



# Tecnológico Nacional de México

Centro Nacional de Investigación  
y Desarrollo Tecnológico

## Tesis de Maestría

Estudio teórico para el desarrollo de un catéter para remover el  
taponamiento de vasos y arterias, a causa de la aterosclerosis,  
por medios ultrasónicos

presentada por

**Ing. Blanca Nohemi Flores Salazar**

como requisito para la obtención del grado de  
**Maestra en Ciencias en Ingeniería Mecánica**

Director de tesis

**Dr. José María Rodríguez Lelis**

Codirector de tesis

**M. en. B. María Teresa Lucas Jiménez**

Cuernavaca, Morelos, México. Agosto de 2019.

## **Dedicatoria**

A mis padres Lourdes y Herminio por traerme a este mundo,  
quererme y darme todo por nosotros sus hijos.

A mis abuelos Cándida, Aurora y Maximino. Alguna vez salieron de sus pueblos con sus hijos en  
brazos sin saber que les depararía el destino, hoy tienen una enorme familia que los adora. Sus  
esfuerzos siguen rindiendo frutos a través del tiempo.

A mis hermanos porque, aunque no somos tan unidos, nos queremos a nuestra manera y nos  
inspiramos mutuamente para ser mejores personas.

# Agradecimientos

Al Centro Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico (CENIDET) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la oportunidad y el apoyo económico recibido para la realización de mis estudios de maestría.

Le agradezco infinitamente a mis Padres Ma de Lourdes Salazar Vázquez y José Herminio Flores Gonzales por todo el amor, el sacrificio y el aliento para que pudiera cumplir esta meta.

A mi director de tesis Dr. José María Rodríguez Lelis por depositar su confianza en mí, su amistad, sabios consejos y paciencia para realizar este proyecto de investigación.

A mi comité revisor, Dr. Laura Lilia Castro Gómez, Dr. José Antonio Arellano Cabrera y Dr. Arturo Abúndez Pliego, por sus consejos y revisiones oportunas durante la revisión de este trabajo.

A la Dra. Leticia Sánchez Lima de CENIDET y al Maestro Daniel Aguilar de la Universidad Politécnica de Tlaxcala por su amistad y aportaciones en la redacción de esta tesis.

A Julio Cesar Juárez Xochitemol por ser un ejemplo de vida en mi camino, por su amistad, cariño, lealtad, paciencia y consejos sabios que me han ayudado a levantarme de la adversidad y seguir caminando hacia enfrente. Por la demostración del - ¡sí se puede! -. Sin ti, este trabajo tampoco existiría gracias por apoyarme siempre a pesar del tiempo y la distancia.

A mis amigos Vicente Valera, Javier Benigno Cortes, Luis Tadeo, Manuel Salgado y Uriel Bahena por su compañía, apoyo, consejos, momentos de risas y pláticas motivadoras.

A mis amigos y colegas de laboratorio de tribología Cristian Córdoba, Jorge Luis Madera y Aldair Rodríguez por las aventuras, la diversión, amenizar las horas de estrés y la compañía.

A mis compañeros de generación.

Gracias a todos de corazón, también aquellos que no menciono, por el apoyo y solidaridad mostrada hacia mí a lo largo de este tiempo en CENIDET.



**EDUCACIÓN**  
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLOGICO  
NACIONAL DE MEXICO

Centro Nacional de Investigación y Desarrollo Tecnológico  
Subdirección Académica

"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Cuernavaca, Mor.,

No. de Oficio:

Asunto:

**2/AGOSTO/2019**

**SAC/240/2019**

**Autorización de  
impresión de tesis**

**BLANCA NOHEMI FLORES SALAZAR**  
**CANDIDATO AL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS**  
**EN INGENIERÍA MECÁNICA**  
**P R E S E N T E**

Por este conducto, tengo el agrado de comunicarle que el Comité Tutorial asignado a su trabajo de tesis titulado "Estudio Teórico para el desarrollo de un catéter para remover el taponamiento de vasos y arterias, a causa de la aterosclerosis, por medios ultrasónicos", ha informado a esta Subdirección Académica, que están de acuerdo con el trabajo presentado. Por lo anterior, se le autoriza a que proceda con la impresión definitiva de su trabajo de tesis.

Esperando que el logro del mismo sea acorde con sus aspiraciones profesionales, reciba un cordial saludo

**ATENTAMENTE**

Excelencia en Educación Tecnológica®  
"Conocimiento y tecnología al servicio de México"

**DR. GERARDO VICENTE GUERRERO RAMÍREZ**  
**SUBDIRECCIÓN ACADÉMICA**



SEP TecNM  
CENTRO NACIONAL  
DE INVESTIGACIÓN  
Y DESARROLLO  
TECNOLÓGICO  
SUBDIRECCIÓN  
ACADÉMICA



"2019, Año del Caudillo del Sur, Emiliano Zapata"

Cuernavaca, mor., 25/junio/2019

OFICIO No. DIM/179/2019  
Asunto: Aceptación de documento de tesis

**C. DR. GERARDO VICENTE GUERRERO RAMÍREZ**  
**SUBDIRECTOR ACADÉMICO**  
**PRESENTE**

Por este conducto, los integrantes de Comité Tutorial de la estudiante Ing. Blanca Nohemí Flores Salazar, con número de control M16CE060, de la Maestría en Ciencias en Ingeniería Mecánica, le informamos que hemos revisado el trabajo de tesis profesional titulado "Estudio teórico para el desarrollo de un catéter para remover el taponamiento de vasos y arterias, a causa de la aterosclerosis, por medios ultrasónicos" hemos encontrado que se han atendido todas las correcciones y observaciones que se le indicaron, por lo que hemos acordado aceptar el documento de tesis y le solicitamos la autorización de impresión definitiva.

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ MARIA RODRIGUEZ LELIS  
Doctor en Ciencias en Ingeniería Mecánica  
4500026

REVISOR 1

DR. ARTURO ABUNDEZ PLIEGO  
Doctor en Ciencias en Ingeniería  
Mecánica  
6801139

REVISORA 2

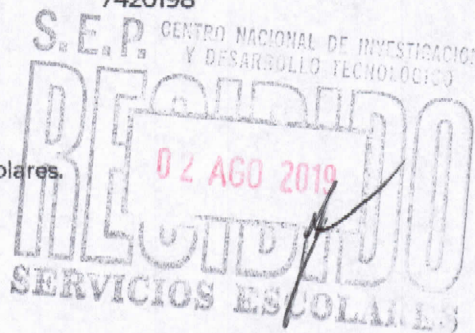
M.C. LAURA LILIA CASTRO GÓMEZ  
Maestra en Ingeniería y Ciencias Aplicadas  
con Opción Terminal en Ing. Química  
7172315

REVISOR 3

DR. JOSÉ ANTONIO ARELLANO CABRERA  
Doctor en Ciencias en Ingeniería  
Mecánica  
7420198

C.p. Guadalupe Carrido Rivera Jefa del Departamento de Servicios Escolares.  
Blanca Nohemí Flores Salazar Estudiante  
Expediente

AAP/mrsr



# ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS .....	IV
LISTA DE GRÁFICAS.....	VI
LISTA DE TABLAS .....	VII
UNIDADES DE MEDIDA .....	VIII
PREFIJOS DEL SISTEMA INTERNACIONAL.....	VIII
ABREVIATURAS .....	IX
NOMENCLATURA.....	X
ABSTRACT.....	XII
RESUMEN.....	XIII
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 Aterosclerosis .....</b>	<b>16</b>
1.1.1 Histología arterial.....	17
1.1.2 Proceso de aterogénesis .....	19
1.1.3 Formación de trombo.....	22
1.1.4 Consecuencias clínicas de la aterosclerosis.....	23
1.1.5 Comportamiento mecánico de las placas de ateroma .....	24
1.1.6 Tratamientos disponibles .....	26
<b>1.2 Ultrasonido médico .....</b>	<b>29</b>
1.2.1 Historia del ultrasonido en medicina .....	30
1.2.2 Técnicas de empleo del US terapéutico .....	31
1.2.3 Ultrasonido focalizado.....	32
1.2.3.1 Efectos térmicos .....	32
1.2.3.2 Manipulación de partículas .....	32
1.2.3.3 Aplicación de HIFU para remover placas de ateroma.....	33
1.2.4 Ultrasonido pulsátil.....	34
1.2.5.1 Aplicación de ultrasonido pulsado en placas de ateroma .....	35
<b>CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>37</b>
<b>2.1 Teoría cinética de los gases ideales .....</b>	<b>37</b>
2.1.1 Ecuación de estado de gases ideales.....	38
2.1.2 Ecuación de estado de Van der Waals .....	38
2.1.3 Ley de mezclas de Dalton.....	38
<b>2.2 Fuerzas de la naturaleza.....</b>	<b>39</b>
<b>2.3 Fuerzas intermoleculares.....</b>	<b>40</b>
<b>2.4 Fuerzas interfaciales .....</b>	<b>42</b>
2.4.1 Fuerzas de Van der Waals.....	42
2.4.2 Constante de Hamaker para diferentes interfases.....	43

<b>2.5 Trabajo de adhesión .....</b>	<b>44</b>
<b>2.6 Módulo de elasticidad .....</b>	<b>45</b>
2.6.1Módulo de elasticidad respecto a energía superficial .....	48
<b>2.7 Frecuencia natural .....</b>	<b>49</b>
<b>2.8 Cavitación y nucleación .....</b>	<b>50</b>
2.8.1Tensión superficial .....	50
2.8.2Teoría de nucleación clásica.....	53
<b>2.9 Sonido .....</b>	<b>56</b>
2.9.1Características relevantes del sonido .....	57
2.9.1.1 Amplitud.....	57
2.9.1.2 Periodo y frecuencia .....	57
2.9.1.3 Longitud de onda .....	58
2.9.1.4 Velocidad del sonido.....	58
2.9.1.5 Presión del sonido .....	58
2.9.1.6 Intensidad del sonido .....	59

### **CAPÍTULO III. MODELO DE ANÁLISIS DE LOS TEJIDOS FORMADOS DURANTE LA ATROSCLEROSIS .....**

<b>3.1 Metodología del modelo .....</b>	<b>61</b>
<b>3.2 Análisis del comportamiento macroscópico de los tejidos a partir de su composición y uniones adherentes.....</b>	<b>62</b>
<b>3.3 Consideraciones iniciales .....</b>	<b>63</b>
<b>3.4 Técnicas de medición.....</b>	<b>64</b>
<b>3.5 Características físicas de los componentes seleccionados .....</b>	<b>65</b>
<b>3.6 Fuerzas de adhesión .....</b>	<b>67</b>
3.6.1Uniones celulares .....	67
3.6.2Selección de componentes de los tejidos críticos formados en la aterosclerosis .....	69
3.6.3Interacciones adhesivas .....	70

### **CAPÍTULO IV. MODELO DE ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DE ULTRASONIDO. 73**

<b>4.1 Metodología de análisis del modelo de remoción.....</b>	<b>73</b>
<b>4.2 Consideraciones iniciales .....</b>	<b>74</b>

### **CAPÍTULO V. RESULTADOS..... 77**

<b>5.1 Frecuencia y módulo de rigidez de los elementos seleccionados .....</b>	<b>77</b>
<b>5.2 Resultados de adhesión del modelo arterial .....</b>	<b>78</b>
5.2.1Interacciones con Matrigel® como interfaz .....	79
5.2.2Interacciones con sangre como interfaz.....	80
5.2.3Interacciones con plasma como interfaz.....	82
5.2.4Discusión de los resultados del modelo arterial .....	84

<b>5.3 Resultados del modelo de cavitación (PL1) .....</b>	<b>85</b>
<b>5.4 Mejora del modelo de cavitación (PL2) .....</b>	<b>88</b>
<b>5.5 Discusión de los resultados obtenidos (PL3).....</b>	<b>93</b>
<b>CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS.....</b>	<b>96</b>
<b>6.1 Conclusiones .....</b>	<b>96</b>
<b>6.2 Trabajos futuros.....</b>	<b>97</b>
REFERENCIAS .....	99
ANEXOS.....	110



# LISTA DE FIGURAS

## CAPITULO I. ESTADO DEL ARTE

<b>Figura 1.1.1:</b> Engrosamiento del vaso por formación de placa de ateroma [29].	16
<b>Figura 1.1.2:</b> Fisionomía de la pared arterial [32].	17
<b>Figura 1.1.3:</b> Patrón de distribución de lesiones ateroscleróticas en el sistema arterial: sitios predominantes (secciones de color negro) clasificados en cuatro lechos arteriales principales [1].	18
<b>Figura 1.1.4:</b> Respuesta a lesión en aterogénesis [41].	21
<b>Figura 1.1.5:</b> Etapas de activación plaquetaria y formación de trombos [48].	23
<b>Figura 1.1.6:</b> Resumen de la historia natural, características morfológicas, principales eventos patogénicos y complicaciones clínicas de la aterosclerosis [41].	24
<b>Figura 1.1.7:</b> Ensanchamiento de las arterias por aterosclerosis; D1 se refiere al ensanchamiento de la capa íntima por la aterogénesis, D2 representa el tamaño normal del vaso hasta la íntima y D3 el diámetro total del vaso hasta la adventicia.	25
<b>Figura 1.1.8:</b> Tratamientos disponibles ordenados de izquierda a derecha por el nivel de reversibilidad.	26
<b>Figura 1.1.9:</b> Angioplastia por balón a) Se introduce un catéter guía hasta la sección afectada; b) al llegar a la sección se infla y desinfla un balón instrumentado en la punta para distender el vaso y c) una vez distendido se retira el balón [69].	27
<b>Figura 1.1.10:</b> Angioplastia con balón y stent. El procedimiento es similar al que se muestra en la Figura 1.1.6.2, en los puntos a) y b) pero el catéter viene instrumentado con la malla que queda fija de en las paredes del vaso, una vez que el catéter se retira [70].	27
<b>Figura 1.1.11:</b> Diferentes técnicas de aterectomía [68].	27
<b>Figura 1.1.12:</b> Esquema representativo de una endarterectomía carotídea [73].	28
<b>Figura 1.1.13:</b> Técnica de baipás, imagen extraída de Texas Heart Institute [74].	28
<b>Figura 1.2.1:</b> Descripción de ondas continuas y efecto de fluctuación en las partículas.	31
<b>Figura 1.2.2:</b> Descripción de ondas pulsadas y efecto de fluctuación en las partículas.	31
<b>Figura 1.2.3:</b> Forma de distribución de ondas sonoras en transductores médicos [92].	31
<b>Figura 1.2.4:</b> Representación esquemática del resonador estratificado [101].	33
<b>Figura 1.2.5:</b> Aplicación de HIFU no invasivo, para remover la placa de ateroma en un puerco [104].	33
<b>Figura 1.2.6:</b> Aspecto histológico de la lesión inducida por HIFU en la placa de ateroma [104].	34
<b>Figura 1.2.7:</b> Cavitación estable e inercial. (A) Representación esquemática de una onda de presión acústica. (B) y (C) muestran, respectivamente, cavitación estable e inercial de microburbujas. (I. Lentacker, 2014) [108].	35
<b>Figura 1.2.8:</b> Acoplamiento del transductor a la arteria carótida del conejo, nótese que se realizó un corte en la piel para llegar a la sección requerida, (Christakis Damianou, 2015) [91].	35
<b>Figura 1.2.9:</b> Desgaste de la pared arterial del conejo a partir de la aplicación de ultrasonido de alta frecuencia, para generar burbujas [91].	36

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

<b>Figura 2.3.1:</b> Enlaces covalentes direccionales en grano de diamante [111].	41
<b>Figura 2.3.2:</b> Disposición de las moléculas de H <sub>2</sub> O en hielo, mostrando los enlaces de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno mantienen a las moléculas bien separadas, por lo que el hielo tiene una densidad más baja que el agua [111].	41
<b>Figura 2.3.3:</b> Representación básica de enlace atómico a), empaquetamiento lineal de átomos b) y otro ejemplo de empaquetamiento atómico c) [118].	41
<b>Figura 2.4.1:</b> Representación de la interacción de dos materiales 1 y 2 al estar separados por un material de interfaz 3.	44
<b>Figura 2.5.1:</b> Representación de un sistema macroscópico compuesto por n número de componentes [119].	45
<b>Figura 2.6.1:</b> Los átomos o iones se separan respecto a un espaciamiento de equilibrio, que corresponde al estado de mínima energía (o cuando la fuerza de atracción o repulsión entre los átomos es igual a cero) [125].	46
<b>Figura 2.6.2:</b> Representación del empaquetamiento de enlaces en un material compacto [118].	47
<b>Figura 2.6.3:</b> Diagrama de esfuerzo-deformación unitaria que se obtiene de la prueba de tensión estándar [126].	48
<b>Figura 2.6.4:</b> Calculo de rigidez conforme la distribución en serie o paralelo en un sistema [127].	49
<b>Figura 2.8.1:</b> Diagrama de fases del agua [129].	50
<b>Figura 2.8.2:</b> Fuerzas que interactúan en el interior de un líquido homogéneo [130].	51
<b>Figura 2.8.3:</b> Representación de radio de curvatura de un capilar [131].	52

<b>Figura 2.8.4:</b> Energía de nucleación en función del radio. Las burbujas de radios mayores al crítico son estables y crecen [139].	55
<b>Figura 2.9.1:</b> Propagación de sonido en un tubo por efecto del vaivén de un pistón [147].	56
<b>Figura 2.9.2:</b> Espectro de onda del movimiento de un pistón intermitente [147].	57

### **CAPÍTULO III. MODELO DE ANÁLISIS DE LOS TEJIDOS FORMADOS DURANTE LA ATEROSCLEROSIS**

<b>Figura 3.2.1:</b> Caso de agrupamiento de los principales componentes de las placas de ateroma.	62
<b>Figura 3.3.1:</b> Disposición de las células y proteínas en placas de ateroma y cuadros sanguíneos.	63
<b>Figura 3.4.1:</b> Escala de longitud, propiedades elásticas de los tejidos blandos y sus componentes estructurales [151].	64
<b>Figura 3.4.2:</b> Diagrama esquemático que ilustra el rango del módulo elástico y la escala de longitud de la resolución espacial típica que se obtiene a partir de una serie de pruebas mecánicas en los tejidos blandos [151].	65
<b>Figura 3.6.1:</b> Organización estructural de las uniones intercelulares de células endoteliales [187].	67

### **CAPÍTULO IV. MODELO DE ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DE ULTRASONIDO**

<b>Figura 4.2.1:</b> Modelo de cavitación; 1. Cabecilla de catéter acondicionada con transductor ultrasónico; 2. Onda Sónica; y explosión de microburbuja y desgaste de la superficie de la placa de ateroma.	74
<b>Figura 4.2.2:</b> Esquema representativo del modelo de cavitación.	75

### **CAPÍTULO V. RESULTADOS**

<b>Figura 5.5.1:</b> Representación de la aplicación de terapia física del ultrasonido por medio de un catéter para angioplastia.	95
---	----

### **CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS**

<b>Figura 6.2.1:</b> Esquema de representación de la aplicación de US teniendo en cuenta la dinámica de las burbujas.	98
<b>Figura 6.2.2:</b> Representación de la aplicación de US por medio de terapia no invasiva.	98

# LISTA DE GRÁFICAS

## CAPÍTULO V. RESULTADOS

<b>Gráfica 5.2.1:</b> Rango de fuerza de adhesión de las interacciones de los elementos propuestos con Matrigel® (barras azules) sangre (barras grises) y plasma (barras anaranjadas). .....	85
<b>Gráfica 5.3.1:</b> Representación de la fuerza de impacto de los radios de burbuja propuestos para PL1. ....	86
<b>Gráfica 5.3.2:</b> Respuesta de la función de energía a medida que aumenta el tamaño de burbuja para PL1.....	87
<b>Gráfica 5.3.3:</b> Respuesta de la tasa de nucleación a medida que aumenta el tamaño de burbuja para PL1. ....	87
<b>Gráfica 5.3.4:</b> Comparación gráfica entre las fuerzas adhesivas de los principales elementos de las placas de ateroma y las fuerzas liberadas por la explosión de una burbuja para un valor de PL1. ....	88
<b>Gráfica 5.4.1:</b> Relación lineal entre la presión de la fase inicial del sistema y la fuerza liberada por la diferencia de presión generada por la explosión de una burbuja. ....	89
<b>Gráfica 5.4.2:</b> Representación del comportamiento de la fuerza a medida que aumenta el tamaño de la burbuja para PL2. .	91
<b>Gráfica 5.4.3:</b> Representación del comportamiento de la energía a medida que aumenta el tamaño de la burbuja para PL2. ....	92
<b>Gráfica 5.4.4:</b> Representación del comportamiento de la tasa de nucleación a medida que aumenta el tamaño de la burbuja para PL2.....	92
<b>Gráfica 5.4.5:</b> Comparación gráfica entre las fuerzas adhesivas de los principales elementos de las placas de ateroma y las fuerzas liberadas por la explosión de una burbuja para un valor de PL2. ....	93
<b>Gráfica 5.5.1:</b> Representación de la fuerza de impacto de los radios de burbuja propuestos para PL3. ....	94
<b>Gráfica 5.5.2:</b> Comparación gráfica entre las fuerzas adhesivas de los principales elementos de las placas de ateroma y las fuerzas liberadas por la explosión de una burbuja para un valor de PL3. ....	95

# LISTA DE TABLAS

## CAPITULO I. ESTADO DEL ARTE

Tabla 1.1.1: Clasificación de las lesiones ateroscleróticas [42].	19
Tabla 1.1.2: Comparación del tamaño del núcleo necrótico, hendiduras de colesterol e infiltración de macrófagos en placas rotas, vulnerable, con erosión y estable en muertes coronarias súbitas [50].	24
Tabla 1.1.3: Principales componentes de los tejidos contenidos en las placas de ateroma.	25

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

Tabla 2.3.1: Rango de energía y módulo de Young de enlaces intermoleculares [111].	42
Tabla 2.8.1: Tensión superficial y del agua a diferentes temperaturas [131].	51
Tabla 2.9.1: Correspondencia entre niveles de presión audible y presión sonora.	59

## CAPÍTULO III. MODELO DE ANÁLISIS DE LOS TEJIDOS FORMADOS DURANTE LA ATROSCLEROSIS

Tabla 3.3.1: Elementos considerados para el análisis de distintas placas de ateroma.	63
Tabla 3.3.2: Elementos considerados para el análisis de la formación de cuadros sanguíneos.	63
Tabla 3.5.1: Características de las placas de ateroma y cuadros sanguíneos.	66
Tabla 3.6.1: Moléculas de adhesión involucradas en la aterogénesis [50], [191].	68
Tabla 3.6.2: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos.	68
Tabla 3.6.3: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos con base a su energía superficial.	69
Tabla 3.6.4: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos con base a su constante de Hamaker.	69
Tabla 3.6.5: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos con base a su fuerza de adhesión.	70
Tabla 3.6.6: Propiedades adhesivas de matriz extracelular comercial seleccionado.	70
Tabla 3.6.7: Constante de Hamaker la sangre y plasma, [121].	70
Tabla 3.6.8: Propiedades adhesivas con Matrigel® como interfaz.	71
Tabla 3.6.9: Propiedades adhesivas con sangre como interfaz.	71
Tabla 3.6.10: Propiedades adhesivas con plasma como interfaz.	71

## CAPÍTULO IV. MODELO DE ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DE ULTRASONIDO

Tabla 4.2.1: Parámetros requeridos para aplicar el modelo de cavitación con PL1.	75
--	----

## CAPÍTULO V. RESULTADOS

Tabla 5.1.1: Módulo de rigidez y frecuencia natural de los elementos seleccionados.	78
Tabla 5.2.1: Interacciones adhesivas con Matrigel® como material interfacial.	79
Tabla 5.2.2: Interacciones que se repelen con Matrigel® como material interfacial.	80
Tabla 5.2.3: Interacciones adhesivas con sangre como material interfacial.	81
Tabla 5.2.4: Interacciones que se repelen con sangre como material interfacial.	82
Tabla 5.2.5: Interacciones adhesivas con plasma como material interfacial.	83
Tabla 5.2.6: Interacciones que se repelen con plasma como material interfacial.	84
Tabla 5.2.7: Interpolación de las interacciones adhesivas.	84
Tabla 5.3.1: Fuerza liberada por los cambios de presión para diferentes tamaños de burbujas para PL1.	86
Tabla 5.4.1: Parámetros para mejorar el modelo de desgaste con PL2.	89
Tabla 5.4.2: Variación de la fuerza respecto a la presión de la fase inicial.	90
Tabla 5.4.3: Parámetros resultantes con PL2.	91
Tabla 5.5.1: Parámetros resultantes con PL3.	94

# UNIDADES DE MEDIDA

Cantidad	Unidad del sistema internacional de medidas (SI)	Símbolo	Definición de unidad
Energía	Joule	J	$\text{kg m}^2 \text{s}^{-2}$ (también Nm y CV)
Fuerza	Newton	N	$\text{J m}^{-1} = \text{kg m s}^{-2}$
Potencia	Watt	W	$\text{J s}^{-1} = \text{kg m}^2 \text{s}^{-3}$
Presión	Pascal	Pa	$\text{N m}^{-2}$
Carga eléctrica	Coulomb	C	A s
Frecuencia	Hertz	Hz	$\text{s}^{-1}$

## PREFIJOS DEL SISTEMA INTERNACIONAL

Prefijo	Símbolo	Factor
tera	T	$10^{12}$ (un billón)
giga	G	$10^9$ (mil millones)
mega	M	$10^6$ (un millón)
kilo	k	$10^3$ (mil)
hecto	h	$10^2$ (cien)
deca	da	$10^1$ (diez)
deci	d	$10^{-1}$ (un décimo)
centi	c	$10^{-2}$ (un centésimo)
mili	m	$10^{-3}$ (un milésimo)
micro	$\mu$	$10^{-6}$ (un millonésimo)
nano	n	$10^{-9}$ (un milmillonésimo)
pico	p	$10^{-12}$ (un billonésimo)
femto	f	$10^{-15}$ (un milbillonésimo)
atto	a	$10^{-18}$ (un trillonésimo)
zepto	z	$10^{-21}$ (un miltrillonésimo)

# ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Descripción</b>
US	Ultrasonido
CML	Células musculares lisas
MEC	Matriz extracelular
VWF	Factor de Willebrand
FT	Factor tisular
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HIFU	Ultrasonido focalizado de alta intensidad
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
VDW	Fuerza de Van der Waals
pl	Límite proporcional de la respuesta idealmente elástica de un material
el	Límite elástico
y	Resistencia a la fluencia
u	Resistencia máxima o última
f	Resistencia a la fractura
NPS	Nivel de Presión Sonora
CE	Células Endoteliales
Fb	Fibroblasto
GB	Glóbulos Blancos
Col	Colágeno o Tropocolágeno
Elas	Monómero de Tropo-elastina
Cal	Calcio
PLA	Plaquetas
GR	Glóbulos Rojos
Plas	Plasma
Sg	Sangre
AFM	Microscopía de fuerza atómica
SAM	Microscopía acústica de barrido
IRM	Imagen por resonancia magnética
UO	Uniones de oclusión u oclusivas
UC	Uniones comunicantes
UA	Uniones adherentes
ZO	<i>Zónula occludens</i>
Eos,	Eosinófilos
Neu	Neutrófilos
Tcel, mTcel,	Células T y de memoria
GAG	Glucosaminoglicanos
Mon	Monocitos
PSGL-1	P-selectina
Mac	Macrófagos
Fib	Fibrinógeno

# NOMENCLATURA

<b>Símbolo</b>	<b>Descripción</b>
$\text{Å}$	Unidad de longitud ( $1\text{Å} = 1 \times 10^{-10}\text{m} = 0,1\text{nm}$ )
$P$	Presión ( $\text{Pa} = \text{N} \cdot \text{m}^{-2}$ )
$v, V$	Volumen ( $\text{m}^3$ ), velocidad ( $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ )
$n$	Número de moles
$R$	Constante de los gases ideales ( $8,314472\text{J}/^\circ\text{K} \cdot \text{mol}$ )
$T$	Temperatura $^\circ\text{C}$ , $^\circ\text{K}$
$a$	Constante de la ecuación de Van der Waals que representa la influencia del tamaño de partículas de un gas
$b$	Constante de la ecuación de Van der Waals que representa la influencia de atracción intermolecular
$P_T$	Presión total de una sustancia ( $\text{N} \cdot \text{m}^{-2}$ )
$P_A, P_B$	Presión de una sustancia "A" y "B" ( $\text{N} \cdot \text{m}^{-2}$ )
$P_i$	Presión parcial de una sustancia ( $\text{N} \cdot \text{m}^{-2}$ )
$n_A, n_B$	Número de moles de una sustancia "A" y "B"
$n_i$	Número parcial de moles de una sustancia
$n_T$	Número total de moles de una sustancia
$X_i$	Fracción molar de una sustancia
$X_A, X_B$	Fracción molar de una sustancia "A" y "B"
$E$	Módulo de Young (Pa)
$V(r)$	Energía de adhesión de VDW
$A_H$	Constante de Hamaker
$r$	Distancia de separación entre centros
$F_{Adh}$	Fuerza de adhesión ( $\text{N} = \text{kg} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-2}$ )
$F_{rep}$	Fuerza de repulsión
$\sigma$	Distancia finita en la que $V_{\mu}$ entre partículas es cero y equivale a $2^{-1/6}r_{\min}$
$q_1$	Número de átomos por $\text{cm}^3$ de la sustancia 1
$\beta_{11}$	Constante de London/Van der Waals para la interacción entre dos moléculas de la misma clase
$A_{12}$	Constante de Hamaker para la interacción de las fases 1 y 2
$A_{123}$	Constante de Hamaker para la interacción de las fases 1,2 y 3
$E_{Adh}$	Energía necesaria para separar dos superficies
$D_0$	Distancia de equilibrio de atracción entre las moléculas
$c$	Constante de amortiguamiento $\text{s}^{-1}$ o velocidad del sonido ( $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ )
$k$	Constante de rigidez ( $\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$ )
$k_{eq}$	Equivalencia de la constante de rigidez para varios componentes ( $\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$ )
$N$	Número de enlaces o Newton; unidad de medida de fuerza ( $\text{N} = \text{kg} \cdot \text{m} \cdot \text{s}^{-2}$ )
$\delta$	Cambio de longitud
$\varepsilon$	Deformación del elemento
$w_n$	Frecuencia natural $\text{s}^{-1}$
$V_m$	Volumen molar ( $\text{m}^3$ )
$P_0^k$	Presión de saturación (Pa)

$P_0$	Presión inicial (Pa)
$\Delta G_m$	Cambio en la energía de Gibbs por mol (J)
$\Delta G^*$	Cambio en la energía crítica de nucleación (J)
$G_L$	Energía libre de la fase líquida (J)
$r^*$	Radio crítico (m)
$J$	Tasa de nucleación ( $\text{cm}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ )
$J_0$	Pre-factor de nucleación ( $\text{cm}^{-3}\cdot\text{s}^{-1}$ )
$\rho$	Densidad numérica del líquido ( $\text{moléculas}\cdot\text{m}^{-3}$ )
$\gamma$	Tensión superficial ( $\text{N}\cdot\text{m}^{-1}$ )
$\ln$	Logaritmo natural
$Da$	Unidad de peso molecular de Dalton ( $1.6605\times 10^{-27}\text{kg}$ )
$\lambda$	Longitud de onda (m)
$f$	Frecuencia del medio ( $1\text{Hz}=1\cdot\text{s}^{-1}$ )
$P_{ref}$	Mínima presión sonora audible por los seres humanos que es igual a $0,00002\text{Pa}=20\mu\text{Pa}$
$I$	Intensidad de sonido ( $\text{W}\cdot\text{s}^{-2}$ )
$A$	Potencia acústica (Watt)
$N$	Área transversal a la propagación de una onda sonora ( $\text{m}^2$ )
$Z$	Impedancia
$\gamma_s$	Energía superficial
$R_1, R_2$	Material de refuerzo 1 y 2
$R_i, R_f$	Módulo de rigidez inferior y superior calculado para los elementos estudiados
$WnR_i, WnR_f$	Frecuencia natural inferior y superior calculada para los elementos estudiados



# ABSTRACT

Atherosclerosis consists of the thickening of the arterial walls due to the accumulation of cholesterol and other substances inside them, which causes the obstruction of blood flow and the formation of thrombus. It is a silent disease of slow progression and the cause of most non-accidental deaths around the world. Atheroma plaques form along the endothelial tree, which is why, there is a wide variety of treatments to remove it depending on its location and main clinical symptoms [1]. A possible strategy to standardize the procedures to remove atheroma plaques efficiently is using therapeutic ultrasound, that besides to use to take images of the tissues, it also demonstrated that can remove a lot of tumoral affections [2].

We present the theoretical analysis of the resistance offered by the main components of the atheromatous plates, respect to their mechanical properties and joining forces, when compared to the calculated wear force of the proposed cavitation model using the parameters of a commercial ultrasonic transducer. The adhesion force and the Hamaker constant was calculation from the surface energy and the geometry of each of the selected elements. In addition, the methods to obtain the macroscopic mechanical properties of the groupings selected are described.

Two ranges of stiffness and natural frequency of the considered elements were obtained. The first one considering rigid joints and the second hyperelastic joints. The stiffness values calculated were from 0.9N/m to 75nN/m and from 45nN/m to 15fN/m. As for the natural frequency range, the values obtained were from 1.7MHz to 16Hz and from 3,77kHz to 3,5mHz. The calculated adhesion forces were from 1,66  $\mu$ N to 25,3nN, which coincided with the range of forces in the literature shown in Chapter III, which range were from 0.3mN to 50pN. The maximum repulsive force of the selected elements was 0,191  $\mu$ N and the adhesion energy values ranging from 282aJ to 43zJ. The maximum repulsion energy calculated was 3,25aJ.

Respect for the range of force released and effort applied to the reduction of the cells studied by the explosion of a bubble for the proposed radio was 1,82 $\mu$ N and 0,04pN and 0,231mPa at 51,8kPa respectively. A measure that increases the radius of the bubble forces released by changes in pressure inside do so. In addition, the magnitudes of force released when the bubbles explode exceed the adhesion forces of the proposed interactions. It is shown that the application of the ultrasound therapy is feasible to eliminate many links studied.

The results obtained can be used as a reference for the application of ultrasonic transducers in all its modalities and other wear techniques to remove stenotic tissues due to atherosclerosis or similar malformations.

# RESUMEN

La aterosclerosis consiste en el engrosamiento de las paredes arteriales a causa de la acumulación de colesterol y otras sustancias en su interior, lo cual provoca la obstrucción del flujo sanguíneo y la formación de trombos. La aterosclerosis es una enfermedad silente de lenta progresión causante de la mayoría de las muertes no accidentales en el mundo. Las placas de ateroma se forman a lo largo del árbol endotelial, motivo por el cual, existe una gran variedad de tratamientos para removerla dependiendo de su ubicación y principales síntomas clínicos [1]. Una posible estrategia para estandarizar los procedimientos de remoción de las placas de ateroma de forma eficaz es mediante el uso de ultrasonido terapéutico, el cual además de proporcionar imágenes de los tejidos ha demostrado ser capaz de remover diversas afecciones tumorales [2].

Se presenta el análisis teórico de la resistencia que ofrecen los principales componentes de las placas de ateroma, respecto a sus propiedades mecánicas y las fuerzas con las que estos se unen entre sí, al ser comparada con la fuerza de desgaste calculada del modelo de cavitación propuesto al emplear los parámetros de un transductor ultrasónico comercial. Se calculó la fuerza de adhesión y la constante de Hamaker a partir de la energía superficial, así como la geometría de cada uno de los elementos seleccionados. Asimismo, se describen los métodos para obtener las propiedades mecánicas de las agrupaciones propuestas para soportar las excitaciones provenientes de ondas ultrasónicas.

Se obtuvieron dos rangos de rigidez y de frecuencia natural de los elementos considerados. El primero considerando uniones rígidas y el segundo uniones hiperelásticas. Los valores de rigidez calculados fueron de 0,9N/m a 75nN/m y 45nN/m a 15fN/m. En cuando al rango de frecuencia natural los valores obtenidos fueron 1,7MHz a 16Hz y 3,77kHz a 3,5mHz. Las fuerzas de adhesión calculadas fueron de 1,66 $\mu$ N a 25,3nN, las cuales coinciden con el rango de fuerzas encontradas en la literatura mostradas en el Capítulo III, que oscilan en un rango de 0,3mN a 50pN. La fuerza de repulsión máxima obtenida de los elementos seleccionados fue de 0,191 $\mu$ N y los valores de energía de adhesión oscilan en un rango de 282aJ a 43zJ. La máxima energía de repulsión calculada fue de 3,25aJ.

Respecto al rango de fuerza liberada y esfuerzo aplicado sobre la pared de las células estudiadas por la explosión de una burbuja para los radios propuestos fue de 1,82 $\mu$ N y 0,04pN y 0,231mPa a 51,8kPa respectivamente. A medida que se aumenta el radio de burbuja las fuerzas liberadas por los cambios de presión en su interior también lo hacen. Además, las magnitudes de fuerza liberadas al explotar las burbujas superan las fuerzas de adhesión de las interacciones propuestas. Se demuestra que la aplicación de US es factible para eliminar un gran número de los enlaces estudiados.

Los resultados obtenidos sirven como referente para la aplicación de transductores ultrasónicos en todas sus modalidades y otras técnicas de desgaste para remover tejidos estenóticos a causa de la aterosclerosis o malformaciones similares.

# INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis consiste en la malformación de las arterias a causa de la acumulación excesiva de material lipídico y otras sustancias en su interior. Esta enfermedad es la causante de la mayoría de las afecciones cardio y cerebro-vasculares [3], las cuales en conjunto representan sus principales síntomas clínicos y las principales causas de muerte de las últimas décadas [4]–[6]. Tan sólo en 2016 de las 56,4 millones de defunciones registradas en el mundo, murieron alrededor de 15,2 millones por tales padecimientos [7].

Los tratamientos clínicos para aliviar los síntomas de la aterosclerosis se clasifican en invasivos y no invasivos. Al ser una enfermedad silente y de lenta progresión detectada en la mayoría de los casos durante las últimas etapas de su desarrollo, donde la amputación del tejido estenótico es inminente para su prevención, la mayoría de los tratamientos que se emplean para aliviarla son remediales y altamente invasivos para los pacientes. Dependiendo de la zona del árbol endotelial en donde las placas de ateroma se formen, los principales tratamientos que se emplean para removerlas son: uso de diversos fármacos, angioplastia, aterectomía y la colocación de prótesis e implantes [8]–[14].

En México el costo de una intervención por angioplastia oscila entre cien y trescientos mil pesos. Esta cantidad se incrementa hasta más de un millón al presentarse cualquier tipo de complicación [15]. Se calcula que para el periodo 2011-2025 las pérdidas económicas relacionados con la aterosclerosis sean de alrededor de 7 billones de dólares considerando tasas de mortalidad similares a las reportadas en 2014 por la Organización Mundial de la Salud (conocida por siglas como la OMS) [16].

En el caso particular de la aterosclerosis, una posible estrategia para disminuir los altos costos de su tratamiento es por medio de la globalización de las técnicas empleadas para su remoción, las cuales surgen de la diversidad de características fisiológicas de las placas de ateroma y la localización del lugar donde se formen [17], [18]. Otro factor a considerar, es el hecho de que las tendencias actuales de tratamientos médicos plantean sustituir procedimientos quirúrgicos por técnicas cada vez menos agresivas con el paciente [19]. Para ello recientemente se emplean nuevas tecnologías que consisten en la implementación de efectos magnéticos [20], sónicos [21] y luminosos [22].

Una alternativa que llama la atención de los científicos es el empleo de ondas ultrasónicas debido a que no ionizan a los electrones a su paso a través de los tejidos, permitiendo el diagnóstico y tratamiento en conjunto. Hoy en día se emplean en distintas aplicaciones médicas, tales como la eliminación de diferentes malformaciones en el cuerpo para el tratamiento de distintos tipos de cánceres [23], administración de medicamentos [24], sonoforesis [25], disolución de trombos [26], extracción de sustancias de los tejidos [27], entre otros.

Como resultado de lo anterior, surgió el objetivo principal de esta investigación que consiste en: *determinar si ondas ultrasónicas pueden ser utilizadas para destruir placas de ateroma, en qué condiciones, y si esta investigación puede contribuir al desarrollo de nuevas tecnologías para el tratamiento de la aterosclerosis*. Para lograr el objetivo planteado en esta tesis, se propone analizar la resistencia de los principales elementos que conforman a los tejidos que causan los síntomas clínicos de la aterosclerosis ante los efectos mecánicos del ultrasonido (US), especialmente respecto al fenómeno de cavitación. La estructura de esta tesis se basa en seis capítulos en donde se expone de manera más extensa la temática planteada en esta introducción.

Por consiguiente, los alcances de esta tesis son: analizar teóricamente la interferencia entre ondas de ultrasonido y los tejidos desarrollados durante la aterosclerosis; establecer el rango de aplicación de los sensores ultrasónicos a partir de la resistencia de los tejidos; y proponer el diseño conceptual de un catéter de angioplastia para remover la aterosclerosis.

En el Capítulo I se describe el proceso degenerativo de las arterias a raíz de la aterosclerosis y los tratamientos disponibles para eliminar la enfermedad. Además, se describen las técnicas de empleo del US para dar terapia médica, los efectos mecánicos que se producen tras la disipación de ondas sonoras y el estado de arte de su aplicación para remover la aterosclerosis.

En el Capítulo II se presenta un panorama acerca de la teoría necesaria para comprender de la formación de los materiales y los efectos mecánicos del ultrasonido a su paso a través de distintas fases. En este capítulo se describen las leyes termodinámicas fundamentales que rigen el comportamiento de un sistema cerrado, la ley de mezclas, la definición de fuerzas de adhesión, tensión superficial, rigidez, frecuencia natural, la teoría de nucleación y los del fenómeno sonoro.

En los Capítulos III y IV se presentan los modelos de análisis de esta tesis. En el primer modelo, se describen las características físicas de los principales componentes de los tejidos formados durante la aterosclerosis (placas de ateroma y coágulos sanguíneos). Se define la metodología que se seguirá para calcular su resistencia mecánica individual y de las uniones efectuadas entre sí en los medios en los que se forman; las cuales son indispensables para entender cómo resisten los tejidos ante diversas perturbaciones externas, como la propagación de ondas de US. En el Capítulo IV se presenta el modelo de la posible aplicación de US para remover la aterosclerosis, enfocando su implementación en la ablación de los tejidos por medio de cavitación.

En el Capítulo V se describen los resultados obtenidos en esta investigación. Se presentan; los valores obtenidos de rigidez y frecuencia natural de los elementos individuales; las fuerzas de adhesión de las interacciones propuestas; el potencial de desgaste en función de los tamaños de burbujas y respecto la presión alcanzada por un sensor ultrasónico comercial para su futura implementación.

Al final, en el Capítulo VI, se anotan las conclusiones de los resultados obtenidos en el Capítulo V y se plantean las posibles estrategias de aplicación del US para la fabricación de diversos dispositivos con los cuales es posible eliminar las placas de ateroma. La metodología plateada para conocer la resistencia mecánica de los tejidos a partir de las fuerzas de adhesión celular puede servir de base teórica para diversos trabajos relacionados con la implementación de US para remover enfermedades similares donde existan malformaciones.

# CAPÍTULO I

## ESTADO DEL ARTE

En este capítulo se realiza una descripción general de la aterosclerosis, el proceso degenerativo de las arterias a causa de esta enfermedad, los diferentes tipos de placas formadas, las características de los principales elementos celulares y proteicos que las conforman. También se describen los principales síntomas clínicos y los tratamientos disponibles de la aterosclerosis. Por otra parte, se hace referencia a la definición de ultrasonido y se describen los principales efectos mecánicos que produce a través de su paso en los tejidos. Finalmente, se presenta el estado del arte de la aplicación del ultrasonido como medio de diagnóstico, terapéutico y sus recientes aplicaciones en el tratamiento de la aterosclerosis.

### 1.1 Aterosclerosis

El significado del término *aterosclerosis* se deriva de la unión de dos términos: *ateroma* y *esclerosis*. *Ateroma* hace referencia a un depósito focal de material graso o lipídico, fundamentalmente compuesto de ésteres de colesterol, y *esclerosis* se refiere al depósito focal de material fibroso en la pared arterial, principalmente colágeno [4]. La aterosclerosis se caracteriza por el desarrollo de *placas o costras* de material graso en las paredes de las arterias que poco a poco ocasionan su engrosamiento, endurecimiento y provocan la obstrucción del flujo sanguíneo [28] (ver Figura 1.1.1).

Las placas de ateroma pueden ubicarse en cualquier arteria del árbol endotelial y sus principales consecuencias se expresan en forma de diversas enfermedades cardiovasculares, tales como; la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular arterial periférica obstructiva y aneurismas ateroscleróticos. Las consecuencias más significantes de la aterosclerosis son: la pérdida de la capacidad motriz, derrames cerebrovasculares, anginas de pecho e infartos en el corazón que pueden provocar la muerte del paciente.

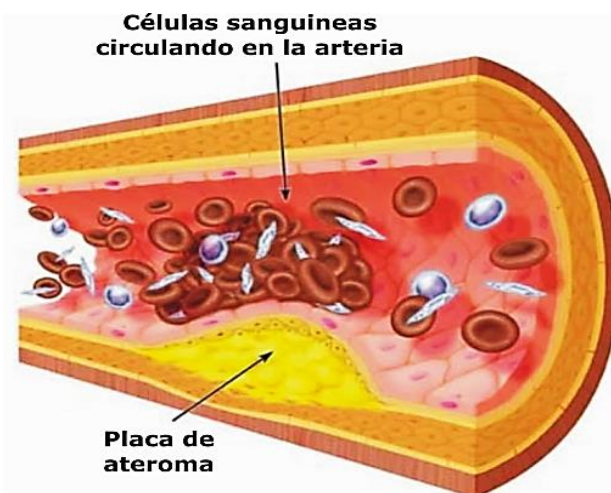
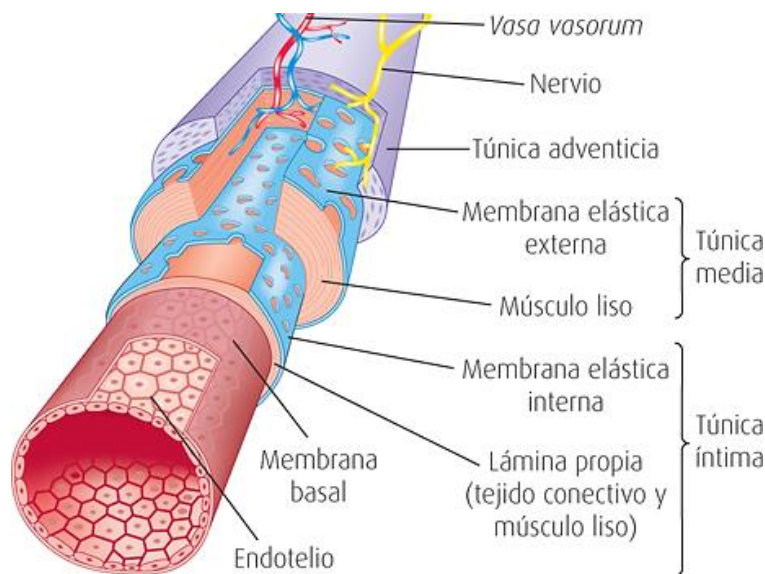


Figura 1.1.1: Engrosamiento del vaso por formación de placa de ateroma [29].

## 1.1.1 Histología arterial

El sistema cardiovascular consta de corazón y vasos sanguíneos (arterias y venas), los cuales recorren todo el cuerpo. Las arterias transportan la sangre desde el corazón hasta el resto de los tejidos y las venas la retornan a éste. A medida que los vasos sanguíneos se alejan del corazón, llegan a ser tan delgados que solo permiten el paso de una célula sanguínea a la vez. A lo largo de su vida el corazón emite alrededor de 35-40 millones de latidos por año, lo que equivale a siete litros de sangre bombeados al día [1]. Las arterias más cercanas al corazón tienen diámetros más grandes, son más resistentes y tienden a ser más elásticas, debido a que en esas zonas existe una mayor presión a causa del flujo sanguíneo [25], mientras que las arterias de la periferia tienden a ser más rígidas y musculares [31]. Independientemente de su ubicación en estas se distinguen tres capas: la íntima (capa en contacto con el flujo sanguíneo), la media y la adventicia (capa externa). Dichas capas se muestran en la Figura 1.1.2.



Fuente: Julio Sepúlveda Saavedra: *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular*, 2e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 1.1.2: Fisionomía de la pared arterial [32].

- **Capa íntima:** La íntima es una capa diminuta en relación con las otras dos. Tiene contacto directo con el flujo sanguíneo. En ella se distingue el endotelio, que es una monocapa de células endoteliales (la capacidad del endotelio para repararse y mantener la función tiene un papel importante en el desarrollo de la placa aterosclerótica [33], [34]); la membrana basal, que constituye aproximadamente el 60% del volumen de la capa íntima y es el sitio de migración de células que entran y atraviesan la íntima [35], [36]; y la membrana elástica interna, subdividida por dos estructuras de tejido conjuntivo y elástico que dividen la capa interna de la capa media.
- **Capa media:** Es la capa más gruesa de una pared arterial. Es la parte estructural de las arterias que contribuye mayormente al soporte de las cargas ejercidas por la presión del flujo sanguíneo. Está compuesta principalmente de fibroblastos, fibras de colágeno y células musculares lisas (CML) [1]. Durante el proceso degenerativo de la aterosclerosis, al aumentar las cargas en el exterior se produce un mayor número de CML, proceso que requiere de un mayor consumo de moléculas de glucosa provenientes del torrente sanguíneo. Lo cual

complica aún más la eliminación de estas partículas por parte del sistema inmunológico. El estrés en las arterias es uno de los factores que promueven el desarrollo de la enfermedad debido a que provocan el engrosamiento prematuro de los vasos y la aparición de placas de ateroma [30], [37].

- **Capa adventicia:** componente de fijación de las arterias a lo largo el cuerpo humano. Está compuesta de células tipo fibroblastos, fibras de colágeno, fibras de elastina organizadas en haces gruesos [30] y *vasa vasorum* [1].

Las tres capas arteriales tienen propiedades y funciones mecánicas significativamente diferentes entre sí [38]. Las arterias normalmente se encuentran en un estado pretensado; es decir, en su configuración sin carga todavía están bajo tensión y compresión. Las tensiones residuales en las arterias surgen del de los cambios de masa, estructura interna, composición y de mecanismos de remodelación en las diferentes capas. En general la paredes arteriales tienen las siguientes características [39]:

- Respuesta geométrica no lineal: gran desplazamiento y deformación.
- Respuesta no lineal del material: la elastina y el colágeno, presentan un reclutamiento y alineamiento progresivo.
- Incompresibilidad de la fase acuosa.
- Anisotropía, direcciones preferentes de fibras de colágeno y células contenidas.
- Tensiones iniciales en la configuración sin cargas.
- Adaptación a los esfuerzos externas.
- Remodelación: variación de características geométricas o mecánicas.

Las lesiones ateroscleróticas no ocurren al azar. A menudo se encuentran predominantemente en las curvas y uniones de las arterias donde se observan flujos perturbados, las cuales se muestran en la Figura 1.1.3: (I) muestra el lecho arterial coronario; (II) las ramas principales del arco aórtico, incluidas las arterias carótidas; (III) ramas arteriales viscerales de la aorta abdominal, incluida la unión celiaca; (IV) la aorta abdominal terminal y sus ramas principales, incluidas las arterias ilíaca y femoral.

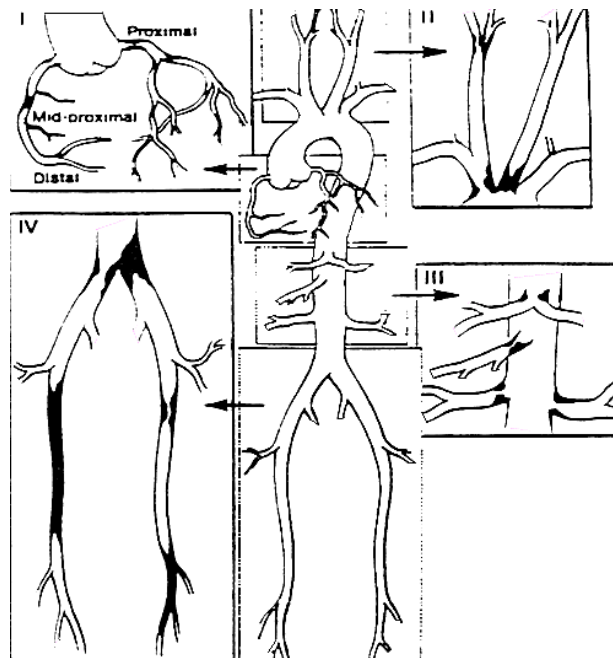


Figura 1.1.3: Patrón de distribución de lesiones ateroscleróticas en el sistema arterial: sitios predominantes (secciones de color negro) clasificados en cuatro lechos arteriales principales [1].

Los sitios más comunes para la formación de placa son la aorta descendente inferior y sus ramas principales (arterias ilíacas y femorales), seguidas de las arterias coronarias, las arterias de las extremidades inferiores, las arterias carótidas y las ramas arteriales viscerales de la aorta abdominal (arterias celiacas, superiores, mesentéricas y renales) [1]. La distribución aproximada de la circulación sistémica, el 84% de la volemia, es del 13% en las arterias, un 64% en las venas, un 7% en las arteriolas y capilares, otro 7% en el corazón y un 9% en los vasos pulmonares [40].

Las arterias grandes y medianas (ej. arterias aorta, carótida e ilíaca) y las arterias musculares de tamaño grande y mediano (ej. arterias coronarias, renales y poplíteas) son los vasos más comúnmente afectados por la aterosclerosis. En consecuencia, es más probable que la aterosclerosis se presente con signos y síntomas relacionados con la isquemia del corazón, el cerebro, los riñones y las extremidades inferiores. Las principales consecuencias clínicas de la aterosclerosis son el infarto de miocardio (ataque cardíaco), el infarto cerebral (accidente cerebrovascular), el aneurisma aórtico y la enfermedad vascular periférica (gangrena de las extremidades) [41].

## 1.1.2 Proceso de aterogénesis

El desarrollo de la afección vascular se caracteriza por un comienzo temprano denominado *fatty streak* o estría grasa. Con el paso de los años este proceso, que es considerado reversible, incrementa con la acumulación de lípidos provenientes de la sangre. En los primeros cinco a diez años posteriores se presentan las primeras lesiones fibrosas. En los años siguientes, estas placas se agrandan y modifican. En la mayoría de los casos, las placas de ateroma son asintomáticas. Sin embargo, en las últimas etapas es común la ulceración de la placa, rotura y formación de trombóticos. Los eventos antes mencionados son los síntomas más riesgosos y mortales de la enfermedad.

Actualmente existe una controversia sobre la clasificación, estandarización y correlación clínica de las placas desarrolladas durante la aterosclerosis, de modo que existe una gran cantidad de artículos relacionados acerca de las características de estas que dependen del tipo de tejido formado, la edad de los pacientes y los síntomas clínicos [42]. En general se distinguen ocho tipos de placas, las cuales se muestran en la Tabla 1.1.1. En esta tabla se describe el tipo de lesión y las principales características de la placa desarrollada.

Tabla 1.1.1: Clasificación de las lesiones ateroscleróticas [42].

Tipo		Características
Lesión tipo	I	Lesión mínima (lesiones tempranas)
Lesión tipo	Ila	Estría grasa con tendencia a la progresión
Lesión tipo	IIb	Estría grasa estable
Lesión tipo	III	Pre-ateroma (lesión intermedia)
Lesión tipo	IV	Ateroma (lesiones complicadas y vulnerable)
Lesión tipo	V	Fibroateroma
Lesión tipo	VI	Lesión complicada (hematoma-trombosis)
Lesión tipo	VII	Placa calcificada
Lesión tipo	VIII	Placa fibrosa



A partir de las placas del tipo III, de la clasificación anterior, se presentan síntomas clínicos importantes para la salud de los pacientes. A continuación, se proporciona más información acerca de dichos síntomas y sus características físicas.

**Lesión de tipo III:** es una lesión intermedia, lesión transicional o pre-ateroma, y se aplica a aquellas lesiones que morfológica y químicamente están constituidas por abundantes acumulaciones de macrófagos espumosos (algunos de los cuales vierten este material al exterior, dando lugar a acumulaciones de lípidos extracelulares, en general en escasa proporción).

**Lesión de tipo IV:** a partir de esta fase, el tejido resultante es conocido como ateroma. Este tipo de lesión se considera lesión avanzada debido a la desorganización de la íntima. Se define por la presencia masiva de abundantes acumulaciones de lípidos extracelulares que, observados con microscopio óptico, se observan como masas lipídicas (núcleos lipídicos). Estas lesiones incluyen la presencia de cristales de colesterol, y en algunos casos el centro lipídico no es lo bastante grande para observarlo a simple vista cuando se corta la arteria, pero son productoras de síntomas (clínicamente relevantes) por el desarrollo de fisuras en su superficie, hematomas o trombos.

**Lesión de tipo V:** tienen un alto predominio de tejido conjuntivo fibroso. Cuando el nuevo tejido es parte de una lesión con un centro lipídico (el tipo IV), este tipo de morfología se denomina fibroateroma o lesión Va. Si presenta zonas de calcificación, se denomina tipo Vb y, por último, cuando el centro lipídico no existe o es mínimo, se llama Vc. Estas lesiones, por regla general, estrechan las arterias más que las de tipo IV y desarrollan hendiduras, hematomas y trombosis con importantes consecuencias clínicas.

El aspecto clínico más destacado de estas lesiones consiste en causar el 20% de las muertes coronarias súbitas y los infartos de miocardio que generalmente ocurren en ausencia de trombo luminal. Por último, en los pacientes con angina estable tienen una reducción de la luz de más del 50% con una frecuencia de presencia de trombo del 20%. En conclusión, estas lesiones graves estrechan la luz del vaso y provocan la disminución del flujo sanguíneo. La morbimortalidad de las placas se presenta principalmente en las del tipo IV y V, en las que frecuentemente se producen rotura de la superficie de la lesión con hematoma o hemorragia y depósito de trombos.

**Lesiones de tipo VI:** son lesiones que tienen depósitos trombóticos visibles y hemorragia, además de lípidos y colágenos. Se suelen subdividir en VIa: rotura de la superficie con trombo y hemorragia; tipo VIb: presencia de trombo sin hemorragia; y tipo VIc, hemorragia sin trombo. Clínicamente, las lesiones de este tipo con presencia de trombo obstructivo pero lábil se conocen como lesiones inestables, y son el equivalente morfológico de la angina inestable. Son múltiples las causas que determinan hemorragia y depósito trombótico. La erosión o ulceración de la lesión es una de las causas bien conocidas.

La fisura de la superficie puede causar hemorragias masivas dentro de la lesión, depósito trombótico, rápida expansión de la lesión y síntomas. Las hemorragias que se producen dentro de la lesión a veces tienen su origen en la rotura de los capilares neoformados. El depósito trombótico en la lesión puede formarse en ausencia de defectos de superficie o hemorragia por cambios en el flujo sanguíneo secundarios a la deformidad que imparte a la superficie una lesión sobreelevada, facilitando el depósito de plaquetas en individuos susceptibles. En personas con episodios isquémicos, se han encontrado niveles de fibrinógeno plasmático elevados.

La mayoría de las lesiones tipo VI aparecen en la tercera o cuarta década de la vida, tras pasar primero la fase de ateroma (tipo IV). Sin embargo, también se han encontrado fisuras o hemorragias masivas asociadas a lesiones sólo de estría grasa.

En la Figura 1.1.4 se ilustra el proceso de infiltración de sustancias lipídicas y del sistema inmune para la formación de la placa de ateroma: en 1) se muestra el vaso normal; 2) la lesión endotelial con adherencia de monocitos y plaquetas; 3) monocitos y migración de células del músculo liso a la íntima, con activación de macrófagos; 4) macrófagos y captación de células de músculo liso de lípidos modificados y activación adicional y en 5) la proliferación a la capa íntima de células del músculo liso y elaboración de matriz extracelular (MEC), formando una placa bien desarrollada.

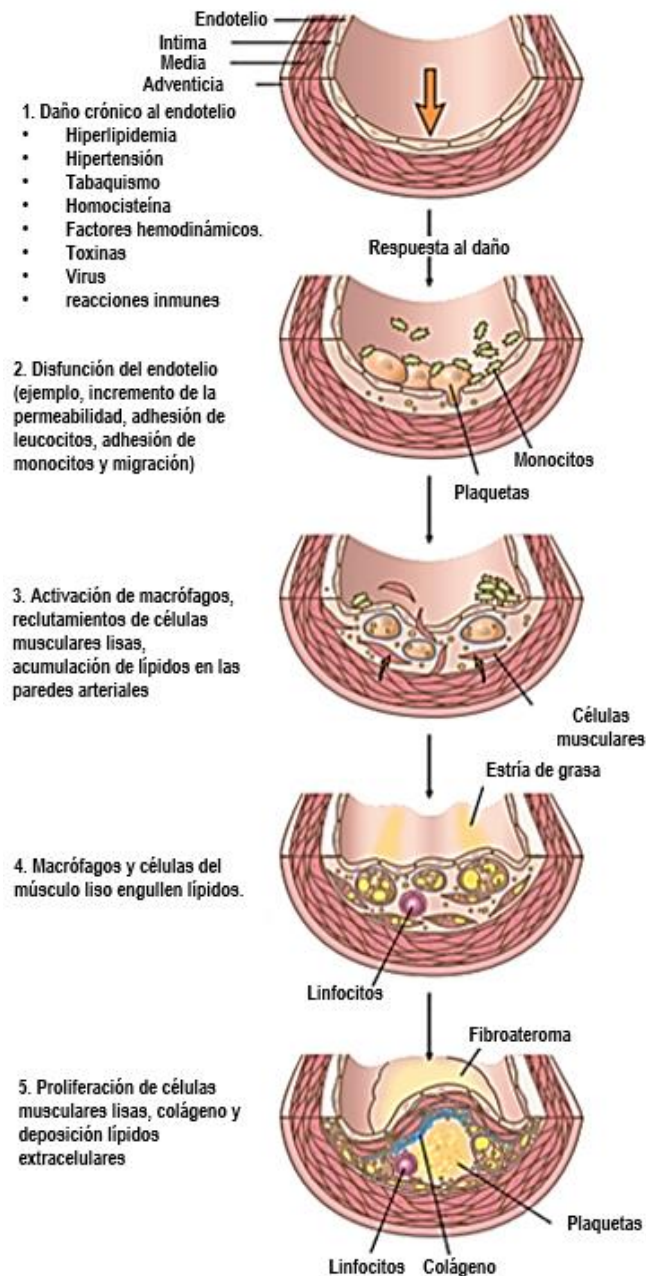


Figura 1.1.4: Respuesta a lesión en aterogénesis [41].

**Lesiones tipo VII** (lesión calcificada). En la cuarta década, las lesiones avanzadas se mineralizan, y se les aplica el término lesión tipo VII. El depósito de calcio reemplaza el depósito extracelular de células muertas y lípidos. La cantidad de calcio es variable y, aunque a veces en lesiones tipo IV de jóvenes también pueden verse pequeñas partículas de calcio cristalino con ayuda del microscopio, el tipo VII permite describir lesiones con mineralización importante, aunque exista también depósito de lípidos y tejido fibroso.

**Lesiones tipo VIII** (lesión fibrótica). Algunas lesiones ateroscleróticas, con frecuencia en arterias de extremidades inferiores, formadas enteramente por cicatrices de colágeno, con poco componente lipídico o sin él. Pueden obstruir severamente la luz de arterias de mediano calibre u ocluir las totalmente [42].

Las lesiones tipo V, VI, VII y VIII son lesiones ateroscleróticas más avanzadas. La medida biológica usada para designar estas lesiones es la desestructuración y deformidad de una parte de la íntima, que incluye, entre otros cambios, la presencia de depósitos de calcio. Se presentan desde la cuarta década de la vida.

### 1.1.3 Formación de trombo

Los trombos son formaciones de coágulos de sangre dentro de los vasos sanguíneos. Es uno de los síntomas clínicos más graves de la aterosclerosis, su desprendimiento a través del flujo sanguíneo es el principal causante de los ataques al corazón [43], [44]. Este proceso es una de las consecuencias del proceso de hemostasia en los vasos sanguíneos. La hemostasia es un sistema complejo de acciones biológicas que mantiene la sangre en estado líquido y que reacciona ante el daño vascular de una forma rápida y potente, limitando exclusivamente el sitio de la lesión vascular.

En general, en la sección dañada, se forma un coagulo sanguíneo que evita la pérdida significativa de sangre sin diseminar del trombo lejos del lugar donde es necesario para “sellar” la discontinuidad vascular [45]. El trombo inicia por la activación de plaquetas, glóbulos rojos, blancos y fibrinas contenidas en la sangre por el contacto con el factor tisular (FT) contenido en las membranas celulares de los fibroblastos de la matriz extracelular del endotelio [46]–[49].

En la Figura 1.1.5. se muestra el proceso de formación de un trombo. Sus integrantes: las plaquetas se adhieren a un factor de Von Willebrand (VWF) de la matriz de colágeno, se activan, secretan contenidos granulares a través de integrinas, producen trombina después de desarrollar una superficie procoagulante y forman un trombo contraído con fibrina.

En la parte de debajo de la imagen se muestra un mapa de color para caracterizar plaquetas el cual va de verde (baja señal de  $Ca^{2+}$ ) a rojo (alta señal de  $Ca^{2+}$ ). La trombina promueve la activación plaquetaria y convierte el fibrinógeno en fibrina. Las plaquetas discoides interactúan a través de los receptores adhesivos con los componentes de la matriz extracelular, el factor de Willebrand (VWF) y el colágeno, lo que produce una adhesión inestable y luego estable.

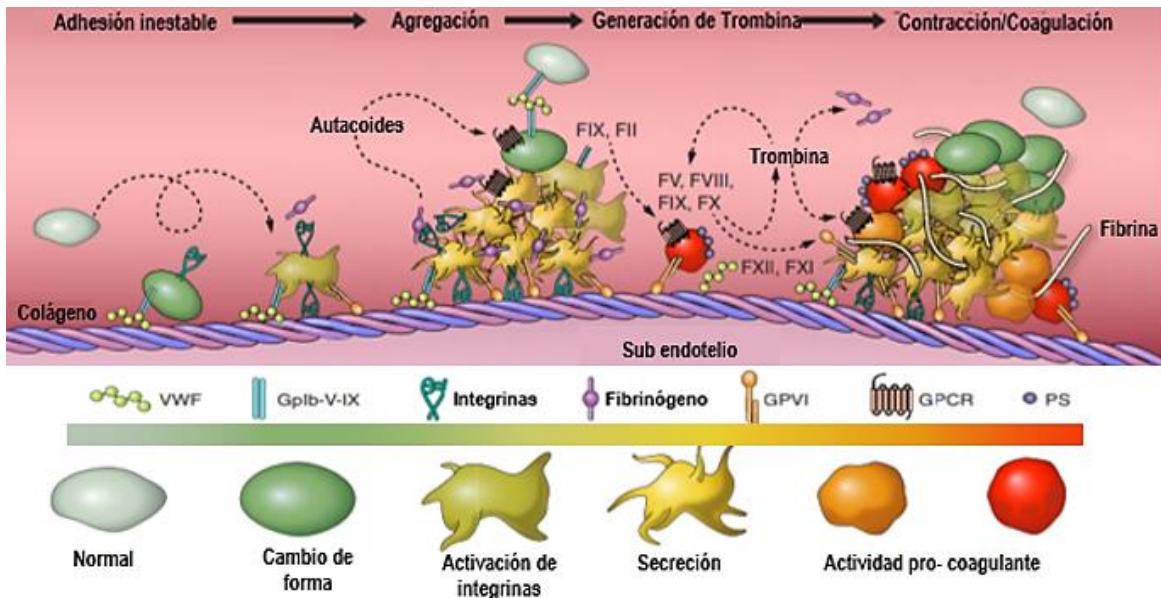


Figura 1.1.5: Etapas de activación plaquetaria y formación de trombos [48].

Las plaquetas adheridas se activan, cambian de forma para redondearse y forman pseudópodos, expresan integrinas activadas y secretan agentes autocrinos. Múltiples plaquetas que fluyen, luego se agregan a través de puentes de fibrinógeno, producen coágulos de fibrina a través de la acción de la trombina, y finalmente se contraen para formar un trombo muy compacto.

Los parches de plaquetas procoagulantes generan una superficie de membrana que aumenta dramáticamente la generación de trombina. El proceso de formación de un trombo ocurre rápidamente, por lo que la atención de sus síntomas requiere de atención inmediata para evitar que sus efectos se propaguen a lo largo del árbol endotelial y provoquen daños irreversibles en los pacientes.

### 1.1.4 Consecuencias clínicas de la aterosclerosis

Las principales consecuencias clínicas de la aterosclerosis se deben a la formación de trombos y al ensanchamiento de la túnica íntima. Se ha demostrado que la trombosis se produce por dos causas principales, la ruptura de la placa y la erosión de la superficie [50]. En la Figura 1.1.6, se muestra un resumen de las características morfológicas de las paredes arteriales a través del proceso degenerativo de las arterias a causa de la aterosclerosis.

La Figura 1.1.6 se divide en dos fases, la fase preclínica y la clínica. En la fase preclínica, placas del tipo I, II y III, la formación de placas es asintomática porque el ensanchamiento de las paredes no disminuye o interfiere significativamente con el flujo sanguíneo. Es a partir de las placas consideradas vulnerables (tipo III), que el ensanchamiento de los vasos, erosión y ruptura de las placas genera síntomas importantes para la hemodinámica de los pacientes.

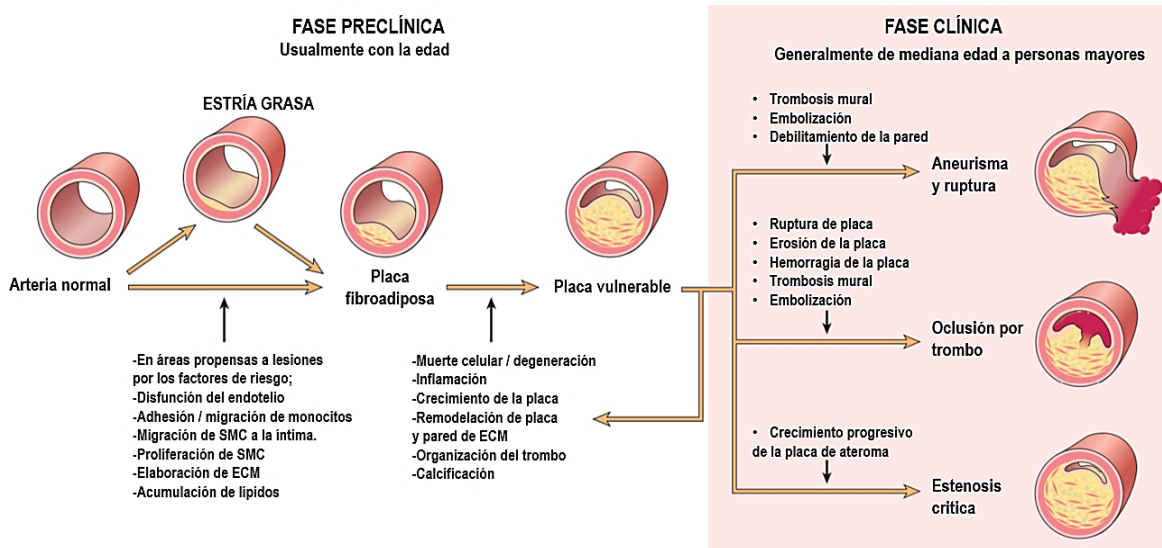


Figura 1.1.6: Resumen de la historia natural, características morfológicas, principales eventos patogénicos y complicaciones clínicas de la aterosclerosis [41].

La ruptura de la placa aterosclerótica se caracteriza por la exposición del núcleo necrótico, ubicado en un principio por debajo de la capa fibrosa formada en el crecimiento del ateroma, con el flujo sanguíneo. Se ha analizado cuantitativamente, en arterias cercanas al corazón, que el área porcentual ocupada por el núcleo necrótico, el porcentaje de macrófagos dentro de la capa fibrosa, el número de hendiduras de colesterol dentro del núcleo necrótico (reflejo de la presencia de colesterol libre) y el número de macrófagos cargados de hemosiderina (macrófagos inflamados) está directamente relacionado con el tipo de placa desarrollada [50], tal como se observa en los datos mostrados en la Tabla 1.1.2.

Tabla 1.1.2: Comparación del tamaño del núcleo necrótico, hendiduras de colesterol e infiltración de macrófagos en placas rotas, vulnerable, con erosión y estable en muertes coronarias súbitas [50].

Tipo de placa	% Centro Necrótico	No. Grietas de colesterol, sección transversal del núcleo necrótico	% Macrófagos inflamados, capa fibrosa
Ruptura	34±17	169±218	26±20
Vulnerable	34±17	96±104	15±14
Erosión	14±14	9.6±36	10±12

Las características morfológicas de las placas de ateroma mostradas en la Tabla 1.1.2 indican que la concentración de sus componentes es importante para predecir la ruptura de la pared. Esta investigación resalta que la composición de las placas formadas es importante para predecir sus consecuencias clínicas y sus propiedades mecánicas, lo cual servirá para predecir los síntomas de la aterosclerosis y eliminar la enfermedad.

### 1.1.5 Comportamiento mecánico de las placas de ateroma

Las paredes arteriales sin daño experimentan diferentes respuestas mecánicas según la velocidad y dirección de la carga que se les aplique a causa de su composición anisotrópica e incomprensibilidad [112]–[119]. Caso similar sucede en arterias afectadas con aterosclerosis. Sin embargo, su comportamiento mecánico depende de la concentración de elementos que penetran a través del

endotelio ensanchando las paredes del vaso (ver Figura 1.1.7). Su módulo elástico aumenta, disminuye o permanece sin cambios dependiendo del grado y la etapa de la enfermedad [60]–[64].

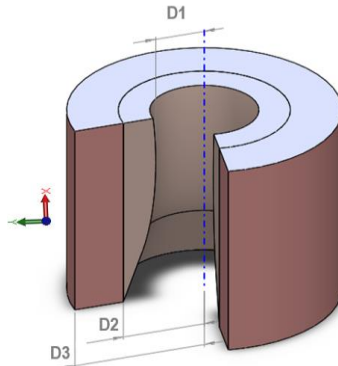


Figura 1.1.7: Ensanchamiento de las arterias por aterosclerosis; D1 se refiere al ensanchamiento de la capa íntima por la aterosclerosis, D2 representa el tamaño normal del vaso hasta la íntima y D3 el diámetro total del vaso hasta la adventicia.

Las placas de ateroma son materiales compuestos laminados que a su vez se subdividen en otro tipo de materiales compuestos transpuestos los unos con los otros. Presentan un elemento matriz (p. ej. matriz extracelular) y varios elementos de refuerzo en forma de fibras (p. ej. fibras de colágeno, elastina, la unión de varias células, como en el caso del endotelio y el tejido muscular) y/o particulado (p. ej. células o partículas aisladas) [65]. Con la presente investigación se busca describir el comportamiento de los sistemas propuestos a partir de la concentración de sus elementos principales para dilucidar su comportamiento a nivel macroscópico.

Los tejidos que se encuentran en las placas del tipo IV-VIII, son celulares, musculares, fibrilares, y calcificadas [66]. Pueden envolver al centro lipídico característico de placas del tipo IV. Los principales componentes de los tejidos mencionados se muestran en la Tabla 1.1.3.

Tabla 1.1.3: Principales componentes de los tejidos contenidos en las placas de ateroma.

No	Tipo de tejido	Componentes principales
1	Tejido endotelial	Células endoteliales.
2	Tejido muscular	Células musculares, fibras de colágeno y elastina.
3	Tejido fibroso	Fibras de colágeno y elastina.
4	Tejido calcificado	Todos los elementos anteriores calcificados.
5	Centro lipídico	Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y macrófagos inflamados.

En la Tabla 1.1.3 se enlistan del lado izquierdo los tejidos característicos de las placas de ateroma y del lado derecho sus principales componentes. Todos los elementos mencionados anteriormente están inmersos en la matriz extracelular correspondiente a las células características del tejido analizado.

## 1.1.6 Tratamientos disponibles

La aterosclerosis se considera una enfermedad no transmisible que se puede prevenir al reducir el uso nocivo del alcohol, la ingesta de sal o sodio, el consumo de tabaco y al aumentar las actividades físicas de los pacientes y tener una dieta saludable [16]. Sin embargo, al ser una enfermedad silente y de lenta progresión sus síntomas se expresan en etapas tardías, cuando la amputación del tejido afectado es inminente.

Cuando la enfermedad se detecta en etapas tempranas, se recomienda el uso de fármacos, entre ellos antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, entre otros, que eviten la adhesión plaquetaria en la pared endotelial, la formación de tejido conjuntivo y trombos. No obstante, en la mayoría de los casos la detección de ateromas es tardía y se presentan complicaciones que requieren de tratamientos más invasivos para evitar la muerte de los pacientes [4].

En la Figura 1.1.8 se muestra la clasificación de los tratamientos disponibles que se emplean para remover placas de ateroma, los cuales van de derecha a izquierda dependiendo de la complejidad del tratamiento.



Figura 1.1.8: Tratamientos disponibles ordenados de izquierda a derecha por el nivel de reversibilidad.

La angioplastia es el método más empleado en la actualidad para contener los efectos adversos de la aterosclerosis. Consiste en la colocación de un catéter instrumentado con diferentes dispositivos que permiten el ensanchamiento por medio de un dispositivo conocido como balón (Figura 1.1.9) y/o la posterior colocación de un *stent* que funciona como andamio para mantener el flujo sanguíneo y detener el ensanchamiento de las arterias (Figura 1.1.10.). Sin embargo, existen graves problemas relacionados con el desprendimiento del *stent* colocado en las arterias. La principal es la formación de embolias instantáneas que generan la formación de trombos y la falta de irrigación sanguínea. El problema anterior se reduce con la colocación de *stents* que liberan fármacos una vez que se han colocado en la sección afectada controlando la inflamación [67].

Otra técnica medianamente invasiva es el uso de aterectomías. La aterectomía es un término general que se emplea para designar un conjunto de procedimientos para abrir las arterias obstruidas al cortar o triturar las placas de ateroma acumuladas, algunos ejemplos de los instrumentos empleados en la aterectomía se muestran en la Figura 1.1.11. En a) se muestra una arteria bloqueada por tejido estenótico; en b) se muestra una técnica de aterectomía direccional empleada para remover arterias blandas mediante un catéter acondicionado con punta cortante en sus extremos que corta y almacena en una cámara el contenido cortado; en c) se muestra un perno abrasivo recubierto con diamante que funciona como un esmeril rotacional para remover las placas de ateroma preferentemente calcificadas en donde los residuos son tan pequeños que pueden ser asimilados por los sistemas propios del cuerpo; y en d) se muestra un dispositivo para remover placas de ateroma por medio de extracción translaminar en la cual se cortan pedazos de la arteria y se absorben por el catéter para que no sean asimilados por el flujo sanguíneo [68].

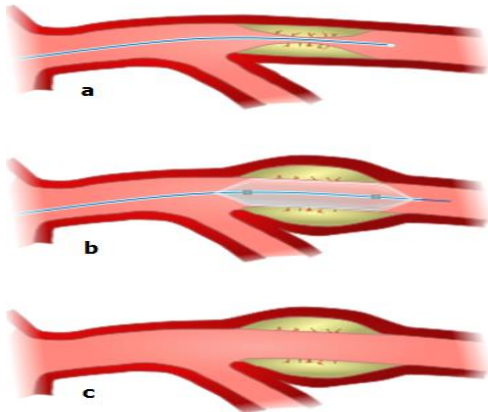


Figura 1.1.9: Angioplastia por balón a) Se introduce un catéter guía hasta la sección afectada; b) al llegar a la sección se infla y desinfla un balón instrumentado en la punta para distender el vaso y c) una vez distendido se retira el balón [69].

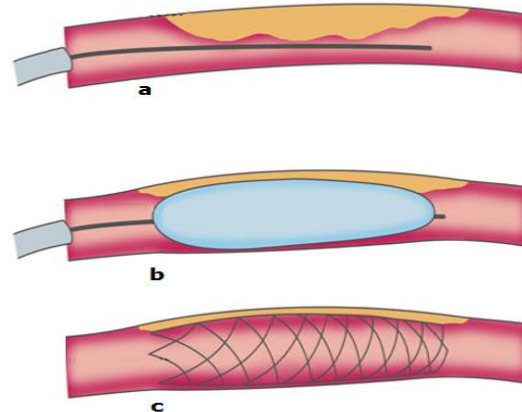


Figura 1.1.10: Angioplastia con *balón y stent*. El procedimiento es similar al que se muestra en la Figura 1.1.9, en los puntos a) y b) pero el catéter viene instrumentado con la malla que queda fija de en las paredes del vaso, una vez que el catéter se retira [70].



Figura 1.1.11: Diferentes técnicas de aterectomía [68].

Por otro lado, existen otras técnicas alternativas más agresivas e invasivas, pero de solución inmediata, cuando no se cuenta con la instrumentación endovascular adecuada o existen problemas muy severos en el interior de las arterias. Estas técnicas consisten básicamente en la endarterectomía y la colocación de un baipás. La endarterectomía carotídea es un tipo de intervención quirúrgica en arterias cercanas a la arteria carótida en el cuello del paciente, donde se realiza una incisión importante con el fin de extirpar la placa. Una vez que se ha extraído la placa de la arteria carótida, más sangre rica en oxígeno pasa por la arteria y llega al cerebro (Figura 1.1.12).

Esto reduce el riesgo de derrames cerebrovasculares. De las intervenciones cardiovasculares realizadas en los Estados Unidos, es la tercera más común. Se recomienda en pacientes cuando el ensanchamiento de la arteria alcanza el setenta por ciento o más [71], [72].



La técnica de *baipás* se emplea cuando las arterias cercanas al corazón se encuentran totalmente obstruidas. Consiste en la implantación de un vaso extraído de una sección de menor relevancia para la hemodinámica del paciente, generalmente extraído de la pierna, que funge como un canal alternativo y restablece la circulación (Figura 1.1.13) [4].

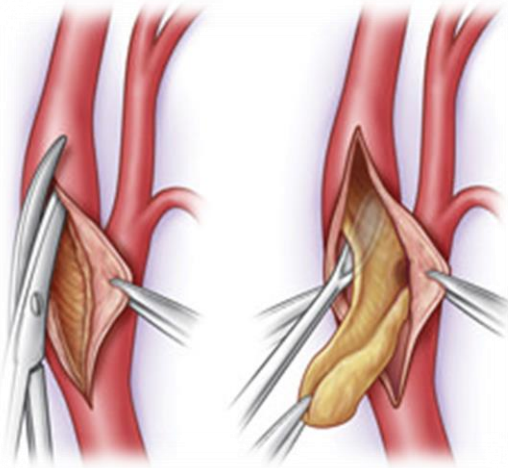


Figura 1.1.12: Esquema representativo de una endarterectomía carotídea [73].

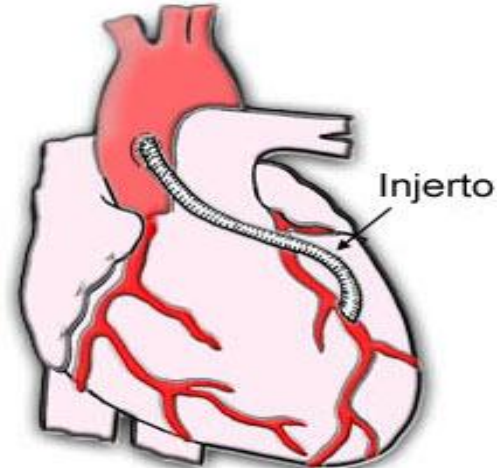


Figura 1.1.13: Técnica de *baipás*, imagen extraída de Texas Heart Institute [74].

Existe una amplia variedad de tratamientos disponibles para remover la aterosclerosis, las cuales dependen principalmente del grado de estenosis y ubicación de la placa de ateroma. No obstante, entre los inconvenientes que vale la pena mencionar respecto a estos tratamientos expuestos se encuentran:

- El uso de bioprótesis medianamente invasivas tienden a encarnarse, desprenderse de los vasos anclados a causa de las fuerzas ejercidas por la sangre y presentar la reestenosis del vaso por adhesión de partículas (p. ej. lipoproteínas de baja densidad, plaquetas, sales de calcio, etc.) [75], [76].
- En cuanto al empleo de técnicas remediales que requieren el empleo del bisturí (*baipás*, endarterectomía, craneotomía, etc.), el hecho de realizar incisiones y derivaciones vasculares supone grandes riesgos para la vida de los pacientes.
- Actualmente existe la duda de cuál de estos tratamientos es más efectivo para combatir el desarrollo de placas de ateroma. Por ejemplo, se han realizado diferentes estudios comparativos de la efectividad de la técnica de *baipás* vs la colocación de *stents* [11], [75] o aterectomía rotacional vs *stent* [77].
- En ambos casos se concluye que los niveles de reestenosis son similares. Aunque, la colocación de una bioprótesis puede presentar síntomas clínicos importantes por su posible desprendimiento.

Las técnicas para controlar la aterosclerosis dependen de las características físicas de las placas y de la ubicación de estas. La caracterización de las placas se obtiene principalmente por la ecografía que proporciona imágenes poco claras de la composición de las placas de ateroma [78]. Por tal motivo, es importante ahondar en la caracterización de las propiedades físicas de las placas de ateroma a partir del tipo de placa desarrollado en los pacientes para decidir el método adecuado para eliminarlas. Una forma eficaz de hacerlo sería tomar información en tiempo real de su composición para conocer la resistencia mecánica de los tejidos a granel y con ello proponer mejores técnicas para la remoción de

las placas. Se requiere mayor investigación acerca de las propiedades individuales de las placas de ateroma, mejorar las técnicas de reconocimiento ateroma y las metodologías para procesar los datos obtenidos. Lo anterior permitiría un ahorro en el tratamiento en general y en los insumos para aplicar terapia a los pacientes.

El ahorro en el tratamiento de la aterosclerosis también se puede lograr al estandarizar los procedimientos se emplea hoy en día para remover las placas de ateroma. Por tanto, es preciso contar con alternativas más económicas para remediar los efectos de las enfermedades cardiovasculares. Para ello recientemente se emplean nuevas tecnologías que consisten utilizar efectos magnéticos [20], sónicos [21] y luminosos [22]. Una alternativa que llama la atención de los científicos es el empleo de ondas ultrasónicas; debido a que no ionizan a los electrones a su paso y permiten el diagnóstico y tratamiento en conjunto. Hoy en día se emplea en distintas aplicaciones en medicina tales como; la eliminación de diferentes malformaciones en el cuerpo, el tratamiento de distintos tipos de cánceres [23], la administración transdérmica ultrasónica de medicamentos [24], por medio de sonoforesis [25], disolución de trombos [26], extracción de sustancias de los tejidos [27], entre otras.

En la siguiente sección se describen las formas de aplicación del ultrasonido como medio terapéutico para remover otro tipo de malformaciones, asociadas principalmente a la remoción de tumores malignos, así como las recientes investigaciones de su aplicación para eliminar placas de ateroma.

## 1.2 Ultrasonido médico

El Ultrasonido (US) son ondas sónicas que son emitidas a frecuencias mayores a las audibles por el ser humano (mayor a 20kHz). Produce longitudes de onda corta, lo que permite la reflexión en superficies muy pequeñas [79]. Sus aplicaciones tecnológicas son numerosas, tales como: medición de distancias, espesores, control de procesos y calidad en la industria, evaluación no invasiva en medicina, administración de fármacos [80], detección de defectos en hormigón y en soldaduras, sondeo del lecho marítimo y control de termitas subterráneas en biología [81], reconocimiento de objetos, localización de piezas arqueológicas, ensayos no destructivos en metales y simulación de procesos [82], extracción de aceites y esencias de materiales orgánicos [83], entre otras.

**Ultrasonido de diagnóstico.** También conocido como sonografía o ultrasonografía, es una técnica de diagnóstico no invasiva que se utiliza para producir imágenes dentro del cuerpo. Las sondas del ultrasonido de diagnóstico, producidas con la ayuda de transductores piezoeléctricos, la captura de imágenes se realiza a frecuencias en el orden de los MHz [84].

**El ultrasonido terapéutico.** Interactúa con los tejidos del cuerpo para modificarlos por efectos térmicos o mecánicos. Entre las modificaciones posibles están: mover, calentar y/o destruir tejido, disolver coágulos y administrar fármacos a sitios específicos [85], [86]. Una ventaja del empleo de ondas ultrasónicas es que la mayoría de las técnicas de tratamiento terapéutico no son invasivas con el paciente.

## 1.2.1 Historia del ultrasonido en medicina

El empleo de ultrasonido en el sector médico para el diagnóstico y tratamiento de diversas afecciones es extenso. Al descubrirse los efectos del ultrasonido se empezaron a desarrollar técnicas de diagnóstico y terapia para diferentes padecimientos. Debido al temor de efectos secundarios, las técnicas de diagnóstico tomaron ventaja sobre las terapéuticas, las cuales tuvieron auge hasta finales del siglo XX. Los hechos históricos más relevantes del empleo de ondas ultrasónicas en el sector terapéuticos se describen a continuación:

- El uso de ondas sonoras como medio terapéutico inició probablemente con la existencia del ser humano, cuando los recién nacidos eran calmados con sonidos para reducir su llanto y tranquilizarlos.
- El US se hace notar en el siglo XVII como fenómeno de la naturaleza, cuando el biólogo italiano, Lazzaro Spallanzani descubre cómo los murciélagos lo emplean para atrapar a sus presas y buscar frutos [87].
- En 1880 Pierre Curie y su hermano Jacques Curie en París, Francia descubren el efecto piezoeléctrico en ciertos cristales [88].
- En 1917 Paul Langevin desarrollo los primeros traductores sónicos (150 kHz, 1 kW). Al probarlos bajo el agua observó sus efectos en organismos biológicos al presenciar la muerte inmediata de los peces nadando cerca [27].
- Karl Theodore Dussik en 1930 intentó detectar tumores cerebrales. Hecho que causó pánico en la comunidad científica [87]–[89].
- 1942 empleo de HIFU en animales (Lynn y Putnam; Lynn et al) [2].
- La aceptación del US como instrumento de diagnóstico en medicina fue en el año de 1950. En esa época los equipos de US eran de gran tamaño, ocupaban espacios considerables y no se aplicaba gel conductor por lo que los pacientes eran sumergidos en un estanque lleno con una solución conductora, sin moverse durante la adquisición de las imágenes [87].
- 1970 - 1980 el ultrasonido se convirtió en un pilar de diagnóstico en los campos de; cirugía general, urología, oftalmología, obstetricia y ginecología [48].
- El primer sistema de HIFU aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), fue desarrollado en la década de los ochenta [90].
- En 2001, HIFU también se usó para extirpar fibroadenomas de mama, pocos años después, tanto las administraciones europeas como las estadounidenses aprobaron su uso para tratar fibromas uterinos.
- En 2004, la FDA aprobó el tratamiento de US para remover fibromas uterinos desarrollado por una compañía israelí, que también desarrolló un tratamiento no invasivo de diversas enfermedades cerebrales tales como cáncer cerebral, enfermedad de Parkinson y accidente cerebrovascular [91].
- En 2013 se desarrolló la guía de Imágenes con resonancia magnética (IRM) con implementación de HIFU para el tratamiento de los fibromas uterinos y la paliación ósea mediante ultrasonido térmico.

En resumen, el US terapéutico se establece a finales del siglo XX. A pesar del retraso que se tuvo en esta área por años, actualmente se desarrollan un sinnúmero de aplicaciones con el ultrasonido, que pueden mejorar las técnicas de operación y tratamiento de diversos padecimientos.

## 1.2.2 Técnicas de empleo del US terapéutico

Las ondas ultrasónicas se producen con la ayuda de cristales piezoeléctricos que sirven como transductores del sonido, convierten una señal eléctrica en sonido y viceversa. El ultrasonido puede ser continuo o discontinuo, como se muestra en la Figura 1.2.1 y Figura 1.2.2, respectivamente.

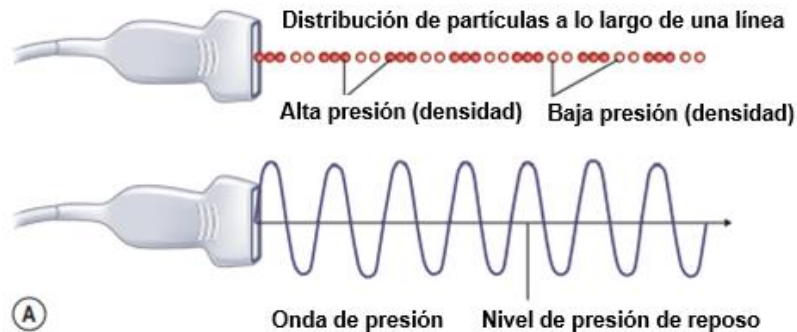


Figura 1.2.1: Descripción de ondas continuas y efecto de fluctuación en las partículas.

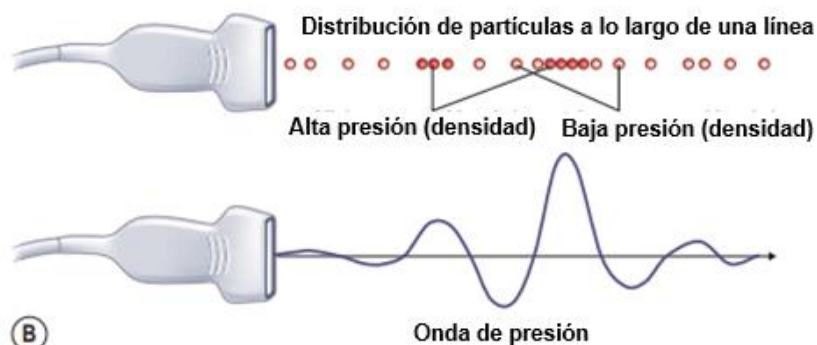


Figura 1.2.2: Descripción de ondas pulsadas y efecto de fluctuación en las partículas.

La velocidad del ultrasonido en los tejidos blandos depende de su rigidez y densidad, cuanto más rígido es el material, mayor es la velocidad. El comportamiento de las partículas además de ser afectado por la amplitud de la frecuencia y el tipo de onda (continua o pulsada), también es afectada por el tipo de dispersión de la fuente de las ondas producidas, tal como se observa en la dispersión o concentración de la luz en espejos cóncavos o convexos (ver Figura 1.2.3).

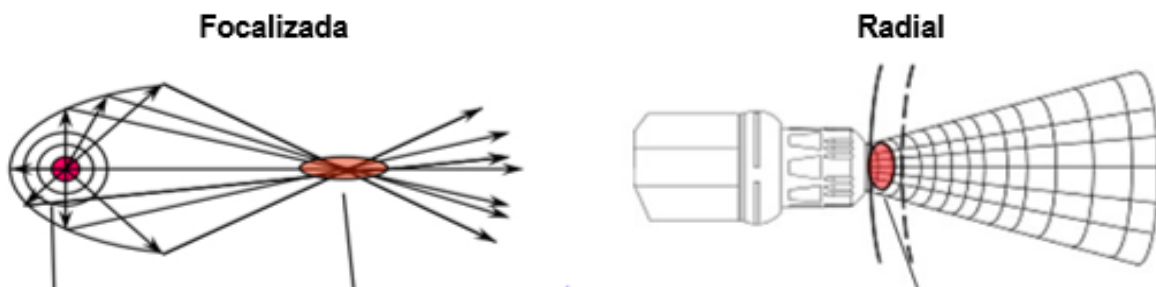


Figura 1.2.3: Forma de distribución de ondas sonoras en transductores médicos [92].

### **1.2.3 Ultrasonido focalizado**

El ultrasonido focalizado se emplea principalmente por medio de haces de alta intensidad (HIFU por sus siglas en inglés). Consiste en la aplicación de energía de ultrasonido en un área específica para calentar y destruir localmente el tejido enfermo, técnica conocida como ablación de los tejidos [93]. El HIFU se ha implementado en el sector médico en operaciones cada vez menos invasivas debido a que sus efectos pueden propagarse a través de los tejidos sin dañarlos hasta llegar a un punto específico donde sus efectos se concentran [2], [93]–[95].

Dependiendo de los parámetros de dosificación, es decir, intensidad del campo y tiempo de exposición: las aplicaciones clínicas del ultrasonido focalizado generalmente se agrupan en dos categorías: hipertermia por ultrasonido y cirugía por ultrasonido focalizada. Generalmente, durante las aplicaciones de hipertermia, los tejidos se exponen a ultrasonidos durante largos períodos (de 10 a 60 minutos) a niveles de intensidad bajos, de modo que la temperatura del tejido irradiado se eleva y se mantiene entre 41 y 45°C durante la terapia.

El cambio biológico inducido es reversible en algunos casos. Por lo contrario, la cirugía de ultrasonido focalizado utiliza estallidos intensos relativamente cortos (de 0,1s a 30s) para inducir cambios irreversibles en el volumen del tejido focal. En este tipo de aplicaciones, los efectos acústicos no lineales y la cavitación acústica generalmente desempeñan papeles esenciales; la temperatura del tejido en la zona focal alcanza un rango entre 70 y 90°C en pocos segundos [96].

#### **1.2.3.1 Efectos térmicos**

Los principales efectos del HIFU son térmicos. Cuando un haz de HIFU pasa a través de un volumen de tejido, parte de la energía del campo acústico primario se absorbe localmente por el tejido y se convierte en calor. Esto resulta en un aumento de temperatura cuya magnitud es una función de las propiedades físicas del medio (coeficiente de absorción acústica, densidad y calor específico), de las características del dispositivo de ultrasonido (geometría del haz) y de la frecuencia e intensidad acústica promediada en el tiempo del campo acústico [97], [98]. La temperatura del tejido elevada a más de 60°C durante 1s generalmente conduce a una muerte celular instantánea e irreversible mediante necrosis de coagulación en la mayoría de los tejidos, que es el mecanismo principal para la destrucción de células tumorales en la terapia con HIFU [99].

#### **1.2.3.2 Manipulación de partículas**

Un haz ultrasónico genera vibraciones que mueven a las partículas de los objetos en dirección de la propagación de las ondas, de modo que éstas son conducidas a través de la dirección en la que son empujadas. En ocasiones se utiliza US directamente, para mover objetos pequeños a través de la fuerza de radiación acústica que impulsan a las partículas suspendidas en dirección paralela al gradiente del campo acústico [100].

Una onda estacionaria se configura al excitar el transductor a una frecuencia de resonancia que genera un patrón de gradientes de presión dentro del fluido que afecta la manipulación de células. En la Figura 1.2.4; en a) se observa la distribución uniforme de células en el fluido; b) camino de las células a un nodo de presión (b); y (c) reunión de células en el nodo.

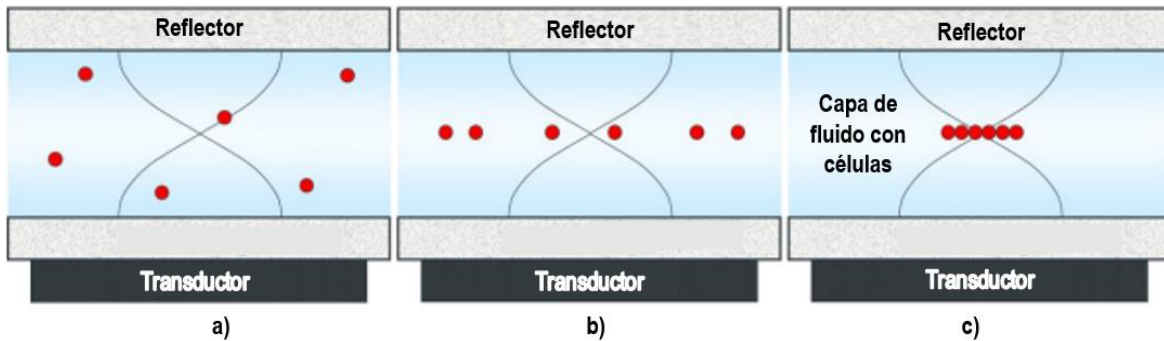


Figura 1.2.4: Representación esquemática del resonador estratificado [101].

La manipulación de la materia también es el resultado de los efectos de la propagación de ondas ultrasónicas. Por ejemplo, el desgaste de los materiales por la cavitación, calentamiento de las superficies, fatiga del material y formación de grietas [95], [101]–[103].

### 1.2.3.3 Aplicación de HIFU para remover placas de ateroma

En 2010 se realizó un estudio empleando un transductor US dual capaz de generar imágenes y brindar tratamiento térmico por medio de HIFU para reducir las placas de ateroma calcificadas en cuatro cerdos, sin necesidad de un procedimiento invasivo [104].

En la Figura 1.2.5 se muestra la técnica de aplicación del US en uno de los cerdos estudiados. En A) se realiza el marcado de la piel y posicionamiento de la matriz US de modo dual; las líneas azules se dibujan en la piel sobre la ingle izquierda, para tener una mejor visualización de la placa aterosclerótica en la exploración longitudinal (L) y transversal (T) de US. El punto de intersección (flecha) representa el punto de mejor visualización de la placa, sobre el cual se centró la matriz estadounidense de modo dual. En (B) se muestra la colocación de la matriz US de modo dual centrada sobre la placa, y un marco metálico sostiene una membrana delgada sellada a la piel con cola.



Figura 1.2.5: Aplicación de HIFU no invasivo, para remover la placa de ateroma en un puerco [104].

El agua desgasificada contenida en la membrana proporciono un acoplamiento acústico del transductor a la piel. El tiempo de exposición al US fue de entre 0.25 Y 2s, a intensidades ultrasónicas de 4,100-5,600 W/cm<sup>2</sup>. Los animales fueron sacrificados en diferentes momentos después del procedimiento (no más de 7 días) para explorar los cambios histológicos ocasionados por el ultrasonido.

En la Figura 1.2.6 se aprecia ablación de una parte importante del ateroma. En (A) la tinción con aumento a 10 (izquierda) muestra una lesión discreta de HIFU dentro de la sección verde. Las flechas apuntan al revestimiento endotelial de la placa de ateroma intacto. En (b) la imagen en la ampliación 20 (derecha) muestra un agregado lesionado térmicamente de macrófagos cargados de lípidos con núcleos basófilos oscuros condensados o encogidos y paredes celulares rotas [104].

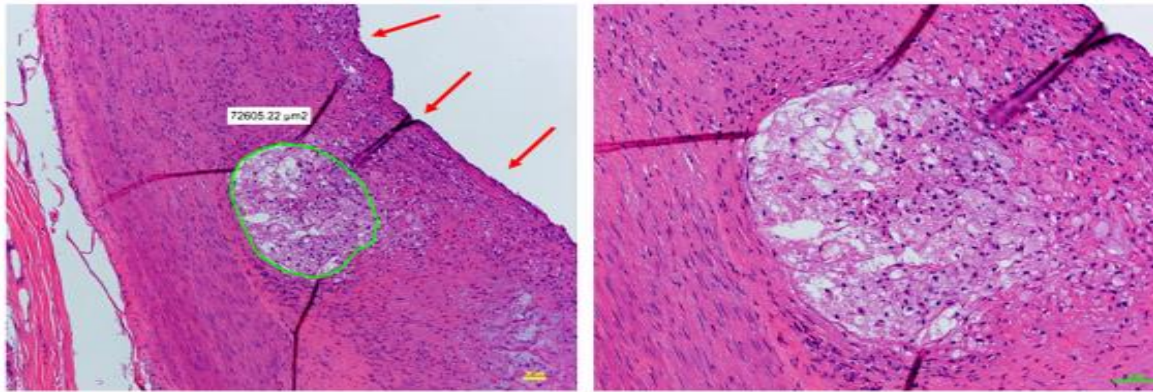


Figura 1.2.6: Aspecto histológico de la lesión inducida por HIFU en la placa de ateroma [104].

Se observó el reordenamiento de las células musculares lisas, macrófagos e inicios de hemorragia interna. No se observó ruptura arterial, disección o perforación dentro del rango de los niveles de exposición utilizados, lo cual en caso de existir representaría una seria limitación para su posible aplicación debido a que el colágeno subendotelial expuesto puede iniciar la formación de tapones plaquetarios y la formación de trombos.

El hecho de que el endotelio permaneció intacto a pesar del daño dentro de la placa se atribuyó a la disipación de calor a causa del flujo sanguíneo. Los resultados mostraron la viabilidad de utilizar HIFU, a través de un abordaje extracorpóreo completamente no invasivo, para inducir lesiones térmicas dentro de las placas ateroscleróticas.

#### 1.2.4 Ultrasonido pulsátil

El efecto más perceptible de la aplicación de ultrasonido pulsátil en fases líquidas es la cavitación. Tiene muchas aplicaciones dentro del sector médico, tales como: aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática celular [105], fibrinólisis [106] y trombólisis [107], administración localizada de fármacos [102], entre otras.

En el caso fases en estado sólido se crean grietas en el material y con ello se pueden formar cortes en áreas determinadas, o depositar fármacos como anteriormente se mencionó. Por otra parte, la cavitación en fases líquidas se presenta de dos formas principales, estable e inercial, lo cual depende de la intensidad de la onda de propagación y de su forma.

**Cavitación estable.** Consiste en la creación de cavidades dentro de un fluido que crecen en un campo de presión acústica como resultado de la difusión durante el medio ciclo de expansión, debido a la disminución de presión dentro de la burbuja. Parte del líquido que rodea la burbuja se difunde a través de la capa límite y se convierte en vapor dentro de la burbuja. En el medio ciclo de contracción posterior, como resultado del aumento de la presión dentro de la burbuja, parte de este vapor se condensa y se difunde. Esta difusión se "rectifica" porque el área superficial de una burbuja en el estado expandido es mucho mayor que en el estado contraído, proporcionando un área mayor para la difusión del gas en la burbuja que para la difusión fuera de ella [108] (ver Figura 1.2.7 B).

**Cavitación inercial.** Se le conoce a la formación de burbujas que inicialmente crecen bajo las circunstancias de la cavitación estable pero experimentan un crecimiento rápido, que usualmente dura pocos ciclos, seguido de una explosión de microburbujas [108]. Su proceso de formación se muestra en la Figura 1.2.7 C.

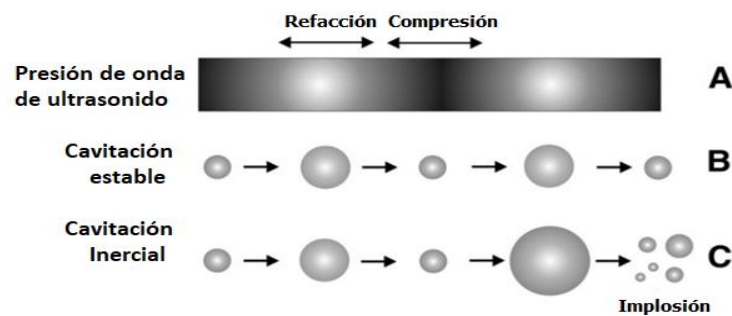


Figura 1.2.7: Cavitación estable e inercial. (A) Representación esquemática de una onda de presión acústica. (B) y (C) muestran, respectivamente, cavitación estable e inercial de microburbujas, (I. Lentacker, 2014) [108].

### 1.2.5.1 Aplicación de ultrasonido pulsado en placas de ateroma

En 2015 se empleó ultrasonido pulsado para eliminar la placa aterosclerótica de un conejo *in vivo*. Se removió con éxito gran parte del tejido lipídico con un transductor plano no enfocado que operó a 5,3MHz [91]. La técnica resultó más invasiva que el empleo de HIFU del estudio mencionado con anterioridad porque se realizaron cortes en la piel del conejo para alcanzar la arteria afectada (ver Figura 1.2.8) [91].



Figura 1.2.8: Acoplamiento del transductor a la arteria carótida del conejo, nótese que se realizó un corte en la piel para llegar a la sección requerida, (Christakis Damianou, 2015) [91].



Por otra parte, debido a la proximidad de la placa con la arteria con empleo de HIFU se puede producir daño térmico crucial como se mostró en [104]. Motivo por el cual se decidió emplear US pulsátil para minimizar los efectos térmicos, dejando un daño potencialmente no severo en la arteria.

La cara externa del transductor se enfrió mediante un flujo continuo de agua desgasificada circulante a lo largo del transductor, de tal forma que el intercambio de temperatura con los tejidos adyacentes no sobrepasara a 1°C. La intensidad promedio del pulso varió de 10 a 30 W/cm<sup>2</sup>, con un factor de trabajo 10%-40% a 100Hz, respectivamente. Con ese transductor se eliminó hasta una profundidad de 2mm, en 25 minutos (ver Figura 1.2.9).

Este tipo de tecnología parece prometedora para la eliminación de ateromas en humanos, siempre que se recolecte el material disuelto de la placa. Dicho material no debe fluir en el torrente sanguíneo ya que la exposición con la sangre provocará la activación plaquetaria dependiendo del tamaño de las partículas y provocar eventos trombóticos en los pacientes. Se debe tener cuidado de recoger todas las partículas eliminadas. Por ejemplo, en estudios con aterectomía [109], [110] se utilizó un mecanismo de succión para recoger las partículas eliminadas.

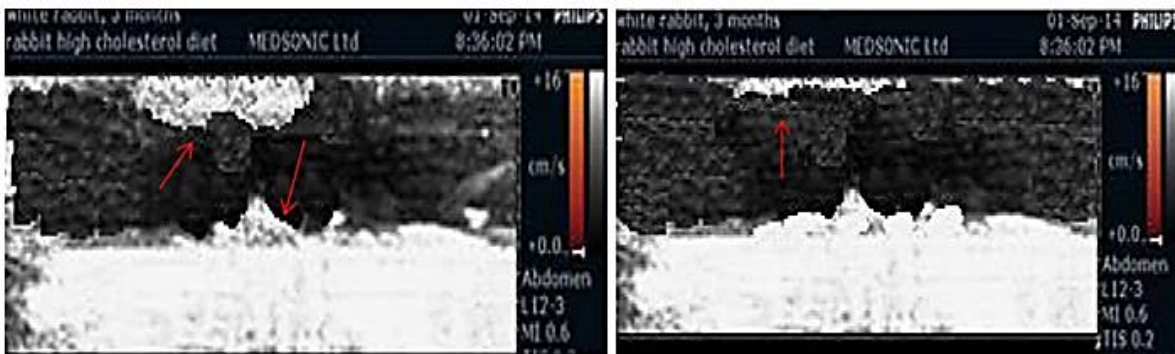


Figura 1.2.9: Desgaste de la pared arterial del conejo a partir de la aplicación de ultrasonido de alta frecuencia, para generar burbujas [91].

Los ejemplos de aplicación de ondas ultrasónicas muestran la eficacia experimental de su empleo para remover la placa de ateroma, pero se requiere de mayor investigación de los efectos a corto y largo plazo. Sin embargo, en la literatura hacen falta estudios teóricos que vislumbren la influencia de ondas ultrasónicas en los tejidos biológicos. Figura 1.2.10

En este sentido, se propone la presente investigación en la cual la aplicación de US para remover placas de ateroma consiste principalmente en la ablación de los tejidos por la concentración de calor y el desgaste por cavitación. Se investigarán y calcularán las propiedades mecánicas de los componentes principales de los tejidos desarrollados durante la aterosclerosis que provocan sus síntomas clínicos con la finalidad de vislumbrar su resistencia ante las perturbaciones provenientes de US. Los valores calculados teóricamente darán los parámetros de aplicación de sensores ultrasónicos para su futura implementación.

# CAPÍTULO II

## MARCO TEÓRICO

En este capítulo se describe la forma como se constituye la materia y las ecuaciones gobernantes que la representan. Las características de los materiales dependen de las fuerzas de cohesión y de adhesión con que se unen. En el caso de materiales idealmente isotrópicos las propiedades se definen por las fuerzas cohesivas porque estas definen sus propiedades mecánicas [111]. En cambio, para materiales compuestos, como en el caso de los tejidos biológicos, las fuerzas de adhesión son las que determinan sus propiedades (siempre y cuando las fuerzas cohesivas no sean inferiores) [112]. Considerando el hecho anterior, en este capítulo se describe la teoría relacionada con estas fuerzas y la forma de obtener las propiedades mecánicas de los materiales a partir de ellas. Con base a esas propiedades se pueden predecir el comportamiento de un conjunto de elementos ante cualquier perturbación. Además, en función de que la ablación de los tejidos por US también puede efectuarse con cavitación, se describe el fenómeno por medio de la teoría de nucleación clásica y la tensión superficial.

Finalmente, se mencionan algunos fenómenos del sonido que son empleados para la caracterización de transductores ultrasónicos con la finalidad de proponer un transductor comercial para desarrollar y experimentar con dispositivos que sean capaces de remover placas de ateroma.

### 2.1 Teoría cinética de los gases ideales

La teoría que se emplea como referencia para explicar el comportamiento de las moléculas a granel, es la teoría de los gases ideales, la cual después se desarrolló para el manejo de gases reales por medio de la ecuación de estado de *Van der Waals*. Un gas ideal es aquel en el que todas las colisiones entre átomos o moléculas son perfectamente elásticas, esto es, no existen fuerzas atractivas intermoleculares y el volumen de las moléculas es despreciable respecto al volumen global del gas. Se puede visualizar como una colección de esferas perfectamente rígidas que chocan unas con otras, pero sin interacción entre ellas. En tales gases toda la energía interna está en forma de energía cinética y cualquier cambio en la energía interna va acompañada de un cambio en la temperatura.

La teoría cinética de los gases describe como se efectúa el movimiento de las partículas de un gas considerado ideal [113]. Establece que el calor y el movimiento están relacionados, por medio de los siguientes postulados:

- Un gas ideal está formado por  $N$  partículas puntuales (átomos o moléculas).
- Las moléculas gaseosas se mueven a altas velocidades, en forma recta y desordenada.
- Un gas ideal ejerce presión continua sobre las paredes del recipiente que lo contiene debido a los choques de las partículas con las paredes de este.
- La energía cinética media de la translación de una molécula es directamente proporcional a la temperatura absoluta del gas.

### 2.1.1 Ecuación de estado de gases ideales

La ecuación de estado que describe el comportamiento de un gas ideal se identifica teóricamente por la siguiente ecuación:

$$PV = nRT \quad (2.1.1)$$

Donde “ $R$ ” es la constante universal de los gases ideales, “ $n$ ” es el número de moles de un gas y “ $T$ ” la temperatura. La Ley del Gas ideal es una combinación de la Ley de Boyle con las últimas obras de Charles, Guy-Lussac y Dalton quienes mostraron que  $P \propto T$  a  $V$  constante, [112].

### 2.1.2 Ecuación de estado de Van der Waals

La ecuación de estado que describe el comportamiento de los gases reales fue establecida por el físico holandés Van der Waals (1837-1923), establece que:

$$\left(P + \frac{a}{V^2}\right)(V - b) = RT \quad (2.1.2)$$

En esta expresión se considera el empleo del término “ $b$ ” para dar cuenta de la influencia del tamaño finito de las moléculas dentro del gas y se agregó el término “ $a/V^2$ ” para denotar las fuerzas intermoleculares atractivas entre los elementos del gas. Esta expresión se emplea para analizar teóricamente el comportamiento de los gases o fluidos contenidos en un sistema. Sin embargo, la forma de interacción electrostática que tiene lugar en la atracción instantánea de las partículas al chocar unas con otras es difícil de definir. Por lo general suele emplear el potencial de Lennard Jones para describir dichas interacciones, por aproximarse a los modelos experimentales.

### 2.1.3 Ley de mezclas de Dalton

El término 'mezcla' se utiliza con carácter general para sistemas compuestos en cualquier estado de agregación, es decir, para mezclas sólidas, líquidas, gaseosas o cualquier combinación. Pese a ello, en estado líquido, muchas veces se pone especial énfasis en un subconjunto de los componentes (que se llamará disolvente) de la mezcla, y al resto de los componentes se les denominará solutos, llamándose "disolución" a esa mezcla.

En estado sólido, donde la movilidad molecular es mínima, se suele usar la palabra "solución sólida" para designar las mezclas termodinámicas (si cambian la red cristalina se llaman aleaciones), para evitar confundirlas con las mezclas físicas de polvos sólidos sin cohesión. Dependiendo del estado del sistema y de la resolución espacial elegida por el observador, las mezclas se clasifican en:

- **Mezclas homogéneas:** si para la resolución elegida (p.ej. 0,1 mm), no se detectan variaciones bruscas de las propiedades de un punto a otro (p.ej., el aire de la atmósfera, el agua del mar, una barra de hierro).
- **Mezclas heterogéneas:** si para la resolución elegida se observan saltos en alguna propiedad de un punto a otro (cambia la densidad, o el índice de refracción, etc.) [114].

En 1810, Dalton propuso la ley de mezclas, la cual establece que la presión total de una mezcla en un gas es igual a la suma de las presiones de cada gas si estuvieran en un solo recipiente [115]. El efecto de las presiones individuales en el sistema se representa de la siguiente forma:

$$P_T = P_a + P_2 + P_3 + \dots \quad (2.1.3)$$

Donde:  $P_1, P_2, P_3, \dots$  son las presiones parciales de los componentes 1,2,3, ... Para demostrar cómo se relaciona la presión parcial con la total, se considera el caso de la mezcla de dos gases A y B. Dividiendo  $P_A$  entre  $P_T$ , se tiene:

$$\frac{P_A}{P_T} = \frac{n_A RT/V}{(n_A + n_B)RT/V} \quad (2.1.4)$$

$$= \frac{n_A}{n_A + n_B} \quad (2.1.5)$$

$$= X_A \quad (2.1.6)$$

Donde:  $X_A$  se denomina la fracción molar del gas A. La fracción molar es una cantidad adimensional que expresa la relación del número de moles de un componente con el número de moles de todos los componentes presentes. En general, la fracción molar del componente (i) en una mezcla está dada por:

$$X_i = \frac{n_i}{n_T} \quad (2.1.7)$$

Donde:  $n_i$  y  $n_T$  son el número de moles del componente i y el número total de moles presentes, respectivamente. La fracción molar siempre es menor a 1. Por tanto, la presión parcial se expresa:

$$P_A = X_A P_T \text{ y } P_B = X_B P_T \quad (2.1.8)$$

Observe que la suma de las fracciones molares de una mezcla de gases deberá ser igual a la unidad. Si sólo dos componentes están presentes, entonces:

$$X_A + X_B = \frac{n_A}{n_A + n_B} + \frac{n_B}{n_A + n_B} = 1 \quad (2.1.9)$$

Si un sistema contiene más de dos gases, la presión parcial del componente (i) se relaciona con la presión total por:

$$P_i = X_i P_T \quad (2.1.10)$$

La relación de Dalton es de gran utilidad para conocer otras propiedades físicas de las mezclas que se requieran además de los efectos de la presión en diferentes sistemas (tales como el peso, volumen, densidad, etc.).

## 2.2 Fuerzas de la naturaleza

Las fuerzas que rigen el comportamiento de la naturaleza son: las fuerzas fuertes, débiles, electromagnéticas y gravitacionales. Las primeras dos tienen un rango de acción muy corto, menos de  $10^5$ nm, pertenecen al dominio de la física nuclear y alta energía. Las dos restantes son efectivas

en un rango mucho más grande de distancias, que van desde distancias subatómicas hasta prácticamente infinitas, y son, en consecuencia, las fuerzas perceptibles de la vida cotidiana [112].

Las fuerzas electromagnéticas son las responsables de las interacciones intermoleculares. Dotan a la materia de sus características físicas en sus diferentes estados (sólidos, líquidos y gaseosos). Además, son responsables de sus interacciones con otros materiales. La fuerza gravitatoria, fuerza de acción reacción establecida por Newton [116], por su parte, explica el movimiento de las mareas y muchos fenómenos cosmológicos. Cuando actúa en conjunto con las otras fuerzas, se explican fenómenos tales como la altura máxima que alcanza un líquido confinado en capilares pequeños y el tamaño máximo que los animales y árboles alcanzan en la tierra.

La mínima perturbación del arreglo constitucional de los elementos corpusculares de un sistema puede crear un gran cambio en sus condiciones iniciales [117], dependiendo de los niveles energéticos en que se encuentren sus componentes (estados de la materia). Sin embargo, debe ser un efecto superior al efecto inicial, para que se visualicen dichos cambios. Es gracias a la afirmación anterior que se puede decir que *“Aun en el gran caos puede generarse el orden y del orden puede emerger el caos, todo depende de la vara con la que este se mida y el color del cristal con que se mire”*. El cambio resultante, se considera así, un estado particular de la materia. Existen muchos caminos que siguen las partículas individualmente (cada una en un microestado), que al agruparse a mayor escala (macroestado), llegan a un equilibrio con características definidas a causa de la afinidad que tienen con otros elementos y el orden en que son agregadas.

Los sistemas biológicos tienden a ser sistemas totalmente caóticos. Sin embargo, la técnica de estudio de estos sistemas es hacer corrimientos infinitesimales para hacer acercamientos a la realidad de los procesos. La ciencia que estudia el comportamiento de los sistemas a través del intercambio de calor o energía es la termodinámica, de la cual se desprenden los modelos objeto de esta investigación, enfocados en: la teoría cinética de los gases, modos de vibración, teoría de nucleación, desgaste de materiales. Las cuales describen los efectos causados por el paso de ondas ultrasónicas a través de los tejidos y serán empleadas como referencias para alcanzar el objetivo establecido en este trabajo.

Las interacciones electromagnéticas van desde la unión de átomos por su capacidad de carga, hasta las interacciones entre moléculas por su polarización. Cuando las fuerzas de atracción ocurren entre moléculas del mismo tipo se conocen como *fuerzas de cohesión molecular*, pero si las fuerzas atractivas son respecto a moléculas diferentes son fuerzas de adhesión.

## 2.3 Fuerzas intermoleculares

Las *fuerzas intermoleculares* son esencialmente de origen electrostático. Existe una amplia clasificación de las interacciones intermoleculares que dependen del nivel de potencial o afinidad en que las moléculas tienden a unirse, a pesar de que todas tienen el mismo origen fundamental. Existen dos tipos de enlaces primarios y secundarios:

- **Enlaces primarios:** (unión entre átomos o moleculares) Se componen de enlaces iónicos, metálicos y covalentes. Su punto de fusión 1000-400°K (Figura 2.3.1).
- **Enlaces secundarios:** (uniones entre moléculas o entre superficies). Este grupo queda caracterizado por uniones de poca contribución energética provenientes de las fuerzas de Van

der Waals, hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno y solvatación [112]. Su punto de fusión de 100 a 500°K (p. ej. Figura 2.3.2).

La forma en la que interactuarán las partículas por medio de sus enlaces primarios y secundarios forma arreglos tan complejos como los que se ejemplifican en el Anexo I.

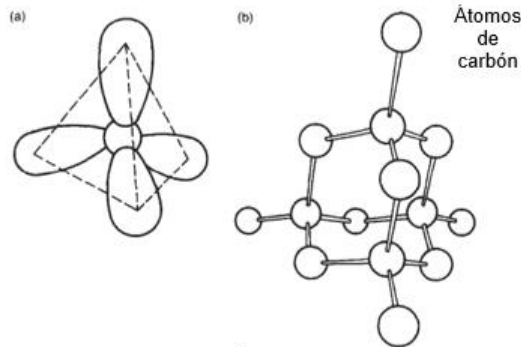


Figura 2.3.1: Enlaces covalentes direccionales en grano de diamante [111].

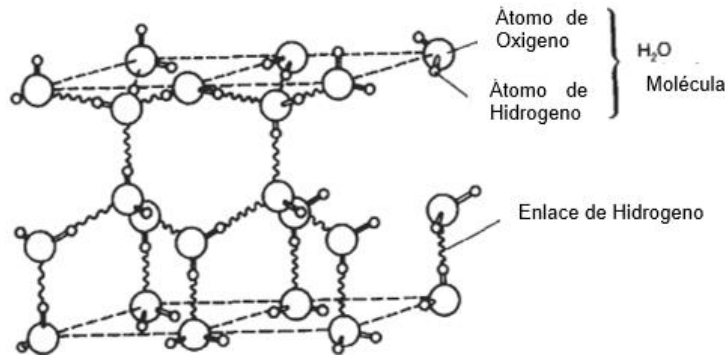


Figura 2.3.2: Disposición de las moléculas de H<sub>2</sub>O en hielo, mostrando los enlaces de hidrógeno. Los enlaces de hidrógeno mantienen a las moléculas bien separadas, por lo que el hielo tiene una densidad más baja que el agua [111].

Las propiedades a granel de los materiales son el resultado de las interacciones intermoleculares de sus componentes corpusculares, tal como el módulo de Young el cual depende de:

- (1) Las fuerzas que mantienen unidos a los átomos (los enlaces interatómicos) que actúan como pequeños resortes, ver Figura 2.3.3, a).
- (2) Las diversas formas en que los átomos se agrupan (forma de activación del átomo). Esto determina cuántos resortes pequeños hay por unidad de área y el ángulo del que se pueden tirar (Figura 2.3.3, b) y c)).

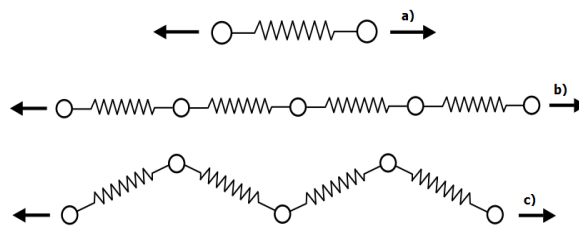


Figura 2.3.3: Representación básica de enlace atómico a), empaquetamiento lineal de átomos b) y otro ejemplo de empaquetamiento atómico c) [118].

De las configuraciones mostradas en la Figura 2.3.3, el arreglo correspondiente a c) por lo general es más rígido que la configuración b) para las mismas distancias interatómicas de dos átomos. En la Tabla 2.3.1 se muestra el rango de valores de rigidez y el módulo de Young “E” para cada los enlaces intermoleculares que se mencionan.

Tabla 2.3.1: Rango de energía y módulo de Young de enlaces intermoleculares [111].

Tipo de eslabón	$k_0 (N \cdot m^{-1})$	E(GPa), de la ecuación( 2.6.10), (con $x_0 = 2,5 \times 10^{-10}$ )
Covalente, ej. C-C	50-180	200-1000
Metálico, ej. Cu-Cu	15-75	60-300
Iónico, ej. Na-Cl	8-24	32-96
H-bond, ej. H <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> O	2-3	8-12
Van der Waals, ej. Polímeros	0,5-1	2-5

Los enlaces más rígidos son los enlaces covalentes y metálicos mientras que los enlaces de Van der Waals tienden a ser más elásticos; por lo que son frecuentes en las zonas interfaciales que unen a un material con otro.

## 2.4 Fuerzas interfaciales

Las fuerzas interfaciales por lo general se refieren a los enlaces secundarios de las moléculas y son atribuidas principalmente a las fuerzas de Van der Waals. Se consideran así por ser las fuerzas intermoleculares más débiles respecto a otras configuraciones atómicas.

### 2.4.1 Fuerzas de Van der Waals

Van der Waals demostró en 1873, que existe una influencia entre todas las partículas contenidas en un gas que surgen de las fluctuaciones en los diferentes momentos dipolares eléctricos de las moléculas. Se correlacionan a medida que se acercan unas con otras, dando lugar a una fuerza atractiva (de la misma manera que dos imanes giratorios se alinean y se atraen a medida que se aproximan), conocida como fuerza de Van de Waals (VDW) [119], [120].

Siempre hay una energía de adhesión de VDW entre dos moléculas o superficies, para las diferentes interacciones intermoleculares que tiene una dependencia de la ley de potencia en la separación r (separación centro a centro) que se suele escribir como:

$$V(r) = -A_H/r^6 \quad (2.4.1)$$

Por lo que la fuerza resultante queda de la forma:

$$F(r) = -\frac{dV(r)}{dr} = -6\frac{-A_H}{r^7} \quad (2.4.2)$$

Donde: la constante A, se conoce como la constante de Hamaker, que es la contribución no geométrica a la fuerza de atracción, basada únicamente en las propiedades moleculares [121]. La constante de Hamaker depende de las propiedades ópticas y la geometría de los cuerpos que interactúan. Por

convección  $F$  positiva representa una repulsión y  $F$  negativa una atracción intermolecular. La fuerza resultante siempre es atractiva entre moléculas o materiales similares [122]. En el Anexo II se muestra la energía VDW y las leyes de fuerza para algunas geometrías comunes. La constante de Hamaker  $A_{11}$ , que representa la interacción de dos materiales similares, es igual a:

$$A_{11} = \pi^2 q_1^2 \beta_{11} \quad (2.4.3)$$

Donde:  $q_1$  es el número de átomos por  $\text{cm}^3$  y  $\beta_{11}$  es la constante de London/van der Waals para la interacción entre dos moléculas. Los valores de  $\beta$  se obtienen a partir del potencial de ionización de las moléculas de interés, y así se puede calcular la constante de Hamaker [121].

La constante de Hamaker es un parámetro importante de las fuerzas de Waals en la descripción de las interacciones de partículas que incluyen la coagulación, flotación, dispersión y ordenación. Para el cálculo de las constantes de Hamaker, se proponen diversos métodos: químicos; por coloides, interacción de dos alambres metálicos cruzados y mediciones de equilibrio o espesor de película dinámica; a partir de medidas de tensión superficial; método reológico y mediciones de interacciones sólido-sólido entre cuerpos macroscópicos a largas distancias [123].

La fuerza de van der Waals tiene un origen electrodinámico porque surge de las interacciones entre los dipolos eléctricos atómicos o moleculares oscilantes o giratorios dentro de los medios que interactúan. Hay tres tipos de interacciones que contribuyen a la fuerza de van der Waals: (I) La fuerza de Keesom, que es la interacción entre dos dipolos permanentes; (II) la fuerza de Debye, interacción entre un dipolo permanente y un dipolo inducido; (III) la fuerza de dispersión o de Londres, interacción entre dos dipolos inducidos. Entre las moléculas, cada una de estas contribuciones tiene una energía libre de interacción que varía con la sexta potencia inversa de la distancia a distancias de separación pequeñas e intermedias (de 1-2Å a varios nm) [124].

## 2.4.2 Constante de Hamaker para diferentes interfases

En los tejidos biológicos el apelmazamiento de los conjuntos proteicos y celulares de los que se componen dota a estos de sus principales características físicas. Es así como la adhesión que existe en sus fronteras es un factor importante para calcular la elasticidad de los agrupamientos formados. Para el contacto simple entre dos materiales 1 y 2, la constante de Hamaker se puede calcular por medio de la siguiente relación:

$$A_{12} \approx \sqrt{A_{11}A_{22}} \quad (2.4.4)$$

Sin embargo, existen circunstancias donde existe un material interfacial que los separa y que tiene efectos importantes en la interacción de los elementos como es el caso de las fases líquidas y sólidas de distintos materiales, este caso se ilustra en la Figura 2.4.1. La constante de Hamaker para la interacción mostrada anteriormente, donde el material 1 y 2 están separados por un material interfacial 3, [121], se puede calcular por:

$$A_{132} \approx A_{12} - A_{32} - A_{13} + A_{33} \quad (2.4.5)$$



Al aplicar la relación ( 2.4.4), para cada uno de los coeficientes de la ecuación ( 2.4.5) la constante  $A_{132}$  se puede describir de la siguiente manera:

$$A_{132} \approx (\sqrt{A_{22}} - \sqrt{A_{33}})(\sqrt{A_{11}} - \sqrt{A_{33}}) \quad (2.4.6)$$

En el caso de que los materiales 1 y 2 con  $A_{11} = A_{22}$  (propiedades físicas iguales) la constante  $A_{132}$  se deduce por medio de las siguientes relaciones matemáticas:

$$A_{132} \approx A_{11} + A_{33} - A_{13} \approx A_{133} \quad (2.4.7)$$

$$A_{131} \approx (\sqrt{A_{11}} - \sqrt{A_{33}})^2 \quad (2.4.8)$$

$$A_{232} \approx (\sqrt{A_{11}} - \sqrt{A_{33}})^2 \quad (2.4.9)$$

$$A_{132} \approx \sqrt{A_{131}A_{232}} \quad (2.4.10)$$

Dependiendo del arreglo de los materiales y el punto específico donde se requiera conocer la fuerza de adhesión, se pueden emplear las expresiones de esta sección para conocer la constante de Hamaker de la interacción deseada.

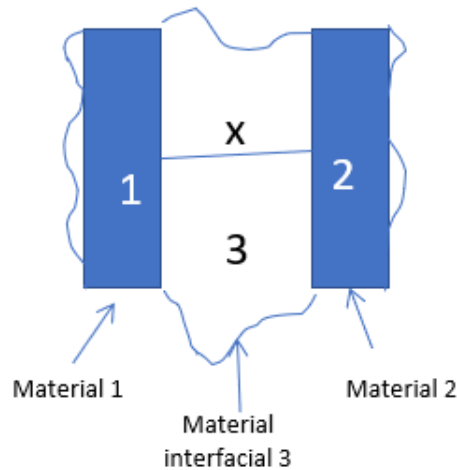


Figura 2.4.1: Representación de la interacción de dos materiales 1 y 2 al estar separados por un material de interfaz 3.

## 2.5 Trabajo de adhesión

La energía de la superficial y de un material es igual a la mitad de la energía necesaria para separar dos superficies planas en contacto hasta el infinito, como se muestran en la Figura 2.5.1. Es igual a dos veces la energía superficial de un material,  $2\gamma_s$ . La ecuación que representa esta expresión se muestra a continuación:

$$E_{adh} = \frac{A_H}{24\pi D_0^2} \quad (2.5.1)$$

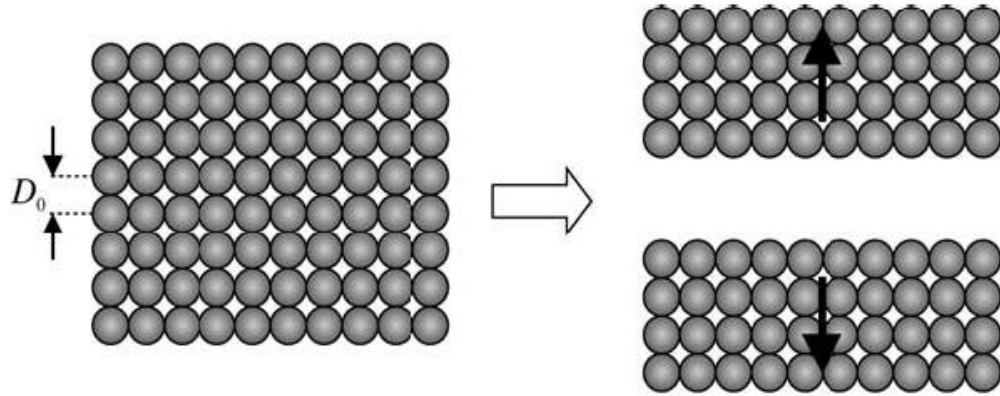


Figura 2.5.1: Representación de un sistema macroscópico compuesto por n número de componentes [119].

Donde:  $E_{adh}$  es la energía necesaria para separar dos superficies,  $A_H$  es la constante de Hamaker y  $D_0$  es la distancia de equilibrio de atracción entre las moléculas que componen el material de estudio. La derivada de la ecuación ( 2.5.1) es igual a la fuerza requerida para separar dos superficies, por tanto:

$$F_{adh} = \frac{A_H}{12\pi D_0^3} \quad (2.5.2)$$

La fuerza de adhesión es un parámetro importante que sirve de referencia para calcular la rigidez de un conjunto de elementos, conociendo la forma en la que estos se conectan y las distancias en las que se rompen, tal como se explicará en las siguientes secciones.

## 2.6 Módulo de elasticidad

La rigidez de solo uno de los enlaces atómicos en un material sometido a un esfuerzo de tracción o contracción se puede definir de la siguiente manera:

$$k_0 \left( \frac{d^2U}{dr^2} \right)_{r=r_0} \quad (2.6.1)$$

Donde:  $U$  es la energía de enlace,  $r$  es la distancia de separamiento de las moléculas o átomos,  $r_0$  es la distancia de equilibrio entre átomos [125]. El espaciamiento de equilibrio ocurre cuando la energía total del par de átomos llega a un mínimo o cuando ninguna fuerza neta actúa (Figura 2.6.1). Para pequeñas deformaciones,  $k_0$  se mantiene constante (es la constante de resorte del enlace). Esto significa que la fuerza entre un par de átomos, estirados a una distancia es igual a:

$$F = k_0(x - x_0) \quad (2.6.2)$$

Donde: la expresión  $(x - x_0)$  es igual a la deformación del enlace, expresado por  $\delta$ .

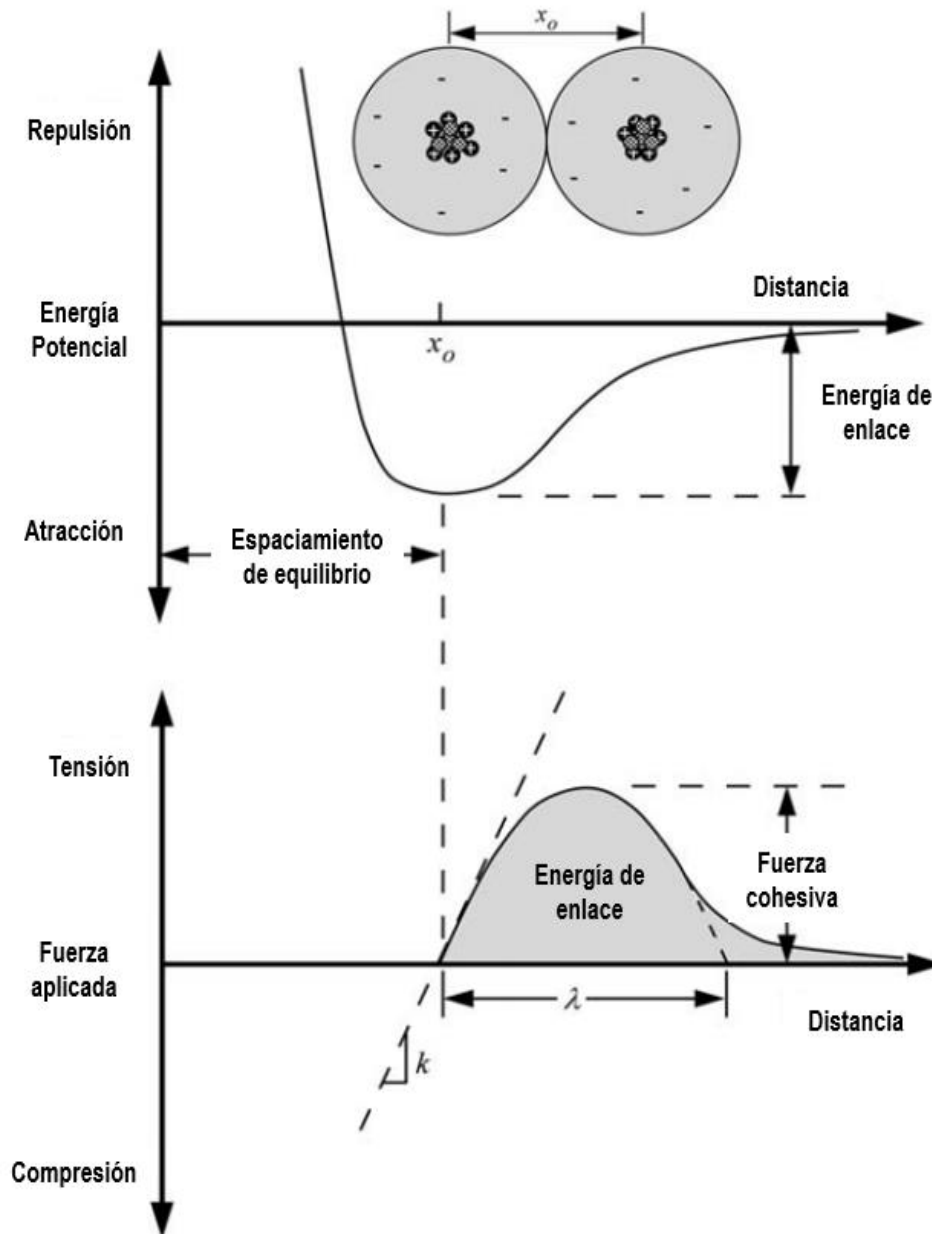


Figura 2.6.1: Los átomos o iones se separan respecto a un espaciamiento de equilibrio, que corresponde al estado de mínima energía (o cuando la fuerza de atracción o repulsión entre los átomos es igual a cero) [125].

Para su sólido unido por este tipo de enlaces, que une átomos entre dos planos dentro del material como se muestra en la Figura 2.6.2. El esfuerzo total ejercida en el área de la unidad, si los planos se separan se define al multiplicar el esfuerzo realizado por el número total de enlaces formados, de la siguiente manera:

$$\sigma = N \cdot k_0(x - x_0) \quad (2.6.3)$$

Por simplicidad se representan los átomos en las esquinas de los cubos de lado  $x_0$ . Para ser correctos se deben extraer los átomos en las posiciones dictadas por la estructura cristalina de un material en particular, pero este caso da un ejemplo de la interacción intermolecular [118].

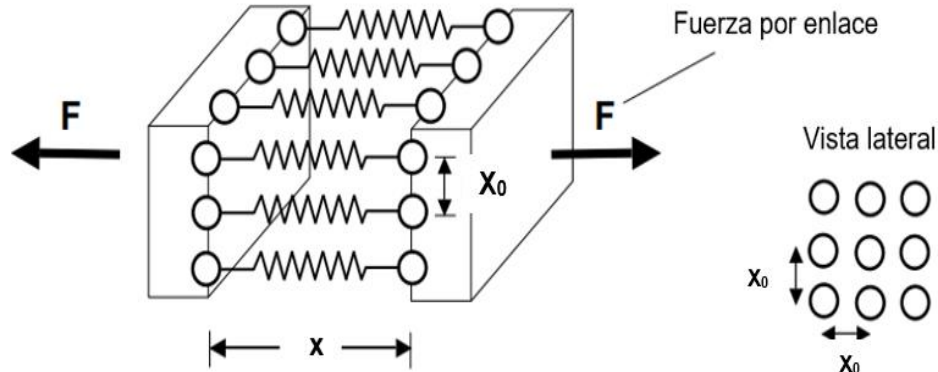


Figura 2.6.2: Representación del empaquetamiento de enlaces en un material compacto [118].

$N$  es el número de enlaces/ unidad de área, que es igual a  $1/x_0^2$ . Por tanto, el esfuerzo también se representa como:

$$\sigma = \frac{F}{x_0^2} \quad (2.6.4)$$

La deformación del elemento se expresa, de la siguiente manera:

$$\varepsilon = \frac{\delta}{x_0} = \frac{x - x_0}{x_0} \quad (2.6.5)$$

Por tanto, al realizar el trabajo matemático de las ecuaciones (2.6.6) y (2.6.7)

$$\rightarrow \sigma \cdot x_0^2 = k_0(x - x_0) \quad (2.6.6)$$

$$\rightarrow \sigma = \frac{k_0}{x_0} \left( \frac{(x - x_0)}{x_0} \right) \quad (2.6.7)$$

Se obtiene que el esfuerzo requerido para mover un enlace es:

$$\sigma = \frac{k_0}{x_0} \varepsilon \quad (2.6.8)$$

A partir de la ley de Young que establece que:

$$\sigma = E\varepsilon \quad (2.6.9)$$

Realizando una comparación con la expresión obtenida anteriormente el módulo de Young respecto a una interacción interatómica queda definido por:

$$E = \frac{k_0}{x_0} \quad (2.6.10)$$

Los materiales a granel se distinguen entre sí por sus propiedades físicas perceptibles, las cuales se describen por lo general con diagramas de esfuerzo deformación, como el que se muestra en Figura 2.6.3. En la imagen se muestra la relación entre la deformación y el esfuerzo que representa si un material tiende a tener una respuesta elástica dependiendo de la sección de la curva en donde se

prolongue su comportamiento. En este tipo de diagramas, se distinguen ciertas zonas que describen cómo un material cambia su respuesta mecánica ante la aplicación de un esfuerzo constante (corte, flexión, tensión, torsión, compresión, etcétera).

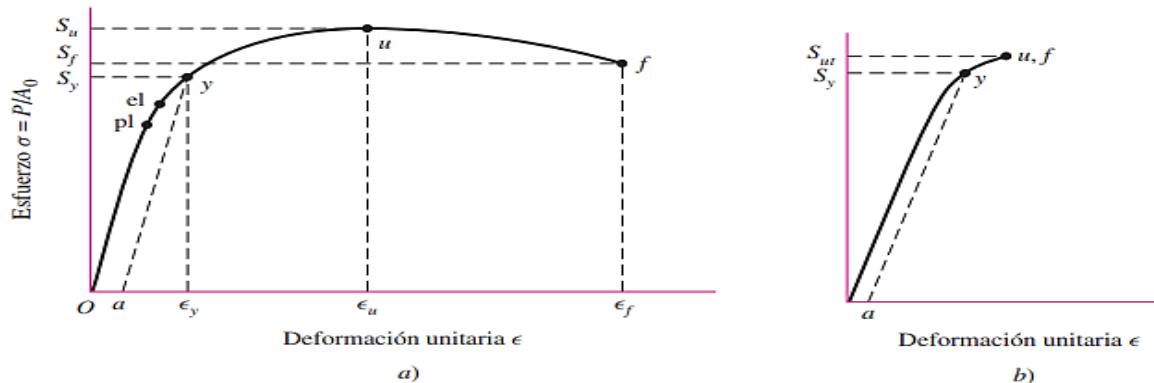


Figura 2.6.3: Diagrama de esfuerzo-deformación unitaria que se obtiene de la prueba de tensión estándar [126].

En la figura la parte a) muestra el comportamiento de un material dúctil y b) un material frágil. Donde: “pl” marca el límite proporcional; “el”, el límite elástico; “y” la resistencia a la fluencia según lo define la deformación  $a$ ; “u” la resistencia máxima o última; y “f” la resistencia a la fractura. Entre las zonas “O” y “el” (punto doble de la curva o punto de cambio de pendiente), zona en la que el material muestra un comportamiento elástico lineal. En este punto, si se retira la carga, el material regresa a su forma original y tamaño inicial. Después de esta zona el material tenderá a fluir plásticamente de los puntos “pl” hasta “y”, de “y” al punto “u” (punto de resistencia ultima o máxima) adquiere un endurecimiento para seguir deformándose. A partir de ese punto el material se pondrá menos tenso hasta el punto de fractura “f”.

### 2.6.1 Módulo de elasticidad respecto a energía superficial

A partir de las diferentes interacciones posibles mostradas en el Anexo II se obtienen distintas expresiones para el trabajo de adhesión. Tomando en cuenta la expresión dada en ( 2.5.1) se puede obtener la rigidez de un enlace adherente entre dos superficies al despejar el término  $D_0$  de la siguiente expresión:

$$D_0 = \left( \frac{A_H}{24\pi\gamma_S} \right)^{1/2} \quad (2.6.11)$$

Para ello, lo primero que se debe de hacer es sustituir el término  $D_0$  de la ecuación anterior por el movimiento de una partícula simple  $x$  definido por ( $F = x \cdot k$ ). La igualdad se muestra a continuación:

$$\left( \frac{A_H}{24\pi\gamma_S} \right)^{1/2} = \frac{\sum F}{k} \quad (2.6.12)$$

Por tanto, la relación entre la rigidez producida por la energía superficial se define por:

$$k = \left( \frac{24\pi\gamma_S \cdot \sum F}{A_H} \right)^{1/2} \quad (2.6.13)$$

La suma de las rigideces de los arreglos moleculares de la materia depende de la forma en la que se colocan sus componentes corpusculares, los modelos más sencillos de acoplamiento de rigidez se modelan como se observa en la Figura 2.6.4.

$$\frac{1}{k_{eq}} = \frac{1}{k_1} + \frac{1}{k_2} + \dots + \frac{1}{k_n} \quad \leftarrow \text{Resortes en serie} \quad (2.6.14)$$

$$k_{eq} = k_1 + k_2 + \dots + k_n \quad \leftarrow \text{Resortes en paralelo} \quad (2.6.15)$$

Figura 2.6.4: Calculo de rigidez conforme la distribución en serie o paralelo en un sistema [127].

## 2.7 Frecuencia natural

La frecuencia es una magnitud que mide el número de repeticiones por unidad de tiempo de cualquier fenómeno o suceso periódico. De esta manera, una vibración, que se define como cualquier movimiento que se repite después de un intervalo de tiempo, tiene una frecuencia determinada.

El vaivén de una partícula respecto a otra, al tratar de separarlas, es una forma de vibración básica que depende de la rigidez de los materiales. Si se deja que un sistema vibre por sí mismo después de una perturbación inicial, la frecuencia con la cual oscila sin la acción de fuerzas externas se conoce como frecuencia natural ( $w_n$ ). La frecuencia natural de un sistema simple no amortiguado se define por la siguiente ecuación:

$$w_n = \sqrt{\frac{k}{m}} \quad (2.7.1)$$

La vibración de un sistema implica la transformación de su energía potencial en energía cinética y de manera alterna. Si el sistema se amortigua, una parte de su energía se disipa en cada ciclo de vibración y se le debe remplazar por una fuente externa para que se mantenga un estado de vibración estable. Cada cuerpo en el espacio tiene su propia frecuencia característica que depende de las propiedades de la ecuación.

Los modos de vibración natural están directamente relacionados con los enlaces intermoleculares de los materiales. Los diversos arreglos de las partículas que se obtienen son proporcionales a la rigidez del sistema y, por tanto, a la frecuencia natural. Por lo general, un sistema vibratorio que tiene (n) grados de libertad tiene (n) frecuencias naturales de vibración distintas [127].

## 2.8 Cavitación y nucleación

La cavitación es un fenómeno producido por la formación y colapso de burbujas de vapor en líquidos debido a cambios significativos en la presión hidrostática. La erosión por cavitación se produce cuando las cavidades de vapor colapsan cerca de la superficie sólida provocando ondas de choque y micro chorros de manera cíclica, causando remoción de material [128]. Para entender la formación de las cavidades de vapor es necesario enfocarse en los estados de agregación líquido y gaseoso. La Figura 2.8.1 muestra el diagrama de fases del agua, que está representada por una gráfica de presión vs temperatura para un volumen de control específico.

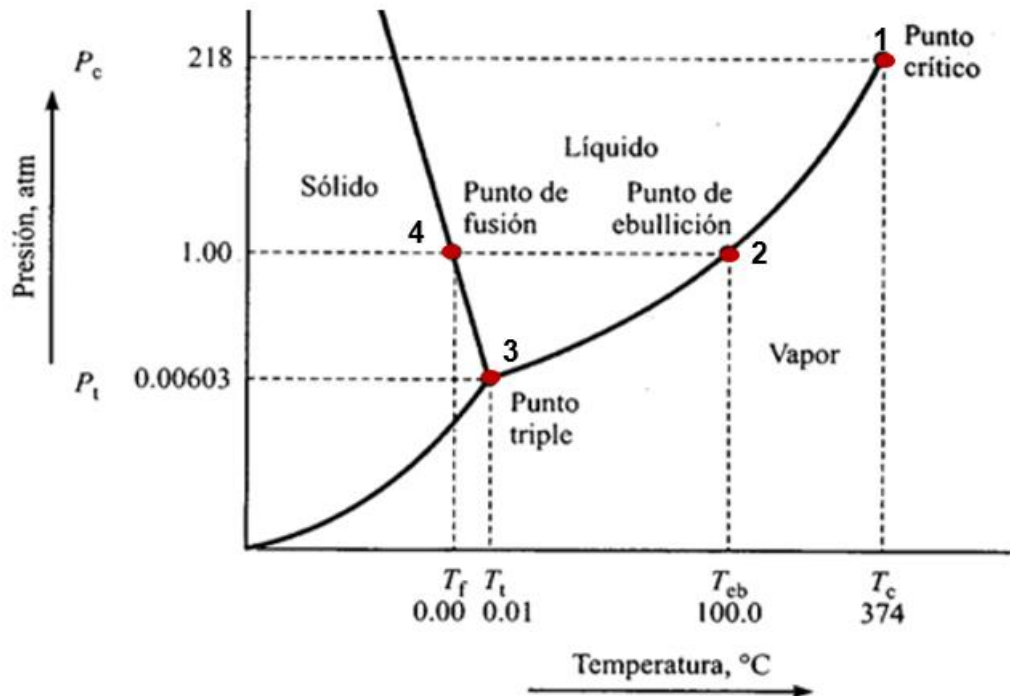


Figura 2.8.1: Diagrama de fases del agua [129].

En la Figura 2.8.1 se destacan cuatro puntos importantes: 1) punto crítico, punto en donde las densidades de la fase de vapor y líquida son similares; 2) punto de ebullición, cualquier punto que se encuentre sobre la línea que atraviesa el punto 2 entre los puntos 3 y 1 es un punto en donde el agua cambia de estado (líquido-vapor) o un punto de ebullición, el punto de ebullición del agua en condiciones normales, nivel del mar, es de 1atm; 3) Punto triple, es el punto de la gráfica en donde coexisten las tres fases del agua; 4) Punto de fusión, cualquier punto que se encuentre sobre la recta que contiene el punto 4 es conocido como punto de fusión y representa la transición de un estado líquido a sólido.

### 2.8.1 Tensión superficial

La tensión superficial es un fenómeno importante en las transiciones de fase de la materia. Representa es estado energético de la separación de dos fases [130]. La tensión superficial se ocasiona por el déficit de moléculas en la superficie de un material que aumenta la tensión en la capa límite, como se observa en la Figura 2.8.2.

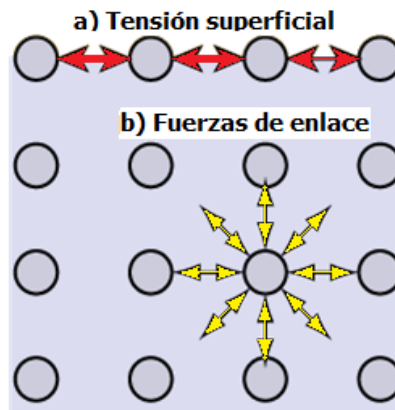


Figura 2.8.2: Fuerzas que interactúan en el interior de un líquido homogéneo [130].

Las moléculas en la materia en un sistema a granel interactúan entre sí, por las fuerzas de enlace, por lo que las fuerzas de interacción entre ellas se cancelan, colocando a las moléculas en un estado de baja energía. Por el contrario, las moléculas de la superficie del líquido, al no tener vecinas en la parte superior, se encuentran en un estado de mayor energía debido al desbalance de fuerza de cohesión hacia el interior del líquido. La tensión superficial en los líquidos también es proporcional a la adhesión de un material con su medio. La unidad de medida de la tensión superficial que se mide en N/m o J/m<sup>2</sup>. En la Tabla 2.8.1 se observa la tensión superficial del agua para diferentes temperaturas que van desde 10°C a los 100°C.

El fenómeno de cavitación se explica por medio de la teoría de nucleación, la cual describe el proceso de formación de burbujas como la formación de cavidades de la nueva fase durante la fase inicial o preexistente. Debido a que la nucleación de burbujas representa una separación de dos fases, la tensión superficial de la sustancia juega un papel fundamental debido a que es proporcional a la fuerza de adhesión entre las fases.

Tabla 2.8.1: Tensión superficial  $\gamma$  del agua a diferentes temperaturas [131].

Sustancia	Temperatura (°C)	Tensión superficial ( $\gamma$ =mN/m)
Agua	10	74,23
	25	71,99
	50	67,94
	75	63,57
	100	58,91

La ecuación de Young-Laplace expresa la relación matemática entre el cambio de presión a causa de la curvatura de las fases de un sistema, la cual interpreta de la siguiente manera:

$$\Delta P = \gamma \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \quad (2.8.1)$$

Donde,  $r_1$  y  $r_2$  son los dos radios de curvatura principales.  $\Delta P$  también se llama presión de Laplace. La situación es muy similar a la formación de capilares que se representan en la Figura 2.8.3. La curvatura  $\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2}$  es un punto en una superficie curvada de forma arbitraria se obtiene como sigue:



- En el lugar de interés se traza una normal a través de la superficie y luego se pasa un plano a través de esta línea, y la intersección de esta línea con la superficie. La línea de intersección será, en general, una curva en el punto de interés.
- El radio de curvatura  $r_1$  es el radio de un círculo inscrito a la intersección en el punto de interés.
- El segundo radio de curvatura se obtiene haciendo pasar un segundo plano a través de la superficie que también contiene a la normal, pero perpendicular al primer plano. Esto da a la segunda intersección y conduce al segundo radio de curvatura  $r_2$ .
- Los planos que definen los radios de curvatura deben ser perpendiculares entre sí y contienen la superficie normal. Se observa que cuando el diámetro de la burbuja disminuye, la presión circundante aumenta debido a la tensión superficial, por lo que el  $\Delta P = \frac{4\gamma}{d}$ .

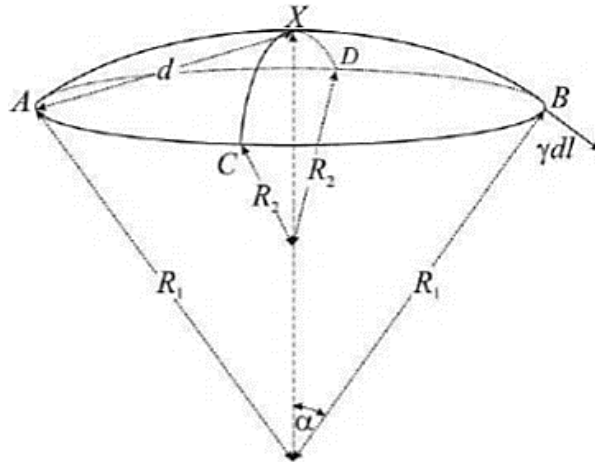


Figura 2.8.3: Representación de radio de curvatura de un capilar [132].

La presión de Laplace en una gota hace que las moléculas se evaporen más fácilmente. En el líquido que rodea una burbuja se reduce la presión con respecto a la parte interior de la burbuja, lo que ocasiona un aumento en la presión cuando el vapor alcanza un estado de saturación. Para calcular el cambio de presión de vapor para superficies de líquidos curvados se aplica la ecuación de Kelvin-Helmholtz:

$$RT \cdot \ln \left( \frac{P_0^K}{P_0} \right) = \gamma \cdot V_m \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \quad (2.8.2)$$

Donde:  $P_0^K$  o es la presión de vapor en una superficie curvada y  $P_0$  en una superficie plana. El índice "0" indica que todo es válido sólo en equilibrio termodinámico. En equilibrio la curvatura de una superficie líquida es constante en todas partes.  $V_m$  el volumen molar del líquido. Para un volumen de esfera de radio  $r$ , la ecuación de Kelvin-Helmholtz se simplifica de la siguiente forma:

$$R \cdot T \cdot \ln \left( \frac{P_0^K}{P_0} \right) = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V_m}{r} \quad (2.8.3)$$

Donde la presión de saturación se expresa como:

$$P_0^K = P_0 \cdot e^{\frac{2 \cdot \gamma \cdot V_m}{r \cdot R \cdot T}} \quad (2.8.4)$$

Para obtener la ecuación de Kelvin-Helmholtz se considera la energía libre de Gibbs del líquido, (energía disponible para realizar un trabajo). La energía libre molar de Gibbs cambia conforme a la curva de la superficie por los aumentos de presión. En general, cualquier cambio en esta energía, está dado por la ecuación fundamental  $dG = VdP - SdT$ . El aumento de la energía libre de Gibbs por mol de líquido, sobre la curva, a temperatura constante es:

$$\Delta G_m = \int_0^{\Delta P} V_m dP = \gamma \cdot V_m \cdot \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) \quad (2.8.5)$$

Se asume que el volumen molar  $V_m$  permanece constante, debido a que la mayoría de los líquidos son incompresibles para las presiones consideradas. Para una gota esférica rodeada de vapor, se escribe  $\Delta G_m = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V_m}{r}$ . La energía libre molar de Gibbs del vapor depende de la presión de vapor  $P$  o de acuerdo con:

$$\Delta G_m = G_m^0 + R \cdot T \cdot \ln P_0 \quad (2.8.6)$$

Para un líquido con una superficie curva se tiene:

$$\Delta G_m^k = G_m^0 + R \cdot T \cdot \ln P_m^k \quad (2.8.7)$$

Por consiguiente, el cambio en la energía libre molar de Gibbs dentro del vapor debido a la curva de la interfaz es:

$$\Delta G_m = \Delta G_m^k - G_m^0 = R \cdot T \cdot \ln \left( \frac{P_0^k}{P_0} \right) \quad (2.8.8)$$

Al considerarse que el sistema líquido y de vapor están en equilibrio, se pueden igualar ambas ecuaciones para encontrar la ecuación característica de Kelvin-Helmholtz. Cuando esta ecuación se aplica a burbujas líquidas se obtiene la ecuación (2.8.3) pero con signo negativo, el cual se debe a la curvatura negativa de la superficie del líquido.

La presión de vapor dentro de una burbuja es reducida. Esto explica por qué es posible sobrecalentar líquidos: cuando la temperatura se incrementa por encima del punto de ebullición (a una presión externa dada) algunas veces, se forman pequeñas burbujas. Dentro de la burbuja la presión de vapor se reduce, el vapor se condensa y la burbuja se colapsa. Sólo si se forma una burbuja más grande que un cierto tamaño crítico, es probable que aumente de tamaño en lugar de colapsar o convertirse en nano burbujas [132].

## 2.8.2 Teoría de nucleación clásica

La nucleación implica la aparición espontánea de pequeñas regiones de una nueva fase en una fase anterior a causa de una fluctuación de sus condiciones externas. Al coexistir dos fases, hay una energía de barrera que permite la permanencia y envoltura de ambas. Existen muchas formas en las que la nucleación acontece además del fenómeno de cavitación. Por ejemplo; en los cambios de estados [133], cristalización de sustancias [134], reacciones químicas [135], creación de porosidades [136], propagación de fisuras [137], entre otras.

Para que exista una fluctuación, debe de darse un cambio abrupto de ciertas propiedades en la fase original, que ocasione la formación de pequeños clústeres. Un "clúster" es un conjunto de átomos (o moléculas) en configuración de una nueva fase. Por ejemplo: cuando el hielo se calienta, su estado cambia continuamente hasta el momento en que se alcanza la temperatura de 0°C (a presión normal), en la cual el hielo comienza a transformarse en agua líquida con propiedades absolutamente diferentes. Otro ejemplo es el gas enfriado a presión constante. Su estado cambia continuamente hasta una cierta temperatura a la cual la condensación comienza a transformar el gas en un líquido. Existen dos formas principales en que ocurre la nucleación de una sustancia:

- **Nucleación homogénea.** Ocurre al azar en el espacio y el tiempo, donde pequeños grupos de una nueva fase surgen espontáneamente dentro de la fase metaestable original.
- **Nucleación heterogénea.** La nucleación surge a partir de sitios preferenciales debido a impurezas en los materiales [138] o inestabilidades en la corriente de un fluido donde la densidad y presión no son uniformes [117].

En esta tesis se analizará la formación de cavidades en líquidos considerando que la nucleación de las burbujas se realiza de forma homogénea. Se emplea la teoría clásica de nucleación (TCN) [139]. En la cual se asume que un núcleo es generado como resultado de las fluctuaciones de densidad en un líquido en fase metaestable, en forma de pequeñas burbujas de radio "r". En un líquido puro la tensión superficial es la manifestación macroscópica de la fuerza intermolecular que tiende a mantener las moléculas unidas y previene la formación de largos huecos. Con el fin de describir la nucleación, se calcula el cambio en la energía libre de Gibbs para la condensación de  $n$  moles de vapor a una presión de vapor  $P$  en una gota. El cambio de energía de Gibbs resulta de la diferencia entre la energía libre de la fase de vapor menos la energía de la fase líquida  $G_V - G_L$ . Donde  $G_V$  está dada por:

$$G_V = nG^0 + n \cdot R \cdot T \cdot \ln P \quad (2.8.9)$$

Suponiendo que el vapor se comporta como un gas ideal, se propone que  $G_L$  sea igual a la energía libre de Gibbs de un vapor (hipotético), que está en equilibrio con la gota de líquido. Este vapor hipotético tiene una presión  $P_0^K$ , su energía libre de Gibbs se define como

$$G_L = G_V^{hipotético} = nG^0 + n \cdot R \cdot T \cdot \ln P_0^K \quad (2.8.10)$$

Cuando las gotas tienen una superficie curva de radio  $r$ , la presión de vapor  $P_0^K$  es mayor que la de la superficie del líquido plano. Por lo tanto, la diferencia en las energías de Gibbs es:

$$G_V - G_L = n \cdot R \cdot T \cdot \ln P - n \cdot R \cdot T \cdot \ln P_0^K = -n \cdot R \cdot T \cdot \ln \frac{P_0^K}{P_0} \quad (2.8.11)$$

Lo anterior, sin embargo, no es toda la diferencia de energía total. Además, la gota tiene una tensión superficial que tiene que ser considerada. El cambio total en la energía libre de Gibbs es:

$$\Delta G = -n \cdot R \cdot T \cdot \ln \frac{P_0^K}{P_0} + 4\pi \cdot \gamma \cdot r^2 \quad (2.8.12)$$

En una gota de radio  $r$  hay  $n = \frac{4\pi \cdot r^3}{3 \cdot V_m}$  moles de moléculas, donde  $V_m$  es el volumen molar de la fase líquida. Conduce a:

$$\Delta G = -\frac{4\pi \cdot R \cdot T \cdot r^3}{3 \cdot V_m} \cdot \ln \frac{P_0^K}{P_0} + 4\pi \cdot \gamma \cdot r^2 \quad (2.8.13)$$

Este es el cambio en la energía libre de Gibbs en la condensación de una gota a partir de una fase de vapor con presión parcial  $P$ . En la Figura 2.8.4 se muestran las variaciones en la energía  $\Delta G$  cuando se incrementa el tamaño del radio  $r$ . De acuerdo con la teoría clásica de nucleación, la energía necesaria para formar un núcleo de radio  $r$  es la suma de la contribución de la superficie y la contribución de la masa desplazada.

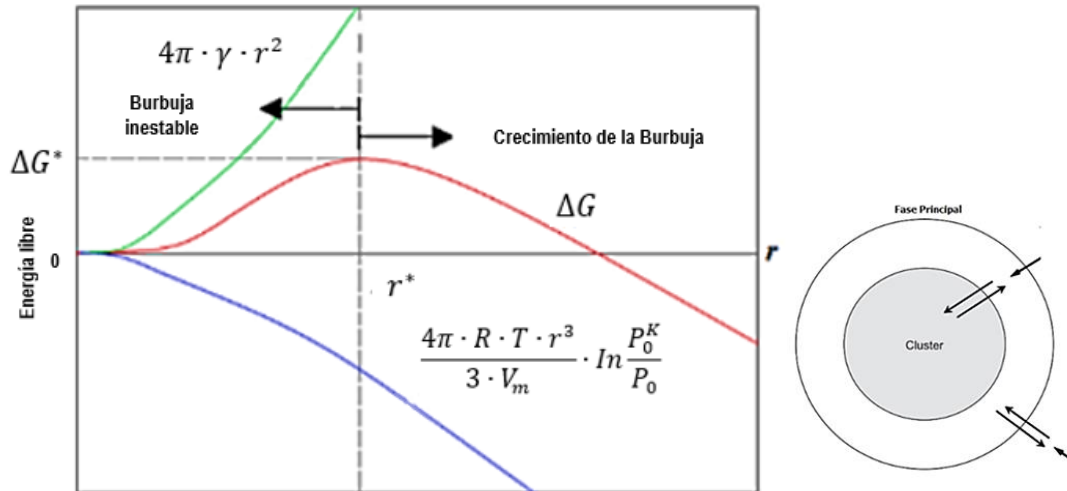


Figura 2.8.4: Energía de nucleación en función del radio. Las burbujas de radios mayores al crítico son estables y crecen [140].

Por otra parte, si se analiza la ecuación (2.8.13) con mayor detalle, para  $P_0 < P_0^K$ , el primer término es positivo y por lo tanto  $\Delta G$  es positivo. Cualquier gota que esté formada por moléculas de agrupamiento al azar se evaporará. Este proceso puede ocurrir aún sin condensación. Para  $P_0 > P_0^K$ ,  $\Delta G$  aumenta al aumentar el radio y tiene un máximo en el radio  $r^*$  crítico. En el máximo de la función  $d\Delta G/dr = 0$ , lo que conduce a un radio crítico de:

$$r^* = \frac{2 \cdot \gamma \cdot V_m}{R \cdot T \cdot \ln \frac{P_0^K}{P_0}} \quad (2.8.14)$$

La energía crítica del sistema se alcanza para el crecimiento de la burbuja se alcanza cuando  $r = r^*$ , la cual se expresa a continuación [141].

$$\Delta G^* = \frac{16\pi \cdot \gamma^3 \cdot V_m^2}{\left(R \cdot T \cdot \ln \frac{P_0^K}{P_0}\right)^2} \quad (2.8.15)$$

La tasa de nucleación representada por  $J$  se define por el número de burbujas formadas en un sistema homogéneo por unidad de tiempo y volumen, respecto a la barrera de energía libre (energía de Gibbs) requerida para que estos crezcan, que se expresa como:

$$J = J_0 \cdot \exp(-\Delta G^*) \quad (2.8.16)$$

La tasa de nucleación se aproxima a la probabilidad de formación de una cierta cantidad de núcleos (de cualquier tamaño), definida por la siguiente expresión. Donde  $J_0$  es un factor de proporcionalidad, se calcula a partir de:

$$J_0 = \rho \sqrt{\frac{2\gamma}{\pi m}} \quad (2.8.17)$$

donde " $\rho$ " es la densidad numérica del líquido (moléculas/m<sup>3</sup>) y " $m$ " es la masa de una molécula, [142]. Un valor típico del prefactor  $J_0$  para el caso de nucleación homogénea extraído de la literatura para temperaturas cercanas a los 300°K es de  $J_0=4^{25} \text{ cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$  [143]. Gracias a la velocidad y teniendo en cuenta la resistencia mecánica de los materiales se puede calcular el nivel de desgaste a causa del fenómeno de cavitación.

## 2.9 Sonido

Los objetos al chocar o desplazarse producen sonido. El sonido se define como disturbios vibratorios no ionizantes (vibraciones de onda que no son capaces de arrancar electrones del material en el que se transmiten) [82] que causan la presión sobre las partículas del medio a través donde son emitidos. Este medio puede estar en estado sólido, líquido o gaseoso. Los seres humanos detectan sonidos en un rango de frecuencias de 16Hz a 20kHz [144]–[147].

Para que la onda sonora se propague en un medio, este debe ser elástico, tener masa e inercia. La mayoría de los sonidos de la naturaleza no son producto de una única perturbación del aire, sino de múltiples perturbaciones sucesivas. Para comprender como la excitación de las partículas produce sonido, a continuación, se describe el sonido generado por un pistón contenido en un tubo largo, como se observa en la Figura 2.9.1.

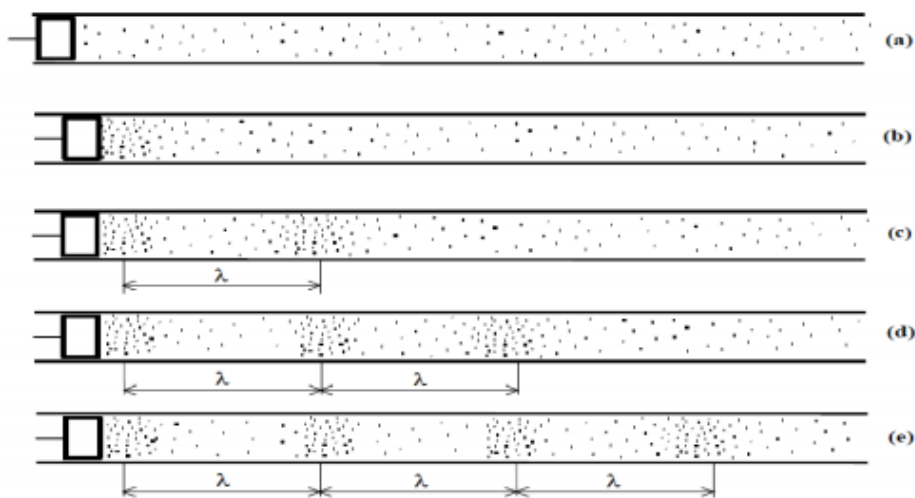


Figura 2.9.1: Propagación de sonido en un tubo por efecto del vaivén de un pistón [148].

Inicialmente, el aire dentro del tubo está en reposo, o en equilibrio dinámico (las moléculas no están quietas, sino que se mueven caóticamente en todas las direcciones debido a la agitación térmica, pero con la particularidad de que están homogéneamente repartidas en el interior del tubo). En cada

centímetro cúbico ( $\text{cm}^3$ ) de aire, ya sea cerca del pistón o lejos de él, hay aproximadamente la misma cantidad de moléculas (aproximadamente 25 trillones de moléculas).

El pistón se desplaza rápidamente hacia el interior del tubo (Figura 2.9.1.b) y empuja a las moléculas que se encuentran junto a él, pero no a las encuentran alejadas. Esto implica que, en la zona del pistón, el aire se encontrará más comprimido que lejos de él, es decir que la misma cantidad de aire ahora ocupa menos espacio. Al igual que lo que sucede cuando se abre la válvula de un neumático, el aire comprimido tiende a descomprimirse, desplazándose hacia la derecha, y comprimiendo a su vez el aire que se encuentra próximo a él (Figura 2.9.1.c). Esta nueva compresión implica, otra vez, una tendencia a descomprimirse (Figura 2.9.1.d). El proceso se repite así en forma permanente, con lo cual la perturbación original (la compresión del aire cercano al pistón) se propaga a lo largo del tubo alejándose de la fuente de la perturbación (el pistón).

La representación típica del movimiento descrito anteriormente en la Figura 2.9.1 tiene una forma de onda como la que se muestra en Figura 2.9.2. A pesar de que el movimiento del pistón pareciera ser el mismo el espectro de onda varía por cada ciclo del pistón.

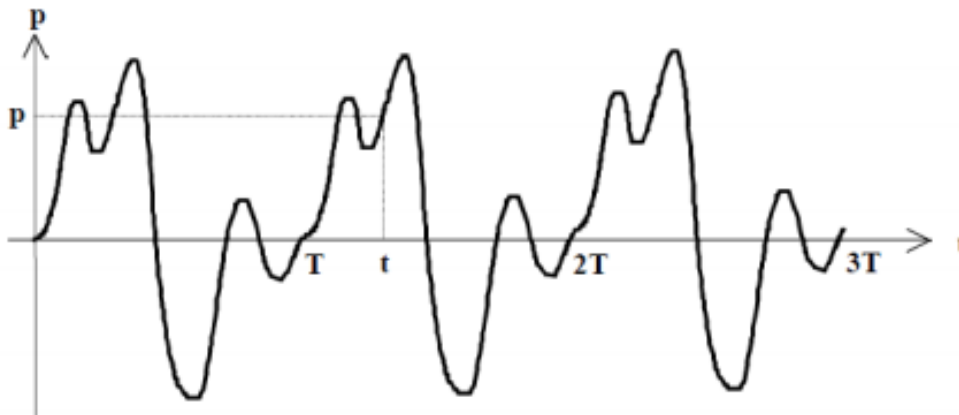


Figura 2.9.2: Espectro de onda del movimiento de un pistón intermitente [148].

## 2.9.1 Características relevantes del sonido

### 2.9.1.1 Amplitud

La amplitud se define como el máximo valor que alcanza una oscilación en un ciclo. Se denomina también valor de pico o valor pico respecto de las variables importantes del sistema como: presión, intensidad, potencia, entre otras. En el caso de la Figura 2.9.2 la variable de interés es la presión ( $p$ ).

### 2.9.1.2 Periodo y frecuencia

Un segundo parámetro es el periodo,  $T$ , que se define como el tiempo transcurrido entre una perturbación y la siguiente. Se mide en segundos (s) o milisegundos (ms), es decir la milésima parte de un segundo. La frecuencia con la que las ondas vibratorias se transmiten es la unidad de medida del sonido y se mide en Hertz (Hz) equivalente a ciclos sobre segundo, ciclos/s y es lo contrario al periodo del sonido.

### 2.9.1.3 Longitud de onda

La longitud de onda, que se representa con la letra griega *lambda*,  $\lambda$ , es la distancia entre dos perturbaciones sucesivas en el espacio (ver Figura 2.9.1). Se mide en metros (m) o en centímetros (cm), y para los sonidos audibles está comprendida entre los 2cm (sonidos muy agudos) y los 17m (sonidos muy graves).

La longitud de onda es importante en varias situaciones. En primer lugar, un objeto grande comparado con la longitud de onda es capaz de alterar significativamente la propagación del sonido cuando se interpone entre la fuente sonora y el oyente. Así, por ejemplo, los sonidos graves pueden “doblar la esquina” fácilmente porque su longitud de onda es grande. Los agudos, en cambio, cuya longitud de onda  $\lambda$  puede ser de apenas algunos centímetros, se ven considerablemente atenuados.

### 2.9.1.4 Velocidad del sonido

La velocidad del sonido hace referencia a la rapidez de propagación de las ondas sonoras. Depende principalmente de las características del medio. La velocidad del sonido a través del aire a 23°C es de 345m/s. En la sangre a una temperatura de 37°C es de ~1590m/s [118]. La relación entre la velocidad del sonido, la longitud de onda y la frecuencia está dada por la siguiente ecuación:

$$\lambda = \frac{c}{f} \quad (2.9.1)$$

Donde  $\lambda$  es la longitud de onda,  $c$  la velocidad del sonido y  $f$  la frecuencia del medio.

### 2.9.1.5 Presión del sonido

Los cambios de presión debidos al pasaje de una onda sonora son muy pequeños respecto a los cambios de presión atmosférica que tiene un orden de 100,000Pa. Los sonidos más intensos que se perciben implican un incremento de 20Pa. Las presiones sonoras audibles varían entre los 20 $\mu$ Pa y los 20Pa. Como se observa, el rango entre los cambios de presión y los audibles es enorme (de un millón de veces). Por tanto, la presión sonora se expresa en decibeles y se denomina Nivel de Presión Sonora (NPS o SPL por sus iniciales en inglés) [149].

Para expresar una presión sonora en decibeles, se define primero una presión de referencia  $P_{ref}$  que es la mínima presión sonora audible por los seres humanos:

$$P_{ref} = 0,00002Pa = 20\mu Pa \quad (2.9.2)$$

Teniendo la presión de referencia, el nivel de presión sonora se expresa de la siguiente manera:

$$NPS = 20 \cdot \log_{10} \left( \frac{P_1}{P_{ref}} \right) \quad (2.9.3)$$

En la ecuación anterior  $P_1$  se refiere a la presión sonora eficaz. El nivel de referencia auditiva de los seres humanos inicia en 0dB a 120dB (rango máximo de audición). En la Tabla 2.9.1 se indican algunas equivalencias entre presión sonora y nivel de presión sonora.

Tabla 2.9.1: Correspondencia entre niveles de presión audible y presión sonora.

Nivel de Intensidad (dB)	Intensidad (W/m <sup>2</sup> )	Presión	Situación a la que corresponde
140	10 <sup>2</sup>	200	Umbral del dolor
130	10	63	Avión despegando
120	1	20	Motor de avión en marcha
110	10 <sup>-1</sup>	6,3	Concierto, discoteca
100	10 <sup>-2</sup>	2,0	Perforadora de percusión
90	10 <sup>-3</sup>	0,63	Tren en un túnel, metro
80	10 <sup>-4</sup>	0,20	Tráfico intenso
70	10 <sup>-5</sup>	0,63	Aspiradora
50 - 60	10 <sup>-7</sup> - 10 <sup>-6</sup>	0,0063	Aglomeración de gente
40	10 <sup>-8</sup>	0,0020	Conversación, oficina tranquila
30	10 <sup>-9</sup>	0,00063	Casa tranquila
20	10 <sup>-10</sup>	0,00020	Biblioteca
10	10 <sup>-11</sup>	0,000063	Susurro, respiración
0	10 <sup>-12</sup>	0,000020	Umbral de audición

### 2.9.1.6 Intensidad del sonido

La intensidad de sonido ( $I$ ) se define como la potencia acústica transferida por una onda sonora por unidad de área normal a la dirección de propagación y se calcula a partir de las siguientes expresiones:

$$I = \frac{A}{N} = \frac{P^2}{2 \cdot Z} \quad (2.9.4)$$

En donde  $A$  es la potencia acústica (Watt).  $N$  es el área transversal a la propagación (m<sup>2</sup>),  $P$  la presión acústica y  $Z$  la impedancia. La impedancia se calcula como se expresa a continuación:

$$Z = \rho \cdot c \quad (2.9.5)$$

$\rho$  densidad del medio en (kg/m<sup>3</sup>),  $c$  velocidad de propagación en m/s. La información presentada referente al espectro sónico servirá para comprender la relación entre la presión emitida y la presión requerida para desgastar los tejidos biológicos.

Por otra parte, de la información consultada hasta el momento, se concluye que:

- Las teorías de los gases se pueden aplicar de forma teórica para comprender otro tipo de sistemas no gaseosos.
- En sistemas en donde es casi imposible la caracterización de sus elementos corpusculares, se pueden emplear métodos estadísticos para entender su comportamiento a nivel macroscópico.
- Las características de un sistema formado por diferentes materiales pueden ser analizadas por la ley de mezclas de Dalton. Estos principios se pueden emplear para diferentes propiedades físicas de un sistema.



- Las fuerzas adhesivas son el resultado del balance de cargas repulsivas y atractivas. La carga resultante se describe por el potencial de interacción entre dos partículas a nivel microscópico, pero para niveles macroscópicos se pueden emplear otros métodos como la aplicación de las constantes de Hamaker que depende de las propiedades ópticas de los elementos.
- Existe un sin fin de formas en las que la materia se puede unir entre sí. Sin embargo, los materiales ya sean biológicos o no, son propensos a la ruptura en las zonas donde sus uniones adhesivas son más débiles. Por ejemplo, la rigidez total de un tejido biológico se da por las características de los elementos de refuerzo, las características de la matriz extracelular en que están embebidos y los enlaces adherentes intra o extracelulares que contienen.
- La forma en la que se disocia la materia depende del estado en que se encuentre. En sistemas fluidos y sólidos, la separación de las uniones moleculares puede dar como resultado cambios de estado, dependiendo de las condiciones en las que se efectúen.
- Cuando se disocian moléculas de fases sólidas el principal efecto es el crecimiento de grietas y el desprendimiento de materia.
- El crecimiento y propagación de grietas en las zonas en donde las uniones moleculares son más débiles, dependen de la concentración de esfuerzos, la geometría que tienen estas zonas y la ubicación de próximos enlaces más débiles.
- Cuando las moléculas de un fluido se separan uno de los principales efectos es la cavitación del fluido, que ocurre por la formación de clúster del material en otro estado de la materia, y que al ser impactados en las paredes del contenedor ocasiona su desgaste.
- No existe una relación directa entre la presión emitida por las fuentes de sonido y la frecuencia con la que se diseñan los transductores. La presión emitida depende sobre todo de las propiedades del transductor, la potencia de salida y las características de la onda generada. El diseño de estos factores no se contempla en esta revisión y la comparación de las capacidades requeridas, solo se toma en cuenta respecto de las capacidades que ofrecen los transductores comerciales.

## CAPÍTULO III

# MODELO DE ANÁLISIS DE LOS TEJIDOS FORMADOS DURANTE LA ATEROSCLEROSIS

En esta tesis se busca sustentar teóricamente la aplicación de ondas ultrasónicas para eliminar la aterosclerosis debido a que los estudios que se tiene han sido experimentales. Para que los tejidos dañinos que se forman durante la enfermedad sean removidos se deben de superar la resistencia mecánica de cada uno de los elementos que los componen y las fuerzas de unión que se forman entre esto dependiendo de la interfaz a donde se encuentren.

En este capítulo se describe el modelo de análisis para comprender la resistencia mecánica de los principales componentes de los tejidos formados durante la aterosclerosis que provocan sus síntomas clínicos. Los tejidos contemplados son las placas de ateroma y coágulos sanguíneos. Para analizar su comportamiento, se propone un grupo de elementos celulares y proteicos, a partir de los cuales se puede predecir la resistencia de los tejidos por sus características físicas y las interacciones adhesivas con los demás elementos propuestos.

El modelo de análisis propuesto en esta sección también puede aplicarse a otro tipo de malformaciones autoinmunes para conocer su resistencia al aplicar US para removerlas o ante cualquier perturbación física como resultado de otras técnicas de remoción.

### 3.1 Metodología del modelo

A continuación, se describe la metodología empleada para modelar las propiedades de los diferentes tipos de placas caracterizadas clínicamente y los cuadros sanguíneos resultantes de la erosión de las arterias a causa de la aterosclerosis:

1. Análisis del comportamiento macroscópico de los tejidos a partir de su composición y uniones adherentes.
2. Selección de las principales células y ligandos que conforman las placas de ateroma y cuadros sanguíneos.
3. Búsqueda de geometría y propiedades mecánicas.
4. Búsqueda de fuerzas de adhesión de los elementos seleccionados.
5. Búsqueda de energía superficial de los elementos seleccionados.
6. Cálculo de constante de Hamaker de los componentes individualmente.
7. Propuesta de interacción de los elementos seleccionados.
8. Cálculo de la constante de Hamaker y fuerza de adhesión de las interacciones propuestas.
9. Comparación de las fuerzas calculadas con las fuerzas encontradas en la literatura.

### 3.2 Análisis del comportamiento macroscópico de los tejidos a partir de su composición y uniones adherentes.

Tal como se expuso en la 1.1.5 los tejidos son materiales compuestos, sus propiedades por ende dependen de los elementos celulares y proteicos que los constituyen y la forma en la que estos se unen entre sí, según lo descrito en la sección 2.2. En esta tesis no se expondrán los resultados de las propiedades macroscópicas de un determinado tipo de placa. Pero para conocer el potencial de desgaste que representan las ondas ultrasónicas en los tejidos desarrollados durante la aterosclerosis, se deben de conocer las propiedades individuales de los elementos que los constituyen y las fuerzas de u, tal como se representa en la Figura 3.2.1. La cual representa un ejemplo del acomodo de las células y proteínas que componen las placas de ateroma, según la concentración de cada uno de los elementos celulares y proteicos se pueden clasificar distintos tipos de placas de ateroma.

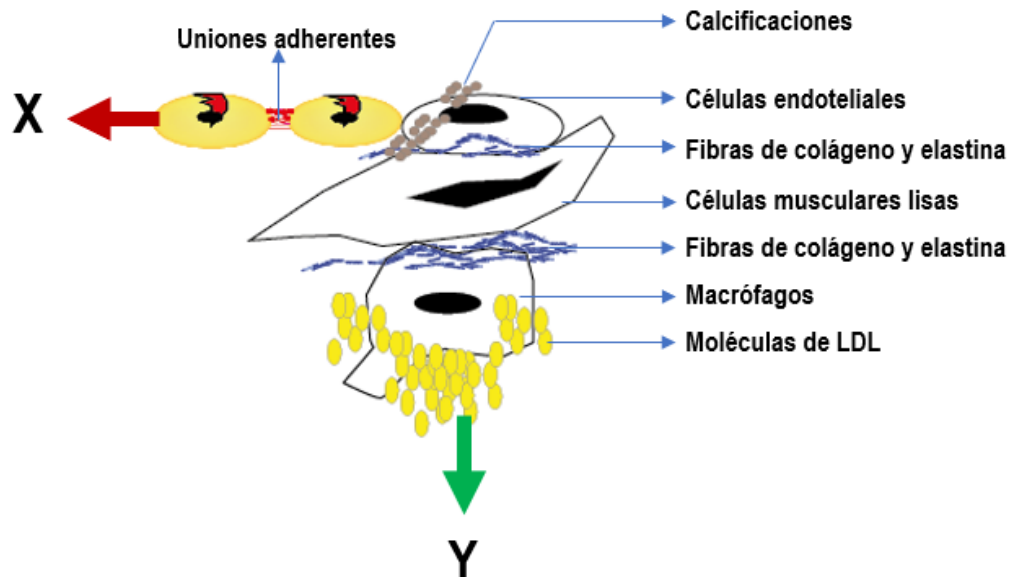


Figura 3.2.1: Caso de agrupamiento de los principales componentes de las placas de ateroma.

De este modo, dependiendo del enfoque del análisis y las cargas aplicadas, se pueden combinar las ecuaciones ( 2.6.14) y ( 2.6.15), para simular el comportamiento de un tejido para materiales anisotrópicos e hiperelásticos Ogden y Holzapfel [150], [151]. Además, conociendo la energía superficial de los modelos, se puede aplicar el enfoque presentado en la sección 2.6.1 para conocer la rigidez, ya sea para elementos individuales o agrupaciones.

Sin embargo, a partir de las distintas agrupaciones que se forman, se pueden conocer las variables macroscópicas de interés del sistema. Por ejemplo, la rigidez en cualquier dirección es la suma de la contribución de cada uno de los elementos contenidos en los tejidos, de acuerdo con el acomodo en el que se encuentren y la dirección en la que se aplique la carga [111].

### 3.3 Consideraciones iniciales

En esta investigación se propone el análisis de la interferencia de US en los principales componentes de las placas de ateroma y coágulos sanguíneos. Se investigarán las propiedades individuales de los elementos seleccionados y se calcularán las propiedades faltantes para conocer su resistencia mecánica, además, de las fuerzas de adhesión de las posibles interacciones que estos pueden formar.

Los elementos considerados que constituyen a los tejidos que comprometen la salud de los pacientes en las últimas etapas de la aterosclerosis se muestran en esta sección. Los elementos considerados que integran a las placas de ateroma se muestran en la Tabla 3.3.1 y a los coágulos sanguíneos en la Tabla 3.3.2.

Tabla 3.3.1: Elementos considerados para el análisis de distintas placas de ateroma.

No	Elemento	Abreviatura
1.	Células endoteliales	CE
2.	Fibrinógeno	Fib
3.	Glóbulos blancos	GB
4.	Fibras de colágeno	Col
5.	Fibras de elastina	Elas
6.	Células musculares lisas	CML
7.	Moléculas de calcio	Cal
8.	Lipoproteínas de baja densidad	LDL
9.	Matriz extracelular	MEC

Tabla 3.3.2: Elementos considerados para el análisis de la formación de cuadros sanguíneos.

No	Elemento	Abreviatura
1.	Plaquetas	Pla
2.	Glóbulos rojos	GR
3.	Glóbulos blancos	GB
4.	Plasma	Plas

Dependiendo de los niveles de concentración y ubicación de los elementos que se enlistan en la Tabla 3.3.1 y Tabla 3.3.2 se pueden distinguir distintos tipos de placas de ateroma, sin embargo, la disposición es similar a la que se muestra en la Figura 3.3.1, para más información de la morfología y geometría de los elementos propuestos consultar el Anexo VI.

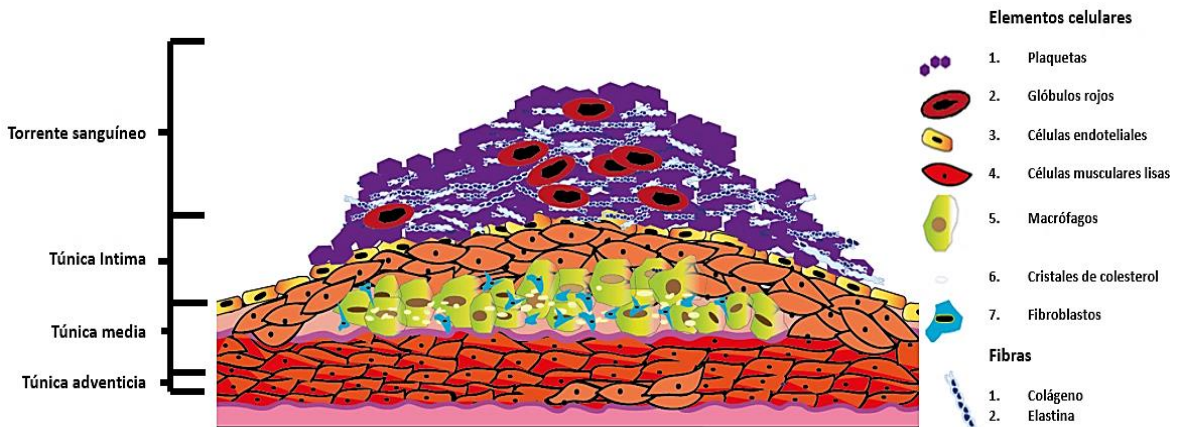


Figura 3.3.1: Disposición de las células y proteínas en placas de ateroma y cuadros sanguíneos.

Los elementos considerados de esta sección son en su mayoría de orden micrométrico por lo que la captura de sus propiedades requiere de una adecuada instrumentación y este trabajo por ende esta limitado a la resolución y capacidades de estos.

### 3.4 Técnicas de medición

Las arterias son tejidos dinámicos que sufren desgaste por la tracción del corazón y el flujo sanguíneo, su resistencia se debe principalmente por las fibrillas de colágeno y las fibras elásticas [152]. El cambio de las propiedades mecánicas de las arterias sanas se modifica en arterias estenóticas a causa de la aterogénesis.

Los cambios se deben principalmente al remodelamiento de los vasos y la proliferación de otros componentes celulares y proteicos en el interior de la íntima. Las características mecánicas de las placas de ateroma dependen del tipo de placa desarrollada, por eso presentan diferentes comportamientos mecánicos según su composición elemental.

En los tejidos blandos se observa que la rigidez depende del tamaño de las muestras tomadas. A medida que aumenta el tamaño de las muestras, la rigidez de los elementos disminuye, como se ilustra en la Figura 3.4.1 en donde se superponen las medidas de los módulos elásticos de la aorta y los componentes de la MEC a escalas macroscópicas, microscópicas y de longitud molecular. En el punto A se clasifican las fibrillas de colágeno, en B el colágeno fibrilar, en C las microfibrillas de fibrilina, en D la elastina, en E los componentes de aorta de hurón, en F los componentes de aorta porcina, G arteria radial humana, H aorta de rata y en J la aorta humana. El módulo de Young de las fibras de proteínas es mucho mayor que el de los conjuntos de componentes de tejido, los que a su vez son significativamente más rígidos que las propiedades elásticas de las muestras de tejido en masa.

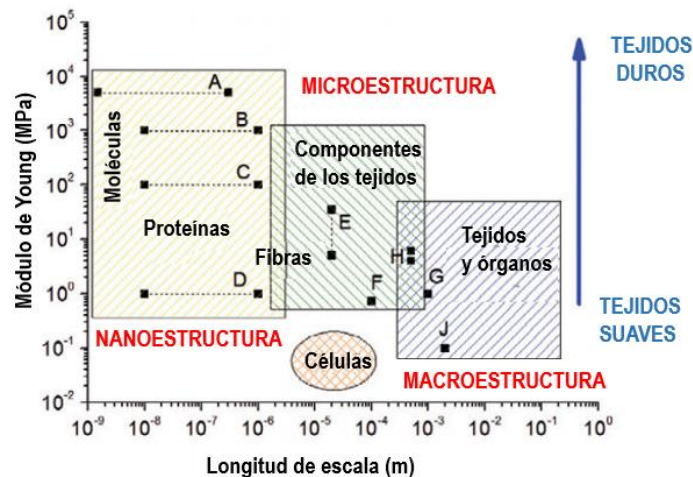


Figura 3.4.1: Escala de longitud, propiedades elásticas de los tejidos blandos y sus componentes estructurales [152].

Las técnicas empleadas para medir las propiedades que se revisarán en este estudio son las adecuadas respecto a la escala del elemento analizado. En la Figura 3.4.2, se representan los principales métodos de análisis de los parámetros microscópicos de diferentes materiales según el tamaño y resistencia mecánica de las muestras obtenidas. Las siglas AFM y SAM representan a pruebas con microscopía de fuerza atómica y microscopia acústica de barrido, respectivamente.

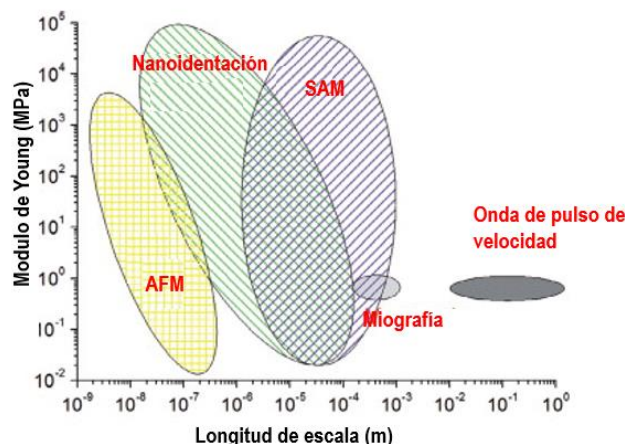


Figura 3.4.2: Diagrama esquemático que ilustra el rango del módulo elástico y la escala de longitud de la resolución espacial típica que se obtiene a partir de una serie de pruebas mecánicas en los tejidos blandos [152].

Las características físicas de los elementos seleccionados dependen además de la zona en la que se toman las muestras, del espécimen del que son recolectadas, la forma en que son extraídas sus propiedades, entre otros factores que no se contemplan en esta investigación. Teniendo tantas variables a considerar, este trabajo está limitado por la forma de extracción de los parámetros requeridos de los elementos seleccionados.

### 3.5 Características físicas de los componentes seleccionados

Las propiedades de los elementos de la Tabla 3.3.1 y Tabla 3.3.2 se muestran en la Tabla 3.5.1. Los elementos considerados y su respectiva abreviatura seleccionada son; plaquetas (PLA), glóbulos rojos (GR), células endoteliales (CE), células musculares lisas (CML), macrófagos (Mac), lipoproteínas de baja densidad (LDL), fibroblasto (Fb), colágeno (Col), elastina (Elas), calcio (Ca). En la Tabla 3.5.1 se describe el tamaño aproximado, peso, densidad, módulo de Young y el tipo de instrumento o metodología empleada para extraer sus características mecánicas.

Observaciones de los datos recolectados:

- El tamaño seleccionado de las células endoteliales fue extraído preferentemente de artículos relacionados con arterias cercanas al corazón donde los elementos celulares tienden a ser más grandes en comparación con zonas lejanas al corazón. El peso de las células endoteliales se calculó dividiendo el peso total del endotelio registrado en la referencia entre el número aproximado de células endoteliales [153].
- Los elementos más grandes son los celulares, destacando a las CML y macrófagos, y los más pequeños son las moléculas de elastina y LDL.
- Los elementos más pesados son los CML y macrófagos.
- La calcificación de los tejidos se debe principalmente a la presencia de fosfato de calcio [154], por tanto las propiedades generales de la calcificación se tomaron con base en esta partícula.
- La técnica de microscopía de fuerza atómica, conocida por sus siglas en inglés como AFM, y la nanoindentación, son las técnicas que se emplearon mayormente para obtener las características mecánicas de las células y proteínas seleccionadas.

- El módulo de Young fue extraído preferentemente del citoplasma de los elementos celulares y depende de la profundidad en la que se toman las muestras.
- El módulo de Young, en la mayoría de los casos de los artículos citados, es el promedio de los valores extraídos para tener un valor representativo de las muestras realizadas.
- La rigidez de los componentes descritos es mayor en fibras y proteínas que en elementos celulares de mayor tamaño.
- El rango de los valores de rigidez de los elementos extraídos oscila entre 750Pa a 9GPa, por lo que el módulo de Young es un millón de veces superior para las células endoteliales comparado con las fibras de colágeno.

Tabla 3.5.1: Características de las placas de aterosclerosis y cuadros sanguíneos.

No	Elemento	Tamaño	Peso/Densidad	Módulo de Young	Tipo de estudio
1	Plaquetas	D≈2-3μm [155]	10pg [156]	~1,2MPa [157]	AFM
2	Glóbulos Rojos	D≈7-9μm y P≈1-2μm [158], [159]	28pg [160]	~1.0 kPa ± 1.1 kPa y = 3,0 ± 2.7 kPa para eritrocitos oxigenados y desoxigenados [161]	AFM
3	Células endoteliales	D=1 μm [153]	10-20pg [153]	750Pa [162]	AFM [162]
4	Células musculares lisas	100*40*30μm [163]	12μg [163]	30KPa [163]	Teórico [163]
5	Macrófagos	10-30μm [164], [165]	6μg, [166]	~40KPa- 70MPa [166], [167], [168]	AFM [166]
6	LDL	20-10nm [169]-[171]	300-800kDa [172]	0.1-2MPa [169]	AFM [169]
7	Fibrinógeno	D=120-610nm [173]	340KDa [173]	0.01-0.4MPa [173]	Electrospinning, [173]
8	Fibra de colágeno	Tropocolageno ~L=300nm Fibrillas ~L=1μm [174], [175]	1,3KDa o 2,1587zg [175]	Fibra ~3 y 9GPa [176], [177]	X-Ray, Teórico [176]
9	Fibras de elastina o monómero de Tropo-elastina	Monómero: D≈1,5nm [178] L≈11-15nm [179]- [180] Multímero: D≈ 2-6μm [180]	Monómero ~60 - 68KDa o ~0.1ag [178], [181], [182]	Monómero ~3kPa [182] Multímero 300-600kPa [183]	AFM [182]
10	Sales de calcio	D=1,5μm [184]	3,14 g/cm <sup>3</sup> [185]	0,5MPa [186]	Teórico [186]

\*S/= Sin información del elemento

Con las características presentadas anteriormente se pueden calcular otras propiedades mecánicas de interés como son; el módulo de rigidez y la frecuencia natural de cada uno de los elementos presentados. Estas propiedades mecánicas sirven de referencia para estimar la resistencia que pueden resistir ante cualquier perturbación física de su entorno.

El módulo de rigidez de los elementos propuestos se calculará empleando la ecuación ( 2.6.10), en donde  $x_0$  es el parámetro que determina que tan rígido llega a ser un cuerpo. Considerando que el modelo de adhesión solo funciona para distancias de separación de 1Å a varios nm [124], en el capítulo de resultados se calculará el rango de rigideces y frecuencias naturales que se puede alcanzar con este rango de separación. Para el límite inferior, que será representado por  $R_i$ , se propone un valor de 1Å y para el límite superior, representado por  $R_f$ , el valor empleado será 500 veces más grande que el valor inicial, considerando que los materiales hiperelásticos tienen este tipo de deformaciones [187].

La frecuencia natural de los elementos se calculará empleando la ecuación ( 2.7.1). En donde el valor  $Wn$  será representado por  $WnR_i$  y  $WnR_f$  dependiendo de los límites de rigidez considerados.

## 3.6 Fuerzas de adhesión

Otro mecanismo para caracterizar las propiedades físicas de los tejidos depende del tipo de uniones que existen entre los elementos corpusculares que conforman a los tejidos blandos. En las células existen tres tipos principales de uniones celulares que se describirán en la siguiente sección.

### 3.6.1 Uniones celulares

Las uniones celulares se dividen principalmente en: uniones oclusivas, adherentes y de comunicación. En la Figura 3.6.1, se ilustra cada una de ellas y la principal formación de proteínas que las caracterizan. La figura también muestra los receptores de integrinas que unen las células endoteliales con la MEC a través de proteínas de la matriz como la fibronectina (FN) o la vitronectina (VN). Los dominios citosólicos de las integrinas están vinculados con el citoesqueleto de actina a través de las proteínas talina y vinculina (Vin). También se muestran las MMP (metaloproteasas de membrana), las cuales, se sabe que controlan la remodelación del endotelio.

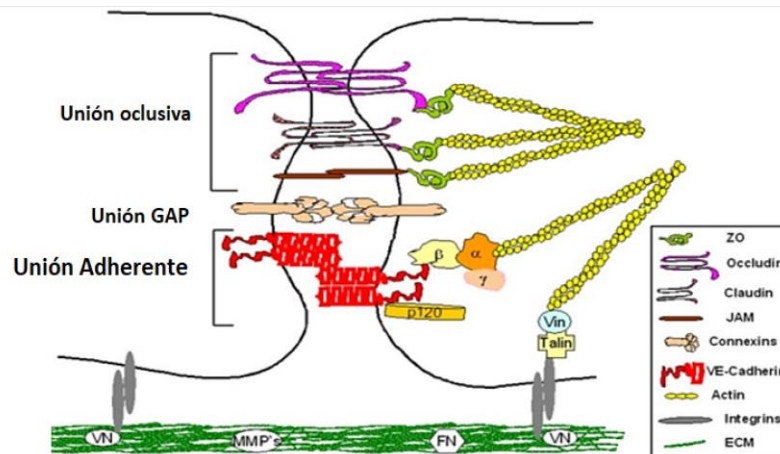


Figura 3.6.1: Organización estructural de las uniones intercelulares de células endoteliales [188].

- **Uniones de oclusión u oclusivas, (UO).** sellan a las células vecinas evitando el tránsito libre de moléculas pequeñas de una capa a otra, de acuerdo con su tamaño y carga. Las UO se encuentran formadas por más de 40 diferentes moléculas, entre las que se encuentran: 1) proteínas citosólicas; que sirven como proteínas estructurales o de anclaje, como las *zonula occludens* (ZO-1, ZO-2, ZO-3); 2) proteínas de regulación del tráfico vesicular, involucradas en la señalización y la polaridad celular e incluso en la regulación de la expresión génica; y 3) proteínas transmembranales, como las claudinas, ocludina, moléculas de unión adhesiva (JAM, siglas en inglés) entre otras. [189], [190].
- **Uniones comunicantes, (UC).** Las uniones de hendidura o comunicantes, permiten el paso de iones y pequeñas moléculas de hasta 1,000Da de citoplasma a citoplasma de células vecinas, dando lugar al acoplamiento metabólico y eléctrico entre ellas [189].
- **Uniones Adherentes, (UA).** Uniones de anclaje o adherentes sujetan mecánicamente a las células y sus citoesqueletos con las células vecinas, suelen llamarse *zonula adherens*.



Forman un "cinturón de adhesión continuo de una fuerza importante" que mantiene juntas a las células vecinas a través de una familia de moléculas de adhesión, formado por cadherinas, que se unen a filamentos de actina y miosina [189].

En la literatura se encuentra una extensa descripción de estos enlaces celulares, como se describe en el Anexo III, Anexo IV y Anexo V y dependen de la constitución de los tejidos y los estímulos externos a los que son expuestos. Las uniones que están presentes en la formación de la placa de ateroma todavía no se comprenden en su totalidad y dependen de las características fisiológicas del tipo de placa desarrollada. Las principales uniones adherentes estudiadas de la aterogénesis se muestran en la Tabla 3.6.1.

En la Tabla 3.6.2 se enlistan algunas fuerzas de adhesión entre distintas interacciones de los elementos investigados al estudiar sus propiedades de forma aislada, el ligando detectado, la magnitud de fuerza y la referencia de donde fueron extraídos los datos. La mayoría los estudios de esta sección se refieren a las fuerzas de adhesión existentes entre las células seleccionadas y las láminas poliméricas donde las hacen crecer o son depositadas.

**Tabla 3.6.1: Moléculas de adhesión involucradas en la aterogénesis [50], [191].**

Molécula	Ligando	Enlazada con:	Función
E-selectina/ELAM-1	SFLs	Mon, Neu, mTcel	Contacto Inicial
P-selectina/GMP-140	SFLs, PSGL-1, L-selectina	Leucocitos	Anclaje
ICAM-1	LFA-1(CD11a/CD18), Mac (CD11b/CD18), fibrinógeno	Leucocitos	Adhesión firme
VCAM-1	VLA-4	Eos, Linfocitos, M	Adhesión firme
PECAM/CD31	PECAM, GAGs	Pla, M, T	Señal de transmisión de activación para monocitos.
IG9	Desconocido aún	M	Desconocido aún
VMAP-1	Desconocido aún	M	Desconocido aún

Eos, eosinófilos, Mon, monocitos / Mac, macrófagos, Neu, neutrófilos; Pla, plaquetas, Tcel, células T; mTcel, células T de memoria; GAG, glucosaminoglicanos, PSGL-1, P-selectina.

**Tabla 3.6.2: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos.**

No	Elemento	Ligando	Fuerza de adhesión (nN)	Referencia
1.	GR-FB	Fibrinógeno (valor para mayores concentraciones de fibrinógeno)	0,183	[192]
2.	GB-CE	P- Selectina (100mn), [193]	0,165	[193]
3.	Col-CML	Diversas integrinas, [194]	322000	[195]
4.	LDL-Col	-	700000	[196]
5.	Col-Elas	-	23,5	[177]
6.	GB-CE	a4b1 / VCAM-1	0,005	[197]
7.	Pla-Pla	Factor Von Willebrand-GPIIb/IIa	0,16	[198]
8.	Fib-Fib	Claudin-1 y claudin-2	2,5	[199]
9.	Fib-Fib	Ocludina	1,0	[199]
10.	Mac-Liposacaridos	-	37	[200]
11.	CE-Células cancerígenas	ICAM-1	0,002-0,0007	[201]

Observaciones de los datos recolectados:

- Las fuerzas de adhesión de las células oscilan en el orden de entre micro y pico Newton.
- Las fuerzas de ruptura dependen de la velocidad con la que son recolectadas las pruebas.
- Los valores mostrados en la Tabla 3.6.2 son el promedio de los datos obtenidos en los estudios consultados.
- Al igual que en las propiedades de las células revisadas anteriormente se requiere de la estandarización de los procesos para tener mayor aproximación.

Para analizar la influencia del ultrasonido con las paredes arteriales se proponen a continuación las interacciones principales que pudieran repercutir en la separación celular de los elementos estudiados considerando su adherencia por medio de fuerzas de las VDW.

### 3.6.2 Selección de componentes de los tejidos críticos formados en la aterosclerosis

En esta sección se enlistan los elementos seleccionados que conforman a los diferentes tipos de placas de ateroma y coágulos de sangre. Para tal efecto, considerando a los tejidos como materiales compuestos, estos se clasificaron en dos; los materiales de refuerzo (células y fibras) y los materiales de matriz (matriz extracelular y sangre). Los materiales de refuerzo se muestran en la Tabla 3.6.3, Tabla 3.6.4 y Tabla 3.6.5 y los elementos de interfaciales se enlistan en la Tabla 3.6.6 y Tabla 3.6.7.

La división de los elementos en cada tabla depende de las propiedades adhesivas para las que se encontraron sus características. Para los elementos mostrados en las Tabla 3.6.3 y Tabla 3.6.6, las propiedades adhesivas encontradas están en función de la energía superficial, razón por la cual para estos elementos se calculará la constante de Hamaker ( $A_H$ ) al despejarla de la ecuación ( 2.5.1).

Los elementos mostrados en la Tabla 3.6.4 y Tabla 3.6.7 presentan sus propiedades adhesivas con base a su constante de Hamaker ( $A_H$ ) por lo que se calculará la energía superficial de cada uno de ellos por medio de ( 2.5.1). Por último, los elementos de la Tabla 3.6.5 están en función de la fuerza de adhesión por lo que la constante de Hamaker se obtendrá al despejarla de la ecuación ( 2.5.2).

Tabla 3.6.3: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos con base a su energía superficial.

No.	Elemento	Abreviatura	Energía superficial (mN/m)	Referencia
1.	Colágeno	Col	41,4	[202]
2.	Plaquetas	Pla	99,144	[203]
3.	Glóbulos rojos	GR	35,2	[203]
4.	Calcio	Cal	56,5	[184]
5.	Linfocitos L	GB	2,26	[204]

Tabla 3.6.4: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos con base a su constante de Hamaker.

No.	Elemento	Identificador	$A_H$	Referencia
6.	Colesterol	LDL	0,5-3,5aJ o 0,07N/m,	[205], [196]
7.	Células Endoteliales	CE	5aJ	[206]

**Tabla 3.6.5: Propiedades adhesivas de los componentes propuestos con base a su fuerza de adhesión.**

No	Elemento	Identificador	$F_{adh}$	Referencia
8.	Células musculares lisas	CML	0,323mN	[195]
9.	Fibrinógeno	FB	1,75nN	[199]

Los materiales interfaciales se seleccionaron considerando el hecho de que la formación de tejidos requiere de una matriz extracelular o sustancia fundamental en donde las células y proteínas se anclan unas con otras para formar andamiajes y a partir de estos se forme la estructura principal de los tejidos. Por tal motivo se seleccionó al Matrigel® [202] como uno de los materiales interfaciales porque es una marca comercial de matriz extracelular debidamente caracterizada que se ocupa para el cultivo y experimentación de celular. Por otro lado, considerando que las placas de ateroma se forman en la capa en contacto con el flujo sanguíneo y los coágulos de sangre están rodados por este, también se analizará la interacción de las partículas con la sangre y con plasma como materiales interfaciales, cuyas propiedades se muestran a continuación el siguiente conjunto de tablas.

**Tabla 3.6.6: Propiedades adhesivas de matriz extracelular comercial seleccionado.**

No	Elemento	Identificador	Energía superficial (mN/m)	Referencia
1.	Matrigel®	MEC	40	[202]

**Tabla 3.6.7: Constante de Hamaker la sangre y plasma, [121]**

No	Elemento	Identificador	$A_H$ Valor pico zJ	$A_H$ Valor absoluto zJ	Referencia
1.	Sangre	Sg	1,3899	0,9659	[121]
2.	Plasma	Pla	0,93	0,4388	[121]

En total se estudiará la interacción de 7 materiales con 3 materiales interfaciales dando lugar a tres grupos combinatorios que se describirán en la siguiente sección.

### 3.6.3 Interacciones adhesivas

Las fuerzas de adhesión de las interacciones posibles que se pueden lograr entre dos de los elementos anteriormente seleccionados y los materiales de interfaz seleccionados se calcularán con base a teoría mostrada en la sección 2.4. Por cada material de interfaz se logran 45 combinaciones posibles, logrando tener un total de 135 interacciones que serán analizadas posteriormente. Los valores  $R_1$  y  $R_2$  representan los elementos de refuerzo seleccionados que interactúan entre sí y el rubro de matriz representa el material interfacial. Las combinaciones propuestas para los materiales Matrigel®, sangre y plasma se muestran en la Tabla 3.6.8, Tabla 3.6.9 y Tabla 3.6.10 respectivamente para cada uno de ellos.

**Tabla 3.6.8: Propiedades adhesivas con Matrigel® como interfaz.**

No	R1	R2
1	Pla	Pla
2	GR	Pla
3	Cal	Pla
4	GB	Pla
5	CE	Pla
6	LDL	Pla
7	CML	Pla
8	Col	Pla
9	FB	Pla
10	GR	GR
11	Cal	GR
12	GB	GR
13	CE	GR
14	LDL	GR
15	CML	GR
16	Col	GR
17	FB	GR
18	Cal	Cal
19	GB	Cal
20	CE	Cal
21	LDL	Cal
22	CML	Cal
23	Col	Cal
24	FB	Cal
25	GB	GB
26	CE	GB
27	LDL	GB
28	CML	GB
29	Col	GB
30	FB	GB
31	CE	CE
32	LDL	CE
33	CML	CE
34	Col	CE
35	FB	CE
36	LDL	LDL
37	CML	LDL
38	Col	LDL
39	FB	LDL
40	CML	CML
41	Col	CML
42	FB	CML
43	FB	FB
44	FB	Col
45	Col	Col

**Tabla 3.6.9: Propiedades adhesivas con sangre como interfaz .**

No	R1	R2
1	Pla	Pla
2	GR	Pla
3	Cal	Pla
4	GB	Pla
5	CE	Pla
6	LDL	Pla
7	CML	Pla
8	Col	Pla
9	FB	Pla
10	GR	GR
11	Cal	GR
12	GB	GR
13	CE	GR
14	LDL	GR
15	CML	GR
16	Col	GR
17	FB	GR
18	Cal	Cal
19	GB	Cal
20	CE	Cal
21	LDL	Cal
22	CML	Cal
23	Col	Cal
24	FB	Cal
25	GB	GB
26	CE	GB
27	LDL	GB
28	CML	GB
29	Col	GB
30	FB	GB
31	CE	CE
32	LDL	CE
33	CML	CE
34	Col	CE
35	FB	CE
36	LDL	LDL
37	CML	LDL
38	Col	LDL
39	FB	LDL
40	CML	CML
41	Col	CML
42	FB	CML
43	FB	FB
44	FB	Col
45	Col	Col

**Tabla 3.6.10: Propiedades adhesivas con plasma como interfaz.**

No	R1	R2
1	Pla	Pla
2	GR	Pla
3	Cal	Pla
4	GB	Pla
5	CE	Pla
6	LDL	Pla
7	CML	Pla
8	Col	Pla
9	FB	Pla
10	GR	GR
11	Cal	GR
12	GB	GR
13	CE	GR
14	LDL	GR
15	CML	GR
16	Col	GR
17	FB	GR
18	Cal	Cal
19	GB	Cal
20	CE	Cal
21	LDL	Cal
22	CML	Cal
23	Col	Cal
24	FB	Cal
25	GB	GB
26	CE	GB
27	LDL	GB
28	CML	GB
29	Col	GB
30	FB	GB
31	CE	CE
32	LDL	CE
33	CML	CE
34	Col	CE
35	FB	CE
36	LDL	LDL
37	CML	LDL
38	Col	LDL
39	FB	LDL
40	CML	CML
41	Col	CML
42	FB	CML
43	FB	FB
44	FB	Col
45	Col	Col

Para calcular la fuerza de adhesión de cada combinación planteada se requiere conocer la constante de Hamaker de la interacción. Cuando la constante de Hamaker es para la interacción de dos materiales diferentes inmersos en un material interfacial se emplea la expresión ( 2.4.6) y para la interacción de dos materiales similares ( 2.4.8).

La fuerza y energía de la adhesión de cada interacción se puede calcular a partir de las interacciones propuestas en el Anexo II. Las variables consideradas dependen sobre todo de la geometría de los elementos.

Para acotar el trabajo se consideró que los elementos celulares y proteicos son perfectamente esféricos por lo que la fuerza y energía que se calcularán se obtendrá a partir de las siguientes expresiones.

$$F_{adh} = \frac{A_{123}}{6D^2} * \left( \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right) \quad (3.6.1)$$

$$\gamma_s = \frac{-A_{123}}{6D} * \left( \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right) \quad (3.6.2)$$

La expresión aplica para dos esferas o macromoléculas de radio R1 y R2 para las cuales  $R_1, R_2 \gg D$ . Es último valor se consideró igual a  $1,7\text{\AA}$  para que el modelo sea válido (esta distancia se define en con mayor claridad en el Anexo II.), respecto a la información descrita en el capítulo II.

Los parámetros calculados resultantes de este modelo de análisis servirán de referencia para conocer la influencia de ondas ultrasónicas u otra técnica de desgaste en los tejidos investigados. Además, también puede usarse en para investigar la resistencia de otro tipo de tejidos ante cualquier perturbación para removerlos, calentarlos o manipularlos.

# CAPÍTULO IV

## MODELO DE ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN DE ULTRASONIDO

Como se explicó en capítulos anteriores la aplicación de ultrasonido para remover placas de ateroma se da principalmente por medio de ondas focalizadas y pulsadas. Motivo por el cual los principales efectos en los tejidos se deben a la ablación por concentración de calor y cavitación. Para controlar la ablación por calor de los tejidos, el parámetro requerido para limitar la aplicación de US es la frecuencia natural de los elementos, puesto que a partir de este parámetro se puede excitar a un tipo de célula o proteína en específico y esta variable está relacionada con la cantidad de calor que estos elementos pueden soportar [127]. Esta variable física es la que define que tanto frotan las partículas entre sí y por tanto la liberación de calor, la cual no será analizada en este trabajo. Sin embargo, el fenómeno de cavitación implica la formación de otros estados de la materia y las variables que definen la aplicación de ultrasonido dependen de los cambios de presión en el sistema por el transitar de las ondas sónicas, tal como se revisó en el capítulo II.

En este capítulo se presenta el modelo conceptual de la implementación de ultrasonidos para remover las placas de ateroma por medio de la ablación de los tejidos enfocado específicamente al desgaste por cavitación. De este último se describen los parámetros requeridos para la formación de burbujas en la sangre y el potencial de daño que estas liberan dependiendo su tamaño y cambios de presión.

### 4.1 Metodología de análisis del modelo de remoción

La metodología del modelo de análisis de la aplicación de US para remover la aterosclerosis se muestra a continuación:

- 6 Definir parámetros de entrada del sistema arterial.
- 7 Modelo teórico de la aplicación de cavitación para remover placas de ateroma.
- 8 Cálculo de rigidez, frecuencia natural y fuerzas de adhesión de los componentes corpusculares propuestos.
- 9 Cálculo de los cambios de presión, fuerzas liberadas y tasa de nucleación del modelo de cavitación propuesto.
- 10 Comparación de las fuerzas liberadas por los tamaños de burbujas propuestos con las fuerzas de adhesión calculadas del modelo de adhesión y módulos de elasticidad.
- 11 Mejorar el modelo al variar la presión de entrada del sistema, considerando la variación de la presión de entrada que puede ser modificada por la proyección de US.
- 12 Modelar el modelo de cavitación para la presión de entrada que puede ser proporcionado por un transductor US comercial.

## 4.2 Consideraciones iniciales

El desgaste de las paredes arteriales empleando cavitación depende del tamaño de las burbujas formadas, el número de impactos, la fuerza liberada al explotar de las burbujas y la tasa de nucleación. Estos parámetros se pueden calcular conociendo los cambios de presión en el sistema y al proponer los tamaños de burbujas apropiados no excedan el diámetro de la sección arterial en donde sean aplicados.

Para remover la estenosis de las paredes arteriales se debe superar tanto la resistencia del citoplasma como los enlaces adherentes de las uniones celulares y proteicas al estar embebidas en la matriz extracelular. En la Figura 4.2.1 se muestra el modelo ilustrativo de la de aplicación de un catéter instrumentado con un dispositivo US para remover partículas de las paredes estenóticas a partir de la ruptura del citoplasma y enlaces adherentes respectivamente. Se muestra un dispositivo que genera burbujas suficientemente pequeñas, respecto a las células en contacto, que al impactarse en los tejidos puede romper el citoplasma de las células contenidas, región que tiende a ser más rígida que su contenido, y los enlaces adherentes que presentes en las paredes estenóticas.

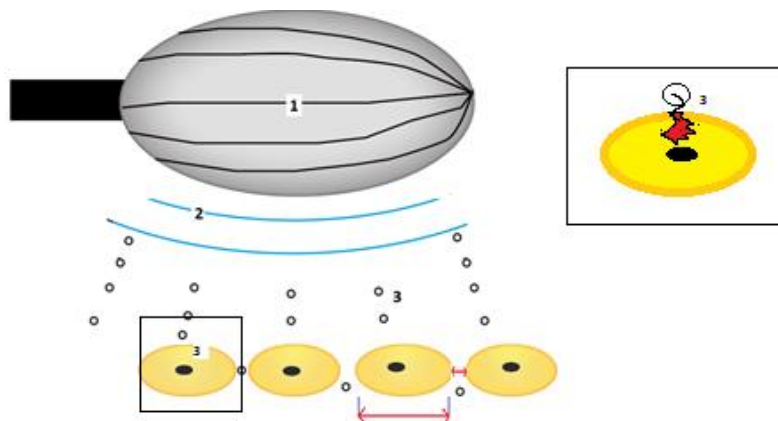


Figura 4.2.1: Modelo de cavitación; 1. Cabecilla de catéter acondicionada con transductor ultrasónico; 2. Onda Sónica; y explosión de microburbuja y desgaste de la superficie de la placa de ateroma.

Se demostrará, con ayuda de la teoría de nucleación clásica, el rango de presiones requeridas del ultrasonido para generar distintos tamaños de burbujas. Una vez obtenidas las propiedades adhesivas de los elementos seleccionados y el promedio de sus características fisiológicas, se calculará el rango de rigidez que las burbujas pueden romper respecto a un área de impacto seleccionado. Se trabajará con el modelo de nucleación homogénea y sólo se considerará el impacto de la fuerza resultante de la diferencia de presiones.

El daño generado por las burbujas se analizará con ayuda de la teoría de nucleación clásica descrita en la sección 2.8. La idea fundamental consiste en modelar un conjunto de burbujas que liberen una fuerza mayor que la resistencia de las células y uniones celulares, con el objetivo de romper y desgastar las superficies. Se requiere proponer tamaños de burbuja suficientemente pequeños comparados con los tamaños de las células de forma tal que el desgaste generado sea mínimo y que la liberación de partículas no ocasione la formación de coágulos importantes. El esquema de análisis propuesto se observa en la Figura 4.2.2. Se muestra el diagrama representativo del modelo de cavitación en donde una fuente de US genera presión que, a una determinada distancia, la cual no se calcula, provoca la formación de una burbuja, representada por  $P_v$ , que al impactar en el tejido pueda romper el citoplasma de las células que contiene y las fuerzas de enlace con las que se unen.

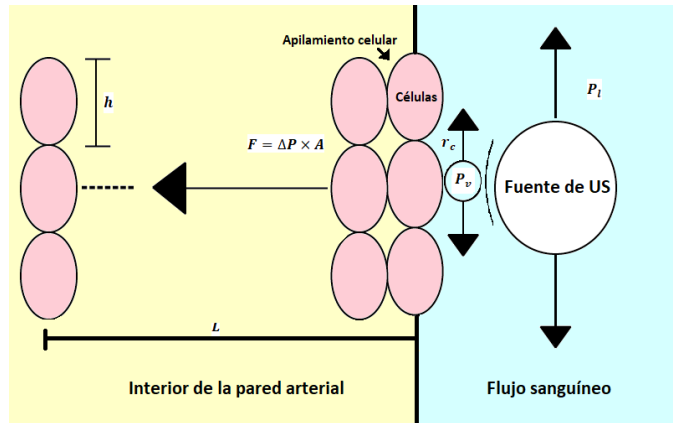


Figura 4.2.2: Esquema representativo del modelo de cavitación.

La idea fundamental del modelo consiste en considerar el desgaste en los tejidos a causas de la fuerza de impacto provocada por la diferencia de presiones que ocurre al explotar la burbuja inmediatamente después de alcanzar su tamaño crítico, por este motivo no se consideran los efectos dinámicos. Al despejar  $P_0^K$  de la ecuación de tamaño crítico ( 2.8.14) se encuentra la presión de la burbuja:

$$P_v = P_L e^{\frac{2\gamma V_m}{RT r^*}} \quad (4.2.1)$$

Donde, por conveniencia  $P_0^K = P_v$  y  $P_0 = P_L$ . A partir de la presión que alcanza la burbuja al formarse se puede calcular la fuerza liberada a causa del intercambio de presión alcanzada considerando un área de impacto máxima. Los parámetros que se emplearán para los cálculos requeridos del modelo de cavitación se enlistan a continuación en la Tabla 4.2.1.

Tabla 4.2.1: Parámetros requeridos para aplicar el modelo de cavitación con PL1.

Datos	Magnitud	Unidad
PL1=Presión de la sangre [207]	16000	Pa
Temperatura °C [9]	37,7	°C
Temperatura °K	310,15	°K
R=Constante de Boltzmann	8,314472	J/°K*mol
G=Gravedad	9,81	m/s <sup>2</sup>
J <sub>0</sub> =Coeficiente de tasa de nucleación [143]	J <sub>0</sub> =4 <sup>31</sup>	m <sup>-3</sup> s <sup>-1</sup>
TS=Tensión superficial de la sangre [208]	52	mN/m
n=Partículas de agua	18	mkg/mol
ro <sub>s</sub> =Densidad de la sangre	1005	kg/m <sup>3</sup>
r1*= Propuesta de radio de burbuja	49	mm
r2*= Propuesta de radio de burbuja	10	mm
r3*= Propuesta de radio de burbuja	5	mm
r4*= Propuesta de radio de burbuja	0,5	mm
r5*= Propuesta de radio de burbuja	50	µm
r6*= Propuesta de radio de burbuja	5	µm
r7*= Propuesta de radio de burbuja	0,5	µm
r8*= Propuesta de radio de burbuja	50	nm
r9*= Propuesta de radio de burbuja	5	nm
r10*= Propuesta de radio de burbuja	0,5	nm
A=área de impacto	$2/3\pi r^2$	m <sup>2</sup>



En la Tabla 5.3.1 se muestran los parámetros considerados para el análisis de cavitación por medio de la nucleación homogénea, el valor de la magnitud seleccionada y la unidad de medida que se empleará para el análisis de la información. Por sencillez del modelo, además, se desprecian los efectos de la dinámica de los fluidos, la liberación de calor y la mecánica de contacto, lo cual podría estudiarse en trabajos futuros. Los valores que se obtendrán del modelo presentado son los que se enlistan a continuación:

- A. Tamaño de burbuja ( $r^*$ ):** Se consideraron diez propuestas de radio crítico de las burbujas. Los valores se seleccionaron de tal forma que el valor más pequeño de burbuja fuera nanométrico y de ahí se aumentó decimalmente la escala de los radios seleccionados hasta alcanzar los centímetros. El rango propuesto permite comparar los tamaños de las burbujas contra los tamaños de los elementos seleccionados que constituyen las placas de ateroma, coágulos sanguíneos y el tamaño de las arterias, considerando que, a menor área de impacto, menor será el material removido. A partir de los radios propuestos se despejarán las variables de interés para visualizar el comportamiento del sistema a partir de la ecuación ( 2.8.14).
- B. Presión de vapor de saturación ( $PV1$ ):** La referencia para el cálculo de esta variable se toma de la ecuación ( 2.8.4) o ( 4.2.1).
- C. Área de impacto ( $A$ ):** El área de impacto que se considera en esta revisión es el área calculada respecto al radio crítico  $A = \pi r^{*2}$ , para tener una referencia respecto a los tamaños de burbuja propuestos. Mejorar el aproximamiento del área de impacto puede servir para mejorar el modelo en trabajos futuros.
- D. Fuerza de impacto:** La fuerza liberada tras la explosión de las burbujas considerada en este trabajo es la resultante de la diferencia de presiones entre la fase líquida y de vapor del clúster respecto al área en donde la burbuja impacta.
- E. Energía:** Se muestra la energía que se gasta para generar la burbuja justo antes de que esta se rompa empleando la ecuación ( 2.8.15).
- F. Tasa de nucleación:** La tasa de nucleación representa la velocidad a la que se forma un determinado número de núcleos o burbujas por segundo sobre un volumen de control determinado. La tasa de nucleación se calculará a partir de la ecuación ( 2.8.16), con un valor de  $J_0$  extraído de la literatura de  $J_0 = 4^{25} \frac{1}{cm^3s}$  [143].
- G. Esfuerzo aplicado:** El esfuerzo máximo que se puede aplicar a las células como resultado de fuerza aplicada entre y el área de contacto de las burbujas. El área, sólo se calculará considerando el área de impacto propuesta en esta sección.

Esta variable representa el máximo valor de módulo de Young que las burbujas pueden romper en un solo impacto considerando ( 2.6.4), en donde  $F$  representa a la fuerza obtenida para cada valor de  $r^*$  y  $x_0^2$  es el área considerada por cada una de estas.

Una vez conocido el orden de fuerza generado a partir de los distintos tamaños de propuestos, estos se compararán con las propiedades mecánicas calculadas y extraídas de la literatura. Se determinará el rango de presiones requeridas para la formación de las burbujas y se revisará el comportamiento del sistema bajo la presión de entrada que puede emitir un transductor US comercial (el cual se seleccionó de otros por el alto valor de presión que emite) [209].

# CAPÍTULO V

## RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados de los modelos propuestos de esta investigación. Se muestra el rango de rigidez, frecuencia natural, fuerzas de adhesión de las interacciones celulares y proteicas de los algunos de los elementos que conforman a los tejidos formados durante la aterosclerosis. Además, se presentan los valores de fuerza, energía y tasa de nucleación necesarios para formar las burbujas planteadas, así como el análisis del empleo de un transductor ultrasónico comercial para distintos tamaños burbuja bajo las condiciones planteadas en el Capítulo IV.

Los valores de rigidez calculados fueron de 0,9N/m a 75nN y 45nN a 15fN. En cuando al rango de frecuencia natural los valores obtenidos fueron 1,7MHz a 16Hz y 3,77kHz a 3,5mHz considerando a los elementos seleccionados como materiales rígidos e hiper elásticos.

Las fuerzas de adhesión calculadas fueron de 1,66 $\mu$ N a 25,3nN, las cuales coinciden con el rango de fuerzas encontradas en la literatura mostradas en el Capítulo III, que oscilan en un rango de 0,3mN a 50pN. La fuerza de repulsión máxima obtenida de los elementos seleccionados fue de 0,191 $\mu$ N y los valores de energía de adhesión oscilan en un rango de 282aJ a 43zJ. La máxima energía de repulsión calculada fue de 3,25aJ.

Respecto al rango de fuerza liberada y esfuerzo aplicado sobre la pared de las células estudiadas por la explosión de una burbuja para los radios propuestos fue de 1,82 $\mu$ N y 0,04pN y 0,231mPa a 51,8kPa respectivamente. A medida que se aumenta el radio de burbuja las fuerzas liberadas por los cambios de presión en su interior también lo hacen. Además, las magnitudes de fuerza liberadas al explotar las burbujas superan las fuerzas de adhesión de las interacciones propuestas. Se demuestra que la aplicación de US es factible para eliminar un gran número de los enlaces estudiados.

### 5.1 Frecuencia y módulo de rigidez de los elementos seleccionados

en la Tabla 3.5.1 del capítulo III se enlistan algunas de las características mecánicas principales de las células y proteínas representativas de los tejidos dañinos desarrollados durante la aterosclerosis, por ejemplo: tamaño aproximado, módulo de Young y peso. Estos valores se usaron para analizar el rango de rigidez y frecuencia natural de las células y proteínas seleccionadas, empleando los modelos de las secciones 2.6 y 2.7. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.1.1.

El módulo de rigidez se calculó a partir de la ecuación ( 2.6.10). El límite inferior y superior se muestra en las columnas de color azul claro y se identifica por los prefijos  $R_i$  y  $R_f$  respectivamente. Por su lado los valores de frecuencia natural calculados a partir de ( 2.7.1) obtenido para el mismo rango se muestran en las columnas grises y se representan por  $WnR_i$  para el límite inferior y  $WnR_f$  para el límite superior.

Tabla 5.1.1: Módulo de rigidez y frecuencia natural de los elementos seleccionados.

No	Elemento	Tamaño	Peso	Módulo de Young	$R_i$	$R_f$	$WnR_i$	$WnR_f$
		$\mu\text{m}$	$\text{pg}$	MPa	$\mu\text{N/m}$	$\text{pN/m}$	kHz	Hz
1	PLA	3	10	1,2	120	6	3,46	0,77
2	GR	9	28	0,003	0,3	0,015	0,104	0,02
3	CE	1	20	0,00075	0,075	0,0038	0,0612	0,01
4	CML	100	12.000	0,03	3	0,15	0,0158	0,0035
5	MAC	20	23.000	70	7.000	350	0,552	0,12
6	LDL	0,015	5.000	2	200	10	0,2	0,045
7	FB	2,87	6,47	0,0019	0,19	0,0095	0,17	0,38
8	Col	0,3	0,00317	9000	900.000	45.000	16.900	3769,65
9	Elas	0,0015	0,000302	0,6	60	3	446	99,74
10	Cal	15	55.4884	0,5	50	2,5	0,949	0,21

Tal como se observa en la tabla en cuanto más rígidas sean las uniones interatómicas de un material mayor es su frecuencia natural. De todos los elementos seleccionados, las fibras de colágeno tienen mayor rigidez y frecuencia natural que el resto. Por el contrario, las células endoteliales representan a los elementos con menor rigidez y frecuencia natural. Los valores obtenidos no son exactos, pero dan un rango de análisis para estimar el comportamiento de las propiedades individuales de los elementos.

## 5.2 Resultados de adhesión del modelo arterial

En esta sección se presenta la fuerza de unión de los elementos estudiados. De las 135 interacciones, 94 fueron adhesivas y las otras 41 se repelen entre sí. La información anterior en términos de porcentaje significa que el 69% de las interacciones son adhesivas y el 31% restante se repelen. De tal manera que, de las tres combinaciones de adhesión propuestas, la mayor afinidad entre los componentes se da cuando conviven a través del plasma con 37 interacciones adhesivas en total. En la sangre se obtuvieron 31 interacciones adhesivas y para el Matrigel® 26.

A continuación, se describirán los datos calculados de las interacciones propuestas, los cuales se presentan para cada interacción, en dos tablas: en una se describen las interacciones adhesivas y en la otra las repulsivas. Las tablas muestran el número de interacciones calculadas, los elementos de refuerzo seleccionados ( $R_1$ ,  $R_2$ ) y el material de interfaz. Además, se coloca la constante de Hamaker (representada por  $A_{123}$ ) calculada a partir de la ecuación, la energía de adhesión ( $y_s$  expresada en Joules) y los valores de fuerza en Newton N; fuerzas de adhesión con signo negativo ( $F_{adh}$ ) y fuerzas repulsivas ( $F_{rep}$ ). Los elementos están acomodados de mayor a menor respecto al valor absoluto de fuerza de adhesión o de repulsión calculado.

## 5.2.1 Interacciones con Matrigel® como interfaz

Los resultados de las interacciones adhesivas de los elementos propuestos empleando Matrigel® como material de interfaz para simular el contacto entre los elementos y la matriz extracelular se muestran en la Tabla 5.2.1. De las 45 interacciones propuestas en el Capítulo 3 de los elementos que conforman las placas de aterosclerosis y los cuadros sanguíneos, empleando Matrigel® como material de interfaz, se obtuvieron 26 interacciones adhesivas (signo negativo) y 19 interacciones repulsivas (signo positivo). El valor máximo de fuerza de atracción fue de 1,66µN, para la unión entre CML y CML, y la mínima fuerza de adhesión fue de 27,7pN, para la unión de Col con moléculas de LDL. El mayor trabajo de adhesión calculado para separar a los elementos propuestos fue de 282aJ, entre CML y CML, y el menor trabajo de adhesión fue de 4,72zJ, para la unión de Col y LDL.

Tabla 5.2.1: Interacciones adhesivas con Matrigel® como material interfacial.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>132</sub>	y <sub>s</sub>	F <sub>adh</sub>
			zJ	aJ	n N
1	CML	CML	76,6	-281,57	-1656
2	CML	GB	64,5	-171,51	-1009
3	CML	CE	56,2	-121,64	-716
4	GB	GB	54,3	-113,12	-665
5	CE	GB	47,4	-83,61	-492
6	CE	CE	41,3	-63,28	-372
7	CML	GR	7,28	-11,26	-66,25
8	GB	GR	6,13	-8,17	-48,05
9	Pla	Pla	26,1	-8,00	-47,04
10	FB	CML	83,9	-7,42	-43,62
11	CE	GR	5,34	-6,39	-37,58
12	FB	GB	70,6	-6,19	-36,40
13	FB	CE	61,6	-5,36	-31,51
14	Cal	Cal	2,29	-4,21	-24,75
15	FB	FB	91,9	-4,11	-24,19
16	Cal	Pla	7,73	-4,06	-23,88
17	Col	CML	76,6	-3,08	-18,12
18	FB	GR	7,97	-0,6819	-4,011
19	GR	GR	0,691	-0,6776	-3,986
20	Col	Pla	2,59	-0,0983	-0,5780
21	LDL	Pla	14,1	-0,0516	-0,3032
22	Col	Cal	0,767	-0,0307	-0,1805
23	LDL	Cal	4,18	-0,0153	-0,0902
24	LDL	LDL	7,62	-0,0140	-0,0824
25	Col	Col	0,257	-0,0052	-0,0305
26	Col	LDL	1,40	-0,0047	-0,0277

En cuanto a las interacciones repulsivas con Matrigel® como material de interfaz los valores se muestran en la Tabla 5.2.2. Los elementos más repulsivos entre sí fueron las CML con moléculas de calcio. La fuerza repulsiva calculada para esta interacción fue de  $0,191\mu\text{N}$ . Se requiere un trabajo de  $3,25\text{E}-17\text{J}$  para unir a estos elementos.

Tabla 5.2.2: Interacciones que se repelen con Matrigel® como material interfacial.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>132</sub>	y <sub>s</sub>	F <sub>rep</sub>
			z J)	a J)	nN
1	LDL	GR	-2,30	0,01	0,0496
2	Col	GR	-0,421	0,02	0,0982
3	LDL	CE	-17,7	0,07	0,3833
4	LDL	GB	-20,3	0,07	0,4396
5	CML	LDL	-24,2	0,09	0,5223
6	FB	LDL	-26,5	0,09	0,5499
7	Col	CE	-3,26	0,13	0,7650
8	FB	Col	-4,86	0,14	0,7963
9	Col	GB	-3,74	0,15	0,8801
10	FB	Cal	-14,5	1,27	7,452
11	Cal	GR	-1,26	1,61	9,461
12	GR	Pla	-4,25	1,98	11,66
13	FB	Pla	-49,0	3,82	22,49
14	CE	Cal	-9,72	16,25	95,58
15	CE	Pla	-32,8	16,77	98,62
16	GB	Pla	-37,6	20,11	118,3
17	GB	Cal	-11,1	21,77	128,1
18	CML	Pla	-44,7	25,29	148,8
19	CML	Cal	-13,2	32,45	190,9

## 5.2.2 Interacciones con sangre como interfaz

Los resultados de las interacciones adhesivas empleando sangre como material de interfaz se muestran en la Tabla 5.2.3. De las 45 interacciones propuestas en el Capítulo III, se obtuvieron 31 interacciones adhesivas (signo negativo) y 14 repulsivas (signo positivo).

El valor máximo de fuerza de atracción se dio en las interacciones entre moléculas de Cal con un valor de  $1,11\mu\text{N}$ . La fuerza mínima de atracción se dio entre fibroblastos, con un valor de  $2,53\text{nN}$ . El mayor trabajo de adhesión requerido para separar a los elementos propuestos fue de  $188\text{aJ}$ , entre moléculas de Cal, y el menor trabajo de adhesión fue de  $43\text{zJ}$ , para la unión de fibroblastos.

Tabla 5.2.3: Interacciones adhesivas con sangre como material interfacial.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>132</sub>	y <sub>s</sub>	F <sub>adh</sub>
			z J	a J	n N
1	Cal	Cal	102,40	-188,24	-1107,3
2	Cal	GR	78,68	-100,61	-591,8
3	Cal	Pla	138,79	-72,89	-428,8
4	GR	GR	60,45	-59,27	-348,6
5	Pla	Pla	188,11	-57,63	-339,0
6	GR	Pla	106,64	-49,78	-292,9
7	CE	Cal	22,05	-36,86	-216,8
8	GB	Cal	12,53	-24,46	-143,9
9	CE	GR	16,95	-20,26	-119,2
10	CE	Pla	29,89	-15,26	-89,8
11	GB	GR	9,62	-12,83	-75,5
12	GB	Pla	16,98	-9,07	-53,3
13	CE	CE	4,75	-7,28	-42,8
14	CE	GB	2,70	-4,76	-28,0
15	Col	Pla	124,99	-4,74	-27,9
16	Col	Cal	92,22	-3,69	-21,7
17	GB	GB	1,53	-3,19	-18,8
18	Col	GR	70,86	-2,81	-16,5
19	Col	Col	83,05	-1,68	-9,9
20	Col	CE	19,86	-0,79	-4,7
21	LDL	Pla	155,91	-0,57	-3,4
22	Col	GB	11,28	-0,45	-2,7
23	LDL	Cal	115,03	-0,42	-2,5
24	Col	LDL	103,60	-0,35	-2,1
25	LDL	GR	88,38	-0,32	-1,9
26	LDL	LDL	129,22	-0,24	-1,4
27	LDL	CE	24,78	-0,09	-0,535
28	FB	CML	0,96	-0,09	-0,500
29	CML	CML	0,02	-0,08	-0,454
30	LDL	GB	14,07	-0,05	-0,304
31	FB	FB	0,96	-0,04	-0,252

Las interacciones repulsivas empleando sangre como material de interfaz se muestran en la Tabla 5.2.4. La máxima repulsión de los elementos inmersos en la sangre se dio para la interacción entre CML y moléculas de Cal, con un valor de 21,1nN. Además, se requiere un trabajo de 3,5918aJ para unir a estos elementos.

Tabla 5.2.4: Interacciones que se repelen con sangre como material interfacial.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>132</sub>	y <sub>s</sub>	F <sub>rep</sub>
			z J	a J	n N
1	CML	LDL	-1,647	0,006	0,04
2	FB	LDL	-11,150	0,039	0,23
3	Col	CML	-1,321	0,053	0,31
4	FB	GB	-1,214	0,106	0,63
5	FB	CE	-2,138	0,186	1,09
6	FB	Col	-8,939	0,249	1,46
7	CML	GB	-0,179	0,477	2,81
8	FB	GR	-7,626	0,652	3,84
9	CML	CE	-0,316	0,683	4,02
10	FB	Cal	-9,926	0,867	5,10
11	FB	Pla	-13,453	1,050	6,18
12	CML	Pla	-1,987	1,124	6,61
13	CML	GR	-1,127	1,744	10,26
14	CML	Cal	-1,466	3,594	21,14

### 5.2.3 Interacciones con plasma como interfaz

Los resultados de las interacciones adhesivas de los elementos propuestos que integran distintas placas de aterosclerosis y cuadros sanguíneos con plasma como material de interfaz se muestran en la Tabla 5.2.5. De las 45 interacciones, se obtuvieron 37 interacciones adhesivas (signo negativo) y 8 repulsivas (signo positivo).

En este ejercicio el valor máximo de fuerza de atracción se dio en las interacciones entre de moléculas de Cal-Cal con un valor de 1,18μN. La fuerza mínima de atracción se dio entre CML y LDL, con un valor de 44,3pN. El mayor trabajo de adhesión requerido para separar a los elementos propuestos fue de 200aJ, entre moléculas de calcio, y el menor trabajo de adhesión fue de 7,54zJ, para la unión de CML y LDL.

Por otro lado, las interacciones repulsivas empleando sangre como material de interfaz se muestran en la Tabla 5.2.6. La máxima repulsión de los elementos inmersos en la sangre se dio para la interacción de Pla con FB, con un valor de 4,26nN. Además, se requiere un trabajo de 0,724aJ para unir a estos elementos.

Tabla 5.2.5: Interacciones adhesivas con plasma como material interfacial.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>132</sub>	y <sub>s</sub>	F <sub>adh</sub>
			zJ	aJ	nN
1	Cal	Cal	108,99	-200,35	-1178,50
2	Cal	GR	84,51	-108,08	-635,74
3	Cal	Pla	146,53	-76,96	-452,70
4	GR	GR	65,54	-64,25	-377,95
5	Pla	Pla	197,00	-60,36	-355,03
6	GR	Pla	113,63	-53,05	-312,04
7	CE	Cal	26,10	-43,61	-256,55
8	GB	Cal	16,27	-31,77	-186,88
9	CE	GR	20,24	-24,20	-142,33
10	CE	Pla	35,09	-17,92	-105,39
11	GB	GR	12,61	-16,82	-98,93
12	GB	Pla	21,87	-11,68	-68,72
13	CE	CE	6,25	-9,57	-56,31
14	CE	GB	3,90	-6,88	-40,45
15	GB	GB	2,43	-5,06	-29,75
16	Col	Pla	132,41	-5,02	-29,55
17	CML	Cal	1,83	-4,49	-26,41
18	Col	Cal	98,49	-3,94	-23,17
19	Col	GR	76,37	-3,03	-17,80
20	CML	GR	1,42	-2,20	-12,94
21	Col	Col	89,00	-1,80	-10,59
22	CML	Pla	2,46	-1,39	-8,19
23	CML	CE	0,44	-0,95	-5,58
24	Col	CE	23,58	-0,94	-5,54
25	CML	GB	0,27	-0,73	-4,28
26	LDL	Pla	164,05	-0,60	-3,53
27	Col	GB	14,70	-0,59	-3,46
28	LDL	Cal	122,02	-0,45	-2,64
29	Col	LDL	110,26	-0,37	-2,19
30	LDL	GR	94,62	-0,35	-2,04
31	LDL	LDL	136,61	-0,25	-1,48
32	CML	CML	0,03	-0,11	-0,67
33	LDL	CE	29,22	-0,11	-0,63
34	LDL	GB	18,21	-0,07	-0,39
35	Col	CML	1,66	-0,07	-0,39
36	FB	FB	0,44	-0,02	-0,11
37	CML	LDL	2,05	-0,01	-0,04



Tabla 5.2.6: Interacciones que se repelen con plasma como material interfacial.

No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A <sub>132</sub>	y <sub>s</sub>	F <sub>rep</sub>
			z <sub>J</sub>	a <sub>J</sub>	n <sub>N</sub>
1	FB	CML	-0,116	0,010	0,06
2	FB	LDL	-7,719	0,027	0,16
3	FB	GB	-1,029	0,090	0,53
4	FB	CE	-1,651	0,144	0,84
5	FB	Col	-6,231	0,174	1,02
6	FB	GR	-5,347	0,457	2,69
7	FB	Cal	-6,895	0,602	3,54
8	FB	Pla	-9,270	0,724	4,26

Los valores calculados muestran que existe una mayor afinidad entre los elementos al estar en contacto con el plasma, en donde la repulsión de los elementos se dio principalmente al estar en contacto con fibroblastos. En cuanto a las interacciones con sangre, la repulsión de los elementos se suscitó en contacto con fibroblastos y CML. Las interacciones que más se repelieron ocurrieron al estar en contacto con Matrigel® como material de interfaz.

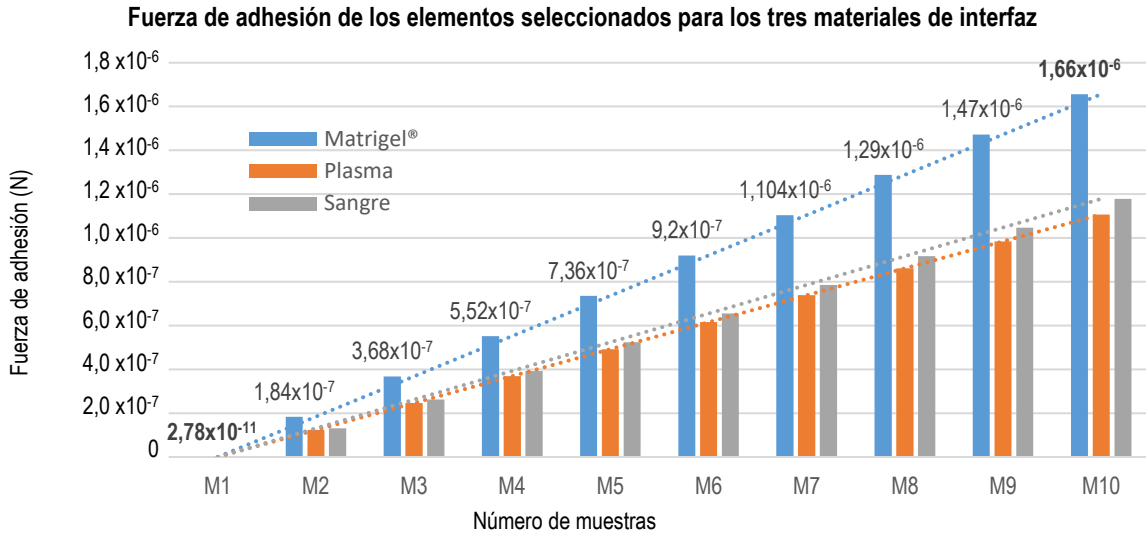
## 5.2.4 Discusión de los resultados del modelo arterial

Los resultados de esta sección muestran que para las interfaces de Matrigel®, plasma y sangre se obtuvieron 26, 31 y 37 fuerzas de adhesión respectivamente por cada material de interfaz. Como estrategia para acotar la información y tener una mejor interpretación gráfica. Cada uno de los rangos calculados, se dividió entre diez con la finalidad de tener la misma cantidad de datos que en el modelo de cavitación. Las muestras de cada interfaz van de M1 a M10. Los datos obtenidos se desglosan en la Tabla 5.2.7.

Tabla 5.2.7: Interpolación de las interacciones adhesivas.

No	Fadh Matrigel®	Fadh Plasma	Fadh Sangre
	μN	μN	μN
M1	1,656	1,11	1,18
M2	1,472	0,9843	1,048
M3	1,288	0,8613	0,9166
M4	1,104	0,7383	0,7857
M5	0,9202	0,6153	0,6547
M6	0,7361	0,4923	0,5238
M7	0,5521	0,3693	0,3929
M8	0,3681	0,2463	0,2619
M9	0,1841	0,1233	0,1310
M10	0,00002775	0,0002531	0,00004433

El rango de fuerzas de adhesión obtenidas y su variación respecto a las interfaces consideradas se muestran de forma esquemática en la Gráfica 5.2.1. Las barras de color naranja representan las fuerzas adhesivas de los elementos propuestos con Matrigel® como material de interfaz, las barras de color gris con plasma y las barras azules con sangre.



Gráfica 5.2.1: Rango de fuerza de adhesión de las interacciones de los elementos propuestos con Matrigel® (barras azules) sangre (barras grises) y plasma (barras anaranjadas).

Como se observa en la Gráfica 5.2.1, a pesar de que se encontraron más interacciones adhesivas con las interfaces de sangre y plasma (31 y 37 respectivamente) las fuerzas de adhesión con Matrigel® (26) fueron más fuertes. Estos valores se emplearán en la siguiente sección para comparar el potencial de desgaste que ofrece la cavitación respecto a las características físicas encontradas para los principales elementos que componen a los tejidos que se desarrollan en la aterosclerosis.

### 5.3 Resultados del modelo de cavitación (PL1)

Los valores obtenidos del modelo de remoción planteado en el capítulo IV se muestran en la Tabla 5.3.1. Se enlista el radio crítico propuestos ( $r^*$ ), la presión de la fase líquida (PL1), el área máxima de impacto (A), la fuerza obtenida por la diferencia de presiones al explotar la burbuja, la energía requerida para la formación de burbujas, la tasa de nucleación y el módulo de Young que se puede romper por un impacto de burbuja (MY1).

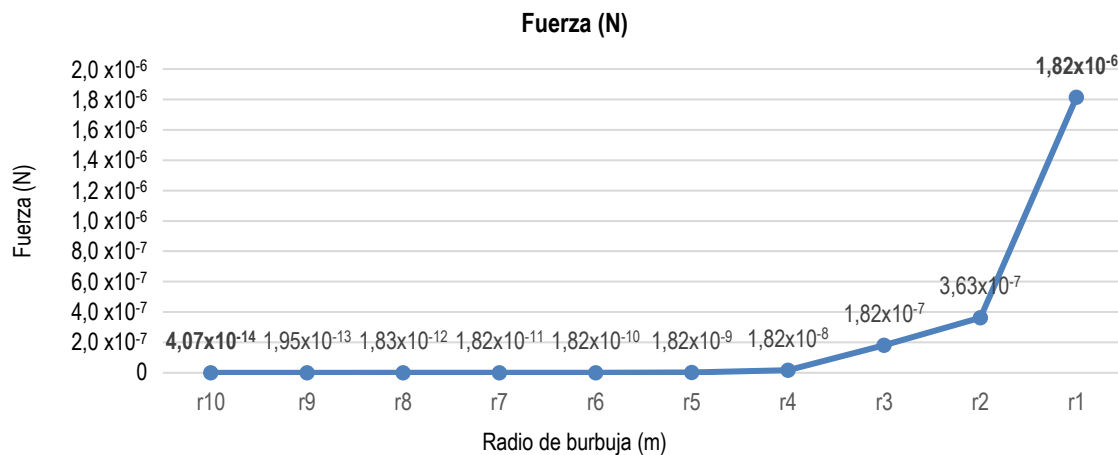
Tal como se expuso en el modelo de desgaste los diámetros de las burbujas son de ~10cm a 1nm. Estos tamaños se propusieron de modo de aproximarse a la fuerza de adhesión y tamaños de los enlaces celulares y proteicos al incrementar ligeramente la presión del sistema. Respecto al rango de fuerza liberada y esfuerzo aplicado sobre la pared de las células estudiadas por la explosión de una burbuja para los radios propuestos fue de  $1,82 \mu\text{N}$  y  $0,04 \text{pN}$  y  $0,231 \text{mPa}$  a  $51,8 \text{kPa}$  respectivamente.

Tabla 5.3.1: Fuerza liberada por los cambios de presión para diferentes tamaños de burbujas para PL1.

No	$r^*$	PL1	A	Fuerza	Energía	Tasa de nucleación	MY1
	m	KPa	m <sup>2</sup>	N	J	m <sup>3</sup> s <sup>-1</sup>	Pa
r1*	5x10 <sup>-2</sup>	16,00000023	7,85x10 <sup>-4</sup>	1,81x10 <sup>-6</sup>	1,96 x10 <sup>4</sup>	7,91x10 <sup>-197</sup>	2,31x10 <sup>-4</sup>
r2*	1x10 <sup>-2</sup>	1,6,00000115	3,14x10 <sup>-4</sup>	3,6x10 <sup>-7</sup>	3910	1,15x10 <sup>-14</sup>	1,16x10 <sup>-3</sup>
r3*	5x10 <sup>-3</sup>	16,00000231	7,85x10 <sup>-5</sup>	1,8x10 <sup>-7</sup>	1960	6,79x10 <sup>8</sup>	2,31x10 <sup>-3</sup>
r4*	5x10 <sup>-4</sup>	16,00002311	7,85x10 <sup>-7</sup>	1,8x10 <sup>-8</sup>	196	2,11x10 <sup>29</sup>	2,31x10 <sup>-2</sup>
r5*	5x10 <sup>-5</sup>	16,00023114	7,85x10 <sup>-9</sup>	1,8x10 <sup>-9</sup>	19,6	2,37x10 <sup>31</sup>	0,231
r6*	5x10 <sup>-6</sup>	16,00231161	7,85x10 <sup>-11</sup>	1,8x10 <sup>-10</sup>	1,96	3,80x10 <sup>31</sup>	2,31
r7*	5x10 <sup>-7</sup>	16,02313114	7,85x10 <sup>-13</sup>	1,8x10 <sup>-11</sup>	0,196	3,98x10 <sup>31</sup>	23,1
r8*	5x10 <sup>-8</sup>	16,23282204	7,85x10 <sup>-15</sup>	1,83x10 <sup>-12</sup>	1,96 x10 <sup>-2</sup>	4x10 <sup>31</sup>	2,33x10 <sup>2</sup>
r9*	5x10 <sup>-9</sup>	18,48674422	7,85x10 <sup>-17</sup>	1,95x10 <sup>-13</sup>	1,96 x10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>31</sup>	2,49x10 <sup>3</sup>
r10*	5x10 <sup>-10</sup>	67,84603658	7,85x10 <sup>-19</sup>	4,07x10 <sup>-14</sup>	1,96 x10 <sup>-4</sup>	4x10 <sup>31</sup>	5,18x10 <sup>4</sup>

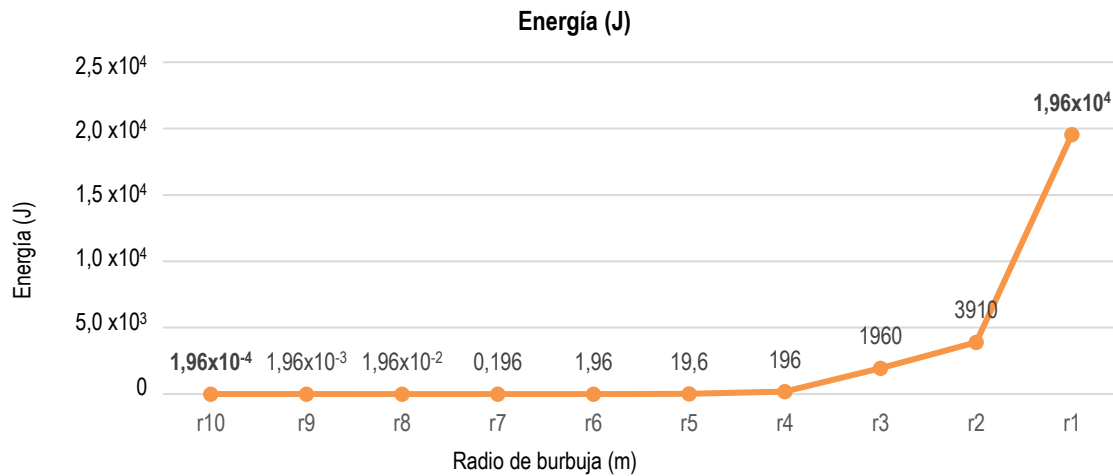
En la tabla anterior se aprecia que a mayor radio de la burbuja menor es la diferencia de presiones que se requiere para formar la burbuja. Sin embargo, los tamaños de burbuja r1\* y r2\*, de ~10cm a 1cm de diámetro, no son considerados por dos motivos. El primero, que también aplica para el caso de r3\*, se debe a que no cumplen con las condiciones de nucleación. Razón por la cual no se pueden generar burbujas de este tamaño bajo las consideraciones planteadas para PL1. El segundo motivo se debe a que r1\* y r2\* exceden el diámetro de las arterias que son propensas a la aterosclerosis, tales como; la aorta torácica, abdominal, carótida, femoral, arteriola, capilar y pulmonar que oscilan entre ~3,8cm a 0,005mm [39], [210], [211].

La representación de la respuesta de fuerza, energía y tasa de nucleación se muestran en la Gráfica 5.3.1, Gráfica 5.3.2, Gráfica 5.3.3 respectivamente. Los radios de la burbuja propuestos se ordenaron de menor a mayor y se observa que el incremento del radio de la burbuja es proporcional al incremento de la magnitud de interés.



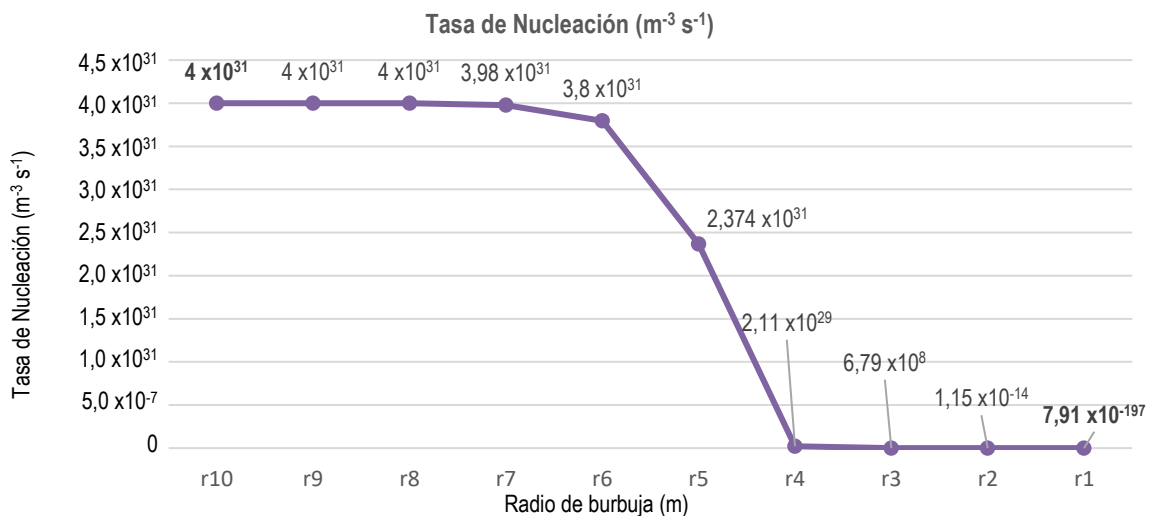
Gráfica 5.3.1: Representación de la fuerza de impacto de los radios de burbuja propuestos para PL1.

La fuerza, representada en color azul, que se libera al explotar la burbuja justo en el momento en el que alcanza su radio crítico, es proporcional al incremento de este, tal como se muestra en la Gráfica 5.3.1.



Gráfica 5.3.2: Respuesta de la función de energía a medida que aumenta el tamaño de burbuja para PL1.

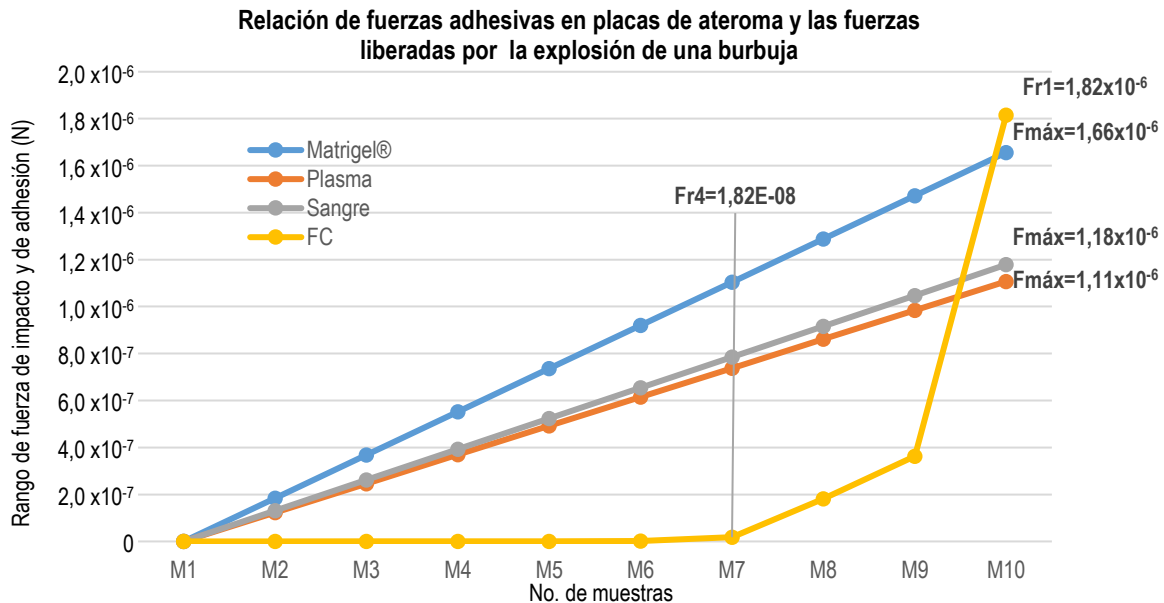
Al igual que en el caso anterior el comportamiento de la energía que se requiere para formar burbujas es proporcional al incremento de su radio, tal como se observa en la Gráfica 5.3.2 en color anaranjado.



Gráfica 5.3.3: Respuesta de la tasa de nucleación a medida que aumenta el tamaño de burbuja para PL1.

En la Gráfica 5.3.3 se muestra la respuesta de la tasa de nucleación respecto a los radios propuestos en el Capítulo 4. Los tamaños de burbuja están ordenados de menor a mayor, desde r10\* a r1\* y los datos de nucleación están expresado en  $m^{-3}s^{-1}$ . El rango de la tasa de nucleación de las burbujas oscila entre  $4 \times 10^{31}m^{-3}s^{-1}$  a  $7,91 \times 10^{-197}m^{-3}s^{-1}$ . Como se observa a partir del valor r4\* presenta un cambio drástico en la forma de la función, lo que puede indicar que la formación de burbujas de tamaño r3\* tampoco es viable experimentalmente bajo las condiciones expuestas.

La variación entre las fuerzas de adhesión calculadas de los principales componentes de las placas de ateroma respecto al rango de fuerzas obtenidas del modelo de cavitación para un valor inicial de PL1 se ilustra en la Gráfica 5.3.4.



Gráfica 5.3.4: Comparación gráfica entre las fuerzas adhesivas de los principales elementos de las placas de ateroma y las fuerzas liberadas por la explosión de una burbuja para un valor de PL1.

Donde  $Fr_1$  y  $Fr_4$  representan la fuerza liberada para los radios de burbuja  $r_1^*$  y  $r_4^*$  respectivamente, mostrados anteriormente en la Tabla 4.2.1. Como se observa, las fuerzas calculadas para  $r_4^*$  y radios inferiores no superan las fuerzas de adhesión estudiadas. Sólo se alcanza a romper el 78% de los enlaces propuestos, además, de que se encuentran alejados del límite superior de las fuerzas de adhesión extraídas de la literatura que se muestran en la Tabla 3.6.2, las cuales oscilan en un rango de 0,3mN a 50pN. Por lo que a continuación se muestra la mejora del modelo propuesto para alcanzar a romper todas las uniones que se han revisado hasta el momento.

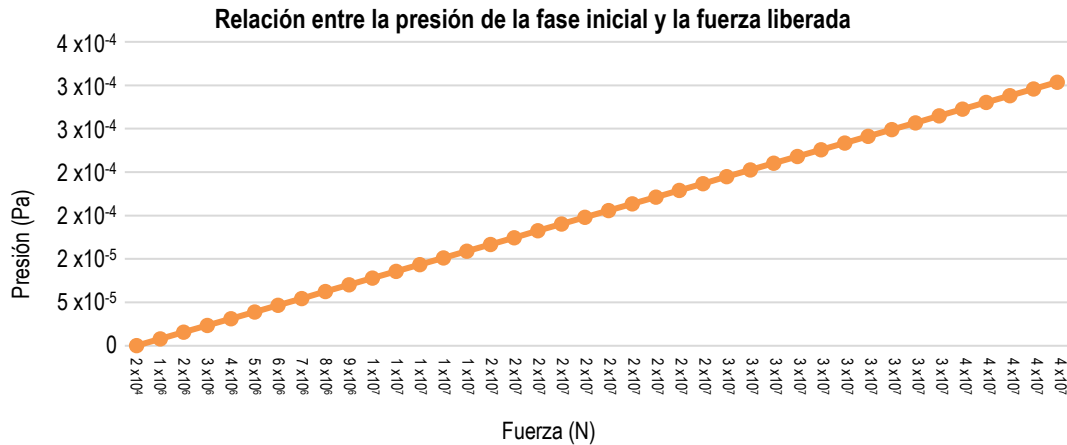
## 5.4 Mejora del modelo de cavitación (PL2)

Para incrementar el rango de fuerza que se puede liberar por la explosión de una burbuja, se debe de analizar con mayor profundidad la ecuación (2.8.4), la cual es la base para obtener las variables de interés del sistema. Nótese que al aumentar la tensión superficial o el volumen molar de la sustancia en el sistema se requiere de mayor presión para formar el radio crítico, y por ende se forman menos núcleos por unidad de segundo y volumen. Por tanto, se propone incrementar la presión de la fuente de sonido en la fase del líquido o la fase inicial, convirtiendo PL1 ( $P_0$  en la ecuación descrita) a un nuevo valor de referencia PL2, hasta alcanzar el valor máximo de adhesión de 0,3mN propuesto de la literatura. La fuerza, por tanto, queda definida por la expresión:

$$F = (P_0^K - P_0) \times a \quad (5.4.1)$$

Donde  $a$  es el área de la burbuja, con 5mm de radio,  $P_0$  presión de la fase inicial o del líquido y  $P_0^K$  fase final o fase de vapor. En la Tabla 5.4.2 se muestra la relación entre la presión de la fase inicial y la fuerza liberada, respecto al área considerada. Se toma como  $P_{ref}$  el valor de presión sanguínea de

1600Pa y en la Gráfica 5.4.1 se muestra el comportamiento de dicha relación. Además, se calcula el nivel de intensidad sonora, obtenida a partir de la ecuación ( 2.9.3).



Gráfica 5.4.1: Relación lineal entre la presión de la fase inicial del sistema y la fuerza liberada por la diferencia de presión generada por la explosión de una burbuja.

En la Tabla 5.4.2 se muestran 40 datos en total, los cuales se obtuvieron al incrementar la presión de la fase inicial de 16KPa de 1M a 1M (por conveniencia en el manejo de los datos) hasta alcanzar el valor de fuerza requerida de 0,3mN a quien le corresponde una presión inicial de ~40MPa.

Para visualizar el comportamiento del valor de presión PL2 al igual que con PL1 se proponen diferentes tamaños de burbuja y se grafican los resultados respecto a la fuerza liberada, energía y tasa de nucleación. Las variables de entrada se muestran en la Tabla 5.4.1.

Tabla 5.4.1: Parámetros para mejorar el modelo de desgaste con PL2.

Datos	Magnitud	Unidad
PL2=Presión de referencia 2	39,7	MPa
Temperatura °C [9]	37	°C
Temperatura °K	310,85	°K
R=Constante de Boltzmann	8,314472	J/°K*mol
G=Gravedad	9,81	m/s <sup>2</sup>
J <sub>0</sub> =Coeficiente de tasa de nucleación [143]	J <sub>0</sub> =4 <sup>31</sup>	m <sup>-3</sup> s <sup>-1</sup>
TS=Tensión superficial de la sangre [208]	52	N/m
n=Partículas de agua	18	kg/mol
ρ <sub>s</sub> =Densidad de la sangre	1005	kg/m*10 <sup>-3</sup>
r1*= Propuesta de radio de burbuja	5	mm
r2*= Propuesta de radio de burbuja	1	mm
r3*= Propuesta de radio de burbuja	0,5	mm
r4*= Propuesta de radio de burbuja	50	µm
r5*= Propuesta de radio de burbuja	5	µm
r6*= Propuesta de radio de burbuja	0,5	µm
r7*= Propuesta de radio de burbuja	50	nm
r8*= Propuesta de radio de burbuja	5	nm
r9*= Propuesta de radio de burbuja	0,5	nm
r10*= Propuesta de radio de burbuja	0,1	nm
A=área de impacto	2/3*pi*r**^2	m <sup>2</sup>

Tabla 5.4.2: Variación de la fuerza respecto a la presión de la fase inicial.

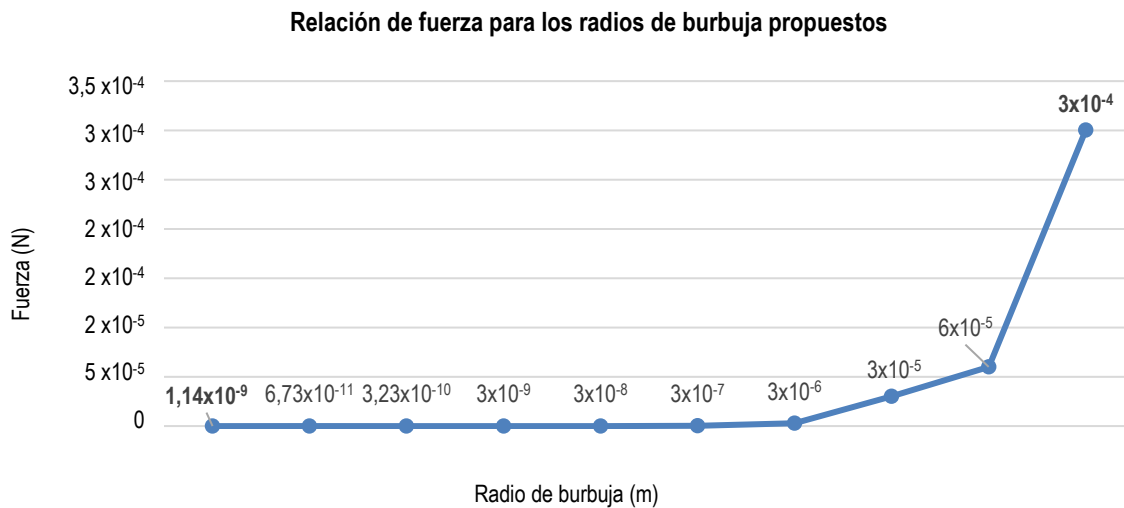
No	PL	FUERZA	NPS
	MPa	$\mu\text{N}$	dB
1	0,02	0,124	20,00
2	1,02	7,9	56,06
3	2,02	15,7	62,01
4	3,02	23,5	65,51
5	4,02	31,2	67,99
6	5,02	39,0	69,92
7	6,02	46,8	71,50
8	7,02	54,6	72,84
9	8,02	62,4	74,00
10	9,02	70,2	75,02
11	10	77,9	75,93
12	11	85,7	76,76
13	12	93,5	77,51
14	13	101	78,21
15	14	109	78,85
16	15	117	79,45
17	16	125	80,01
18	17	132	80,53
19	18	140	81,03
20	19	148	81,50
21	20	156	81,95
22	21	164	82,37
23	22	171	82,77
24	23	179	83,16
25	24	187	83,53
26	25	195	83,88
27	26	202	84,22
28	27	210	84,55
29	28	218	84,87
30	29	226	85,17
31	30	234	85,46
32	31	241	85,75
33	32	249	86,02
34	33	257	86,29
35	34	265	86,55
36	35	272	86,80
37	36	280	87,05
38	37	288	87,29
39	38	296	87,52
40	39	304	87,74

Los radios de burbuja de  $r1^*$  a  $r10^*$ , oscilan entre 1cm a  $1\text{\AA}$  y las magnitudes de los resultados obtenidos a partir de los radios propuestos se muestran en la Tabla 5.4.3. Los resultados muestran que las burbujas de  $r1^*$  son capaces de romper los enlaces adherentes formados, pero la tasa de nucleación es baja, por lo que hay una menor probabilidad de que la sustancia forme burbujas. A partir de  $r2^*$  los niveles de fuerza obtenidos, si bien no es suficientes para romper el valor de adhesión más alto (fibras de colágeno), pueden ser empleados para romper los enlaces de las interacciones calculadas y desgasta el citoplasma de los elementos estudiados, cuyas propiedades se muestran en la Tabla 5.1.1.

Tabla 5.4.3: Parámetros resultantes con PL2.

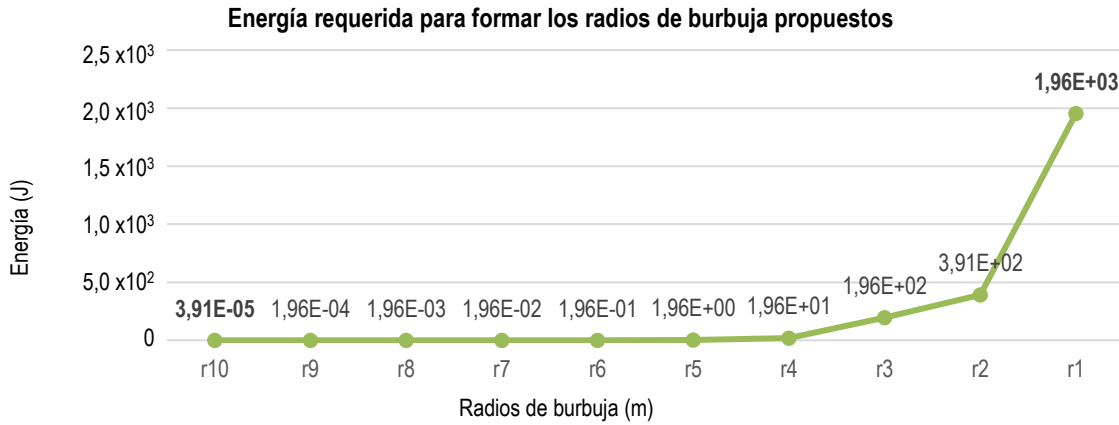
No	r*	PV2	A	Fuerza	Energía	Tasa de Nucleación	MY2
	m	MPa	m <sup>2</sup>	N	J	m <sup>-3</sup> s <sup>-1</sup>	Pa
r1*	5x10 <sup>-3</sup>	39,7	5,24x10 <sup>-5</sup>	3 x10 <sup>-4</sup>	1960	6,79x10 <sup>8</sup>	5,73
r2*	1x10 <sup>-3</sup>	39,7	2,09x10 <sup>-6</sup>	6 x10 <sup>-5</sup>	391	1,12x10 <sup>27</sup>	28,7
r3*	5x10 <sup>-4</sup>	39,7	5,24x10 <sup>-7</sup>	3 x10 <sup>-5</sup>	19,6	2,11x10 <sup>29</sup>	57,3
r4*	5x10 <sup>-5</sup>	39,7	5,24x10 <sup>-9</sup>	3 x10 <sup>-6</sup>	19,6	2,37x10 <sup>31</sup>	573
r5*	5x10 <sup>-6</sup>	39,7	5,24x10 <sup>-11</sup>	3 x10 <sup>-7</sup>	1,96	3,80x10 <sup>31</sup>	5730
r6*	5x10 <sup>-7</sup>	39,7	5,24x10 <sup>-13</sup>	3 x10 <sup>-8</sup>	0,196	3,98 x10 <sup>31</sup>	5,74x10 <sup>4</sup>
r7*	5x10 <sup>-8</sup>	40,3	5,24x10 <sup>-15</sup>	3,02 x10 <sup>-9</sup>	0,0196	4x10 <sup>31</sup>	5,78x10 <sup>5</sup>
r8*	5x10 <sup>-9</sup>	45,9	5,24x10 <sup>-17</sup>	3,23 x10 <sup>-10</sup>	0,00196	4x10 <sup>31</sup>	6,17 x10 <sup>6</sup>
r9*	5x10 <sup>-10</sup>	168	5,24x10 <sup>-19</sup>	6,73 x10 <sup>-11</sup>	1,96 x10 <sup>-4</sup>	4x10 <sup>31</sup>	1,29 x10 <sup>8</sup>
r10*	1x10 <sup>-10</sup>	54400	2,09x10 <sup>-20</sup>	1,14 x10 <sup>-9</sup>	3,91 x10 <sup>-5</sup>	4x10 <sup>31</sup>	5,44 x10 <sup>10</sup>

El comportamiento de fuerza, energía y tasa de nucleación calculados con la propuesta de mejora se muestran en la Gráfica 5.4.2, Gráfica 5.4.3 y Gráfica 5.4.4 respectivamente. El radio de las burbujas está ordenado en orden ascendente. El rango de fuerza oscila entre 0,03mN a 1,14nN, valores que cumplen con la fuerza necesaria para romper los enlaces adherentes de los elementos calculados.

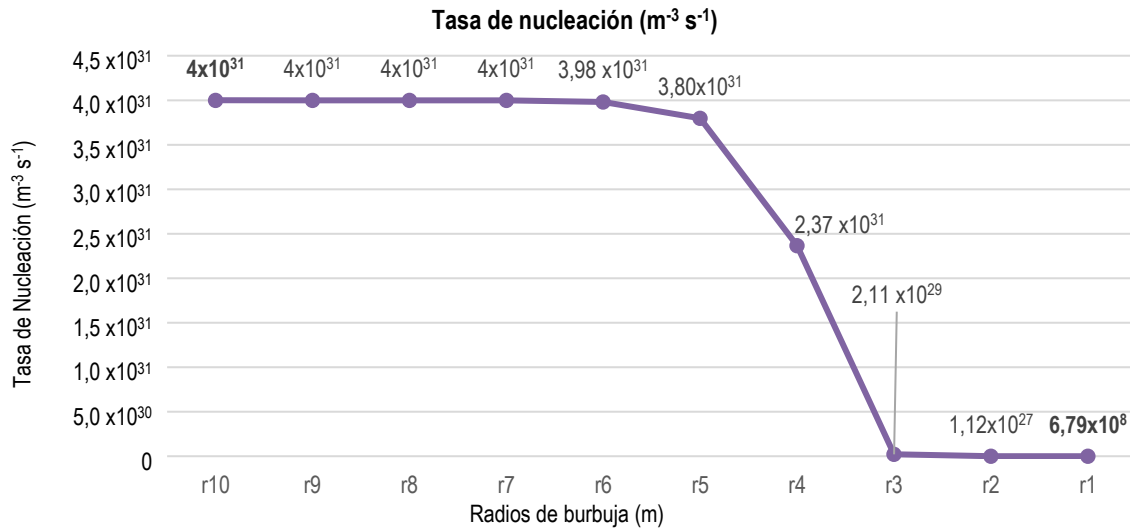


Gráfica 5.4.2: Representación del comportamiento de la fuerza a medida que aumenta el tamaño de la burbuja para PL2.





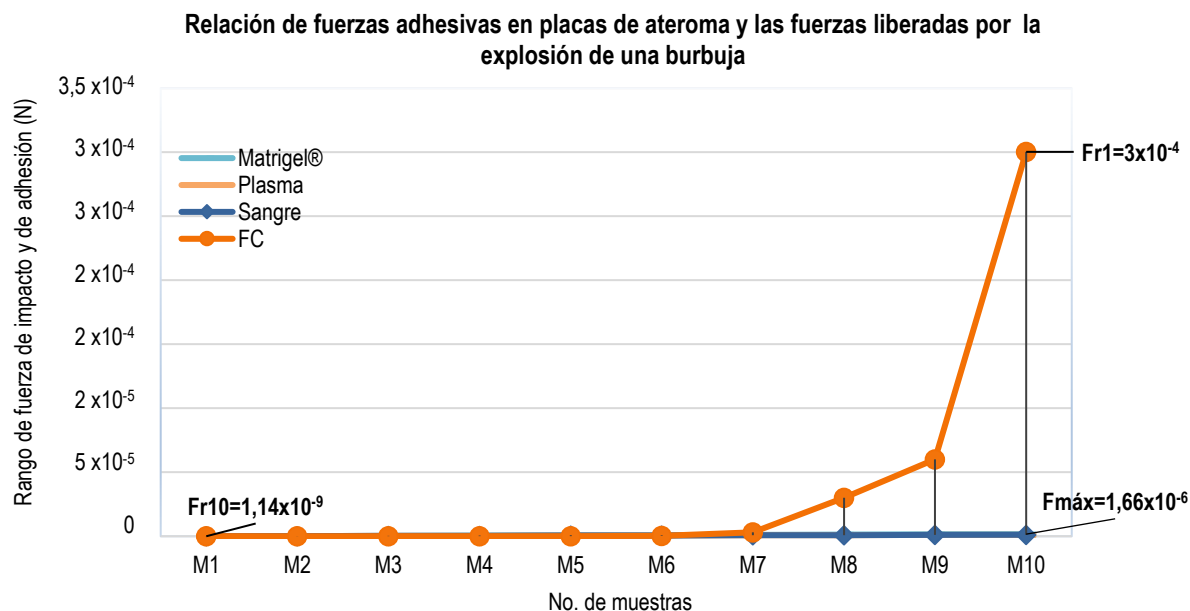
Gráfica 5.4.3: Representación del comportamiento de la energía a medida que aumenta el tamaño de la burbuja para PL2.



Gráfica 5.4.4: Representación del comportamiento de la tasa de nucleación a medida que aumenta el tamaño de la burbuja para PL2.

La función de energía es proporcional al comportamiento de la presión descrita por una función exponencial. Además de alcanzar los valores de fuerza requeridos, los datos de nucleación tienen exponentes positivos por lo que es probable la nucleación de las burbujas propuestas.

La variación entre las fuerzas de adhesión calculadas de los principales componentes de las placas de ateroma respecto al rango de fuerzas obtenidas del modelo de cavitación para un valor inicial de PL1 se ilustra en la Gráfica 5.4.5.



**Gráfica 5.4.5:** Comparación gráfica entre las fuerzas adhesivas de los principales elementos de las placas de ateroma y las fuerzas liberadas por la explosión de una burbuja para un valor de PL2.

En la gráfica anterior, Fr1 y Fr10 representan la fuerza liberada para los radios de burbuja r1 y r10 mostrados en la Tabla 5.4.1. A raíz de que el rango de fuerzas de las interfaces de Matrigel®, sangre y plasma son aproximadas y el rango emitido por el modelo de desgaste es bastante amplio. Estas se notan apiladas bajo la línea de color azul. Esto se debe a que el rango de fuerzas de las interfaces de Matrigel son más grandes que el resto de las interacciones adherentes.

## 5.5 Discusión de los resultados obtenidos (PL3)

Los resultados obtenidos hasta ahora otorgan el extremo inferior y superior de presión inicial requerida para romper los enlaces adherentes propuestos en este trabajo. Se observa que el incremento de la fuerza liberada es proporcional a la presión. No obstante, a grandes cambios de presión la fuerza de salida se incrementa ligeramente por lo que un cambio mínimo en la fuerza requiere una enorme cantidad de energía para su formación.

Para responder al objetivo planteado en esta investigación que consiste en “*verificar si el uso de ondas ultrasónicas puede emplearse para destruir placas de ateroma, en qué condiciones y si esta investigación puede llevarse al desarrollo nuevas tecnologías para el tratamiento de la aterosclerosis*”. Se realizó un estudio en el que se emplean los valores de presión de un transductor ultrasónico comercial (el cual se seleccionó de otros por el alto valor de presión que emite) [209]. El transductor emite una presión efectiva de 8,39MPa a 3MHz, además de que puede ser colocado en arterias de gran calibre por su tamaño que es de 25,4cm dejando un espacio de ~1,3cm para formar las burbujas, a causa de que las arterias coronarias tienen un diámetro aproximado de 2 a 3,8cm [210], [211].

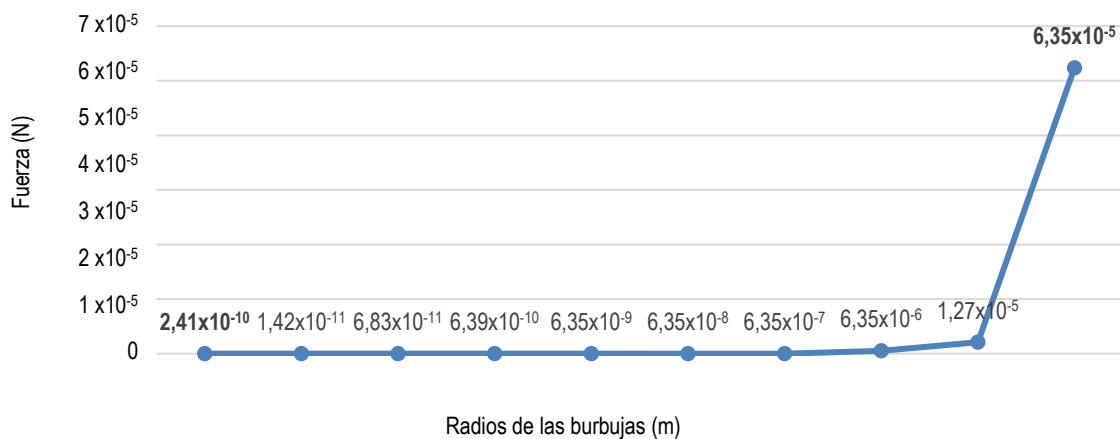
Los parámetros iniciales son similares a los mostrados en la Tabla 5.4.1, a excepción de la presión de referencia que será cambiada por PL3 igual a 8,39MPa. Los resultados de fuerza, presión de vapor de salida, área considerada, fuerza, energía, tasas de nucleación de módulo de Young, se muestran en la Tabla 5.5.1.

Tabla 5.5.1: Parámetros resultantes con PL3.

No	$r^*$	PV3	A	Fuerza	Energía	Tasa de Nucleación	MY2
	m	Pa	m <sup>2</sup>	N	J	m <sup>-3</sup> s <sup>-1</sup>	Pa
r1*	5x10 <sup>-3</sup>	8,39x10 <sup>6</sup>	5,24x10 <sup>-5</sup>	63,5x10 <sup>-6</sup>	1,96E+03	6,79 x10 <sup>8</sup>	1,212
r2*	1x10 <sup>-3</sup>	8,39x10 <sup>6</sup>	2,09x10 <sup>-6</sup>	12,7x10 <sup>-6</sup>	3,91E+02	1,12Ex10 <sup>27</sup>	6,06
r3*	5x10 <sup>-4</sup>	8,39x10 <sup>6</sup>	5,24x10 <sup>-7</sup>	6,35x10 <sup>-6</sup>	1,96E+02	2,11x10 <sup>29</sup>	12,12
r4*	5x10 <sup>-5</sup>	8,39x10 <sup>6</sup>	5,24x10 <sup>-9</sup>	0,635x10 <sup>-6</sup>	19,6	2,37x10 <sup>31</sup>	121,2
r5*	5x10 <sup>-6</sup>	8,39x10 <sup>6</sup>	5,24x10 <sup>-11</sup>	63,5x10 <sup>-9</sup>	1,96	3,80x10 <sup>31</sup>	1212
r6*	5x10 <sup>-7</sup>	8,40x10 <sup>6</sup>	5,24x10 <sup>-13</sup>	6,35x10 <sup>-9</sup>	0,196	3,98x10 <sup>31</sup>	1,213 x10 <sup>4</sup>
r7*	5x10 <sup>-8</sup>	8,51x10 <sup>6</sup>	5,24x10 <sup>-15</sup>	0,639x10 <sup>-9</sup>	1,96 x10 <sup>-2</sup>	4x10 <sup>31</sup>	1,221 x10 <sup>5</sup>
r8*	5x10 <sup>-9</sup>	9,69 x10 <sup>6</sup>	5,24x10 <sup>-17</sup>	68,3x10 <sup>-12</sup>	1,96 x10 <sup>-3</sup>	4x10 <sup>31</sup>	1,304 x10 <sup>6</sup>
r9*	5x10 <sup>-10</sup>	3,56 x10 <sup>7</sup>	5,24x10 <sup>-19</sup>	14,2x10 <sup>-12</sup>	1,96 x10 <sup>-4</sup>	4x10 <sup>31</sup>	2,719 x10 <sup>7</sup>
r10*	1x10 <sup>-10</sup>	1,15 x10 <sup>10</sup>	2,09x10 <sup>-20</sup>	0,241x10 <sup>-9</sup>	3,91 x10 <sup>-5</sup>	4x10 <sup>31</sup>	1,149 x10 <sup>10</sup>

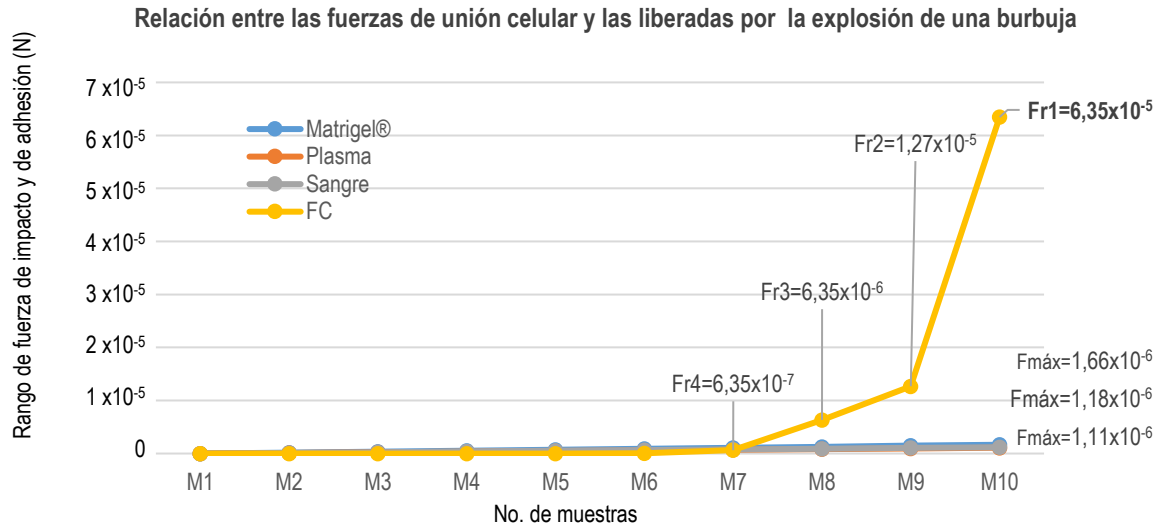
Para este caso de estudio, a partir de un radio de burbuja r2\*=1mm la nucleación es viable, ya sea por el tamaño de la burbuja o porque a partir de este valor se cumple con los criterios de nucleación PL2.

Relación de fuerza para los radios de burbuja propuestos



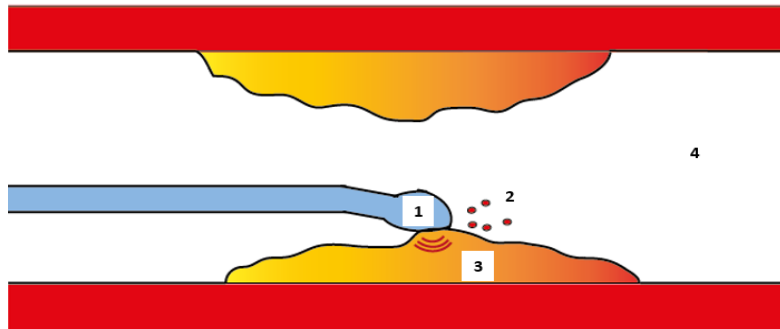
Gráfica 5.5.1: Representación de la fuerza de impacto de los radios de burbuja propuestos para PL3.

La comparación gráfica del intervalo de fuerzas que se genera con el valor de PL3 respecto a las fuerzas calculadas en este trabajo, se muestra en la Gráfica 5.5.2. Al igual que para PL2, a causa de que el rango de fuerzas adhesivas de las interfases de Matrigel®, sangre y plaza es similar, el comportamiento de las fuerzas adhesivas se describe principalmente por la línea gris.



**Gráfica 5.5.2: Comparación gráfica entre las fuerzas adhesivas de los principales elementos de las placas de ateroma y las fuerzas liberadas por la explosión de una burbuja para un valor de PL3.**

Los resultados obtenidos con los parámetros del transductor ultrasónico comercial propuesto son factibles para aplicar el modelo de cavitación en un diseño experimental, tal como se representa en la Figura 5.5.1 y se ha experimentado en [91].



**Figura 5.5.1: Representación de la aplicación de terapia física del ultrasonido por medio de un catéter para angioplastia.**

En la Figura 5.5.1 en 1 se observa un catéter instrumentado con un sensor ultrasónico, 2 es el material desprendido proporcional al radio de burbuja desarrollado, 3 la placa de ateroma, 4 el flujo sanguíneo. Finalmente, la aplicación de cavitación debería ser considerada principalmente para remover placas cuyo endotelio y parte de la capa intima no estén comprometidas por su uso. Las placas vulnerables son inestables y pueden irrigar su contenido lipídico en el torrente sanguíneo provocando la formación de trombos caóticos. Este tipo de placas de ateroma pueden ser removidas con otras técnicas al concentrar sus efectos en su interior para disolver el tejido lipídico u orientar las partículas dañinas afuera al torrente sanguíneos y sean asimiladas por la sangre.

El empleo de cavitación debe enfocarse en placas calificadas cuyos componentes celulares hayan sido calcificados o estén necróticas. El uso de las técnicas anteriormente descritas debe de ir de la mano con tecnologías para la captura de imágenes de alta resolución y tiempo real adecuadas para medir los componentes de las placas de ateroma.

# CAPÍTULO VI

## CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

### 6.1 Conclusiones

Esta tesis se enfocó en el estudio de las propiedades físicas de los principales elementos que conforman los tejidos formados durante la aterosclerosis (placas de ateroma y coágulos sanguíneos) para visualizar la resistencia que tienen ante las perturbaciones provenientes de la aplicación del ultrasonido. Se propuso un modelo de análisis su estudio, los cuales son los causantes de los principales síntomas clínicos de la enfermedad. Se investigaron las propiedades geométricas y físicas de los principales componentes de estos tejidos que definen su resistencia mecánica y con estas se calcularon las fuerzas de adhesión de los pares que se pueden formar entre los elementos seleccionados en tres interfaces, las cuales son: matriz extracelular, sangre y plasma. Se consideraron estas interfaces porque es a donde se agrupan los elementos y forman los tejidos distintivos de la enfermedad.

En total se calcularon las fuerzas de adhesión de 145 interacciones de las cuales se obtuvo el rango de fuerzas requeridas para romper los enlaces formados. Los parámetros calculados sirven para estimar la energía requerida para romper o excitar los elementos propuestos y con ello aplicar el ultrasonido de forma pulsada o focalizada. Sin embargo, como el fenómeno de cavitación requiere de la formación de una nueva fase por lo que en esta tesis también se enfocó a comprender el poder de desgaste que se puede alcanzar para diferentes tamaños de burbujas al impactarse contra las paredes de los tejidos.

El rango de presión requerido para la formación de los tamaños de burbuja propuesto osciló entre  $>16000$  a  $\sim 40$ MPa. Sin embargo, la presión de la fuente depende principalmente de las propiedades, sensibilidad de los materiales piezoeléctricos y la manipulación de las ondas generada por lo que para distintos niveles de frecuencias los transductores pueden expresar diversos rangos de presión. Por tal motivo, con base a la literatura, se seleccionó la presión de entrada que se puede obtener de un transductor comercial y se calculó el potencial de daño que este tendrá en los tejidos. Con lo anterior, la futura aplicación de ondas ultrasónicas para remover este tipo de padecimientos estará limitada a la calibración, ajuste y puesta en marcha de los transductores ultrasónicos disponibles en el mercado.

El rango de fuerza emitido por el transductor seleccionado es prometedor ya que como mínimo rompe todos los valores de fuerza calculados. No obstante, para menores tamaños de burbuja el potencial destructivo es mayor debido en primera instancia al incremento en la tasa de nucleación y en segunda al incremento al esfuerzo aplicado con relación al área de impacto.

Debido a la sensibilidad de los constituyentes celulares de las placas, específicamente de las células endoteliales del endotelio en placas vulnerables, este tipo de tratamiento se recomienda para placas de ateroma con menores fuerzas de enlace y elementos calcificados en donde predominen las células necróticas.

Para el caso de otro tipo de placas se debería hacer un estudio de factibilidad de la relación entre las fuerzas de enlace y otro tipo de tratamiento con ultrasonido como por ejemplo la aplicación de HIFU para calentar o excitar diferente tipo de partícula o célula.

El modelo de análisis planteado sirve de ejemplo para analizar la resistencia de otros tejidos, como la formación de tumores, abscesos, malformaciones entre otras. No sólo para emplear el US si no para usar otras técnicas que pueden ayudar mejorar las técnicas de remoción de la aterosclerosis y sus síntomas. Sin embargo, la ventaja competitiva del US respecto a otras técnicas de remoción es que ofrece la posibilidad de dar terapia física en múltiples configuraciones y la toma de imágenes en tiempo real. Las limitantes de la implementación de esta tecnología se deben principalmente a la resolución de la toma de imágenes, procesamiento y la sensibilidad y modulación de los transductores empleados hoy en día.

## 6.2 Trabajos futuros

Existen diversos métodos para caracterizar las propiedades mecánicas de los tejidos. Consisten principalmente en la extracción de los tejidos y la toma de datos *in vitro* e *in vivo*. No obstante, se requiere de técnicas menos invasivas con los pacientes y que permitan la toma de imágenes en tiempo real al momento de emplearlas. En este estudio fue evidente que existe una gran variabilidad en las características de los elementos estudiados por lo que se requiere estandarizar los procesos para obtener las propiedades mecánicas de estos y comprender los efectos que tiene el medio en el que son estudiados.

Las fuerzas de adhesión con la que se unen los elementos pueden ser calculadas en función de su geometría y los desplazamientos que estos resisten, sin embargo, debido a la gran cantidad de componentes y arreglos que se forman entre las células de los tejidos, el análisis de sus propiedades mecánicas está limitado a las capacidades computacionales con las que se cuenta hoy en día. Además, se requiere de una excelente resolución en las técnicas que se emplean para la visualización *in vivo* de los tejidos, ya que el orden de las células es de orden micrométrico y el de sus enlaces llega a ser a niveles atómicos.

Conociendo las propiedades de los materiales se podrá analizar la frecuencia natural de cada uno de ellos, tomando en cuenta que la distribución de sus frecuencias depende de la anisotropía del material y de la dirección y forma de la onda de sonido propagada. Esta propiedad define el empleo de US para aplicarlo de forma focalizada y con ello, calentar, cortar o manipular a un conjunto de células en específico, por lo que se requiere visualizar el poder destructivo del empleo de esta tecnología y compararla con el poder destructivo de transductores comerciales.

Para aplicar el ultrasonido se requiere definir el tipo de arreglo de las ondas de sonido y la intensidad de esta por lo que dependiendo de la técnica que se requiera emplear se deben de definir primero estos parámetros. En el caso de la cavitación estable como el que se presentó en este estudio también se requiere estudiar los efectos de la propagación de ondas en la sangre y la dinámica de las burbujas generadas para predecir los puntos de nucleación y evitar que esta se deslice a través del flujo sanguíneo y genere otro tipo de complicaciones para caracterizar mejor el sistema tal como se muestra en la Figura 6.2.1.

Se debe de estudiar la relación entre la velocidad de desgaste, el material desprendido y la respuesta inmunológica, para evitar la formación de coágulos sanguíneos que viajen hasta el corazón u otras zonas y causen consecuencias mortales en los pacientes o mejorar las técnicas para capturar el material desprendido.

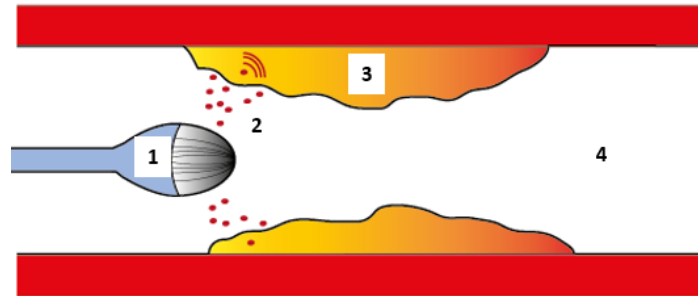


Figura 6.2.1: Esquema de representación de la aplicación de US teniendo en cuenta la dinámica de las burbujas.

La aplicación del ultrasonido parece ser prometedora y pragmática considerando que las ondas sonoras pueden ser orientadas a puntos específicos para dar terapia física y obtener imágenes sin la necesidad de cortar o introducir objetos al cuerpo humano que el diseño de dispositivos es inminente, tal como se ilustra en la Figura 6.2.2.

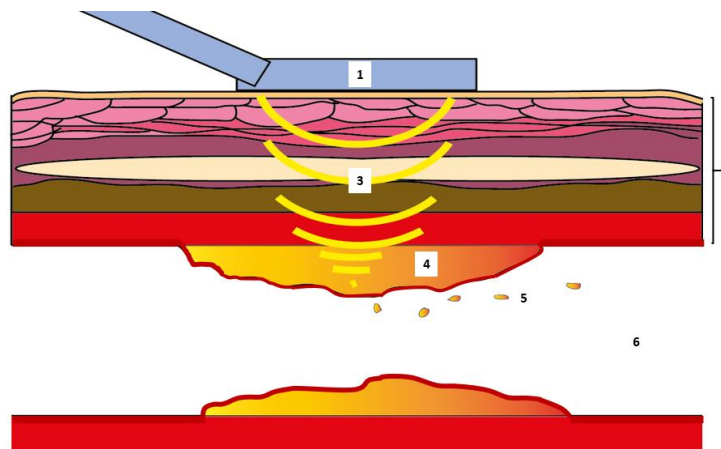


Figura 6.2.2: Representación de la aplicación de US por medio de terapia no invasiva.

En el esquema anterior el punto 1 representa un generador de ondas de sonido configurado para la ampliación terapéutica y toma de imágenes por US a través de los tejidos; el punto 2 es el conjunto de tejidos que atraviesa el US hasta llegar hasta la sección afectada; el punto 3 representa la propagación de ondas; 4 es la placa desarrollada; 5 el material desprendido y por último el punto 6 representa la luz arterial, se debe considerar que el modelo representado no está a escala.

Por último, cabe resaltar que el empleo de US como medio terapéutico y de toma de imágenes debe seguir desarrollándose no solo para la sanación de la aterosclerosis sino además para tratar otro tipo de malformaciones en los tejidos o afecciones. El dominio de esta tecnología puede representar una revolución en la forma de operar y dar tratamiento médico a los pacientes de todo el mundo.

## REFERENCIAS

- [1] C. Leondes, *Cardiovascular Techniques*, vol. II. 2001.
- [2] S. A. Quadri *et al.*, "High-intensity focused ultrasound: past, present, and future in neurosurgery," *Neurosurg Focus*, vol. 44, no. February, pp. 1–9, 2018.
- [3] C. Nilia Victoria Escobar Yéndez, "Lípidos y Aterosclerosis," pp. 1–15, 2014.
- [4] A. Lopez Farré and C. Macaya Miguel, *Libro de la salud cardiovascular del Hospital Clínico San Carlos y la Fundación BBVA*. 2009.
- [5] G. Perdigón-villaseñor and S. B. Fernández-cantón, "Principales causas de muerte en la población general e infantil en México , 1922-2005," pp. 238–240, 2005.
- [6] L. America, "Tablas de mortalidad," 2017.
- [7] Organización Mundial de la Salud, "Las 10 principales causas de defunción," *24 de mayo de 2018*. [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. [Accessed: 06-Jan-2019].
- [8] J. D. Humphrey, *Cardiovascular solid Mechanics cells, tissues and organs*. 2002.
- [9] M. Forces, *Mechanical Forces and the endothelium*.
- [10] D. Rosa and A. Hernández, "Tratamiento invasivo del infarto y la angina," *Libr. del Corazón*, p. 8, 2015.
- [11] A. Fernández, R. Ricardo, V. Pablo, G. Julián, and M. Gustavo, "Angioplastia con stent vs . cirugía de revascularización coronaria en enfermedad multivazo ( ACIRE )," vol. 16, no. 2, pp. 53–63, 2009.
- [12] J. E. Corrales, "La angioplastia primaria es la terapéutica de reperfusión de elección en el tratamiento del infarto agudo de miocardio . Argumentos a favor," pp. 939–947, 2018.
- [13] R. C. Fominaya Pardo, C. A. Santos Rodríguez, and F. A. Cano Restrepo, "Endarterectomía carotídea: resultados perioperatorios y a mediano plazo, experiencia institucional," *Rev. Colobiana Cirugía*, vol. 21, no. 1, pp. 29–38, 2011.
- [14] G. R. Dussailant *et al.*, "Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: A volumetric intravascular ultrasound analysis," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 26, no. 3, pp. 720–724, 1995.
- [15] "Cuánto cuesta tener un infarto." [Online]. Available: <https://expansion.mx/mi-dinero/2009/06/18/los-altos-precios-te-van-a-infartar>. [Accessed: 14-Nov-2018].
- [16] Organización Mundial de la Salud, "Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles," in *Who*, 2014, pp. 1–18.
- [17] Texas Heart Institute, "Revascularización transmiocárdica con láser (RTML) - Texas Heart Institute." [Online]. Available: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/revascularizacion-transmiocardica-con-laser-rtml/>. [Accessed: 09-Apr-2018].
- [18] M. A. Munger and D. W. Hawkins, "Atherothrombosis: Epidemiology, pathophysiology, and prevention," *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 44, no. 2 SUPPL.1, pp. S5–S13, 2004.
- [19] Michio Kaku, *La física del futuro*. 2011.
- [20] H. Rivas *et al.*, "Magnetic Surgery," *Ann. Surg.*, vol. 267, no. 1, pp. 88–93, 2018.
- [21] F. A. Jolesz, "MRI-Guided Focused Ultrasound Surgery," *Annu. Rev. Med.*, vol. 60, no. 1, pp. 417–430, 2009.
- [22] S. Szobota *et al.*, "Remote Control of Neuronal Activity with a Light-Gated Glutamate Receptor," *Neuron*, vol. 54, no. 4, pp. 535–545, 2007.



- [23] K. Y. Saleh and N. B. Smith, "A 63 element 1.75 dimensional ultrasound phased array for the treatment of benign prostatic hyperplasia," *Biomed. Eng. Online*, vol. 4, pp. 1–14, 2005.
- [24] J. J. Rychak and A. L. Klibanov, "Nucleic acid delivery with microbubbles and ultrasound," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 72, pp. 82–93, 2014.
- [25] A. E. Christakou, *Ultrasound - assisted Interactions of Natural Killer Cells with Cancer Cells and Solid Tumors*. 2014.
- [26] C. Lafon *et al.*, "Design and preliminary results of an ultrasound applicator for interstitial thermal coagulation," *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 24, no. 1, pp. 113–122, 1998.
- [27] F. Ahmadi, I. V. McLoughlin, S. Chauhan, and G. ter-Haar, "Bio-effects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure," *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 108, no. 3, pp. 119–138, 2012.
- [28] G. C. Fernández, F. M. Tardáguila, C. T. López, M. Velasco, P. S. Miguel, and A. de la Fuente, "Fisiopatología de la placa de ateroma y sus implicaciones en la imagen.," *Radiología*, vol. 45, no. 3, pp. 107–114, 2003.
- [29] "Arterioesclerosis - EcuRed." [Online]. Available: <https://www.ecured.cu/Arterioesclerosis>. [Accessed: 30-Dec-2018].
- [30] G. Holzapfel, "Collagen in arterial walls: Biomechanical Aspects," in *Collagen: Structure and Mechanics*, vol. Springer V, 2008, pp. 285–319.
- [31] I. Masson, P. Boutouyrie, S. Laurent, J. D. Humphrey, and M. Zidi, "Characterization of arterial wall mechanical behavior and stresses from human clinical data," *J. Biomech.*, vol. 41, no. 12, pp. 2618–2627, 2008.
- [32] A. S. D. Julio Sepúlveda Saavedra, "Capítulo 11: Sistema circulatorio," in *Texto Atlas de Histología. Biología celular y tisular*, .
- [33] A. Nicolaides, K. W. Beach, E. K. Pattichis, and C. S., *Ultrasound and carotid bifurcation atherosclerosis*, vol. 9781848826. 2012.
- [34] H. D. E. L. Portillo, "La íntima," vol. 9, pp. 324–334, 2002.
- [35] H. C. Stary *et al.*, "A Definition of the Intima of Human Arteries and of Its Atherosclerosis-Prone Regions.," *Circulation*, vol. 85, pp. 391–405, 1992.
- [36] M. G. Fourcade, "El endotelio vascular," pp. 508–513, 2008.
- [37] S. Graf, F. M. Pessana, D. Craiem, D. Barral, and R. L. Armentano, "Modelización de la pared arterial y su aplicación al diagnóstico no invasivo de arteropatías," 1991.
- [38] D. Craiem, G. Chironi, S. Graf, N. Denarié, R. L. Armentano, and A. Simon, "Placas de ateroma: Descripción cuantitativa de la ecogenicidad por capas," *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 62, no. 9, pp. 984–991, 2009.
- [39] J. Rodríguez Soler, "Modelos numéricos para mecánica cardiovascular de las paredes arteriales y sus procesos de adaptación," 2003.
- [40] D. L. Moggi and Anestesiólogo, "Hemorreología y microcirculación," vol. 69, pp. 61–84, 2011.
- [41] J. C. A. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, *Robbins basic pathology*, vol. 91. 2017.
- [42] C. Del and D. Pr, "La placa aterogénica : fisiopatología y consecuencias clínicas," vol. 40, no. 9, pp. 394–405, 2002.
- [43] R. S. Schwartz, J. I. Borisoff, H. M. H. Spronk, and H. ten Cate, "The Hemostatic System as a Modulator of Atherosclerosis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 364, no. 18, pp. 1746–1760, 2011.
- [44] Z. S. Kaplan and S. P. Jackson, "The role of platelets in atherothrombosis.," *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, vol. 2011, pp. 51–61, 2011.
- [45] J. A. . Tresguerres *et al.*, *Fisiología humana*, 3ra Edició. 2005.
- [46] Páramo JA; Panizo E; Pegenaute C; Lecumberri R., "Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia," *Rev. Med. Univ. Navarra*, vol. 53, no. 1, pp. 19–23, 2009.

- [47] K. A., "The pathophysiology of the prethrombotic state in humans: Insights gained from studies using markers of hemostatic system activation," vol. 70, no. 2, pp. 343–350, 2018.
- [48] H. H. Versteeg, J. W. M. Heemskerk, M. Levi, and P. H. Reitsma, "New Fundamentals in Hemostasis," *Physiol. Rev.*, vol. 93, no. 1, pp. 327–358, 2013.
- [49] L. Badimon and G. Vilahur, "Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture," *J. Intern. Med.*, vol. 276, no. 6, pp. 618–632, 2014.
- [50] D. Brown, *Cardiovascular Plaque Rupture*. 2002.
- [51] D. O. Martínez, L. L. O. Pereiro, and V. G. Fernandez, "Análisis del comportamiento del material de la arteria aorta ascendente para su modelación," vol. 17, no. 2, pp. 108–117, 2014.
- [52] D. Otero-Martínez and L.-L. Otero-Pereiro, "Modelos constitutivos para paredes arteriales, descripción del movimiento y estado de deformación," *SciELO*, vol. 17, no. 3, pp. 195–204, 2014.
- [53] D. Zhang, C. D. Eggleton, and D. D. Arola, "Evaluating the mechanical behavior of arterial tissue using digital image correlation," *Exp. Mech.*, vol. 42, no. 4, pp. 409–416, 2002.
- [54] G. A. H. Á., "Determination of material models for arterial walls from uniaxial extension tests and histological structure," vol. 238, pp. 290–302, 2006.
- [55] A. Pezzani and C. García H, "Caracterización del comportamiento mecánico de la aorta descendente," *An. Mecánica la Fract. 28*, vol. 1, pp. 243–248, 2011.
- [56] G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, "Constitutive modelling of arteries," *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.*, vol. 466, no. 2118, pp. 1551–1597, 2010.
- [57] G. A. Holzapfel, T. C. Gasser, and M. Stadler, "A structural model for the viscoelastic behavior of arterial walls: \mbox{C}ontinuum formulation and finite element analysis," *Eur. J. Mech. A/Solids*, vol. 21, no. 10, pp. 441–463, 2002.
- [58] K. Hayashi, "Experimental approaches on measuring the mechanical properties and constitutive laws of arterial walls," *J. Biomech. ...*, vol. 115, no. November 1993, pp. 481–488, 1993.
- [59] D. Bia, I. Aguirre, Y. Zócalo, L. Devera, and E. Cabrera, "Diferencias regionales en viscosidad , elasticidad y amortiguamiento parietal de arterias sistémicas : análisis isopulsátil de la relación presión-diámetro arterial," *Young*, vol. 58, no. 2, pp. 167–174, 2005.
- [60] A. C. Akyildiz, L. Speelman, and F. J. H. Gijzen, "Mechanical properties of human atherosclerotic intima tissue," *J. Biomech.*, vol. 47, pp. 773–783, 2014.
- [61] K. Hayashi, Y. Imai, and E. Science, "Tensile property of atheromatous plaque and an analysis of stress in atherosclerotic wall," 1997.
- [62] G. A. Holzapfel and G. Sommer, "Anisotropic Mechanical Properties of Tissue Components in Human Atherosclerotic Plaques," vol. 126, no. October 2004, pp. 657–665, 2016.
- [63] K. B. Chandran *et al.*, "A method for in-vivo analysis for regional arterial wall material property alterations with atherosclerosis: Preliminary results," *Med. Eng. Phys.*, vol. 25, no. 4, pp. 289–298, 2003.
- [64] V. Fuster, "The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. First part.," *N Engl J Med.*, vol. 323, no. 4, p. 242–250., 1992.
- [65] G. A. Holzapfel, T. C. Gasser, and R. W. Ogden, "A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models," *J. Elast.*, vol. 61, no. 1–3, pp. 1–48, 2000.
- [66] L. Badimón, G. Vilahur, and T. Padró, "Lipoproteínas, plaquetas y aterotrombosis," *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 62, no. 10, pp. 1161–1178, 2009.
- [67] E. Regar *et al.*, "Original Studies Sonotherapy , Antirestenotic Therapeutic Ultrasound in Coronary Arteries : The First Clinical Experience," vol. 17, no. November 2001, pp. 9–17, 2003.

- [68] “Florida Cardiopulmonary Center | Atherectomy.” [Online]. Available: <http://www.flheartlung.com/speciality-services/cardiovascular-services/cardiac/atherectomy/>. [Accessed: 31-Dec-2018].
- [69] “Balloon Angioplasty Procedure Stock Vector - Illustration of institute, expand: 71512112.” [Online]. Available: <https://www.dreamstime.com/stock-illustration-balloon-angioplasty-procedure-to-expanded-artery-blood-flow-improved-illustration-medical-image71512112>. [Accessed: 20-Jun-2018].
- [70] Sobrice, “Angioplastia e colocação de Stent.” [Online]. Available: <http://www.sobrice.org.br/paciente/procedimentos/angioplastia-e-colocacao-de-stent>. [Accessed: 20-Jun-2018].
- [71] H. Lapp and K. Ingo, *The Cardiac Catheter Book*.
- [72] “Endarterectomia carotídea | Texas Heart Institute.” [Online]. Available: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/endarterectomia-carotidea/>. [Accessed: 10-Jun-2018].
- [73] “Weblet Importer.” [Online]. Available: <http://www.vascularbarcelona.com/especialidades/medicina-vascular/8>. [Accessed: 17-Oct-2018].
- [74] Texas Heart Institute, “La sangre - Texas Heart Institute.” [Online]. Available: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/la-sangre/>. [Accessed: 11-Apr-2018].
- [75] M. B. Pomar., “Bypass frente a angioplastia isquemia severa de los miembros y el ‘nacimiento’ de la evidencia para la isquemia avanzada.” *Angiología*, vol. 62, no. 6, pp. 241–242, 2010.
- [76] T. Rodríguez and L. A. Expansión, “Análisis del comportamiento mecánico de un estent durante la expansión .,” no. December 2016, 2014.
- [77] J. G. de Lara *et al.*, “Intervencionismo coronario en lesiones severamente calcificadas mediante aterectomía rotacional y stent liberador de paclitaxel: resultados tras un año de seguimiento,” *Rev. Esp. Cardiol.*, vol. 63, no. 1, pp. 107–110, 2010.
- [78] L. H. Marrupe, “La coronariografía,” *Libr. la Salud Cardio-Vascular del Hosp. Clin. San Carlos y la Fund. BBVA*, pp. 299–306, 2009.
- [79] U. P. D. E. Valencia, E. Politecnica, S. D. E. Gandia, M. Mora, J. Antonio, and P. Arjona, “Estudio de las propiedades de propagación de los ultrasonidos en un medio viscoso,” 2013.
- [80] H. Yu and L. Xu, “Cell experimental studies on sonoporation : State of the art and remaining problems,” *J. Control. Release*, vol. 174, pp. 151–160, 2014.
- [81] C. A. A. Olivos, “Aplicación del fenómeno de cavitación ultrasónica para el controlde termitas subterráneas (*Reticulitermes herperus banks*),” 2007.
- [82] J. A. Martínez, J. Vitola, and S. del P. Sandoval, “Fundamentos teórico-prácticos del ultrasonido,” *Tecnura*, vol. 10, pp. 4–18, 2007.
- [83] I. Cer and C. C. Alzate, “Evaluación del proceso integral para la obtención de aceite esencial y pectina a partir de cáscara de naranja,” pp. 65–86, 2011.
- [84] I. Nacionales de salud, “Ultrasonido,” 2013.
- [85] C. Damianou, V. Hadjisavvas, N. Mylonas, A. Couppis, and K. Ioannides, “MRI-guided sonothrombolysis of rabbit carotid artery,” *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 23, no. 2, pp. e113–e121, 2014.
- [86] R. M. Valentim da Silva, P. Froes Meyer, B. Ranaco Santos, J. L. de Oliveira Félix, and O. A. Ronzio, “Efectos del ultrasonido de alta potencia en la adiposidad localizada,” *Fisioterapia*, vol. 37, no. 2, pp. 55–59, 2015.

- [87] T. Ortega and S. Seguel B, "Historia Del Ultrasonido: El Caso Chileno," *Rev. Chil. Radiol.*, vol. 10, no. 2, pp. 89–93, 2004.
- [88] Dr. Joseph Woo, "History of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Part 1." [Online]. Available: <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html>. [Accessed: 09-Apr-2018].
- [89] S. Badiger and P. T. Akkasaligar, "Medical Imaging Techniques in Clinical Medicine," vol. 8, no. 11, pp. 812–817, 2014.
- [90] E. Christian, C. Yu, and M. L. J. Apuzzo, "Peer-Review Reports FRONTIERS Focused Ultrasound : Relevant History and Prospects for the Addition of Mechanical Energy to the Neurosurgical Armamentarium," *World Neurosurg.*, vol. 82, no. 3–4, pp. 354–365, 2014.
- [91] C. Damianou, C. Christofi, and N. Mylonas, "Removing atherosclerotic plaque created using high cholesterol diet in rabbit using ultrasound.," *J. Ther. ultrasound*, vol. 3, no. 1, p. 3, 2015.
- [92] "Clínica Fuentes - Ondas de Choque Focales." [Online]. Available: <http://clinicafuentes.es/ondas-de-choque-focales>. [Accessed: 12-Apr-2019].
- [93] M. A. Fagiri, "High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in Localized Prostate Cancer Treatment," *Polish J. Radiol.*, vol. 80, pp. 131–141, 2015.
- [94] A. Gelet *et al.*, "High-Intensity Focused Ultrasound Experimentation on Human Benign Prostatic Hypertrophy," *Eur. Urol.*, vol. 23, no. 1, pp. 44–47, 1993.
- [95] M. Bazan-Peregrino, C. D. Arvanitis, B. Rifai, L. W. Seymour, and C. C. Coussios, "Ultrasound-induced cavitation enhances the delivery and therapeutic efficacy of an oncolytic virus in an in vitro model," *J. Control. Release*, vol. 157, no. 2, pp. 235–242, 2012.
- [96] Gunn, Cumberland, and Siegel, "New Developments in Therapeutic Ultrasound-Assisted Coronary Angioplasty.," *Curr. Interv. Cardiol. Rep.*, vol. 1, no. 4, pp. 281–290, Dec. 1999.
- [97] K. Parker, "The thermal pulse decay technique for measuring ultrasonic absorption coefficients," *J. Acoust. Soc. Am.*, vol. 74, no. November, pp. 1356–1361, 1983.
- [98] R. L. Clarke and G. R. ter Haar, "Temperature rise recorded during lesion formation by high-intensity focused ultrasound," *Ultrasound Med Biol*, vol. 23, no. 2, pp. 299–306, 1997.
- [99] Y.-F. Zhou, "High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation," *World J. Clin. Oncol.*, vol. 2, no. 1, pp. 8–27, 2011.
- [100] M. Wiklund *et al.*, "Ultrasound-induced cell-cell interaction studies in a multi-well microplate," *Micromachines*, vol. 5, no. 1, pp. 27–49, 2014.
- [101] H. Mulvana, S. Cochran, and M. Hill, "Ultrasound assisted particle and cell manipulation on - chip," pp. 1–22.
- [102] P. Qin, T. Han, A. C. H. Yu, and L. Xu, "Mechanistic understanding the bioeffects of ultrasound-driven microbubbles to enhance macromolecule delivery," *J. Control. Release*, vol. 272, no. January, pp. 169–181, 2018.
- [103] R. Manasseh, P. Tho, A. Ooi, K. Petkovic-Duran, and Y. Zhu, "Cavitation microstreaming and material transport around microbubbles," *Phys. Procedia*, vol. 3, no. 1, pp. 427–432, 2010.
- [104] I. A. Shehata, J. R. Ballard, A. J. Casper, D. Liu, M. Troutman, and E. S. Ebbini, "Feasibility of targeting atherosclerotic plaques by high-intensity – Focused Ultrasound : An In Vivo Study."
- [105] E. Commission, "Balas de plata para tumores y cardiopatías." [Online]. Available: [https://cordis.europa.eu/result/rcn/91005\\_es.html](https://cordis.europa.eu/result/rcn/91005_es.html). [Accessed: 18-Jun-2018].
- [106] J. Slikkerveer *et al.*, "Ultrasound enhanced prehospital thrombolysis using microbubbles infusion in patients with acute ST elevation myocardial infarction: Rationale and design of the Sonolysis study," *Trials*, vol. 9, pp. 1–7, 2008.
- [107] U. Rosenschein, A. Roth, T. Rassin, B. Samuel, S. Laniado, and H. I. Miller, "Analysis of Coronary Ultrasound Thrombolysis Endpoints in Acute Myocardial Infarction (ACUTE Trial)," pp. 1–14, 2018.

- [108] I. Lentacker, I. De Cock, R. Deckers, S. C. De Smedt, and C. T. W. Moonen, "Understanding ultrasound induced sonoporation : Definitions and underlying mechanisms," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 72, pp. 49–64, 2014.
- [109] C. Damianou, V. Hadjisavvas, and K. Ioannides, "In vitro and in vivo evaluation of a magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound system for dissolving clots in combination with thrombolytic drugs," *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 23, no. 7, pp. 1956–1964, 2014.
- [110] L. Pizzulli, U. Köhler, M. Manz, and B. Lüderitz, "Mechanical Dilatation Rather Than Plaque Removal as Major Mechanism of Transluminal Coronary Extraction Atherectomy," *J. Interv. Cardiol.*, vol. 6, no. 1, pp. 31–39, 1993.
- [111] M. F. Ashby and D. R. H. D. R. H. Jones, "Engineering Materials 1," *Eng. Mater. 1*, p. 322, 1996.
- [112] J. Israelachvili, *Intermolecular and Surface Forces*. 2011.
- [113] A. Tewari, *Atmospheric and Space Flight Dynamics modeling and simulation with MATLAB and SIMULINK*. 2007.
- [114] I. Martínez, "Termodinámica de las mezclas," in *Termodinámica Básica y Aplicada*, 2011, pp. 144–174.
- [115] R. Chang and K. Goldsby, *Química (11ed)*. 2013.
- [116] I. Newton, "Philosophiae Naturalis Principia Mathematica." .
- [117] C. X. Wang and G. W. Yang, "Thermodynamics of metastable phase nucleation at the nanoscale," vol. 49, pp. 157–202, 2005.
- [118] P. A. Lagace, "Physical Bases of Elastic Properties." pp. 1–39, 2008.
- [119] D. H. Ayala, "Estudio teórico de las características tribológicas de células pequeñas cancerosas para el desarrollo de trampas de recolección empleadas en la detección de metástasis," 2016.
- [120] M. H. Barrera, "Bases para el diseño de catéteres intravenosos de material compuesto particulado con DLC o nanotubos de carbono presentada," 2013.
- [121] C. H. Achebe and S. N. Omenyi, "Mathematical Determination of the Critical Absolute Hamaker Constant of the Serum ( As an Intervening Medium ) Which Favours Repulsion in the Human Immunodeficiency Virus ( HIV ) - Blood Interactions Mechanism," *Conf. Pap.*, vol. II, no. 5, pp. 6–10, 2013.
- [122] J. . Smith, H. C. Van Ness, and M. M. Abbott, *Termodinámica en Ingeniería Química*. 1996.
- [123] T. Sugimoto, "Hamaker Constant," in *Monodispersed Particles*, 2001.
- [124] L. Bergström, "Hamaker constants of inorganic materials," *Adv. Colloid Interface Sci.*, vol. 70, pp. 125–169, 1997.
- [125] T.L.Anderson, *Fracture mechanics : fundamentals and applications*. 2004.
- [126] D. R. Tobergte and S. Curtis, "Diseño en ingeniería mecánica de Shigley," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2013.
- [127] S. S. Rao, *Vibraciones Mecánicas*, 5ta ed. 2011.
- [128] A. S. Romo Arango, "Evaluación de la resistencia a erosión por cavitación de superficies texturizadas," p. 92, 2013.
- [129] "Diagrama de fases." [Online]. Available: [https://rodas5.us.es/file/7a35eedc-8588-e23b-14be-b77099d004e8/1/tema10\\_ims\\_SCORM.zip/page\\_08.htm](https://rodas5.us.es/file/7a35eedc-8588-e23b-14be-b77099d004e8/1/tema10_ims_SCORM.zip/page_08.htm). [Accessed: 12-Sep-2018].
- [130] M Olmo R Nave, "Surface Tension." [Online]. Available: <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/surten.html>. [Accessed: 16-Apr-2019].
- [131] M. Johana and P. Rosero, "Efecto de la temperatura sobre la tensión superficial, la viscosidad y el volumen molar parcial de polioles en solución acuosa," *Univ. Nac. Colomb.*, pp. 32–40, 2013.
- [132] C. Andrés and S. Blanco, "Caracterización de nanoburbujas en soluciones salinas," 2015.

- [133] M. Stastny, M. Sejna, and C. Republic, "Condensation of Water Steam with and without NaCl Impurity in a Nozzle," pp. 4–9, 2008.
- [134] E. E. Finney and R. G. Finke, "Nanocluster nucleation and growth kinetic and mechanistic studies : A review emphasizing transition-metal nanoclusters," vol. 317, pp. 351–374, 2008.
- [135] J. F. Benitez R., N. Del Pino P., C. D. García-Jiménez, and N. Muvdi, "Estudio del efecto del ácido adípico como agente de nucleación en la elaboración de membranas planas hidrófobas por el método TIPS a partir de LDPE y utilizando aceite de palma como solvente," pp. 1–15, 2014.
- [136] V. H. Espinoza García, "Análisis de las fuerzas y energías de adhesión en el desarrollo de andamios de cartílago de rodilla," 2016.
- [137] R. M. Flores Le Roux, "Estudio de la propagación de fisuras en materiales dúctiles," 2002.
- [138] A. L. Greer, *Nucleation in condensed matter. Applications in materials and biology*. 2010.
- [139] H. J. Maris, "Introduction to the physics of nucleation," *Comptes Rendus Phys.*, vol. 7, no. 9–10, pp. 946–958, 2006.
- [140] J. R. Ramírez, "Generación de chorros de agua mediante por termocavitación en tubos capilares," 2015.
- [141] A. Obeidat, J. S. Li, and G. Wilemski, "Nucleation rates of water and heavy water using equations of state," *J. Chem. Phys.*, vol. 121, no. 19, pp. 9510–9516, 2004.
- [142] C. E. Brennen, *Cavitation and bubble dynamics*. 1995.
- [143] V. I. Kalikmanov, "Nucleation theory," *Lect. Notes Phys.*, vol. 860, pp. 1–331, 2013.
- [144] F. D. E. L. Sonido, "Capítulo 2 física del sonido." [Online]. Available: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-logo/fisicas\\_del\\_sonido.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-logo/fisicas_del_sonido.pdf). [Accessed: 24-May-2018].
- [145] I. Alfredo and L. Doldan, "Cavitación, Ultrasonido y Radiofrecuencia."
- [146] M. de agricultura y pesca alimetación y medio ambiente, "Conceptos básicos del ruido ambiental." [Online]. Available: <http://www.mapama.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/atmosfera-y-calidad-del-aire/contaminacion-acustica/conceptos-basicos-ruido-ambiental/>. [Accessed: 05-Jan-2018].
- [147] Á. M. F. Santillán, "Estimación del amortiguamiento de recubrimiento por triboadhesión," 2013.
- [148] J. G. Cabrera Ortiz, "Acústica y fundamentos del sonido," 2010.
- [149] "Física del sonido." [Online]. Available: [http://www.eumus.edu.uy/eme/ensenanza/acustica/apuntes/material-viejo/fisica\\_rl](http://www.eumus.edu.uy/eme/ensenanza/acustica/apuntes/material-viejo/fisica_rl). [Accessed: 28-May-2019].
- [150] G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, *Biomechanics of Soft Tissue in Cardiovascular Systems*, vol. XXXIII, no. 2. 2003.
- [151] A. Karimi and M. Navidbakhsh, "Mechanical properties of PVA material for tissue engineering applications," *Mater. Technol.*, vol. 29, no. 2, pp. 90–100, 2014.
- [152] R. Akhtar, M. J. Sherratt, J. K. Cruickshank, and B. Derby, "Characterizing the elastic properties of tissues," *Mater. Today*, vol. 14, no. 3, pp. 96–105, 2011.
- [153] C. C. Carvajal, "Revisión el endotelio: estructura, función y disfunción endotelial," *Med. Leg. Costa Rica -Edición Virtual*, vol. 34, no. 2, 2017.
- [154] A. Srinivasan, V. Ramaswamy, S. Kuruvilla, P. K. Sehgal, and K. Balakrishnan, "Calcified atherosclerotic plaque - where exactly is the calcium and what does it contain?," *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 28, no. 1, pp. 6–14, 2012.
- [155] Z. M. Ruggeri, "Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions," *J Thromb Haemost*, vol. 1, no. 7, pp. 1335–1342, 2003.

- [156] L. Milagros García Mesa and L. Cristina Coma Alfonso, "Características estructurales y funcionales de las plaquetas," *Rev. Cuba. Angiol y Cir Vasc*, vol. 1, no. 2, pp. 132–41, 2000.
- [157] E. V. Shamova *et al.*, "Regulation of the functional and mechanical properties of platelet and red blood cells by nitric oxide donors," *Biophysics (Oxf.)*, vol. 56, no. 2, pp. 237–242, 2011.
- [158] E. Purón *et al.*, "Cambios morfológicos del eritrocito humano irradiando con luz no coherente de un diodo electroluminiscente infrarrojo."
- [159] M. Diez-Silva, M. Dao, J. Han, C.-T. Lim, and S. Suresh, "Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease.," *MRS Bull.*, vol. 35, no. 5, pp. 382–388, 2010.
- [160] D. R. Tobergte and S. Curtis, "Sistema inmune y la sangre," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 53, no. 9, pp. 1689–1699, 2013.
- [161] J. L. Maclaszek, B. Andemariam, and G. Lykotrafitis, "Microelasticity of red blood cells in sickle cell disease," *J. Strain Anal. Eng. Des.*, vol. 46, no. 5, pp. 368–379, 2011.
- [162] N. Caille, O. Thoumine, Y. Tardy, and J. Meister, "Contribution of the nucleus to the mechanical properties of endothelial cells," no. January 2001, 2016.
- [163] J. Shaw, L. Izu, and Y. Chen-Izu, "Mechanical Analysis of Single Myocyte Contraction in a 3-D Elastic Matrix," *Mech. Anal. single myocyte contraction un a 3-D elastic Matrix*, vol. 8, no. 10, 2013.
- [164] Mohamed A. Elhelu, "The role of macrophages in immunology," vol. 15, no. 1, pp. 110–121, 2013.
- [165] A. A. Amodeo and J. M. Skotheim, "Cell-size control," *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 8, no. 4, 2016.
- [166] C. N. Lumeng, S. M. DeYoung, J. L. Bodzin, and A. R. Saltiel, "Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity," *Diabetes*, vol. 56, no. 1, pp. 16–23, 2007.
- [167] S. Féréol *et al.*, "Sensitivity of alveolar macrophages to substrate mechanical and adhesive properties," *Cell Motil. Cytoskeleton*, vol. 63, no. 6, pp. 321–340, 2006.
- [168] E. F. Irwin, K. Saha, M. Rosenbluth, L. J. Gamble, D. G. Castner, and K. E. Healy, "Modulus-dependent macrophage adhesion and behavior," *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, vol. 19, no. 10, pp. 1363–1382, 2008.
- [169] S. Takeda *et al.*, "Elastic modulus of low-density lipoprotein as potential indicator of its oxidation," *Ann. Clin. Biochem.*, vol. 52, no. 6, pp. 647–653, 2015.
- [170] L. E. Alba Zayas, G. Pereira Roca, and A. Aguilar Betancourt, "Lipoproteína (a): estructura, metabolismo, genética y mecanismos patogénicos," vol. 22, no. 1, pp. 32–40, 2003.
- [171] J. B. German, J. T. Smilowitz, and A. M. Zivkovic, "Lipoproteins: When size really matters," *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 11, no. 2–3, pp. 171–183, 2006.
- [172] M. L. Koschinsky and S. M. Marcovina, "Lipoprotein ( a ): structural implications for pathophysiology," no. January, 1997.
- [173] M. C. McManus *et al.*, "Mechanical properties of electrospun fibrinogen structures," *Acta Biomater.*, vol. 2, no. 1, pp. 19–28, 2006.
- [174] S. W. Chang and M. J. Buehler, "Molecular biomechanics of collagen molecules," *Mater. Today*, vol. 17, no. 2, pp. 70–76, 2014.
- [175] M. J. Buehler, "Nature designs tough collagen : Explaining the nanostructure of collagen fibrils," 2006.
- [176] S. Ito *et al.*, "Biomechanics of the lung parenchyma : critical roles of collagen and mechanical forces Be," pp. 1892–1899, 2005.

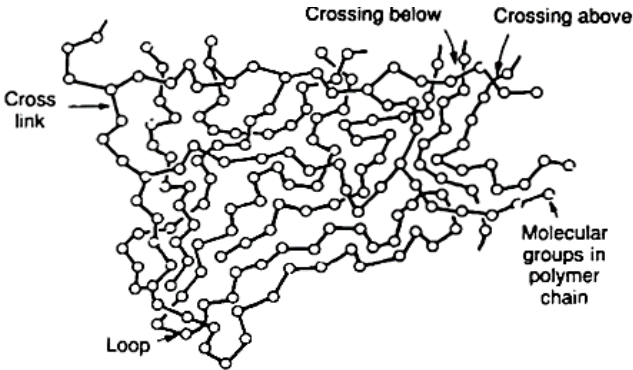
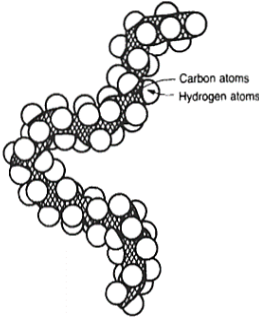
- [177] P. F. C. S. and M. Peter Fratzl, *Collagen Structure and Mechanics*. 2008.
- [178] F. Manoli and E. Dalas, "Calcium carbonate overgrowth on elastin substrate," *J. Cryst. Growth*, vol. 204, no. 3, pp. 369–375, 1999.
- [179] R. Ross and P. Bornstein, "The elastic fiber," *J. Cell Biol.*, vol. 40, pp. 366–381, 1969.
- [180] A. W. Clarke, E. C. Arnsperg, S. M. Mithieux, E. Korkmaz, F. Braet, and A. S. Weiss, "Tropoelastin massively associates during coacervation to form quantized protein spheres," *Biochemistry*, vol. 45, no. 33, pp. 9989–9996, 2006.
- [181] X. Hu, S. H. Park, E. S. Gil, X. X. Xia, A. S. Weiss, and D. L. Kaplan, "The influence of elasticity and surface roughness on myogenic and osteogenic-differentiation of cells on silk-elastin biomaterials," *Biomaterials*, vol. 32, no. 34, pp. 8979–8989, 2011.
- [182] S. M. Mithieux, S. G. Wise, and A. S. Weiss, "Tropoelastin - A multifaceted naturally smart material," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, no. 4, pp. 421–428, 2013.
- [183] S. M. Mithieux, J. E. J. Rasko, and A. S. Weiss, "Synthetic elastin hydrogels derived from massive elastic assemblies of self-organized human protein monomers," *Biomaterials*, vol. 25, no. 20, pp. 4921–4927, 2004.
- [184] F. Monchau, P. Hivart, B. Genestie, F. Chai, M. Descamps, and H. F. Hildebrand, "Calcite as a bone substitute. Comparison with hydroxyapatite and tricalcium phosphate with regard to the osteoblastic activity," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 33, no. 1, pp. 490–498, 2013.
- [185] Agustín Colmenares, "Fosfato de Calcio (Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>): Fórmulas, Usos y Riesgos - Lifeder." [Online]. Available: <https://www.lifeder.com/fosfato-de-calcio/>. [Accessed: 31-Jan-2019].
- [186] K. K. L. Wong, P. Thavornpattanaong, S. C. P. Cheung, Z. Sun, and J. Tu, "Effect of calcification on the mechanical stability of plaque based on a three-dimensional carotid bifurcation model," *BMC Cardiovasc. Disord.*, vol. 12, 2012.
- [187] G. Silber, M. Alizadeh, and M. Salimi, "Large deformation analysis for soft foams based on hyperelasticity," *J. Mech.*, vol. 26, no. 3, pp. 327–334, 2010.
- [188] M. C. Ghim, "Effects of Multidirectional Flow on Cultured Endothelium," no. May, 2016.
- [189] V. E. Zavala-Zendejas and E. P. Rendón-Huerta, "Alteración de la integridad de las uniones estrechas en el desarrollo del cáncer. El papel de las claudinas," *Enero-Marzo*, vol. 33, no. 1, pp. 19–29, 2008.
- [190] C. Macías, R. Villaescusa, V. Boffil, and G. Cordero, "Moléculas de adhesión endoteliales ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina en pacientes con síndrome coronario agudo," vol. 56, no. 2, pp. 137–144, 2003.
- [191] C. L. Vergara CI, Martínez BM, "Las Moléculas de adhesión y la respuesta inmune," *Biomédica*, vol. 14, pp. 172–179, 1994.
- [192] A. F. Guedes *et al.*, "Sensing adhesion forces between erythrocytes and  $\gamma$  fibrinogen, modulating fibrin clot architecture and function," *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.*, vol. 14, no. 3, pp. 909–918, 2018.
- [193] J. Fritz, A. G. Katopodis, F. Kolbinger, and D. Anselmetti, "Force-mediated kinetics of single P-selectin ligand complexes observed by atomic force microscopy," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 95, no. 21, pp. 12283–12288, 1998.
- [194] D. T. Price and J. Loscalzo, "Cellular adhesion molecules and atherogenesis," *Am. J. Med.*, vol. 107, no. 1, pp. 85–97, 1999.
- [195] D. P. McDaniel *et al.*, "The stiffness of collagen fibrils influences vascular smooth muscle cell phenotype," *Biophys. J.*, vol. 92, no. 5, pp. 1759–1769, 2007.
- [196] C. Hofsäß, E. Lindahl, and O. Edholm, "Molecular dynamics simulations of phospholipid bilayers with cholesterol," *Biophys. J.*, vol. 84, no. 4, pp. 2192–2206, 2003.



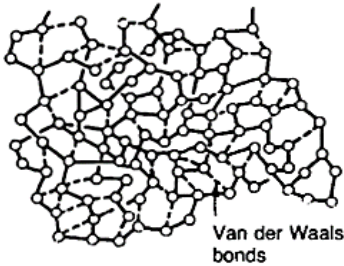
- [197] X. Zhang, S. E. Craig, H. Kirby, M. J. Humphries, and V. T. Moy, "Molecular for the dynamic strength of the integrin  $\alpha 4\beta 1$ /VCAM-1 interaction," *Biophys. J.*, vol. 87, no. 5, pp. 3470–3478, 2004.
- [198] A. J. Reininger, H. F. G. Heijnen, H. Schumann, H. M. Specht, W. Schramm, and Z. M. Ruggeri, "Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress," vol. 107, no. 9, pp. 3537–3545, 2006.
- [199] S. R. K. Vedula *et al.*, "Quantifying forces mediated by integral tight junction proteins in cell-cell adhesion," *Exp. Mech.*, vol. 49, no. 1, pp. 3–9, 2009.
- [200] F. L. M. Beckmann, H.-A. Kolb, "Atomic Force Microscopy of Peritoneal Macrophages after Particle Phagocytosis," *New York*, vol. 129, pp. 121–129, 1995.
- [201] V. M. Laurent, A. Duperray, V. Sundar Rajan, and C. Verdier, "Atomic force microscopy reveals a role for endothelial cell ICAM-1 expression in bladder cancer cell adherence," *PLoS One*, vol. 9, no. 5, pp. 1–11, 2014.
- [202] M. J. Hill and D. Sarkar, "Comparative surface energetic study of Matrigel® and collagen I interactions with endothelial cells," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 155, pp. 71–82, 2017.
- [203] K. Vijayanand, D. K. Pattanayak, T. R. Rama Mohan, and R. Banerjee, "Interpreting blood-biomaterial interactions from surface free energy and work of adhesion," *Trends Biomater. Artif. Organs*, vol. 18, no. 2, pp. 73–83, 2005.
- [204] R. A. Foty and M. S. Steinberg, "The differential adhesion hypothesis: A direct evaluation," *Differ. Adhes. hypothesis a direct Eval.*, vol. 278, no. 1, pp. 255–263, 2005.
- [205] N. Shamitko-Klingensmith, K. M. Molchanoff, K. A. Burke, G. J. Magnone, and J. Legleiter, "Mapping the mechanical properties of cholesterol-containing supported lipid bilayers with nanoscale spatial resolution," *Langmuir*, vol. 28, no. 37, pp. 13411–13422, 2012.
- [206] P. D. Ecuzzi, S. L. Ee, B. B. Hushan, and M. F. Errari, "A Theoretical Model for the Margination of Particles within Blood Vessels," vol. 33, no. 2, pp. 179–190, 2005.
- [207] E. A. Brujan, "Collapse of cavitation bubbles in blood," *Europhys. Lett.*, vol. 50, no. 2, pp. 175–181, 2000.
- [208] J. Rosina, E. Kvašňák, D. Šuta, H. Kolářová, J. Málek, and L. Krajčí, "Temperature dependence of blood surface tension," *Physiol. Res.*, vol. 56, no. SUPPL. 1, 2007.
- [209] Jianguo Ma, Sijia Guo, Di Wu, Xuecang Geng, and Xiaoning Jiang, "Design, fabrication, and characterization of a single-aperture 1.5-MHz/3-MHz dual-frequency HIFU transducer," *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 60, no. 7, pp. 1519–1529, 2013.
- [210] J. E. P. Ruiz, M. R. Madrigal, J. G. C. Lugo, and A. R. Treviño, "Modelación y simulación de la arteria aorta a partir de datos clínicos utilizando un modelo fraccional viscoelástico y el método del elemento finito," vol. 36, no. 2, pp. 211–223, 2015.
- [211] J. Vega *et al.*, "Aneurismas de la aorta torácica . Historia natural , diagnóstico y tratamiento Thoracic aortic aneurysm . Natural history , diagnosis and management," vol. 33, pp. 127–135, 2014.
- [212] R. Sanguineti, "Moléculas de adhesión." 1999.
- [213] E. Bermejo, "Plaquetas Platelets," *Hematología*, vol. 21, pp. 10–18, 2017.
- [214] J. G. White, "Electron opaque structures in human platelets: Which are or are not dense bodies?," *Platelets*, vol. 19, no. 6, pp. 455–466, 2008.
- [215] Ciencias de Joseleg, "Los glóbulos rojos." [Online]. Available: <http://cienciasdejoseleg.blogspot.com/2012/10/globulos-rojos.html>. [Accessed: 16-Nov-2018].
- [216] C. Cerutti and A. J. Ridley, "Endothelial cell-cell adhesion and signaling," *Exp. Cell Res.*, vol. 358, no. 1, pp. 31–38, 2017.

- [217] Institut für Physiologie, "Endothelial Cell Function." [Online]. Available: <https://www.medizin.uni-muenster.de/physiologieii/forschung-research/endothelial-cell-function/>. [Accessed: 16-Nov-2018].
- [218] L. Casterano, A. Oliveri del Castillo, and M. Quagliariello, "Mechanical properties of vascular smooth muscle cells in situ," *Nature*, vol. 264, pp. 161–164, 1976.
- [219] U. de Valencia, "Tejido muscular. Tejido muscular liso. Variantes especializadas." pp. 96–102.
- [220] A. R. P. Riera, "El macrófago y sus principales características." .
- [221] B. Wójciak-Stothard, A. Curtis, W. Monaghan, K. Macdonald, and C. Wilkinson, "Guidance and activation of murine macrophages by nanometric scale topography," *Exp. Cell Res.*, vol. 223, no. 2, pp. 426–435, 1996.
- [222] A. P. Acosta Gómez, "El fibroblasto: su origen, estructura, funciones y heterogeneidad dentro del periodonto," *Univ. Odontológica*, vol. 25, pp. 26–33, 2006.
- [223] Y. M. Efremov *et al.*, "Mechanical properties of fibroblasts depend on level of cancer transformation," *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.*, vol. 1843, no. 5, pp. 1013–1019, 2014.
- [224] J. Pan, S. Tristram-nagle, and J. F. Nagle, "Effect of cholesterol on structural and mechanical properties of membranes depends on lipid chain saturation," pp. 1–12, 2009.
- [225] J. Gosline, M. Lillie, E. Carrington, P. Guerette, C. Ortlepp, and K. Savage, "Elastic proteins: Biological roles and mechanical properties," *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 357, no. 1418, pp. 121–132, 2002.
- [226] S. G. Wise *et al.*, "Tropoelastin - a versatile, bioactive assembly module," vol. 10, no. 4, pp. 1532–1541, 2015.
- [227] T. R. Society and E. Sciences, "Continuum biomechanics soft biological tissues," vol. 459, no. 2029, pp. 3–46, 2013.
- [228] T. Nakahara, M. R. Dweck, N. Narula, D. Pisapia, J. Narula, and H. W. Strauss, "Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging," *JACC Cardiovasc. Imaging*, vol. 10, no. 5, pp. 582–593, 2017.
- [229] V. Cristini, *Multiscale modeling of cancer. An Integrated Experimental and Mathematical Modeling Approach*, no. c. 2010.
- [230] L. A. Fitzpatrick, A. Severson, W. D. Edwards, and R. T. Ingram, "Diffuse calcification in human coronary arteries: Association of osteopontin with atherosclerosis," *J. Clin. Invest.*, vol. 94, no. 4, pp. 1597–1604, 1994.
- [231] M. P. De Souza, F. R. Riva, N. Fernanda, and S. Pereira, "Estudo de caracterização de pós nanoestruturados de fosfato de cálcio e nanocompósitos Fosfato de Cálcio/SiO<sub>2</sub>n para aplicações biomédicas," 2014, pp. 1–13.
- [232] A. Schlenck, B. Herbeth, G. Siest, and S. Visvikis, "Characterization and quantification of serum lipoprotein subfractions by capillary isotachopheresis: relationships with lipid, apolipoprotein, and lipoprotein levels.," *J. Lipid Res.*, vol. 40, no. 11, pp. 2125–2133, 1999.

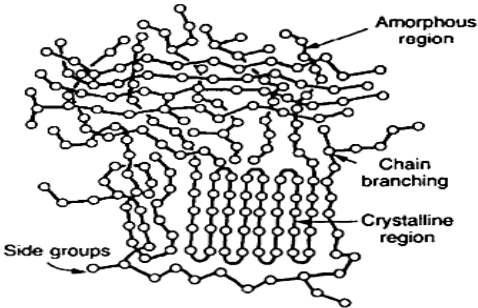
## Anexo I: Cómo se empaquetan las moléculas en polímeros



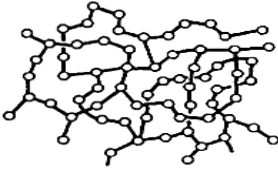
(a) A rubber above its glass-transition temperature. The structure is entirely amorphous. The chains are held together only by occasional *covalent* cross-linking



(b) A rubber below its glass-transition temperature. In addition to occasional *covalent* cross-linking the molecular groups in the polymer chains attract by Van der Waals bonding, tying the chains closely to one another.




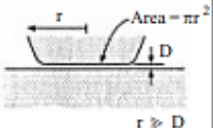
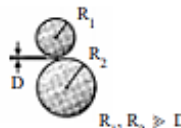
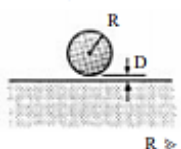
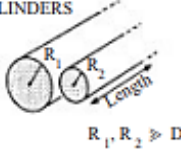
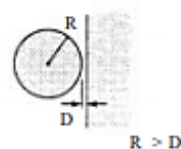
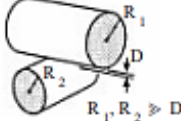
(c) Low-density polyethylene, showing both amorphous and crystalline regions



(d) A polymer (e.g. epoxy resin) where the chains are tied tightly together by frequent *covalent* cross-links

Fuente: M. F. Ashby and D. R. H. D. R. H. Jones, "Engineering Materials 1," Eng. Mater. 1, p. 53-54, 1996, [111]

## Anexo II: Potencial y fuerza de interacción entre cuerpos macroscópicos

Geometry of bodies with surfaces $D$ apart ( $D \ll R$ )		van der Waals interaction*	
		Energy, $E$	Force, $F$
Two atoms or small molecules	<p>TWO ATOMS or SMALL MOLECULES</p>  <p><math>r \gg \sigma</math></p>	$-C_{VDW}/r^6$	$-6C_{VDW}/r^7$
Two flat surfaces (per unit area)	<p>TWO FLAT SURFACES</p>  <p><math>r \gg D</math></p>	$E_0 = -A/12\pi D^2$	$-A/6\pi D^3$
Two spheres or macromolecules of radii $R_1$ and $R_2$	<p>TWO SPHERES</p>  <p><math>R_1, R_2 \gg D</math></p>	$\frac{-A}{6D} \left( \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right)$	$\frac{-A}{6D^2} \left( \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right)$ Also $F = 2\pi \left( \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right) E_0$
Sphere or macromolecule of radius $R$ near a flat surface	<p>SPHERE ON FLAT</p>  <p><math>R \gg D</math></p>	$-AR/6D$	$-AR/6D^2$ Also $F = 2\pi R E_0$
Two parallel cylinders or rods of radii $R_1$ and $R_2$ (per unit length)	<p>TWO PARALLEL CYLINDERS</p>  <p><math>R_1, R_2 \gg D</math></p>	$\frac{-A}{12\sqrt{2}D^{3/2}} \left( \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right)^{1/2}$	$\frac{-A}{8\sqrt{2}D^{5/2}} \left( \frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2} \right)^{1/2}$
Cylinder of radius $R$ near a flat surface (per unit length)	<p>CYLINDER ON FLAT</p>  <p><math>R &gt; D</math></p>	$\frac{-A\sqrt{R}}{12\sqrt{2}D^{3/2}}$	$\frac{-A\sqrt{R}}{8\sqrt{2}D^{5/2}}$
Two cylinders or filaments of radii $R_1$ and $R_2$ crossed at $90^\circ$	<p>CROSSED CYLINDERS</p>  <p><math>R_1, R_2 \gg D</math></p>	$\frac{-A\sqrt{R_1 R_2}}{6D}$	$\frac{-A\sqrt{R_1 R_2}}{6D^2}$ Also $F = 2\pi \sqrt{R_1 R_2} E_0$

Fuente: J. Israelachvili, Intermolecular and Surface Forces. 2011, [112].

## Anexo III: Tabla de las principales integrinas de la adhesión plaquetaria

Integrina	Sinónimo	Ligando	Distribución
• $\alpha 1\beta 1$	VLA-1 CD49a/CD29	Laminina Colágeno I, IV	Células B y T activadas fibroblastos, células NK, células endoteliales
• $\alpha 2\beta 1$	VLA-2 CD49b/CD29	Laminina Colágeno I, IV	Células B y T activadas cel endoteliales, plaquetas, fibroblastos, cel epiteliales,
• $\alpha 3\beta 1$	VLA-3 CD49c/CD29	Laminina Colágeno Fibronectina	Células T activadas, timocito fibroblastos, cel. de epitelio.
• $\alpha 4\beta 1$	VLA-4 CD49d/CD29	Fibronectina VCAM-1 Osteopontina	Linfocitos, monocitos, timocitos, fibroblastos, eosinófilos, músculo.
• $\alpha 5\beta 1$	VLA-5 CD49e/CD29	Fibronectina	Linfocitos, monocitos, timocitos fibroblastos, epitelio, plaquetas, células endoteliales.
• $\alpha 6\beta 1$	VLA-6 CD49f/CD29	Laminina	Leucocitos, timocitos.
• $\alpha 7\beta 1$		Laminina	Melanoma
• $\alpha 8\beta 1$			Epitelio, tejido nervioso.
• $\alpha v\beta 1$	CD51/CD29	Vitronectina Fibronectina	
• $\alpha L\beta 2$	LFA-1 CD11a/CD18	ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3	Leucocitos, timocitos células hematopoyéticas eosinófilos.
• $\alpha M\beta 2$	Mac-1 CR3 CD11b/CD18	ICAM-1 iC3b Fibrinógeno Factor X	Células mieloides células B activadas células B leucémicas células NK.
• $\alpha X\beta 2$	p150/95 CR4	iC3b Fibrinógeno	Células mieloides, células dendríticas células B activadas, células NK, células B leucémicas.
• $\alpha IIb\beta 3$	GpIIb/IIIa CD41a/CD61	Fibrinógeno Fibronectina vWF, Vitronectina Trombospondina	Plaquetas megacariocitos.
• $\alpha v\beta 3$	Recep. vitronectina CD51/CD61	Vitronectina Fibrinógeno vWF, Fibronectina Trombospondina Osteopontina Colágeno PECAM-1	Células endoteliales células B activadas monocitos melanoma.
• $\alpha 6\beta 4$	Plectina	Laminina	Células de epitelios
• $\alpha v\beta 5$		Vitronectina Fibronectina	Fibroblastos, monocitos cel. de epitelios, tumores: carcinoma, hepatoma
• $\alpha v\beta 6$		Fibronectina	Líneas celulares de carcinoma (FG-2, UCLA-P3)
• $\alpha 4\beta 7$	LPAM-1/2	Fibronectina VCAM-1 MAdCAM-1	Subpoblación de linfocitos Hemidesmosomas.
• $\alpha E\beta 7$	HML-1 M290/β7 CD103	E-cadherina	Subpoblación de linfocitos intraepiteliales, linfocitos de lamina propia
• $\alpha v\beta 8$		Laminina, Colágeno IV, Fibronectina.	Placenta

Fuente: R.-T. J. SANGUINETI AC1, "Moléculas de adhesión." 1999, [212]

## Anexo IV: Tabla de principales inmunoglobulinas IgSF

Principales moléculas de la IgSF			
IgSF	Sinónimo	Ligando	Distribución
ICAM-1	CD54	LFA-1 Mac-1 CD43	Células endoteliales, fibroblastos, monocitos, células dendríticas
ICAM-2	CD102	LFA-1	Células endoteliales, linfocitos, monocitos.
ICAM-3	CD50	LFA-1	Leucocitos, linfocitos, neutrófilos, monocitos
ICAM-4	Gp de LW	LFA-1	Glóbulos rojos.
ICAM-5	Telencefalina	LFA-1	Microglías y leucocitos del telencéfalo.
VCAM-1	CD106	VLA-4	Monocitos, células sinoviales cel. endoteliales activadas, cel. dendríticas, macrófagos.
	INCAM-110	LPAM-1	
NCAM-1	CD56	N-CAM	Neuronas, astrocitos, leucocitos células T activadas células NK.
	D2CAM	heparán sulfato	
	NKH1		
LFA-2	CD2	LFA-3	Linfocitos T y B, timocitos
	T11	CD59	
LFA-3	CD58	LFA-2	Leucocitos, eritrocitos, células endoteliales, células epiteliales fibroblastos.
PECAM-1	CD31	PECAM-1 Vitronectina	Monocitos, plaquetas, neutrófilos, células NK, células T inocentes
MADCAM-1		LPAM-1 L-Selectina	Células endoteliales, mucosas, placas de Peyer, células linfoides inmaduras, células mieloides inmadura

Fuente: R.-T. J. SANGUINETI AC1, "Moléculas de adhesión." 1999, [212]

## Anexo V: Tabla de principales selectinas

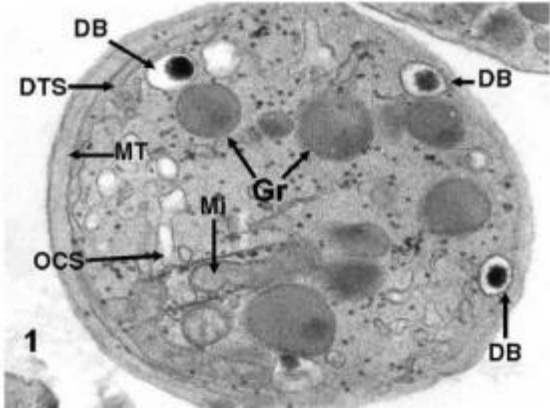
Principales Selectinas			
Selectina	Sinónimo	Ligando	Distribución
L-selectina	LECAM-1 LAM-1 MeI-14 CD62L	CD34 MAdCAM-1 GlyCAM-1 sLex (CD15)	Leucocitos
E-selectina	LECAM-2 ELAM-1 CD62E	sLex (CD15) sLeA CLA	Endotelio vascular
P-selectina	LECAM-3 PADGEM GMP-140 CD62P	sLex (CD15) PSGL-1	Endotelio vascular activados, plaquetas

Fuente: R.-T. J. SANGUINETI AC1, "Moléculas de adhesión." 1999, [212]

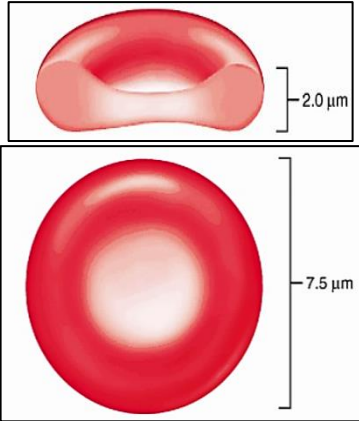
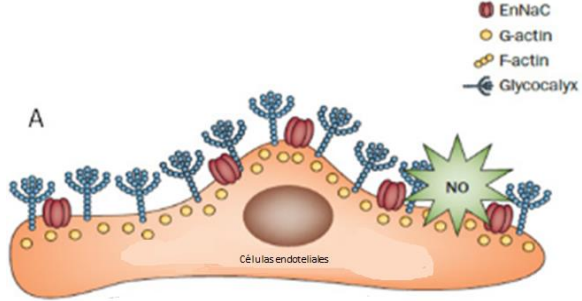
## Anexo VI: Características de elementos seleccionados del modelo de arterial

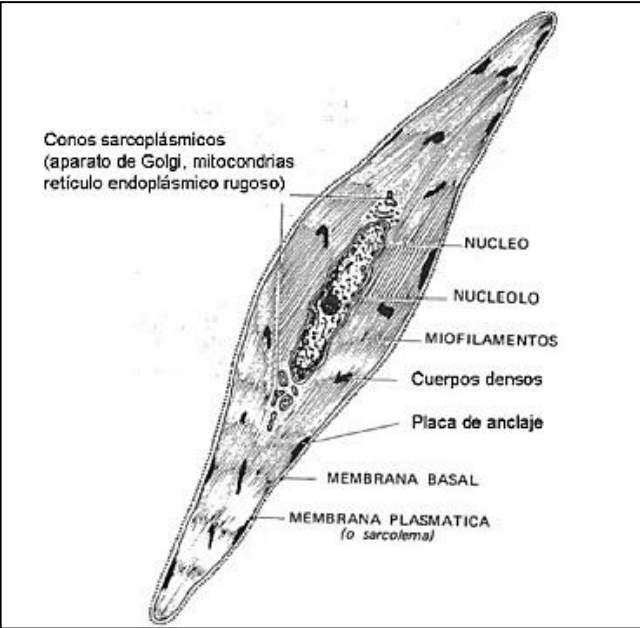
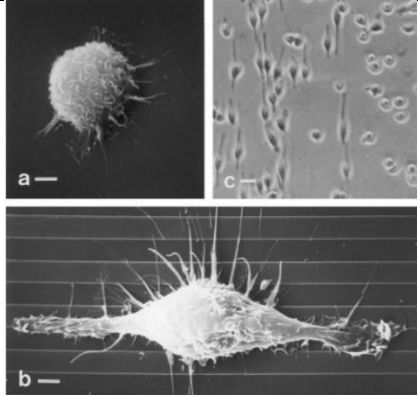
En la siguiente tabla se describen las características de los integrantes seleccionados en esta tesis involucrados en el proceso degenerativo de la aterosclerosis. Se enlistan once elementos de los cuales se proporciona la abreviatura propuesta, la ubicación general de los elementos; ya sea en el interior de las arterias o en el torrente sanguíneo, sus características particulares y la imagen descriptiva de su geometría.

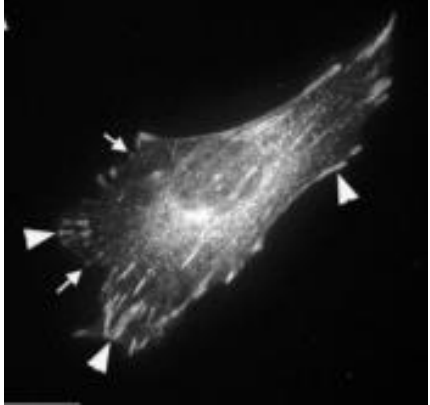
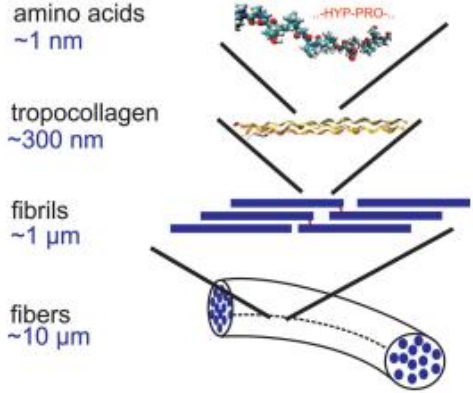
Características de los principales elementos que involucrados en la aterogénesis

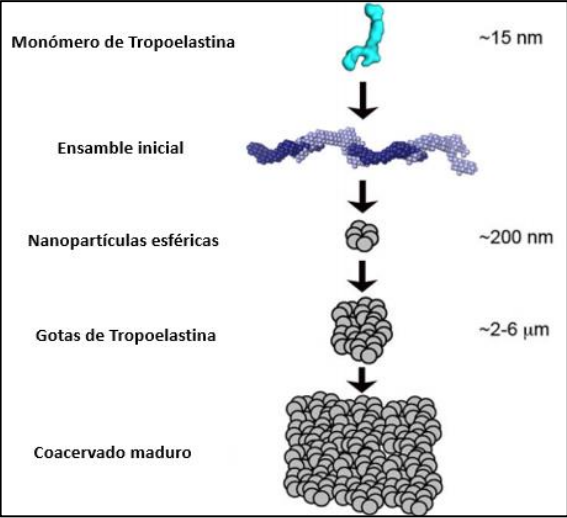
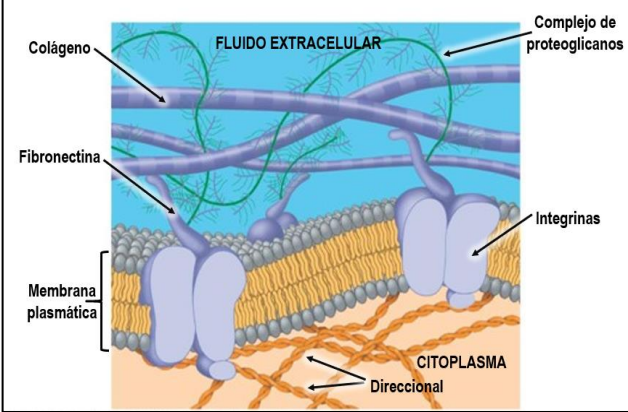
No	Elemento	Ubicación	Características	Representación ilustrativa
1	Plaquetas	Pla Torrente sanguíneo y formación de trombo	Las plaquetas (Pla) son células grandes (0,5 a 2,5 $\mu\text{m}$ de diámetro), con un núcleo altamente poliploide y un citoplasma subdividido por capas de membranas onduladas. Circulan en la sangre en forma de disco biconvexo) con un volumen de 7 a 9fl y 10pg de peso. Poseen carga eléctrica negativa en su superficie. Junto a los eritrocitos y leucocitos constituyen los elementos macroscópicos de la sangre y son los encargados de contener heridas por medio de la formación de coágulos [156], [213].	 <p>Imagen de una plaqueta humana en reposo, que revela muchos gránulos (Gr), varios gránulos densos (DB o cuerpos densos), el sistema canalicular abierto (OCS) y el sistema tubular denso (DTS). La imagen también muestra glucógeno (Gly), algunas mitocondrias (Mi) y microtúbulos (MT), [214].</p>

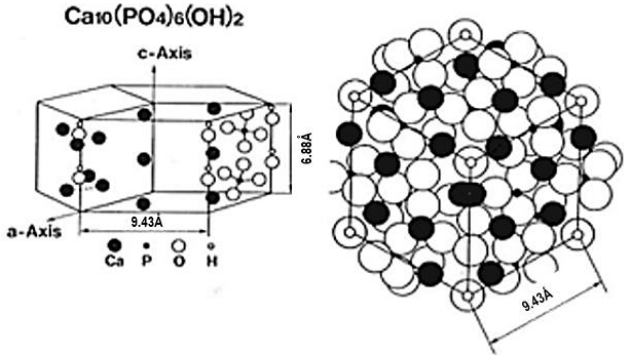
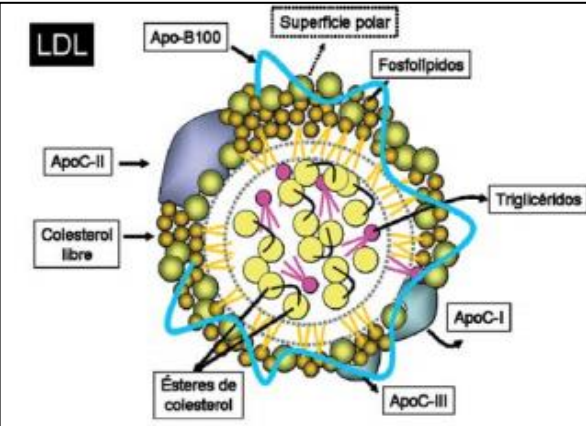


2	Glóbulos Rojos	GR	Torrente sanguíneo y formación de trombo	<p>Los eritrocitos o glóbulos rojos (GR) son células sin núcleo, de un tamaño aproximado de entre 7-9 <math>\mu\text{m}</math>. Su principal función consiste en el transporte del oxígeno y del ácido carbónico. Los eritrocitos en su estado fisiológico normal tienen forma de discos bicóncavos y también contribuyen a la formación de coágulos. Son tan elásticos que pueden atravesar los micro vasos de las extremidades del cuerpo humano, [158].</p>	 <p>Forma de un glóbulo rojo, "arriba, vista lateral" muestra la forma aplanada en forma de moneda con una región central deprimida en forma de dona. "Abajo, vista frontal", [215].</p>
3	Células endoteliales	CE	Endotelio	<p>La célula endotelial (CE) es generalmente plana, pero también puede ser cuboide, su grosor varía entre 0,1<math>\mu\text{m}</math> en los capilares y arterias aórticas 10<math>\mu\text{m}</math>, [36]. Las células endoteliales alinean los vasos sanguíneos y proporcionan una interfaz dinámica entre la sangre y los tejidos. Se remodelan para permitir que leucocitos, líquidos y moléculas pequeñas entren en los tejidos durante la inflamación y las infecciones [216].</p>	 <p>Célula endotelial y mecanorreceptores [217].</p>

4	Células musculares lisas	CML	Túnica íntima y media	<p>Las células musculares (CML) se encargan de la formación y aglutinamiento del tejido muscular, tiene una gran variedad de tamaños dependiendo del tejido en el que se encuentren. Son células en forma huso en su forma relajada con una longitud aproximadamente 65µm y diámetro 4µm, [218]. Tiene núcleo situado en la posición central de la célula. Es alargada siguiendo el eje longitudinal de la célula y de extremos redondeados. Las células tienen un citoplasma muy eosinófilo con hemoxilina-eosina, que genera la apariencia de estrias longitudinales, [219].</p>	 <p>Conos sarcoplásmicos (aparato de Golgi, mitocondrias retículo endoplásmico rugoso)</p> <p>MEMBRANA PLASMÁTICA (o sarcolema)</p> <p>MEMBRANA BASAL</p> <p>Placa de anclaje</p> <p>Cuerpos densos</p> <p>MIOFILAMENTOS</p> <p>NUCLEOLO</p> <p>NUCLEO</p> <p>Esquema de una célula muscular lisa, [219].</p>
5	Macrófagos	Mac	Túnica íntima	<p>El macrófago (Mac) es un tipo de célula especializada, dentro de los glóbulos blancos, cuyo diámetro oscila entre 25-50µm. Su núcleo es grande, único y central. Secretan moléculas que amplifican la respuesta inmunitaria específica, controlan la inflamación, contribuyen a la reparación del daño tisular eliminando tejido muerto y dañado y asisten en el proceso de restauración. Los macrófagos inmaduros se llaman monocitos y los maduros, en el tejido conectivo, histiocitos [220].</p>	 <p>(a) Macrófago en relajamiento en un sustrato de sílice fundida simple. (barra, 5 mm); (b) Macrófagos bien distribuidos con numerosos microvilos (c) Macrófago extendido en el sustrato liso y estriado [221].</p>

6	Fibroblastos	Fb	Túnica íntima y trombo	<p>Los fibroblastos (FB) constituyen el componente principal de los tejidos conectivos del cuerpo, se encarga de la producción y regulación de la sustancia fundamental de la MEC y es capaz de regular el flujo de fibras de colágeno y elastina, [222].</p>	 <p>Fibroblastos no transformados, imágenes obtenidas después de la tinción fluorescente para actina F, barra de escala, 20 <math>\mu</math>m, [223].</p>
7	Colágeno	Col	Túnica íntima y trombo	<p>El colesterol es un componente importante de las membranas celulares de los mamíferos y forma los andamios en donde estos se sostiene junto con la elastina y otras proteínas, [224]. En la actualidad se han clasificados 221 tipos diferentes de moléculas de colágeno que tiene diferentes propiedades mecánicas entre si dependido de la formación y arreglo de sus aminoácidos fundamentales, [174].</p>	 <p>Vista esquemática de algunas de las características jerárquicas del colágeno, que van desde la formación de aminoácidos a nanoescala, hasta las fibras de colágeno con longitudes del orden de 10m, [175].</p>

8	Elastina	Elas	Túnica íntima y trombo	<p>La elastina funciona en asociación con colágeno en tejidos conectivos de vertebrados en los que se requiere una elasticidad suave y reversible (por ejemplo, en la piel y en el cartilago elástico). Además, la elastina es un componente principal de las arterias, donde su elasticidad y capacidad para almacenar energía de deformación elástica permite a las arterias suavizar el flujo pulsátil de sangre del corazón, disminuir la presión sanguínea máxima y el trabajo mecánico del corazón y mantener una flujo constante de sangre a través de los tejidos, [225].</p>	 <p><b>Monómero de Tropoelastina</b> ~15 nm</p> <p><b>Ensamble inicial</b></p> <p><b>Nanopartículas esféricas</b> ~200 nm</p> <p><b>Gotas de Tropoelastina</b> ~2-6 μm</p> <p><b>Coacervado maduro</b></p> <p>El ensamblaje en T de un único monómero de tropo-elastina a través de etapas definidas, da como resultado intermedios cada vez más sofisticados, [226].</p>
9	Matriz extracelular	MEC	Interior de los tejidos	<p>La matriz extracelular (MEC) cumple muchas funciones: le otorga fuerza y resistencia a un tejido y, por lo tanto, mantiene su forma; sirve como un andamiaje biológicamente activo en el que las células pueden migrar o adherirse; Ayuda a regular el fenotipo de las células; sirve como un ancla para muchas sustancias, incluidos los factores de crecimiento, proteasas e inhibidores de los mismos; y finalmente, proporciona un ambiente acuoso para la difusión de nutrientes, iones, hormonas y metabolitos entre la célula y la red capilar. Por lo tanto, en muchos aspectos, es el MEC el que regula la forma de la celda, la orientación, el movimiento y la función general, [227].</p>	 <p><b>Colágeno</b></p> <p><b>FLUIDO EXTRACELULAR</b></p> <p><b>Complejo de proteoglicanos</b></p> <p><b>Fibronectina</b></p> <p><b>Integrinas</b></p> <p><b>Membrana plasmática</b></p> <p><b>CITOPLASMA</b></p> <p><b>Direccional</b></p> <p>Representación de MEC, Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings</p>

10	Calcio	Cal	Espacio extracelular	<p>La calcificación de la íntima se asemeja a la formación de hueso endocondral en los huesos largos (metaplasia del cartilago), comienza dentro del núcleo necrótico del ateroma. Las vesículas extracelulares son liberadas por macrófagos muertos y moribundos y células musculares lisas (CML). Estas vesículas proporcionan el andamiaje para el inicio de la calcificación. Se pierde el control de la concentración local de calcio y fosfato. En el caso del fosfato, por ejemplo, las enzimas como la fosfatasa alcalina, la adenosina trifosfatasa y las especies de oxígeno reactivo crean fosfato libre a partir de la descomposición de las moléculas más grandes. Finalmente, la concentración local de calcio y fosfato libres en los autofagosomas alcanza una concentración suficiente para permitir la formación de cristales de fosfato de calcio, [228]. Las células que abandonan el estado necrótico entran irreversiblemente en el estado de restos calcificados, [229]. La calcificación identificada en placas de ateroma es idéntica a la hidroxiapatita (Calo [P04] 6OH12), el principal componente inorgánico del hueso, [230].</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Arreglo atómico de la hidroxiapatita, [231].</b></p>
11	Cristales de colesterol	LDL	Espacio extracelular	<p>Las lipoproteínas de baja densidad, también conocidas como LDL se encuentran en la sangre de los seres humanos, contienen un núcleo central que comprende triacilglicerol y ésteres de colesterol, y una monocapa de superficie que contiene fosfolípidos, colesterol libre y apolipoproteína B-100 (apoB-100) como un componente principal de las proteínas, [169]. Las LDL forman parte de la membrana de varias células, incluidas las CML que en el proceso inflamatorio de la aterosclerosis se dividen para crear nuevas células por lo que existe una mayor expresión de proteínas receptoras de LDL expresadas desde las CML hasta la superficie endotelial, para la infiltración de estas partículas, [232].</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Esquema gráfico de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Principales componentes proteínicos y lipídicos. Apo: apolipoproteína, [66].</b></p>