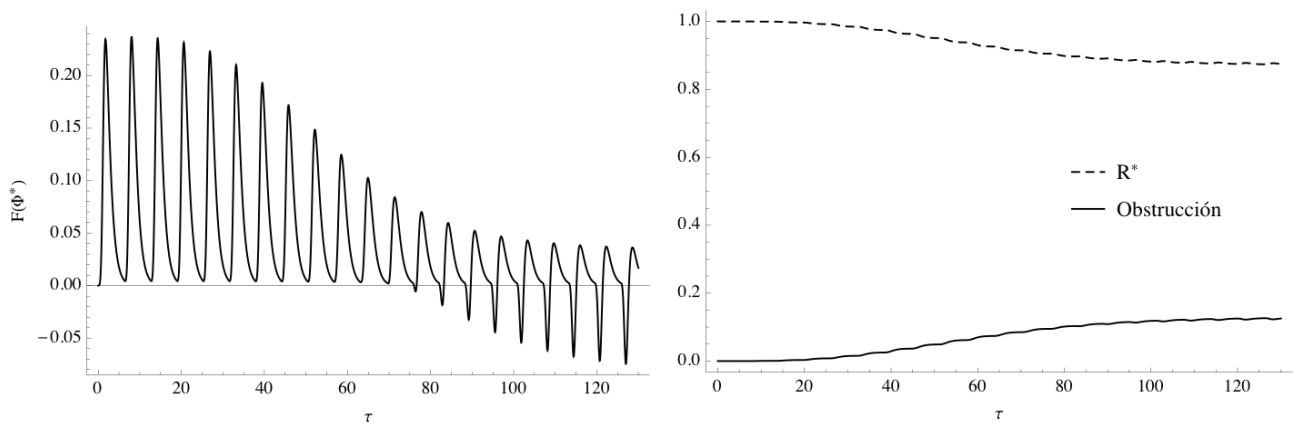


Figura 20.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

En cuanto al comportamiento del funcional que se encuentra reportado en la figura 20, se puede ver hasta donde tiene **validez** el sistema resuelto, que es alrededor del tiempo adimensional de 75, pero desafortunadamente no corresponde a la reducción máxima del sistema, por lo que no es posible que el sistema lineal, sin ningún otro análisis, permita discernir qué valor es correcto; por un lado el funcional deja de cumplir una de sus restricciones, pero el radio sigue decreciendo a un valor oscilatorio pero estable que aún no se llega sino hasta tiempos adimensionales mayores a 120.

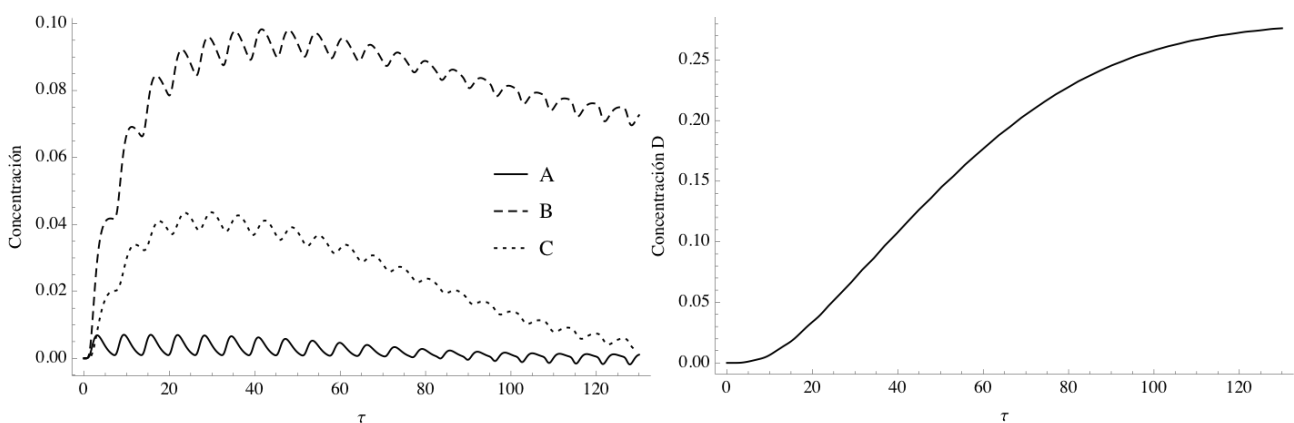


Figura 21.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y células esponjosas D (derecha) con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

Las concentraciones involucradas presentadas en la figura 21 tienen una distribución totalmente diferente a cualquiera de los casos antes presentados, lo que indica que **la respuesta del**

sistema real simplemente no es lineal, aunque estas comparaciones ayudan a entender qué zonas tienen un comportamiento que se puede considerar lineal como, por ejemplo, al inicio del proceso la respuesta parece no tener mucha diferencia con las figuras (5), (11) y (15) pero al final del proceso, por las diferencias de no linealidad presentadas en los otros sistemas resueltos, hay una sobreestimación de la concentración de colesterol en este caso lineal, y la concentración de D (células esponjosas) es mucho menor a los casos de las figuras mencionadas aunque el comportamiento es similar con la diferencia de que toma mucho más tiempo que cualquier caso presentado con anterioridad.

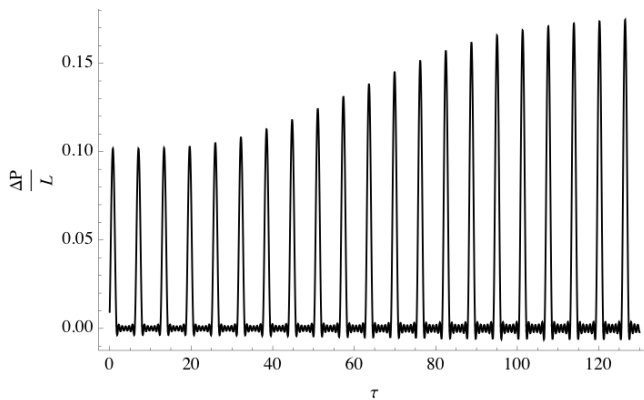


Figura 22.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático del flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

La figura 22 presenta un comportamiento similar al de la figura 12 pero como en todas las gráficas correspondientes al sistema lineal, el tiempo adimensional que se requiere es mayor a los casos antes reportados. Por otro lado es necesario resaltar que cuantitativamente el gradiente de presión tiene los mismos valores que el caso minimax, lo que apoya la idea de suponer que el aumento del gradiente de presión es considerable y el proceso se debe dejar de evaluar **después de que el funcional F es negativo**.

Las soluciones usando la ecuación (23) se presentan a continuación:

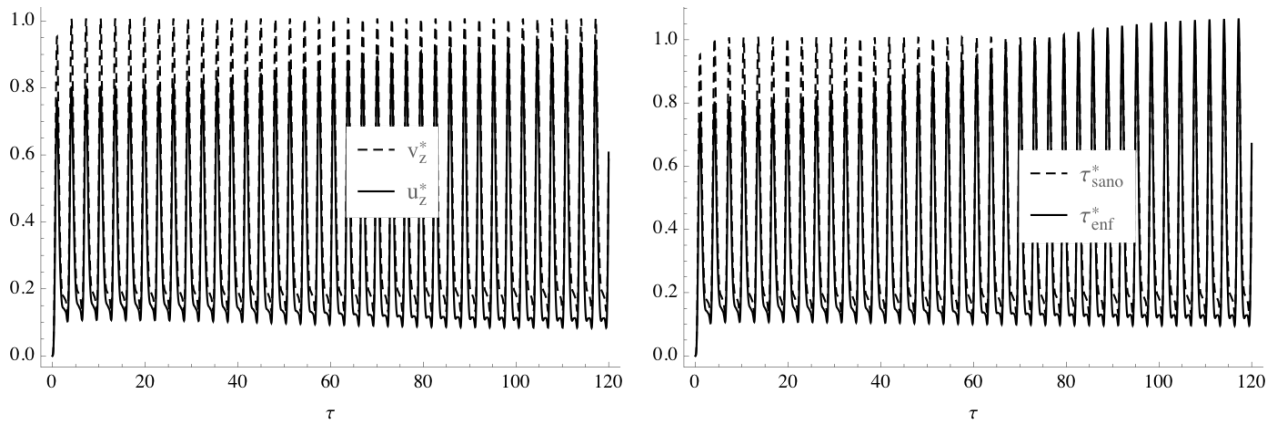


Figura 23.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

Para la figura 23, también se espera un comportamiento similar al de las soluciones “minimax” con la diferencia de que el tiempo adimensional necesario debe ser parecido al del sistema lineal, debido a que es una solución lineal también. La mayor diferencia entre la figura 13 y la figura 23 reside en el comportamiento de la velocidad y el esfuerzo ya no se presenta un segundo máximo después del bombeo principal, debido a que el movimiento del radio oscila alrededor de 0.9 y evita el pequeño pulso reportado en la figura 13.

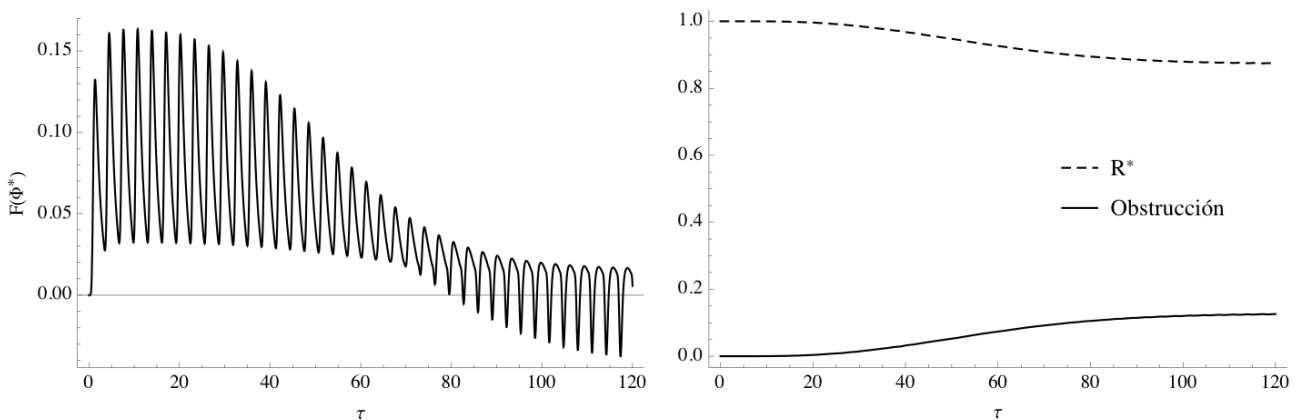


Figura 24.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

En cuanto al comportamiento del funcional F presentado en la gráfica de la izquierda de la figura 24, se encuentra una relación estrecha con la figura 20, pero con la diferencia de que el valor del funcional es menor en sus valores máximos y mayor en los valores mínimos, pero se sigue teniendo un comportamiento oscilatorio que al inicio crece y decrece hasta alcanzar un valor negativo que, una vez alcanzado, parece hacer que el funcional vuelva a oscilar entre los valores positivos y negativos observados. Por otro lado, las oscilaciones de la reducción del radio y de la obstrucción observados en la figura 20 se ven muy reducidas en la figura 24, debido que el flujo pulsátil del caso (23) es más continuo que el propuesto en el caso (22), pero aun así se tienen oscilaciones que probablemente son las que provocan que la figura 23 no tenga exactamente el mismo comportamiento observado en la figura 13.

Del mismo modo que la figura 21 presenta oscilaciones en las concentraciones A , B y C asociadas al flujo pulsátil, la figura 25 tiene también oscilaciones, pero son mucho menores, tanto que el valor negativo de la concentración de A es suficientemente pequeño como para no ser importante, que es contrario a lo observado en la figura 21. Por otro lado la concentración y el comportamiento de las células esponjosas (D) tiene diferencias mínimas entre las figuras 25 y 21 pero no son lo suficientemente importantes para ser apreciadas en las gráficas de dichas figuras.

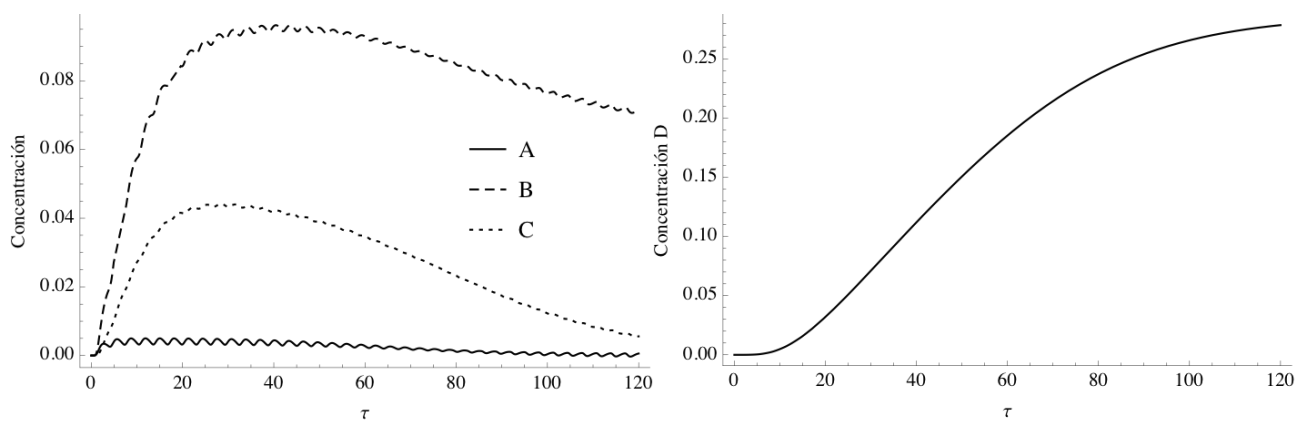


Figura 25.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y células esponjosas D (derecha) con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

En cuanto al gradiente de presión que se presenta en la figura 26, es muy similar al caso del método minimax en cuanto al comportamiento reportado, donde se ve un aumento en el valor máximo del gradiente de presión, y el valor mínimo se vuelve más negativo. Lo anterior causa un

aumento en la diferencia del gradiente de presión que se podría traducir a un aumento en la presión arterial tanto para su **presión sistólica como diastólica**.

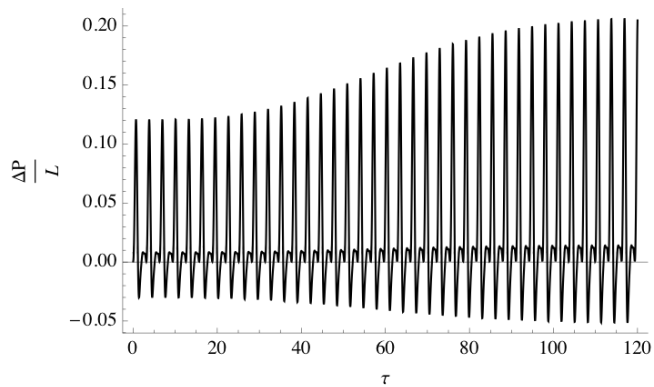


Figura 26.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático y el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

6.2.1- Soluciones paramétricas del método lineal aproximado.

Para observar el comportamiento de las oscilaciones causadas por el flujo pulsátil sobre la reducción del radio del sistema linealizado, se presentan las gráficas correspondientes a las soluciones de la transferencia de cantidad de movimiento y masa usando la ecuación (22).

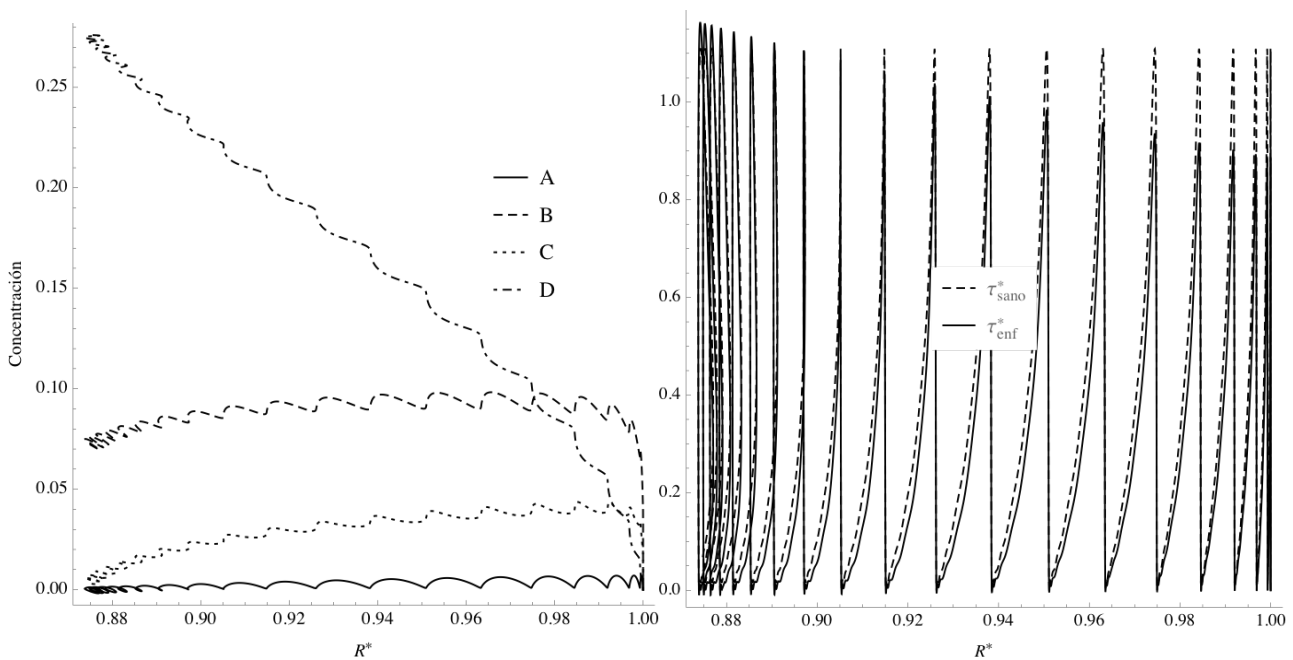


Figura 27.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

Las oscilaciones de las concentraciones presentadas en la gráfica izquierda de la figura 27 hacen que la transferencia de masa parezca oscilar más de lo que se observa en la figura 21, pues incluso la concentración de D oscila, pero esto es debido a que quien tiene ese tipo de comportamiento es R^* , siendo esta variable la referencia en las gráficas paramétricas. Los valores negativos de la concentración de A (glóbulos blancos) están cerca de $R^*=0.87$, que **es la menor reducción hasta ahora calculada** por las soluciones presentadas anteriormente, lo que indica que una reducción calculada por métodos más directos es mayor que la correspondiente al método lineal. Por otro lado, los valores negativos mínimos del esfuerzo son casi iguales que los del flujo del caso de referencia, pero los valores máximos son mucho mayores, lo que hace que el esfuerzo

promedio sea mayor que el caso sano una vez que se alcanza la máxima reducción para el caso presentado.

En cuanto a las soluciones usando la ecuación (23), estas presentan oscilaciones mucho menores a las del caso graficado en la figura 27, incluso no es tan claro que existen valores negativos de la concentración de A (glóbulos blancos) como en dicha figura, pero sí son existentes. Del mismo modo las demás concentraciones son mucho menos oscilantes e incluso tal vez se puedan considerar constantes si no se requiere una tolerancia mayor a 0.005. En cuanto al esfuerzo cortante, se puede ver que el pulso inicial es cada vez más importante al tiempo que el segundo pulso se pierde, pero los valores mínimos del esfuerzo enfermo son menores al mínimo esfuerzo sano calculado. La figura 28 contiene esta descripción en forma gráfica.

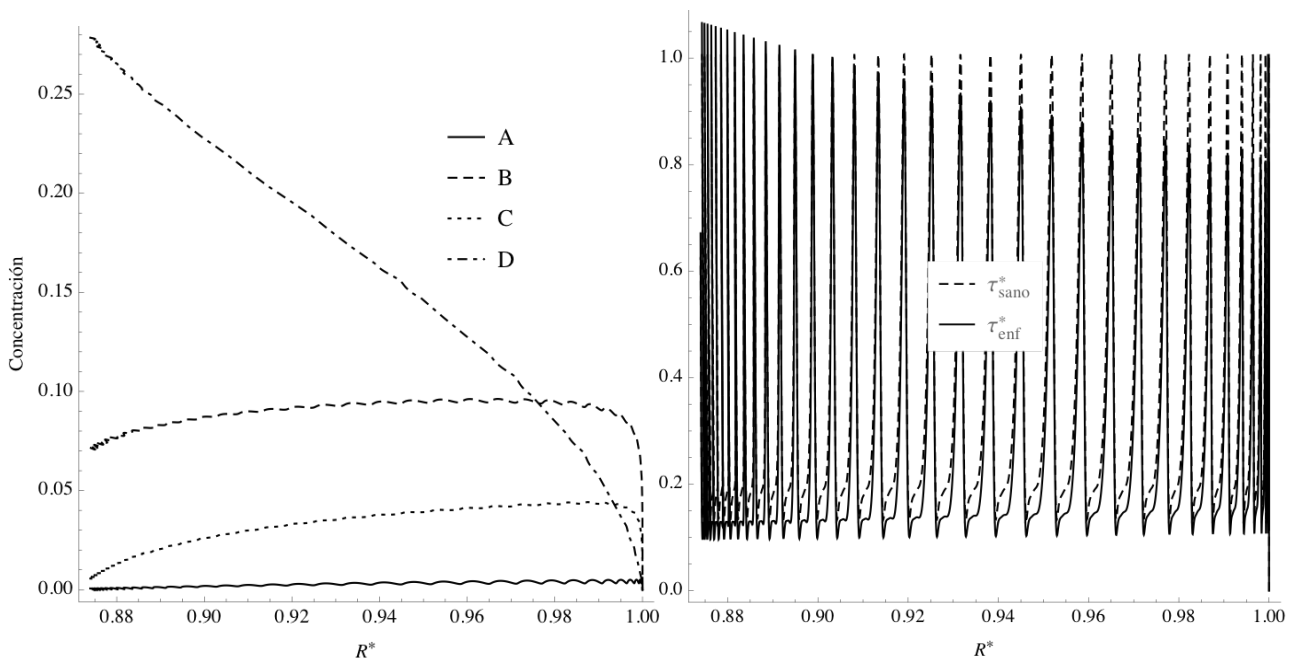


Figura 28.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente, respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.

Queda claro en base a la diferencia de flujos volumétricos, que mientras menos espacio exista en los pulsos (ver la figura 2 para corroborar qué flujo volumétrico tiene más pulsos), el sistema lineal da mejores predicciones en cuanto a que no se tienen concentraciones negativas, pero

esta aproximación **no respeta las restricciones que el funcional debe tener**, tal como lo indican las figuras 20 y 24 que confirman la necesidad de calcular con una aproximación que sea mejor que una simple propuesta lineal el funcional F .

Si un sistema lineal como el propuesto en este capítulo es aceptable, se debe realizar una sustitución similar al esquema utilizado: el linealizar las ecuaciones de Navier-Stokes correspondientes a (1), (2) (15) y (16) para que todo el sistema pueda ser expresado como una matriz y se le puedan aplicar los esquemas de solución numéricos reportados tanto en libros de álgebra lineal como de métodos numéricos [83] para que la obtención de la solución sea optimizada. Incluso se podría hacer selectiva a que cuando una de las concentraciones o de los valores del funcional F tenga valores negativos, se termine el modelado y así **sólo se tengan casos donde funcione el sistema de ecuaciones lineales**, incluso si subestime el valor del radio máximo disponible una vez que haya crecido la obstrucción.

Por último, este esquema es el que tiene una solución con flujo pulsátil más fácil y rápida (en términos de tiempo computacional) de obtener, es la más independiente del esquema de integración dado que, si se hacen otras simplificaciones, incluso se pueden obtener soluciones analíticas o al menos expresiones que sean fácilmente calculables mediante el uso de algoritmos conocidos ya reportados en la literatura [83]. Esto hace que si bien no sea tan fiable como el método minimax o el método de las ecuaciones diferenciales con retardo, sí sea un **método atractivo por facilidad de cálculo**. Se da como ejemplo el uso de métodos aproximados, como el del promedio de área, para el cálculo del flujo en un tubo sobre la solución analítica obtenida por medios de ecuaciones diferenciales parciales que genera valores propios que se deben calcular.

6.3.- Solución aproximada por ecuaciones diferenciales con retardo.

Así como en el capítulo anterior el sistema fue reemplazado con un sistema de ecuaciones lineales, en este capítulo la sustitución será por un sistema que retiene información de una manera un poco más complicada. Estos sistemas se les conoce como **sistemas con memoria**, por lo que son muy comunes en sistemas reológicos y biológicos, ya que las ecuaciones diferenciales con retardo pueden modelar mejor que las ecuaciones diferenciales que sólo requieren de un valor inicial en muchos casos [84] e incluso, las ecuaciones diferenciales con retardo pueden incluir a las ecuaciones diferenciales ordinarias en sus casos particulares.

Las ecuaciones diferenciales con retardo son ecuaciones que tienen una dependencia con el estado anterior del sistema en estudio, dicha dependencia puede, matemáticamente, ser finita o infinita, pero mantener una cantidad infinita de información es mucho más difícil matemáticamente, requiere mucha capacidad de cómputo y al observar la naturaleza, los sistemas que presentan memoria parecen a su vez olvidar cosas que hayan ocurrido mucho tiempo atrás. Por ello, para el sistema en estudio, **se seleccionó como tiempo de retardo el tiempo característico de un latido del corazón (sístole y diástole)**; cabe señalar que el modo de encontrar el tiempo de retardo fue a base de prueba y error, hasta que se logró obtener el comportamiento buscado se seleccionó su mínimo valor, que era por lo menos muy similar al bombeo auricular, por lo que se escogió dicho tiempo al tener cierto valor físico, a pesar de no poder asegurar en este trabajo una relación directa entre el retardo y el bombeo.

Ya que se plantea una forma diferente de la ecuación diferencial, se debe replantear la expresión (10) de la siguiente manera:

$$\inf \left\{ F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) = \int_{\tau} G(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*(\tau), \Phi_{\text{enf}}^*(\tau), \Phi_{\text{sano}}^*(\tau - \infty), \Phi_{\text{enf}}^*(\tau - \infty)) d\theta \right\} \quad (41)$$

Donde un segmento de tiempo que repercute sobre el proceso, que puede ser pequeño o grande, y la razón de proponerlo es porque el sistema “recuerda” lo que pasa hasta el tiempo de interés, en otras palabras, desde $\tau - \infty$ hasta τ son importantes para el sistema, en especial, debido a

que el comportamiento del flujo es pulsátil y el número de Strouhal es el que compara qué tanto importa la fuerza convectiva en el sistema y cuánto la fuerza pulsátil rige el sistema (ver definición dada en el capítulo 2). Se sospecha que se puede despreciar lo acontecido en el intervalo de tiempo $(-\infty, \tau - St)$ o bien, queda comprendido en el intervalo $[\tau - St, \tau]$ pero esta información será usada más adelante. La razón de no agregar el radio máximo y su derivada es porque si se observa la definición de la disipación viscosa, ya está ahí involucrado el radio.

La ecuación diferencial con retardo es usada para calcular los cambios en las disipaciones viscosas, de manera tal que permita hacer una comparación entre las disipaciones viscosas, que para este método se proponen como:

$$\frac{dH(\Phi^*)}{d\tau} + H(\Phi^*) = 2\pi \int_{-\infty}^{\tau} \Phi^*(\theta) d\theta \quad (43)$$

Donde $H(\Phi^*)$ representa la memoria de la cantidad de disipación viscosa que existe en el sistema. La ecuación (43) es, matemáticamente, la forma general de una ecuación diferencial lineal con retardo. Para evaluar al funcional F se utiliza la misma expresión dada en (34), por lo que se requiere el cálculo de $H(\Phi^*)$ para el caso sano y el enfermo. Por supuesto no es posible evaluar analíticamente el término de la derecha en la ecuación (34), sin aplicar cambios, pues ningún método numérico es capaz de evaluar el sistema donde se deba integrar una variable desconocida en un intervalo semiinfinito, por lo que a la ecuación (41) se le hace el siguiente arreglo:

$$\inf \left\{ F(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*, \Phi_{\text{enf}}^*) = \int_{\tau} G(\tau, \Phi_{\text{sano}}^*(\tau), \Phi_{\text{enf}}^*(\tau), \Phi_{\text{sano}}^*(\tau - St), \Phi_{\text{enf}}^*(\tau - St)) d\theta \right\} \quad (44)$$

Dando un **tiempo finito a los retardos** importantes y permite integrar, en intervalos de tiempo conocidos, la memoria relacionada con la disipación viscosa del sistema:

$$\frac{dH(\Phi^*)}{d\tau} + H(\Phi^*) = 2\pi \int_{\tau - St}^{\tau} \Phi^*(\theta) d\theta \quad (45)$$

Lo que da al sistema un tiempo característico para tomar valores y considerarlos dentro del promediado en el intervalo finito de interés para el proceso, dado como $[\tau - St, \tau]$.

En el presente trabajo, resultó imposible obtener una solución analítica a dicha ecuación, por ello, se recurrió a métodos numéricos para la solución de ecuaciones diferenciales con retardo; esto requiere que la ecuación (45) pueda ser programada, lo cual requiere una sustitución del término que depende del tiempo. Para ello, se realizó una **discretización** de la integral en sumas tal como se propone en los **métodos de Newton-Cotes** [85], resultando la siguiente expresión:

$$\frac{dH(\Phi^*)}{d\tau} + H(\Phi^*) = \frac{\pi St}{j} \left[\Phi^*(\tau - St) + \Phi^*(\tau) + 2 \sum_{i=1}^{St \cdot j^{-1} - 1} \Phi^* \left(\tau - St + \frac{iSt}{j} \right) \right] \quad (46)$$

De la cual se pudieron aplicar diez tiempos de retardo ($j=10$), por supuesto, sólo son fracciones del tiempo de retardo original, por lo que si se requiriese una mayor exactitud al método propuesto en este trabajo, basta con aumentar el valor de j para que mejoren las predicciones obtenidas a las aquí reportadas; sin embargo, esto requiere una cantidad de tiempo computacional todavía considerable que no estuvo disponible cuando se realizó esta investigación. El método numérico utilizado para resolver las ecuaciones emergentes de la expresión (46) fueron resueltas mediante métodos numéricos de ecuaciones con retardo publicados como la **regla del punto medio** [86] donde hay que calcular promedios en el tiempo entre el tiempo adimensional de retardo y el tiempo adimensional actual para todas las variables, dependientes e independientes, involucradas en la ecuación (46).

Debido a la relación que existe entre ecuaciones diferenciales ordinarias de primer y segundo órdenes con las ecuaciones diferenciales con retardo a tiempos de retardo relativamente cortos, se exponen no sólo los casos para la ecuación (22) y (23) que se han presentado anteriormente, sino que se pueden observar también con **flujos volumétricos mayores** para observar las diferencias que no son posibles de obtener con ninguno de los sistemas expresados anteriormente.

Las soluciones que complementan el presente trabajo usando la ecuación (22) para el sistema con retardo se presentan a continuación en las siguientes figuras. En general se puede interpretar el método de ecuaciones diferenciales con retardo como una combinación de todos los casos presentados anteriormente, especialmente el método “minimax” con el método de ecuaciones lineales.

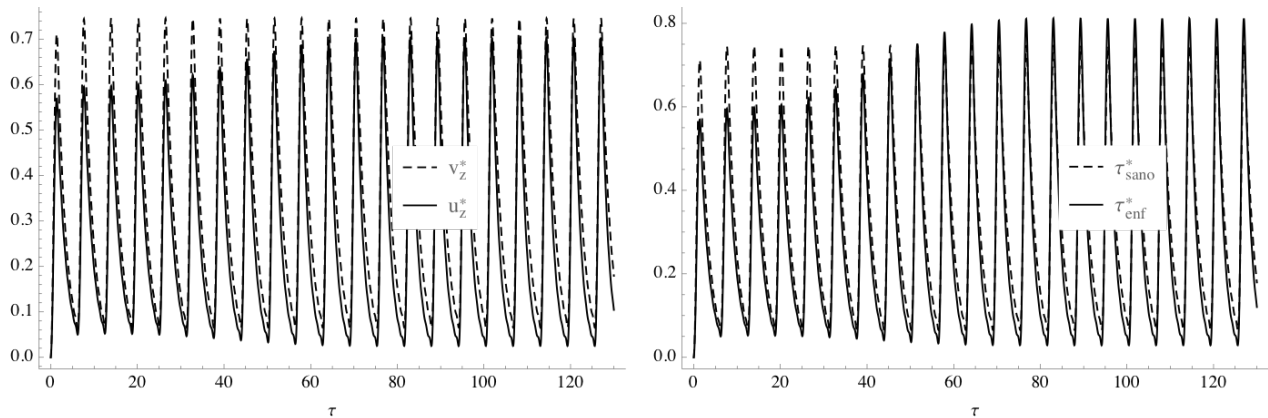


Figura 29.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de las ecuaciones diferenciales con retardo.

La figura 29 presenta aumentos en los máximos y mínimos de la velocidad y el esfuerzo con respecto a los valores iniciales, pero también hay algo que resalta para las soluciones del sistema sano, pues no llega, como en todos los métodos anteriores, al valor máximo de 1 en ningún caso, pero el tiempo adimensional en que se alcanza la reducción, incluso sólo con la información dada por las gráficas incluidas en la figura 29 es menor al tiempo adimensional de 80 que es el promedio de tiempo entre cualquiera de los métodos anteriores y el método lineal.

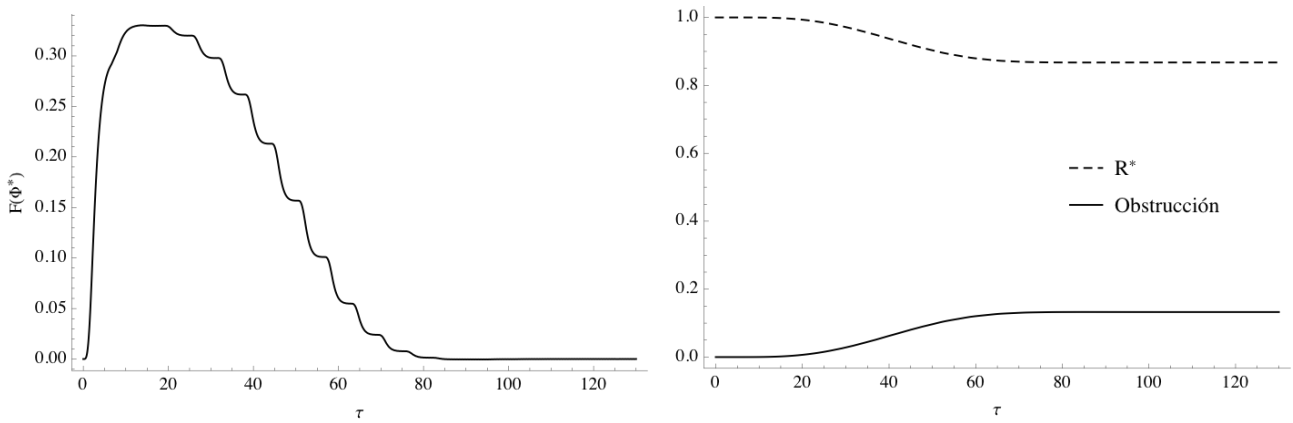


Figura 30.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

La figura 30 corresponde a la gráfica del funcional a la izquierda y a la obstrucción y reducción del radio a la derecha, donde se verifica que el tiempo adimensional en el que se termina el proceso de aterogénesis es un poco menor a 80 aunque el funcional F mantiene un valor mayor a cero hasta un poco después de dicho tiempo adimensional, pero su comportamiento parece una combinación del caso “minimax” con el caso lineal dado que no oscila tanto como el caso lineal pero su decrecimiento es escalonado en lugar de ser una línea suave que llega a cero. Además el valor de la reducción del radio es estacionario como el caso “minimax” pero su valor numérico es mucho más parecido al del caso lineal.

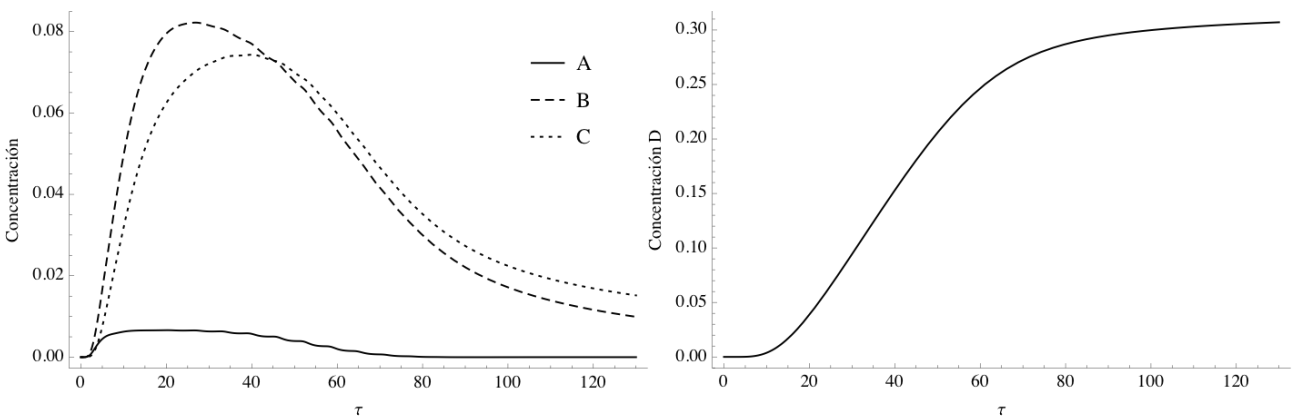


Figura 31.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y células esponjosas D (derecha) con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

Las concentraciones tienen un comportamiento cualitativo más similar a los casos inherentemente no lineales mientras que cuantitativamente, los valores obtenidos pueden, si no se requiere mucha exactitud, ser equivalentes al caso lineal. Esto es debido al comportamiento del funcional F , pero las concentraciones involucradas parecen generar resultados que corresponden más a un proceso real, en el sentido de que no hay concentraciones negativas; la cantidad de células oxidadas y colesterol, una vez alcanzado el tiempo adimensional de 80 son menores a 0.03 y el aumento de células esponjosas sigue en curso después de dicho tiempo adimensional posiblemente para reforzar la estenosis y evitar la formación de un trombo. Esto se puede observar gráficamente en la figura 31 correspondiente a dicha concentración.

El gradiente de presión tiene también un comportamiento mixto de las soluciones anteriormente presentadas, pues el valor máximo de la presión se alcanza al tiempo adimensional de 80, que es, de manera aproximada, el valor del tiempo promedio los casos anteriormente reportados, pero el valor máximo del gradiente de presión es mucho más parecida al del método lineal expuesto en el capítulo anterior debido a que la reducción del área transversal de flujo también es similar como se expuso anteriormente.

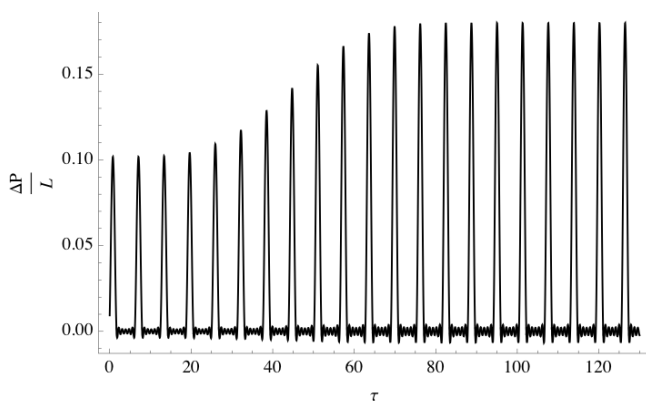


Figura 32.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

A continuación se exponen las soluciones para el caso de la ecuación (23), para observar los cambios de comportamiento debidos a la cantidad de oscilaciones con respecto a la solución generada por la ecuación (22). Una vez más para poder comparar las soluciones obtenidas con los casos anteriores se presentan las figuras en el mismo orden.

Las predicciones de la velocidad y el esfuerzo para el caso de la ecuación (23) están graficadas en la figura 33, donde se observa que, al contrario del caso de la ecuación (22), el comportamiento no corresponde a ningún otro caso anteriormente reportado, salvo los valores máximos donde pasa algo similar a lo que ocurre el caso de las predicciones de la ecuación (22), pero con máximos de mayor valor y el segundo pulso imperceptible al igual que el impulso generado por el flujo volumétrico negativo, lo que hace que los valores mínimos sean mayores a los esperados por el método lineal, incluso en el caso del esfuerzo cortante, **el mínimo esfuerzo enfermo es mucho mayor que cualquiera de los casos reportados con anterioridad.**

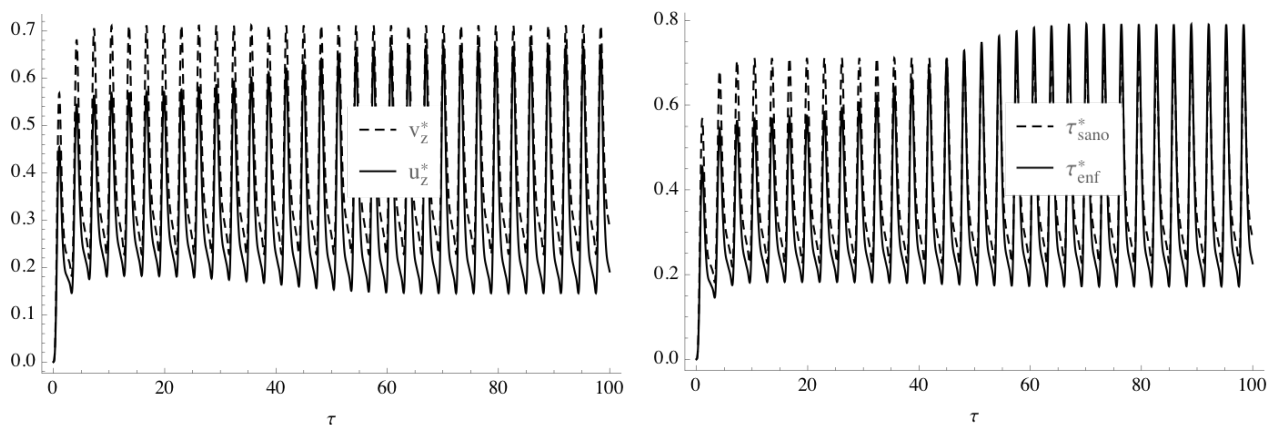


Figura 33.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de las ecuaciones diferenciales con retardo.

La figura 34 contiene tanto al funcional F como la reducción del radio para el caso presentado. La reducción del radio, la gráfica de la derecha, no parece tener muchas diferencias con respecto de la presentada por la figura 30, pero la gráfica del funcional, tiene un comportamiento distinto, pues aunque se parece también al comportamiento de la figura mencionada, también hay muchas diferencias pequeñas que evitan que la solución se vea de manera suave. Este comportamiento es típico de un sistema que comienza a presentar un estado caótico [87], lo que indica que el caso aquí reportado está más cercano a ser patológico que el caso de la figura 30. De cualquier modo no debe descartarse la posibilidad de que un comportamiento así sea posible, pues **tal vez este sea el inicio de un flujo turbulento y este a su vez sea un indicador de la presencia de una patología.**

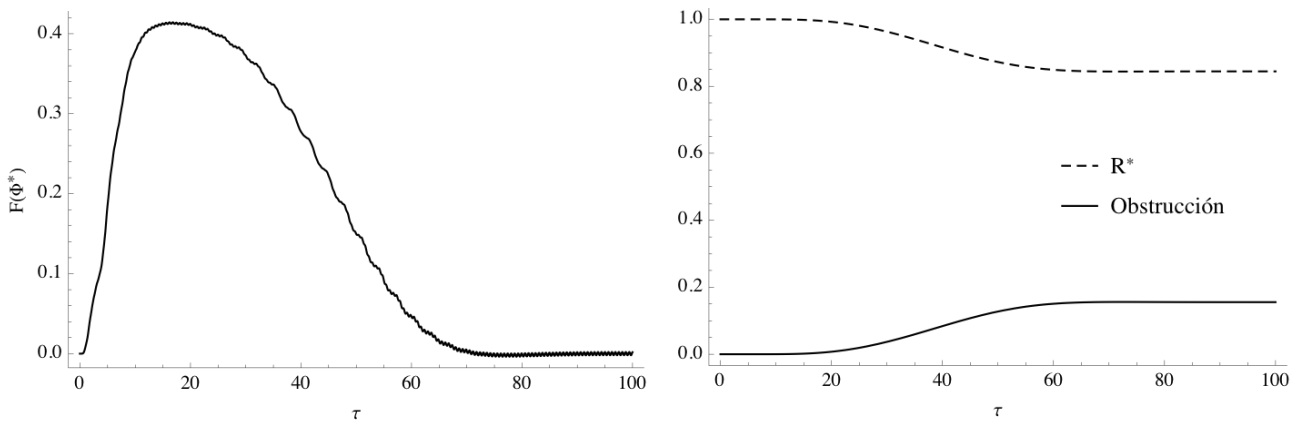


Figura 34.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto con ecuaciones diferenciales con retardo.

El comportamiento de las concentraciones a través del tiempo parecen ser similares al comportamiento presentado por la figura 31, pero debe observarse que, al contrario de dicha figura, las células oxidadas terminan con una mayor concentración que el colesterol. Esto no tiene efectos sobre la cantidad de células esponjosas generadas, pero resulta importante cuando se comparen estos resultados con datos experimentales, pues ayudarán a discernir que método es mejor o incluso más acertado. La explicación anterior corresponde a la figura 35.

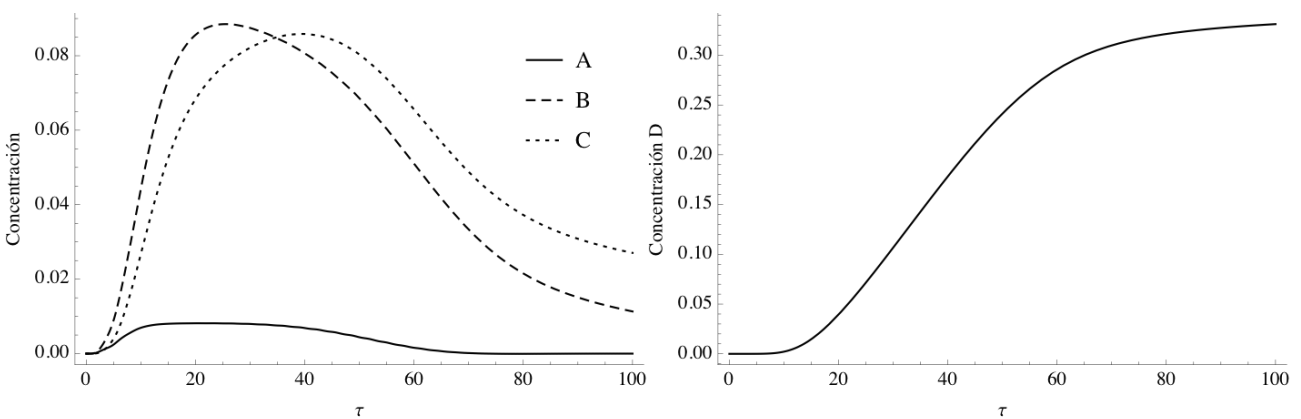


Figura 35.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y colesterol D (derecha) con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

El gradiente de presión obtenido de la ecuación (23) parece una combinación entre las figuras 16 y 26 presentadas anteriormente, ya que su descripción corresponde a la dada para la velocidad y el esfuerzo de las figura 33, pues las figuras antes mencionadas corresponden al tiempo promedio donde el proceso presenta cambios debidos a la reducción del área transversal de flujo y el valor máximo del gradiente de presión alcanza los valores máximos y mínimos similares a los dados por dichas figuras en el orden correspondiente.

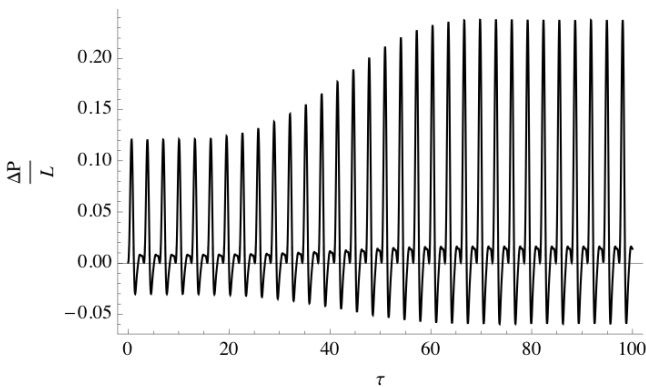


Figura 36.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

Para demostrar que las ecuaciones diferenciales con retardo pueden mostrar un comportamiento lineal de segundo orden, se presentan las soluciones usando la ecuación (22) con el flujo volumétrico incrementado en 30%, donde si se resolviera la **ecuación de Maxwell simple** en lugar de la conocida ecuación de Navier Stokes y también el funcional se propusiera como una solución para una ecuación diferencial de segundo orden en lugar del primer orden propuesto, se obtendrían soluciones similares a la que se presentan a continuación.

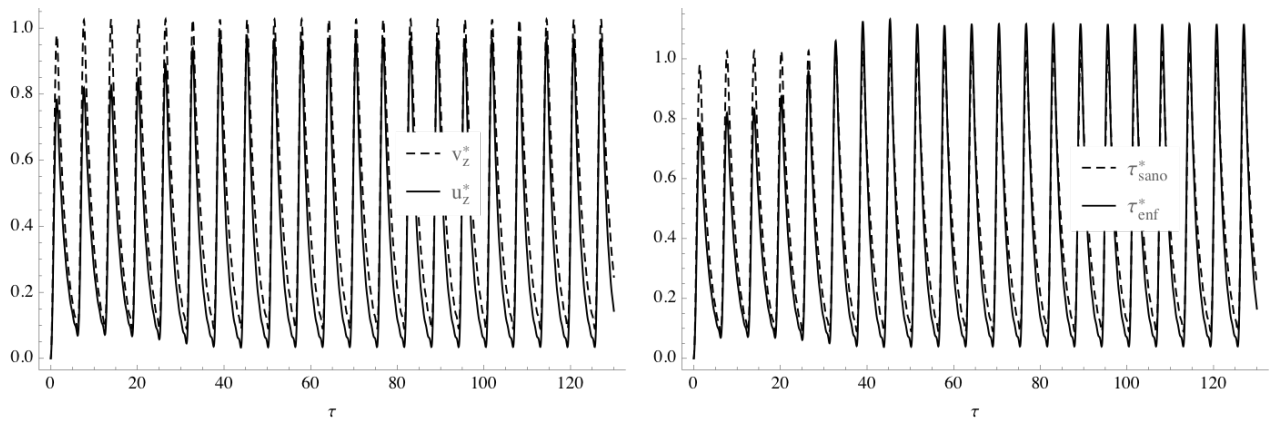


Figura 37.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico incrementado al dado en (22) resuelto por el método de las ecuaciones diferenciales con retardo.

Los resultados mostrados en la figura 37 alcanzan la velocidad y el esfuerzo máximos de los otros casos reportados en este trabajo para el flujo de referencia; pero el flujo enfermo tiene una variación de la velocidad y el esfuerzo cerca del tiempo adimensional de 30 y termina cerca del tiempo adimensional de 60 que no se presenta en ningún otro caso antes resuelto en este trabajo, pues ese aumento y descenso en la velocidad y el esfuerzo reportados corresponde al movimiento de una segunda derivada; es por eso que anteriormente se hizo referencia al fluido de Maxwell. **También en teoría de dinámica y control de procesos es común ver este tipo de comportamientos**, especialmente causados al inicio o cambio de estado de un proceso.

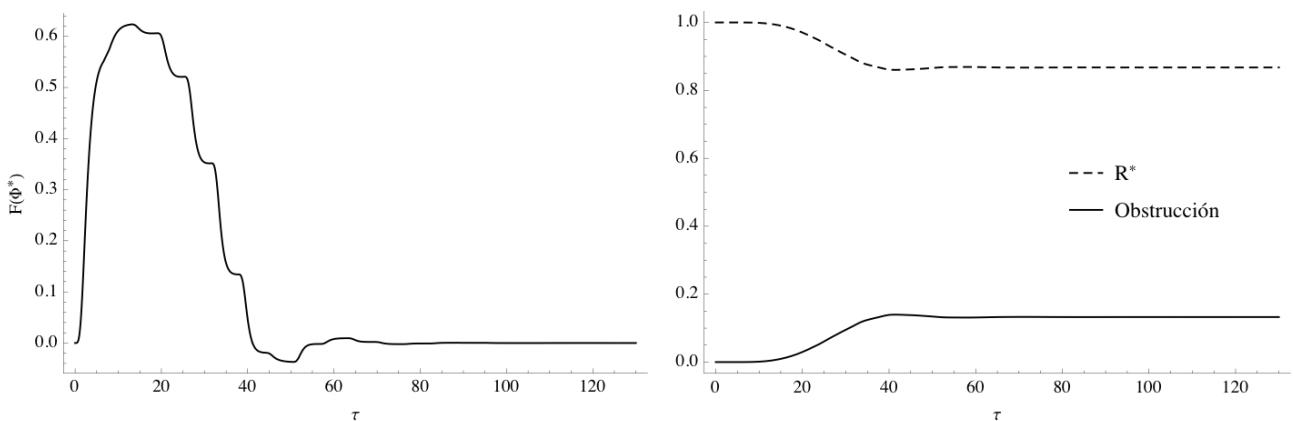


Figura 38.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico aumentado dado en (22) correspondiente al método de ecuaciones diferenciales con retardo.

La figura 38 presenta a la izquierda el comportamiento del funcional F en el tiempo y a la derecha la reducción del área transversal de flujo y la obstrucción causada debido al aumento de masa en la pared arterial. La gráfica del funcional tiene información relevante para un proyecto futuro, pues obtiene valores negativos del funcional entre los tiempos adimensionales de 40 y 60, lo que pudiese corresponder a una disipación viscosa de formación de un trombo. Ya que esto no está considerado en el sistema, tal vez pueda tomarse como un inicio prometedor para extender este modelado a la **formación de trombos o aneurismas**.

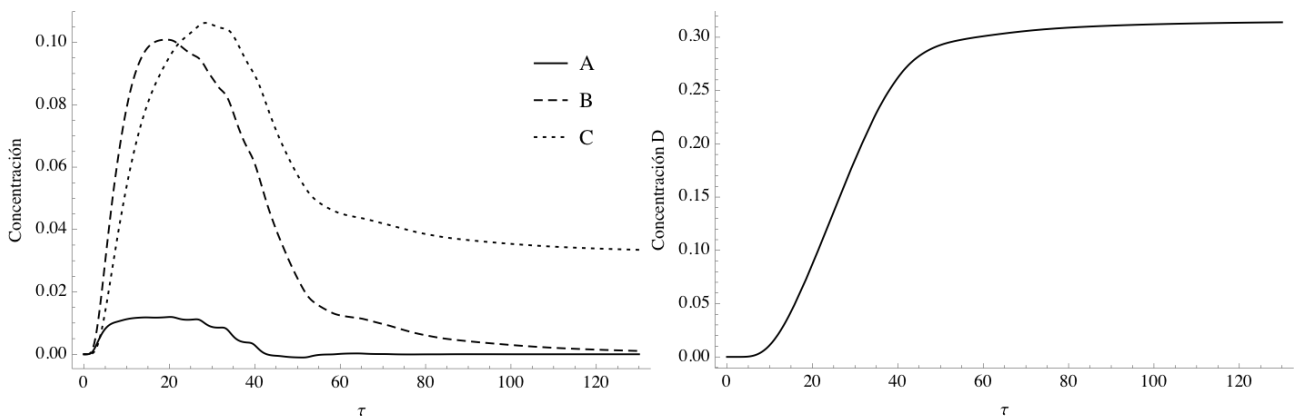


Figura 39.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y colesterol D (derecha) con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico aumentado dado en (22) correspondiente al método de ecuaciones diferenciales con retardo.

Las concentraciones que la figura 39 presentan en la gráficas para A (glóbulos blancos), B (colesterol), y C (células oxidadas) a la izquierda y D (células esponjosas) a la derecha muestran un comportamiento similar al caso estacionario y transitorio similar al encontrado usando la propuesta minimax, a excepción de la región del intervalo de 40 a 60 donde la concentración de A es negativa. Por el momento es evidente que esto significa que, al menos en esa región, el modelo falla en dar una solución que respete las restricciones puestas en el capítulo 2, pero por otro lado, puede significar esa pérdida de masa, que un trombo se forma y se separa de la arteria, esta información debe ser extendida y validada para tener un significado físico.

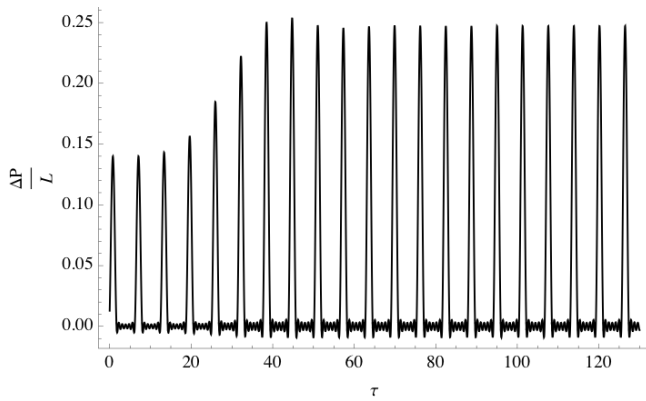


Figura 40.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para el flujo volumétrico aumentado dado en (22) correspondiente al método de ecuaciones diferenciales con retardo.

En cuanto al gradiente de presión presentado en la figura 40, si se siguen los máximos reportados, se puede ver que el comportamiento es similar al de una ecuación de segundo orden, lo que se espera debido a las respuestas del esfuerzo y velocidad, pero lo que debe llamar la atención es que el gradiente de presión no tiene mínimos tan marcados como los casos anteriores, salvo el obtenido por el modelo con retardo, pero requiere ligeramente menos tiempo adimensional que dicho caso.

Las soluciones usando la ecuación (23) con el flujo volumétrico incrementado en 30% se presentan a continuación, donde en general las oscilaciones son aún mayores debido a que las diferencias del flujo volumétrico propuesto en (22) y el propuesto en (23) tienen esa descripción, así que se espera que los flujos volumétricos aumentados también tengan los mismos efectos al menos.

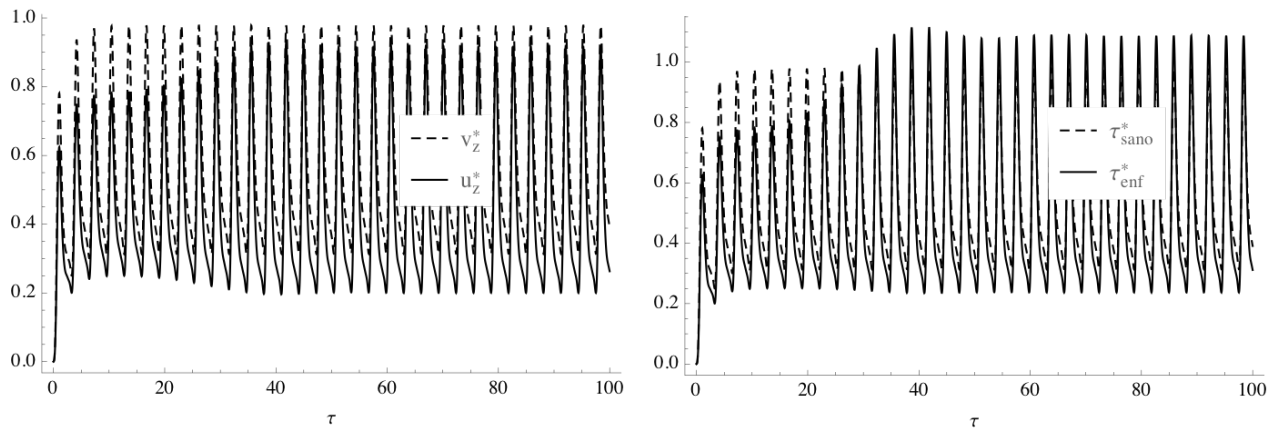


Figura 41.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico incrementado al dado en (23) resuelto por el método de las ecuaciones diferenciales con retardo.

Para el comportamiento presentado en las gráficas de la figura 41, la velocidad y el esfuerzo tienen oscilaciones similares a las presentadas en la figuras 33 y 37, pero el esfuerzo encontrado tiene menos variación en los valores mínimos que los de la velocidad reportada, esto se debe al incremento y decrecimiento del radio máximo disponible para el área de flujo que se puede observar en la gráfica derecha de la figura 42, que será presentada y discutida a continuación:

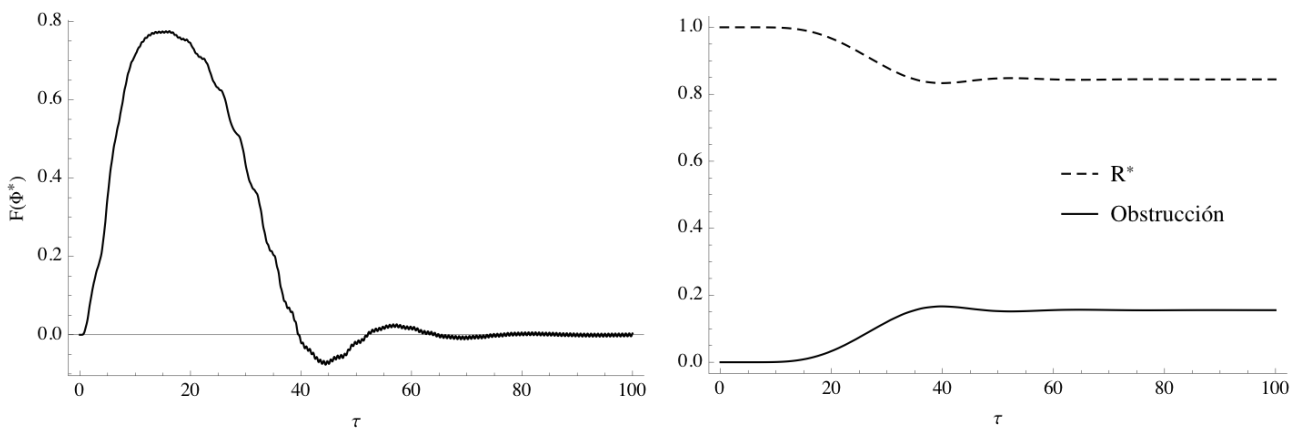


Figura 42.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

La obstrucción del área transversal de flujo reportada en la figura 42 muestra, después del decrecimiento esperado, un aumento del radio entre los tiempos adimensionales de 50 y 60 mucho

más notable que el reportado en la figura 38, del mismo modo, aunque el proceso de obstrucción del área de flujo se puede considerar finalizado cerca del tiempo adimensional de 60, el funcional F graficado en la figura 42 a la izquierda muestra que el proceso termina hasta el tiempo adimensional de 80. Del mismo modo que el caso de la figura 38, la posibilidad de un problema mayor se presenta en el intervalo de tiempo de 40 y 60 donde el funcional es negativo. Durante todo el modelado, el funcional tiene oscilaciones, pero claramente son más visibles después del tiempo adimensional de 40 y se mantienen presentes debido al comportamiento de las disipaciones viscosas que corresponden al cuadrado de la rapidez de deformación.

En cuanto a la distribución de las concentraciones generadas por el flujo volumétrico aumentado del reportado en la ecuación (23), las concentraciones son distintas a las de todos los casos anteriores, pues en todas se observa el efecto de onda de la segunda derivada alrededor del tiempo adimensional de 40 hasta el tiempo adimensional de 80; sin embargo resulta interesante que la primera especie en presentar dicho efecto son los leucocitos A y posteriormente al mismo tiempo el colesterol B y las células oxidadas C tienen dicho efecto. **Cabe resaltar que este es el caso donde más células oxidadas son mantenidas durante todo el proceso**, lo que resulta en identificar como reactivo limitante al colesterol para este caso en especial. Esta información se encuentra gráficamente en la figura 43 que se presenta a continuación.

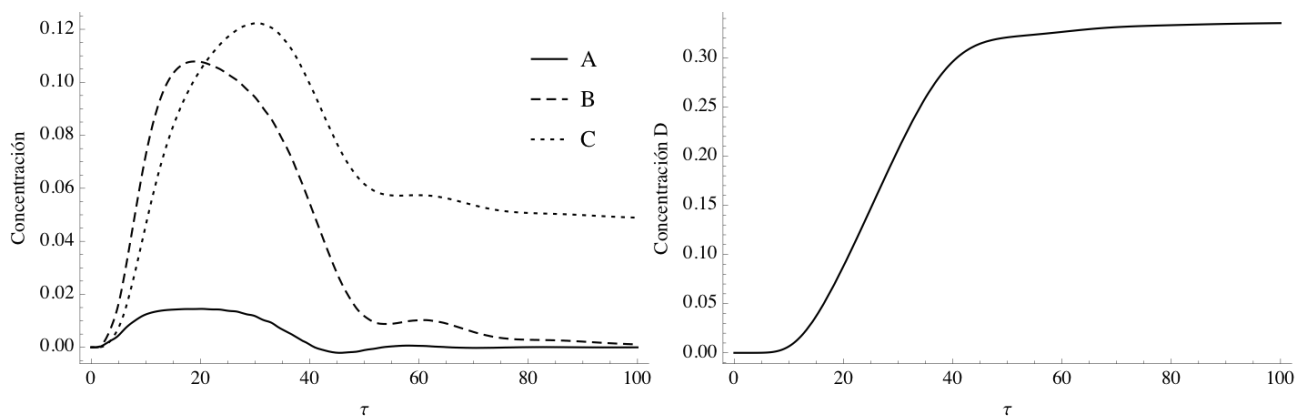


Figura 43.-Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C (izquierda) y colesterol D (derecha) con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) incrementado resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

El gradiente de presión tiene un comportamiento similar al de la figura 40 salvo que el efecto de la segunda derivada es más pronunciado y causa que el gradiente de presión máximo sólo sea obtenido cerca del tiempo adimensional de 40. Una vez que se estabiliza el sistema, se aprecia un gradiente de presión mantenido tal como en todos los casos anteriores. A continuación se presenta en la figura 44 el gradiente de presión correspondiente.

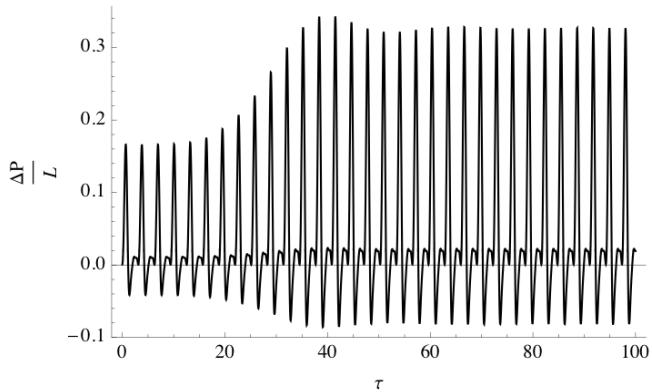


Figura 44.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para el flujo volumétrico dado en (23) correspondiente al método de ecuaciones diferenciales con retardo.

6.3.1- Soluciones paramétricas de las ecuaciones diferenciales con retardo.

Para las ecuaciones diferenciales con retardo, las soluciones paramétricas permiten identificar con mayor facilidad las regiones negativas de las concentraciones y la diferencia entre los esfuerzos sanos y alterados debido a la reducción del área transversal de flujo. Las soluciones usando la ecuación (22) para la transferencia de masa y esfuerzo cortante se presentan en la figura 45:

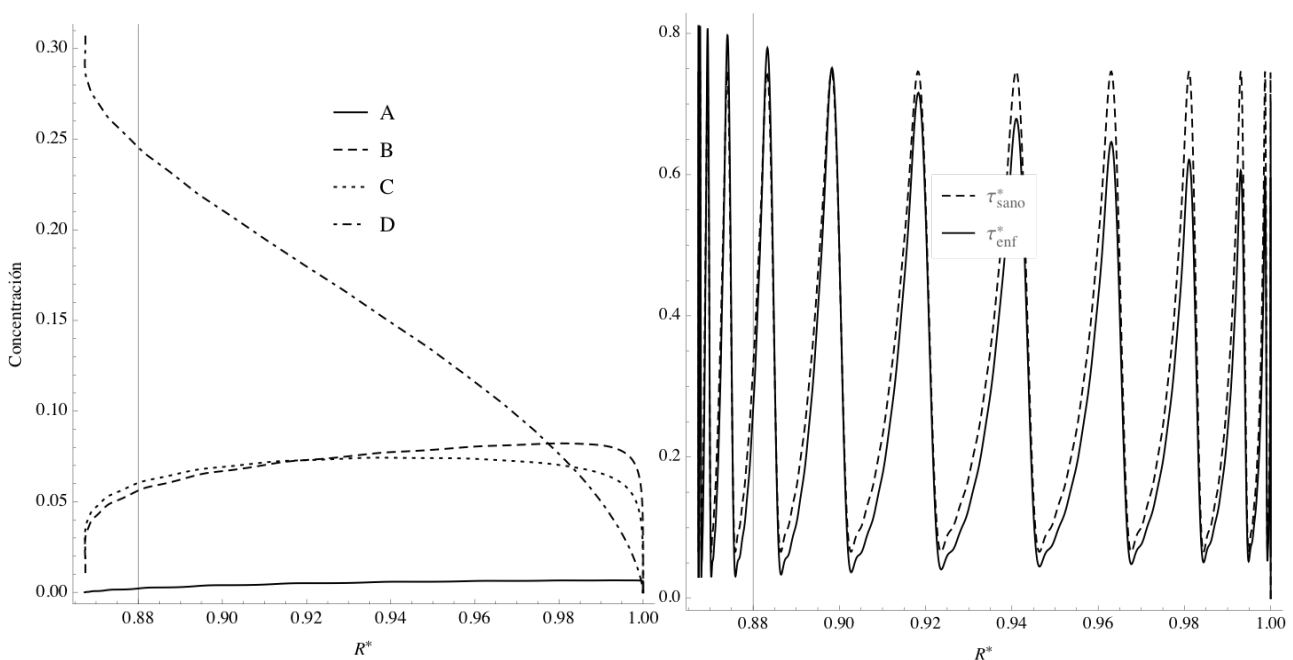


Figura 45.- Concentraciones de todas las especies celulares involucradas (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad sana respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

La figura 45 resume el comportamiento de las concentraciones y el esfuerzo cortante en la pared para el flujo volumétrico pulsátil de la ecuación (22). Las concentraciones de la gráfica izquierda presentan un aumento cerca de los radios cercanos a 1 y decrecimiento en radios cercanos a 0.87 para las concentraciones de A (glóbulos blancos), B (colesterol) y C (células oxidadas). La concentración de D (células esponjosas) aumenta de forma similar a un modelo logístico. El esfuerzo aumenta su valor máximo y disminuye su valor mínimo conforme se reduce el radio y el comportamiento de los esfuerzos no es tan diferente como el de casos previamente reportados.

En cuanto a las soluciones usando la ecuación (23):

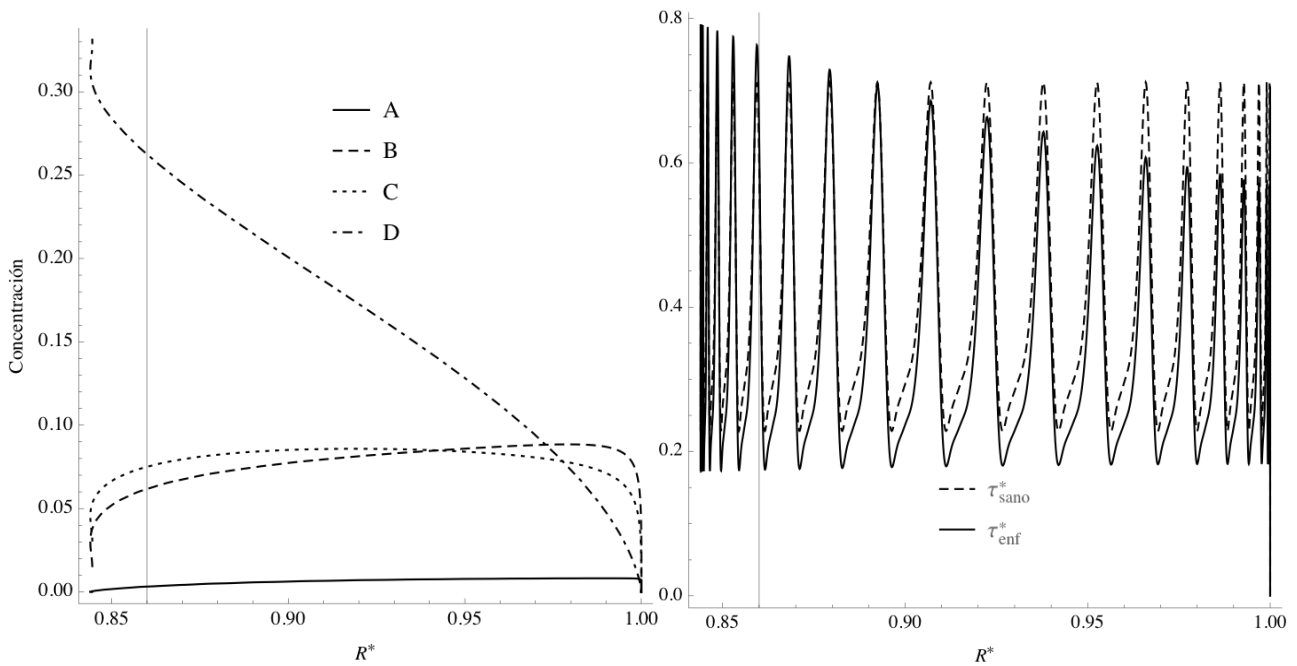


Figura 46.- Concentraciones de todas las especies celulares involucradas (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad sana respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

El flujo volumétrico presentado en la ecuación (23) parecía ser totalmente igual al flujo volumétrico expresado en (22), pero una vez que se comparan las figuras 45 y 46, en la distribución de concentraciones se puede ver que el cruce entre las células oxidadas y colesterol es en un radio mayor para el caso del flujo pulsátil que tiene más pulsos en un intervalo de tiempo. Aunque esto no es relevante para la cantidad de células esponjosas generadas, posiblemente pueda serlo cuando se busquen métodos indirectos de aterosclerosis. La gráfica de esfuerzos cortantes para el caso de la figura 46 no revela cambios que no se hayan apreciado en las figuras correspondientes al comportamiento en el tiempo (ver figura 33) pero permite observar mejor la diferencia entre los valores mínimos de los esfuerzos tanto sanos como enfermos, donde se observa que siempre hay una diferencia de más de 0.2 entre dichos esfuerzos.

Agrupando las figuras 45 y 46, se observa que son mucho más similares de comportamiento al caso estacionario y minimax que al caso lineal, lo que indica que darle la capacidad de “memoria” al sistema a través del uso de ecuaciones diferenciales con retardo permite obtener

predicciones más congruentes entre sí, por lo que es posible que se pueda considerar que el modelo desarrollado es útil para simular el avance de la aterosclerosis buscando información más específica, como por ejemplo hasta dónde se reducirá el lumen de la arteria para un flujo dado.

A continuación se presentan las soluciones obtenidas del uso de las ecuaciones (22) y (23) con el flujo volumétrico incrementado 1.3 veces. Es pertinente señalar que el disminuir el valor de m de la ecuación (34) sólo en el caso de las ecuaciones diferenciales con retardo, causa efectos similares a los presentados a continuación.

Usando la ecuación (22) con el flujo volumétrico incrementado permite obtener las siguientes gráficas presentadas en la figura 47.

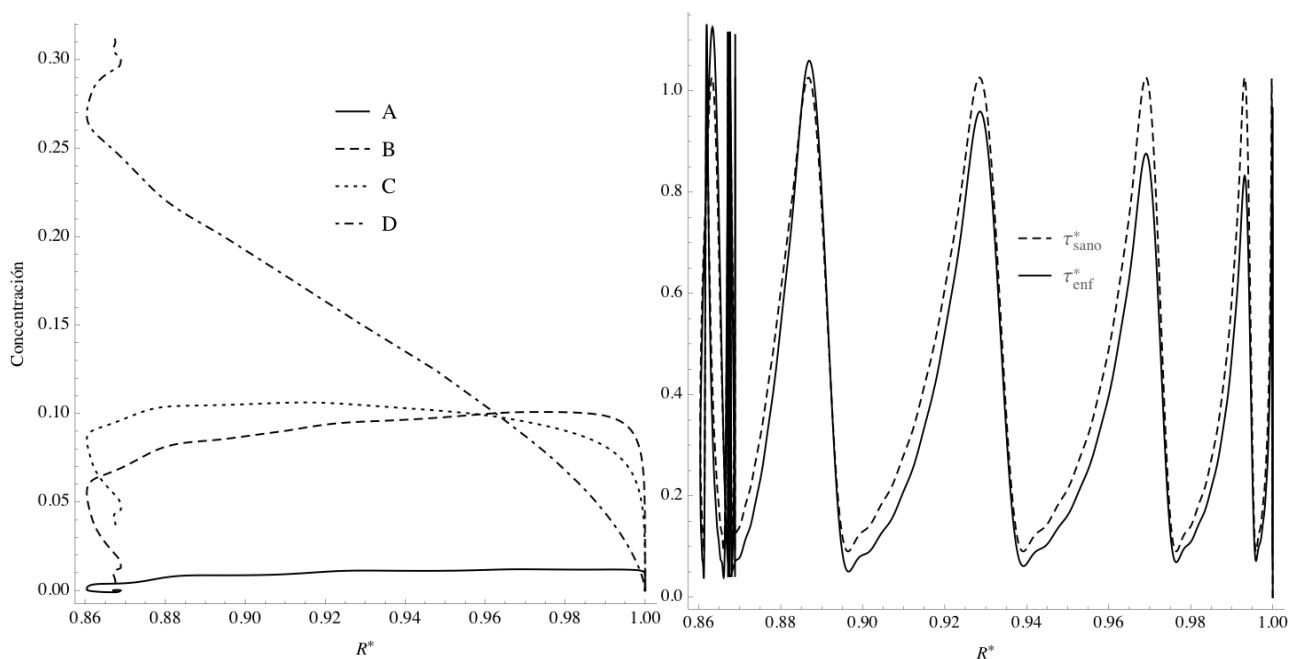


Figura 47.- Concentraciones de todas las especies celulares involucradas (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad sana respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico incrementado presentado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

Era de esperarse que el radio disminuyera más de lo que el estado final predice y por ello la concentración de A tenga valores negativos alrededor de $R^*=0.86$, al igual que el efecto de disminución de esfuerzo cortante y aumento a $R^*=0.87$ para que posteriormente regrese al radio

menor y esfuerzo mayor. Lo que resulta más llamativo es que el cruce de las concentraciones B y C se da antes que en el caso del flujo volumétrico definido en la ecuación (22), lo que significa que aumentar el **flujo volumétrico provoca que el proceso de aterosclerosis tome menos tiempo** con respecto a casos donde el flujo de referencia es menor.

Las soluciones usando la ecuación (23) con el flujo volumétrico incrementado presentan similitud con las presentadas en la figura 47, dichas soluciones se encuentran graficadas en la figura 48:

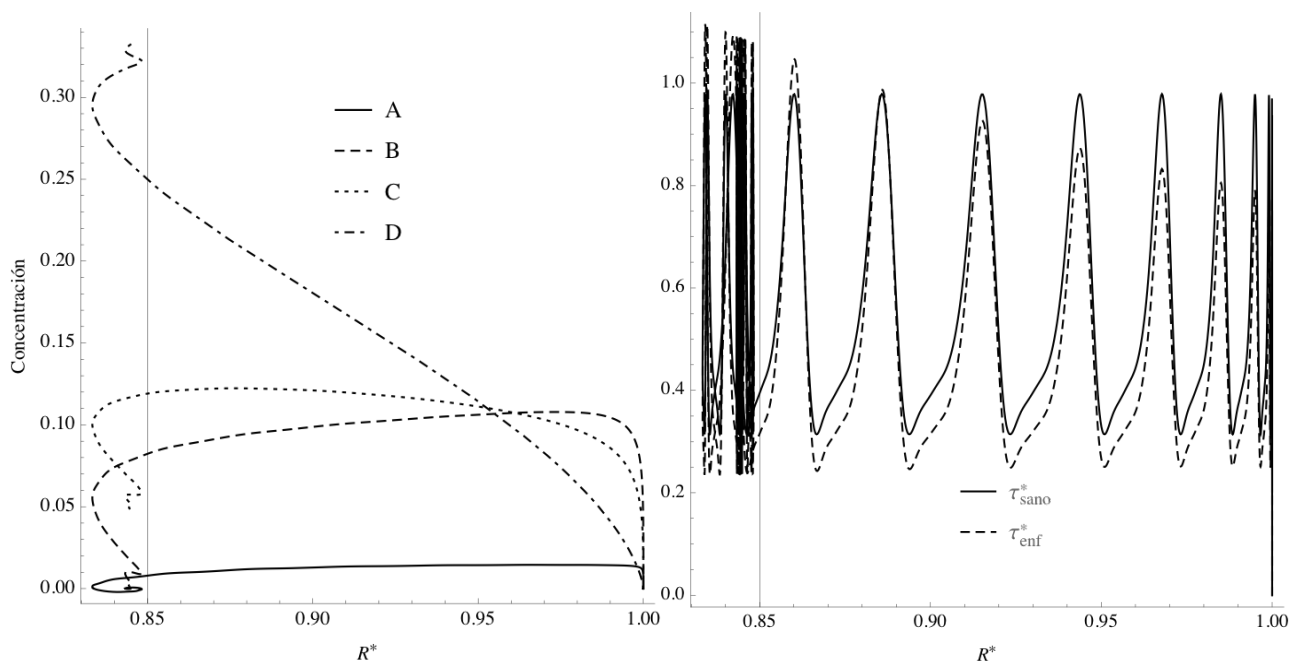


Figura 48.- Concentraciones de todas las especies celulares involucradas (izquierda) y el esfuerzo cortante máximo (derecha) para el caso patológico y la cantidad sana respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico incrementado presentado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.

La figura 48 presenta una descripción similar a la de la figura 47, con la diferencia de que todos los efectos están aumentados, el efecto descrito tres párrafos arriba de las concentraciones de masa y del esfuerzo cortante se vuelve a presentar, así también, el aumento de valores negativos que no tienen mucho sentido físico para la concentración de A y el aumento y decrecimiento de los valores máximos y mínimos respectivamente del esfuerzo enfermo. Incluso el cruce de células esponjosas y colesterol se da mucho antes que en los casos anteriores.

7.- Comparación general de los resultados.

A partir de todos los resultados más importantes y disponibles presentados, se puede observar que el considerar el flujo pulsátil cambia el comportamiento de las soluciones, pues aunque parecen tener cualitativamente el mismo comportamiento, es evidente que el proceso de aterogénesis es más lento para cualquier caso que el que considera el flujo constante. La solución **totalmente comparativa** (considérese como tal la solución “minimax”) es la que contiene más cambios de comportamiento observables y parece ser menos “suave” (en términos de continuidad), mientras que las aproximaciones lineales y de retardo, no tienen tantos cambios de comportamiento siendo esta última aproximación la que resulta en un sistema que pueda ser más similar al sistema real, inclusive no limita la posibilidad de tener una reducción que se controla como un proceso que tiene un tiempo de respuesta definido. Por otro lado, las concentraciones tienen un comportamiento más restrictivo en el caso de las aproximaciones lineales y de retardo, pues existe la dificultad de que, para ciertos casos, se obtengan valores negativos para la cantidad de glóbulos blancos, de modo que esto resulta un indicador de que la aproximación es por lo menos muy mala para los casos que lo presentan, en especial el de las propuestas lineales, pues es el más propenso a que esto ocurra y en el caso de la aproximación con retardo, **se puede justificar** haciendo referencia a la formación del trombo a causa del esfuerzo cortante.

Por otro lado, si no se es tan exigente con los resultados cuantitativos, el comportamiento del sistema es muy similar entre cada caso expuesto, incluso, en el caso del flujo en estado estacionario, es posible ver que el comportamiento es **similar al de los casos transitorios** para el transporte de masa, pues existe un aumento de concentraciones ateroscleróticas hasta que se llega a cierto radio, de ahí en adelante, la acumulación remanente se mantiene en la interfase o se transforma en células esponjosas, pero sin causar más reducción en el área transversal de flujo. Los restos de concentraciones de otras especies celulares involucradas podrían servir como marcadores para hacer comparaciones con resultados experimentales.

Por último, es importante tener en cuenta que en la realidad, hasta ahora es aceptado que el proceso de aterosclerosis es **continuo**, pero en base a este trabajo, lo que puede ocurrir es que decrecimientos del flujo volumétrico acontezcan, ya sea gradualmente a través del tiempo, en varias **reducciones súbitas** que se presenten en el tiempo de manera discreta.

8.- Conclusiones.

El trabajo desarrollado es una **aproximación** que permite evaluar el proceso de aterosclerosis en un sistema mucho más simple que el real, y es todavía capaz de dar información sobre el aumento en la presión arterial a través de su gradiente de presión, el tamaño de la acumulación de células esponjosas que resultarán en el ateroma que causa la reducción del radio y las concentraciones de especies celulares involucradas remanentes que puedan ser buscadas para comparar el modelo con datos experimentales.

El sistema está listo para ser **complementado** con datos experimentales bien definidos para cada sección del sistema circulatorio donde sea aplicable, aunque si se tienen los datos correctos, gracias a que el flujo de la sangre presenta el fenómeno conocido como Faraeus-linqvist, hay probabilidades de que también sea aplicable a esa región de flujo. No obstante, cabe señalar que como el proceso de aterogénesis se presenta primero en las regiones más cercanas al corazón, existe la posibilidad de que sea inútil hacerlo.

Al parecer, para las propuestas realizadas para evaluar el funcional propuesto, la ecuación diferencial con retardo parece ser la mejor opción, pues permite obtener esfuerzos mayores que los sanos en los puntos máximos y menores en los mínimos, lo que llevaría a que se pueda explicar más fácilmente una ruptura del ateroma que provoque la existencia de un trombo en el torrente sanguíneo.

Por otro lado, el sistema con retardo es el más completo desde el punto de vista del comportamiento de las soluciones producidas; pues dependiendo de las variables, el sistema contiene el caso de primer orden, el de segundo orden y casos intermedios, pero es posible que también pueda contener casos de órdenes mayores y sus combinaciones de acuerdo con la teoría de ecuaciones diferenciales fraccionarias.

Por último, también es posible que el sistema tienda a ser **caótico** conforme aumenta la cantidad de pulsos y las variables que rigen el flujo, incluido el radio máximo. Esto es relevante en los casos donde la aproximación de lubricación ya no funciona. Al usar correlaciones de turbulencia, el transporte de masa **podría ser modelado correctamente** y permitir obtener reducciones del radio correspondientes para evitar esta limitación.

9.- Trabajo futuro.

El sistema planteado puede ser evaluado en más de una dimensión tan sólo con agregar las derivadas espaciales correspondientes, sin embargo esto requiere una labor muy importante en términos de tiempo, desarrollo matemático de las ecuaciones a resolver y más aún, para el caso de las ecuaciones diferenciales con retardo, actualmente no existe un método numérico ya desarrollado que pueda resolver ecuaciones diferenciales parciales con retardo, por lo que se tendrá que desarrollar tan sólo para complementar ese caso de los ya evaluados en este trabajo.

Para la evaluación menos aproximada del sistema ya planteado, se pueden proponer ecuaciones para la derivada del radio con respecto al tiempo que permitan la evaluación directa del funcional en lugar de suponerlo, lo que implica conocer no sólo el comportamiento del radio en el tiempo (como se supuso en este trabajo) sino también el comportamiento de los cambios del radio con respecto del tiempo, que en base a este trabajo se puede ya resumir en tres zonas, una donde los cambios son imperceptibles, otra donde hay cambios importantes y más o menos constantes y una última zona donde otra vez se tienen cambios nulos o bien imperceptibles. Este comportamiento recuerda al esfuerzo cortante de materiales tales como los que pueden ser evaluados con ecuaciones constitutivas como el modelo de Cross o bien el conocido como Carreau-Yassuda [88], así que puede que sea acertado suponer que ese tipo de ecuaciones y sus derivadas sean excelentes guías para el desarrollo de las ecuaciones buscadas.

Del mismo modo, encontrar los valores para los números adimensionales utilizados en este trabajo también puede ser una labor complicada y peor aún, totalmente dependiente de cada paciente, por lo que es posible que más que valores exactos, existan rangos de validez, tal como es el caso del número de Womersley.

10.- Nomenclatura:

t	Tiempo dimensional.
r	Eje radial.
z	Eje longitudinal.
R_{ini}	Radio máximo inicial de la arteria.
R	Radio máximo de lumen de la arteria.
ν	Viscosidad cinemática de la sangre.
D_{eff}	Difusividad efectiva de la sangre.
ω	Periodo.
ρ	Densidad de la sangre.
μ	Viscosidad dinámica de la sangre.
L	Longitud axial de la arteria.
v_z	Velocidad “ideal” de la sangre.
u_z	Velocidad “patológica” de la sangre.
ΔP_{max}	Diferencia de presión máxima.
Q_{max}	Flujo volumétrico máximo.
Q_{sano}	Flujo volumétrico “ideal”.
Q_{enf}	Flujo volumétrico “patológico”.
Φ_{sano}	Disipación viscosa generada por el esfuerzo cortante correspondiente a la velocidad v_z .
Φ_{enf}	Disipación viscosa generada por el esfuerzo cortante correspondiente a la velocidad u_z .
k_i	Velocidad de reacción de la especie i .
ω_T	Masa total agregada en la pared arterial.
ω_i	Fracción de masa de la especie i .
ω_{i0}	Fracción de masa de la especie i en el seno de la sangre.

τ	Tiempo adimensional.
ξ	Eje radial adimensional.
R^*	Radio adimensional máximo.
v_z^*	Velocidad adimensional de la sangre sin obstrucción.
u_z^*	Velocidad adimensional de la sangre con aterosclerosis.
Q_{sano}^*	Flujo volumétrico adimensional sano.
Q_{enf}^*	Flujo volumétrico adimensional aterosclerótico.
τ_{sano}^*	Esfuerzo cortante en la pared arterial “sano”.
τ_{enf}^*	Esfuerzo cortante en la pared arterial “enfermo”.
Φ_{sano}^*	Disipación viscosa adimensional en la pared de referencia.
Φ_{enf}^*	Disipación viscosa adimensional en la pared aterosclerótica.
k_i^*	Velocidad de reacción adimensional de la especie i .
k_{SA}	Coefficiente de transferencia de masa de la sangre a la arteria.
k_{eff}	Coefficiente de transferencia de masa efectivo de la sangre a la arteria.
A	Concentración de glóbulos blancos.
B	Concentración de colesterol.
C	Concentración de células oxidadas.
D	Concentración de células esponjosas.
n	Coefficiente de reacción.
θ	Variable muda de integración.
H	Propiedad asociada a la disipación viscosa.
F	Funcional que acopla la transferencia de masa y momentum.
G	Propiedad a la que se busca encontrar sus extremos para obtener F .
m	Parámetro de linealización de F .
\underline{S}	Vector solución.
\underline{A}	Matriz del sistema.

\underline{f}	Vector “fuente”.
λ_i	Valor propio i .
L_i	Vector propio i .
i	Contador para iteraciones.
j	Número total de iteraciones.
Wo	Número de Womersley.
St	Número de Strouhal.
Sc	Número de Schmidth.
Da_i''	Número de Damköhler de la segunda clase de la reacción i .
Da^p	Número de Damköhler pulsátil similar al de la primera clase para la reducción del radio.

11.-Lista de figuras:

Figura 1.- Esquema del sistema que sufrirá el proceso de aterosclerosis, donde se presentan a las variables geométricas del sistema.....	14
Figura 2.- Gráfica de los flujos volumétricos dados en las ecuaciones (22) y (23) en función del tiempo adimensional.....	26
Figura 3.- Gráficas del comportamiento de la velocidad (izquierda) y el esfuerzo cortante (derecha) adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo a estado estacionario.....	32
Figura 4.- Cambio del funcional F y reducción del radio máximo disponible para el flujo a estado estacionario y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa para el mismo sistema.....	32
Figura 5.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D con respecto al tiempo adimensional para el flujo inicial hasta estado estacionario.....	33
Figura 6.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para el flujo inicial hasta estado estacionario.....	34
Figura 7.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo inicial hasta estado estacionario.....	36

Figura 8.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D en el proceso de aterosclerosis, para n variable y flujo volumétrico enfermo fijo en 0.8 y para el esfuerzo cortante variable y n fija en la unidad todas comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo inicial hasta estado estacionario.....	37
Figura 9.- Gráficas del comportamiento de la velocidad y el esfuerzo cortante adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método minimax.....	41
Figura 10.- Cambio del funcional F y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico, dado en (22), resuelto por el método minimax.....	41
Figura 11.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y colesterol D con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) y resuelto por el método minimax.....	43
Figura 12.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático y el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método minimax.....	43
Figura 13.- Gráficas del comportamiento de la velocidad y el esfuerzo cortante adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método minimax.....	44
Figura 14.- Cambio del funcional F y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método minimax.....	45

Figura 15.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método minimax.....	45
Figura 16.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático y el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método minimax.....	46
Figura 17.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente a su reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (22) resuelto por el método minimax.....	48
Figura 18.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (23) resuelto por el método minimax.....	49
Figura 19.- Gráficas adimensionales del comportamiento de la velocidad y el esfuerzo cortante (derecha) con respecto al tiempo para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	53
Figura 20.- Cambio del funcional F (izquierda) y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa (derecha) con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	54

Figura 21.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	54
Figura 22.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático del flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	55
Figura 23.- Gráficas del comportamiento de la velocidad y el esfuerzo cortante adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	56
Figura 24.- Cambio del funcional F y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	56
Figura 25.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	57
Figura 26.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático y el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	58

Figura 27.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (22) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	59
Figura 28.- Concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad ideal correspondiente, respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (23) resuelto por el método de aproximaciones lineales.....	60
Figura 29.- Gráficas del comportamiento de la velocidad y el esfuerzo cortante adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de las ecuaciones diferenciales con retardo.....	65
Figura 30.- Cambio del funcional F y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	66
Figura 31.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y células esponjosas D con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	66

Figura 32.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para el flujo volumétrico dado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	67
Figura 33.- Gráficas del comportamiento de la velocidad y el esfuerzo cortante adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de las ecuaciones diferenciales con retardo.....	68
Figura 34.- Cambio del funcional F y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto con ecuaciones diferenciales con retardo.....	69
Figura 35.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y colesterol D con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	69
Figura 36.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	70
Figura 37.- Gráficas del comportamiento de la velocidad y el esfuerzo cortante adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico incrementado al dado en (22) resuelto por el método de las ecuaciones diferenciales con retardo.....	71

Figura 38.- Cambio del funcional F y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico aumentado dado en (22) correspondiente al método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	71
Figura 39.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y colesterol D con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico aumentado dado en (22) correspondiente al método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	72
Figura 40.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para el flujo volumétrico aumentado dado en (22) correspondiente al método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	73
Figura 41.- Gráficas del comportamiento de la velocidad y el esfuerzo cortante adimensionales con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico incrementado al dado en (23) resuelto por el método de las ecuaciones diferenciales con retardo.....	74
Figura 42.- Cambio del funcional F y reducción del radio máximo disponible para el flujo y el aumento de la obstrucción generada por la transferencia de masa con respecto al tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	74
Figura 43.- Gráficas de concentraciones de glóbulos blancos A , colesterol B , células oxidadas C y colesterol D con respecto del tiempo adimensional para el flujo volumétrico dado en (23) incrementado resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	75

Figura 44.- Gráfica correspondiente al gradiente de presión calculado debido al cambio de área transversal de flujo para el caso sintomático para el flujo volumétrico dado en (23) correspondiente al método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	76
Figura 45.- Concentraciones de glóbulos blancos <i>A</i> , colesterol <i>B</i> , células oxidadas <i>C</i> y células esponjosas <i>D</i> y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad sana respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	77
Figura 46.- Concentraciones de glóbulos blancos <i>A</i> , colesterol <i>B</i> , células oxidadas <i>C</i> y células esponjosas <i>D</i> y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad sana respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico presentado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	78
Figura 47.- Concentraciones de todas las especies celulares involucradas y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad sana respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico incrementado presentado en (22) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	79
Figura 48.- Concentraciones de glóbulos blancos <i>A</i> , colesterol <i>B</i> , células oxidadas <i>C</i> y células esponjosas <i>D</i> y el esfuerzo cortante máximo para el caso patológico y la cantidad sana respectivamente comparadas con la reducción del radio adimensional para el flujo volumétrico incrementado presentado en (23) resuelto por el método de ecuaciones diferenciales con retardo.....	80

12.- Bibliografía y referencias.

1. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801–809.
2. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J. Intern. Med* 1999;247:349–358.
3. Mehrabian M, Wen P-Z, Fislser J, Davis RC, Lusis AJ. Genetic loci controlling body fat, lipoprotein metabolism, and insulin levels in a multifactorial mouse model. *J. Clin. Invest* 1998;101:2485–2496.
4. Lusis, AJ.; Weinreb, A.; Drake, TA. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Topol, EJ., editor. Lippincott-Raven; Philadelphia: 1998. p. 2389-2413.
5. Goldbourt U, Neufeld HN. Genetic aspects of arteriosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;6:357–377.
6. Smithies O, Maeda N. Gene targeting approaches to complex diseases: atherosclerosis and essential hypertension. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995;92:5266–5272.
7. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am. J. Pathol* 1999;155:1–5.
8. Boren J, et al. Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. *J. Clin. Invest* 1998;101:2658–2664.
9. Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, Lawn RM, Metcalfe JC. Activation of transforming growth factor- β is inhibited in transgenic apolipoprotein(a) mice. *Nature* 1994;370:460–462.
10. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS. Binding sites on macrophages that mediate uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1979;76:333–337.
11. Cyrus T, et al. Disruption of 12/15-lipoxygenase diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J. Clin. Invest* 1999;103:1597–1604.
12. Hegele RA. Paraoxonase—genes and disease. *Ann. Med* 1999;31:217–224.
13. Shih DM, et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J. Biol. Chem* 2000;276:17527–17535.
14. Watson AD, et al. Structural identification by mass spectrometry of oxidized phospholipids in minimally oxidized low density lipoprotein that induce monocyte/endothelial interactions and evidence for their presence in vivo. *J. Biol. Chem* 1997;272:13597–13607.

15. Knowles JW, et al. Enhanced atherosclerosis and kidney dysfunction in eNOS(-/-) apoE(-/-) mice are ameliorated by enalapril treatment. *J. Clin. Invest* 2000;105:451–458.
16. Hofmann MA, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999;97:889–901.
17. Dong ZM, et al. The combined role of P- and E-selectins in atherosclerosis. *J. Clin. Invest* 1998;102:145–152.
18. Collins RG, et al. P-selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM-1) deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Exp. Med* 2000;191:189–194.
19. Shih PT, et al. Blocking very late antigen-4 integrin decreases leukocyte entry and fatty streak formation in mice fed an atherogenic diet. *Circ. Res* 1998;84:345–351.
20. Gu L, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein-deficient mice. *Mol. Cell* 1998;2:275–281.
21. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2-/- mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;394:894–897.
22. Smith JD, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995;92:8264–8268.
23. Marathe S, Kuriakose G, Williams KJ, Tabas I. Sphingomyelinase, an enzyme implicated in atherogenesis, is present in atherosclerotic lesions and binds to specific components of the subendothelial extracellular matrix. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 1999;19:2648–2658.
24. Shi W, Haberland ME, Jien ML, Shih DM, Lusis AJ. Endothelial responses to oxidized lipoproteins determine genetic susceptibility to atherosclerosis in mice. *Circulation* 2000;102:75–81.
25. Steinberg, D.; Witztum, JL. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. Chien, KR., editor. Saunders; Philadelphia: 1999. p. 458-475.
26. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JL, Thomazy VA, Evans RM. PPAR gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;93:241–252.
27. Fazio S, et al. Increased atherogenesis in mice reconstituted with apolipoprotein E null macrophages. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1997;94:4647–4652.
28. Accad M, et al. Massive xanthomatosis and altered composition of atherosclerotic lesions in hyperlipidemic mice lacking acyl CoA:cholesterol acyltransferase 1. *J. Clin. Invest* 2000;105:711–719.

29. Schönbeck U, Sukhova GK, Shimizu K, Mach F, Libby P. Inhibition of CD40 signaling limits evolution of established atherosclerosis in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000;97:7458–7463.
30. Fyfe AI, Qiao JH, Lusis AJ. Immune deficient mice develop typical atherosclerotic fatty streaks when fed an atherogenic diet. *J. Clin. Invest* 1994;94:2516–2520.
31. Shaw PX, et al. Natural antibodies with T15 idiotype may act in atherosclerosis apoptotic clearance and protective immunity. *J. Clin. Invest* 2000;105:1731–1740.
32. Herrera VL, et al. Spontaneous combined hyperlipidemia, coronary heart disease and decreased survival in Dahl salt-sensitive hypertensive rats transgenic for human cholesteryl ester transfer protein. *Nature Med* 1999;5:1383–1389.
33. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein—the clinical implications of recent studies. *N. Engl. J. Med* 1989;321:1311–1316.
34. Glassman AH, Shapiro PA. Depression and the course of coronary artery disease. *Am. J. Psychiatry* 1998;155:4–11.
35. Podrez EA, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J. Clin. Invest* 2000;105:1095–1108.
36. Aitman TJ, et al. Identification of CD36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats. *Nature Genet* 1999;21:76–83.
37. Moulton, KS.; Folkman, J. *Molecular Basis of Cardiovascular Disease*. Chien, KR., editor. Saunders; Philadelphia: 1999. p. 393-410.
38. Assmann G, Cullen P, Jossa F, Lewis B, Mancini M. Coronary heart disease: reducing the risk. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 1999;19:1819–1824.
39. Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* 1997;37:477–515.
40. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847–856.
41. Young SG, Fielding CJ. The ABCs of cholesterol efflux. *Nature Genet* 1999;22:316–318.
42. Stoll M, et al. New target regions for human hypertension via comparative genomics. *Genome Res* 2000;10:473–482.
43. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984;53:481 – 2.

44. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:12 – 6.
45. Suzuki H, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* 1997;386:292–296.
46. Navab M, et al. The yin and the yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 1996;16:831–842.
47. Schwartz SM, Murray CE. Proliferation and the monoclonal origin of atherosclerotic lesions. *Annu. Rev. Med* 1998;49:437–460.
48. Marathe S, Kuriakose G, Williams KJ, Tabas I. Sphingomyelinase, an enzyme implicated in atherogenesis, is present in atherosclerotic lesions and binds to specific components of the subendothelial extracellular matrix. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol* 1999;19:2648–2658.
49. Schonbeck U, et al. CD40 ligation induces tissue factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Am. J. Pathol* 2000;156:7–14.
50. Bluestein, D., Schoepfoerster, R.T., Dewanjee, M.K., 1996. Steady flow in an aneurysm model: correlation between fluid dynamics and blood platelet deposition. *ASME J. Biomech. Eng.* 118, 280–286.
51. Glogov, S., Zarins, C., Giddens, D.P., 1998. Hemodynamics and atherosclerosis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 112, 1018–1031.
52. Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, et al. Presence of *Chlamydia pneumoniae*-specific antibodies in circulating immune complexes in coronary heart disease. *Circulation* 1993;87:1130– 4.
53. Hu H, Pierce GN, Zhong G. The atherogenic effects of chlamydia are dependent on serum cholesterol and specific to *Chlamydia pneumoniae*. *J. Clin. Invest* 1999;103:747–753.
54. Gupta S, Camm AJ. *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease. *Br Med J* 1997;314:1778–9.
55. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *New Engl J Med* 1994;331(7):417–24.
56. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430–6.
57. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, et al. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978;148:335 – 40.
58. Slattery J. C., *Advanced Transport Phenomena*, Cambridge University Press, England, 1999.

59. Deen W.M. *Analysis of Transport Phenomena*, 2 Ed. Oxford University Press, England. 2011.
60. Leal G. *Advanced transport phenomena: fluid mechanics and convective transport processes*, Cambridge University Press, England, 2007.
61. Bird R. B., Stewart W. E., Lightfoot E. N., *Transport Phenomena*. 2 Ed. John Wiley & Sons. New York, 2002.
62. Truskey, G.A., Yuan, F., and Katz, D.F., *Transport Phenomena In Biological Systems*, Pearson Prentice Hall Bioengineering, 2nd edition, New Jersey, 2009.
63. Fournier, R.L., *Transport Phenomena in Biomedical Engineering*, 2nd Edition, Taylor & Francis, New York, 2006.
64. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J Physiol*. 1919;52:409–415.
65. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pulsatile flow: a critical modulator of the natural history of atherosclerosis. *Med Hypotheses*. 2006; 67(2):338-40.
66. Thurston G., Viscoelasticity of human blood, *Biophysical Journal*, 1972, 12, 1205–1217.
67. Mahulikar, S.P., & Herwig, H., Fluid friction in incompressible laminar convection: Reynolds' analogy revisited for variable fluid properties, *European Physical Journal B: Condensed Matter & Complex Systems*, 62(1), (2008), pp. 77-86.
68. Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine* (2008) 359 (9): pp. 938–949.
69. Womersley J., Method for Calculation of Velocity, Rate of Flow and Viscous Drag in Arteries when the Pressure Gradient is Known, *Amer. Journal Physiol*. 1955, 127, 553-563.
70. Lee R.T., Libby P. The Unstable Atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1859-1867.
71. Dacorogna B., *Introduction to the Calculus of Variations*. 2 Ed. World Scientific Publishing, Singapore, 2008.
72. Komzsik L., *Applied Calculus of Variations for Engineers*. CRC Press; 1 ed., Florida, (2008).
73. Gelfand M., Fromin S. V., *Calculus of Variations*. Dover Publications, New York (2000).
74. Berdichevsky V., *Variational Principles of Continuum Mechanics I. Fundamentals*. Springer 2010.
75. Struwe M., *Variational Methods*. Springer, New York, 1980.

76. Ståhl M., Rasmuson Å.C., Towards predictive simulation of single feed semibatch reaction crystallization. *Chemical Engineering Science* 64 (2009) 1559--1576.
77. Abhyankar S. S., Bajaj C. L., Automatic parameterization of rational curves and surfaces III: Algebraic plane curves. *Computer Aided Geometric Design*, Volume 5, Issue 4, November 1988, Pages 309–321.
78. Virues D. L. G., Estudio del Flujo Sanguíneo Arterial Debido a un Gradiente de Presión Variable. Tesis maestría en Ingeniería Química. Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. 2010.
79. Shibeshi S. W. Simulated Transport of Low Density Lipoproteins In a Permeable T-junction. Department of Physics and Astronomy, Howards University. Wahington. 2005.
80. Aris R. Ends and Beginnings in the Mathematical Modelling of Chemical Engineering Systems. *Chemical Engineering Science*. 48 (14), 1993 Pp. 2507-2517.
81. Belohlav Z., Zamostny P. A rate—controlling step in langmuir—hinshelwood kinetic models. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*. 2000. 78, 3, Pp. 513–521.
82. Michaelis L., Menten M. M. L. Die Kinetik der Invertinwirkung. *Biochem Z*, 1903, 49:333–369.
83. Allaire G., Kaber S. M., *Numerical Linear Algebra*, Texts in Applied Mathematics, Vol. 55. Springer, 2008.
84. Erneux T., *Applied Delay Differential Equations. Surveys and Tutorials in Applied Mathematical Sciences*. Vol 3. Springer, 2009.
85. Whittaker, E. T. and Robinson, G. "The Newton-Cotes Formulae of Integration." §76 in *The Calculus od Observations: A Treatise on Numerical Mathematics*, 4th ed. New York: Dover, pp. 152-156, 1967.
86. Bellen A., Zennaro M., *Numerical Methods for Delay Differential Equations (Numerical Mathematics and Scientific Computation)*. Oxford University Press, USA; Reprint edition (2013).
87. Sprott J. C. A simple chaotic delay differential equation. *Physics Letters A*. 366, 2007, Pp. 397–402.
88. Lau XY, Kuang ZB. A Study of the Constitutive Equation of Blood. *Journal of Biomechanics*. 1992;25:929–34.